

Aus dem  
CharitéCentrum für Chirurgische Medizin  
Klinik für Chirurgie  
Direktor Prof. Dr. Johann Pratschke

## **Habilitationsschrift**

### **Therapie und Prophylaxe der viralen Hepatitis nach Lebertransplantation**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Chirurgie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Eva Maria Dobrindt**

Eingereicht:	November/2020
Dekan:	Prof. Dr. med. Axel Radlach Pries
1. Gutachter:	Prof. Dr. med. Daniel Seehofer, Leipzig
2. Gutachter:	Prof. Dr. med. Hans J. Schlitt, Regensburg

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>4</b>
1.1. <i>Epidemiologie der viralen Hepatitiden.....</i>	4
1.2. <i>Klinische Besonderheiten der Viralen Hepatitis .....</i>	4
1.3. <i>Hepatitis-Therapie und die Rolle der Lebertransplantation.....</i>	6
1.4. <i>Immunsuppression und die virale Hepatitis.....</i>	7
1.5. <i>Virale Rekurrenz und Prophylaxe nach Lebertransplantation – Hepatitis B .....</i>	8
1.5. <i>Virale Rekurrenz und Prophylaxe nach Lebertransplantation – Hepatitis C .....</i>	8
1.6. <i>Fragestellung .....</i>	10
<b>2. Eigene Arbeiten .....</b>	<b>12</b>
2.1. <i>Lebertransplantation bei Hepatitis-B-Patienten.....</i>	12
2.1.1. <i>30-jährigen Erfahrung in Hinblick auf Rekurrenz und Prophylaxe .....</i>	12
2.1.2. <i>Die Rolle von Hepatitis-B-Immunglobulin als Prophylaxe.....</i>	25
2.2. <i>Lebertransplantation bei Hepatitis-C-Patienten.....</i>	35
2.2.1. <i>Die Besonderheit der Elimination des HCV-Genotyp 3.....</i>	35
2.2.2. <i>Antivirale Therapie und der Einfluss auf Histologie, Nierenfunktion und Diabetes .....</i>	44
2.2.3. <i>Die Rolle von Ribavirin in Kombination mit Sofosbuvir/Ledipasvir als antivirale Therapie .....</i>	55
<b>3. Diskussion.....</b>	<b>65</b>
3.1. <i>Das Risiko einer HBV-Reinfektion und die assoziierten Komplikationen.....</i>	65
3.2. <i>Die Modernisierung der HBV-Prophylaxe .....</i>	66
3.3. <i>HCV-Reinfektion und assoziierte Komplikationen.....</i>	68
3.4. <i>Sonderstellung des HCV Genotyp 3.....</i>	70
3.5. <i>Ribavirin zu Zeiten moderner direkt wirksamen antiviralen Substanzen .....</i>	71
3.6 <i>Die moderne Therapie der HCV-Rekurrenz .....</i>	72
<b>4. Zusammenfassung .....</b>	<b>74</b>
<b>5. Literaturangaben .....</b>	<b>76</b>
<b>6. Danksagung .....</b>	<b>86</b>
<b>7. Erklärung .....</b>	<b>87</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Anti-HBC	Hepatitis-B-core-Antikörper
DAA	direkt wirksame, antivirale Substanzen
DNA	Desoxyribonukleinsäure
HBe-Ag	Hbe-Antigen
HBs-Ag	HBs-Antigen
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
HDV	Hepatitis D Virus
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
mTor	mammalian target of rapamycin
NUC	Nukleos(t)id-Analoga
RNA	Ribonukleinsäure
SVR	dauerhafte Viruselimination/sustained virological response

# 1. Einleitung

## 1.1. Epidemiologie der viralen Hepatitiden

Die klassische virale Hepatitis wird im Wesentlichen durch die Hepatitisviren A bis E hervorgerufen, während die nicht-klassische Erscheinungsformen im Rahmen von viralen Infektionen mit beispielsweise dem Epstein-Barr-Virus, dem Cytomegalievirus und vielen anderen auftreten. Als Indikation zur Lebertransplantation spielen jedoch nur die Infektionen mit dem Hepatitis B Virus (HBV) und dem Hepatitis C Virus (HCV) eine wesentliche Rolle.

Die Hepatitis B zählt weltweit zu einer der häufigsten Infektionskrankheiten. Laut der Weltgesundheitsorganisation waren im Jahr 2015 257 Millionen Menschen betroffen, was 3,5% der gesamten Weltbevölkerung entsprach. 2,7 Millionen Menschen litten gleichzeitig an einer Infektion durch das Hepatitis D Virus (HDV). In den afrikanischen und west-pazifischen Regionen lag der Anteil der von HBV Betroffenen deutlich höher bei 68% [1]. Im Gegensatz dazu zählt Deutschland zu den Ländern mit einer sehr geringen HBV-Prävalenz von 0,3% in der Allgemeinbevölkerung. Dennoch existieren auch hier bestimmte Risikogruppen mit einer deutlich höheren Prävalenz für Hepatitis B wie beispielsweise Personen mit Migrationshintergrund oder chronischem intravenösen Drogenabusus [2-5].

Im Vergleich zur HBV-Infektion kommt die Hepatitis C weltweit etwas seltener vor und betraf 2015 mit 71 Mio. weltweit einen Bevölkerungsanteil von ca. 1% [1]. Im Gegensatz zur Hepatitis B liegt die HCV-Prävalenz in den europäischen und ost-mediterranen Regionen höher [1]. In Deutschland weisen 0,3% der Allgemeinbevölkerung einen positiven HCV-Antikörper (Anti-HCV) auf, was einen Kontakt mit dem HCV voraussetzt, und analog zur Hepatitis B liegt die Prävalenz in den genannten Risikogruppen ebenfalls deutlich höher [2,4,5].

## 1.2. Klinische Besonderheiten der Viralen Hepatitis

Durch die virale Infektion kommt es über eine zellvermittelte Immunantwort zum Untergang von Hepatozyten [6-8]. Der Untergang der Hepatozyten führt zur gesteigerten Transaminasenaktivität im Serum und die Inflammation über die Zeit zum fibrotischen Umbau und der Entwicklung einer Leberzirrhose [6,9]. Die virale Hepatitis lässt sich nach dem klinischen Bild in eine akute und chronisch-persistierende Form unterteilen. Die chronische Verlaufsform ist definiert durch einen länger als 6 Monate dauernden Erkrankungszeitraum und wird durch die Hepatitisviren B, C und D verursacht [6,10]. Das HDV ist Satellitenvirus des HBV und tritt lediglich als Co-Infektion mit einer Hepatitis B in Erscheinung, da das viroid-ähnliche Genom zwar selbstständig repliziert, aber die HBV-Hüllenproteine für die Morphogenese, Infektiosität und Freisetzung benötigt [6,11,12]. Hingegen sind das HBV und

HCV eigenständige Viren, die als hepatotropes DNA-Virus (HBV) und RNA-Virus (HCV) eine T-Zell-vermittelte zytotoxische Immunantwort hervorrufen [6-8]. Im Falle des HBV kann es in Abhängigkeit des patientenindividuellen Immunstatus insbesondere bei immunschwachen Betroffenen zu einer hohen Virusreplikation kommen, während bei effizienter Immunabwehr der Ausbruch deutlich verzögert sein kann [6]. Die klinische Ausprägung der Hepatitis B ist somit hochvariabel und reicht von einer asymptomatischen Verlaufsform über das akute und chronische Bild bis hin zur fulminanten Hepatitis B mit einem akuten Leberversagen [6,9]. Der Großteil der HBV-Infektionen bei immunkompetenten Erwachsenen heilt mit 90% spontan aus, während ca. 90% der Infektionen im Kindesalter und bei eingeschränktem Immunstatus eine chronische Verlaufsform mit persistierendem HbsAg entwickeln [6,9]. Die Ausheilung ist definiert durch eine stattgehabte Serokonversion und nicht mehr nachweisbares HbsAg [6]. Doch kommt es trotz dem nicht mehr nachweisbaren HbsAg zu der Persistenzform (cccDNA) des HBV, sodass unter bestimmten Umständen wie beispielsweise einer deutlichen Immunsuppression eine Reaktivierung möglich ist [6,13]. Die chronische Hepatitis B wird definiert durch die Persistenz von HbsAG mit biochemisch und/oder histologisch nachweisbaren Leberzellschädigung [6]. Abgegrenzt werden hierzu Patienten einem chronischen hoch- oder niedrig-virämischen HbsAg-Trägerstatus ohne nachweisbare Leberzellschädigung, die diese insbesondere bei einem niedrig-virämische HbsAg-Trägerstatus im klinischen Verlauf dennoch entwickeln können [6]. Entscheidend als unabhängiger Risikofaktor für die Ausprägung einer HBV-assoziierten Leberzirrhose und eines hepatozelluläres Karzinoms (HCC) ist eine hohe Viruslast [6,14-17]. Als Sonderform existieren mit einer Prävalenz von 1,4-2,2% in Deutschland die chronische Hepatitis B mit einem „Anti-HBs-only-Status“ und gehäuft bei Patienten mit einer HIV- und HCV-Infektion oder kryptogenen Zirrhose die okkulte Form mit negativem HbsAg und positivem DNA-Nachweis. Beide Varianten steigern das Risiko der Infektionsübertragung im Rahmen von Blut, Gewebe- und Organspende [6,18-27].

Die klinische Ausprägung der HCV ist neben der Dauer des Infektionsgeschehens und individuellen genetischen Faktoren ebenfalls stark vom virologischen Genotyp abhängig [28]. Es existieren bislang 7 bekannte Genotypen und 67 Subtypen, wobei der Genotyp 1 mit 46% weltweit am häufigste vorkommt [29,30]. Im Gegensatz zur Hepatitis B besteht bei HCV-Erkrankten nur in ca. 30% die Chance auf eine spontane Heilung. In 70% der Fälle verläuft die Erkrankung chronisch mit einem 30%igem Risiko für die Ausprägung einer Leberzirrhose und

einer jährlichen Inzidenz für die Ausprägung eines HCC von 5% [8,28]. Schätzungen vermuten, dass 35% der Leberzirrhosen und 32% der HCCs in Europa auf HCV zurückzuführen sind [10,31]. Die virale Infektion aktiviert die hepatischen Sternzellen, die maßgeblich an der Synthese der extrazellulären Matrix (ECM) beteiligt sind und diese durch die Aktivierung vermehrt im Interstitium ablagern [32-36]. Somit akkumulieren vermehrt Kollagene und es kommt durch die gestörte Fibrogenese und Fibrolyse über die Jahre hinweg zur Ausbildung einer Fibrose [28,37].

### 1.3. Hepatitis-Therapie und die Rolle der Lebertransplantation

Die akute HBV-Infektion weist eine hohe Spontanheilungsrate auf und bedarf meist nur einer supportiven Therapie. Jedoch sollte bei fulminanten Verläufen stets die Indikation zur antiviralen Behandlung überprüft werden und eine frühzeitige Vorstellung in einem Transplantationszentrum erfolgen, um bei einem akuten HBV-assoziierten Leberversagen entsprechend reagieren zu können. Im Gegensatz zum akuten Verlauf erfordert die chronische Hepatitis B eine spezifischere, antivirale Behandlung mittels (pegyliertem) Interferon  $\alpha$  oder einem hochpotenten Nukleos(t)id-Analogon (NUC) in Abhängigkeit des Levels an HBV-DNA im Serum, der Leberfunktionsstörung gemessen an der Höhe der Alanin-Aminotransferase (ALT) und der Schwere der Lebererkrankung in Hinblick auf eine bereits vorliegende Fibrose oder Zirrhose des Organs [38]. Patienten mit einer dekompensierten Leberzirrhose sollten kritisch in Hinblick auf eine Indikation zur Lebertransplantation evaluiert werden [38,39].

Die Behandlung der Hepatitis C hat sich mit der Etablierung moderner, direkt antiviral wirksamer Substanzen seit 2011 deutlich verändert. Die Heilungsrate der herkömmlichen Therapie mit (pegyliertem) Interferon  $\alpha$  und Ribavirin lag nur bei ca. 30-40% in Abhängigkeit des Genotyps und des Vorhandenseins einer Leberzirrhose [40-45]. Auf Grund der Aggressivität, mit der die HCV-Erkrankung das Leberparenchym beeinflusst und dieses umbildet, stellte die HCV-assoziierte Leberzirrhose mit und ohne begleitendem Leberzellkarzinom lange eine der Hauptindikationen zur Lebertransplantation dar [46]. Mit der Einführung von Telaprevir 2011, einem Proteaseinhibitor der ersten Generation, und dem NS5B-Inhibitor Sofosbuvir 2014 standen die Ersten einer Reihe neuer potenter Medikamente zur Verfügung, sodass die Hepatitis C nun in bis zu 100% in Abhängigkeit des Genotyps zur Ausheilung gebracht werden kann [41,47-50]. Wie sich der Anteil der HCV-Patienten, die eine Lebertransplantation benötigen werden, in Zukunft entwickelt, wird sich im Verlauf der

nächsten Jahre erst zeigen. Aktuell erfolgt im klinischen Alltag jedoch nur noch selten die Listung zur Lebertransplantation auf Grund einer unbehandelten Hepatitis C.

#### 1.4. Immunsuppression und die virale Hepatitis

Sowohl die Hepatitis B wie auch die Hepatitis C zeigen bei immunkompromittierten Patienten einen deutlich progressiveren klinischen Verlauf [6,9,51-54]. Nach erfolgter Lebertransplantation ist zur Verhinderung einer akuten Rejektion eine iatrogene Immunsuppression zwangsläufig notwendig. Histopathologisch lässt sich die akute Rejektion kaum von einer Reinfektion unterscheiden, sodass ihre Behandlung, die in der Regel mit Glukokortikoiden erfolgt, bedachtsam gewählt werden sollte, um eine kortikoid-induzierte Verschlechterung der Fibrose zu vermeiden [55-56]. Glukokortikoide hemmen die Gentranskription von mehreren Zytokinen sowie die Funktion von B- und T-Zellen, Makrophagen und Granulozyten und steigern aber auch bei HCV- und HBV-Erkrankten die Virämie und den fibrotischen Umbau eines infizierten Transplantats [55,57,58].

Die Langzeit-Immunsuppression nach Lebertransplantation erfolgt in der Regel heutzutage hauptsächlich mit Calcineurininhibitoren, Mycophenolat-Mofetil oder mTor-Inhibitoren. Die Calcineurininhibitoren bilden mit Tacrolimus und Cyclosporin A häufig die Basis. Cyclosporin A hemmt über den Cyclophillinweg nicht nur die Proliferation zytotoxischer T-Zellen, sondern auch die HCV-Polymerase und besitzt somit im Gegensatz zu Tacrolimus ein gewisses antivirales Potential gegenüber Hepatitis C [59]. Tacrolimus und Cyclosporin A hemmen den Eintritt von HBV in die Hepatozyten über die Blockade des HBV-Rezeptors [60]. Mycophenolat-Mofetil beeinflusst über eine Hemmung der Guanin-Neubildung die DNA-Synthese und hat somit sowohl ein immunsuppressives wie auch antivirales Wirkspektrum, wobei der Einfluss auf die HBV-Replikation nicht eindeutig bestätigt werden konnte [61-63]. mTor-Inhibitoren hemmen die Interleukin-2-abhängige Proliferation über den „mammalian target for rapamycin“-Pathway und können die Fibrogenese verlangsamen [64-66]. Der „mammalian target for rapamycin“-Pathway ist ebenfalls bei viralen Hepatitiden aktiviert, sodass Grund zur Annahme besteht, dass über verschiedene Mechanismen einerseits zwar die HCV-Replikation reguliert, jedoch die HBV-Replikation gesteigert wird [64-66].

Die adäquate Einstellung der Immunsuppression erfordert somit eine diffizile Balance zwischen der Rejektions- und Reinfektionsprophylaxe, um weder eine Rejektion bei zu niedriger Dosis als eine virale Reinfektion bei zu hoher Medikation zu riskieren.

### 1.5. Virale Rekurrenz und Prophylaxe nach Lebertransplantation – Hepatitis B

In den 80ziger Jahren galt die Hepatitis B als relative Kontraindikation zur Lebertransplantation, da die Reinfektionsrate mangels adäquater Prophylaxe bei nahezu 100% lag. Die hiermit verbundenen zahlreichen HBV-assoziierten Komplikationen schränkten die Prognose und das Überleben nach der Transplantation deutlich ein [67-72]. Auf Grund mangelnder antiviraler Therapieoptionen und der notwendigen Immunsuppression kam es zu einer gesteigerten Virusreplikation [67,70,73]. Das Überleben konnte erst mit der Einführung von HBV-Immunglobulin (HBIG), einem polyklonalen Antikörper gegen HBV, der Entwicklung von antiviralen Medikamenten, den NUCs Lamivudin, Famciclovir und Adefovir sowie später Entecavir und Tenofovir, verbessert werden [67,70,74,75]. Während der letzten 30 Jahren wurden zahlreiche Strategien zur optimalen Prophylaxe einer HBV-Reinfektion nach Lebertransplantation evaluiert und entwickelt [67]. Historisch erfolgte zunächst die Monotherapie mit HBIG, später die Kombinationstherapie aus HBIG mit modernen NUCs und zuletzt wurde das kontrollierte Absetzen von HBIG bzw. HBIG-freie Regime diskutiert. Das alleinige Verabreichen von HBIG führte initial zu einer Reinfektionsrate von bis zu 60%, da HBV die Fähigkeit besitzt, sich zu verändern und bestimmte Varianten mit Escape-Mechanismen zu bilden [67,68,76-78]. Dieser Effekt kann durch die gleichzeitige Gabe eines NUC vermindert werden, da hierbei die Replikation des Virus durch die verhinderte Synthese der notwendigen reversen Transkriptase unterdrückt wird [72]. Eine Kombinationstherapie aus NUC und HBIG senkt das Reinfektionsrisiko unter 10% und steigert somit das Überleben auf über 75% innerhalb der ersten 5 Jahre nach erfolgter Lebertransplantation [67,72,79-81]. Dennoch kann es gerade in der Langzeitanwendung der antiviralen Medikamente auf Grund vermehrte Resistenzbildung durch virale Mutationen zu einer geringeren Effektivität kommen [67,69,82,83]. Um die HBV-Reinfektion und das damit verbundene Risiko eines Transplantatverlustes durch die Entwicklung einer Transplantatfibrose oder -zirrhose zu verhindern, bestand weiterhin die Notwendigkeit der kontinuierlichen Optimierung der antiviralen Prophylaxe sowie die Umstellung auf eher hoch-potente NUCs, die mit der Zeit entwickelt wurden [67,68,78,70,83-86].

### 1.5. Virale Rekurrenz und Prophylaxe nach Lebertransplantation – Hepatitis C

Auch die HCV-Reinfektion nach Lebertransplantation führt zu gravierenden Transplantatfunktionsstörungen, Transplantatzirrhose und im schlimmsten Fall zum neuerlichen Organverlust [41,87,88]. Das Virus überdauert die Transplantation im extrahepatischen lymphatischen Gewebe. Im Vergleich zu immunkompetenten Patienten

bilden Patienten nach Lebertransplantation bei einer HCV-Reinfektion deutlich schneller eine Zirrhose aus. Ca. 20% innerhalb der ersten 5 Jahre sind hiervon betroffen [87,89-91]. Ohne adäquate Prophylaxe liegt die Reinfektionsrate bei nahezu 100% [67]. Verschiedene Studien zeigten eine dauerhafte Viruselimination (sustained virological response (SVR)) bis zu 30% für eine antivirale Kombinationstherapie aus Interferon  $\alpha$  und Ribavirin und bis zu 45% für die Verwendung von pegyliertem Interferon  $\alpha$  und Ribavirin [87,92-100]. Zu den geringen Erfolgschancen kommt hinzu, dass lebertransplantierte Patienten im Vergleich zu immunkompetenten Patienten schwieriger mit Interferon zu behandeln sind, da sich die Nebenwirkungen deutlich gravierender darstellen [41,101]. Mit der Einführung der direkt wirksamen antiviralen Substanzen (DAA) nach 2011 und insbesondere nach 2014 mit der zweiten Generation der Proteaseinhibitoren und Polymeraseinhibitoren wurde die Behandlung der HCV-Reinfektion deutlich einfacher [41]. Entscheidend für die Initiierung einer antiviralen Therapie mit DAAs ist der virale Genotyp und das Stadium der Fibrose [41]. Seit 2011 wurden verschiedenste moderne antivirale Substanzen zugelassen. Boceprevir und Telaprevir (beide NS3/NS4A Proteaseinhibitoren) in Kombination mit pegyliertem Interferon  $\alpha$  und Ribavirin erwirkten eine SVR von bis zu 72% bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion [41,101-105]. 2013 erfolgte die Zulassung der ersten pangénomischen Substanz Sofosbuvir (einem NS5B Inhibitor) und Simeprevir (einem NS3/4A Protease Inhibitor), die mit oder ohne pegyliertem Interferon  $\alpha$  und/oder Ribavirin eine SVR zwischen 82% und 97% erreichten [41,102]. Daclatasvir ebenfalls wirksam gegen alle Genotypen folgte 2014 [41,103,106]. Weitere Substanzen wurden bis heute zugelassen, wie beispielsweise Ledipasvir, Velpatasvir und mehrere Kombinationspräparate, sodass die HCV-Behandlung mit einer SVR über 90% heutzutage als revolutioniert gilt [107]. Dies wird sich zum einen in der Indikationsstellung zur Lebertransplantation zeigen, da durch die verbesserte HCV-Behandlung der Progress der chronischen HCV-Infektion mit Ausbildung einer Leberfibrose und -zirrhose rechtzeitig aufgehalten und die Transplantation unter Umständen vermieden werden kann. Zum anderen besteht die Möglichkeit, da im Gegensatz zur Hepatitis B keine Möglichkeit einer post-transplant HCV-Prophylaxe besteht, bereits transplantierte Patienten bei einer HCV-Reinfektion adäquat zu behandeln.

Zu Beginn dieser neuen Ära stellte jedoch insbesondere die Kohorte der lebertransplantierten Patienten und ihre antivirale Behandlung eine gesonderte Gruppe dar, für die wenige öffentlich zugängliche Daten existierten. Die meisten Patienten waren nicht therapienaiv,

litten bereits an einer neuerlichen Leberfibrose oder -zirrhose und wiesen Begleiterscheinungen der jahrelangen immunsuppressiven Therapie auf, wie beispielsweise eine chronische Niereninsuffizienz oder Anämie [41]. Somit erfolgte die Therapie dieser Patienten häufig nach entsprechend gesonderter und ausführlicher Aufklärung, da beispielsweise zum Zeitpunkt der Behandlung noch keine ausführlichen Anwendungsdaten für eingeschränkte Nierenfunktion vorlagen, jedoch die Zeit auf Grund der negativen Auswirkung der viralen Rekurrenz auf das Transplantat drängte.

### 1.6. Fragestellung

Das Berliner Zentrum blickt auf eine 30-jährige Erfahrung in der Behandlung von Patienten nach viral-assoziiertes Lebererkrankung zurück. Mit der zunehmenden Evidenz und verbesserten Studienlage zur Anwendung neuer antiviral wirksamen Medikamente bei nicht-transplantierten Patienten wurde die Frage und der Wunsch nach adäquater Behandlung von lebertransplantierten Patienten über die Jahre immer stärker. Die durch HBV- oder HCV-Reinfektion bedingten Komplikationen galt es entsprechend der jeweils aktuellen Leitlinien und Möglichkeiten zu vermeiden, um die Prognose und das Überleben stetig zu verbessern. Da in den großen Anwendungs- und Zulassungsstudien der neuen antiviral wirksamen Medikamente transplantierte Patienten nicht mit hohen Fallzahlen vertreten waren und zusätzlich bereits häufig Sekundärkomplikationen wie eine eingeschränkte Nieren- und Knochenmarksfunktion eine offizielle Anwendung eigentlich ausschloss, erfolgte die Behandlung nach entsprechend ausführlicher Aufklärung und gemäß guter klinischer Praxis. Alle Patienten unterlagen einer strikten Anbindung und Monitoring. Die durch die Behandlung dieser Randgruppe gewonnenen Erfahrungswerte tragen jedoch wesentlich für die erweiterten Anwendungsmöglichkeiten der Substanzen bei. Ziel war, gemäß der guten klinischen und wissenschaftlichen Praxis diesen Erfahrungsschatz entsprechend aufzuarbeiten, zu analysieren und der Öffentlichkeit zur Verfügung zu stellen. Hiermit sollte zudem auf die allgemeinen Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie der viralen Rekurrenz nach Lebertransplantation Einfluss genommen werden. Alle Patienten waren über die Therapien und ihre Risiken entsprechend aufgeklärt. Die Datenerhebung und Auswertung erfolgten stets nach den Richtlinien und Aspekten der guten klinischen und wissenschaftlichen Praxis sowie den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki.

Ziel war stets, sowohl die Erfahrungen der antivirale Prophylaxe bzw. Behandlung von Patienten nach HBV- als auch HCV-assoziiertes Lebertransplantation zu beschreiben, zu evaluieren und zu teilen, in Hinblick auf die Sicherheit gegenüber einer viralen Rekurrenz mit

Vermeidung möglicher Sekundärkomplikationen sowie Erhaltung einer entsprechende Lebensqualität und Modernisierung der Behandlung im Langzeitverlauf nach Lebertransplantation.

## 2. Eigene Arbeiten

### 2.1. Lebertransplantation bei Hepatitis-B-Patienten

#### 2.1.1. 30-jährigen Erfahrung in Hinblick auf Rekurrenz und Prophylaxe

Teegen EM, Maurer MM, Globke B, Pratschke J, Eurich D. Liver transplantation for Hepatitis-B-associated liver disease - Three decades of experience. *Transpl Infect Dis.* 2019;21(1):e12997. doi:10.1111/tid.12997

Ohne eine adäquate Prophylaxe zeigt die HBV-Infektion nach der Transplantation eine hohe Rekurrenzrate und hiermit verbunden eine hohe Komplikations- und Mortalitätsrate. Um dies zu verhindern, ist die konsequente Prävention der HBV-Reinfektion des Transplantats unbedingt notwendig. In Rahmen dieser Arbeit wurde eine Übersicht der 30-jährigen Erfahrung an unserem Zentrum aus insgesamt 352 Fällen über die verschiedenen Strategien zur HBV-Prophylaxe zusammengetragen und insbesondere in Hinblick auf die histopathologischen Veränderungen des Transplantats evaluiert und bewertet.

*“Hintergrund: Hepatitis B (HBV)-assoziiertes Leberversagen galt lange als eine der häufigsten Indikationen zur Lebertransplantation (LT). Nach der Transplantation ist die HBV-Reinfektion eine schwerwiegende Komplikation. Es existieren verschiedene Präventionsstrategien von der singulären Verabreichung des HBV-Immunglobulins (HBIG), über die Anwendung von modernen Nucleoside/Nucleotide Analoga (NUC) in Kombination mit HBIG, bis zum Absetzen des HBIG. Ziel dieser Analyse war, verschiedene Strategien zu vergleichen und die Ergebnisse aus einer 30-jährigen Erfahrung an einem hoch-frequentierten Zentrum zusammenzutragen, um zusätzlich Informationen zur Auswirkung auf die Histopathologie des Transplantats zu evaluieren.*

*Methoden: Die Daten von 372 Lebertransplantation bei 352 Patienten wurden aus einer prospektiv-geführten Datenbank extrahiert. Die HBV-Reinfektion wurde in Abhängigkeit der erfolgten HBV-Prophylaxe bestimmt. Unterschiede im Überleben wurden bei Patienten mit erfolgreicher Prophylaxe, unkontrollierter und kontrollierter HBV-Reinfektion analysiert. Histopathologische Befunde von Routinebiopsien von insgesamt 151 Patienten wurden untersucht.*

*Ergebnisse: Die HBV-Reinfektion war signifikant mit der Art der Prophylaxe, einem positiven HBs-Antigen zum Zeitpunkt der Transplantation und dem Jahr der Transplantation assoziiert und beeinflusste das Gesamtüberleben vor 2005. Nach der Einführung der modernen NUCs nahm der Einfluss der HBV-Reinfektion auf das HBV-assoziierte Transplantatversagen und Überleben ab. Die kontrollierte HBV-Reinfektion schützt vor einer HBV-assoziierten Transplantathepatitis und Entwicklung einer Fibrose. Die Rolle von HBIG verliert an Bedeutung zu Gunsten der NUCs.*

*Zusammenfassung: Die unkontrollierte HBV-Reinfektion kommt heutzutage nicht mehr vor. Sogar bei positivem HBs-Antigen kommt es nicht zu einer Transplantatfibrose. Die verlässlichste Prophylaxe einer HBV-Reinfektion umfasst eine Kombination eines hoch-potenten NUC mit HBIG. Nach der LT kann HBIG schrittweise ausgeschlichen werden.” Übersetzung durch die Autorin [67].*

Teegen EM, Maurer MM, Globke B, Pratschke J, Eurich D. Liver transplantation for Hepatitis-B-associated liver disease - Three decades of experience. *Transpl Infect Dis.* 2019 Feb;21(1):e12997.

<https://doi.org/10.1111/tid.12997>

Teegen EM, Maurer MM, Globke B, Pratschke J, Eurich D. Liver transplantation for Hepatitis-B-associated liver disease - Three decades of experience. *Transpl Infect Dis.* 2019 Feb;21(1):e12997.

<https://doi.org/10.1111/tid.12997>

Teegen EM, Maurer MM, Globke B, Pratschke J, Eurich D. Liver transplantation for Hepatitis-B-associated liver disease - Three decades of experience. *Transpl Infect Dis.* 2019 Feb;21(1):e12997.

<https://doi.org/10.1111/tid.12997>

Teegen EM, Maurer MM, Globke B, Pratschke J, Eurich D. Liver transplantation for Hepatitis-B-associated liver disease - Three decades of experience. *Transpl Infect Dis.* 2019 Feb;21(1):e12997.

<https://doi.org/10.1111/tid.12997>

Teegen EM, Maurer MM, Globke B, Pratschke J, Eurich D. Liver transplantation for Hepatitis-B-associated liver disease - Three decades of experience. *Transpl Infect Dis.* 2019 Feb;21(1):e12997.

<https://doi.org/10.1111/tid.12997>

Teegen EM, Maurer MM, Globke B, Pratschke J, Eurich D. Liver transplantation for Hepatitis-B-associated liver disease - Three decades of experience. *Transpl Infect Dis.* 2019 Feb;21(1):e12997.

<https://doi.org/10.1111/tid.12997>

Teegen EM, Maurer MM, Globke B, Pratschke J, Eurich D. Liver transplantation for Hepatitis-B-associated liver disease - Three decades of experience. *Transpl Infect Dis.* 2019 Feb;21(1):e12997.

<https://doi.org/10.1111/tid.12997>

Teegen EM, Maurer MM, Globke B, Pratschke J, Eurich D. Liver transplantation for Hepatitis-B-associated liver disease - Three decades of experience. *Transpl Infect Dis.* 2019 Feb;21(1):e12997.

<https://doi.org/10.1111/tid.12997>

Teegen EM, Maurer MM, Globke B, Pratschke J, Eurich D. Liver transplantation for Hepatitis-B-associated liver disease - Three decades of experience. *Transpl Infect Dis.* 2019 Feb;21(1):e12997.

<https://doi.org/10.1111/tid.12997>

Teegen EM, Maurer MM, Globke B, Pratschke J, Eurich D. Liver transplantation for Hepatitis-B-associated liver disease - Three decades of experience. *Transpl Infect Dis.* 2019 Feb;21(1):e12997.

<https://doi.org/10.1111/tid.12997>

Teegen EM, Maurer MM, Globke B, Pratschke J, Eurich D. Liver transplantation for Hepatitis-B-associated liver disease - Three decades of experience. *Transpl Infect Dis.* 2019 Feb;21(1):e12997.

<https://doi.org/10.1111/tid.12997>

### 2.1.2. Die Rolle von Hepatitis-B-Immunglobulin als Prophylaxe

Dobrindt EM, Keshi E, Salim Y, Gillespie A, Saipbaev A, Schöning W, Öllinger R, Pratschke J, Eurich D. Hepatitis B Immunoglobulin discontinuation in long-term liver transplant patients. *Transpl Infect Dis.* 2020 May 4:e13303. doi: 10.1111/tid.13303.

HBIG war lange eine etablierte Komponente in der antiviralen Prophylaxe nach Lebertransplantation bei Patienten mit HBV-induzierter Lebererkrankung. Allerdings schränkt es nicht nur die Lebensqualität der Patienten durch häufige Arztbesuche ein, sondern verursacht zum einen hohe Kosten wie auch ein nicht unerhebliches Risiko der viralen Resistenzentwicklung. Mit der Etablierung moderner antiviraler Medikamente gegen HBV stellte sich die Frage nach einer Modernisierung der antiviralen Prophylaxe im Sinne eines kontrollierten Absetzens der HBIG-Prophylaxe während der Langzeittherapie lebertransplantierten Patienten.

*“Hintergrund: Hepatitis B Immunoglobulin (HBIG) – als Monotherapie oder in Kombination mit Nucleos(t)ide Analogas (NUC) – hat effektiv die Hepatitis B Virus (HBV) Reinfektion nach Lebertransplantation gesenkt. Dennoch ist es mit hohen Therapiekosten und Virusresistenz assoziiert. Die HBIG-freie Prophylaxe mit neuen NUCs (Tenofovir, Entecavir) stellt eine verlässliche Alternative dar. Wir analysierten Reinfektionsrate, histopathologische Veränderungen und Outcome nach dem Absetzen von HBIG.*

*Methoden: Es erfolgte eine retrospektive Analyse aller Patienten nach Lebertransplantation auf Grund eines HBV-induziertem Leberversagens an unserem Zentrum seit 1988. HBIG wurde bei 65 Patienten kontrolliert zwischen 2015 und 2017 abgesetzt. Die Reinfektion wurde anhand der HBsAg-Werte ermittelt. Die Fibrose und Entzündung wurden mittels Routinebiopsien evaluiert. Das Überleben der Patienten mit abgesetztem HBIG wurde mit der Kontrolle unter HBIG-Prophylaxe verglichen.*

*Ergebnisse: Zwischen 1988 und 2013 erfolgte bei 352 Patienten eine Lebertransplantation auf Grund einer HBV-induzierten Lebererkrankung. 169 Patienten konnten für die Auswertung eingeschlossen werden. 104 (61,5%)*

*Patienten führten die Prophylaxe mit HBIG fort. Bei 65 (38,5%) Patienten wurde HBIG kontrolliert abgesetzt und ein orales NUC zur Prophylaxe fortgeführt. Keiner dieser Patienten erlitt eine HBV-Reinfektion oder Transplantatverschlechterung. Es konnten keine signifikanten Veränderungen in Hinblick auf den Grad der Inflammation ( $P = .067$ ) oder Fibrose ( $P = .051$ ) festgestellt werden. Das Überleben der Patienten ohne HBIG war vergleichbar zur Kontrolle ( $P = .95$ ).*

*Zusammenfassung: Das Absetzen von HBIG unter Fortführen einer Prophylaxe mit einem NUC ist sicher und geht nicht mit einer Transplantatverschlechterung einher, basierend auf Blutuntersuchungen und Histopathologie. Eine HBIG-freie Prophylaxe ist nicht mit einem schlechteren Outcome assoziiert und stellt einen finanziellen Benefit und logistische Vereinfachung im Langzeit-Follow-Up dar.“*  
Übersetzung durch die Autorin [68].

Dobrindt EM, Keshi E, Salim Y, Gillespie A, Saipbaev A, Schöning W, Öllinger R, Pratschke J, Eurich D. Hepatitis B Immunoglobulin discontinuation in long-term liver transplant patients. *Transpl Infect Dis.* 2020 May 4:e13303.

<https://doi.org/10.1111/tid.13303>

Dobrindt EM, Keshi E, Salim Y, Gillespie A, Saipbaev A, Schöning W, Öllinger R, Pratschke J, Eurich D. Hepatitis B Immunoglobulin discontinuation in long-term liver transplant patients. *Transpl Infect Dis.* 2020 May 4:e13303.

<https://doi.org/10.1111/tid.13303>

Dobrindt EM, Keshi E, Salim Y, Gillespie A, Saipbaev A, Schöning W, Öllinger R, Pratschke J, Eurich D. Hepatitis B Immunoglobulin discontinuation in long-term liver transplant patients. *Transpl Infect Dis.* 2020 May 4:e13303.

<https://doi.org/10.1111/tid.13303>

Dobrindt EM, Keshi E, Salim Y, Gillespie A, Saipbaev A, Schöning W, Öllinger R, Pratschke J, Eurich D. Hepatitis B Immunoglobulin discontinuation in long-term liver transplant patients. *Transpl Infect Dis.* 2020 May 4:e13303.

<https://doi.org/10.1111/tid.13303>

Dobrindt EM, Keshi E, Salim Y, Gillespie A, Saipbaev A, Schöning W, Öllinger R, Pratschke J, Eurich D. Hepatitis B Immunoglobulin discontinuation in long-term liver transplant patients. *Transpl Infect Dis.* 2020 May 4:e13303.

<https://doi.org/10.1111/tid.13303>

Dobrindt EM, Keshi E, Salim Y, Gillespie A, Saipbaev A, Schöning W, Öllinger R, Pratschke J, Eurich D. Hepatitis B Immunoglobulin discontinuation in long-term liver transplant patients. *Transpl Infect Dis.* 2020 May 4:e13303.

<https://doi.org/10.1111/tid.13303>

Dobrindt EM, Keshi E, Salim Y, Gillespie A, Saipbaev A, Schöning W, Öllinger R, Pratschke J, Eurich D. Hepatitis B Immunoglobulin discontinuation in long-term liver transplant patients. *Transpl Infect Dis.* 2020 May 4:e13303.

<https://doi.org/10.1111/tid.13303>

Dobrindt EM, Keshi E, Salim Y, Gillespie A, Saipbaev A, Schöning W, Öllinger R, Pratschke J, Eurich D. Hepatitis B Immunoglobulin discontinuation in long-term liver transplant patients. *Transpl Infect Dis.* 2020 May 4:e13303.

<https://doi.org/10.1111/tid.13303>

## 2.2. Lebertransplantation bei Hepatitis-C-Patienten

### 2.2.1. Die Besonderheit der Elimination des HCV-Genotyp 3

Teegen EM, Globke B, Schott E, Pratschke J, Eurich D. A Closing Chapter: Hepatitis C Genotype 3 Elimination in Liver Transplant; Sofosbuvir/Daclatasvir in a Hard-to-Treat Population. *Exp Clin Transplant*. 2018;16(1):61–67. doi:10.6002/ect.2016.0296

Es existieren verschiedene Genotypen der Hepatitis C, die ein unterschiedliches Ansprechen auf die modernen antiviralen Substanzen zeigen. Wenige Daten existierten in Bezug auf die Behandlung von lebertransplantierten Patienten, sodass hier insbesondere bei den in der Transplantkohorte selteneren Genotypen, wie dem Genotyp 3 Lücken in Bezug auf die Wirksamkeit und Anwendbarkeit bestanden. Diese Lücken sollten mit dieser Arbeit geschlossen werden.

*„Zielsetzung: Historisch war unter der Verwendung einer Interferon-basierten Behandlung der Hepatitis-C-Virus-Genotyp 3 nicht so schwierig zu behandeln wie der Genotyp 1. Heutzutage kann die Genotyp 3 Infektion mittels Interferon-freier Medikation mit einer Kombination aus Sofosbuvir und Daclatasvir behandelt werden, was eine erfolgreiche und verlässliche Behandlungsoption vor der Lebertransplantation darstellt. Jedoch gibt es kaum Erfahrungsberichte über die Verwendung antiviraler Substanzen (Sofosbuvir/Daclatasvir) zur rekurrenten Hepatitis-C-Genotyp 3 Infektion nach Lebertransplantation. Hiermit möchten wir die Ergebnisse einer antiviralen Behandlung mit Sofosbuvir und Daclatasvir von Patienten mit einer Genotyp 3 Rekurrenz nach Lebertransplantation darstellen, kombiniert mit einem Überblick über die bereits veröffentlichten Daten, um das Kapitel der Genotyp 3 Elimination abzuschließen.*

*Material und Methoden: Wir untersuchten 11 Patienten, die eine Lebertransplantation auf dem Boden einer Hepatitis-C-Genotyp 3-assoziierten Leberzirrhose an unserem Zentrum erhielten. Zwei Patienten waren ohne jegliche antivirale Vorbehandlung. Alle Patienten erhielten eine antivirale Therapie mit Sofosbuvir und Daclatasvir über 12 Wochen nach der Lebertransplantation, ein Patient erhielt zusätzlich Ribavirin. Der Endpunkt war das Hepatitis C RNA-freie Überleben 12 Wochen nach Beendigung der Therapie. Sekundäre Endpunkte*

*waren die Erhaltung der Nieren- und Leberfunktion und die Inzidenz für unerwartete Ereignisse.*

*Ergebnisse: Alle Patienten waren spätestens 8 Wochen nach Beginn der Therapie negativ für Hepatitis-C-Virus RNA. Erhöhte Transaminasen und Gamma-Glutamyltransferase zu Beginn der Behandlung normalisierten sich schnell während der Behandlung. Synthese und Entgiftung waren zu jedem Zeitpunkt stabil. Keiner der Patienten zeigte unerwartete Ereignisse, insbesondere nicht in Hinblick auf die Nierenfunktion oder das Blutbild. Die dauerhafte Viruselimination (sustained virologic response) konnte nach 12 Wochen in allen 11 Patienten erreicht werden.*

*Zusammenfassung: Das Hepatitis C Virus konnte bei allen Patienten nach Lebertransplantation mittels einer 12-wöchigen Therapie aus Sofosbuvir/Daclatasvir eliminiert werden. Sofosbuvir in Kombination mit Daclatasvir ist eine sichere und verlässliche Option zur Behandlung der rekurrenten Hepatitis-C-Virus-Genotyp 3 Infektion. Unsere Ergebnisse konnten das Kapitel der rekurrenten Genotyp 3 Infektion nach Lebertransplantation in unserer ambulanten Versorgung abschließen.“ Übersetzung durch die Autorin [41].*

Teegen EM, Globke B, Schott E, Pratschke J, Eurich D. A Closing Chapter: Hepatitis C Genotype 3 Elimination in Liver Transplant; Sofosbuvir/Daclatasvir in a Hard-to-Treat Population. *Exp Clin Transplant*. 2018;16(1):61–67.

<https://doi.org/10.6002/ect.2016.0296>

Teegen EM, Globke B, Schott E, Pratschke J, Eurich D. A Closing Chapter: Hepatitis C Genotype 3 Elimination in Liver Transplant; Sofosbuvir/Daclatasvir in a Hard-to-Treat Population. *Exp Clin Transplant*. 2018;16(1):61–67.

<https://doi.org/10.6002/ect.2016.0296>

Teegen EM, Globke B, Schott E, Pratschke J, Eurich D. A Closing Chapter: Hepatitis C Genotype 3 Elimination in Liver Transplant; Sofosbuvir/Daclatasvir in a Hard-to-Treat Population. *Exp Clin Transplant*. 2018;16(1):61–67.

<https://doi.org/10.6002/ect.2016.0296>

Teegen EM, Globke B, Schott E, Pratschke J, Eurich D. A Closing Chapter: Hepatitis C Genotype 3 Elimination in Liver Transplant; Sofosbuvir/Daclatasvir in a Hard-to-Treat Population. *Exp Clin Transplant*. 2018;16(1):61–67.

<https://doi.org/10.6002/ect.2016.0296>

Teegen EM, Globke B, Schott E, Pratschke J, Eurich D. A Closing Chapter: Hepatitis C Genotype 3 Elimination in Liver Transplant; Sofosbuvir/Daclatasvir in a Hard-to-Treat Population. *Exp Clin Transplant*. 2018;16(1):61–67.

<https://doi.org/10.6002/ect.2016.0296>

Teegen EM, Globke B, Schott E, Pratschke J, Eurich D. A Closing Chapter: Hepatitis C Genotype 3 Elimination in Liver Transplant; Sofosbuvir/Daclatasvir in a Hard-to-Treat Population. *Exp Clin Transplant*. 2018;16(1):61–67.

<https://doi.org/10.6002/ect.2016.0296>

Teegen EM, Globke B, Schott E, Pratschke J, Eurich D. A Closing Chapter: Hepatitis C Genotype 3 Elimination in Liver Transplant; Sofosbuvir/Daclatasvir in a Hard-to-Treat Population. *Exp Clin Transplant*. 2018;16(1):61–67.

<https://doi.org/10.6002/ect.2016.0296>

### 2.2.2. Antivirale Therapie und der Einfluss auf Histologie, Nierenfunktion und Diabetes

Teegen EM, Dürr M, Maurer MM, et al. Evaluation of histological dynamics, kidney function and diabetes in liver transplant patients after antiviral treatment with direct-acting antivirals: Therapy of HCV-recurrence. *Transpl Infect Dis.* 2019;21(1):e13020. doi:10.1111/tid.13020

Lebertransplantierte Patienten mit rekurrenter Hepatitis C gehören zu einer gefährdeten Gruppe, insbesondere in Hinblick auf histopathologische Veränderungen des Transplantats und extrahepatische HCV-Manifestationen wie die gestörte Nierenfunktion und Diabetes mellitus. Mit dieser Untersuchung sollte der Einfluss einer erfolgreichen antiviralen Therapie basierend auf dem DAA Sofosbuvir auf die genannten Punkte untersucht werden.

*„Hintergrund: direkt wirksame, antivirale Substanzen erlauben eine effiziente und sichere Behandlung der Hepatitis C (HCV) vor und nach der Lebertransplantation (LT). Dennoch ist der Einfluss von Sofosbuvir auf das Transplantat, Diabetes und die Nierenfunktion noch nicht vollständig geklärt. Primärer Endpunkt dieser Analyse war die Evaluation der Nierenfunktion nach einer antiviralen Behandlung. Sekundärer Endpunkt war die Auswertung der extrahepatischen HCV-Manifestation Diabetes mellitus und der histopathologischen Veränderungen des Transplantats wie Inflammation, Fettgehalt und Fibroestadium.*

*Methoden: Von 2014 bis 4/2015 wurden 100 Patienten mit HCV-Rekurrenz nach LT erfolgreich antiviral behandelt. 98 Patienten erhielten eine Sofosbuvir-basierte Therapie. Die Indikation hierzu wurde anhand des Genotyps, der Transplantat-Fibrose und der Dringlichkeit gestellt. Biopsien wurden vor und nach der Behandlung entnommen. Nierenfunktion und Diabetes wurden vor, während und nach der antiviralen Behandlung beurteilt.*

*Ergebnisse: Bei allen Patienten trat eine dauerhafte Viruselimination (sustained virological response) auf. Eine signifikante Verbesserung des Inflammationsgrades ( $P = 0.001$ ) und des Fibroestadiums ( $P = 0.031$ ) konnte beobachtet werden. Signifikant weniger Insulin wurde bei 32 Patienten mit Diabetes benötigt ( $P < 0.001$ ), um das Hb1Ac nach der antiviralen Therapie stabil zu erhalten. Die Nierenfunktion war 12 und 48 Wochen nach der antiviralen Therapie stabil. Die*

*Stadien der Niereninsuffizienz waren vor und nach der antiviralen Therapie vergleichbar.*

*Zusammenfassung: Die erfolgreiche Sofosbuvir-basierte antivirale Therapie führt zu einer Vielzahl an positiven Entwicklungen bei transplantierten Patienten wie die signifikante Verbesserung des Inflammationsgrades, Fettgehaltes und Fibrorestadiums, die signifikante Abnahme der täglichen Insulindosis und keiner signifikanten Verschlechterung der Nierenfunktion..“ Übersetzung durch die Autorin [48].*

Teegen EM, Dürr M, Maurer MM, et al. Evaluation of histological dynamics, kidney function and diabetes in liver transplant patients after antiviral treatment with direct-acting antivirals: Therapy of HCV-recurrence. *Transpl Infect Dis.* 2019;21(1):e13020.

<https://doi.org/10.1111/tid.13020>

Teegen EM, Dürr M, Maurer MM, et al. Evaluation of histological dynamics, kidney function and diabetes in liver transplant patients after antiviral treatment with direct-acting antivirals: Therapy of HCV-recurrence. *Transpl Infect Dis.* 2019;21(1):e13020.

<https://doi.org/10.1111/tid.13020>

Teegen EM, Dürr M, Maurer MM, et al. Evaluation of histological dynamics, kidney function and diabetes in liver transplant patients after antiviral treatment with direct-acting antivirals: Therapy of HCV-recurrence. *Transpl Infect Dis.* 2019;21(1):e13020.

<https://doi.org/10.1111/tid.13020>

Teegen EM, Dürr M, Maurer MM, et al. Evaluation of histological dynamics, kidney function and diabetes in liver transplant patients after antiviral treatment with direct-acting antivirals: Therapy of HCV-recurrence. *Transpl Infect Dis.* 2019;21(1):e13020.

<https://doi.org/10.1111/tid.13020>

Teegen EM, Dürr M, Maurer MM, et al. Evaluation of histological dynamics, kidney function and diabetes in liver transplant patients after antiviral treatment with direct-acting antivirals: Therapy of HCV-recurrence. *Transpl Infect Dis.* 2019;21(1):e13020.

<https://doi.org/10.1111/tid.13020>

Teegen EM, Dürr M, Maurer MM, et al. Evaluation of histological dynamics, kidney function and diabetes in liver transplant patients after antiviral treatment with direct-acting antivirals: Therapy of HCV-recurrence. *Transpl Infect Dis.* 2019;21(1):e13020.

<https://doi.org/10.1111/tid.13020>

Teegen EM, Dürr M, Maurer MM, et al. Evaluation of histological dynamics, kidney function and diabetes in liver transplant patients after antiviral treatment with direct-acting antivirals: Therapy of HCV-recurrence. *Transpl Infect Dis.* 2019;21(1):e13020.

<https://doi.org/10.1111/tid.13020>

Teegen EM, Dürr M, Maurer MM, et al. Evaluation of histological dynamics, kidney function and diabetes in liver transplant patients after antiviral treatment with direct-acting antivirals: Therapy of HCV-recurrence. *Transpl Infect Dis.* 2019;21(1):e13020.

<https://doi.org/10.1111/tid.13020>

Teegen EM, Dürr M, Maurer MM, et al. Evaluation of histological dynamics, kidney function and diabetes in liver transplant patients after antiviral treatment with direct-acting antivirals: Therapy of HCV-recurrence. *Transpl Infect Dis.* 2019;21(1):e13020.

<https://doi.org/10.1111/tid.13020>

### 2.2.3. Die Rolle von Ribavirin in Kombination mit Sofosbuvir/Ledipasvir als antivirale Therapie

Globke B, Raschzok N, Teegen EM, Pratschke J, Schott E, Eurich D. Treatment of hepatitis C virus recurrence after transplantation with sofosbuvir/ledipasvir: The role of ribavirin. *Transpl Infect Dis.* 2017;19(1):10.1111/tid.12647. doi:10.1111/tid.12647

Lebertransplantierte Patienten stehen unter einer immunsuppressiven Therapie, die zum einen das Immunsystem schwächt, zum anderen aber insbesondere hämatopoetische oder renale Nebenwirkungen bewirken kann. Somit bilden sie eine Sondergruppe in Bezug auf eine antivirale Behandlung einer HCV-Infektion, da antivirale Medikamente ebenfalls gewisse Nebenwirkungen provozieren und unterstützen können. Kurz nach der Einführung der DAAs wurden größtenteils Erfahrungswerte aus der Behandlung von nichttransplantierten Patienten herangezogen. Diese mussten auf die besondere Gruppe der Transplantierten transferiert werden. Einen entscheidenden Punkt bildete hierbei das Ribavirin. Mit dieser Arbeit sollte der Effekt auf das Erreichen einer vollständigen SVR, sowie sekundär das Auftreten von gravierenden Nebenwirkungen durch Ribavirin als Ko-Medikation in der antiviralen Behandlung mit Sofosbuvir und Ledipasvir bei Patienten mit einer rekurrenten HCV-Infektion nach Lebertransplantation untersucht werden.

*„Hintergrund: Die Rekurrenz des Hepatitis C Virus (HCV) nach der Lebertransplantation (LT) war eine gefürchtete Komplikation in der Ära der Interferon-basierten antiviralen Therapie. Mit der Einführung von modernen, direkt antiviral wirksamen Substanzen wurde die Behandlung einfacher und kürzer. Gemäß der aktuellen Literatur konnte die Dauer der antiviralen Behandlung einer natürlich verlaufenden Hepatitis C mit Sofosbuvir (SOF) und Ledipasvir (LDV) von 24 auf 12 Wochen unter zusätzlicher Verabreichung von Ribavirin (RBV) verkürzt werden. Dennoch ist die Frage, ob RBV tatsächlich in einem 12-Wochen SOF/LDV Behandlungsplan im post-transplant Setting notwendig ist, ungeklärt.“*

*Patienten und Methoden: An unserer Klinik erhielten 100 Patienten nach LT mit einer HCV-Rekurrenz eine Interferon-freie, SOF-basierte Behandlung. 51 Patienten erhielten SOF/LDV mit oder ohne RBV. Davon wurden 29 Patienten mit einem HCV-Genotyp 1 oder 4 und histologisch nachgewiesener Fibrose im Stadium 0-2 mit SOF/LDV über 12 Wochen behandelt; weitere 22 Patienten mit fortgeschrittener*

*Fibrose (Stadium 3-4) erhielten entweder SOF/LDV plus gewichtsadaptiert RBV oder eine auf 24 Wochen verlängerte Behandlung.*

*Ergebnisse: Ein positives Ansprechen auf die Behandlung und eine dauerhafte (sustained virological response (SVR)) wurden in 100% der 51 Patienten erreicht, unabhängig von der Behandlungsgruppe. Patienten mit einer verlängerten Behandlungsdauer oder RBV entwickelten signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse (adverse events (AEs)) im Vergleich zu der Gruppe SOF/LDV: 19 (86.4%) vs. 8 (27.6%),  $P < .001$ . Eines der häufigsten und relevantesten AEs war die Entwicklung einer Anämie in 10 (43.1%) der Patienten\*, die RBV erhielten, was sich signifikant darstellte ( $P < .001$ ). RBV als Ko-Medikation musste auf Grund von AEs bei 11 (55%) Patienten reduziert und bei 8 (40%) der Patienten abgesetzt werden. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen in Bezug auf die Nierenfunktion.*

*Zusammenfassung: Die Kombination aus SOF/LDV ist ein verlässliches Regime zur Behandlung der rekurrenten HCV-Infektion nach LT. Es gelingt somit leicht eine SVR bei den immunsupprimierten Patienten ohne eine Interaktion mit der Immunsuppression zu erreichen und beizubehalten. In Anbetracht der hohen Rate an AEs sollte RBV als Ko-Medikation in einem 12-Wochen Regime SOF/LDV nach LT nicht länger empfohlen werden." Übersetzung durch die Autorin [47].*

\* Fehler der Originalpublikation: Es handelt sich um 45,5% statt 43,1%.

Der Abstract wurde zu folgendem Satz korrigiert: „One of the predominant and most relevant AEs was the development of anemia in 45.5% of patients receiving RBV, which was a significant result ( $P < .001$ ).“

Zusätzlich wurde geändert: Tabelle 4, Zeile 5/Spalte 4: 45.5% statt 43.1%.

Ein gleichlautendes Erratum wurde beim Verlag beantragt (27.01.2021).

Globke B, Raschok N, Teegen EM, Pratschke J, Schott E, Eurich D. Treatment of hepatitis C virus recurrence after transplantation with sofosbuvir/ledipasvir: The role of ribavirin. *Transpl Infect Dis.* 2017;19(1):10.1111/tid.12647.

<https://doi.org/10.1111/tid.12647>

Globke B, Raschok N, Teegen EM, Pratschke J, Schott E, Eurich D. Treatment of hepatitis C virus recurrence after transplantation with sofosbuvir/ledipasvir: The role of ribavirin. *Transpl Infect Dis.* 2017;19(1):10.1111/tid.12647.

<https://doi.org/10.1111/tid.12647>

Globke B, Raschok N, Teegen EM, Pratschke J, Schott E, Eurich D. Treatment of hepatitis C virus recurrence after transplantation with sofosbuvir/ledipasvir: The role of ribavirin. *Transpl Infect Dis.* 2017;19(1):10.1111/tid.12647.

<https://doi.org/10.1111/tid.12647>

Globke B, Raschok N, Teegen EM, Pratschke J, Schott E, Eurich D. Treatment of hepatitis C virus recurrence after transplantation with sofosbuvir/ledipasvir: The role of ribavirin. *Transpl Infect Dis.* 2017;19(1):10.1111/tid.12647.

<https://doi.org/10.1111/tid.12647>

Globke B, Raschok N, Teegen EM, Pratschke J, Schott E, Eurich D. Treatment of hepatitis C virus recurrence after transplantation with sofosbuvir/ledipasvir: The role of ribavirin. *Transpl Infect Dis.* 2017;19(1):10.1111/tid.12647.

<https://doi.org/10.1111/tid.12647>

Globke B, Raschok N, Teegen EM, Pratschke J, Schott E, Eurich D. Treatment of hepatitis C virus recurrence after transplantation with sofosbuvir/ledipasvir: The role of ribavirin. *Transpl Infect Dis.* 2017;19(1):10.1111/tid.12647.

<https://doi.org/10.1111/tid.12647>

Globke B, Raschok N, Teegen EM, Pratschke J, Schott E, Eurich D. Treatment of hepatitis C virus recurrence after transplantation with sofosbuvir/ledipasvir: The role of ribavirin. *Transpl Infect Dis.* 2017;19(1):10.1111/tid.12647.

<https://doi.org/10.1111/tid.12647>

Globke B, Raschzok N, Teegen EM, Pratschke J, Schott E, Eurich D. Treatment of hepatitis C virus recurrence after transplantation with sofosbuvir/ledipasvir: The role of ribavirin. *Transpl Infect Dis.* 2017;19(1):10.1111/tid.12647.

<https://doi.org/10.1111/tid.12647>

## 3. Diskussion

### 3.1. Das Risiko einer HBV-Reinfektion und die assoziierten Komplikationen

Glücklicherweise hatte die HBV-Rekurrenz nach Lebertransplantation bereits innerhalb der letzten 20 Jahre nach Einführung der ersten wirksamen Medikamente wie beispielsweise Lamivudin deutlich abgenommen [67]. Eine Reinfektion ist definiert als das Wiederauftreten eines positiven HBs-Antigens (HBs-Ag) meist begleitet durch hohe HBV-DNA-Spiegel im Serum. Die Pathogenese der Reinfektion ist nicht vollständig geklärt und kann trotz negativen HBs-Antigens zum Zeitpunkt der Transplantation als Folge der notwendigen immunsuppressiven Therapie und insbesondere durch den Einsatz von Kortisol über eine vermehrte Virusreplikation und ein extrahepatisches Reservoir auftreten [67,84,85,108-112]. Patienten mit HBV-induzierter Zirrhose, positivem HBs-Ag und hohen HBV-DNA-Werten zum Zeitpunkt der Transplantation sowie Patienten mit einer bereits bestehenden Therapie-Resistenz gelten als Hochrisikogruppe für eine HBV-Rekurrenz. Im Gegensatz dazu haben Patienten mit einem akuten Leberversagen auf dem Boden einer Hepatitis B, negativem HBs-Ag-Status und niedrigen HBV-DNA-Werten sowie einer HDV-Koinfektion ein deutlich niedrigeres Risiko [84,85,113]. Gemäß unserer Erfahrung konnten wir ebenfalls den negativen Einfluss von positivem HBs-Ag und HBe-Ag zum Zeitpunkt der Transplantation auf das Reinfektionsrisiko belegen, wobei die Patienten unseres Zentrums mit einer HBV-Zirrhose keinem höheren Risiko unterlagen [67]. Die effektivste Prophylaxe ist die Verwendung eines hoch-potenten NUCs [67]. Vier- bis sechswöchige HBIG-Gaben senken das Rekurrenzzisiko von 75% auf 40.2% [79]. Lamivudin verbesserte die Rate auf 24.0% und die hoch-potenten NUCs wie Entecavir oder Tenofovir schließlich auf 0% [67,79]. Hierunter kam es kaum noch zum Auftreten einer unkontrollierten HBV-Reinfektion, sodass ein Transplantatversagen oder gar -verlust heutzutage deutlich seltener im Vergleich zu den Dekaden des letzten Jahrhunderts auftritt [67]. Während Ende der 80ziger und Anfang der 90ziger Jahre des letzten Jahrhunderts die unkontrollierte HBV-Reinfektion zu einem signifikant schlechteren Überleben führte, ließ sich diese nach der Einführung antiviraler Substanzen deutlich besser kontrollieren, und das Überleben der Patienten unterschied sich nicht mehr signifikant von denen ohne HBV-Rekurrenz [67].

Neben der HBV-Reinfektion mit gravierender Leberfunktionseinschränkung beeinflusste an zweiter Stelle zudem auch die HCC-Rekurrenz maßgeblich das Überleben [67]. Eine chronische HBV-Infektion führt zwangsläufig zur Ausbildung einer Inflammation auf histopathologischer Ebene mit Progression in die Fibrose und letztlich Zirrhose ohne adäquate Therapie. Das Risiko

einer HCC-Rekurrenz wird hierdurch gesteigert. Patienten, die an unserem Zentrum entsprechend antiviral behandelt wurden, zeigten eine Serokonversion mit nicht mehr nachweisbarem HBs-Ag, worunter das Gesamtüberleben dieser Patienten und auch die histopathologischen Veränderungen des Transplantats sich im Vergleich zu HBV-negativen Patienten nicht signifikant unterschieden [67]. Anhand der über die Jahre entnommenen Routinebiopsien konnte zudem dargestellt werden, dass es unter der adäquaten Prophylaxe nicht zu einem Fortschreiten der Fibrose kam bzw. Patienten nach einer HBV-Reinfektion mit entsprechender Behandlung eine Verbesserung ihres Inflammationsgrades im Transplantat zeigten [67].

### 3.2. Die Modernisierung der HBV-Prophylaxe

Bestand zur Anfangszeit der Lebertransplantation in den 80ziger Jahren keinerlei sinnvolle Prophylaxe einer HBV-Rekurrenz, eröffnete die Einführung des HBIG zunächst eine deutliche Verbesserung der HBV-Reinfektion bis mit der schrittweisen Etablierung der verschiedensten NUCs und sinnvollen Kombinationstherapien eine vollständigen Kontrolle erzielt werden konnte. Dennoch wurde die unvoreingenommene Gabe insbesondere der Kombinationstherapie auf Grund der Applikationswege, Therapiekosten und Resistenzentwicklungen zunehmend hinterfragt. Die Erfahrungswerte der letzten Jahre ermöglichten jedoch eine kritische Auseinandersetzung in Hinblick auf die Risikobewertung und schrittweise Anpassung der HBV-Prophylaxe.

Die Bedeutung der HBIG-Applikation hatte über die letzten Dekaden zu Gunsten der Verwendung der NUCs deutlich abgenommen [114-116]. Einzelne Studien zeigten bereits ein sicheres Absetzen des HBIG als Bestandteil einer Kombinationsprophylaxe in vornehmlich weniger gefährdeten Patientengruppen [111,115,117-123]. Jedoch galt die Kombination aus einem NUC und HBIG noch lange als die effektivste Prophylaxe [111,113,118]. HBIG schränkt zum einen durch seine intramuskuläre oder intravenöse Applikation die Lebensqualität des Patienten deutlich ein und verursacht gleichzeitig durch die notwendigen, regelmäßigen Arztbesuche und finanziellen Therapieaufwendungen einen entsprechenden Kostenfaktor [68]. Zudem fördert HBIG Mutationen des HBV-Genoms und des HBs-Antigens und somit eine mögliche Resistenzentwicklung [46,115]. Auf Grund dieser Umstände wurde der Einsatz von HBIG zunehmend kontrovers diskutiert und die Meinung vertreten, dass eine HBV-Rekurrenz auch effektiv durch einen limitierten HBIG-Einsatz über die ersten 12 Monate nach der Transplantation mit einem anschließenden Absetzen des HBIGs und Fortführen der antiviralen Prophylaxe durch ein NUC verhindert werden kann [115-120]. Dennoch blieb die Datenlage

zum kontrollierten Absetzen von HBIG meist auf Grund von niedrigen Patientenzahlen zunächst limitiert [121]. Fung et al. berichtete über die Anwendung einer Monoprophylaxe bestehend aus Entecavir in einer Kohorte von 265 Patienten mit niedrigen Rezidivraten von 10% nach einem und 5 % nach 5 Jahren [115]. Am Berliner Zentrum gelang das kontrollierte Absetzen von HBIG unter regelmäßigem serologischem Monitoring ohne eine einzige HBV-Reinfektion bei insgesamt 65 Patienten unabhängig vom Risikoprofil des Einzelnen [68]. Somit entstand, das individuelle Risiko betreffend, eine sehr heterogene Gruppe, die im Gegensatz zu dem von Fung et al. propagierten hoch-potenten NUC-Einsatz (Entecavir) zudem meist mit dem niedrig-potenteren NUC Lamivudin als Prophylaxe fortgeführt wurde [68,115].

Die histopathologische Auswertung nach dem kontrollierten Absetzen von HBIG in unserer Kohorte zeigte in 19.7% eine Verbesserung des Fibrosestadiums und bei 27.3% eine Verbesserung der Inflammation, während sich 21.2% in Hinblick auf die Fibrose und 13.6% in Bezug auf die Inflammation verschlechterten [68]. Eine Rolle hierfür mag die noch relativ kurze Nachbeobachtungszeit (51 (4-53) Monate) spielen, sodass bezüglich der Entwicklung des Fibrosestadiums noch keine hinlängliche Aussage getroffen werden kann. Dennoch stützen diese Ergebnisse die Berichte von Fung et al., dass ca. 17% der Transplantate bereits trotz Prophylaxe eine Fibrose aufweisen [115]. Fibrose entsteht letztlich nicht nur durch die HBV-Reinfektion, sondern kann beispielsweise durch begleitende Erkrankungen wie Adipositas oder Alkoholkonsum gefördert werden.

Kritisch bleibt nicht nur in Bezug auf HBIG sondern auch bei einer Monotherapie mit einem NUC die Frage, inwieweit eine virale Resistenzentwicklung provoziert werden kann. Insbesondere Lamivudin steht als niedrig-potenteres NUC im Verdacht, eine Mutation im YMDD-Locus der HBV-DNA auszulösen, die Resistenzen fördert [124]. Dagegen soll das Risiko für eine Resistenzentwicklung bei den höher-potenten NUCs im Vergleich niedriger liegen [125]. Wir konnten diesbezüglich keinen Unterschied feststellen. Jedoch lag die Patientenzahl, die zur Prophylaxe hoch-potente NUCs einnahmen, ebenfalls noch im niedrigeren Bereich und die Nachbeobachtungszeit war, noch vergleichsweise kurz [68]. Dennoch würden wir, sofern ein Patient vor dem Absetzen des HBIG Lamivudin eingenommen hatte, stets empfehlen, diese Prophylaxe fortzuführen, da es zum einen gut vertragen und zum zweiten kostengünstig ist. Im Falle einer rechtzeitig bemerkten HBV-Reinfektion kann auf ein hoch-potentes NUC eskaliert werden, ohne dass eine wesentliche Gefährdung des Transplantats oder der Transplantatfunktion besteht [68,126].

Ferner ist der optimale Zeitpunkt des Absetzens von HBIG noch nicht vollständig geklärt [127-130]. In der Berliner Kohorte wurden die Patienten im Median nach 11 (3-26) Jahren vom HBIG entwöhnt. Andere Studien zeigten die Möglichkeit und Effektivität einer Kurzzeitanwendung über 5 Tage perioperativ in Kombination mit einer Langzeitgabe von Entecavir oder der Verabreichung von HBIG nach Bedarf [127,131-133].

Am Berliner Zentrum wurde gemäß den berichteten Erfahrungswerten die Prophylaxe entsprechend angepasst. Zur Transplantation wird weiterhin die intraoperative HBIG-Applikation in Kombination mit einer primären Langzeitprophylaxe mittels Lamivudin aus den oben genannten Gründen durchgeführt. Im Falle einer Reinfektion erfolgt eine Umstellung auf ein hoch-potentes NUC. Die noch verbliebenen Patienten, die aktuell noch eine Kombinationsprophylaxe aus HBIG und NUC erhalten, werden schrittweise vom HBIG unter entsprechenden serologischen Kontrollen entwöhnt.

### 3.3. HCV-Reinfektion und assoziierte Komplikationen

Ähnlich wie die Hepatitis B stellt ebenso eine HCV-Reinfektion nach Lebertransplantation ein relevantes Risiko für die Entwicklung einer Transplantatfibrose oder sogar -zirrhose mit hepatischer Funktionseinschränkung und in der Folge verschlechtertem Outcome und Überleben dar [48]. Im Gegensatz zur Hepatitis B existierte jedoch keine sinnvolle Alternative zur Prävention einer solchen HCV-Reinfektion bzw. mangelte es lange an adäquaten Therapieregimen zur Behandlung einer solchen. Das Risiko einer Rekurrenz lag ohne Therapie bei nahezu 100% [67]. Erst nach der Zulassung der DAAs, die weniger potente Therapieregime mit (pegyliertem) Interferon  $\alpha$  und Ribavirin als alleinige Option ablösten, bestand die Möglichkeit, Patienten mit einer rekurrenten Hepatitis C nach Lebertransplantation sicher und effizient mit einer ausreichenden SVR zu behandeln [48,87,92-100]. Die Frage, die sich hierauf stellte, war, inwieweit bereits aufgetretene Sekundärkomplikationen der HCV-Reinfektion nach einer erfolgreichen antiviralen Therapie reversibel sind.

Wir konnten anhand von 100 Patienten, die an unserem Zentrum behandelt wurden, zeigen, dass ein schneller, messbarer und positiver Effekt nach erfolgreicher antiviraler Therapie mit DAA in Hinblick auf die Fibroseentwicklung eintrat. Der Inflammations- und Fibrosegrad verbesserte sich signifikant innerhalb von 20,4 Monaten nach Abschluss der Therapie [48]. Diese Beobachtung konnte sogar schneller verzeichnet werden, als nach einer erfolgreichen antiviralen Therapie in der Interferon-Ära [48,134]. Trotz der eingeschränkten Anzahl an Biopsien und teilweise benötigter Evaluation mittels eines Fibroscans bleibt die Aussagekraft bestehen und deckt sich mit der bereits veröffentlichten Literatur [48]. In nicht-

transplantierten Patienten konnte diese Beobachtung bereits erfolgreich nachgewiesen werden [135,136]. Da es sich bislang um im Median knappe zwei Jahre Nachbeobachtungszeit handelt, sind längere Langzeitergebnisse aktuell noch ausstehend.

Extrahepatisch beeinflusst eine HCV-Reinfektion wahrscheinlich durch die Kombination mit der notwendigen Immunsuppression negativ einen begleitenden Diabetes-mellitus [48]. Unsere Untersuchungen zeigten jedoch, dass wenn auch die meisten Patienten nach erfolgreicher antiviraler Behandlung weiterhin insulinpflichtig blieben, dennoch die tägliche Insulindosis bei stabilen Langzeitblutzuckerwerten reduziert werden konnte [48].

Ein weiterer Aspekt ist die eingeschränkte Nierenfunktion (GFR<30 ml/min). Klassischerweise erfährt ein Patient mit einer fortgeschrittenen Lebererkrankung im Rahmen der Lebertransplantation mehrere Stadien einer Nierenfunktionseinschränkung [48]. In 40% der Fälle tritt mit fortschreitender Dekompensation vor der Transplantation ein hepatorenales Syndrom auf. Perioperativ kommt es hingegen häufig zu einem akuten, prärenalen Versagen, während das Langzeitüberleben nach Transplantation durch eine chronische Nierenfunktionseinschränkung meist auf Grund der Toxizität der Calcineurin-Inhibitoren dominiert wird [137]. Auch wenn die zu Grunde liegende Pathophysiologie noch nicht vollständig geklärt ist, nimmt eine HCV-Reinfektion einen zusätzlichen negativen Einfluss auf die Nierenfunktion [138]. Zeitgleich kann der Einsatz von antiviralen Medikamenten auf Grund ihres Nebenwirkungsprofils die Nierenfunktion zusätzlich verschlechtern [48]. Insbesondere Sofosbuvir stand im Verdacht, da es durch seine renale Exkretion bei nierenkranken Patienten akkumuliert, sodass bislang eine Dosisreduktion bei eingeschränkter GFR empfohlen wurde, jedoch ohne, dass ausreichende Daten für insbesondere schwer nierenkrankte Patienten vorlagen [139-141]. In der Berliner Transplant-Kohorte zeigten lediglich 18.0% der Patienten eine normale oder nur leicht eingeschränkte Nierenfunktion [48]. 38.0% wiesen bereits eine chronische Nierenfunktionsstörung im Stadium 2 und 38.0% im Stadium 3 auf. Insgesamt 6 Patienten hatten eine schwereingeschränkte Nierenfunktion bzw. chronische Niereninsuffizienz mit Dialysepflicht [48]. 2 Patienten waren im Vorfeld der antiviralen Therapie bereits einer Nierentransplantation unterzogen worden, die vor Einleitung der antiviralen Therapie eine stabile Transplantatfunktion zeigten [48]. Da die vorhandene Literatur wenig Auskunft über den Einsatz von Sofosbuvir bei schwerst nierenkranken Patienten und zudem selten in lebertransplantierten Personen bereitstellte, dagegen eine Dosisreduktion das Risiko einer verminderten Wirksamkeit und nicht vollständigen SVR birgt,

wurden alle unsere Patienten mit der kompletten Dosis behandelt, um schwere Schäden des Transplantats bestmöglich zu verhindern. In der Auswertung zeigte sich bei keinem der mit Sofosbuvir behandelten Patienten eine Verschlechterung der vorangegangenen renalen Funktion bzw. das Auftreten einer Proteinurie oder Hypalbuminurie [48]. Negative Begleiterscheinungen wurden lediglich bei einer Ribavirin-Komedikation beobachtet und waren allesamt reversibel [48]. Hundemer et al. konnte anhand einer kleinen Patientenzahl ähnlich Ergebnisse liefern [142]. Die Limitation dieser Untersuchung lag sicherlich in der fehlenden Kontrollgruppe, doch reicht die Aussagekraft aus, dass Sofosbuvir wohl unabhängig von der GFR sicher und effizient in voller Dosis bei einer HCV-Reinfektion nach Lebertransplantation eingesetzt werden kann, ohne dass eine Verschlechterung der bestehenden Nierenfunktion zu erwarten ist [48]. Zudem stabilisierte sich der Status des Fibrose- und Inflammationsgrades des Transplantats sowie die Insulintherapie eines bestehenden Diabetes mellitus [48].

#### 3.4. Sonderstellung des HCV Genotyp 3

Der HCV- Genotyp 3 betrifft ca. ein Viertel bis ein Drittel aller Hepatitis-C-Patienten und ist somit der am häufigsten verbreiteten Genotyp der Hepatitis C in den westlichen Regionen [41]. Zeitgleich verhält er sich deutlich aggressiver in Bezug auf die Entwicklung einer Steatose oder Fibrose, die Replikationsrate oder die Entwicklung eines HCC [30,41,103,143-147]. Andererseits ließ er sich vor Einführung der modernen antiviralen Medikamente mit Interferon im Vergleich zu anderen Genotypen leichter behandeln, wodurch der Anteil an Genotyp-3-Patienten unter den Lebertransplantierten deutlich geringer ausfällt [30,41-45]. Die wenigen, die einer Lebertransplantation unterzogen wurden, waren zum Großteil jedoch nicht therapienaiv bzw. häufig therapierefraktär, sodass in der Interferon-Ära wenige Möglichkeiten der adäquaten Behandlung einer HCV-Rekurrenz bestanden [41]. Bis zur Einführung der pangentypisch wirksamen Medikamente wie Velpatasvir und Daclatasvir profitierten diese Patienten zudem nicht von der neuen Entwicklung der DAAs. Erst die ALLY-1 Studie offenbarte mit der Kombination aus Sofosbuvir, Daclatasvir und Ribavirin eine Möglichkeit, Patienten mit einem Genotyp 3 mit Hilfe von DAAs adäquat zu behandeln. Die veröffentlichten Daten bezogen sich jedoch wiederum größtenteils auf Patienten außerhalb des Transplant-Settings [41,43]. Am Berliner Zentrum wurden ca. 500 Patienten auf dem Boden einer HCV-induzierten Leberzirrhose transplantiert, von denen ca. 120 eine virale Rekurrenz nach der Transplantation erlitten, die in Bezug auf interferonbasierte Regime therapierefraktär war. Lediglich 11 Patienten und somit ca. 10% wiesen einen HCV-Genotyp 3

auf [41]. 8 dieser 11 Patienten waren nicht behandlungsnaiv. 5 dieser 11 zeigten bereits höhergradige, fibrotische Umbauten ihres Transplantats [41]. Alle konnten erfolgreich mit einer Kombinationstherapie aus Sofosbuvir und Daclatasvir über 12 Wochen mit einer SVR von 100% behandelt werden [41]. Nur ein Patient erhielt zusätzlich Ribavirin [41]. Wesentliche Nebenwirkungen traten nicht auf [41]. Diese Untersuchung verstand sich als Beitrag aus der klinischen Praxis, um die Daten und Erfahrungen, die zur Behandlung dieser kleinen und besonderen Patientengruppe notwendig ist, zu erweitern [41]. Sofosbuvir und Daclatasvir stellten für diese kleine Randgruppe eine sichere und effektive Behandlungsoption dar, auch im post-transplant Setting mit all seinen Besonderheiten [41].

### 3.5. Ribavirin zu Zeiten moderner direkt wirksamen antiviralen Substanzen

Ribavirin galt in der Interferon-Ära als essentieller Bestandteil der antiviralen Behandlung der Hepatitis C. Mit Einführung der DAAs kam jedoch zunehmend neben der Frage nach der Länge der Therapiedauer, die Diskussion um die zusätzliche Gabe von Ribavirin in Kombination mit DAAs zur Behandlung des HCV-Genotyps 1 auf [47]. Während die Ally-Studien den Benefit von Ribavirin unterstrich, propagierte die SIRIUS Studie die Annahme, dass mittels Einsatzes von Ribavirin in Kombination mit Sofosbuvir und Ledipasvir die Therapiedauer auf lediglich 12 Wochen gesenkt werden kann, im Gegensatz zu einer 24-wöchigen Therapie mit Sofosbuvir und Ledipasvir ohne Ribavirin [43,47,148-150]. Lawitz et al. demonstrierte, dass die SVR durch die Gabe von oder den Verzicht auf Ribavirin bei gleicher Therapiedauer nicht beeinflusst wurde [47,151]. Diese Aussagen basierten wiederum meist auf Daten zu nicht-transplantierten und nicht vorbehandelten Patienten [43,143,152,153]. In Berlin wiesen 51 Patienten eine HCV-Genotyp 1-Reinfektion auf. Diese wurden gemäß den damals aktuellen Daten unterteilt in eine Gruppe bestehend aus 29 Patienten mit maximalen milden Fibrosezeichen in der Routinebiopsie, die eine 12-wöchige Therapie mit Sofosbuvir und Ledipasvir erhielten. Patienten, die bereits ein höhergradiges Fibrorestadium (n=22) aufwiesen wurden entweder mit Sofosbuvir und Ledipasvir plus gewichtsadaptiertes Ribavirin über 12 Wochen (n=15) oder über 24 Wochen mit (n=5) oder ohne (n=2) Ribavirin behandelt [47]. Die Zuweisung des jeweiligen Therapieregimes erfolgte anhand der publizierten Daten und Zulassungsbestimmungen für die jeweiligen Medikamente, respektive, dass es sich meist um Daten zu nicht-transplantierten Patienten handelte. Für alle behandelten Patienten konnte eine SVR von 100% erreicht werden [47]. Patienten unter Ribavirin entwickelten jedoch signifikant häufiger relevante Nebenwirkungen, im Wesentlichen eine schwere Anämie, sodass bei 55% dieser Patienten die Ribavirindosis reduziert und in 40% sogar

gestoppt werden musste [47]. Dies bestätigte die Erfahrungen aus der SOLAR-1 und -2 Studie, die keinen Ribavirin-freien Arm umfasste, jedoch eine deutliche Nebenwirkungsrate von 23% zeigte [154,155].

Analog erfolgte die Behandlung der HCV-Genotyp-3 Patienten gemäß der Ally-3 Studie mit einer Kombinationstherapie aus Sofosbuvir und Daclatasvir ohne Ribavirin [41,43]. Die Entscheidung basierte auf der geringen antiviralen Potenz und gleichzeitigem hohen Nebenwirkungsprofil und seinem Benefit vor allem gegenüber Patienten mit bereits fortgeschrittener Lebererkrankung im Sinne einer bestehenden Zirrhose, was auf unsere Genotyp-3-Gruppe nicht zutraf [41,43]. Auch die Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion zeigten ein exzellentes Ansprechen und eine SVR von 100% [41].

Lebertransplantierte Patienten mit einer HCV-Rekurrenz sollten in jedem Fall für eine moderne antivirale Behandlung mittels DAAs entsprechend des Genotyps evaluiert werden, um das Risiko einer Transplantatfunktionsstörung, Transplantatzirrhose und dem hiermit verbunden schlechteren Überleben zu minimieren. Entsprechend unserer Erfahrungen besteht jedoch insbesondere in der Transplantkohorte auf Grund des Nebenwirkungsprofils von Ribavirin und der guten Effizienz bei alleiniger Gabe der DAAs keine Indikation zur Komedikation mit Ribavirin innerhalb der antiviralen Behandlung [41,14].

### 3.6 Die moderne Therapie der HCV-Rekurrenz

Große Zulassungsstudien konnten seit 2011 die Effektivität und Sicherheit der modernen antiviralen, direkt wirksamen Substanzen hinlänglich beweisen, sodass die Hepatitis C mittlerweile als gut therapierbar gilt. Dennoch umfassten auch diese umfangreichen Analysen meist nur wenige Patienten in einem post-transplant-Setting [41,47,48]. Die HCV-Rekurrenz bedroht jedoch das Transplantat mit einer neuerlichen Fibrose oder gar Zirrhose und somit schwerwiegenden Funktionseinschränkung und hiermit verbunden einem verschlechterten Outcome [48]. An unserem Zentrum wurde über 500 Patienten auf dem Boden einer HCV-Erkrankung therapiert. Nahezu alle erlebten post-transplant eine Rekurrenz. Interferon-basierte Regime konnten in der Vergangenheit diese Problematik nicht vollständig bekämpfen, doch zeigte der Einsatz der modernen Medikamente vielversprechende und effektive Behandlungsdaten, die im heutigen klinischen Alltag unverzichtbar erscheinen [156-158]. Mit Einführung der neuen Medikamente öffnete sich somit für die Patienten eine Perspektive, die schrittweise ergriffen wurde, auch wenn manche Medikamente insbesondere auf Grund des Nebenwirkungsprofils nicht für die Betroffenen zugelassen waren [48]. Anhand der publizierten und verfügbaren Daten wurde dennoch die Entscheidung zur antiviralen

Therapie in enger Absprache mit und nach ausführlicher Aufklärung des jeweiligen Patienten getroffen. Die hieraus resultierenden Daten konnten zeigen, dass die Befürchtungen bzgl. der Nierenfunktion und der Wirksamkeit unbegründet waren [47]. In Abhängigkeit des Genotyps erfolgte bei den meisten Patienten eine Sofosbuvir-basierte Behandlung in Kombination mit einem weiteren vom Genotyp-abhängigen Medikament. Alle erreichten eine SVR von 100% [41,48]. Bei keinem Patienten musste die Dosis des DAAs reduziert werden. Eine vorübergehende Leberwerteerhöhung war reversibel [48]. Einzig und allein der zusätzliche Einsatz von Ribavirin führte zu schwerwiegenden Nebenwirkungen und der Notwendigkeit einer Dosisreduktion [47]. Somit sollte gemäß unseren Erfahrungen hierauf möglichst verzichtet werden [47]. Zeigt sich dennoch ein erhöhtes Fibrosestadium des Transplantats, kann trotzdem auf eine Kombinationstherapie mit Ribavirin verzichtet werden [47]. Eine verlängerte Therapiedauer scheint ebenso nicht zwangsläufig notwendig, wenn auch unsere Fallzahlen diesbezüglich gering sind [47]. Dennoch entsprechen unsere Daten der Vermutung in der aktuellen Literatur [47,155].

## 4. Zusammenfassung

In dieser Arbeit sollte ein Überblick über die Veränderungen der antiviralen Behandlung und Prophylaxe von Patienten nach Lebertransplantation auf dem Grund einer Hepatitis B oder C dargestellt werden. An unserem Zentrum wurden seit den 80ziger Jahren 372 HBV-assoziierte und über 500 HCV-assoziierte Lebertransplantation durchgeführt. Die Patienten erhielten allesamt eine enge Nachsorge über unsere spezialisierte Hochschulambulanz. Hauptanliegen in beiden Patientengruppen war stets, die Vermeidung von Sekundärkomplikationen durch eine virale Rekurrenz. Eine Besonderheit war die Möglichkeit einer histopathologischen Evaluation, da unsere Patienten im Rahmen der Nachsorge regelmäßigen Routinebiopsien zur Kontrolle des Transplantats unterzogen wurden.

Eine Reinfektion mit HBV ließ sich bereits früh mittels HBIG deutlich reduzieren und letztlich durch den Einsatz moderner NUCs vollständig vermeiden. Dennoch war die Prävention dem Wandel der Zeit unterlegen und der Benefit bzw. die Auswirkungen einer Prophylaxe nicht von vornherein erkenntlich. Somit führten wir zu einer umfassenden Evaluation unserer 30-jährigen Erfahrung in der Betreuung von HBV-Patienten durch, um eine praktikable, patientenorientierte und sichere Prophylaxe zu ermöglichen. Hier zeigte sich, dass zum einen die kontrollierte HBV-Reinfektion, die heutzutage durch den Einsatz von hoch-potenten NUCs als gut therapierbar gilt, die Prognose nicht schwerwiegend beeinträchtigt. Somit fiel die Entscheidung, Patienten weiterhin mit dem niedrig-potenteren Lamivudin kontrolliert zu schützen und nur im Falle einer Reinfektion die Substanz zu eskalieren. Eine weitere Neuerung aus den Untersuchungen zeigte, dass der Langzeit-Einsatz von HBIG als kombinierte Prophylaxe ebenfalls als nicht notwendig gilt. Das kontrollierte Absetzen führt jedoch bei den Patienten zu einer gesteigerten Lebensqualität und nicht zuletzt zur Reduktion der Arzt-Patientenkontakte und relativen Kostenersparnis.

Im Gegensatz dazu bestand für die Hepatitis C keine geeignete Reinfektionsprophylaxe. Mit der Zulassung der DAAs nach 2014 eröffnete sich die Möglichkeit, die Patienten adäquat antiviral zu behandeln. Dies erfolgte schrittweise und teils außerhalb der medikamentösen Zulassungsbestimmungen, da initial wenige Daten zum Einsatz von DAAs in Transplantkohorten existierten. Dennoch schienen die Medikamente auch in dieser Randgruppe eine hohe Effizienz aufzuweisen, da innerhalb unserer behandelten Kohorte unabhängig vom Genotyp und vorbestehendem Fibrosegrad eine SVR von 100% erreicht werden konnte. Ribavirin spielt hierbei keine tragende Rolle mehr. Die HCV-assoziierten

Sekundärkomplikationen, die Inflammation und Fibrose, wie auch die Nierenfunktion und der Diabetes mellitus profitierten signifikant von der antiviralen Behandlung. Dank der Sofosbuvir-basierten antiviralen Therapie konnte das Thema der HCV-Rekurrenz an unserer Klinik beendet werden.

## 5. Literaturangaben

1. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. ISBN 978-92-4-156545-5.
2. Poethko-Müller C, Zimmermann R, Hamouda O, et al. Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) [Epidemiology of hepatitis A, B, and C among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2013;56(5-6):707–715.
3. Heidrich B, Cetindere A, Beyaz M, et al. High prevalence of hepatitis markers in immigrant populations: a prospective screening approach in a real-world setting. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2014;26(10):1090–1097.
4. Wolfram I, Petroff D, Bätz O, et al. Prevalence of elevated ALT values, HBsAg, and anti-HCV in the primary care setting and evaluation of guideline defined hepatitis risk scenarios. J Hepatol. 2015;62(6):1256–1264.
5. Robert Koch-Institut. Abschlussbericht der Studie „Drogen und chronischen Infektionskrankheiten in Deutschland“ (DRUCK-Studie), Berlin 2016. DOI: 10.17886/rkipubl-2016-007.2
6. Protzer U, Dollinger M, Petersen J, et al. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B- Virus(HBV)Infektion "Upgrade" der Leitlinie, AWMF-Register-Nr.: 021/011. Z Gastroenterol 2011;49:871–930.
7. Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. Nat Rev Immunol 2005;5:215–229.
8. Chisari FV. Unscrambling hepatitis C virus-host interactions. Nature. 2005;436(7053):930-932.
9. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection – natural history and clinical consequences. N Engl J Med 2004;350:1118–1129.
10. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, et al. S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion“ [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis-C-virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection - AWMF-Register-No.: 021/012]. Z Gastroenterol. 2018;56(7):756-838.
11. Rizzetto M. Hepatitis delta: the virus and the disease. J Hepatol 1990;11(Suppl 1):S145–S148.
12. Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010;7:31–40.
13. Simonetti J, Bulkow L, McMahon BJ et al. Clearance of hepatitis B surface antigen and risk of hepatocellular carcinoma in a cohort chronically infected with hepatitis B virus. Hepatology 2010;51:1531–1537.
14. Chen CJ, Yang HI, Su J et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA 2006;295:65–73.
15. Chen G, Lin W, Shen F et al. Past HBV viral load as predictor of mortality and morbidity from HCC and chronic liver disease in a prospective study. Am J Gastroenterol 2006;101:1797–1803.
16. Iloeje UH, Yang HI, Su J et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. Gastroenterology 2006;130:678–686.
17. Yang HI, Sherman M, Su J et al. Nomograms for risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. J Clin Oncol 2010;28:2437–2444.

18. Knoll A, Hartmann A, Hamoshi H et al. Serological pattern „anti-HBc alone“: characterization of 552 individuals and clinical significance. *World J Gastroenterol* 2006;12:1255–1260
19. Grob P, Jilg W, Bornhak H et al. Serological pattern „anti-HBc alone“: report on a workshop. *J Med Virol* 2000;62:450–455.
20. Berger A, Doerr HW, Rabenau HF et al. High frequency of HCV infection in individuals with isolated antibody to hepatitis B core antigen. *Intervirology* 2000;43:71–76.
21. Jilg W, Hottentrager B, Weinberger K et al. Prevalence of markers of hepatitis B in the adult German population. *J Med Virol* 2001;63:96–102.
22. Wedemeyer H, Cornberg M, Tegtmeyer B et al. Isolated anti-HBV core phenotype in anti-HCV-positive patients is associated with hepatitis C virus replication. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:70–72.
23. Stramer SL, Wend U, Candotti D et al. Nucleic acid testing to detect HBV infection in blood donors. *N Engl J Med* 2011;364:236–247.
24. Chakvetadze C, Roussin C, Roux J et al. Efficacy of hepatitis B sero-vaccination in newborns of African HBsAg positive mothers. *Vaccine* 2011;29:2846–2849.
25. Gerlich WH, Bremer C, Saniewski M et al. Occult hepatitis B virus infection: detection and significance. *Dig Dis* 2010;28:116–125.
26. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I et al. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2007;46:160–170.
27. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. *Lancet Infect Dis* 2002;2:479–486.
28. Schuppan D, Krebs A, Bauer M, Hahn EG. Hepatitis C and liver fibrosis. *Cell Death Differ*. 2003;10 Suppl 1:S59-S67.
29. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014;59(1):318-27.
30. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015;61.
31. Muhlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B et al. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC public health* 2009;9:34.
32. Schuppan D, Ruehl M, Somasundaram R, Hahn EG. Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis*. 2001;21(3):351-372.
33. Friedman SL. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. The cellular basis of hepatic fibrosis. Mechanisms and treatment strategies. *N Engl J Med*. 1993;328(25):1828-1835.
34. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem*. 2000;275(4):2247-2250.
35. Ramadori G, Knittel T, Saile B. Fibrosis and altered matrix synthesis. *Digestion*. 1998;59(4):372-375.
36. Knittel T, Saile B, Ramadori G. Fibrogenese. Pathophysiologie und therapeutische Ansätze [Fibrogenesis. Pathophysiology and therapeutic approaches]. *Internist (Berl)*. 1998;39(3):238-246.
37. Herbst H, Schuppan D, Milani S. Fibrogenese und Fibrolyse in der Leber [Fibrogenesis and fibrolysis in the liver]. *Verh Dtsch Ges Pathol*. 1995;79:15-27.

38. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection [published correction appears in J Hepatol. 2013 Jan;58(1):201. Janssen, Harry [corrected to Janssen, Harry L A]]. J Hepatol. 2012;57(1):167–185.
39. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. J Hepatol. 2016;64(2):433–485.
40. Liang TJ, Ghany MG. Current and future therapies for hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2013;368(20):1907–1917.
41. Teegen EM, Globke B, Schott E, Pratschke J, Eurich D. A Closing Chapter: Hepatitis C Genotype 3 Elimination in Liver Transplant; Sofosbuvir/Daclatasvir in a Hard-to-Treat Population. Exp Clin Transplant. 2018;16(1):61–67.
42. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C: an update. Hepatology 2009;49:1335–74.
43. Restivo L, Zampino R, Guerrera B, Ruggiero L, Adinolfi LE. Steatosis is the predictor of relapse in HCV genotype 3- but not 2-infected patients treated with 12 weeks of pegylated interferon-a-2a plus ribavirin and RVR. J Viral Hepat 2012;19:346–52.
44. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet 2001;358:958–65.
45. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002;347:975–82.
46. Terrault NA. Hepatitis C therapy before and after liver transplantation. Liver Transpl. 2008;14 Suppl 2:S58–S66.
47. Globke B, Raschzok N, Teegen EM, Pratschke J, Schott E, Eurich D. Treatment of hepatitis C virus recurrence after transplantation with sofosbuvir/ledipasvir: The role of ribavirin. Transpl Infect Dis. 2017;19(1):10.1111/tid.12647.
48. Teegen EM, Dürr M, Maurer MM, et al. Evaluation of histological dynamics, kidney function and diabetes in liver transplant patients after antiviral treatment with direct-acting antivirals: Therapy of HCV-recurrence. Transpl Infect Dis. 2019;21(1):e13020.
49. Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, et al. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. N Engl J Med. 2014;371(25):2375–2382.
50. Gane EJ, Agarwal K. Directly acting antivirals (DAAs) for the treatment of chronic hepatitis C virus infection in liver transplant patients: "a flood of opportunity". Am J Transplant. 2014;14(5):994–1002. doi:10.1111/ajt.12714
51. Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, et al. Hepatitis B virus surface anti- gen levels: a guide to sustained response to peginterferon alpha-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. Hepatology 2009;49:1141–1150.
52. Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y et al. Early on-treatment predic- tion of response to peginterferon alpha-2a for HBeAg-negative chro- nic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels. Hepatology 2010; 52: 454–461.
53. Wiegand J, Wedemeyer H, Finger A et al. A decline in hepatitis B virus surface antigen (hbsag) predicts clearance, but does not correlate with quantitative hbeag or HBV DNA levels. Antivir Ther 2008; 13: 547–554.

54. Borgniet O, Parvaz P, Bouix C et al. Clearance of serum HBsAg and anti- HBs seroconversion following antiviral therapy for chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2009; 81: 1336–1342.
55. Gane EJ, Naoumov NV, Qian KP, et al. A longitudinal analysis of hepatitis C virus replication following liver transplantation. *Gastroenterology*. 1996;110(1):167-177.
56. Regev A, Molina E, Moura R, et al. Reliability of histopathologic assessment for the differentiation of recurrent hepatitis C from acute rejection after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2004;10(10):1233-1239.
57. Berenguer M. Natural history of recurrent hepatitis C. *Liver Transpl*. 2002;8(10 Suppl 1):S14-S18.
58. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015;148(1):221-244.e3.
59. Pollard S. Calcineurin inhibition and disease recurrence in the hepatitis C virus-positive liver transplant recipient. *Liver Int*. 2004;24(5):402-406.
60. Watashi K, Sluder A, Daito T, et al. Cyclosporin A and its analogs inhibit hepatitis B virus entry into cultured hepatocytes through targeting a membrane transporter, sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP). *Hepatology*. 2014;59(5):1726-1737.
61. Bahra M, Neumann UI, Jacob D, et al. MMF and calcineurin taper in recurrent hepatitis C after liver transplantation: impact on histological course. *Am J Transplant*. 2005;5(2):406-411.
62. Maes BD, van Pelt JF, Peeters JC, et al. The effect of mycophenolate mofetil on hepatitis B viral load in stable renal transplant recipients with chronic hepatitis B. *Transplantation*. 2001;72(6):1165-1166.
63. Ben-Ari Z, Zemel R, Tur-Kaspa R. The addition of mycophenolate mofetil for suppressing hepatitis B virus replication in liver recipients who developed lamivudine resistance--no beneficial effect. *Transplantation*. 2001;71(1):154-156.
64. Ishida H, Li K, Yi M, Lemon SM. p21-activated kinase 1 is activated through the mammalian target of rapamycin/p70 S6 kinase pathway and regulates the replication of hepatitis C virus in human hepatoma cells. *J Biol Chem*. 2007;282(16):11836-11848.
65. Sezgin Göksu S, Bilal S, Coşkun HŞ. Hepatitis B reactivation related to everolimus. *World J Hepatol*. 2013;5(1):43-45.
66. Wang Z, Jin W, Jin H, Wang X. mTOR in viral hepatitis and hepatocellular carcinoma: function and treatment. *Biomed Res Int*. 2014;2014:735672.
67. Teegen EM, Maurer MM, Globke B, Pratschke J, Eurich D. Liver transplantation for Hepatitis-B-associated liver disease - Three decades of experience. *Transpl Infect Dis*. 2019;21(1):e12997.
68. Dobrindt EM, Keshi E, Salim Y, et al. Hepatitis B Immunoglobulin discontinuation in long-term liver transplant patients. *Transpl Infect Dis*. 2020 May 4:e13303.
69. Riediger C, Berberat PO, Sauer P, et al. Prophylaxis and treatment of recurrent viral hepatitis after liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22 Suppl 8:viii37-viii46.
70. Todo S, Demetris AJ, Van Thiel D, Teperman L, Fung JJ, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation for patients with hepatitis B virus-related liver disease. *Hepatology*. 1991;13(4):619-26.

71. Lucey MR, Graham DM, Martin P, et al. Recurrence of hepatitis B and delta hepatitis after orthotopic liver transplantation. *Gut*. 1992;33(10):1390-6.
72. Song ZL, Cui YJ, Zheng WP, Teng DH, Zheng H. Application of nucleoside analogues to liver transplant recipients with hepatitis B. *World J Gastroenterol*. 2015;21(42):12091-100.
73. O'Grady JG, Smith HM, Davies SE, et al. Hepatitis B virus reinfection after orthotopic liver transplantation. Serological and clinical implications. *J Hepatol*. 1992;14(1):104-11.
74. Shouval D, Samuel D. Hepatitis B immune globulin to prevent hepatitis B virus graft reinfection following liver transplantation: a concise review. *Hepatology*. 2000;32(6):1189-95.
75. Samuel D. Management of hepatitis B in liver transplantation patients. *Semin Liver Dis*. 2004;24 Suppl 1:55-62.
76. Steinmuller T, Seehofer D, Rayes N, et al. Increasing applicability of liver transplantation for patients with hepatitis B-related liver disease. *Hepatology*. 2002;35(6):1528-35.
77. Terrault NA, Zhou S, McCorry RW, et al. Incidence and clinical consequences of surface and polymerase gene mutations in liver transplant recipients on hepatitis B immunoglobulin. *Hepatology*. 1998;28(2):555-61.
78. Seehofer D, Berg T. Prevention of hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Transplantation*. 2005;80(1 Suppl):S120-4.
79. Burra P, Germani G, Adam R, et al. Liver transplantation for HBV-related cirrhosis in Europe: an ELTR study on evolution and outcomes. *J Hepatol*. 2013;58(2):287-96.
80. Kim WR, Poterucha JJ, Kremers WK, Ishitani MB, Dickson ER. Outcome of liver transplantation for hepatitis B in the United States. *Liver Transpl*. 2004;10(8):968-74.
81. Laryea MA, Watt KD. Immunoprophylaxis against and prevention of recurrent viral hepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2012;18(5):514-23.
82. Murray JM, Purcell RH, Wieland SF. The half-life of hepatitis B virions. *Hepatology*. 2006;44(5):1117-21.
83. Bang KB, Kim HJ. Management of antiviral drug resistance in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol*. 2014;20(33):11641-9.
84. Dehghani SM, Taghavi SA, Geramizadeh B, et al. Hepatitis B recurrence after liver transplantation: a single center experiences and review the literature. *Hepat Mon*. 2013;13(1):e6609.
85. Marzano A, Salizzoni M, Debernardi-Venon W, et al. Prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation in cirrhotic patients treated with lamivudine and passive immunoprophylaxis. *J Hepatol*. 2001;34(6):903-10.
86. Xi ZF, Xia Q. Recent advances in prevention of hepatitis B recurrence after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2015;21(3):829-35.
87. Roche B, Sebagh M, Canfora ML, et al. Hepatitis C virus therapy in liver transplant recipients: response predictors, effect on fibrosis progression, and importance of the initial stage of fibrosis. *Liver Transpl*. 2008;14(12):1766-1777.
88. Thiagarajan P, Ryder SD. The hepatitis C revolution part 2: difficult-to-treat groups and experimental approaches. *Curr Opin Infect Dis* 2015;28(6):572-5.
89. Gane EJ, Portmann B, Naoumov N, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med* 1996;334:815-820.

90. Feray C, Caccamo L, Alexander G, et al. European collaborative study on factors influencing outcome after liver transplantation for hepatitis C. *Gastroenterology* 1999;117:619–625.
91. Forman LM, Lewis J, Berlin J, Feldman H, Lucey M. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002;122:889–896.
92. Firpi R, Abdelmalek M, Soldevilla-Pico C, et al. combination of interferon alpha-2b and ribavirin in liver transplant recipients with histological recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2002;8:1000–1006.
93. Shakil AO, Mc Guire B, Crippin J, et al. A pilot study of interferon alpha and ribavirin combination in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:1253–1258.
94. Samuel D, Bizollon T, Feray C, et al. Interferon alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. *Gastroenterology* 2003;124:642–650.
95. Wang C, Ko H, Yoshida E, Marra C, Richardson K. Interferon-based combination anti-viral therapy for hepatitis C virus after liver transplantation: a review and quantitative analysis. *Am J Transpl* 2006;6:1586–1599.
96. Dumortier J, Scoazec JY, Chevallier P, Boillot O. Treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: a pilot study of peginterferon alfa-2b and ribavirin combination. *J Hepatol* 2004;40:669–674.
97. Berenguer M, Palau A, Fernandez A, et al. Efficacy, predictors of response, and potential risks associated with antiviral therapy in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2006;12:1067–1076.
98. Rodriguez-Luna H, Khatib A, Sharma P, et al. Treatment of recurrent hepatitis C infection after liver transplantation with combination of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin: an open label series. *Transplantation* 2004;77:190–194.
99. Neff GW, O'Brien C, Cirocco R, et al. Prediction of sustained virological response in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C virus following combination pegylated interferon alfa-2b and ribavirin therapy using tissue hepatitis C virus reverse transcriptase polymerase chain reaction testing. *Liver Transpl* 2004;10:595–598.
100. Sharma P, Marrero J, Fontana R, et al. Sustained virologic response to therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation is related to early virological response and dose adherence. *Liver Transpl* 2007;13:1100–1108.
101. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. American Association for Study of Liver Diseases. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54(4):1433–1444.
102. Trombatt WD, Koerner PH, Craft ZN, Miller RT, Kamal KM. Retrospective Analysis of the Medication Utilization and Clinical Outcomes of Patients Treated with Various Regimens for Hepatitis C Infection. *J Pharm Pract* 2016;pii: 0897190015626008.
103. Ampuero J, Romero-Gómez M, Reddy KR. Review article: HCV genotype 3 – the new treatment challenge. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39(7):686–98.
104. Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364(13):1195–1206.

105. Fritz SH, Koerner PH, Miller RT, Craft Z. Therapeutic response of triple drug therapy in hepatitis C infection. *Gastroenterol Pancreatol Liver Disord* 2014;1(1):1–6.
106. Schmitz U, Tan SL. NS5A—from obscurity to new target for HCV therapy. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* 2008;3:77–92.
107. Westerhoff M, Ahn J. Chronic Hepatitis C and Direct Acting Antivirals. *Surg Pathol Clin.* 2018;11(2):287–296.
108. Xi ZF, Xia Q. Recent advances in prevention of hepatitis B recurrence after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2015;21(3):829-35.
109. McMillan JS, Shaw T, Angus PW, Locarnini SA. Effect of immunosuppressive and antiviral agents on hepatitis B virus replication in vitro. *Hepatology.* 1995;22(1):36-43.
110. Tur-Kaspa R, Shaul Y, Moore DD, et al. The glucocorticoid receptor recognizes a specific nucleotide sequence in hepatitis B virus DNA causing increased activity of the HBV enhancer. *Virology.* 1988;167(2):630-3.
111. Manne V, Allen RM, Saab S. Strategies for the prevention of recurrent hepatitis B virus infection after liver transplantation. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2014;10(3):175-9.
112. Wei Q, Xu X, Wang C, et al. Efficacy and Safety of a Steroid-Free Immunosuppressive Regimen after Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Gut Liver.* 2016;10(4):604-10.
113. Onoe T, Tahara H, Tanaka Y, Ohdan H. Prophylactic managements of hepatitis B viral infection in liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2016;22(1):165-75.
114. Fung J, Lo R, Chan SC, et al. Outcomes including liver histology after liver transplantation for chronic hepatitis B using oral antiviral therapy alone. *Liver Transpl.* 2015;21(12):1504-10.
115. Fung J, Wong T, Chok K, et al. Long-term outcomes of entecavir monotherapy for chronic hepatitis B after liver transplantation: Results up to 8 years. *Hepatology.* 2017 Oct;66(4):1036-1044.
116. Teperman LW, Poordad F, Bzowej N, et al. Randomized trial of emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate after hepatitis B immunoglobulin withdrawal after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2013;19(6):594-601.
117. Lenci I, Tisone G, Di Paolo D, et al. Safety of complete and sustained prophylaxis withdrawal in patients liver-transplanted for HBV-related cirrhosis at low risk of HBV recurrence. *J Hepatol.* 2011;55(3):587-93.
118. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology.* 2011;53(1):62-72.
119. Degertekin B, Han SH, Keeffe EB, et al. Impact of virologic breakthrough and HBIG regimen on hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2010;10(8):1823-33.
120. Wong SN, Chu CJ, Wai CT, et al. Low risk of hepatitis B virus recurrence after withdrawal of long-term hepatitis B immunoglobulin in patients receiving maintenance nucleos(t)ide analogue therapy. *Liver Transpl.* 2007;13(3):374-81.
121. Nath DS, Kalis A, Nelson S, Payne WD, Lake JR, Humar A. Hepatitis B prophylaxis post-liver transplant without maintenance hepatitis B immunoglobulin therapy. *Clin Transplant.* 2006;20(2):206-10.
122. Wadhawan M, Gupta S, Goyal N, Taneja S, Kumar A. Living related liver transplantation for hepatitis B-related liver disease without hepatitis B immune globulin prophylaxis. *Liver Transpl.* 2013;19(9):1030-5.

123. Neff GW, Kemmer N, Kaiser TE, et al. Combination therapy in liver transplant recipients with hepatitis B virus without hepatitis B immune globulin. *Dig Dis Sci.* 2007;52(10):2497-500.
124. Bartholomew MM, Jansen RW, Jeffers LJ, et al. Hepatitis-B-virus resistance to lamivudine given for recurrent infection after orthotopic liver transplantation. *Lancet.* 1997;349(9044):20-22
125. Manini MA, Whitehouse G, Bruce M, et al. Entecavir or tenofovir monotherapy prevents HBV recurrence in liver transplant recipients: A 5-year follow-up study after hepatitis B immunoglobulin withdrawal. *Dig Liver Dis.* 2018;50(9):944-953.
126. Fung J, Chan SC, Cheung C, et al. Oral nucleoside/nucleotide analogs without hepatitis B immune globulin after liver transplantation for hepatitis B. *Am J Gastroenterol.* 2013 Jun;108(6):942-8.
127. Chauhan R, Lingala S, Gadiparthi C, et al. Reactivation of hepatitis B after liver transplantation: Current knowledge, molecular mechanisms and implications in management. *World J Hepatol.* 2018 Mar 27;10(3):352-370.
128. Fox AN, Terrault NA. The option of HBIG-free prophylaxis against recurrent HBV. *J Hepatol.* 2012;56:1189–1197.
129. Ishigami M, Ogura Y, Hirooka Y, Goto H. Change of strategies and future perspectives against hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2015;21:10290–10298.
130. Roche B, Roque-Afonso AM, Nevens F, Samuel D. Rational Basis for Optimizing Short and Long-term Hepatitis B Virus Prophylaxis Post Liver Transplantation: Role of Hepatitis B Immune Globulin. *Transplantation.* 2015;99:1321–1334.
131. Radhakrishnan K, Chi A, Quan DJ, Roberts JP, Terrault NA. Short Course of Postoperative Hepatitis B Immunoglobulin Plus Antivirals Prevents Reinfection of Liver Transplant Recipients. *Transplantation.* 2017;101:2079–2082.
132. Chen G, Liu H, Hu ZQ, et al. A new scheme with infusion of hepatitis B immunoglobulin combined with entecavir for prophylaxis of hepatitis B virus recurrence among liver transplant recipients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27:901–906.
133. Hu TH, Chen CL, Lin CC, et al. Combination of entecavir plus low-dose on-demand hepatitis B immunoglobulin is effective with very low hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Transplantation.* 2014;97 Suppl 8:S53–S59.
134. Bahra M, Neumann UP, Jacob D, et al. Fibrosis progression in hepatitis C positive liver recipients after sustained virologic response to antiviral combination therapy (interferon-ribavirin therapy). *Transplantation.* 2007;83(3):351-353.
135. Tachi Y, Hirai T, Kojima Y, et al. Liver stiffness reduction correlates with histological characteristics of hepatitis C patients with sustained virological response. *Liver Int.* 2018;38(1):59-67.
136. Castedal M, Segenmark M, Cederberg S, Skoglund C, Weiland O. INF-free sofosbuvir-based treatment of post-transplant hepatitis C relapse - a Swedish real life experience [published correction appears in *Scand J Gastroenterol.* 2017 Nov;52(11):i]. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52(5):585-588.
137. Weber ML, Ibrahim HN, Lake JR. Renal dysfunction in liver transplant recipients: evaluation of the critical issues. *Liver Transpl.* 2012;18(11):1290-1301.

138. Hüsing A, Kabar I, Schmidt HH, Heinzow HS. Hepatitis C in Special Patient Cohorts: New Opportunities in Decompensated Liver Cirrhosis, End-Stage Renal Disease and Transplant Medicine. *Int J Mol Sci.* 2015;16(8):18033-18053.
139. Saxena V, Korashy FM, Sise ME, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. *Liver Int.* 2016;36(6):807-816.
140. Perumpail RB, Wong RJ, Ha LD, et al. Sofosbuvir and simeprevir combination therapy in the setting of liver transplantation and hemodialysis. *Transpl Infect Dis.* 2015;17(2):275-278.
141. Sise ME, Backman E, Ortiz GA, et al. Effect of Sofosbuvir-Based Hepatitis C Virus Therapy on Kidney Function in Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(10):1615-1623.
142. Hundemer GL, Sise ME, Wisocky J, et al. Use of sofosbuvir-based direct-acting antiviral therapy for hepatitis C viral infection in patients with severe renal insufficiency. *Infect Dis (Lond).* 2015;47(12):924-929.
143. Asselah T, Rubbia-Brandt L, Marcellin P, Negro F. Steatosis in chronic hepatitis C: why does it really matter? *Gut* 2006;55(1):123-30.
144. Jhaveri R, McHutchison J, Patel K, Qiang G, Diehl AM. Specific polymorphisms in hepatitis C virus genotype 3 core protein associated with intracellular lipid accumulation. *J Infect Dis* 2008; 197:283–9.
145. Nkontchou G, Ziou M, Aout M, et al. HCV genotype 3 is associated with a higher hepatocellular carcinoma incidence in patients with ongoing viral C cirrhosis. *J Viral Hepat* 2011;18(10):e516-22.
146. McCombs J, Matsuda T, Tonnu-Mihara I, et al. The risk of long-term morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C: results from an analysis of data from a Department of Veterans Affairs Clinical Registry. *JAMA Intern Med* 2014;174(2):204-12.
147. Younossi ZM, Stepanova M, Nader F, Younossi Z, Elsheikh E. Associations of chronic hepatitis C with metabolic and cardiac outcomes. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 647–52.
148. Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology* 2016;63(5):1430-41.
149. Bourliere M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, et al. Ledipasvir- sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: A randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet Infect Dis.* 2015;15:397–404.
150. Beinhardt S, Peck-Radosavljevic M, Hofer H, Ferenci P. Interferon- free antiviral treatment of chronic hepatitis C in the transplant setting. *Transpl Int.* 2015;28:1011–1024.
151. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed- dose combination with and without ribavirin in treatment-naive and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): An open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2014;383:515–523.
152. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370(3):211-21.

153. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, et al. Daclatasvir With Sofosbuvir and Ribavirin for HCV Infection With Advanced Cirrhosis or Post-Liver Transplant Recurrence. *Hepatology* 2016;63(5):1493-505.
154. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology*. 2015;149:649–659.
155. Manns M, Samuel D, Gane EJ, et al. SOLAR-2 investigators. 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. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:685–697.
156. Leroy V, Dumortier J, Coilly A, et al. Efficacy of Sofosbuvir and Daclatasvir in Patients With Fibrosing Cholestatic Hepatitis C After Liver Transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(11):1993-2001.
157. Calmus Y, Duvoux C, Pageaux G, et al. Treatment of recurrent HCV infection following liver transplantation: results of a multicenter, randomized, versus placebo, trial of ribavirin alone as maintenance therapy after one year of PegIFN $\alpha$ -2a plus ribavirin. *J Hepatol* 2012;57(3):564-71.
158. Coilly A, Roche B, Dumortier J, et al. Safety and efficacy of protease inhibitors to treat hepatitis C after liver transplantation: a multicenter experience. *J Hepatol* 2014;60(1):78-86.

## 6. Danksagung

Ich danke Prof. Dr. med. Johann Pratschke, Direktor der Klinik für Chirurgie der Charité in Berlin für die klinische Ausbildung und seine stets wohlwollende Unterstützung meiner wissenschaftlichen Tätigkeiten.

Ebenso danke ich Prof. Dr. med. Peter Neuhaus, ehemaliger Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie am Campus Virchow der Charité zu Berlin, dem ich ebenfalls für die Unterstützung meiner klinischen Weiterbildung und wissenschaftlichen Bestrebungen bis zu seinem Ausscheiden verpflichtet bin.

Ein großer Dank gilt weiterhin meinen klinischen und wissenschaftlichen Mentoren. Insbesondere möchte ich mich bei PD Dr. med. Dennis Eurich bedanken, der mich nicht nur in praktischen und theoretischen medizinischen Belangen weiterbildete, sondern ohne dessen Unterstützung, die Fertigstellung dieser wissenschaftlichen Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Zudem danke ich Prof. Dr. med. Igor Sauer, in dessen Arbeitsgruppe ich zusätzliche experimentell-wissenschaftliche Erfahrungen und Arbeiten durchführen durfte, die in dieser Schrift keine Erwähnung finden, jedoch meine wissenschaftliche Ausbildung prägten und nicht zuletzt einleitete. Weiterhin bin ich PD Dr. med. Sascha Chopra und Prof. Dr. med. Nada Rayes zu Dank verpflichtet, die mich beide nicht nur für die operative Medizin begeisterten und ausbildeten, sondern zusätzlich konstruktiv wissenschaftlich betreuten und anleiteten, sodass ohne ihre Hilfe die Fertigstellung zahlreicher Projekte nicht möglich gewesen wäre.

Ich bin zudem allen Mitarbeitern des Studienbüros, der LTx-Ambulanz und der Sekretariate für die stetige Unterstützung bei der Datenakquise und Organisation der Kongressreisen, Ethikanträgen und Gelder verpflichtet.

Mein besonderer Dank gilt allen Kolleginnen und Kollegen der Klinik für Chirurgie und der Charité, die hier keine Erwähnung finden, die aber dennoch durch Ihre Zusammenarbeit und Unterstützung zum Erfolg der Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt zuletzt meiner Familie. Meiner Mutter, die mich auf meinen bisherigen Weg kompromisslos und ungefragt in jeder Situation förderte und unterstützte. Und nicht zuletzt meinem Mann, Oliver, der unermüdlich und geduldig meine Karriere und wissenschaftliche Tätigkeit mit großem Verständnis begleitet und mir ungefragt und stets emotionalen und persönlichen Halt bietet.

## 7. Erklärung

### Eidesstattliche Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

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.

14.02.2021

---

Datum

Unterschrift/ Eva Maria Dobrindt