

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

DISSERTATION

Einflussfaktoren auf den Verlauf der ischemic-type biliary lesions nach
Lebertransplantation / Factors influencing outcome in ischemic-type biliary
lesions following liver transplantation

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Diana Xie Freire

Datum der Promotion: 25.06.2023

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis	4
II.	Tabellenverzeichnis.....	6
III.	Abbildungsverzeichnis.....	7
IV.	Abstrakt.....	8
V.	Abstract.....	10
1.	Einleitung	12
1.1.	Lebertransplantation	12
1.2.	Cholangiopathien nach Transplantation.....	13
1.3.	Ischemic-type biliary lesions (ITBL).....	18
1.4.	TX und Nachsorge an der Charité.....	21
1.5.	Aktueller Wissensstand.....	22
1.6.	Fragestellung.....	23
2.	Material und Methodik	24
2.1.	Datenmaterial.....	24
2.2.	Ein- und Ausschlusskriterien	24
2.3.	Erhebung der Patientendaten.....	25
2.4.	Literaturrecherche	27
2.5.	Datenabfrage.....	27
2.6.	Statistische Analyse.....	28
3.	Ergebnisse	30
3.1.	Allgemeine Demografie.....	30
3.2.	ITBL Verlaufgruppen	35
3.2.1.	ITBL Charakterisierung.....	36
3.2.2.	ITBL und Empfängereigenschaften	39
3.2.3.	ITBL und Spendereigenschaften.....	44
3.2.4.	ITBL und andere Gallengangskomplikationen	46
3.2.5.	ITBL und Transplantatrejektionen	48
3.2.6.	ITBL und Immunsuppression	51
3.2.7.	Dosierungen und Serumspiegel	56

3.3. Outcomes nach Listung und Re-Transplantation.....	59
3.4. Multivariable Analyse	60
3.5. Gesamtüberleben der ITBL Verlaufsgruppen	62
4. Diskussion.....	68
4.1. Allgemeine Demografie.....	68
4.2. ITBL Charakterisierung.....	69
4.3. ITBL und Empfängereigenschaften.....	72
4.4. ITBL und Spendereigenschaften	73
4.5. ITBL und andere Gallengangskomplikationen	74
4.6. ITBL und Transplantatrejektionen	76
4.7. ITBL und Immunsuppression.....	77
4.8. Gesamtüberleben der ITBL Verlaufsgruppen und Outcomes nach Re- Transplantation	79
4.9. Limitierung der erhobenen Daten	82
4.10. Ausblick in die zukünftige Forschung.....	84
5. Zusammenfassung	86
6. Literaturverzeichnis.....	88
7. Eidesstattliche Versicherung	97
8. Lebenslauf	98
9. Danksagung.....	100
Bescheinigung der akkreditierten Statistikerin	101

I. Abkürzungsverzeichnis

A.	– Arteria
ADPKD	– autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung
AMR	– Antikörper-medierte Rejektion
BMI	– Body Mass Index
CIM	– Critical Illness Myopathie
CIP	– Critical Illness Polyneuropathie
CMV	– Cytomegalievirus
CNI	– Calcineurin-Inhibitoren
CTP	– Child-Turcotte-Pugh
CVK	– Campus Virchow-Klinikum
CyA	– Ciclosporin A
DBD	– donation after brain death
DC	– Ductus choledochus
DCD	– donation after cardiac death
eGFR	– geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Englisch: estimated)
EK	– Erythrozytenkonzentrat
ERC	– endoskopisch retrograde Cholangiografie
HCC	– hepatozelluläres Karzinom
HOPE	– hypothermic oxygenated machine perfusion
HAT	– A. hepatica Thrombose (Englisch: hepatic artery thrombosis)
JÜR	– Jahres-Überlebensraten
IBL	– ischemic biliary lesions
INF	– initiale Nicht-Funktion
ITBL	– ischemic-type biliary lesions
KHK	– koronare Herzkrankheit
KI	– Konfidenzintervall
LTX	– Lebertransplantation
M.	– Musculus
MMF	– Mycophenolat-Mofetil
MRC	– Magnetresonanz-Cholangiografie
NAS	– nicht-anastomotische Striktur

NK	– Natural-Killer
NASH	– Nicht-alkoholische Steatohepatitis
OR	– Odds Ratio
pAVK	– periphere arterielle Verschlusskrankheit
PBP	– peribiliärer Plexus
PML	– progressive multifokale Leukenzephalopathie
PRES	– posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom
PTC	– perkutane transhepatische Cholangiografie
RAI	– Rejection Activity Index
Re-TX	– Re-Transplantation
SEMS	– self-expanding metal stent
SOD	– Sphincter-Oddi-Dysfunktion
Tac	– Tacrolimus
TX	– Transplantation
TXDB	– Transplantationsdatenbank
UDC	– Ursodeoxycholsäure
V.	– Vena

II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Komplikationen nach Tx aus der Transplantationsdatenbank.....	26
Tabelle 2: Demografische Tabelle von der ITBL Kohorte (n=160)	32
Tabelle 3: Auftreten der ITBL und Dauer im Vergleich	36
Tabelle 4: Charakterisierung der ITBL nach Lokalisation und Schweregrad im Vergleich.....	37
Tabelle 5: Anzahl der therapeutischen Interventionen im Vergleich	38
Tabelle 6: Empfängermerkmale im Vergleich.....	39
Tabelle 7: Zusätzliche Empfängereigenschaften zum Zeitpunkt der Tx im Vergleich.....	41
Tabelle 8: Operative und postoperative Eigenschaften im Vergleich	43
Tabelle 9: Spendereigenschaften im Vergleich	45
Tabelle 10: Gallengangskomplikationen an der Anastomose im Vergleich	46
Tabelle 11: Nicht-anastomotische Gallengangskomplikationen im Vergleich	48
Tabelle 12: Auftreten der Rejektionen im Vergleich	49
Tabelle 13: Charakterisierung der Rejektionen im Vergleich	50
Tabelle 14: Immunsuppression vor ITBL im Vergleich.....	51
Tabelle 15: Immunsuppression während ITBL im Vergleich	53
Tabelle 16: Immunsuppression nach ITBL im Vergleich.....	54
Tabelle 17: Wechsel von einer CNI-Monotherapie zu einer CNI-Kombinationstherapie im Vergleich.....	55
Tabelle 18: Dosierung und Spiegel der Immunsuppressiva zu Beginn der ITBL.....	57
Tabelle 19: Dosierung und Spiegel der Immunsuppressiva am Ende der ITBL	58
Tabelle 20: Ordinal logistische Regression	61
Tabelle 21: Medianes Überleben der ITBL Verlaufgruppen im Vergleich	67

III. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Biliäre Komplikationen nach Lebertransplantation	15
Abbildung 2: Zentrale ITBL bei eingewachsenem self-expanding metal stent (SEMS).....	19
Abbildung 3: Fortgeschrittene ITBL nach LTX mit Hepaticusstenosen beidseits	20
Abbildung 4: Flowchart Gallengangskomplikationen	31
Abbildung 5: Kreisdiagramm ITBL Gruppen nach Outcome	35
Abbildung 6: Therapie der Gruppen im Vergleich	39
Abbildung 7: Kreisdiagramm: Outcomes nach Re-TX	60
Abbildung 8: Gesamtüberlebenskurve nach Kaplan-Meier	62
Abbildung 9: Gesamtüberlebenskurve nach Re-Transplantation.....	63
Abbildung 10: Gesamtüberlebenskurve mit/ohne Rejektion.....	64
Abbildung 11: Gesamtüberlebenskurve mit/ohne Rejektion bei stabiler ITBL nach Behandlung	65
Abbildung 12: Gesamtüberlebenskurve mit/ohne Rejektion bei laufender Behandlung	65
Abbildung 13: Gesamtüberlebenskurve mit/ohne Rejektion bei Organverlust.....	66

IV. Abstrakt

Hintergrund: Cholangiopathien gehören zu den häufigsten postoperativen Komplikationen nach Lebertransplantationen (LTX). Sie werden in biliäre Obstruktion, anastomotische Komplikationen und nicht-anastomotische Stenosen (NAS) unterteilt. Eine Untergruppe der NAS bilden die ischemic type biliary lesions (ITBL), die sich durch extra- und/oder intrahepatische Gallengangsstrikturen, poststenotische Erweiterungen bis hin zum rarefiziertem Gallengangssystem äußern und über immer wieder auftretende Cholangitis zur Cholangiosepsis sowie zum Tod des Patienten führen können. Während viele ätiologische Parameter der Erkrankung in der Literatur schon identifiziert wurden, untersucht diese Arbeit welchen Einfluss epidemiologische Faktoren, ITBL Lokalisation und Therapie, Empfänger- und Spendermerkmale, andere Cholangiopathien, Abstoßungen und Immunsuppressiva auf den weiteren Verlauf und auf das Gesamtüberleben nach der Diagnosestellung der ITBL haben.

Methodik: Insgesamt wurden 2797 Patienten, die innerhalb der letzten 30 Jahren an der Charité Universitätsmedizin-Berlin transplantiert wurden, retrospektiv auf das Auftreten von postoperativen Komplikationen untersucht und in eine zentrale Datenbank erfasst. Danach erfolgte die gezielte Datenabfrage zur Untersuchung der aufgestellten Hypothesen und die statistische Analyse mittels deskriptiver Statistik, Kreuztabellen und ordinal logistischer Regression. Die Überlebensanalyse erfolgte mittels Kaplan-Meier-Kurven.

Ergebnisse: Die ITBL trat bei 160 Transplantierten auf und ließ sich in stabile ITBL nach Therapie, laufende Therapie oder Organverluste durch Tod oder Re-Transplantation (Re-TX) einteilen. Insgesamt führte die ITBL bei fast jedem 4. Betroffenen zur Notwendigkeit einer Re-TX und war direkt und indirekt für fast jeden 5. Todesfall verantwortlich. Empfänger- und Spendermerkmale, operative Eigenschaften, Ausdehnung und Lokalisation der Strikturen sowie immunsuppressive Therapie waren statistisch ähnlich verteilt unter allen Gruppen. Rejektionen und andere Cholangiopathien, insbesondere frühe Anastomosenstenosen, traten statistisch signifikant häufiger bei Transplantierten mit Organverlust auf. Nach Re-TX erreichte mehr als die Hälfte der Betroffenen die

vollständige Heilung und wies ähnliche Überlebenszeiten auf, wie die Gruppe mit primärer Symptombesserung.

Zusammenfassung: NAS bleiben weiterhin eine Schwachstelle bei LTX. Rejektionen sowie andere frühe postoperative Erkrankungen des biliären Systems beeinflussten die Outcomes bei aufgetretener ITBL negativ. Bei erreichter Stabilität der Erkrankung bestanden allerdings Chancen auf gute Überlebensraten. Zur weiteren Evaluierung prognostisch relevanter Faktoren im Verlauf der ITBL sind multizentrische Studien mit größeren Kohorten notwendig. Insbesondere Patienten in laufender Therapie und nach Re-TX würden von weiteren Erkenntnissen bezüglich des optimalen peri- und postoperativen Managements profitieren.

V. Abstract

Background: Biliary complications are amongst the most common postoperative challenges following liver transplantation (LT). They are classified into biliary obstruction, anastomotic complications, and non-anastomotic strictures (NAS). One subcategory of NAS are ischemic-type biliary lesions (ITBL). These are characterized by extra- or intrahepatic biliary strictures with post-stenotic dilatation and accompanied by cholangitis, possibly leading to cholangiosepsis and vanishing bile ducts. Whereas several etiological factors leading to ITBL have already been identified, the aim of the present analysis was to assess the role of recipient and donor characteristics, other cholangiopathies, immunological rejection and immunosuppression in the further outcome and survival rates of affected patients.

Methods: We retrospectively assessed postoperative complications in a total of 2797 patients performed at Charité in the last 30 years and collected them in a central database. ITBL patients were identified, and their data was statistically analyzed through descriptive methods, cross tables and ordinal logistic regression. Kaplan-Meier curves were used for survival function estimates.

Results: ITBL developed in 160 patients and was further classified into three outcome groups: stable ITBL, ongoing therapy, and graft loss either through death or need for re-transplantation. Overall, ITBL led to re-transplantation in almost every fourth patient and was responsible for almost every fifth death in our cohort. Recipient and donor characteristics, operative details, extent and localization of strictures as well as immunosuppressive therapy were distributed statistically equally amongst all groups. Patients with graft loss experienced rejections and other cholangiopathies more often, especially in the form of early onset anastomotic strictures. Following re-transplantation, more than half of patients recovered fully, achieving survival rates comparable to those with stable ITBL who recovered without re-transplantation.

Conclusion: The occurrence of NAS remains a weak spot in transplantation medicine. Rejection and other early onset complications of the biliary system have a negative influence on the outcome of patients with ITBL. In the case of ITBL stability, survival rates

are high. To further evaluate other prognostic relevant factors that determine the course of ITBL, multicentric studies with bigger patient numbers are needed. Patients in ongoing therapy and following re-transplantation are especially vulnerable subcohorts who would profit most from more information regarding optimal peri- and postoperative management.

1. Einleitung

1.1. Lebertransplantation

Die Bestrebung nach der Möglichkeit, Körperteile oder Organe von einem Lebewesen zum anderen zu übertragen, ist keine moderne Vorstellung. Zahlreiche ägyptische, griechische und römische Mythen berichteten von fantastischen Wesen, die Körperteile von Tieren besaßen, wie die berühmte Sphinx mit ihrem Löwenkörper und menschlichem Kopf. Menschen, denen etwas amputiert worden war, sehnten sich nach Ersatzteilen für die verlorenen Körperteile. Aber die Menschheit musste noch einige Jahrtausende warten, damit dieser Wunsch zumindest in Ansätzen in Erfüllung ging.^{1, 2}

Die ersten modernen Transplantationsversuche begannen Anfang des 20. Jahrhunderts. Anfänglich wurden Nierentransplantationen noch an Hunden experimentiert und geübt.³ Die ersten Versuche am Menschen begannen einige Jahre später, versagten aber aufgrund des mangelnden Wissens über Abstoßungsreaktionen und Gewebekompatibilitätsmerkmale. Erst in den 50er Jahren gelangte in den USA die erste erfolgreiche Nierenlebenspende am Menschen und in den 60er Jahren wurde in Belgien die erste erfolgreiche postmortale Nierenspende durchgeführt. Es waren bahnbrechende Ereignisse in der Medizin.²

Man sehnte sich dadurch nach ähnlichen Fortschritten für andere Organe. Metabolische, Virus-assoziierte, makroangiopathische, autoimmune, neoplastische, genetische und toxische Erkrankungen, die in eine Leberzirrhose oder fulminanten Leberversagen kulminierten, führten zur Notwendigkeit eines ebenso etablierten Verfahrens für die Transplantation von Lebern.⁴ 1963 führte Thomas Starzl, ein amerikanischer Chirurg, den ersten Versuch der Lebertransplantation (LTX) am Menschen durch, bei dem der Patient jedoch intraoperativ verstarb. Erst 1967 gelangte es ihm, eine Lebertransplantation erfolgreich durchzuführen. Die pädiatrische Patientin überlebte ein Jahr und erlag dann den Metastasen ihres Hepatoblastoms.^{3, 5} Auch in Deutschland strebten Chirurgen die LTX an, und 1969 konnte dann die erste Transplantation (TX) an der chirurgischen Universitätsklinik Bonn unter der Leitung vom Klinikdirektor Alfred Gütgemann und Jong-Soo Lee, der bei Starzl Erfahrung gesammelt hatte, stattfinden.^{6, 7}

Diese Pioniere und viele andere, die in den darauffolgenden Jahren geforscht und mit neuen Techniken (beispielsweise der Split-Leber-Transplantation im Jahre 1988) und Abläufen experimentiert haben, brachten die Transplantationsmedizin immer weiter.⁸ Um eine möglichst adäquate Organverteilung zu gewährleisten bei steigendem operativem Erfolg wurde 2006 der Model for End-stage Liver Disease (MELD) in Deutschland eingeführt. Basierend auf Bilirubin, Kreatinin und Thromboplastinzeit mit dem International Normalized Ratio (INR) Wert sollte eine Aussage über die Mortalität ohne LTX in den nächsten drei Monaten getroffen und damit die Dringlichkeit des Eingriffs in Form einer Rangplatzierung ausgedrückt werden.⁹⁻¹² Auch die enormen Fortschritte in der Entwicklung und dem Einsatz von Immunsuppressiva ermöglichten einen verbesserten Transplantaterhalt.^{3, 5, 13, 14} Somit wurde es in den fünfzig vergangenen Jahren möglich, aus der einst hoch-experimentellen Transplantationsmedizin ein standardisiertes Vorgehen zu machen.^{8, 15-17}

Die Erfolgsquote von Lebertransplantationen ist seit der ersten gelungenen TX deutlich angestiegen.^{3, 5, 13, 14} Die verbesserten OP-Techniken, ein umfangreicheres Verständnis der Abstoßungsmechanismen und die Entwicklung von neuen, modernen Immunsuppressiva haben dazu beigetragen, dass die durchschnittliche 1-Jahres-Überlebensrate in Deutschland ca. 80,0% beträgt, wobei je nach zugrundeliegender Erkrankung, Spender- und Empfängereigenschaften die Prognose variieren kann.¹⁸ Zudem sind viele der postoperativen Komplikationen durch chirurgische, endoskopische oder medikamentöse Therapien behandelbar. Andererseits sind die negativen Effekte der Langzeitimmunsuppression, die durch Begünstigung von Neoplasien, Niereninsuffizienz und Infektanfälligkeit einen limitierenden Einfluss auf die Lebensqualität und -dauer haben kann, nicht zu vernachlässigen.^{19, 20} Durch die regelmäßigen Nachsorgetermine und die engmaschige, multidisziplinäre Betreuung hofft man, häufige postoperative Komplikationen frühzeitig zu diagnostizieren und therapieren.

1.2. Cholangiopathien nach Transplantation

Grundsätzlich sind Transplantationen trotz der großen Fortschritte im Gebiet immer noch risikoreiche Eingriffe und die meisten Betroffenen erleben intra- und/oder postoperative Komplikationen, die bezüglich des Schweregrads stark variieren können. Dazu zählen beispielsweise Abstoßungen, Blutungen, initiale Nicht-Funktion (INF) und Gefäßkomplikationen.⁵

Im Falle der Lebertransplantation darf man die Säule der Cholangiopathien, die mit einer hohen Morbiditätsrate einhergeht, nicht unterschätzen. Obwohl sich auch für die meisten Gallengangskomplikationen nach LTX mittlerweile Therapieschemata etabliert haben, sind nicht alle Erkrankungen dieser Kategorie gleich gut behandelbar. Anfänglich waren Probleme bei der Rekonstruktion der Gallengänge sogar meistens letal.⁵ Heutzutage sind Gallengangskomplikationen mit einer Inzidenz von 5,0 - 32,0% immer noch einige der häufigsten postoperativen Erkrankungen.²¹⁻²³

Pathophysiologisch wird angenommen, dass die Cholangiozyten, die die Gallengänge auskleiden, einzigartige Eigenschaften besitzen. Sie werden ausschließlich arteriell durch die Arteria (A.) hepatica und ihre Endäste perfundiert, besonders die Äste um 3 und um 9 Uhr. Diese bilden dann den peribiliären Plexus (PBP), der die intra- und extrahepatischen Gallengänge versorgt.²⁴ Es erfolgt keine weitere Versorgung durch die Vena (V.) portae hepatis, was bedeutet, dass Cholangiozyten besonders anfällig für kalte und warme Ischämiezeit sind. Im Gegensatz dazu werden Hepatozyten sowohl arteriell als auch portalvenös perfundiert. Sie zeigen eine höhere Resilienz und Regenerationsfähigkeit, was man sich besonders bei Lebendleberspenden zunutze macht, und einige Subpopulationen sind sogar darauf spezialisiert, unter relativ hypoxischen Bedingungen zu arbeiten.²⁴⁻²⁷ Interessanterweise wird jedoch vermutet, dass im Falle, dass Hepatozyten durch Schädigungen nicht in der Lage sind, das Lebergewebe zu regenerieren, Cholangiozyten diese Funktion übernehmen können. Dadurch entstehen neue Hepatozyten, die ursprünglich aus differenzierten Cholangiozyten stammen.^{28, 29} Die Cholangiozyten spielen also nicht nur für die Gallengänge, sondern für die intakte Funktion der gesamten Leber eine wichtige Rolle.

Obwohl die Akzeptanz für Organspenden in Deutschland laut einer Studie der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung angestiegen ist^{30, 31}, haben die weltweit relativ niedrigen Zahlen an Spendern in den letzten Jahrzehnten und der damit einhergehende Organmangel dazu geführt, dass Kompatibilitätskriterien erweitert wurden.^{9, 32, 33} Faktoren wie höheres Spenderalter, niedrige HLA-Kompatibilität und ABO-Inkompatibilität haben es erschwert, eine optimale Versorgung des Organs und insbesondere der empfindlichen Gallengänge zu gewährleisten, auch wenn dadurch die Gesamtmortalität der Patienten und Patientinnen auf der Warteliste reduziert wurde.^{25, 34} Diese Empfindlichkeit der Gallengänge zeigte sich auch gehäuft bei Leberspenden nach

Herztod (*donation after cardiac death*, DCD), wobei in Deutschland bisher nur die Zulassung für Transplantate von hirntoten Spendern und Spenderinnen (*donation after brain death*, DBD) erfolgte.^{9, 25} Auch die Leberteilspende, die Roux-en-Y-Hepaticojejunostomie und die Benutzung von UW-Lösung als Aufbewahrungsmittel des Organs werden als begünstigende Faktoren für die Entwicklung von einigen Gallengangskomplikationen eingestuft. Zudem haben bestimmte postoperative Komplikationen wie Re-/Infektionen mit dem Cytomegalievirus (CMV) oder Hepatitis C, wiederholte Rejektionen und chronische Abstoßung einen negativen Einfluss auf die Transplantatfunktion.^{19, 25, 26, 35-41}

Grundsätzlich kann man post-operative Gallengangskomplikationen in drei Hauptkategorien einteilen (Abbildung 1).^{22, 25, 42} Das Rezidiv von biliären Grunderkrankungen, zu denen unter anderem die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) und primär biliäre Cholangitis (PBC) zählen, oder das Neuauftreten von Tumoren der Gallengänge, beispielsweise cholangiozellulären Karzinomen in Abhängigkeit von der zur Transplantation geführten Grunderkrankung, werden an dieser Stelle erwähnt, aber nicht näher aufgeführt.

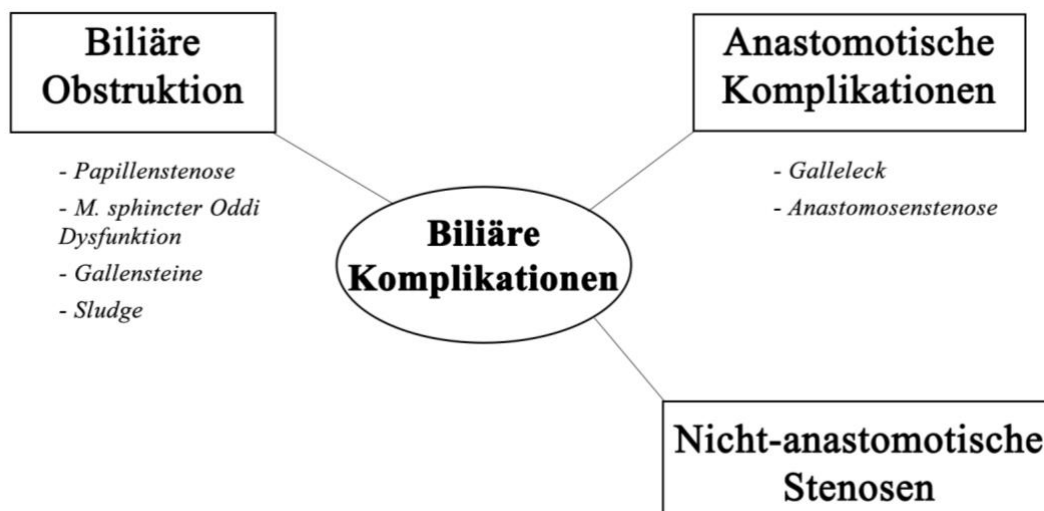


Abbildung 1: Biliäre Komplikationen nach Lebertransplantation

Die erste große Kategorie ist die biliäre Obstruktion, für die es grundsätzlich zwei Mechanismen gibt. Die Sphinkter-Oddi-Dysfunktion (SOD) beschreibt eine Obstruktion der Gallengänge, die nicht durch Gallensteine verursacht wird. Sie wird entweder durch eine Stenose der Papilla duodeni major hervorgerufen oder durch Muskelkrämpfe des

Musculus (M.) sphincter oddi. Sie tritt mit einer Inzidenz von 2,0 – 7,0% auf.^{23, 25, 35, 42} Klinisch zeigt sich ein Ikterus, laborchemisch stellt man erhöhte Cholestaseparameter fest und sonografisch kann man einen dilatierten Ductus choledochus (DC) sehen. Gelegentlich treten hierbei auch Schmerzen auf. Therapeutisch kommt die endoskopische Papillotomie zum Einsatz, wodurch sich das Problem meistens dauerhaft lösen lässt.^{42, 43} Andererseits sind auch Konkremente und Sludge, die zu einer Blockade der Papilla duodeni major führen, möglich. Die Inzidenz nach TX beträgt zwischen 4,0 und 10,0%.⁴⁴ Klinisch ähneln sie sich der SOD. Die Therapie besteht ebenso aus endoskopischer, perkutaner oder in sehr seltenen Fällen operativer Entfernung.^{22, 23, 45}

Die zweite große Kategorie besteht aus anastomotischen Komplikationen. Dazu gehören Anastomosenstenosen (auch anastomotische Strikturen, AS) und Anastomoseninsuffizienzen mit Galleleck.^{21-23, 25} Beim Letzteren ist wichtig zu erwähnen, dass die Leckagen nicht nur an der Anastomosenstelle auftreten können. Andere mögliche Lokalisationen sind die Austrittsstelle der T-Drainage, falls eine vorhanden ist, und am Stumpf vom Ductus cysticus. Aus Gründen der Übersichtlichkeit und weil die Therapien sich nicht groß unterscheiden, wurde das Galleleck jedoch in dieser Kategorie untergebracht.^{25, 43}

Anastomosenstenosen betreffen nur an einer Stelle die Gallengänge. Die Inzidenz wird mit 13,0 – 16,0% eingeschätzt.³⁵ Sie kommen häufiger innerhalb der ersten 6 post-operativen Monaten vor; hier geht man eher von chirurgischen Fehlern aus. Bei späterem Auftreten kommen eher Entzündungen durch Ischämie oder durch Gallelecke in Frage.²⁵ Die Transplantierten fallen durch Cholestase und/oder Cholangitis auf. Die Diagnose wird durch endoskopisch retrograde Cholangiografie (ERC) gestellt; therapeutisch lassen sie sich durch endoskopische Dilatation, eventuell mit Stenteinlage, behandeln. Auch möglich ist eine perkutane Intervention im Anschluss an eine perkutane transhepatische Cholangiografie (PTC).⁴⁶ Notfalls ist eine operative Revision notwendig, die häufig mit der Anlage einer biliodigestiven Anastomose (BDA) einhergeht. Die Prognose ist gut.^{22, 43, 47}

Gallelecke treten häufig in den ersten post-operativen Tage auf, die Inzidenz variiert mit 2,0 – 8,0% aller LTX.^{25, 35} Klinisch können sie durch abdominelle Schmerzen bis hin zur Peritonitis, Fieber und Infektionen imponieren, aber auch asymptomatische Verläufe sind möglich. Als Therapie kommen perkutane Drainageverfahren, endoskopische

Sphinkterotomie mit nachfolgender nasobiliären Drainage und als *ultima ratio* die Re-Laparotomie in Frage.^{43, 48} Manchmal bilden sich auch Biliome: diese sind echte oder falsche Zysten, die mit Galle gefüllt sind. Sie entstehen häufig auf dem Boden einer Anastomoseninsuffizienz. Abhängig von der Klinik, die der vom Galleleck ähnelt, kann man sich für *watchful waiting*, Biliomdrainage oder chirurgische Entfernung entscheiden, in Kombination mit einer antibiotischen Therapie.^{22, 48-50}

Die dritte große Kategorie umfasst die nicht-anastomotischen Strikturen (NAS). Das Auftreten von NAS bleibt eine der größten Schwachstellen der Transplantationsmedizin. Mit einer geschätzten Inzidenz von 5,0 – 25,0% und einem durchschnittlich frühen post-operativen Auftreten sind die NAS und ihre Folgen für das Transplantat eine der häufigsten Indikationen für die Re-Transplantation (Re-TX) mit bis zu 50,0% der Betroffenen. Die schlechteste Prognose haben Transplantierte, die innerhalb des ersten Jahres post-LTX diese Komplikation entwickeln.²⁵

Die Hauptursache für die makroangiopathische Form dieser Cholangiopathien ist die frühe Thrombose der A. hepatica (HAT), die zu sehr schweren Verläufen führen kann. Je nachdem, wie ausgeprägt die Okklusion ist, wie schnell die Minderperfusion eintritt und ob es schon zu einer Kollateralausbildung gekommen ist, kann es zur Verlegung der Gallenwege durch *biliary casts* aus abgeschilfertem Epithel und Galle, bis hin zu einer partiellen oder vollständigen Gallengangsnekrose kommen.^{25, 51} Das klinische, makroskopische Korrelat dazu nennt man ischemic biliary lesions (IBL). Zusätzlich zur Revaskularisation der A. hepatica durch Thrombektomie, Revision der arteriellen Anastomose oder durch die medikamentöse Thrombolyse kann man therapeutisch, ähnlich wie bei anastomotischen Stenosen, endoskopisch vorgehen und an den betroffenen Gallengängen die Ballondilatation mit oder ohne Stents anwenden.^{51, 52}

Auch möglich sind nicht-anastomotische Strikturen aufgrund von PSC-Rezidiven und als Folge von einer stattgehabten HAT, die chronifiziert und im Verlauf zur Stenosierung von Gallengängen führt. Eine Sonderform der nicht-anastomotischen Strikturen stellen die ischemic-type biliary lesions dar.⁵³

1.3. Ischemic-type biliary lesions

Der Unterschied zwischen IBL und ITBL besteht darin, dass die IBL durch eine offensichtliche meist arterielle, seltener portalvenöse Ischämie verursacht wird, während bei der ITBL definitionsgemäß keine HAT oder rezidierte PSC nachweisbar sind. Eine weitere Voraussetzung ist, dass eine chronische duktopenische Rejektion und eine Thrombose der V. portae hepatis ausgeschlossen werden.^{53, 54} Angenommen werden drei Hauptmechanismen: mikroangiopathische Reperfusionsschäden nach kalter und warmer Ischämie, immunologische Prozesse und zytotoxische Gallesalze.^{55, 56} Sie werden durch verschiedene Faktoren begünstigt, wie hohes Spenderalter über 60 Jahre, DCD, AB0-Inkompatibilität, UW-Lösung, lange warme (WIZ) und kalte Ischämiezeit (KIZ), die CCRΔ32 Mutation, Lebendspende, CMV-Coinfektion, milde-moderate makrovesikuläre Steatosis, Child-Turcotte-Pugh (CTP) Score C und Autoimmuhepatitis.^{25, 37, 40, 53, 56-59}

Klinisch hinterlässt die ITBL typische Spuren an den Gallengängen. Es bilden sich extra- und/oder intrahepatisch PSC-ähnliche und diffuse Stenosen der Gallenwege, die von post-stenotischen Gallengangserweiterungen begleitet werden (Abbildung 2). Eventuell bilden sich auch gleichzeitig Konkremente und Sludge in den Gallenwegen. Wenn die Problematik länger anhält, kommt es im Verlauf zur Rarefizierung der Gallenwege, später zur Fibrosierung und Zirrhose des Transplantats ganz oder partiell in den betroffenen Arealen. Bei den mildereren Verlaufsformen kann der klinische Verlauf inapparent sein. Auch eine cholestatische Klinik mit erhöhten Cholestaseparameter, und eventuell eine Cholangitis mit Fieber, Ikterus und erhöhten Transaminasen, ist möglich.^{25, 53}

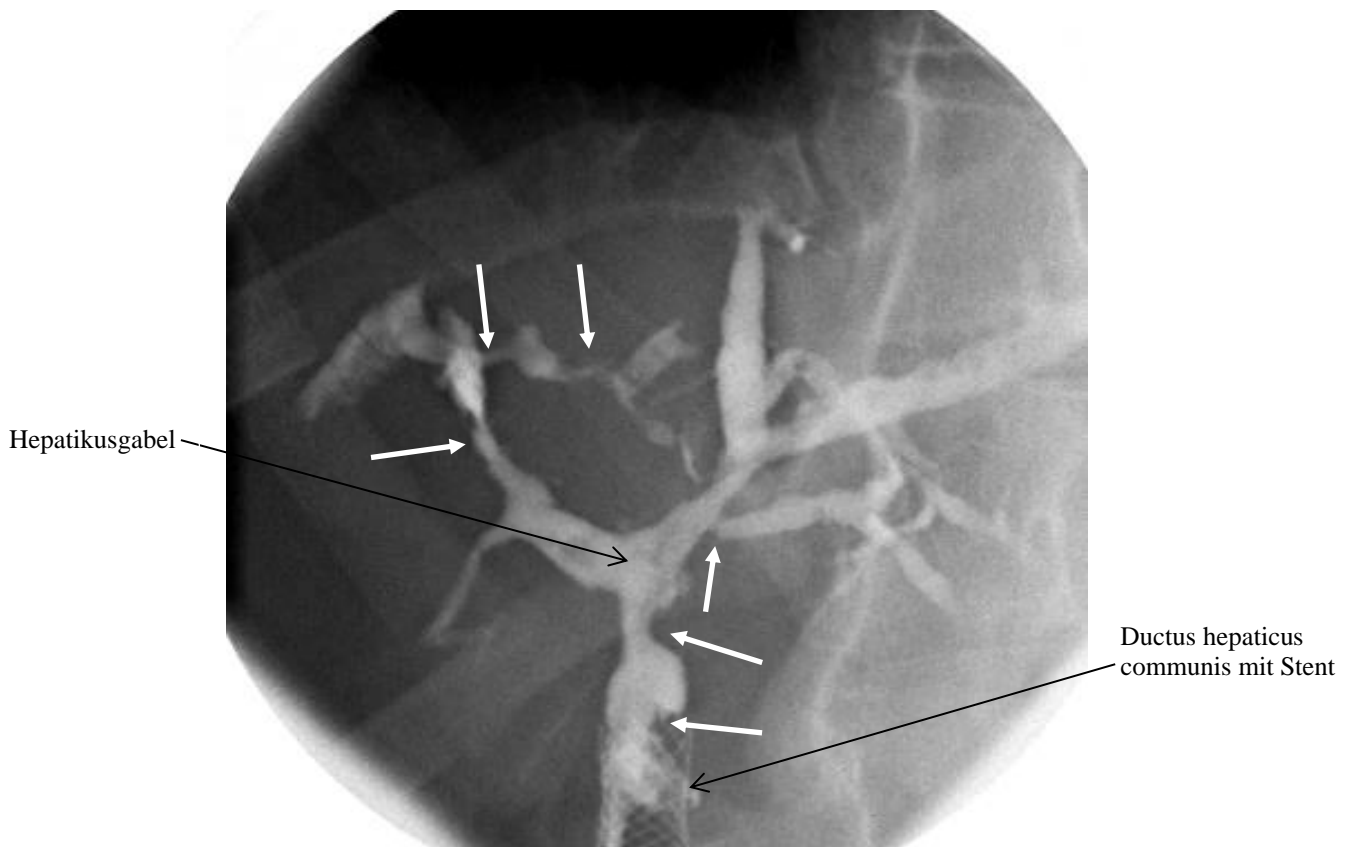


Abbildung 2: Zentrale ITBL bei eingewachsenem self-expanding metal stent (SEMS). Rechtes System kommt nur noch rudimentär zur Darstellung, linkes System ist dafür hypertrophiert. Plastik- in Metallstent im Ductus hepaticus communis. Die Strikturen sind mit weißen Pfeilen gekennzeichnet. Quelle: aus dem klinikinternen Archiv

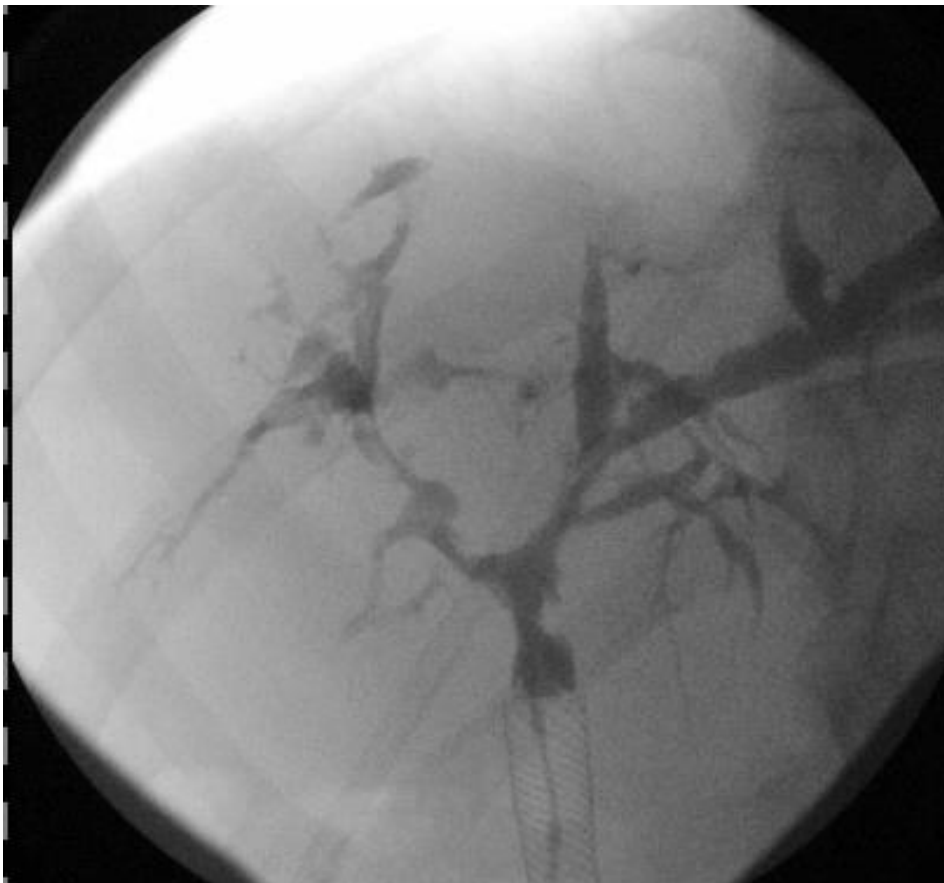
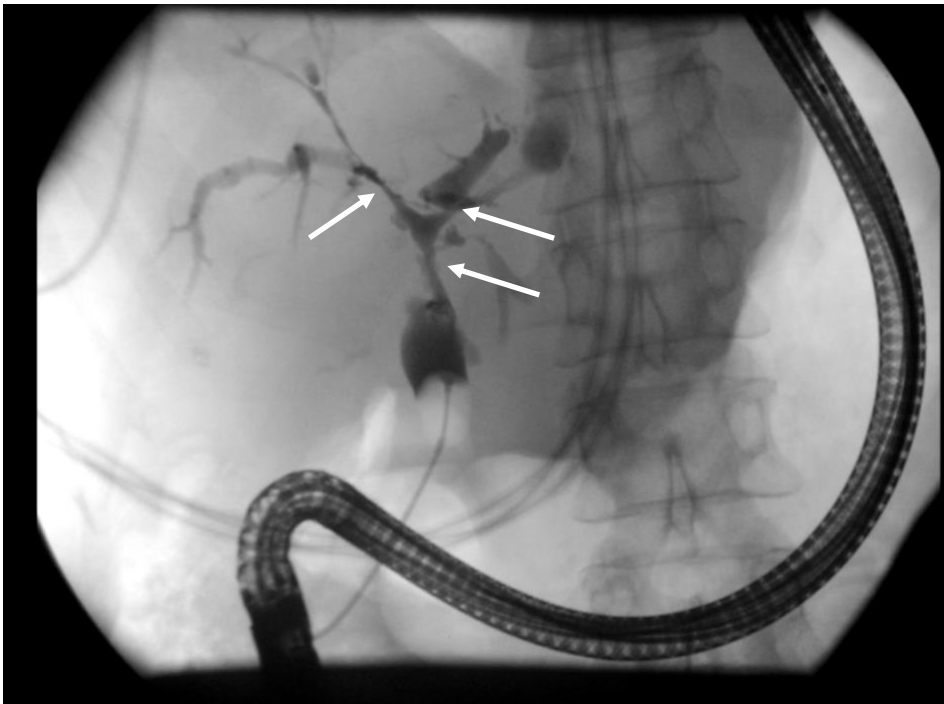


Abbildung 3: Fortgeschrittene ITBL nach LTX mit Hepaticusstenosen bds. (mit weißen Pfeilen gekennzeichnet). Systematische Ballondilatation der subhilären Stenose und Hepaticusabgangsstenosen durchgeführt. Quelle: aus dem klinikinternen Archiv

Die Diagnose wird, ähnlich wie bei AS, durch Magnetresonanztomographie (MRC) oder ERC gestellt. Die Einteilung erfolgt nach Hintze in Typ I (extra-hepatisch), Typ II (intra-hepatisch) und Typ III (extra- und intra-hepatisch).⁶⁰ Therapeutisch gibt es verschiedene Ansatzpunkte, die oft miteinander kombiniert werden. Analog zur AS kann man sich die Ballondilatation und die Stenteinlage zunutze machen (Abbildung 3). Allerdings ist dies aufgrund der diffusen Lage und gegebenenfalls des geringeren Durchmessers der Stenosen oft schwieriger als bei der AS. Häufig werden mehrere Sitzungen benötigt, um alle Stenosen endgültig zu beseitigen. Endoskopisch kann man auch *biliary casts* und nekrotisches Gewebe entfernen.^{22, 25, 40, 60, 61} Medikamentös kommt, neben der Antibiotikatherapie bei akuten Cholangitiden, die Ursodeoxycholsäure (UDC) zum Einsatz. Bei UDC handelt es sich um eine natürliche Gallensäure, die in der Galle von Bären vorkommt. UDC unterstützt den natürlichen Galleabfluss, setzt die Toxizität von Gallen Salzen herab und wird auch bei anderen cholestatischen Erkrankungen verwendet.⁶² Falls die medikamentösen und endoskopischen Maßnahmen versagen, kann man chirurgisch bei extrahepatischer Manifestation eine BDA anlegen und bei lokalisierter Form gegebenenfalls eine Resektion des Transplantats durchführen.^{63, 64} Im schlimmsten Fall und bei Transplantatversagen erfolgt nach Möglichkeit eine Re-TX nach Überprüfung von Kontraindikationen.^{37, 65}

1.4. TX und Nachsorge an der Charité

Im Jahre 1989 wurde – 20 Jahre nach der ersten TX in Deutschland – die erste LTX im DRK Westend im damaligen West-Berlin durchgeführt. Heutzutage ist der Campus Virchow-Klinikum (CVK) der Charité – Universitätsmedizin Berlin das einzige spezialisierte Lebertransplantationszentrum in Berlin und Umgebung.⁶⁶ Insgesamt wurden mittlerweile mehr als 3000 Lebertransplantationen an unserem Institut durchgeführt, wodurch in den letzten 30 Jahren die maximale Erfahrung entstanden ist. Aktuell werden jährlich ca. 50 LTX an der Charité durchgeführt, sowohl an Erwachsenen als auch an Kindern.

Im Rahmen des Transplantationsgesetzes §116b SGB V müssen alle Patienten und Patientinnen postoperativ an ein ambulantes, spezialfachärztliches Nachsorgeprogramm angebunden werden. In unserer chirurgischen Klinik werden sie dafür regelmäßig bei der Lebertransplantationsambulanz vorstellig. Unmittelbar nach der LTX betragen diese Abstände zur Überprüfung der Laborwerte samt den Spiegel der Immunsuppressiva

wenige Tage. Die Abstände nehmen im Verlauf in Abhängigkeit von der Stabilität auf drei Monate zu. Bei guter Leberfunktion erhöht man stufenweise die Abstände zwischen den Check-Ups auf 6 Monate, dann ein Jahr. Je nach Verlauf werden die Nachuntersuchungen in der Regel nur noch alle 3 Jahre durchgeführt.

Zum Basis Check-Up gehören die ausführliche Anamnese, die laborchemische Kontrolle, eine Sonographie des Abdomens, ein Röntgenthorax und in den meisten Fällen eine Transplantatpunktion mit histopathologischer Untersuchung. Die Laborwerte bestehen meistens aus einem kleinen Blutbild, den Transaminasen Aspartat-Aminotransferase (ASAT) und Alanin-Aminotransferase (ALAT), Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT), Alkalische Phosphatase (AP), Infektparametern wie C-reaktives Protein (CRP), der geschätzten glomerulären Filtrationrate (eGFR) und Retentionsparametern wie Kreatinin und Harnstoff.

Die Dosierungen und Wirkstoffe der Immunsuppressiva werden überprüft und kontinuierlich angepasst. Zudem wird auch allen Transplantierten empfohlen, sich jährlich dermatologisch vorzustellen zum Ausschluss von Malignomen, die häufig mit den Immunsuppressiva einhergehen. Es wird dazu geraten, regelmäßige Laborkontrollen in der hausärztlichen Praxis oder in der LTX-Ambulanz durchführen zu lassen. In manchen Fällen, aufgrund des großen Einzugsgebiets, beispielsweise wenn die Transplantierten nicht in Berlin wohnen, werden die gesamten Check-Ups an eine andere Klinik überwiesen, die besser erreichbar ist.

Die gesamten Ergebnisse der Untersuchungen werden seit der Einführung vom Dokumentationsprogramm SAP (2005) in der elektronischen Akte der Patienten und Patientinnen dokumentiert. Die aktuellen ärztlichen Briefe, sowie eingesandte Laborwerte und sonstige Befunde, werden auch in ihren Kernelementen in die analoge Akte eingheftet.

1.5. Aktueller Wissensstand

Da es sich bei den Gallengangskomplikationen, speziell der ITBL, um eine der Hauptursachen für Leberversagen nach TX handelt, ist es umso wichtiger, die genauen pathophysiologischen Mechanismen der Erkrankung zu verstehen.⁶⁵ Es wurde in den letzten Jahrzehnten viel dazu geforscht – weshalb sie auftritt, wie man sie am besten

behandelt und ob man die LTX so gestalten kann, dass Risikofaktoren erkannt und bestenfalls vermieden werden.^{25, 37, 40, 57-59, 67}

Allerdings gibt es noch keine wissenschaftlich belegten Antworten auf die Frage, welche intrinsischen und extrinsischen Faktoren den Verlauf einer schon aufgetretenen ITBL beeinflussen können. Grundsätzlich fragt man sich immer noch: wie unterscheiden sich die Transplantierten mit ITBL, bei denen die Erkrankung erfolgreich therapiert wird, von denen, die die Therapieprogramme nicht mehr verlassen können, auf Dauer wieder transplantationspflichtig werden oder sogar daran sterben? Insbesondere im klinischen Alltag spielt diese Frage eine große Rolle, sowohl für die behandelnden Ärzte und Ärztinnen als auch für Patienten und Patientinnen.

1.6. Fragestellung

Unser Ziel war es, mithilfe der in den letzten 30 Jahren gesammelten Erfahrungen prognostisch relevante Faktoren und Eigenschaften aufzudecken, die den Verlauf einer bereits entstandenen ITBL beeinflussen. Inwiefern wirken sich postoperative Ereignisse und/oder klinisch-epidemiologische Faktoren auf den weiteren Verlauf der Erkrankung und auf das Gesamtüberleben aus? Spielen die Indikationen zur LTX eine relevante Rolle im weiteren postoperativen Krankheitsverlauf? Gibt es Empfänger- und/oder Spendereigenschaften, die mit einem bestimmten Outcome assoziiert sind? Ist der Zeitpunkt des Auftretens der ITBL in Relation zur LTX, aber auch anderer postoperativen Komplikationen wie Rejektionen und Anastomosenkomplikationen, relevant? Inwiefern beeinflusst eine akute Rejektion und der Schweregrad nach Rejection Activity Index (RAI) den Verlauf einer ITBL und wie stellt man die Immunsuppression dabei optimal ein? Ist eine immunsuppressive Kombinationstherapie überlegener? Können vorausgehende Komplikationen an den Gallengängen über die Prognose der ITBL entscheiden? Wie unterscheidet sich das Gesamtüberleben bei aufgetretener ITBL je nach Erkrankungsverlauf?

2. Material und Methodik

2.1. Datenmaterial

Es handelt sich hierbei um eine retrospektive Arbeit, die im Einvernehmen mit der Satzung zur guten wissenschaftlichen Praxis der Charité Universitätsmedizin Berlin geschrieben und von der Ethikkommission der Charité zugelassen wurde (Ethiknummer EA1/255/20, Zulassungsdatum: 20. Oktober 2020). Die hauptsächlichen Datenquellen umfassten die alte, klinikinterne Transplantationsdatenbank PROTON, in die alle Daten zu den Transplantierten seit der ersten TX bis ca. Mitte 2013 eingetragen wurden, sowie die analogen Akten, die in der Lebertransplantationsambulanz der Chirurgischen Klinik im CVK aufbewahrt werden. Auch die elektronischen Patientenakten, die über SAP zu erreichen sind und die alle ärztlichen Briefe seit 2005 enthalten, wurden herangezogen.

2.2. Ein- und Ausschlusskriterien

In die Datenerhebung wurden alle erwachsenen und pädiatrischen Patienten und Patientinnen, die zwischen Ende September 1988 und Mitte Juni 2019 an der Charité Universitätsmedizin Berlin einer Lebertransplantation unterzogen wurden und Anfang Juni 2019 noch gelebt haben, eingeschlossen. Es wurden Lebendspende-, Split-, und ganze Lebertransplantationen berücksichtigt.

Das Patientenkollektiv wurde in einer Microsoft Excel Tabelle anonymisiert und nach der Tx-Nummer aufgelistet (n=1524). Diese Akten wurden unter 3 Promovierenden aufgeteilt. Die restlichen, zum Zeitpunkt schon verstorbenen Patienten und Patientinnen (n=164), die nicht von PROTON erfasst wurden, wurden Ende November 2019 in eine andere Liste eingetragen, die von einer vierten Doktorandin bearbeitet wurde.

Die Datensammlung umfasste am Ende insgesamt fast 3000 Patienten und Patientinnen (n=2797), da die restlichen Patienten und Patientinnen (n=1273) direkt aus PROTON in die Datenbank übertragen wurden.

2.3. Erhebung der Patientendaten

Die gesammelten Check-Up Daten aus den analogen und elektronischen Akten mussten in die neue, klinikinterne Transplantationsdatenbank (TXDB) eingetragen werden. Die TXDB konnte nur an bestimmten, dafür freigeschalteten Rechnern der Lebertransplantationsambulanz der chirurgischen Klinik am CVK erreicht werden.

Zudem musste zwischen Basisdaten und Transplantationskomplikationen unterschieden werden. Die Basisdaten umfassten Informationen, die sowohl prä- als auch intraoperativ erfasst wurden. Dazu zählten beispielsweise Geschlecht, Geburtsdatum, Indikation zur LTX, MELD-Score, AB0- und Rhesus-Gruppe, Transplantationsdatum, Größe, Gewicht und CMV-Status. Dies wurde sowohl für die Empfänger und Empfängerinnen als auch für die Spender und Spenderinnen erhoben. Auch die Art der Transplantation und die Anastomosentypen für Gallengänge und Blutgefäße wurden eingetragen. Diese Daten wurden im Rahmen der Aufnahme zur LTX vom Transplantationsbüro erhoben und eingegeben.

Unsere Arbeit bestand darin, die Akten der Patienten und Patientinnen zwischen Juni 2019 und Mitte April 2020 auf bestimmte Transplantationskomplikationen und Diagnosen, die post-operativ aufgetreten sind, durchzusuchen und diese entsprechend in der Datenbank zu vermerken. Dafür gab es Basisfelder und spezifische Felder. Die Basisfelder beinhalteten Daten von Beginn und Ende, ein Feld für schriftliche Bemerkungen/Ergänzungen/Freitext und ein Kästchen namens „nicht aufgetreten“. Zu jeder Komplikation musste eine Aussage getroffen werden: aufgetreten oder nicht aufgetreten. Falls „nicht aufgetreten“ angekreuzt wurde, blieben alle weiteren Felder in der Kategorie leer. Im Falle eines Auftretens wurden die spezifischen Felder, sofern die Details dokumentiert und vorhanden waren, ausgefüllt (Tabelle 1). Alle Komplikationen wurden entweder mit dem Datum des letzten Check Ups bei der LTX-Ambulanz datiert oder mit dem genauen Datum vom Auftreten des bestimmten Ereignisses.

Bei wiederholten Ereignissen (beispielsweise mehrere Rejektionsepisoden) wurde für jedes einzelne eine neue Komplikation mit dem entsprechenden Datum erstellt.

Tabelle 1: Komplikationen nach Tx aus der Transplantationsdatenbank

Komplikation	Kriterien
<i>Tumor</i>	Rezidiv, Metastasen, Lokalisation Metastasen, Befund, Immunsuppression vor Diagnose, Staging TNM, Grading, Befundsicherung, Therapie
<i>Infektion</i>	Infektort, Keim, Symptome/Klinik, Therapie, Verlauf
<i>Nierenfunktion</i>	eGFR, akutes Nierenversagen, Nierenfunktionsklassifikation, begünstigende Faktoren, Dialyse
<i>Rejektion</i>	Biopsie, Art der Rejektion, Schweregrad, steroidresistent, Therapie, Verlauf
<i>Chirurgische Komplikationen</i>	Organsystem/Körperregion, chirurgische Komplikation, chirurgische Maßnahme, OP-Methode, Umstellung Immunsuppression vor Eingriff, Immunsuppression vor, Immunsuppression während, Immunsuppression nach, ggf. ursächliches Ereignis, Clavien-Dindo CD, Bemerkung, Verlauf
<i>Kompartmentsyndrom</i>	Lokalisation
<i>Leberkomplikationen</i>	Nekrose, portale Hypertension, Ösophagusvarizen
<i>Gallengangskomplikationen</i>	Anastomoseninsuffizienz bei LTX, Eingriffe an den Gallengängen, Anastomosenstenose, Papillenstenose, Galleleck, Gallensteine/Sludge, Duodenaldivertikel, Gallengangsstenose, Kinking, ITBL, Lokalisation ITBL, Therapie ITBL, Art der Therapie ITBL, UDC, Verlauf
<i>Kardiovaskuläre Komplikationen</i>	Arterieller Hypertonus, Hyperlipidämie, Koronare Herzkrankheit (KHK), Therapie KHK, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Stadium pAVK
<i>Neurologische/psychiatrische Komplikationen</i>	Delir, Polyneuropathie, Epilepsie, Depression, posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES), progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML), ischämischer Insult, Blutung, Trauma, Demenz, M. Parkinson, Critical Illness Polyneuropathie (CIP), Critical Illness Myopathie (CIM)
<i>Reanimation</i>	Nur Basisfelder
<i>Ateminsuffizienz</i>	Beatmungsindikation, Anzahl, Reintubation, Tracheotomie
<i>Gefäßkomplikationen</i>	Gefäß, Gefäßkomplikation, Therapie
<i>Diabetes</i>	Diabetes-Typ, Therapie, Insulin Dosis IE/d
<i>Tod</i>	Nur Basisfelder

2.4. Literaturrecherche

Da es sich hierbei um eine retrospektive Analyse handelt, war die Literaturrecherche von zentraler Bedeutung. Zu unserer Fragestellung gibt es bisher noch keine weiteren wissenschaftlichen Arbeiten, aber die Prädiktoren für das Auftreten, die Klinik und das therapeutische Management der ITBL wurden schon mehrfach beschrieben und dienten der Orientierung bei der Auswahl von eventuell prognostisch günstigen Parametern. Die Hauptsuchmaschinen beinhalteten Pubmed und Fachzeitschriftenartikel, die über den universitären Internet-Zugang der Bibliothek zugänglich waren. Ebenso wichtig waren Webseiten, die auf die verständliche Wissensvermittlung zur Organtransplantation ausgelegt sind. Alle Quellen sind am Ende dieser Arbeit im Literaturverzeichnis aufgelistet. Die dabei verwendeten Suchbegriffe, entweder in Kombination miteinander oder einzeln, beinhalteten folgende Termini: itbl, cholangiopathy, liver, transplantation, nas, biliary, strictures, prognosis, therapy, endoscopic, management, classification, ibl, bile ducts, cholangiocytes, hepatocytes, risk, factors, survival, immunosuppression, rejection

2.5. Datenabfrage

Nach dem erfolgreichen Ausfüllen der Datenbank und der Literaturrecherche wurde eine genaue Liste erstellt mit den Parametern, die für unsere Analyse abgefragt werden sollten. Basierend auf unseren vorhandenen Daten und unserer Fragestellung haben wir folgende Parameter abgefragt:

- **Basisparameter:** Geburtsdatum, Geschlecht, Blutgruppe, Größe, Gewicht, Grunderkrankung, HCC vorhanden, Transplantationsdatum, Alter bei TX, Anzahl der Transplantationen, ggf. Todesdatum und Todesursache
- **Evaluation und Listung:** CTP-score
- **Zeitpunkt der Entlassung:** transplantiertes Organ, kalte und warme Ischämiezeit, Gallengangs-anastomose
- **Gallengänge:** Anastomoseninsuffizienz, Anastomosenstenose, frühe (< 6 Monate postoperativ) oder späte (> 6 Monate postoperativ) Anastomosenstenose, Papillenstenose, Gallensteine/Sludge

- **ITBL:** Datum der Erstdiagnose, Lokalisation, Schweregrad, endoskopische/perkutane/operative Therapie, Anzahl der Interventionen, Dauer der Therapie, UDC-Einnahme
- **Immunsuppression:** Immunsuppression vor, während und nach Gallengangspathologie, Serumspiegel von Tacrolimus, Ciclosporin A und Everolimus
- **Rejektion:** frühe/späte Rejektion, Schweregrad, Anzahl der Rejektionen, Zeichen einer akut zellulären Abstoßung, Zeichen einer chronischen Abstoßung

Diese Daten wurden dann als Microsoft Excel aus der TXDB exportiert und bezogen alle 2797 Transplantierte ein. Zunächst mussten alle Patienten und Patientinnen rausgesucht werden, bei denen das Ereignis „ITBL“ kodiert worden war. Die nachfolgende Bereinigung umfasste das Zusammenfügen von Ereignissen jedes Betroffenen in eine einzige Haupttabelle.

2.6. Statistische Analyse

Die bereinigten Microsoft Excel Tabellen wurden in IBM SPSS Statistics (Version 25) importiert.

Die deskriptive Statistik der Gruppe wurde mittels Häufigkeitsberechnungen inklusive der Mittelwerte, Standardabweichungen bei Normalverteilung und Mediane, Maxima, Minima bei nicht-normalverteilten Daten angegeben. Um Vergleiche bei nominalen Kategorien zwischen unterschiedlichen Gruppen zu führen, wurden Kreuztabellen mit dem Chi-Quadrat-Test angewandt. Bei stetigen Variablen wurden die Mediane mit dem Mann-Whitney-U-Test, bzw. dem Kruskal-Wallis-Test für mehr als zwei Gruppen, durchgeführt. Für normalverteilte, abhängige Variablen wurden die Mittelwerte mittels t-Test verglichen.

Zur Modellierung der Abhängigkeit einer Variable von einigen selektierten Faktoren wurde diese mit den unabhängigen Prädiktoren in einer ordinal logistischen Regressionsanalyse getestet. Dabei war der niedrigste Wert der ordinalen Variable die stabile ITBL, gefolgt von der laufenden Behandlung und der höchste Wert war der Organverlust. Es wurden unabhängige Faktoren ausgesucht, die kategorisch, möglichst vollständig vorhanden und in Übereinstimmung mit unseren Nullhypothesen waren. Die Modellgüte wurde anhand der Anpassungsgüte nach Pearson und des Pseudo R-

Quadrats nach McFadden überprüft, für p-Werte $> 0,05$ nach Pearson und Pseudo R-Quadrat zwischen 0,2 und 0,4 gingen wir von einem gut aufgebauten Modell aus. Zudem wurde der Parallelitätstest für Linien durchgeführt, bei p-Werten $> 0,05$ gingen wir von Gleichheit über alle Niveaus der abhängigen Variable aus. Zur ergänzenden Berechnung der Odds Ratio (OR) wurde mit denselben Variablen ein verallgemeinertes, lineares Modell aufgebaut. Für $OR > 1$ wurde eine Assoziation mit dem höheren Wert der ordinalen Variable, für $OR < 1$ eine Assoziation mit dem niedrigeren Wert der ordinalen Variable und für $OR = 1$ kein Zusammenhang angenommen.

Die Darstellung des Gesamtüberlebens wurde mittels Kaplan-Meier-Kurven mit Log Rank durchgeführt und das Überleben anhand von Mittelwerten mit Standardabweichungen und Medianen mit Konfidenzintervallen ermittelt. Eine hohe Anzahl an zensierten Ereignissen wurde an der entsprechenden Stelle gekennzeichnet.

Wir gingen sowohl in der univariaten als auch in der multivariablen Analyse bei p-Werten unter 0,05 von statistischer Signifikanz auf, das Konfidenzintervall betrug 95% (KI). Erwähnenswert ist dabei, dass die p-Werte aufgrund des retrospektiven Profils der Arbeit als explorativ und nicht bestätigend angesehen wurden.

Aufgrund des retrospektiven Charakters der Arbeit gab es mehrere Instanzen von *missing data* und *lost to follow-up*. Bei der Datenanalyse machte sich dies bemerkbar in der häufig variierenden Anzahl an Patienten und Patientinnen, weshalb für alle einzelnen Kategorien n immer angegeben wurde, um ein Maximum der gültigen Fälle zu ermöglichen. Bei fehlenden Angaben zu Daten von Ereignissen wurde bei nur bekanntem Jahr der 01.01. des Jahres angegeben, bei zusätzlich bekanntem Monat wurde der 1. Tag des Monats ausgesucht. Bei noch laufender Therapie wurde der Stichtag für das Ende der Datensammlung (15.04.2020) eingetragen. Generell wurden Untergruppen, die aus weniger als 5 Betroffenen bestanden, zusammengefasst als „Sonstige“ oder mit anderen Untergruppen, die inhaltlich ähnlich waren, zusammengeführt. Bei mehreren Ereignissen einer Therapie mit unterschiedlichen Inhalten wurde die dominante Therapie eingetragen. Diese bestand entweder aus der erfolgreichen Therapie oder, bei erfolglosem Verlauf, aus der häufigsten Therapie.

3. Ergebnisse

3.1. Allgemeine Demografie

Insgesamt wurden bei 277 von 2797 (9,9%) Transplantierten Gallengangskomplikationen erfasst. Von diesen 277 hatten 160 Patienten und Patientinnen eine ITBL (57,8%), 78 (28,2%) einen nachweisbaren Verschluss der A. hepatica und die restlichen 39 (14,0%) hatten vereinzelte Komplikationen wie Gallensteine, Anastomosenstenosen, Papillenstenosen und Anastomoseninsuffizienzen (Abbildung 4).

In der ITBL Kohorte, die insgesamt 5,7% des Gesamtkollektivs ausmachte, waren 35,0% weiblich (n=56) und 65,0% männlich (n=104). Nur 5 Transplantierte haben eine Split-Leber rechts erhalten, die restlichen (n=155) haben ein ganzes Transplantatorgan bekommen.

Das mediane Alter der Patienten und Patientinnen bei der 1. Transplantation betrug auf beide Geschlechter bezogen 51 Jahre (3 – 69 Jahre). Unter allen männlichen Patienten betrug das mediane Transplantationsalter 54 Jahre (3 – 69 Jahre). Unter allen transplantierten Frauen betrug das mediane Alter bei der Transplantation 50 Jahre (12 – 68 Jahre). 4 Patienten (2,5%) waren zum Zeitpunkt der ersten Transplantation jünger als 18 Jahre, sodass sie auch pädiatrisch betreut wurden.

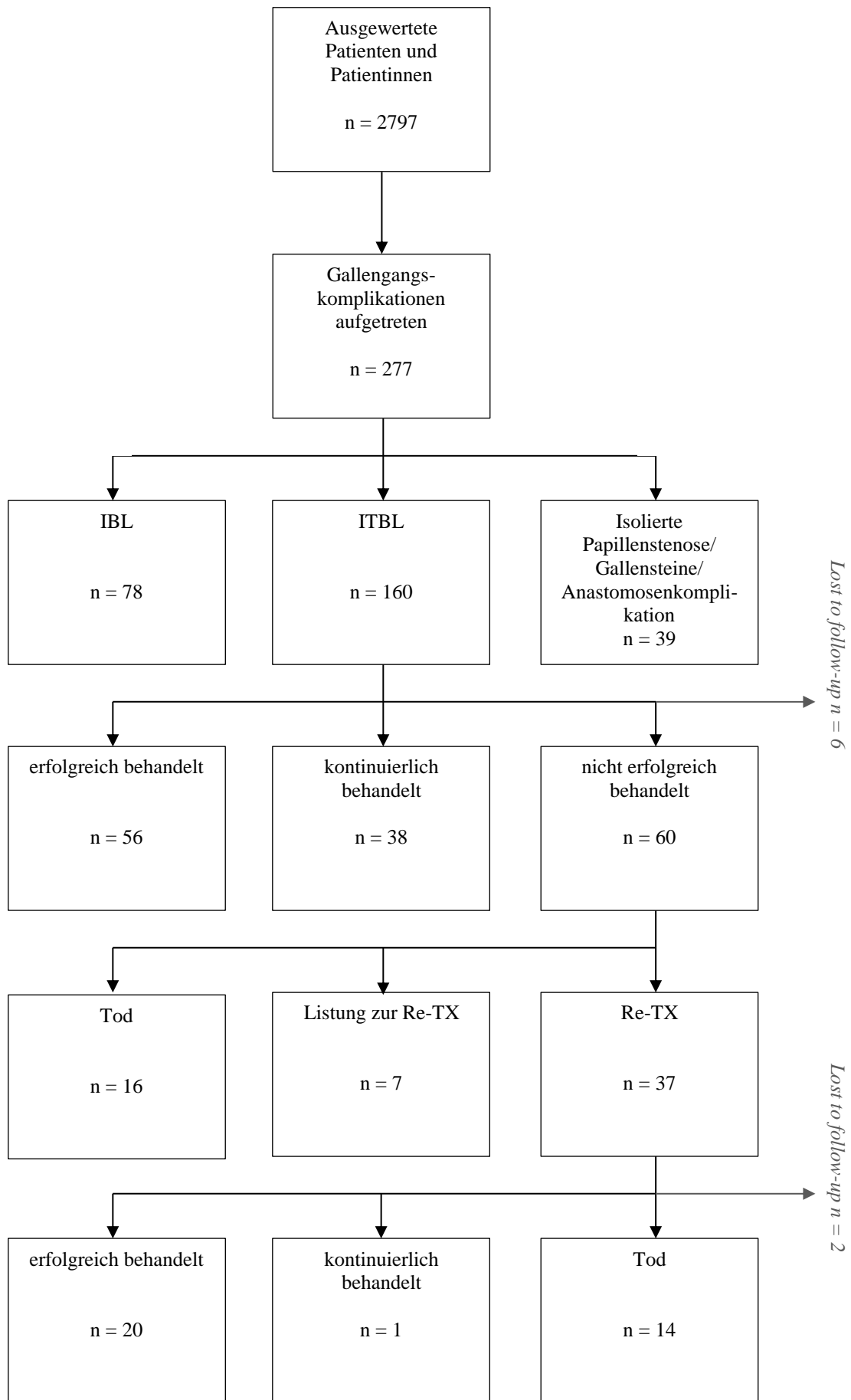


Abbildung 4: Flowchart Gallengangskomplikationen

Table 2: Demografische Tabelle von der ITBL Kohorte (n=160)

Alter bei 1. LTX (in Jahren)	Median (min; max)	51 (3; 69)
Geschlecht; n (%)	männlich / weiblich	104 (65,0) / 56 (35,0)
Grunderkrankung; n (%)	Nutritiv-toxische Erkrankungen	48 (30,0)
	HBV- und HCV-assoziierte Leberzirrhosen	34 (21,3)
	Autoimmune Erkrankungen	28 (17,5)
	Kryptogene Leberzirrhose	17 (10,6)
	Akutes Leberversagen	13 (8,1)
	Genetische Erkrankungen	10 (6,3)
	Cholestastische Erkrankungen	5 (3,1)
Sonstige Erkrankungen	5 (3,1)	
Hepatozelluläres Karzinom; n (%)	Ja / nein	33 (20,6) / 127 (79,4)
CTP Score; n (%)	A	17 (10,6)
	B	46 (28,7)
	C	44 (27,5)
	Akutes Leberversagen	7 (4,4)
	Unbekannt	46 (28,7)
Transplantatorgane; n (%)	Ganzes Organ	153 (95,6)
	Split-Leber rechts	6 (3,8)
	Split-Leber links	1 (0,6)
Re-Transplantationen; n (%)	1	45 (28,1)
	2	4 (2,5)
	3	1 (0,6)
Tod; n (%)	Ja / nein	73 (45,6) / 87 (54,4)
Todesursachen; n (%)	ITBL	35 (47,9)
	Sepsis und Virus-assoziierte Erkrankungen	12 (16,4)
	Neoplastische Erkrankungen	8 (11,0)
	Herz-Kreislauf-Versagen	7 (9,6)
	Sonstige	11 (15,1)

Die häufigsten Grunderkrankungen, die zur ersten LTX führten, waren die alkoholtoxische Leberzirrhose (n=48, 30,0%), gefolgt von der Hepatitis C (n=19, 11,3%) und Hepatitis B (n=15, 9,3%). Die dritthäufigste Gruppe umfasste autoimmune Erkrankungen. Darunter war die primär biliäre Cholangitis (PBC) mit 12 Betroffenen (7,5%) die häufigste, gefolgt von der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) mit 11 Betroffenen (6,9%) und der Autoimmunhepatitis mit 5 Betroffenen (3,1%). 17 Patienten und Patientinnen (10,6%) litten an kryptogenen Leberzirrhosen und weitere 13 (8,1%) hatten ein akutes, transplantationspflichtiges Leberversagen. Unter cholestatischen Erkrankungen wurden die nicht-autoimmunen Formen zusammengefasst, nämlich die sekundär biliäre Zirrhose (n=4, 2,5%) und sekundär sklerosierende Cholangitis (n=1, 0,6%). Die Subgruppe der genetischen Erkrankungen umfasste mehrere seltene Syndrome, darunter 3 Betroffene mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (1,9%), 2 mit Morbus Wilson (1,3%) und jeweils ein Patient/eine Patientin mit kongenitaler Leberfibrose, Mukoviszidose, Morbus Osler, autosomal-dominanter polyzystischer Nierenerkrankung (ADPKD) und Caroli-Syndrom (jeweils 0,6%). Unter die Kategorie „Sonstige“ fielen seltene Erkrankungen wie Budd-Chiari-Syndrom, nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) (beide mit jeweils 2 Betroffenen und 1,3%) und ein Patient mit Karzinommetastasen in der Leber (0,6%).

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) wurde als eigene Kategorie dargestellt. Insgesamt hatten 33 der 160 Transplantierten (20,6%) ein HCC, davon waren 4 weiblich (12,1%) und 29 (87,9%) männlich. Das mediane Alter bei der ersten TX lag in dieser Subkohorte bei 60 Jahren (40 – 69). Die häufigsten Grunderkrankungen in der Gruppe waren in absteigender Häufigkeit: 15 äthyltoxische Leberzirrhosen (45,5%), 9 Hepatitis-C Zirrhosen (27,3%), 4 kryptogene Leberzirrhosen (12,1%), 3 Hepatitis-B Zirrhosen (9,1%), eine NASH (3,0%) und ein Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (3,0%).

Zudem wurde auch der CTP-Score bestimmt. Dieser ließ sich nur bei 114 von 160 Patienten und Patientinnen eruieren und war am häufigsten mit 46 Betroffenen die Klassifikation B (40,4%), gefolgt von C bei 44 Patienten und Patientinnen (38,6%) und A bei 17 Patienten und Patientinnen (14,9%). 7 weitere (6,1%) hatten ein akutes Leberversagen ohne vorausgegangene Leberzirrhose.

50 von 160 Transplantierten (31,2%) wurden mehr als nur einmal transplantiert. Die Mehrheit davon erhielt insgesamt 2 Transplantate (n=45, 90,0%), 4 bekamen drei (8,0%) und 1 Person (2,0%) bekam vier Organe.

Die Re-Transplantationsdiagnosen ließen sich hauptsächlich in ITBL und nicht-ITBL einteilen. Unter den 45 Patienten und Patientinnen, die nur eine Re-TX erhielten, war die ITBL die führende Diagnose bei 73,3% der Re-Transplantierten (n=33). Bei einem Patienten (2,2%) war die Re-Transplantationsdiagnose unbekannt, sodass die restlichen 11 Re-Transplantierten (24,4%) zur heterogenen Gruppe der nicht-ITBL Indikationen gehörten. Darunter gab es 3 Hepatitis C Rezidive (27,2%), 2 Transplantatrejektionen (18,2%), 4 IBL (36,4%), eine initiale Nicht-Funktion (INF) der Transplantate (9,1%) und eine Re-Zirrhose unklarer Genese (9,1%).

Bei 3 von 4 Personen, die insgesamt 3 Organe erhielten, erfolgte dies mindestens einmal aufgrund einer ITBL (75,0%). Bei der letzten Person dieser Gruppe (25,0%) handelte es sich um ein Re-TX-pflichtiges intraabdominelles Kompartmentsyndrom.

Die einzige Person, die insgesamt 4 Transplantate erhielt, hat ihre ersten beiden Re-Transplantationen aufgrund einer IBL bekommen. Die dritte Re-TX erfolgte aufgrund einer ITBL.

Zum Zeitpunkt der Datenauswertung waren von der gesamten Kohorte schon 73 (45,6%) Patienten und Patientinnen verstorben, davon waren 23 weiblich (31,5%) und 50 männlich (68,5%). Das mediane Todesalter betrug 62 Jahre (25-79 Jahre). Die häufigste Todesursache war die ITBL mit 35 Betroffenen (47,9%), die zu progredientem Leberversagen, Leberabszessen mit biliärer Sepsis oder durch Komplikationen der Re-TX oder der interventionellen Therapie zum Tode führte. Die zweithäufigste Gruppe der Todesursachen umfasste die nicht-biliäre Sepsis (n=8, 11,0%), Pneumonien und rezidivierende Hepatitiden (jeweils 2 Betroffene, 2,7%). 11,0% (n=8) der Patienten und Patientinnen entwickelten ein Tumorleiden, wie Bronchial-Karzinom (n=2, 2,7%), Pankreaskarzinom, Hirntumor, Ösophaguskarzinom, malignes Melanom, myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie (alle jeweils n=1, 1,4%). In die Kategorie „Sonstige“ fielen Erkrankungen wie akutes Nierenversagen, gastrointestinale Blutung (beide jeweils n=3, 4,1%), Lungenarterienembolie,

Schlaganfall, Demenz, Motoneuronenkrankheit und Transplantatversagen bei zusätzlicher Pfortaderthrombose (jeweils n=1, 1,4%).

3.2. ITBL Verlaufsgruppen

Um die unterschiedlichen Verläufe bei ITBL besser miteinander vergleichen zu können, mussten die ITBL Outcomes zusammengefasst werden (Abbildung 5). Zum Zeitpunkt der Erfassung der Daten ließen sich 154 der 160 Patienten und Patientinnen (96,3%) einer Verlaufsgruppe zuordnen, die die Entwicklung ihrer ITBL am treffendsten beschrieb. Dafür wurden 3 Hauptgruppen erstellt: stabile ITBL nach Therapie, laufende Therapie und Organverlust. Der Organverlust wurde entweder als Tod, Re-TX oder Listung zur Re-TX definiert. Sechs Fälle waren *lost to follow up*, sodass sie keinem Verlauf zugeordnet werden konnten.

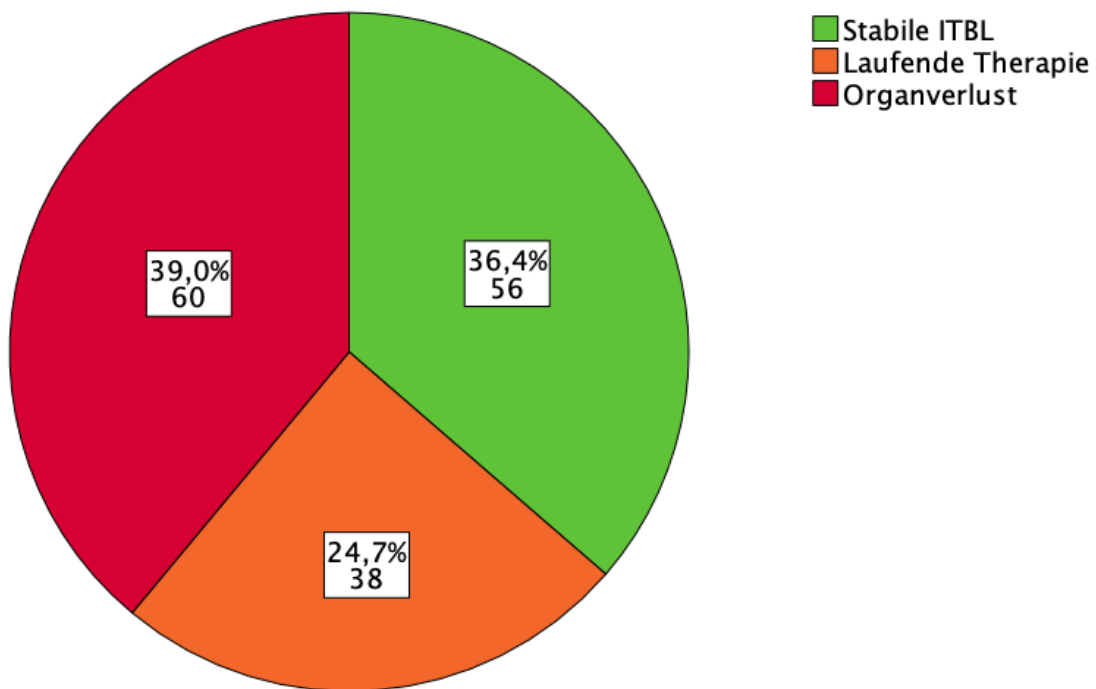


Abbildung 5: Kreisdiagramm ITBL Gruppen nach Outcome

56 der 154 Betroffenen (36,4%) erzielten die dauerhafte Symptombesserung und Stabilität ihrer ITBL nach Therapie, seltener ohne jegliche Therapienotwendigkeit. Bei weiteren 60 (39,0%) war die Behandlung nicht erfolgreich und führte zur Notwendigkeit der Listung zur Re-TX, zur erfolgten Re-TX oder zum Tod. Die restlichen 38 Patienten

und Patientinnen (24,7%) waren zum Zeitpunkt der Erfassung noch in laufender Behandlung und ohne klaren positiven oder negativen Outcome.

Unter den 60 Patienten und Patientinnen mit Organverlust waren zum Zeitpunkt der Erfassung 16 (26,7%) schon verstorben, 37 aufgrund der ITBL re-transplantiert (61,7%) und 7 (11,7%) auf der Warteliste für eine Re-TX.

3.2.1. ITBL Charakterisierung

Das Empfängeralter bei der Erstdiagnose der ITBL betrug im Median auf alle Patienten und Patientinnen bezogen 53 Jahre (3 – 71 Jahre). Bei Frauen war das Alter bei Erstdiagnose im Median 50 Jahre (18 – 69 Jahre), bei Männern betrug es im Median 56 Jahre (3 – 71 Jahre). Im Median war die ITBL 154 Tage postoperativ diagnostiziert worden (0 – 7396 Tage) und hielt im Median 725 Tage an (1 – 8572 Tage).

Tabelle 3: Auftreten der ITBL und Dauer im Vergleich

Parameter	ITBL Gruppen nach Outcome			p-Wert
	Stabile ITBL	Laufende Therapie	Organverlust	
Alter bei Erstdiagnose ITBL (n = 153) Median (min – max); n =	56 (3 – 71) n = 56	60 (20 – 70) n = 38	51 (17 – 70) n = 59	p = 0,086
Tage zwischen LTX und ITBL (n = 153) Median (min – max); n =	256 (0 – 4982) n = 56	250 (4 – 6491) n = 38	112 (0 – 7396) n = 59	p = 0,212
Dauer der ITBL in Tagen (n = 147) Median (min – max); n =	577 (1 – 8572) n = 50	1614 (40 – 6470) n = 38	473 (6 – 7782) n = 59	p = 0,001

Die Lokalisation wurde nach Hintze eingeteilt in Typ I (extrahepatisch), Typ II (intrahepatisch) und Typ III (intra- und extrahepatisch). Bei 135 von 160 ließ sich die Lokalisation eruieren: dabei war der Typ III mit 88 Betroffenen (65,2%) am häufigsten aufgetreten. Der Typ II war bei 27 Patienten und Patientinnen anzutreffen (20%) und der

Typ I bei weiteren 20 (14,8%). Der Schweregrad der ITBL konnte bei 98 Patienten und Patientinnen der gesamten Kohorte erfasst werden. Dieser entsprach nicht nur der Lokalisation nach Hintze, sondern beinhaltete auch die Einteilung in kurzstreckige, ausgedehnte oder diffuse Beteiligung der Gallengänge. Hierbei wurde immer der schwerste erreichte Schweregrad berücksichtigt. 15 Patienten und Patientinnen hatten eine Grad I ITBL (15,3%), 9 hatten einen Schweregrad II (9,2%) und 74 hatten einen Schweregrad III (75,5%).

Tabelle 4: Charakterisierung der ITBL nach Lokalisation und Schweregrad im Vergleich

Parameter		ITBL Gruppen nach Outcome			p-Wert
		Stabile ITBL	Laufende Therapie	Organverlust	
ITBL Lokalisation nach Hintze n = 134	Typ I (extrahepatisch) n = 20	10 50,0%	4 20,0%	6 30,0%	p = 0,202
	Typ II (intrahepatisch) n = 27	12 44,4%	4 14,8%	11 40,7%	
	Typ III (intra- und extrahepatisch) n = 87	27 31,0%	30 34,5%	30 34,5%	
ITBL Schweregrad n = 94	Grad I n = 14	10 71,4%	2 14,3%	2 14,3%	p = 0,001
	Grad II n = 8	4 50,0%	1 12,5%	3 37,5%	
	Grad III n = 72	14 19,4%	11 15,3%	47 65,3%	

155 von 160 Patienten und Patientinnen konnten in Bezug auf die dominante Therapieform evaluiert werden. Davon wurden 66,5% hauptsächlich endoskopisch behandelt (n=103). Weitere 29 Transplantierte haben durch operative Eingriffe die stabile

ITBL erzielt (18,7%). Bei weiteren 19 Betroffenen bestand die Haupttherapie aus perkutanen Verfahren (12,3%) und 4 Patienten und Patientinnen erhielten andere Therapien (2,6%), wobei 2 davon keine medikamentöse, interventionelle oder operative Therapie benötigten und die restlichen 2 mit Antibiotika behandelt wurden.

134 von 144 Transplantierten (93,1%) benötigten wiederholte Eingriffe, um die ITBL zu therapieren. 8 weitere haben einen einmaligen Eingriff (5,6%) und 2 weitere haben keine Therapie erhalten (1,4%). Im Median erhielten Betroffene 8 Sitzungen/Eingriffe (0 – 45). Zusätzlich zur spezifischen Therapie der ITBL haben 93,8% von 144 Erfassten (n=135) eine unterstützende medikamentöse Therapie mit UDC bekommen. Die restlichen 9 (6,3%) haben sie entweder gar nicht oder nicht als Dauermedikation erhalten.

Tabelle 5: Anzahl der therapeutischen Interventionen im Vergleich

Parameter	ITBL Gruppen nach Outcome			p-Wert
	Stabile ITBL	Laufende Therapie	Organverlust	
ITBL Anzahl Interventionen (n = 139)	7 (0 – 30)	14 (3 – 35)	5 (1 – 45)	p = 0,002
Median (min – max); n =	n = 55	n = 38	n = 46	

Unter den drei ITBL Verlaufgruppen zeigten sich leicht unterschiedliche Altersverteilungen: Patienten aus der Organverlustgruppe sind im Median mit 51 Jahren an der ITBL erkrankt, während die Gruppe mit stabiler ITBL mit 56 Jahren und die Gruppe in laufender Behandlung mit 60 Jahren im Median die Erstdiagnose erhalten hat (p = 0,086). In der Organverlustgruppe war die Dauer der ITBL auch kürzer (473 vs. 577 vs. 1614 Tage; p = 0,001) und sie trat postoperativ im Median früher auf (112 vs. 256 vs. 250 Tage; p = 0,212, Tabelle 3). In dieser Gruppe waren ebenfalls häufiger höhere Schweregrade dokumentiert gewesen (65,3% vs. 19,4% vs. 15,3%; p = 0,001, Tabelle 4). Bezüglich der Lokalisation der ITBL ließen sich die meisten Patienten und Patientinnen aller Gruppen dem Typ III zuteilen (p = 0,202).

Hinsichtlich der Therapien erhielten die Patienten und Patientinnen mit Organverlust häufiger operative Eingriffe als diejenigen in der stabilen Gruppe (82,8% vs. 17,2%; p <

0,001, Abbildung 6) und hatten im Median weniger dokumentierte Interventionen als die anderen beiden Gruppen (5 vs. 7 vs. 14 Sitzungen; $p = 0,002$, Tabelle 5).

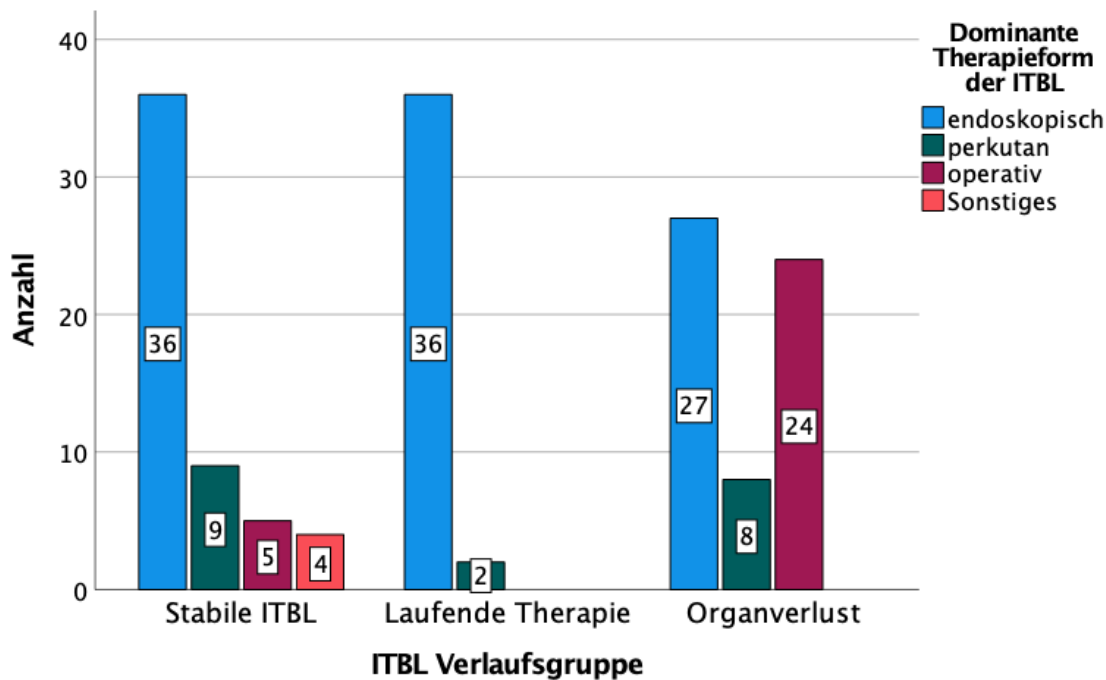


Abbildung 6: Therapie der Gruppen im Vergleich; $n = 151$, $p < 0.001$

3.2.2. ITBL und Empfängereigenschaften

Die in 3.1. erwähnten Merkmale wurden im Vergleich unter allen Gruppen zusammengefasst und untereinander verglichen (Tabelle 6.) Dabei zeigte sich ein ähnliches medianes Alter bei 1. TX (54 vs. 54 vs. 50 Jahre; $p = 0,316$). Das Geschlecht der Empfänger war in allen Gruppen gleich verteilt ($p = 0,866$). Auch zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der zugrundeliegenden Grunderkrankung ($p = 0,470$), beim Vorhandensein eines HCC ($p = 0,913$) oder CTP Score ($p = 0,788$).

Tabelle 6: Empfängermerkmale im Vergleich

Parameter	ITBL Gruppen nach Outcome			p-Wert
	Stabile ITBL	Laufende Therapie	Organverlust	
Alter bei 1. LTX (n = 154)	54 (3 – 67)	54 (12 – 69)	50 (17 – 69)	p = 0,316
Median (min – max); n =	n = 57	n = 42	n = 55	

<i>Geschlecht</i>	Männlich	38	26	35	p = 0,468
	n = 99	38,4%	26,3%	35,4%	
n = 154	Weiblich	18	12	25	p = 0,258
	n = 55	32,7%	21,8%	45,5%	
<i>Grund- erkrankung</i>	Nutritiv-toxisch	17	11	18	p = 0,913
	n = 46	37,0%	23,9%	39,1%	
n = 154	Virus-assoziiert	14	7	11	p = 0,788
	n = 32	43,8%	21,9%	34,4%	
	Autoimmun	10	4	13	p = 0,913
	n = 27	37,0%	14,8%	48,1%	
	Kryptogen	2	5	10	p = 0,788
	n = 17	11,8%	29,4%	58,8%	
	Sonstiges	13	11	8	p = 0,913
	n = 32	40,6%	34,4%	25,0%	
<i>Vorhanden- sein eines HCC</i>	Ja	13	8	12	p = 0,913
	n = 33	39,4%	24,2%	39,7%	
n = 154	Nein	43	30	48	p = 0,788
	n = 121	35,5%	24,8%	39,7%	
<i>CTP Score</i>	A	6	4	5	p = 0,788
	n = 15	35,7%	28,6%	35,7%	
n = 108	B	18	9	17	p = 0,788
	n = 44	40,9%	20,5%	38,6%	
	C	14	6	22	p = 0,788
	n = 42	33,3%	14,3%	52,4%	
	Akutes Leber- versagen	2	2	3	p = 0,788
	n = 7	28,6%	28,6%	42,9%	

Zusätzlich zu diesen Merkmalen wurden die ITBL Patienten und Patientinnen auf andere Eigenschaften untersucht und verglichen.

Bei allen Patienten und Patientinnen war die Blutgruppe bekannt. Die häufigsten Blutgruppen waren A positiv (n=60; 37,5%) und 0 positiv (n=46; 28,7%). Danach folgten 16 Patienten mit 0 negativ (10,0%), 13 AB positiv (8,1%), 10 B positiv (6,3%), 6 A negativ (3,8%), 5 AB negativ (3,8%) und 4 B negativ (2,5%). Bei einer getrennten Einteilung nach dem ABO-System war die Blutgruppe A die häufigste (n=66, 41,3%); 80, 6% aller Betroffenen (n=126) waren Rhesus-positiv. Zudem waren 147 von 160 Patienten und Patientinnen in Bezug auf Gewicht und Body Mass Index (BMI) erfasst worden. Das Gewicht bei TX betrug im Median 77kg (14 – 124kg), der BMI-Grad lag mit 25,3kg/m² (13,0 – 39,0 kg/m²) im Prä-Adipositas Bereich.

Tabelle 7: Zusätzliche Empfängereigenschaften zum Zeitpunkt der Tx im Vergleich

Parameter	ITBL Gruppen nach Outcome			p-Wert	
	Stabile ITBL	Laufende Therapie	Organverlust		
BMI bei TX (n = 142) Median (min – max); n =	25,5 (13,0 – 37,0) n = 53	24,5 (18,0 – 38,0) n = 36	24,2 (16,0 – 39,0) n = 53	p = 0,779	
Gewicht bei TX (n = 142) Median (min – max); n =	78 (14 – 121) n = 53	78 (45 – 110) n = 36	73 (44 – 124) n = 53	p = 0,883	
Blutgruppe nach ABO-System n = 154	A n = 63	22 32,2%	13 20,6%	28 44,4%	p = 0,555
	B n = 14	5 45,5%	4 27,3%	5 27,3%	
	AB n = 18	10 55,6%	4 22,2%	4 22,2%	

	0	19	17	23	
	n = 59	32,2%	28,8%	39,0%	
<i>Blutgruppe nach Rhesus-Faktor</i>	Rhesus-positiv	40	34	50	p = 0,074
	n = 124	32,3%	27,4%	40,3%	
n = 154	Rhesus-negativ	16	4	10	
	n = 30	53,3%	13,3%	33,3%	

Sowohl der BMI (25,5 vs. 24,5 vs. 24,2kg/m²; p = 0,779) als auch das Gewicht (78 vs. 78 vs. 73kg; p = 0,883) waren in allen Gruppen nicht unterschiedlich verteilt (Tabelle 7). Lediglich die Blutgruppe schien signifikant bei simultaner Einteilung in AB0-Gruppe und Rhesus-Faktor unterschiedlich verteilt zu sein (p = 0,021). Dabei gehörten fünf Patienten und Patientinnen mit der Blutgruppe AB negativ zur Gruppe der behandelten, stabilen ITBL. In der Blutgruppe 0 negativ waren auch fast doppelt so viele Patienten und Patientinnen in der stabilen Gruppe, als in der Organverlustgruppe (60,0% vs. 33,3%), und nur ein Patient in laufender Therapie (6,7%). Dieser Unterschied zeigte sich bei einer getrennten Aufteilung nach AB0- und Rhesus-System nicht so eindeutig (Tabelle 7: AB0-Gruppe: p = 0,555; Rhesus-Faktor: p = 0,074), wobei sich in der stabilen Gruppe ein höherer Anteil an Rhesus-negativen Patienten und Patientinnen zeigte als in den anderen beiden Subkohorten (16 [28,6%] vs. 4 [10,5%] und 10 [16,7%] Transplantierte).

Die kalte und die warme Ischämiezeit sowie die Art der Gallengangsanastomose wurden als operative Details dokumentiert. Die mediane kalte Ischämiezeit betrug 584 Minuten (77 – 1140 Minuten) und konnte bei 156 von 160 Patienten und Patientinnen erfasst werden. Die Anastomosenzeit/warme Ischämiezeit dauerte im Median 62 Minuten (21 – 192 Minuten) und war bei 86% der Patienten (n=137) vorhanden. Die Gallengangsanastomose wurde bei 152 Patienten bekannt. Die häufigste Form war die Seit-Seit-Anastomose (n=125; 82,2%), gefolgt von der Choledochoduodenostomie (n=10; 6,6%). Die Choledochojejunostomie war bei 8 Patienten erfolgt (5,3%), die End-End-Anastomose bei weiteren 7 (4,6%). Sowohl die End-Seit-Anastomose als auch die Kobrakopf-Anastomose sind einmal (jeweils 0,7%) aufgetreten. Seit-Seit, End-End und

End-Seit Anastomosen wurden unter Choledochocholedochostomien zusammengefasst, während die restlichen als biliodigestive Anastomosen ebenso zusammengefügt wurden.

Tabelle 8: Operative und postoperative Eigenschaften im Vergleich

Parameter	ITBL Gruppen nach Outcome			p-Wert
	Stabile ITBL	Laufende Therapie	Organverlust	
<i>Kalte Ischämiezeit in Minuten</i> (n = 151) Median (min – max); n =	545 (77 – 937) n = 55	637 (85 – 1140) n = 37	601 (300 – 1140) n = 59	p = 0,088
<i>Warme Ischämiezeit in Minuten</i> (n = 132) Median (min – max); n =	57 (25 – 164) n = 48	50 (21 – 153) n = 31	70 (22 – 170) n = 53	p = 0,091
<i>Gallengangs-anastomose</i> n = 145	Choledocho-choledochostomie n = 128	45 35,2%	34 26,6%	p = 0,268
	Biliodigestive Anastomose n = 17	9 52,9%	2 11,8%	
			49 38,3%	

Die operativen Techniken und Eigenschaften (Tabelle 8) waren statistisch ähnlich verteilt in Bezug auf kalte Ischämiezeit (545 vs. 637 vs. 601 Minuten; p = 0,088) und warme Ischämiezeit (57 vs. 50 vs. 70 Minuten; p = 0,091). Dabei hatten die Patienten und Patientinnen in laufender Therapie und mit Organverlust eine im Median 60 bis 90 Minuten längere kalte Ischämiezeit als die Patienten mit stabiler ITBL. Die Patienten mit Organverlust hatten zusätzlich eine im Median 13 bis 20 Minuten längere Anastomosenzeit. Die Art der Gallengangs-anastomose war ähnlich distribuiert unter allen Transplantierten (p = 0,268).

3.2.3. ITBL und Spendereigenschaften

Auch in Hinblick auf die Organspender und -spenderinnen wurden alle Verlaufsgruppen miteinander verglichen (Tabelle 9). Das mediane Alter der Organspender bei der 1. TX betrug 51 Jahre (8 – 88 Jahre). Bei 97,5% der Spender und Spenderinnen war das Geschlecht bekannt; 87 Spender (55,8%) waren männlich und die restlichen 69 (44,2%) waren weiblich. Die weiblichen Spenderinnen waren im Median 48 Jahre alt (8 – 82 Jahre) und die männlichen Spender waren im Median 53 Jahre alt (18 – 88 Jahre). Unter den drei ITBL Gruppen zeigten sich keine statistischen Unterschiede in der medianen Altersverteilung (52 vs. 54 vs. 49 Jahre; $p = 0,190$).

Das mediane Spendergewicht betrug 75 kg (30 – 110kg) und der mediane BMI betrug $24,5\text{kg/m}^2$ ($15,0 - 35,0\text{kg/m}^2$), beide Angaben beziehen sich auf 150 von 160 Spendern und Spenderinnen. Alle ITBL Verlaufsgruppen hatten ähnliche Gewichte bei TX (78 vs. 76 vs. 75kg; $p = 0,708$) und lagen im Median in der Normalgewichtsklasse (24,6 vs. 24,3 vs. $24,5\text{kg/m}^2$; $p = 0,693$).

Die Blutgruppe war bei 95,6% aller Spender und Spenderinnen bekannt ($n=153$) und der häufigste Typ war 0 positiv mit 58 Transplantierten (37,9%). Die zweithäufigste Blutgruppe war A positiv mit 34,6% ($n=53$), danach folgten AB positiv mit 8,5% ($n=13$), A negativ und B positiv mit jeweils 5,2% ($n=8$), 0 negativ mit 3,9% ($n=6$), B negativ mit 2,6% ($n=4$) und AB negativ mit 2% ($n=3$). Bei reiner Einteilung nach dem AB0-System war mit 64 Spendern und Spenderinnen die Blutgruppe 0 (41,8%), gefolgt von A ($n=61$, 39,9%), AB ($n=16$, 10,5%) und B ($n=12$, 7,8%). 132 von 153 Spendern und Spenderinnen waren Rhesus-positiv (86,3%), die übrigen 21 waren Rhesus-negativ (13,7%). Die Verteilung der Blutgruppe war in allen Gruppen bei allen Formen der Einteilung statistisch ähnlich verteilt (AB0 und Rhesus-Faktor: $p = 0,347$; AB0-System: $p = 0,545$; Rhesus-Faktor: $p = 0,884$).

Tabelle 9: Spendereigenschaften im Vergleich

Parameter	ITBL Gruppen nach Outcome			p-Wert	
	Stabile ITBL	Laufende Therapie	Organverlust		
<i>Spenderalter bei TX</i> (n = 144)	52 (8 – 84)	54 (18 – 88)	49 (15 – 82)	p = 0,190	
Median (min – max); n =	n = 55	n = 37	n = 52		
<i>BMI bei TX</i> (n = 145)	24,6 (15,0 – 35,0)	24,3 (15,0 – 33,0)	24,5 (16,0 – 31,0)	p = 0,693	
Median (min – max); n =	n = 53	n = 35	n = 57		
<i>Gewicht bei TX</i> (n = 145)	78 (30 – 110)	76 (45 – 100)	75 (50 – 105)	p = 0,708	
Median (min – max); n =	n = 53	n = 35	n = 57		
<i>Geschlecht</i> n = 150	Männlich n = 84	33 39,3%	20 23,8%	p = 0,753	
	Weiblich n = 66	22 33,3%	17 25,8%		
<i>Blutgruppe nach ABO-System</i> n = 147	A n = 58	21 36,2%	12 20,7%	p = 0,545	
	B n = 12	5 41,7%	3 25,0%		
	AB n = 16	9 56,3%	4 25,0%		
	0 n = 61	19 31,1%	17 27,9%		
<i>Blutgruppe nach Rhesus-Faktor</i> n = 147	Positiv n = 126	47 37,3%	30 28,6%	p = 0,884	
	Negativ n = 21	7 33,3%	6 28,6%		

3.2.4. ITBL und andere Gallengangskomplikationen

159 von 160 Patienten und Patientinnen konnten in Bezug auf Papillenstenosen, Gallelecke, Anastomoseninsuffizienzen und -stenosen evaluiert werden, 158 in Bezug auf Sludge bzw. Steine.

Die häufigste Gallengangskomplikation in der Kohorte war mit 51 Betroffenen die Anastomosenstenose (32,1%). Bezüglich der Gruppenzuordnung zeigte sich kein Unterschied unter den Betroffenen (17 [33,3%] vs. 12 [23,5%] vs. 22 [43,1%] Transplantierte; $p = 0,708$). Das Datum des ersten Ereignisses ließ sich bei 47 dieser Patienten und Patientinnen eruieren. 25 davon (53,2%) hatten demnach eine frühe Anastomosenstenose, die innerhalb der ersten 6 Monate postoperativ aufgetreten war. Die frühen AS waren im Median nach 59 Tagen aufgetreten (5 – 171 Tage). Die restlichen 22 Patienten und Patientinnen hatten eine späte Anastomosenstenose, die im Median 1871 Tage postoperativ aufgetreten war (273 – 7031 Tage). Die Organverlustgruppe wies häufiger eine frühe Anastomosenstenose auf als die anderen beiden Gruppen (15 [60%] vs. 7 [28%] und 3 [12%] Betroffene; $p=0,049$, Tabelle 10).

Tabelle 10: Gallengangskomplikationen an der Anastomose im Vergleich

Parameter		ITBL Gruppen nach Outcome			p-Wert
		Stabile ITBL	Laufende Therapie	Organverlust	
Gallengangs-anastomosen-insuffizienz	Nein n = 139	48 34,5%	38 27,3%	53 38,1%	p = 0,058
	Ja n = 14	8 57,1%	0	6 42,9%	
n = 153					
Galleleck	Nein n = 141	52 36,9%	38 27,0%	51 36,2%	p = 0,051
	Ja n = 12	4 33,3%	0	8 66,7%	
n = 153					

<i>Gallengangs-anastomosenstenose</i>	Nein n = 102	39 38,2%	26 25,5%	37 36,3%	p = 0,708
	Ja n = 51	17 33,3%	12 23,5%	22 43,1%	
n = 153					
<i>Zeitpunkt der Anastomosenstenose</i>	Früh (< 6 Monate) n = 25	7 28,0%	3 12,0%	15 60,0%	p = 0,049
	Spät (> 6 Monate) n = 22	8 36,4%	8 36,4%	6 27,3%	
n = 47					

Die meisten Patientinnen und Patienten (n=29) benötigten für die Dilatation der Anastomosenstenose eine Sitzung, die restlichen (n=22) wurden mehreren Interventionen unterzogen. Die Anzahl der Interventionen variierte zwischen 1 und 10, der Median lag bei einem Ereignis. Hierfür zeigte sich im Vergleich zwischen allen Gruppen ein p-Wert von $p = 0,458$.

Anastomoseninsuffizienzen waren bei 14 der Patienten und Patientinnen aufgetreten (8,8%). Die Anzahl der Ereignisse betrug im Median 1 (1 – 2), diese zeigte sich unter den verschiedenen Gruppen statistisch ähnlich verteilt ($p = 0,355$). Zudem hatten 7,5% der Patienten Gallelecke entwickelt (n=12). Hier zeigten sich in der Gruppe mit Organverlust doppelt so hohe Fallzahlen, wie in der Gruppe der stabilen ITBL (8 [66,7%] vs. 4 [33,3%] Patienten und Patientinnen; $p = 0,051$, Tabelle 10), wobei die Gruppe in laufender Behandlung keine Betroffenen aufwies.

Die nicht-anastomotischen Komplikationen umfassten Stenosen der Papille duodeni major und Gallensteine. Die Papillenstenose war die zweithäufigste Komplikation (n=42), die bei 26,4% der gesamten Kohorte aufgetreten ist. Die Verteilung des Auftretens zeigte sich in allen ITBL Verlaufsgruppen sehr ähnlich ($p = 0,355$, Tabelle 11). Da die meisten Patienten nur eine einmalige Therapie benötigt haben, wurde die Anzahl dieser Ereignisse nicht berücksichtigt.

Tabelle 11: Nicht-anastomotische Gallengangskomplikationen im Vergleich

Parameter	ITBL Gruppen nach Outcome			p-Wert	
	Stabile ITBL	Laufende Therapie	Organverlust		
Papillenstenose n = 153	Nein n = 111	39 35,7%	31 27,7%	41 36,6%	p = 0,355
	Ja n = 42	17 39,0%	7 17,1%		
Sludge/Steine n = 152	Nein n = 132	51 38,6%	32 24,2%	49 37,1%	p = 0,499
	Ja n = 20	5 25,0%	6 30,0%		

20 der Patienten und Patientinnen entwickelten Gallensteine und/oder Sludge (12,7%), die in allen Gruppen statistisch gleich häufig auftraten ($p = 0,499$, Tabelle 11). Auch hier wurden die einzelnen Ereignisse nicht aufgezählt.

3.2.5. ITBL und Transplantatrejektionen

In unserer gesamten ITBL Kohorte ($n=160$) wiesen 50,0% der Patienten und Patientinnen ($n=80$) keine und die restlichen 50,0% ($n=80$) mindestens eine Rejektionsepisode auf. Die Art der Rejektion konnte bei 55 von 80 Betroffenen eruiert werden. Davon hatten nur 3 eine chronische Rejektion (5,5%), die restlichen Ereignisse wurden als akute Abstoßungsreaktionen eingestuft. Im Median sind die Rejektionen 13 Tage postoperativ aufgetreten (0 – 5383 Tage).

Bei 79 von 80 ließ sich die Rejektion in Verbindung mit dem zeitlichen Beginn der ITBL in Relation setzen. Davon hatten 64 (81,0%) eine ITBL nach stattgefundenener Rejektion entwickelt, während die restlichen 15 (19,0%) bereits vor der Abstoßung eine ITBL entwickelt hatten. Für die Patienten und Patientinnen mit ITBL nach Rejektion zeigte sich im Median ein zeitlicher Abstand von 224 Tagen (6 – 7631 Tage), für diejenigen mit ITBL vor Rejektion ein Abstand von 164 Tagen (1 – 6004 Tage).

Tabelle 12: Auftreten der Rejektionen im Vergleich

Parameter	ITBL Gruppen nach Outcome			p-Wert
	Stabile ITBL	Laufende Therapie	Organverlust	
Rejektion n = 154	Nein n = 79	34 43,1%	22 27,8%	p = 0,035
	Ja n = 75	22 29,3%	16 21,3%	
			23 29,1%	
			37 49,3%	
Tage zwischen TX und Rejektion (n = 75) Median (min – max); n =	44 (5 – 2505) n = 22	29 (4 – 5383) n = 16	9 (0 – 915) n = 37	p = 0,001
Tage zwischen Rejektion und ITBL (n = 59) Median (min – max); n =	541 (28 – 4761) n = 16	418 (14 – 4325) n = 14	123 (11 – 7382) n = 29	p = 0,140
Tage zwischen ITBL und Rejektion (n = 15) Median (min – max); n =	833 (15 – 6004) n = 6	83 (1 – 164) n = 2	251 (18 – 2127) n = 7	p = 0,491

Der Median der Anzahl an Abstoßungsreaktionen betrug 1 (1 – 6). Zum Vergleich der Schweregrade der Rejektionen wurden die Episoden als mild (RAI < 4) oder als moderat bis schwer (RAI 4 – 9) klassifiziert. 61 von 80 Patienten und Patientinnen konnten in Bezug auf den Schweregrad der schwerwiegendsten Rejektion evaluiert werden, dabei zeigten sich 59% milde Rejektionen (n=36) und 41% moderate bis schwere Rejektionen (n=25).

Tabelle 13: Charakterisierung der Rejektionen im Vergleich

Parameter	ITBL Gruppen nach Outcome			p-Wert	
	Stabile ITBL	Laufende Therapie	Organverlust		
Anzahl der Rejektionen (n = 75)	1 (1 – 5)	1 (1 – 3)	2 (1 – 6)	p = 0,950	
Median (min – max); n =	n = 21	n = 16	n = 37		
Höchster Grad der Rejektion n = 135	Keine Rejektion n = 79	34 43,1%	22 27,8%	23 29,1%	p = 0,003
	Mild (RAI < 4) n = 34	13 38,2%	3 8,8%	18 52,9%	
	Moderat bis schwer (RAI 4 – 9) n = 22	3 13,6%	4 18,2%	15 68,2%	
Häufigster Grad der Rejektion n = 127	Keine Rejektion n = 79	34 43,0%	22 27,8%	23 29,1%	p = 0,004
	Mild (RAI < 4) n = 38	14 36,8%	2 5,3%	22 57,9%	
	Moderat bis schwer (RAI 4 – 9) n = 10	1 10,0%	3 30,0%	6 60,0%	

Insgesamt hatten weniger Patienten und Patientinnen mit laufender Behandlung oder stabil behandelter ITBL eine dokumentierte Rejektion als die Gruppe mit Organverlust (37 [49,3%] vs. 22 [29,3%] und 16 [21,3%] Transplantierte; p=0,035, Tabelle 12). Auch zeigten sich bei Patienten der Organverlustgruppe schwerwiegendere Rejektionen als in den anderen beiden Gruppen (15 [68,2%] vs. 3 [13,6%] vs. 4 [18,2%] Betroffene; p=0,003, Tabelle 13). Transplantierte mit Organverlust durch ITBL hatten zudem häufiger moderate bis schwere Rejektionen erlebt als diejenigen mit stabiler ITBL oder in laufender Behandlung (6 [60,0%] vs. 1 [10,0%] vs. 3 [30,0%] Patienten und Patientinnen; p=0,004). Die Anzahl der Rejektionsepisoden war in allen Verlaufgruppen ähnlich häufig

verteilt ($p = 0,950$, Tabelle 13). Eine frühe Rejektion war häufiger in der Organverlustgruppe aufzufinden (9 vs. 29 vs. 44 Tage postoperativ; $p = 0,001$, Tabelle 12), während der zeitliche Abstand zwischen Rejektion und Beginn der ITBL keinen statistischen Unterschied bezüglich des Krankheitsverlaufs aufwies ($p = 0,140$ und $p = 0,491$ für Rejektionen vor und nach Auftreten der ITBL, Tabelle 12).

3.2.6. ITBL und Immunsuppression

Die Immunsuppression wurde eingeteilt in Tacrolimus- und Ciclosporin A (CyA)-basierte Schemata (Calcineurin-Inhibitoren, CNI), entweder als Mono- oder Kombinationstherapie, meistens mit Mycophenolat-Mofetil (MMF). Alle anderen Immunsuppressiva, insbesondere mTOR-Inhibitoren, wurden unter „Sonstige“ zusammengefasst, auch wenn sie in Kombination mit CNI angewandt wurden. Dabei wurde die dominante Immunsuppression vor, während und nach beendeter Therapie der ITBL erfasst.

Bei 158 Patienten und Patientinnen von 160 war die Immunsuppression vor Auftreten der ITBL in unseren Akten hinterlegt worden. Die meisten Patienten haben Tacrolimus-haltige Therapien bekommen (77,2%; $n=122$). 33 dieser Patienten und Patientinnen erhielten zusätzlich noch MMF (27,0%). CyA-basierte Schemata fanden bei insgesamt 31 der Patienten und Patientinnen unserer Kohorte Anwendung (19,7%), davon 8 in Kombination mit MMF (25,8%). 5 Transplantierte erhielten sonstige Therapien (3,2%), davon wurde ein Patient zur Vereinfachung der statistischen Berechnung der CNI Kombinationstherapie zugeordnet (Tabelle 14).

Tabelle 14: Immunsuppression vor ITBL im Vergleich

Parameter	ITBL Gruppen nach Outcome			p-Wert
	Stabile ITBL	Laufende Therapie	Organverlust	
Immunsuppression vor ITBL				p = 0,056
Tacrolimus mono n = 152	32 36,4%	22 25,0%	34 38,6%	
	Tacrolimus mono n = 88			

	Tacrolimus+ MMF	13	10	8	
	n = 31	41,9%	32,3%	25,8%	
	Ciclosporin mono	8	1	13	
	n = 22	36,4%	4,5%	59,1%	
	Ciclosporin+ MMF	2	4	1	
	n = 7	28,6%	57,1%	14,3%	
	Sonstige	0	1	3	
	n = 4		25,0%	75,0%	
<i>CNI in Mono- oder Kombinations- therapie vor ITBL</i> n = 152	Monotherapie	40	24	48	p = 0,136
	n = 112	35,7%	21,4%	42,9%	
	Kombinations- therapie	15	14	11	
	n = 40	37,5%	35,0%	27,5%	

Die dominante immunsuppressive Therapie während des Krankheitsverlaufs war bei 148 Patienten und Patientinnen auffindbar. Auch hier zeigte sich eine Tacrolimus-Dominanz gegenüber anderen Substanzen. Die Tacrolimus-Monotherapie war am häufigsten vertreten mit 50,7% (n=75), gefolgt von der Kombinationstherapie mit MMF (31,1%; n=46). 14 Patienten erhielten nur CyA (9,5%) und weitere 7 erhielten CyA und MMF (4,7%). 6 Patienten nahmen andere Immunsuppressiva ein (4,1%). Ein Patient mit einer Kombinationstherapie mit sonstigen Immunsuppressiva wurde ebenfalls als CNI-Kombinationstherapie gewertet (Tabelle 15).

Tabelle 15: Immunsuppression während ITBL im Vergleich

Parameter	ITBL Gruppen nach Outcome			p-Wert
	Stabile ITBL	Laufende Therapie	Organverlust	
<i>Immunsuppression während ITBL</i> n = 144	Tacrolimus mono n = 74	24 32,4%	17 23,0%	p = 0,935
	Tacrolimus + MMF n = 45	16 35,6%	14 31,1%	
	Ciclosporin mono n = 12	4 33,3%	2 16,7%	
	Ciclosporin+ MMF n = 7	3 42,9%	2 28,6%	
	Sonstige n = 6	2 33,3%	2 33,3%	
<i>CNI in Mono- oder Kombinations-therapie während ITBL</i> n = 144	Monotherapie n = 88	28 31,8%	20 22,7%	p = 0,272
	Kombinations-therapie n = 56	21 37,5%	17 30,4%	

Bei der Immunsuppression nach Beendigung der ITBL Therapie konnten 71 Patienten und Patientinnen in die Analyse eingeschlossen werden. Einige Transplantierte der Gesamtkohorte (n=28) waren noch in laufender Behandlung, weshalb diese Parameter für sie nicht erhoben werden konnten. 36 Patienten und Patientinnen (50,7%) bekamen Tacrolimus als Monotherapie und 18 (25,4%) bekamen Tacrolimus und MMF. Insgesamt 12 Patienten und Patientinnen haben CyA-haltige Schemata erhalten: 8 als Monotherapie

(11,3%) und 4 als Kombination mit MMF (5,6%). 5 Patienten erhielten CNI-freie Therapien (7,0%).

Tabelle 16: Immunsuppression nach beendeter ITBL Therapie im Vergleich

Parameter	ITBL Gruppen nach Outcome			p-Wert	
	Stabile ITBL	Laufende Therapie	Organverlust		
Immunsuppression nach beendeter ITBL Therapie n = 70	Tacrolimus mono n = 35	20 57,1%	3 8,6%	12 34,3%	p = 0,743
	Tacrolimus + MMF n = 18	12 66,7%	0	6 33,3%	
	Ciclosporin mono n = 8	3 37,5%	1 12,5%	4 50,0%	
	Ciclosporin+ MMF n = 4	3 75,0%	0	1 25,0%	
	Sonstige n = 5	3 60,0%	1 20,0%	1 20,0%	
CNI in Mono- oder Kombinations-therapie nach beendeter ITBL Therapie n = 70	Monotherapie	23 53,5%	4 9,3%	16 37,2%	p = 0,407
	Kombinations-therapie	15 68,2%	0	7 31,8%	
	Sonstige	3 60,0%	1 20,0%	1 20,0%	

Im Vergleich zeigten sich ähnliche Verteilungen unter allen Gruppen bei den Therapieschemata vor (p = 0,056, Tabelle 14), während (p = 0,935, Tabelle 15) und nach

beendeter Therapie der ITBL ($p = 0,743$, Tabelle 16). Patienten und Patientinnen mit Organverlust erhielten besonders vor dem Auftreten der ITBL etwas häufiger CyA-basierte Schemata als die anderen beiden Gruppen (14 [48,3%] vs. 10 [34,5%] vs. 5 [17,2%] Patienten und Patientinnen; $p = 0,056$). Zudem hatten sie auch mehr Therapieschemata ohne CNI ($n=3$), als die Transplantierten in laufender Behandlung ($n=1$) und mit stabiler ITBL ($n=0$). Bei den Therapien während der ITBL zeigten sich die Schemata unter allen Gruppen ausgeglichen. Die Therapieschemata nach beendeter ITBL Therapie wiesen weniger Tacrolimus-basierte Immunsuppressionen bei der Organverlustgruppe ($n = 18$), als in der Gruppe mit stabiler ITBL ($n=32$) und in laufender Therapie ($n=1$).

Der Unterschied zwischen einer Mono- oder Kombinationstherapie mit einem Calcineurin-Inhibitor und MMF/mTOR-Inhibitoren zeigte sich nicht statistisch signifikant bei Therapien vor ($p = 0,136$, Tabelle 14), während ($p = 0,272$, Tabelle 15) und nach ITBL ($p = 0,407$, Tabelle 16). Zu allen Zeitpunkten waren in allen Gruppen Monotherapien dominant.

Zudem wurde auch der Wechsel von einer CNI-Monotherapie zu einer CNI-Kombinationstherapie evaluiert. Von den 114 erfassten Patienten und Patientinnen mit Monotherapien zu Beginn der ITBL konnten 108 auf den weiteren Verlauf der Immunsuppression untersucht werden. 72,2% behielten die CNI-Monotherapie ($n=78$), während die restlichen 25,0% ($n=27$) im weiteren Verlauf auf eine CNI-Kombinationstherapie umgestellt wurden. Die letzten drei Transplantierten (2,8%), die anfänglich eine CNI-Monotherapie erhielten und im weiteren Verlauf mit CNI-freien Schemata therapiert wurden, wurden unter „Sonstige“ zusammengefasst.

Tabelle 17: Wechsel von einer CNI-Monotherapie zu einer CNI-Kombinationstherapie im Vergleich

Parameter	ITBL Gruppen nach Outcome			p-Wert
	Stabile ITBL	Laufende Therapie	Organverlust	
Wechsel CNI-Monotherapie zu	Kein Wechsel	14	37	$p = 0,198$
	$n = 76$	32,9%	48,7%	

<i>CNI-Kombinations- therapie</i>	Wechsel	10	8	9	
	n = 27	37,0%	29,6%	33,3%	
	Sonstige	0	2	1	
	n = 3		66,7%	33,3%	

Im Vergleich zwischen allen Gruppen zeigten sich die Therapiemodi statistisch ähnlich verteilt (Tabelle 17, $p = 0,198$). Die Mehrheit der Betroffenen aus allen Verlaufgruppen, die vor der ITBL ein Monotherapie-Regime erhielt, behielt dies im weiteren Verlauf der Erkrankung ($n = 76$). Der Anteil an Patienten und Patientinnen mit Wechsel auf eine Kombinationstherapie war in der Gruppe mit stabil behandelter ITBL ($n=10$, 28,6%) und in laufender Behandlung ($n=8$, 33,3%) höher als in der Gruppe mit Organverlust ($n=9$, 19,1%). Bei allen Empfängern und Empfängerinnen von CNI-freien Schemata blieb das Erreichen der Therapiefreiheit aus, die Mehrheit wies eine laufende Behandlung auf (66,7%).

3.2.7. Dosierungen und Serumspiegel

Zusätzlich zu den Wirkstoffen, die zur Immunsuppression verwendet wurden, wurden auch die Dosierungen und Serumspiegel der Medikamente dokumentiert. Wir haben beide Parameter zum Zeitpunkt des Erstauftretens der ITBL sowie beim Therapieende bzw. bei der letzten Sitzung einer laufenden Therapie oder vor dem Tod der Patienten erhoben. Die Serumspiegel wurden hauptsächlich für CNI und mTOR-Inhibitoren erhoben, da die Werte der Dosisanpassung im Rahmen der Therapieüberwachung dienen. Da die Patienten und Patientinnen zum Zeitpunkt des Beginns oder Ende der ITBL nicht immer die dominante Medikation eingenommen haben, sondern unter Umständen andere Therapieschemata hatten, wichen die Angaben in diesem Teil von den in 3.2.6. beschriebenen Häufigkeiten ab. Als Referenzbereich der Talspiegel wurden die Charité-internen, Hersteller-konformen Angaben von 5 – 20µg/l für Tacrolimus, 100 – 150µg/l für CyA und 3 – 8µg/l für Everolimus genommen.

112 Patienten und Patientinnen erhielten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der ITBL Tacrolimus in einer medianen Dosierung von 5,0mg pro Tag (0,5 – 20,0mg) und einem medianen Tacrolimus-Spiegel von 7,2 µg/ml (2,3 – 34,0µg/ml; $n=100$). Die zweithäufigste Medikation war MMF bei 50 Transplantierten mit einer medianen Dosierung von 1250mg

(500 – 4000mg). CyA war bei 19 Patienten und Patientinnen anzutreffen und die mediane Dosierung betrug 275mg (100 – 900mg). Der CyA-Spiegel konnte bei 18 von 19 Patienten und Patientinnen erhoben werden und betrug im Median 156,9µg/l (30,0 – 695,0µg/l). Die am wenigsten vertretene Gruppe, die mTOR-Inhibitoren, wurde nur bei 6 Transplantierten eingesetzt mit einer medianen Dosierung von 1,75mg (0,25 – 2,00mg), die medianen Spiegel betragen 5,48µg/l (1,28 – 9,79µg/l).

Tabelle 18: Dosierung und Spiegel der Immunsuppressiva zu Beginn der ITBL

Parameter	ITBL Gruppen nach Outcome			p-Wert
	Stabile ITBL	Laufende Therapie	Organverlust	
Tacrolimus Dosierung in mg (n = 109) Median (min – max); n =	5,0 (1,5 – 18,0) n = 43	4,0 (1,0 – 20,0) n = 30	6,0 (0,5 – 16,0) n = 36	p = 0,285
Tacrolimus Serumspiegel in µg/l (n = 97) Median (min – max); n =	6,4 (2,3 – 34,0) n = 37	6,4 (2,6 – 14,7) n = 29	8,6 (3,6 – 16,9) n = 31	p = 0,019
MMF Dosierung in mg (n = 50) Median (min – max); n =	1500 (500 – 4000) n = 17	1000 (500 – 2000) n = 16	2000 (500–4000) n = 17	p = 0,250
Ciclosporin A Dosierung in mg (n = 18) Median (min – max); n =	200 (100 – 400) n = 7	200 (175 – 900) n = 5	360 (150 – 500) n = 6	p = 0,409
Ciclosporin A Serumspiegel in µg/l (n = 17) Median (min – max); n =	191,0 (46,0 – 444,0) n = 7	122,7 (53,7 – 695,0) n = 5	191,0 (30,0 – 363,0) n = 5	p = 0,859
Everolimus Dosierung in mg (n = 6) Median (min – max); n =	2,0 (2,0 – 2,0) n = 3	1,5 (1,5 – 1,5) n = 1	0,63 (0,25 – 1,00) n = 2	p = 0,089
Everolimus Serumspiegel in µg/l (n = 5) Median (min – max); n =	5,5 (1,3 – 8,2) n = 3	9,8 (9,8 – 9,8) n = 1	5,3 (5,3 – 5,3) n = 1	p = 0,344

Zum Zeitpunkt des Endes der ITBL (entweder kurz vor dem Todeseintritt oder nach erfolgreicher Therapie) zeigte sich ebenfalls eine Tacrolimus Dominanz. 111 Patienten und Patientinnen erhielten im Median 2,0mg (0,5 – 18,0mg) Tacrolimus. Der Serumspiegel konnte bei 104 Patienten und Patientinnen eruiert werden und lag bei 5,6 µg/l (1,0 – 24,4µg/l). MMF wurde bei 56 Transplantierten angewandt mit einer medianen Dosierung von 1000mg (500 – 3000mg). 19 Patienten und Patientinnen erhielten CyA mit einer Dosis von 200mg (75 – 600mg) und die Serumspiegel betragen im Median 140µg/l (38,0 – 778,5µg/l). mTOR-Inhibitoren waren weiterhin die am wenigsten vertretene Immunsuppression mit 7 Transplantierten, die im Median eine Dosierung von 1,1mg (1,0 – 3,0mg) erhielten und einen medianen Serumspiegel von 6,06 µg/l (3,80 – 11,30µg/l) aufwiesen.

Tabelle 19: Dosierung und Spiegel der Immunsuppressiva am Ende der ITBL

Parameter	ITBL Gruppen nach Outcome			p-Wert
	Stabile ITBL	Laufende Therapie	Organverlust	
Tacrolimus Dosierung in mg Median (min – max); n =	3,0 (0,5 – 10,0) n = 44	2,0 (0,5 – 9,0) n = 27	3,5 (0,5 – 18,0) n = 38	p = 0,311
Tacrolimus Serumspiegel in µg/l Median (min – max); n =	4,6 (1,0 – 15,4) n = 39	4,3 (1,5 – 10,9) n = 26	7,1 (3,2 – 24,4) n = 37	p = 0,004
MMF Dosierung in mg Median (min – max); n =	1000 (500 – 2000) n = 19	1000 (500 – 3000) n = 16	1000 (500 – 3000) n = 20	p = 0,430
Ciclosporin A Dosierung in mg Median (min – max); n =	175 (75 – 275) n = 6	175 (100 – 300) n = 7	250 (100 – 600) n = 6	p = 0,391
Ciclosporin A Serumspiegel in µg/l Median (min – max); n =	245,0 (38,0 – 778,5) n = 6	129,0 (39,6 – 439,0) n = 7	106 (42,4 – 369,0) n = 6	p = 0,558

<i>Everolimus Dosierung in mg</i>	2,1 (1,1 – 3,0) n = 2	1,5 (1,0 – 2,0) n = 4	1,0 (1,0 – 1,0) n = 1	p = 0,357
<i>Everolimus Serumspiegel in µg/l</i>	8,7 (6,1 – 11,3) n = 2	5,0 (3,8 – 7,8) n = 4	9,4 (9,4 – 9,4) n = 1	p = 0,388
Median (min – max); n =				

Im Vergleich zeigten sich ähnliche Dosierungen und Serumspiegelwerten zwischen allen Gruppen für CyA, MMF und Everolimus, sowohl zu Beginn als auch am Ende der ITBL (Tabelle 18 und Tabelle 19). Die Dosierungen aller Immunsuppressiva lagen zu Beginn der ITBL leicht höher in der Organverlustgruppe im Vergleich zu den Patienten und Patientinnen in laufender Behandlung und mit stabiler ITBL (Tacrolimus: 6 vs. 4 vs. 5mg; $p = 0,285$; MMF: 2000 vs. 1000 vs. 1500mg; $p = 0,250$; CyA: 360 vs. 200 vs. 200mg; $p = 0,409$). Die einzige Ausnahme war Everolimus – hier lag die Dosierung im Median bei 0,63mg in der Organverlustgruppe im Gegensatz zu 1,50mg und 2,00mg in den anderen beiden Gruppen ($p = 0,089$). Die einzigen Serumspiegel, die sich signifikant unter allen Gruppen unterschieden, waren die von Tacrolimus. In der Organverlustgruppe lagen die Werte im Median bei 8,6µg/l, in den anderen zwei bei 6,4µg/l ($p = 0,019$).

Für die Medikation am Ende der Erkrankung (Tabelle 19) waren die Dosierungen von CNI ebenfalls höher bei den Patienten mit Organverlust (Tacrolimus: 3,5 vs. 3,0 vs. 2,0mg; $p = 0,311$; CyA: 250 vs. 175 vs. 175mg; $p = 0,391$). Die Dosierung von MMF lag im Median in allen Gruppen bei 1000mg ($p = 0,430$), die von Everolimus war erneut in der Organverlustgruppe niedriger als in den anderen (1,0 vs. 2,1 vs. 1,5mg; $p = 0,357$). Bezüglich der Medikamentenspiegel zeigte sich erneut kein statistisch signifikanter Unterschied außer für Tacrolimus. Die Patienten und Patientinnen mit Organverlust hatten im Median einen höheren Tacrolimus-Spiegel als die Patienten und Patientinnen der anderen Gruppen (7,1 vs. 4,3 vs. 4,6µg/l; $p = 0,004$).

3.3. Outcomes nach Listung und Re-Transplantation

Die Patienten, die aufgrund einer ITBL re-transplantiert wurden, mussten postoperativ bezüglich der Outcomes erneut evaluiert werden. Hier bildeten sich die Gruppen Wiederherstellung, Therapieresistenz mit Rezidiv und Tod (Abbildung 7). An dieser Stelle

wurde hauptsächlich das Endergebnis zum Zeitpunkt der Datensammlung berücksichtigt, sodass keine erneuten Re-TX einzeln berücksichtigt wurden.

Von den 37 Patienten und Patientinnen, die re-transplantiert wurden, konnten 35 (94,7%) in Bezug auf den weiteren Verlauf evaluiert werden. Davon waren 20 Patienten und Patientinnen nach erfolgter Re-TX geheilt (57,1%), 14 sind an Folgen der Operation oder an einem Rezidiv verstorben (40,0%) und ein Patient ist an einem Rezidiv erkrankt und musste weiterhin laufend therapiert werden (2,9%).

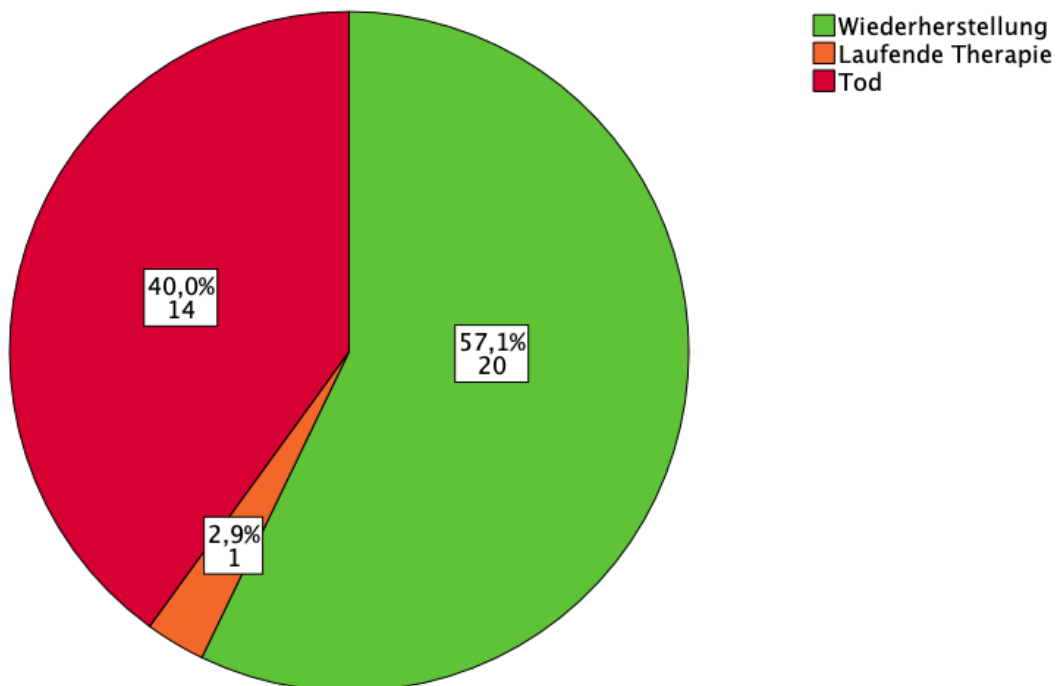


Abbildung 7: Kreisdiagramm Outcomes nach Re-TX

Zusätzlich dazu waren 7 Patienten und Patientinnen zum Zeitpunkt unserer Analyse zur Re-TX gelistet worden. Während 28,6% (n=2) laufend therapiert wurden, waren die restlichen 71,4% (n=5) während der Wartezeit verstorben.

3.4. Multivariable Analyse

In der ordinal logistischen Regression wurde die Gruppeneinteilung in stabile ITBL, laufende Therapie und Organverlust als abhängige Variable betrachtet, während als unabhängige Variablen das Auftreten von Rejektionen, die ITBL Lokalisation nach Hintze

und der Wechsel von einer CNI-Monotherapie zu einer CNI-Kombinationstherapie angegeben wurden. Die Kategorie „Sonstiges“ des CNI-Therapiemodus wurde aufgrund der niedrigen Fallzahl (n=3) für die Vereinfachung der Berechnung der Regression rausgenommen. Insgesamt konnten 88 Werte von 160 einbezogen werden. Die Anpassungsgüte nach Pearson betrug 0,234, der Pseudo-R Quadrat-Wert nach McFadden 0,24. Der Parallelitätstest für Linien war $> 0,05$. Wir gingen von einem gut aufgebauten Regressionsmodell aus (Tabelle 20).

Tabelle 20: Ordinal logistische Regression

Co-Faktoren	Wert	p-Wert	Odds Ratio	Konfidenzintervall 95%
<i>Rejektion</i>	Keine Rejektion	0,230	0,61	0,27 – 1,37
	Rejektion		1,00	
<i>ITBL Lokalisation nach Hintze</i>	Hintze I	0,364	0,58	0,18 – 1,87
	Hintze II	0,342	1,70	0,57 – 5,05
	Hintze III		1,00	
<i>CNI-Wechsel von Mono- auf Kombinationstherapie</i>	Kein Wechsel	0,505	1,35	0,56 – 3,28
	Wechsel auf Kombi		1,00	

Im Falle der Rejektion handelte es sich um eine binäre Kategorie. In der Berechnung wurde eine Assoziation zwischen fehlender Rejektion und milderem Verlauf der ITBL festgestellt (OR 0,61, KI 0,27 – 1,37). Dieser Zusammenhang zwischen Rejektion und Gruppeneinteilung erwies sich als nicht signifikant ($p = 0,230$).

Die ITBL Lokalisation III nach Hintze wurde als Baseline für die Berechnung der OR in dieser Kategorie gesetzt. Im Vergleich dazu waren Läsionen vom Typ II 1,70-fach häufiger bei Patienten und Patientinnen in laufender Therapie oder mit Organverlust anzutreffen (KI 0,18 – 1,87, $p = 0,342$). Die Lokalisation I nach Hintze war wiederum mit einer OR von 0,58 im Verhältnis zu Läsionen des Typs III assoziiert (KI 0,57 – 5,05, $p = 0,364$) und somit eher bei stabiler ITBL anzutreffen. Die errechneten Zusammenhänge waren nicht signifikant.

Der CNI-Therapiemodus wurde ebenfalls als binäre Kategorie betrachtet. Hierbei zeigte sich für einen fehlenden Wechsel von CNI-Monotherapie auf Kombinationstherapie eine

OR von 1,35 (KI 0,56 – 3,28). Patienten und Patientinnen mit besserem Outcome erhielten häufiger eine Kombinationstherapie. Der p-Wert betrug 0,505.

3.5. Gesamtüberleben der ITBL Verlaufsgruppen

Für die Berechnung des Gesamtüberlebens wurden die Zeit zwischen der Erstdiagnose und dem letzten Kontakt bei noch nicht verstorbenen Betroffenen oder dem Todesdatum berechnet und alle Gruppen miteinander verglichen (Abbildung 8). In die Berechnung gingen 153 Patienten und Patientinnen ein, davon 56 mit stabiler ITBL nach Behandlung, 38 in laufender Therapie und 59 mit Organverlust.

Es zeigte sich für die Gruppe mit stabiler ITBL eine durchschnittliche Überlebenszeit ab der Erstdiagnose der ITBL von 214 ± 16 Monaten. Unter den Patienten und Patientinnen in laufender Behandlung betrug die durchschnittliche Überlebenszeit 217 ± 26 Monate, während die Organverlustgruppe im Durchschnitt 128 ± 17 Monate nach der Erstdiagnose verstarb ($p < 0,001$).

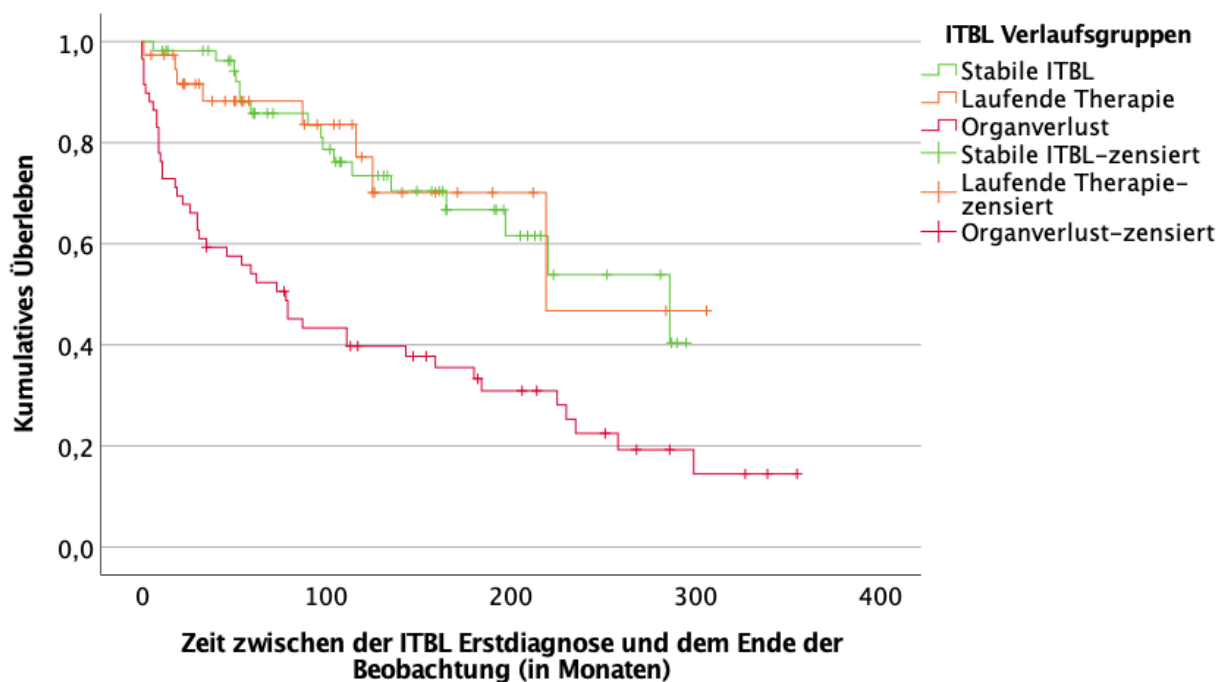


Abbildung 8: Gesamtüberlebenskurve nach Kaplan-Meier; $n = 153$, $p < 0,001$

Das mediane Überleben der Patienten und Patientinnen mit stabiler ITBL betrug 286 Monate (KI 170 – 402 Monate), während es bei denjenigen in laufender Behandlung 219 Monate (KI nicht berechenbar) und in der Organverlustgruppe 78 Monate (KI 17 – 44)

betrug. In anderen Zahlen ausgedrückt betrug der Anteil an verstorbenen Patienten und Patientinnen nach 1, 3 und 5 Jahren bei stabiler ITBL jeweils 1,8% (n=1), 1,8% (n=1) und 12,5% (n=7); bei laufender Therapie waren es 2,6% (n=1), 10,5% (n=4) und 10,5% (n=4) verstorbene Patienten und Patientinnen. Bei Organverlust waren es 27,1% (n=16), 40,7% (n=24) und 45,8% (n=27) verstorbene Patienten und Patientinnen nach 1, 3 und 5 Jahren.

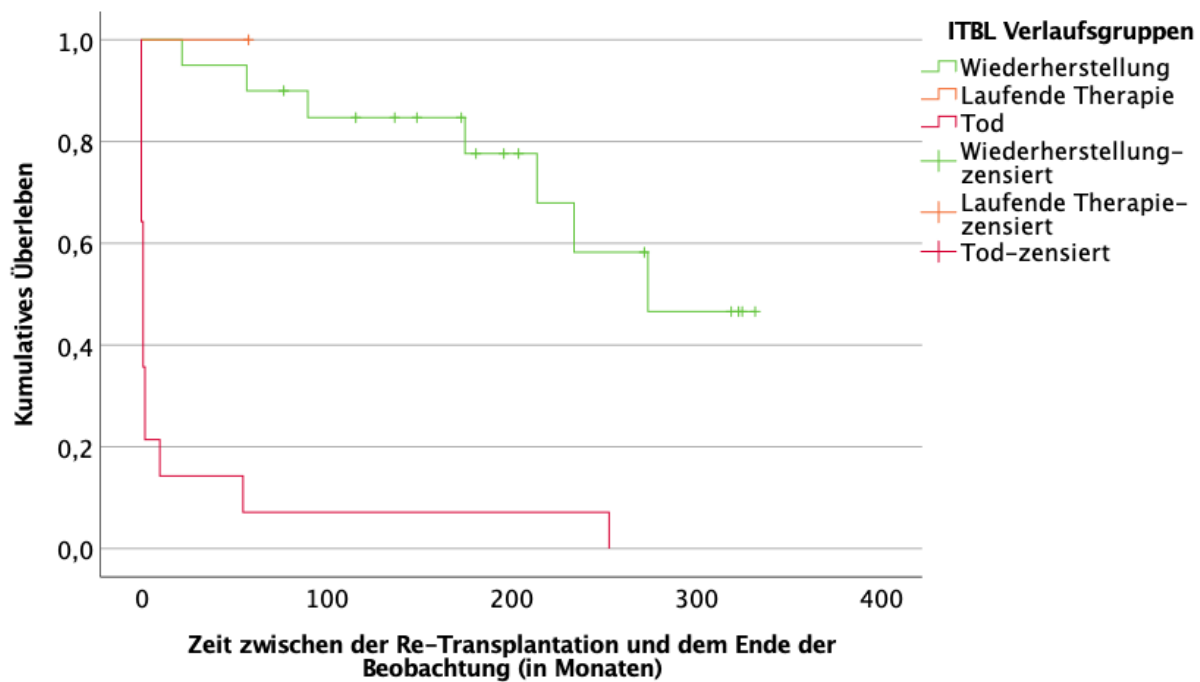


Abbildung 9: Gesamtüberlebenskurve nach Re-Transplantation; n = 35, p < 0,001

35 der 37 aufgrund der ITBL Re-Transplantierten konnten bezüglich des weiteren Verlaufs analysiert werden, für die restlichen 2 Patienten lagen diese Daten nicht vor (Abbildung 9). Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 163 ± 23 Monate, die mediane Überlebenszeit 214 Monate (KI 41 – 387 Monate). Unter diesen Patienten und Patientinnen zeigte sich nach Re-TX eine erneute Aufteilung in Wiederherstellung (n=20), laufende Therapie (n=1) und Tod (n=14). Hierfür konnten aufgrund der hohen Anzahl an zensierten Ereignissen keine Mittelwerte sowie Konfidenzintervalle der Mediane berechnet werden. In der Wiederherstellungsgruppe waren am Ende des Beobachtungszeitraums 7 von 20 Betroffenen bereits verstorben (35,0%). Die einzige Person, die nach Re-TX erneut laufend therapiert werden musste, war zum Zeitpunkt des letzten Kontakts noch nicht verstorben. In der Gruppe der verstorbenen Betroffenen ist der Tod bei der Hälfte bereits nach einem Monat eingetreten, nur ein Re-Transplantiertes

dieser Gruppe hat länger als 5 Jahre gelebt und ist 253 Monate postoperativ verstorben. Die Unterschiede waren statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Angesichts der Tatsache, dass Rejektionen die häufigste beobachtete Komplikation in unserer Analyse waren, haben wir auch das Überleben der unterschiedlichen Gruppen bei aufgetretener oder fehlender Rejektion untersucht (Abbildung 10).

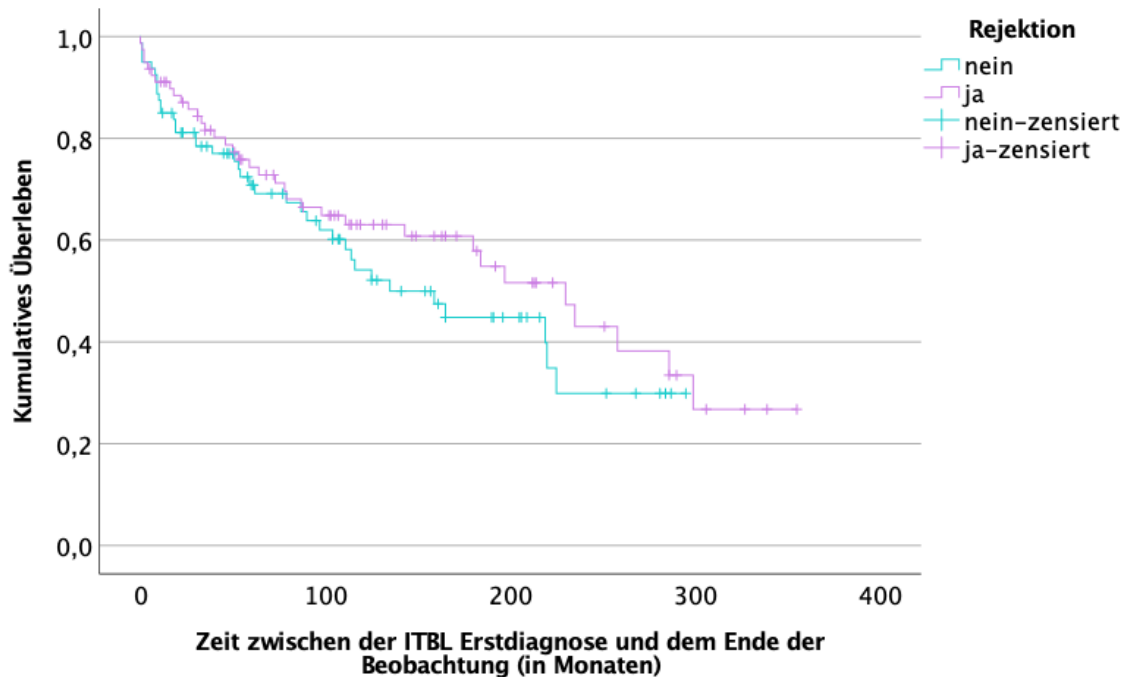


Abbildung 10: Gesamtüberlebenskurve mit/ohne Rejektion; $n = 159$, $p = 0,306$

Für die Patientinnen und Patienten ohne Rejektion ($n=80$) zeigte sich eine durchschnittliche Überlebenszeit von 158 ± 15 Monaten, für diejenigen mit Rejektionsepisoden ($n=79$) von 197 ± 18 Monaten. Die mediane Überlebenszeit betrug bei fehlender Rejektion 135 Monate (KI 78 – 192 Monate), bei aufgetretener Abstoßung 230 Monate (KI 174 – 286 Monate; $p = 0,306$).

Diese Ergebnisse wurden bei weiterer Unterteilung in die ITBL Verlaufgruppen genauer analysiert. Hierbei konnten ebenfalls 153 Patienten und Patientinnen einbezogen werden.

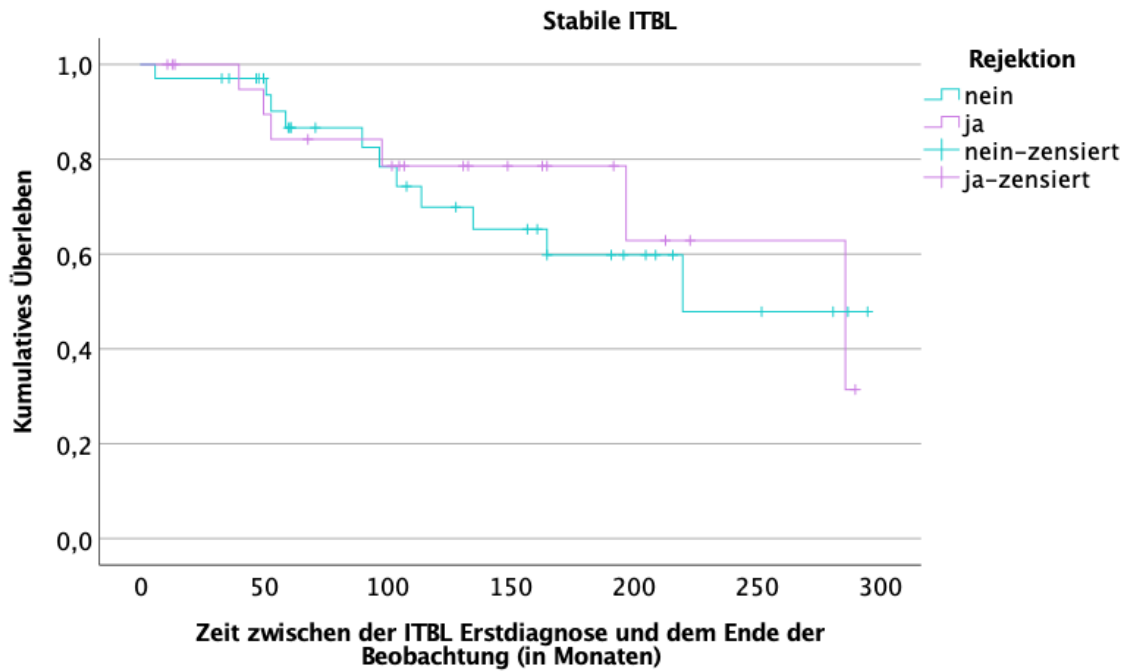


Abbildung 11: Gesamtüberlebenskurve mit/ohne Rejektion bei stabiler ITBL nach Behandlung; n = 56

Für Patienten und Patientinnen mit stabiler ITBL ohne Rejektion betrug das mediane Überleben 220 Monate (KI nicht berechenbar) und die durchschnittliche Überlebenszeit 206 ± 20 Monate, während es bei stabiler ITBL mit aufgetretener Rejektion im Median 286 Monate waren (KI 155 – 417 Monate) und im Durchschnitt 225 ± 24 Monate (Abbildung 11).

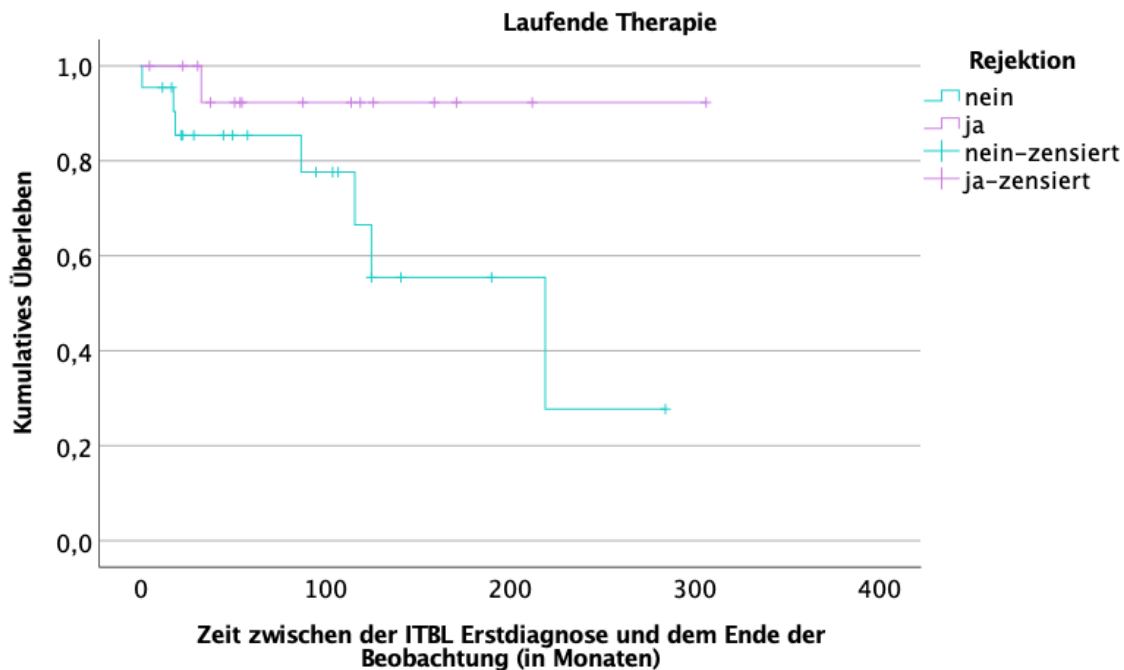


Abbildung 12: Gesamtüberlebenskurve mit/ohne Rejektion bei laufender Therapie; n = 38

Die mediane Überlebenszeit von Betroffenen in laufender Therapie ohne Rejektion betrug etwa 219 Monate (KI 79 – 359 Monate). Für diejenigen mit aufgetretener Rejektion konnte hier kein Median berechnet werden aufgrund der zensierten Ereignisse. Im Durchschnitt betrug die Überlebenszeit dieser Gruppe ohne Rejektion 175 ± 28 Monate und mit Rejektion 285 ± 20 Monate (Abbildung 12).

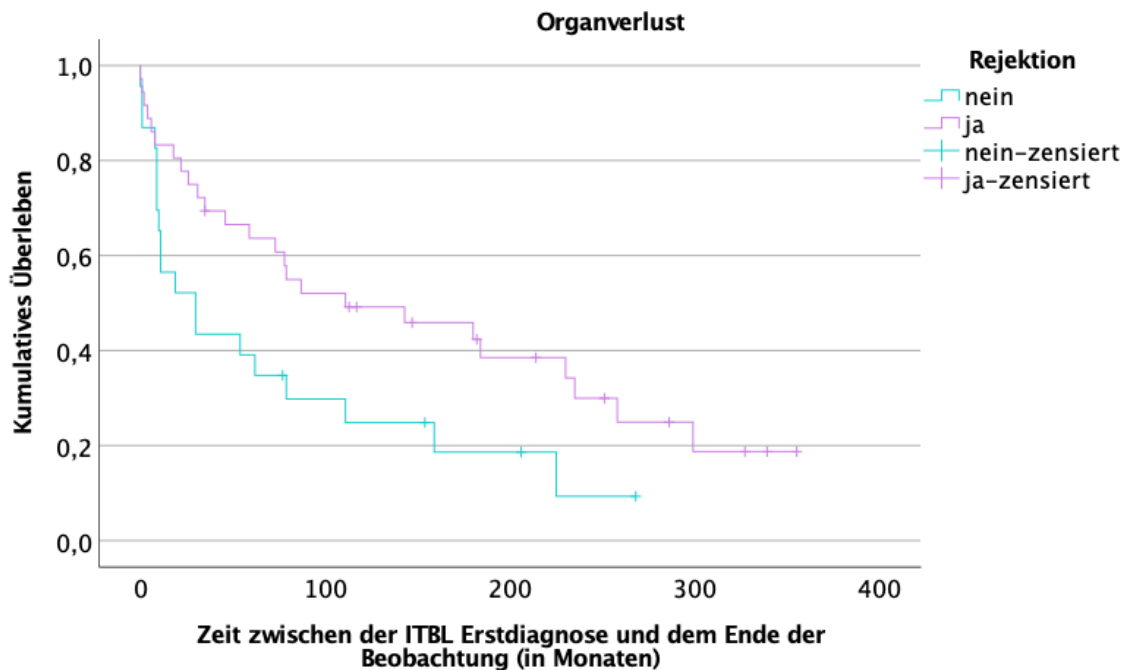


Abbildung 13: Gesamtüberlebenskurve mit/ohne Rejektion bei Organverlust; $n = 59$

Betroffene mit Organverlust ohne Abstoßung hatten eine mediane Überlebenszeit von 30 Monaten (KI 0 – 60 Monate) und lebten im Durchschnitt 77 ± 20 Monate, während diejenigen mit Rejektionsepisoden eine mediane Überlebenszeit von 111 Monaten (KI 2 – 220 Monate) und eine durchschnittliche Überlebenszeit von 156 ± 23 Monaten hatten (Abbildung 13).

Im Vergleich zeigte sich einen statistisch signifikanten Unterschied bei der Unterteilung der ITBL Verlaufgruppen in aufgetretener oder nicht-aufgetretener Rejektion ($p = 0,013$).

Zur Übersicht wurde das mediane Überleben der Verlaufgruppen mit und ohne Rejektion tabellarisch dargestellt (Tab. 21).

Tabelle 21: Medianes Überleben der ITBL-Verlaufsgruppen im Vergleich

Parameter	ITBL Gruppen nach Outcome			p-Wert
	Stabile ITBL	Laufende Therapie	Organverlust	
Medianes Überleben in Monaten (KI 95%) <i>n</i> = 153	286 (170 – 402) <i>n</i> = 56	219 (KI nicht berechenbar) <i>n</i> = 38	78 (17 – 44) <i>n</i> = 59	p < 0,001
Medianes Überleben ohne Rejektion (KI 95%) <i>n</i> = 153	220 (KI nicht berechenbar) <i>n</i> = 56	219 (79 – 359) <i>n</i> = 38	30 (0 – 60) <i>n</i> = 59	p = 0,013
Medianes Überleben bei aufgetretener Rejektion (KI 95%) <i>n</i> = 153	286 (155 – 417) <i>n</i> = 56	Nicht berechenbar aufgrund zensierter Ereignisse	111 (2 – 220) <i>n</i> = 59	

4. Diskussion

Aufgrund der Relevanz der geschilderten Problematik ist die Erforschung von ätiologischen Risikofaktoren, Therapiemöglichkeiten, Komplikationen und Prophylaxe bei NAS, und insbesondere bei der ITBL eine Rolle spielen, unabdingbar. Welche Rolle diese Parameter auf den Verlauf der Erkrankung haben, ist aktuell noch unklar und war Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Unsere Fragestellungen beschäftigten sich mit der Suche nach prognostisch relevanten Faktoren bei schon aufgetretener Erkrankung. Im folgenden Abschnitt werden unsere Ergebnisse mit Bezug auf die aktuelle Literatur erörtert.

4.1. Allgemeine Demografie

In unserem Patientenkollektiv von insgesamt 2797 Transplantierten wiesen 9,9% eine biliäre Komplikation auf. Die häufigste beobachtete Komplikation war dabei die ITBL mit einer Prävalenz von 5,7% bezogen auf das Gesamtkollektiv. Gallengangskomplikationen treten laut der Literatur bei bis zu 35,0% der Transplantierten auf, wobei andere Studien ein Risiko von bis zu 50,0% angeben.^{53, 68} Für die ITBL wird eine Prävalenz von durchschnittlich 5,0 – 15%,0 angegeben³⁷, die maximale Grenze wird jedoch in einigen Studien bis auf 26,0% hochgerechnet.^{25, 58, 69} Das Risiko kann sogar mehr als 40,0% betragen bei DCD.²⁵ Somit ähnelte sich unsere Kohorte demografisch im Durchschnitt den anderen, die bisher untersucht wurden.

Die Prävalenz in unserer Kohorte befand sich trotz der hohen Anzahl an Patienten und Patientinnen an der unteren Grenze des in der Literatur angegebenen Bereichs, was möglicherweise daran lag, dass einige Studien die NAS nicht streng in ITBL oder IBL auf dem Boden einer HAT trennen.^{69, 70} In unseren Untersuchungen haben wir ausschließlich die Fälle, in denen ausdrücklich keine HAT bzw. IBL vorhanden war, analysiert. Die Unterschätzung der Prävalenz der ITBL war jedoch ebenso möglich und wird auch in der Literatur als Grund für die große Diskrepanz in Prävalenzangaben unterschiedlicher Kohorten angegeben.³⁷ Insbesondere die Verwechslung mit einer PSC bzw. einem PSC Rezidiv, einer der wichtigsten Differenzialdiagnosen der NAS, konnten wir in unserer Arbeit nicht ausschließen^{53, 71}, denn diese Patienten und Patientinnen wurden in unserer Analyse nicht berücksichtigt.

Bezüglich der Wahrscheinlichkeit des allgemeinen Organverlusts durch Re-TX-Pflichtigkeit oder Tod bei ITBL wird das Risiko in der Literatur gemeinsam auf bis zu 50,0% hochgerechnet, da die Angaben je nach Quelle stark schwanken.³⁷ Das Re-TX-Risiko unterscheidet sich zwischen Leberspenden, die von einem hirntoten Spender stammen (0,6 – 2,5%), und DCD-Spenden (bis zu 11,0%).⁵⁵

In unserer Kohorte waren 73 Patienten und Patientinnen (45,6%) zum Zeitpunkt unserer Datenerhebung schon verstorben, dabei waren die ITBL-Komplikationen im Sinne eines progredienten Transplantatversagens und der biliären Sepsis für fast jeden 2. Todesfall in der Kohorte (47,9%, n = 35) ursächlich. Insgesamt erhielten 31,3% der Betroffenen mindestens eine Re-TX, dabei waren ca. 75,0% der Fälle auf eine ITBL zurückzuführen. Damit waren 37 Patienten und Patientinnen unseres Kollektivs mindestens einmal wegen einer ITBL re-transplantiert worden. In anderen Worten ausgedrückt führte die ITBL bei fast jedem 4. Betroffenen zu einem Re-TX-pflichtigen Organverlust.

In unserer gesamten Kohorte stimmten somit die Angaben zum kombinierten Risiko für Organverlust durch Tod und/oder Re-TX-Pflichtigkeit (21,8% und 23,1% jeweils, kombiniert insgesamt 43,9%) bei ITBL mit denen der gängigen Literatur überein. Erwähnenswert ist jedoch, dass die Re-TX-Pflichtigkeit angesichts der Tatsache, dass in Deutschland DCD nicht durchgeführt wird³⁰, relativ hoch war. In Relation zum angegebenen Risiko in der Literatur von bis zu 2,5% Re-TX-Pflichtigkeit bei hirntotem Spender (DBD), waren 23,1% Re-TX eine fast Verzehnfachung der Inzidenz und stellten somit eine der häufigsten Komplikationen bei Entwicklung einer ITBL in unserer Kohorte dar. Eine andere Studie fand auch, dass Patienten und Patientinnen mit ITBL in 26,5% der Fälle re-transplantiert werden musste – deutlich häufiger, als diejenigen ohne ITBL (9,7%).⁷²

4.2. ITBL Charakterisierung

Die Literatur suggeriert einen schlechteren Outcome bei aufgetretener NAS im ersten Jahr nach LTX (early onset).²⁵ In unserer Analyse hatten alle Gruppen unabhängig vom Outcome im Median eine im ersten postoperativen Jahr aufgetretene ITBL. Dabei war bemerkenswert, dass die Patienten und Patientinnen mit stabiler ITBL nach erfolgter Behandlung und diejenigen in laufender Therapie eine doppelt so lange Latenzzeit zwischen der TX und der Erstdiagnose der ITBL hatten (112 Tage vs. 256 und 250 Tage).

Unter Betroffenen mit Organverlust zeigte sich auch eine deutlich kürzere Erkrankungsdauer (473 Tage), als für diejenigen mit stabilem Erkrankungszustand (577 Tage). Dies könnte daran liegen, dass beim Organverlust der Verlauf fulminanter verlief und deshalb früher auf die Option einer Re-TX früher zurückgegriffen werden musste. Die längste Dauer der ITBL hatten die Betroffenen in laufender Behandlung (teilweise definitionsgemäß), die im Median über 4 Jahre daran litten. Das Alter der Betroffenen unterschied sich nicht signifikant unter den Verlaufgruppen, aber diejenigen mit Organverlust waren im Median 5 Jahre jünger als diejenigen, die eine dauerhafte Symptombesserung erlebten. Anders als für das Spenderalter gibt es für das Empfängeralter bei der ITBL Erstdiagnose keine vergleichbaren Daten in der Literatur, die eine ätiologische oder prognostische Relevanz im Sinne eines besseren Verlaufs mit steigendem Alter suggerieren.

Die endoskopische Therapie wird in den meisten Studien als Therapie der Wahl bei aufgetretener ITBL angesehen, mit einer Erfolgsquote von bis zu 73,0%. In den restlichen Fällen führt die endoskopische Dauertherapie oft zur Verzögerung der Re-TX-Pflichtigkeit.⁶¹ Während einige Studien die Ballondilatation ohne zusätzliche Stent-Therapie bevorzugen⁶¹, empfehlen die meisten Analysen die Kombination der Ballondilatation mit Stenting, insbesondere mit beschichteten Stents. Dadurch lässt sich der gesamte Therapieerfolg auf 81,0% anheben mit einer medianen Anzahl von 5 Sitzungen.^{38, 40} Operative Maßnahmen sind generell als ultima ratio zu betrachten bei unzureichendem Ansprechen auf endoskopische oder perkutane Therapiemöglichkeiten. Für ausgewählte Patienten und Patientinnen stellen die Leberteilresektion oder die Anlage einer BDA jedoch eine gute Alternative dar und können so zum dauerhaften Erfolg führen. Beispielsweise kann eine BDA bei ausschließlich extrahepatischen und hilären Strukturen erwogen werden.^{37, 53, 55}

Der supportive Einsatz von UDC wird auch empfohlen zur Verbesserung der Gallenzusammensetzung, da die toxische Wirkung von Gallesalzen als prädisponierend für die Entstehung einer ITBL diskutiert wird. Allerdings ist diese Empfehlung nicht evidenzbasiert und das Nutzen bleibt insgesamt unklar.^{25, 37}

Die Erfolgsquote der ausgesuchten Therapie hängt zusätzlich von der ITBL Lokalisation nach Hintze ab. Intrahepatische Strikturen gelten allgemein hochgradigeren Komplikationen als extrahepatische Strikturen. Strikturen vom Typ I und einzelne

Strikturen im Bereich der Anastomose haben in der Regel ein besseres Ansprechen auf die Therapie als Typ II und Typ III Strikturen.^{53, 55} Eine Studie fand, dass Patienten und Patientinnen mit Typ II Stenosen zu 90,0% trotzdem noch von einer alleinigen endoskopischen Therapie profitieren, während diejenigen mit Typ III Stenosen in fast 60,0% der Fälle im Verlauf re-transplantiert werden müssen.⁶⁰ Allerdings leidet die Mehrheit der ITBL Betroffenen an Typ III Strikturen, sodass kritisiert wird, dass allein die Lokalisation der Strikturen nicht mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert und für neue Einteilungsmöglichkeiten und/oder Screening Methoden plädiert wird.⁷³ Andere Studien bevorzugen deshalb eine Einteilung nach Buis, die sich nach der anatomischen Aufteilung des biliären Systems orientiert und dabei die Gallengänge zweiter Ordnung (Zone C) als kritische Zone betrachtet. Der Grund dafür ist, dass nicht alle intrahepatischen Läsionen gleich bedeutsam für das Transplantat sind. Allerdings wird diese Klassifikation in den meisten Studien nicht verwendet.^{25, 74}

In unserer Kohorte wurde die ITBL nach Hintze klassifiziert und es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Lokalisation in den drei Verlaufsgruppen. Typ III Stenosen kamen, wie in der Literatur beschrieben, am häufigsten vor (65,2%), während Typ II mit 20,0% und Typ I mit 14,8% als zweit- und dritthäufigste Strikturen vorkamen. Die dokumentierten Schweregraden unterschieden sich jedoch signifikant voneinander: Schweregrad III kam zu 65,3% in der Organverlustgruppe vor, während die milden Verläufe I. und II. Grades hauptsächlich in der Gruppe mit stabiler ITBL anzutreffen waren. Insofern zeigte sich auch in unserer Analyse eine Diskrepanz zwischen Lokalisation nach Hintze und Schweregrad und keine proportionale prognostische Assoziation.

In unserer Gruppe wurden 66,5% der Betroffenen, unabhängig von der Lokalisation nach Hintze, endoskopisch therapiert, in der Regel durch Ballondilatation und Stent-Einlage. Hierin zeigte sich kein Unterschied unter allen Gruppen. Allerdings war in der Organverlustgruppe die zweihäufigste Therapieform die operative Therapie, nicht die perkutane Drainage, wie in den anderen beiden Gruppen. Dies ist schlüssig, da die Organverlust-Gruppe die Re-Transplantierten obligatorisch einschließt und gewissermaßen das schwerste und klinisch schwer zu behandelnde Ausmaß der Erkrankung darstellt. Deshalb kann der Unterschied dieser Therapie nicht ohne den Kontext des postoperativen Verlaufs betrachtet werden, auf den im Abschnitt 4.8.

eingegangen wird. Zudem betrug die mediane Anzahl der therapeutischen Eingriffe auf die gesamte Kohorte bezogen 8 Sitzungen, wobei Patienten und Patientinnen in laufender Behandlung im Median 14 Eingriffe benötigten. Der Unterschied zu den anderen Gruppen (im Median 7 Eingriffe bei stabiler ITBL, 5 Eingriffe bei Organverlust) war signifikant. Somit zeigte sich ein im Median höherer therapeutischer Aufwand bei unseren Patienten und Patientinnen, als in der Literatur beschrieben. 93,8% unserer Kohorte erhielt UDC zusätzlich zur Haupttherapie. Diese war statistisch nicht mit einer verbesserten Prognose assoziiert, zumal die prophylaktischen und die therapeutischen Effekte von UDC in diesem Szenario kaum voneinander zu trennen sind.

4.3. ITBL und Empfängereigenschaften

Empfängereigenschaften sind sehr häufig untersuchte Merkmale in ITBL Kohorten. Aus ätiologischer Sicht wird vermutet, dass Grunderkrankungen wie PSC und AIH durch die autoimmune Grundkomponente postoperativ zu NAS prädisponieren.^{37, 56} Ein CTP-Score C soll ebenfalls ein Risikofaktor darstellen.^{59, 69} Allerdings fanden andere Studien, dass sowohl diese Faktoren als auch Alter, Geschlecht, Blutgruppe und Gewicht keine relevante Rolle in der Entstehung der Erkrankung darstellen.^{57, 72}

Obwohl die Untersuchung von Empfängereigenschaften hinsichtlich der Entstehung der ITBL nicht primär im Fokus der Arbeit stand, unterschieden sich diese zwischen den verschiedenen Kohorten nicht wesentlich voneinander und schienen in den Verlauf der ITBL nicht wesentlich einzugreifen. Insbesondere autoimmune Grunderkrankungen und CTP C schienen keine prognostische Signifikanz in Bezug auf den weiteren postoperativen Verlauf zu haben. BMI, Gewicht und Vorhandensein eines HCC waren aus prognostischer Sicht ebenfalls nicht relevant. Eine Ausnahme bildete das Alter der Betroffenen bei Erstdiagnose einer ITBL – trotz fehlender statistischer Signifikanz waren Patienten und Patientinnen mit stabiler ITBL im Median 5 Jahre älter als Patienten und Patientinnen mit Organverlust (56 Jahre vs. 51 Jahre). Betroffene in laufender Behandlung waren im Median die ältesten mit 60 Jahren. Auch die Blutgruppe AB negativ war nur bei Patienten und Patientinnen mit stabiler ITBL anzutreffen, wobei es hierfür in der Literatur bislang keine Vergleiche gibt.

Die Organ- und Operationsmerkmale wurden in unserer Arbeit den Empfängereigenschaften zugeordnet. In diesem Bereich suggeriert die Literatur, dass

insbesondere eine lange KIZ und WIZ mit dem Auftreten einer ITBL assoziiert sind. Das Risiko steigt proportional zur Dauer der KIZ: zwischen 11,5 und 13 Stunden KIZ betrifft es bis zu 25,0% der Organe, bei über 13h schon 52,0%.^{37, 38, 54, 56} In Bezug auf die Gallenganganastomosen sollen Choledochocholedochostomien in Seit-zu-Seit Technik überlegener sein als BDAs und zu weniger ITBL Fällen führen.⁵³ Dies hängt jedoch ebenfalls von der Anatomie des Empfängers, sodass in einigen Fällen die BDA die bessere Option sein kann.³⁸

Trotz fehlender statistischer Signifikanz wiesen unsere Patienten und Patientinnen mit Organverlust längere WIZ und KIZ als diejenigen der Gruppe mit stabiler ITBL (70 Minuten vs. 57 Minuten WIZ, 601 Minuten KIZ vs. 545 Minuten KIZ). Transplantierte in laufender Behandlung wiesen die im Median längste KIZ und gleichzeitig die kürzeste WIZ auf. Allerdings befanden sich alle Mediane noch innerhalb der in der Literatur angegebenen Grenze von durchschnittlich 12 Stunden, nach denen das Risiko für die Entwicklung einer ITBL gesteigert ist. Insofern spielte die Ischämiezeit möglicherweise sowohl ätiologisch als auch prognostisch eine Rolle, wobei die zeitlichen Grenzen aus unseren Daten nicht so klar wurden. Die Art der Gallenganganastomose hingegen war bei allen Gruppen ähnlich verteilt und nicht mit einem bestimmten Verlauf assoziiert.

Auch Leberteilspenden werden als mögliche prädisponierende Faktoren betrachtet, nicht nur aus anatomischen Gründen, sondern auch durch die damit möglicherweise einhergehende ABO-Inkompatibilität.⁵³ Hierfür wird hauptsächlich die Antikörpermedierte Rejektion (AMR) verantwortlich gemacht. Eine prospektive Studie hat allerdings gezeigt, dass Patienten und Patientinnen mit hohen prä- (> 150/ μ l) und postoperativen (>120/ μ l) Natural-Killer (NK) Zellen häufiger eine ITBL entwickelten, trotz einer Rituximab-Prophylaxe 14 Tage vor der Lebendspende. Diese intrinsische Empfängereigenschaft könnte somit einen zusätzlichen Risikofaktor darstellen, der von der AMR unabhängig ist.³⁹ Da nur 7 von 160 Patienten und Patientinnen unserer Kohorte Lebendspenden erhielten und diese ABO-kompatibel sowie ohne Rituximab-Gabe stattfanden, blieben diese Faktoren in unserer Analyse unberücksichtigt.

4.4. ITBL und Spendereigenschaften

Ähnlich wie bei den Empfängereigenschaften wird die Rolle von Parametern wie Geschlecht, Gewicht, Körpergröße und Alter von Spendern und Spenderinnen auf den

weiteren postoperativen Verlauf untersucht. In der Literatur zur Ätiologie der ITBL hat sich bis jetzt hauptsächlich das Spenderalter als Risikofaktor durchgesetzt. Organe von Spendern und Spenderinnen, die älter als 60 Jahre sind, sind ein prädisponierender Parameter für die Entstehung einer ITBL.^{38, 59} Auch in Kohorten, in der das durchschnittliche Spenderalter die 60 Jahre nicht erreicht, ist ein durchschnittliches höheres Spenderalter bei Patienten und Patientinnen mit ITBL aufzufinden als in den Transplantierten ohne ITBL.⁶⁹

In unserer Kohorte konnte dieser Zusammenhang in Hinblick auf den weiteren Erkrankungsverlauf nicht bestätigt werden. Auf die gesamte Kohorte bezogen betrug das mediane Spenderalter 51 Jahre. Patienten und Patientinnen mit Organverlust hatten sogar im Median jüngere Spender und Spenderinnen als diejenigen der anderen Gruppen (49 Jahre vs. 52 Jahre und 54 Jahre). Dieser Unterschied zeigte sich allerdings nicht signifikant. Insofern stimmten unsere Ergebnisse aus prognostischer Sicht nicht mit denen überein, die sich mit dem Spenderalter alleinig aus ätiologischer Sichtweise beschäftigt haben.

Weitere Faktoren wie Blutgruppe, Geschlecht, Gewicht und BMI zeigten sich unter allen Gruppen statistisch ähnlich verteilt und nicht relevant für den weiteren Verlauf, ähnlich wie in der Literatur bei der Untersuchung der Risikofaktoren für die Entstehung der ITBL angegeben. Ein anderer vermuteter prädisponierender Risikofaktor ist eine lange WIZ beim Spender vor der Organentnahme.³⁷ Dieses Element der Gesamtischämiezeit wird in den meisten Studien jedoch nicht berücksichtigt. Auch in unserer Kohorte lagen diese Daten zum Vergleich nicht vor, da nur die KIZ und WIZ der Empfänger und Empfängerinnen verfügbar waren.

4.5. ITBL und andere Gallengangskomplikationen

Die in der Literatur angegebenen Inzidenz von anderen biliären Komplikationen wurde, auf gesamte postoperative Kohorten bezogen, in Abschnitt 1.2. schon dargestellt. In unserer Gruppe waren Anastomosenstenosen die häufigsten Komplikationen dieser Gruppe (32,1%), davon waren 53,2% frühe Stenosen. Die zweihäufigste biliäre Komplikation war die Papillenstenose, die bei 26,4% Transplantierten aufgetreten ist, gefolgt von Gallensteinen (12,7%) und Anastomoseninsuffizienzen (8,8%). 7,5% der Patienten und Patientinnen hatten zudem Gallelecke erlebt. Im Vergleich zur

angegebenen Inzidenz in der Literatur zeigte sich somit bei unseren ITBL-Betroffenen eine doppelt so hohe Inzidenz von Anastomosenstenosen und eine dreifach höhere Inzidenz von Papillenstenosen. In Bezug auf Konkrement, Anastomoseninsuffizienzen und Gallelecke stimmten unsere Inzidenzen mit denen der Literatur überein.^{23, 35}

Obwohl die Assoziation zwischen diesen biliären Komplikationen und einer ITBL bislang nicht gründlich untersucht wurde, wird vermutet, dass eine ITBL mit dem Auftreten von Anastomosenstenosen vergesellschaftet sein könnte. In einer Analyse betrug die Inzidenz von Anastomosenstenosen in der ITBL Kohorte 58,8%, insbesondere bei early onset ITBL (innerhalb der ersten 12 postoperativen Monate), während Transplantierte ohne ITBL nur in 9,2% der Fälle eine Anastomosenstenose entwickelten. Intrahepatische Abszesse waren ebenfalls statistisch signifikant häufiger bei early onset ITBL aufgetreten.⁷² In unserer Analyse zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Zudem war in unserer Kohorte ein frühes Auftreten von Anastomosenstenosen innerhalb der ersten 6 Monate postoperativ doppelt so häufig bei Betroffenen mit Organverlust anzutreffen (7 vs. 15 Transplantierte), wie bei Patienten und Patientinnen mit stabiler ITBL. Diese beobachtete Interaktion zwischen ITBL und Anastomosenstenose suggeriert eine vulnerable frühe postoperative Phase, in der eine aufgetretene Anastomosenstenose nicht nur ätiologisch, sondern auch prognostisch relevant ist.

In der oben genannten Studie zeigte sich kein gehäuftes Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen bei ITBL Patienten und Patientinnen.⁷² In einer anderen Kohorte wiesen Transplantierte mit stattgefundenen Gallecken wiederum eine höhere ITBL Inzidenz auf.⁷⁵ In unserer Analyse zeigte sich keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Verteilung von Insuffizienzen und Leckagen, wobei doppelt so viele Patienten und Patientinnen mit Organverlust einen dokumentierten Galleck erlebt hatten. Allerdings sind die Ergebnisse an dieser Stelle unklar, da nicht alle Transplantierte mit dokumentiertem Galleck auch eine dokumentierte Anastomoseninsuffizienz hatten, die in der Regel für die meisten Leckagen verantwortlich ist. Retrospektiv war es nicht möglich zu eruieren, ob das Leck beispielsweise aus der Austrittsstelle einer vorhandenen T-Drainage, aus dem Ductus cysticus oder der Resektionsfläche bei Split-Leber stammte.

Strikturen und Papillenstenosen können zudem Gallensteine und Sludge durch die chronische Obstruktion begünstigen, die Therapie ist jedoch in den meisten Fällen mit guten Erfolgsaussichten verbunden, sodass kein Verdacht auf eine begünstigende oder

verschlechternde Komponente der ITBL bisher geäußert wurde.⁴⁴ In unserer Kohorte war das Auftreten von Papillenstenosen häufiger als in Vergleichskohorten ohne ITBL, allerdings war dies nicht mit einem bestimmten Verlauf vergesellschaftet. Auch Gallensteine waren nicht mit einem schwerwiegenderen ITBL Verlauf assoziiert.

4.6. ITBL und Transplantatrejektionen

In der Literatur wird die Inzidenz von Rejektionen mit einer Wahrscheinlichkeit von bis zu 30,0% im ersten postoperativen Jahr geschätzt.^{76, 77} Eine mögliche Korrelation zwischen der ITBL und Rejektionen wurde bisher aus ätiologischer Perspektive untersucht, ohne dass die immunologische Reaktion als bewiesener Risikofaktor etabliert werden konnte.^{38, 53, 69} Allerdings beinhaltet die histologische Klassifikation von sowohl akuten als auch chronischen Abstoßungen die Beteiligung der Gallengänge, was eine Destruktion dieser durch Rejektionsepisoden suggeriert.⁷⁸ Bei den chronischen Rejektionen wird zusätzlich zur immunologisch-medierten Schädigung noch eine ischämische Komponente vermutet.^{25, 37, 79} Zudem wurde in den letzten Jahren zunehmend vermutet, dass, anders als in der Literatur vor den 2000er-Jahren postuliert wurde⁸⁰, Abstoßungsreaktionen doch einen negativen Einfluss auf die gesamte Transplantatfunktion und auf das Gesamtüberleben haben könnten.⁷⁷

In unserer Kohorte hatte die Hälfte (n=80) der Patienten und Patientinnen mindestens eine dokumentierte Rejektionsepisode gehabt. Im Median traten die ersten Rejektionen in den ersten zwei postoperativen Wochen auf. Die Mehrheit der Betroffenen entwickelte eine ITBL erst nach dem ersten Abstoßungsereignis, im Median wurde die Erstdiagnose zwei Jahre später gestellt. Patienten und Patientinnen mit Organverlust hatten häufiger eine Rejektion und dabei eine moderat bis schwere Episode (RAI 4 – 9) erlebt. Zusätzlich dazu trat die erste Rejektion bei diesen Transplantierten signifikant früher postoperativ auf als in den anderen Gruppen. Diese Erkenntnisse wurden bislang in der Literatur noch nicht festgestellt.

In unserer gesamten Kohorte gab es somit eine deutlich höhere Inzidenz von Rejektionen als in der Literatur. Von den 50,0% hatten 40,0% zuerst eine Rejektion und nachfolgend die ITBL entwickelt, die restlichen 10,0% hatten schon eine dokumentierte ITBL, bevor die erste Abstoßung stattfand. Der höhere Inzidenzwert liegt möglicherweise daran, dass die in der Literatur angegebene Inzidenz von 30,0% sich auf gesamte Kohorten nach TX

bezieht, während in unserer Analyse nur ITBL Patienten und Patientinnen eingeschlossen wurden. Dies bestärkt die Vermutung, dass insbesondere die frühen Rejektionen in der Entstehung und im weiteren Verlauf der Erkrankung eine Rolle spielen und häufiger mit Organverlust und/oder Tod assoziiert sind. Auch erwähnenswert dabei waren die Altersunterschiede unserer drei Verlaufsgruppen. Im Median waren die Patienten und Patientinnen mit Organverlust 50 Jahre alt und somit vier Jahre jünger als diejenigen mit stabiler ITBL oder in laufender Behandlung. Zwar wies der Unterschied keine statistische Signifikanz auf, aber auch in der Literatur beschrieben andere Studien, dass Rejektionen häufiger bei jüngeren Transplantierten auftreten, möglicherweise durch eine höhere Anzahl an CD8+-Zellen.⁸¹⁻⁸⁴

Interessanterweise zeigte sich in unserer Überlebensanalyse bei aufgetretener Rejektion kein negativer Einfluss auf das Gesamtüberleben. Im Median war das Überleben von Betroffenen mit Organverlust mit Rejektion sogar fast dreifach länger als das von denjenigen ohne Rejektion. Dies widerspricht der aktuell gängigen wissenschaftlichen Vermutung, dass Rejektionen das Gesamtüberleben negativ beeinflussen. Insofern vermuten wir, dass Abstoßungen zwar den Verlauf einer ITBL ungünstig beeinflussen, aber nicht ausschlaggebend für die hohe Mortalität der Erkrankung sind. Vielmehr sind Rejektionen ein Zeichen dafür, dass die Immunsuppression nicht ausreichend ist, während die Patienten und Patientinnen ohne Rejektionen möglicherweise zu stark immunsupprimiert sind und entsprechend wegen der Nebenwirkungen der Medikamente erkranken und meist an septischen Komplikationen versterben.

4.7. ITBL und Immunsuppression

Der Konflikt zwischen einer Immunsuppression, die ausreichend hoch und möglichst niedrig dosiert ist, ist seit dem Beginn der Transplantationsmedizin bekannt. Als Konsequenz der Studien vor den 2000er-Jahren, die zeigten, dass Rejektionen keine unabhängigen Risikofaktoren waren⁸⁰, wurden in den darauffolgenden Jahren Therapieschemata eingeführt und bevorzugt, die niedrigdosiert waren.⁷⁷ Angesichts der systemischen Nebenwirkungen der Medikamente wird zunehmend die vollkommene Immunsuppressionsfreiheit getestet, die laut Studien in 20,0% der Fälle sogar erfolgreich ist.^{85, 86}

Andere Studien stellten die Theorie auf, dass eine niedrigdosierte Immunsuppression ein Risikofaktor für die Entstehung einer ITBL ist, da dadurch das Risiko einer Rejektion erhöht ist.^{53, 69} Dies trifft insbesondere auf jüngere Patienten und Patientinnen zu, die Immunsuppressiva möglicherweise stärker metabolisieren und eine reaktivere Immunantwort auf das Transplantat haben.^{81, 82} Die Datenlage dazu ist jedoch noch unzureichend, um konkrete Therapieansätze bezüglich der optimalen Immunsuppression bei Patienten und Patientinnen mit ITBL zu formulieren.⁵³

Der internationale Konsens bezüglich der Immunsuppression unterscheidet zwischen der Induktions- und Erhaltungstherapie, wobei in unserer Arbeit nur letztere untersucht wurde. Die aktuellen Empfehlungen lauten, dass die Grundlage der immunsuppressiven Therapie aus CNI gebildet werden soll, initial lieber mit Tacrolimus-haltigen Schemata, da CyA mit einer höheren Rate von frühen Rejektionen assoziiert ist¹⁴. Zum kompletten Einsparen von CNI oder Reduzierung der CNI-Dosierung können auch MMF, Azathioprin und mTor-Inhibitoren eingesetzt werden. Meistens wird dabei eine Kombinationstherapie durchgeführt.⁸⁷

In unserer Studie haben wir die Verteilung der Wirkstoffe Tacrolimus, CyA, MMF und Everolimus sowie die Dosierung und die Verwendung dieser in Mono- oder Kombinationstherapie in den dominanten Erhaltungstherapieschemata vor, während und nach ITBL analysiert. Unsere Patienten und Patientinnen erhielten leitliniengerechte Schemata, die häufig angepasst und auf Nebenwirkungen sowie Talspiegel angepasst wurden. Zwei Patienten erhielten maximale MMF Dosierungen von 4,0g pro Tag, was retrospektiv am ehesten als Ausreißer zu werten ist. Der am häufigsten eingesetzte Wirkstoff war Tacrolimus, meistens in Monotherapie, sowohl vor, während als auch nach Beendigung der Therapie der ITBL. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Verteilung der Medikamente, Dosierungen und Therapieschemata. Insbesondere fiel kein Unterschied zwischen Mono- und Kombinationstherapien „CNI + MMF“ in Hinsicht auf den Verlauf auf. Außerdem wurde Everolimus nur bei wenigen Transplantierten eingesetzt, sodass die niedrige Fallzahl eine mögliche Wirkung nicht vermuten ließ.

Im retrospektiven Rahmen unserer Arbeit konnte diesen Ergebnissen aufgrund der häufig wechselnden Schemata und Medikamente im Krankheitsverlauf nur eine eingeschränkte Bedeutung zugeschrieben werden. Die meisten immunsuppressive Therapien wurden zu

den regelmäßigen Check Up Terminen, insbesondere in der frühen postoperativen Phase, überprüft und gegebenenfalls umgestellt, sodass die Analyse des Einflusses von nur einem Medikament oder Schema erschwert war.

Die Serumspiegel von CyA und Everolimus waren ähnlich verteilt, größtenteils innerhalb der angegebenen Referenzbereiche und der Unterschied zwischen allen Gruppen war nicht signifikant. Es fiel jedoch auf, dass Patientinnen und Patienten mit Organverlust häufiger höhere Spiegel von Tacrolimus, sowohl zu Beginn als auch am Ende der ITBL oder zum Zeitpunkt des letzten Kontakts bzw. des Todes, hatten. Die Werte befanden sich trotzdem innerhalb des Referenzbereichs. Dies hängt möglicherweise mit der höheren Medikamentendosis zusammen, da, auch wenn diese unter allen Gruppen ähnlich verteilt war, die Organverlustgruppe zu einer höheren Dosierung neigte – ein Zusammenhang, der bisher in der Literatur nicht so beschrieben wurde. Einerseits könnte dies durch das häufigere Auftreten von Rejektionen bedingt sein, die eine stärkere Immunsuppression erforderte. Allerdings haben diese absoluten Werte eine eingeschränkte Bedeutung, denn die Normwerte der Serumspiegel sind dynamische Parameter, die in zeitlicher Relation zur Transplantation stehen.^{14, 87} In unserer Arbeit wiesen beispielsweise Patienten und Patientinnen mit stabiler ITBL nach erfolgreicher Therapie im Median doppelt so hohe CyA-Werte im Serum, wie die Organverlustgruppe, und trotzdem war der Erkrankungsverlauf milder. Zudem ist es rückblickend schwierig zu beurteilen, ob die Werte tatsächlich dem Talspiegel entsprechen oder nicht Labor-konform entnommen wurden. Nachfolgend kann aus unserer Arbeit trotz statistisch signifikantem Wert kein richtiger Serum Cut-Off Wert für Tacrolimus bestimmt werden, obwohl die entsprechende Tendenz vorliegt, dass höhere Tacrolimusspiegel mit einer höheren Komplikationsrate einhergehen. Auf Everolimus und CyA trifft dies bei fehlender Signifikanz und fehlender Korrelation mit einem bestimmten Verlauf ebenso zu.

4.8. Gesamtüberleben der ITBL Verlaufsguppen und Outcomes nach Re-Transplantation

Durch die Fortschritte in der Transplantationsmedizin geht man aktuell von einer allgemeinen Gesamtüberlebensrate von 90,0% im ersten Jahr und 80,0% fünf Jahre postoperativ aus. Diese Zahlen beziehen sich auf gesamte Kohorten nach TX.⁸⁸ Für Split-Leber Transplantate liegen die 5-JÜR bei 65,0 – 74,0%⁸⁹, wobei andere Analysen höhere 1-, 3- und 5-JÜR aufweisen und argumentieren, dass es keinen signifikanten Unterschied

im Outcome von Split- und ganzen Organen gebe.⁹⁰ Andere Studien berichten über 1-, 3- und 5-JÜR von 84,0%, 71,0%, und 68,0% in Kohorten mit biliären Komplikationen wie Galleleckagen.⁹¹

In unserer Kohorte hatten Transplantierte mit stabiler ITBL und in laufender Therapie ähnliche Überlebensraten wie allgemeine, gesamte Kohorten nach TX. Patienten und Patientinnen mit Organverlust wiederum wiesen Todesraten wie die in der Literatur beschriebenen Kohorten mit Gallengangskomplikationen und damit eine 10-fach erhöhte Mortalität im ersten Jahr im Vergleich zu Betroffenen mit stabiler ITBL oder in laufender Behandlung (27,1% vs. 1,8% vs. 2,6% Todesfälle im ersten Jahr).

2020 erschien eine monozentrische Studie aus der Universitätsklinik Tianjin, die sich mit der Prognosebestimmung und dem Gesamtüberleben unterschiedlicher ITBL Schweregrade auseinandergesetzt hat.⁷³ 124 ITBL Patienten und Patientinnen wurden nach einem neuen, eigenen Screening Score retrospektiv in eine milde, moderate und schwere Verlaufsgruppe eingeteilt. In die Berechnung des Scores gingen bildgebende Befunde (zentrale und/oder intrahepatische Stenosen/-ausdehnung) und laborchemische Parameter (Bilirubin-Anstieg) ein. Risikofaktoren wie die Dauer der anhepatischen Phase, KIZ, intraoperative Substitution von Erythrozyten und Plasma wurden in allen Gruppen verglichen und wiesen keine signifikante Bedeutung auf. Dann wurden die Patienten und Patientinnen auf das Gesamtüberleben prospektiv untersucht und 1, 3 und 5 Jahre postoperativ auf negative Ereignisse, wie Transplantatverlust, Therapieresistenz mit Langzeit-Stenttherapie und Tod evaluiert. Die Studie stellte fest, dass ein höherer klinischer Score in der neuen Klassifikation und demnach eine schwerere ITBL mit einer negativen Prognose der Erkrankung korrelierte. Dies traf insbesondere im Vergleich zwischen den Transplantierten mit milder und moderater ITBL zu. Die Gruppe der milden ITBL zeigte eine Rate von 15,5±7,1%, 42,0±10,2% und 53,1±10,9% an negativen Ereignissen auf, während es in der Gruppe der moderaten ITBL 27,8±5,9%, 64,4±6,6% und 91,4±4,5% waren, die entsprechend 1, 3 und 5 Jahren postoperativ aufgetreten waren ($p = 0,014$). In der Gruppe der schweren ITBL hatten 1, 3 und 5 Jahre postoperativ jeweils 32,4±7,7%, 84,6±6,1% und 90,7±5,0% der Patienten und Patientinnen negative Ereignisse erlebt. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 58±4 Monate bei milder ITBL, 49±3 Monate bei moderater ITBL und 48±4 Monate bei schwerer ITBL.

Im Vergleich zeigten sich höhere Raten an negativen Ereignissen in dieser Studie als in unserer Kohorte. Dazu wurde die Gruppe mit stabiler ITBL nach Therapie am ehesten der milden ITBL zugeordnet, die moderate und schwere ITBL entsprach unserer Organverlustgruppe. Allerdings beinhalteten die negativen Ereignisse in der obengenannten Studie nicht nur den Organverlust durch Tod oder Re-TX-Notwendigkeit, sondern auch die Langzeit-Stenttherapie, die in unserer Analyse separat als laufende Therapie gewertet wurde. Zudem wiesen unsere ITBL Subkohorten zwar längere durchschnittliche Überlebenszeiten, aber die Studie erwähnte kein medianes Überleben, wodurch die Ergebnisse unvollständig vergleichbar sind. In der Studie wiesen die moderate und schwere ITBL Gruppe nach 5 Jahren außerdem beinahe identische Ereignisraten auf, sodass die Einteilungskriterien für die Unterscheidung zwischen moderat und schwer möglicherweise nicht ausreichend präzise waren. Letztlich haben wir in unserer Arbeit die Überlebenszeiten nicht nach ITBL Schweregrad, sondern nach Outcome der ITBL gewertet.

In Bezug auf das Gesamtüberleben nach Re-TX hat eine 2019 erschienene Analyse herausgefunden, dass in ihrem Gesamtkollektiv von insgesamt 1592 eingeschlossenen Transplantierten und davon 143 Re-Transplantierten, die ITBL die häufigste Indikation zur Re-TX darstellte (n = 33, 23,1%).⁶⁵ In der Studie ging die ITBL als Indikation zur Re-TX mit einem besseren postoperativen Gesamtüberleben einher als Nicht-ITBL Indikationen (1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten: 91,0%, 83,0% und 56,0% bei ITBL versus 44,0%, 37,0% und 32,0% bei INF, der zweithäufigsten Re-TX-Indikation).

Obwohl die ITBL auch in unserer Kohorte mit ähnlicher Prävalenz die häufigste Indikation zur Re-TX ausmachte, haben wir nur ITBL-Erkrankte in unsere Studie eingeschlossen, sodass die Ergebnisse nur bedingt vergleichbar sind. Zusätzlich dazu wurden hier die Angaben nicht mittels durchschnittlichen und medianen Überlebenszeiten berechnet, was den direkten Vergleich zusätzlich erschwert. Es ist jedoch ungewöhnlich, dass die obengenannte Arbeit, anders als die meisten anderen Studien, die ITBL als günstigen Parameter im weiteren postoperativen Verlauf darstellt. Unter unseren 35 von 37 eingeschlossenen, re-transplantierten Patienten und Patientinnen zeigte sich nach Re-TX eine Wiederherstellungsquote von 57,1%, während 40,0% verstorben sind und die restlichen 2,9% ein Rezidiv entwickelten und erneut laufend therapiert werden mussten. Re-Transplantierte mit Wiederherstellung hatten trotz des ursprünglich schweren

Verlaufs der Erkrankung ein ähnlich langes postoperatives Überleben wie unsere Patienten und Patientinnen mit stabiler ITBL ohne Re-TX (medianes Überleben bei stabiler ITBL ohne Re-TX: 286 Monate, bei Wiederherstellung nach Re-TX: Median noch nicht erreicht, da nur 7 von 20 Re-Transplantierten im Beobachtungszeitraum verstorben waren). Somit lebten noch 65,0% der Retransplantierten mit Wiederherstellung am Ende des Beobachtungszeitraums. Zu diesem Zeitpunkt betrug das kürzeste Überleben 6 Jahre postoperativ bei einem Patienten, das längste 27 Jahre postoperativ bei einem anderen geheilten Re-Transplantierten. Somit ergaben sich vergleichbare Überlebensraten wie bei ITBL Betroffenen mit stabiler Erkrankung ohne Re-TX-Notwendigkeit. Betroffene mit Organverlust hingegen schienen einen fulminanteren Verlauf zu erleben, sodass nach einem Monat nur die Hälfte der Kohorte noch lebte. Das längste Überleben dieser Subkohorte hatte ein einziger Patient mit 253 Monaten. Die restlichen 13 Patienten und Patientinnen sind innerhalb der ersten 5 Jahre postoperativ verstorben, davon 12 im ersten Jahr.

Die Re-TX per se ist ein anspruchsvolles Vorgehen, das individuell und situsabhängig zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen führen kann. Die Frühmortalität spiegelt eher das Ausmaß chirurgischer und intensivmedizinischer Schwierigkeiten wider. Welche Faktoren nach Re-TX ausschlaggebend für den großen Unterschied zwischen der völligen postoperativen Wiederherstellung und dem schnellen Transplantatversagen waren, konnte in unserer Analyse nicht ausreichend eruiert werden. Die kleine Kohortengröße von insgesamt 37 Patienten und Patientinnen spielte dabei vermutlich die größte Rolle.

4.9. Limitierungen der erhobenen Daten

Der retrospektive Charakter dieser Arbeit ermöglichte den Einschluss von einer hohen Anzahl an Transplantierten, die seit Beginn der Etablierung unseres Zentrums operiert wurden. Trotz der großen Menge an gesammelten Daten war die Zurückverfolgung von vielen Ereignissen erschwert, was an einigen Stellen zu *missing data* geführt hat. Dadurch konnten die Daten von allen 160 Patienten und Patientinnen nicht maximal ausgeschöpft werden. Dies traf vor allem auf die ersten Transplantationen zu, die vor über 30 Jahren stattfanden. Die medizinische Dokumentation war damals nicht zu vergleichen mit den heutigen digitalen Standards. Für die meisten Patienten, die vor der Einführung des Dokumentationsprogrammes SAP transplantiert und behandelt wurden,

reichten die Daten aus PROTON und die eingescannten Archivadokumente nicht aus, um eine absolut sichere Aussage zu treffen bezüglich der gesamten Therapieversuche und des Verlaufs der Erkrankung. Außerdem erlaubten einige gestellte Diagnosen Räume für Interpretation, beispielsweise die Diagnose von Anastomoseninsuffizienzen ohne Gallelecken und vice-versa.

Durch die morphologische Ähnlichkeit zur PSC und zur IBL wurde die ITBL nicht immer richtig von anderen Krankheitsbildern abgegrenzt. Dadurch konnten wir nicht ausschließen, dass die ersten ITBL Fälle der Geschichte unseres Zentrums möglicherweise nicht als solche erkannt wurden. Das Gegenteil ist auch möglich und insbesondere die Anzahl der Fälle von ITBL 1. Grades, die sich nur durch leichte oder stumme Symptomatik äußerten, könnte unterschätzt worden sein. Letztlich kann die Bildung von zirkulären Narben in den Gallenwegen bei formal erhaltener Perfusion als Endstrecke von mehreren chronischen Inflammationsprozessen unterschiedlichster Ätiologie verstanden werden, sodass die Einteilung und Abgrenzung nicht uniform und stark definitionsabhängig sind.

Durch den explorativen Charakter unserer p-Werte, blieben einige statistisch signifikante Parameter in der univariaten Analyse von der praktischen Bedeutung her weiterhin unklar. Beispielsweise schienen Patienten und Patientinnen der Blutgruppe AB negativ einen generell besseren Verlauf zu haben. Aber Blutgruppen kommen in der Allgemeinbevölkerung nicht alle gleich häufig vor, eventuell könnte dies damit zusammenhängen und in unserer Kohorte reiner Zufall gewesen sein. Andere Parameter waren signifikant, aber nur retrospektiv bestimmbar, sodass denen nur eine eingeschränkte prognostische Bedeutung zugeschrieben werden darf. Dies traf beispielsweise auf den Schweregrad der ITBL zu, die oft erst nach stattgefundenem Organverlust als ITBL III. Grades eingestuft wurde. Ähnliches galt für die Dauer der ITBL – obwohl eine kürzere Dauer der Erkrankung einen fulminanteren Verlauf darstellte und daher mit einem schlechteren Outcome assoziiert war, konnte die Dauer nur nach erreichter Symptombesserung oder nach Organverlust festgestellt werden.

Für die ordinal logistische Regression unserer Datenanalyse entschieden wir uns vor der univariaten Analyse für Parameter, die für unsere Hypothesen am relevantesten waren. Nicht alle Parameter wiesen in der univariaten Analyse statistische Signifikanz auf. Am Ende konnte nur 55,0% (n=88) des gesamten Patientenkollektives einbezogen werden.

Die drei Kategorien Rejektion, Wechsel von einer CNI Monotherapie zu einer CNI Kombinationstherapie und ITBL Lokalisation nach Hintze waren in der multivariablen Analyse nicht signifikant. Allerdings könnte dies auch an der niedrigeren Fallzahl und an den eingeschlossenen Variablen liegen. Die errechneten Ergebnisse waren trotz fehlender Signifikanz konkordant mit unseren Hypothesen. Die *missing data* in anderen wichtigen Variablen machten es andererseits unmöglich, das Modell zu erweitern, da die Modellgüte darunter nicht mehr akzeptabel wäre.

Zum weiteren Erforschen des möglichen Einflusses der von uns erforschten Parameter auf den weiteren Verlauf von ITBL Patienten und Patientinnen wären multizentrische Kohortenstudien wichtig.

4.10. Ausblick in die zukünftige Forschung

Im Hinblick auf die weitere Forschung stellen zwei Subkohorten besonders interessante Herausforderungen dar.

Einerseits stellen Patienten und Patientinnen in laufender Behandlung eine interessante Herausforderung dar, da sie das Organ sowohl dauerhaft behalten als auch verlieren können. Es handelt sich hierbei um eine sehr heterogene Gruppe, die in Zukunft besser erforscht werden könnte, um möglichst viele Betroffene vor der Re-TX-Pflichtigkeit und/oder vor dem frühen Tod zu bewahren.

Zum anderen sind die Patienten und Patientinnen, die eine Re-TX aufgrund einer ITBL erhalten haben, nicht vor einem Rezidiv geschützt. Die Unterschiede zwischen den Patienten, die erfolgreich re-transplantiert werden und sogar ein sehr gutes Überleben aufweisen, und denjenigen, die erneut an einer ITBL erkranken und/oder daran versterben, waren in unseren kleinen Subkohorten nicht klar. Möglicherweise könnten in den nächsten Jahren größere Fallzahlen dazu beitragen, dass diese Untergruppen erneut untereinander verglichen werden, um neue Hinweise auf mögliche Einflussfaktoren zu gewinnen.

Ein weiterer sich in Entwicklung befindlicher, prophylaktischer Ansatzpunkt ist die Organasservierung mittels hypothermer oxygenierter Maschinenperfusion (*hypothermic oxygenated machine perfusion*, HOPE). In Studien hat sich bereits gezeigt, dass die Verwendung von HOPE durch die Reduzierung der KIZ mit einer signifikant reduzierten

Inzidenz von NAS vergesellschaftet ist, sowie mit allgemein niedrigeren postoperativen Komplikationsraten.⁹²⁻⁹⁴ Bei breiter Einführung in der Zukunft könnte sich HOPE positiv auf die Inzidenz der ITBL auswirken, sodass weniger Patienten und Patientinnen daran erkranken.

Es wäre zudem interessant zu wissen, ob der von der Universität Tianjin etablierte Score auch in prospektiver Anwendung an anderen Transplantationszentren als Frühscreening ähnliche Ergebnisse und somit eine vorläufige Einschätzung liefern könnte, die gemeinsam mit anderen Elementen ein besseres prognostisches Gesamtbild darstellen könnte.

5. Zusammenfassung

Die ITBL ist und bleibt eine wesentliche Schwachstelle nach Lebertransplantation.

Im Gegensatz zu den meisten anderen wissenschaftlichen Beiträgen, die sich mit der Ätiologie dieser Erkrankung auseinandersetzen, beschäftigten wir uns in unserer retrospektiven Analyse mit der Suche nach Faktoren, die bei bereits aufgetretener ITBL den Erkrankungsverlauf beeinflussen. Mittels Daten der letzten 30 Jahre konnten wir ein Kollektiv von 160 Patienten mit ITBL von insgesamt 2797 Transplantierten untersuchen. Etwa ein Drittel der Gesamtkohorte wurde re-transplantiert, wobei die häufigste Indikation die ITBL war. Jeder 5. ITBL Betroffene starb im Verlauf an den Folgen der Erkrankung.

Drei Verlaufsgruppen wurden zum Vergleich verschiedener möglicher prognostischer Parameter gebildet: stabile ITBL, laufende Therapie und Organverlust. Die Gruppe des Organverlustes umfasste sowohl die Todesfälle durch ITBL als auch die Re-TX und Listungen zur Re-TX. Die Transplantierten mit stabiler ITBL und in laufender Behandlung wiesen ein vergleichbar hohes Überleben auf wie das von Transplantierten ohne ITBL.

Die ITBL Lokalisation nach Hintze war in allen Gruppen ähnlich gleich verteilt und nicht Prognose-bestimmend. Die endoskopische Therapie war in allen Gruppen dominant, obwohl Patienten und Patientinnen mit Organverlust viel häufiger operativen Maßnahmen unterzogen wurden. Spender- und Empfängermerkmale, die teilweise in der Literatur als ätiologisch relevant klassifiziert wurden, waren nicht mit einem bestimmten Verlauf assoziiert.

Einige Cholangiopathien, insbesondere frühe Anastomosenstenosen, waren mit einem schlechteren Outcome vergesellschaftet. Zur Vermeidung dieser Komplikationen sollte bereits intraoperativ viel Wert auf eine sorgfältige Technik und möglichst kurze KIZ und WIZ gelegt werden.

Immunologische Reaktionen, insbesondere moderate bis schwere Abstoßungen im frühen postoperativen Verlauf, traten häufiger bei Patienten und Patientinnen mit Organverlust auf. Allerdings zeigte sich trotz der Assoziation einer Abstoßung mit einem Transplantatverlust keine signifikante Verminderung der Gesamtüberlebensrate, sodass

Rejektionen eher zu höherer Morbidität als Mortalität führten. Keine Form der Immunsuppression, insbesondere die Frage nach der Überlegenheit einer Mono- oder Kombinationstherapie mit CNI, erwies sich als ausschlaggebend für den weiteren Verlauf.

Bei eingetretener Re-TX-Pflichtigkeit hatte über die Hälfte der Betroffenen die Möglichkeit, ein normales postoperatives Gesamtüberleben wie das von geheilten Patienten und Patientinnen zu erzielen. Die restlichen Re-Transplantierten verstarben relativ rasch, sodass dieser vulnerablen Gruppe in der Zukunft mehr Aufmerksamkeit gewidmet werden sollte, um die Erfolgsquote und das Gesamtüberleben nach Re-TX zu verbessern.

6. Literaturverzeichnis

1. Hwang K, Hwang SJ. Limb Transplantation: Myth, Art, and Surgery. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2020;8(4):e2756.
2. Organspende. Die Geschichte der Organ- und Gewebetransplantation beginnt vor vielen Jahrtausenden. [Internet]: [Organspende-Info.de](https://www.organspende-info.de); [letzter Zugriff: 21. Oktober 2020, 12:38h]. Verfügbar unter <https://www.organspende-info.de/zahlen-und-fakten/geschichte.html> p.
3. Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Rezende MB, Evangelista AS, Guardia BD, Matielo CE, Neves DB, Pandullo FL, Felga GE, Alves JA, Curvelo LA, Diaz LG, Rusi MB, Viveiros Mde M, Almeida MD, Pedroso PT, Rocco RA, Meira Filho SP. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015;13(1):149-52.
4. EB. Deutsche Stiftung Organtransplantation: Organspendebericht erschienen. *Dtsch Arztebl International*. 2017;114(20):1008.
5. Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli BJ, Malatack JJ, Schade RR, Shaw BW, Jr., Hakala TR, Rosenthal JT, Porter KA. Evolution of liver transplantation. *Hepatology*. 1982;2(5):614-36.
6. Jachertz N. T. S. Lie: Wegbereiter der Lebertransplantation. *Dtsch Arztebl International*. 2019;116(25):1245.
7. Jachertz N. Organtransplantation: Gewagte Entscheidung. *Dtsch Arztebl International*. 2009;106(25):1294-.
8. Hackl C, Schmidt KM, Süsal C, Döhler B, Zidek M, Schlitt HJ. Split liver transplantation: Current developments. *World J Gastroenterol*. 2018;24(47):5312-21.
9. Tacke F, Kroy DC, Barreiros AP, Neumann UP. Liver transplantation in Germany. *Liver Transpl*. 2016;22(8):1136-42.
10. Eurotransplant. Liver. [Internet]: [Eurotransplant.org](https://www.eurotransplant.org); [letzter Zugriff: 22. Oktober 2020, 11:29h]. Verfügbar unter <https://www.eurotransplant.org/organs/liver/> p.
11. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33(2):464-70.

12. Kamath PS, Kim WR. The international normalized ratio of prothrombin time in the model for end-stage liver disease score: a reliable measure. *Clin Liver Dis.* 2009;13(1):63-6.
13. Pillai AA, Levitsky J. Overview of immunosuppression in liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2009;15(34):4225-33.
14. Post DJ, Douglas DD, Mulligan DC. Immunosuppression in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2005;11(11):1307-14.
15. Priv.- Doz. Dr. Hauke Lang DMM, Dr. Guiliano Testa, Priv.- Doz. Dr. Martin Hertl, Dr. Silvio Nadalin, Prof. Christoph E. Broelsch. Leberlebenspende und Lebertransplantation. [Internet]: Lebertransplantation.eu; [letzter Zugriff: 21. Oktober 2020, 14:11h]. Verfügbar unter <https://lebertransplantation.eu/transplantation/lebenspende/lebenspende/> p.
16. Schlichting A. Splitlebertransplantation – aus Eins mach Zwei. *Der Chirurg*2008 2008 February 22.
17. Adam R, McMaster P, O'Grady JG, Castaing D, Klempnauer JL, Jamieson N, Neuhaus P, Lerut J, Salizzoni M, Pollard S, Muhlbacher F, Rogiers X, Garcia Valdecasas JC, Berenguer J, Jaeck D, Moreno Gonzalez E. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl.* 2003;9(12):1231-43.
18. Weismüller TJ, Prokein J, Becker T, Barg-Hock H, Klempnauer J, Manns MP, Strassburg CP. Prediction of survival after liver transplantation by pre-transplant parameters. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(6):736-46.
19. Jadowiec CC, Taner T. Liver transplantation: Current status and challenges. *World J Gastroenterol.* 2016;22(18):4438-45.
20. Miloh T, Barton A, Wheeler J, Pham Y, Hewitt W, Keegan T, Sanchez C, Bulut P, Goss J. Immunosuppression in pediatric liver transplant recipients: Unique aspects. *Liver Transpl.* 2017;23(2):244-56.
21. Hampe T, Dogan A, Encke J, Mehrabi A, Schemmer P, Schmidt J, Stiehl A, Sauer P. Biliary complications after liver transplantation. *Clin Transplant.* 2006;20 Suppl 17:93-6.
22. Kochhar G, Parungao JM, Hanouneh IA, Parsi MA. Biliary complications following liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2013;19(19):2841-6.
23. Wojcicki M, Milkiewicz P, Silva M. Biliary tract complications after liver transplantation: a review. *Dig Surg.* 2008;25(4):245-57.

24. Gaudio E, Franchitto A, Pannarale L, Carpino G, Alpini G, Francis H, Glaser S, Alvaro D, Onori P. Cholangiocytes and blood supply. *World J Gastroenterol.* 2006;12(22):3546-52.
25. Seehofer D, Eurich D, Veltzke-Schlieker W, Neuhaus P. Biliary complications after liver transplantation: old problems and new challenges. *Am J Transplant.* 2013;13(2):253-65.
26. Farid WR, de Jonge J, Sliker JC, Zondervan PE, Thomeer MG, Metselaar HJ, de Bruin RW, Kazemier G. The importance of portal venous blood flow in ischemic-type biliary lesions after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2011;11(4):857-62.
27. Banales JM, Huebert RC, Karlsen T, Strazzabosco M, LaRusso NF, Gores GJ. Cholangiocyte pathobiology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(5):269-81.
28. Raven A, Lu WY, Man TY, Ferreira-Gonzalez S, O'Duibhir E, Dwyer BJ, Thomson JP, Meehan RR, Bogorad R, Koteliansky V, Kotelevtsev Y, Ffrench-Constant C, Boulter L, Forbes SJ. Cholangiocytes act as facultative liver stem cells during impaired hepatocyte regeneration. *Nature.* 2017;547(7663):350-4.
29. Gilgenkrantz H, Collin de l'Hortet A. Understanding Liver Regeneration: From Mechanisms to Regenerative Medicine. *Am J Pathol.* 2018;188(6):1316-27.
30. Friedersdorff F, Putz J. [Organ donation in Germany under the new legislation]. *Urologe A.* 2020;59(1):17-20.
31. EB. Mehr Menschen treffen eine Entscheidung zur Organspende. *Dtsch Arztebl International.* 2020 September 16, 2020.
32. Gridelli B, Remuzzi G. Strategies for making more organs available for transplantation. *N Engl J Med.* 2000;343(6):404-10.
33. Schönburg S, Fornara P. [Current political aspects of transplantation medicine in Germany: Organ donation in contradiction?]. *Urologe A.* 2020;59(1):21-6.
34. Barshes NR, Horwitz IB, Franzini L, Vierling JM, Goss JA. Waitlist mortality decreases with increased use of extended criteria donor liver grafts at adult liver transplant centers. *Am J Transplant.* 2007;7(5):1265-70.
35. Akamatsu N, Sugawara Y, Hashimoto D. Biliary reconstruction, its complications and management of biliary complications after adult liver transplantation: a systematic review of the incidence, risk factors and outcome. *Transpl Int.* 2011;24(4):379-92.
36. Kienlein S, Schoening W, Andert A, Kroy D, Neumann UP, Schmeding M. Biliary complications in liver transplantation: Impact of anastomotic technique and ischemic time on short- and long-term outcome. *World J Transplant.* 2015;5(4):300-9.

37. Buis CI, Hoekstra H, Verdonk RC, Porte RJ. Causes and consequences of ischemic-type biliary lesions after liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006;13(6):517-24.
38. Nemes B, Gámán G, Doros A. Biliary complications after liver transplantation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9(4):447-66.
39. Bang JB, Kim BW, Kim YB, Wang HJ, Lee HY, Sim J, Kim T, Lee KL, Hu XG, Mao W. Risk factor for ischemic-type biliary lesion after ABO-incompatible living donor liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2016;22(30):6925-35.
40. Pascher A, Gerlach U, Neuhaus P. Bile duct strictures after liver transplantation. *Curr Opin Gastroenterol.* 2014;30(3):320-5.
41. Tector AJ, Mangus RS, Chestovich P, Vianna R, Fridell JA, Milgrom ML, Sanders C, Kwo PY. Use of extended criteria livers decreases wait time for liver transplantation without adversely impacting posttransplant survival. *Ann Surg.* 2006;244(3):439-50.
42. Greif F, Bronsther OL, Van Thiel DH, Casavilla A, Iwatsuki S, Tzakis A, Todo S, Fung JJ, Starzl TE. The incidence, timing, and management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Ann Surg.* 1994;219(1):40-5.
43. Girotra M, Soota K, Klair JS, Dang SM, Aduli F. Endoscopic management of post-liver transplant biliary complications. *World J Gastrointest Endosc.* 2015;7(5):446-59.
44. Boeva I, Karagyozov PI, Tishkov I. Post-liver transplant biliary complications: Current knowledge and therapeutic advances. *World J Hepatol.* 2021;13(1):66-79.
45. Byun BH, Lee SW, Bae SH, Choi JY, Kim DG, Byun JY, Park YM, Park DH, Kim BS. Two cases of common bile duct stone after liver transplantation. *J Korean Med Sci.* 1999;14(1):97-101.
46. Nacif LS, Bernardo WM, Bernardo L, Andraus W, Torres L, Chaib E, D'Albuquerque LC, Maluf-Filho F. Endoscopic treatment of post-liver transplantation anastomotic biliary stricture: systematic review and meta-analysis. *Arq Gastroenterol.* 2014;51(3):240-9.
47. Ryu CH, Lee SK. Biliary strictures after liver transplantation. *Gut Liver.* 2011;5(2):133-42.
48. Oh DW, Lee SK, Song TJ, Park DH, Lee SS, Seo DW, Kim MH. Endoscopic management of bile leakage after liver transplantation. *Gut Liver.* 2015;9(3):417-23.

49. Fang C, Yan S, Zheng S. Bile Leakage after Liver Transplantation. *Open Med (Wars)*. 2017;12:424-9.
50. Sendino O, Fernández-Simon A, Law R, Abu Dayyeh B, Leise M, Chavez-Rivera K, Cordova H, Colmenero J, Crespo G, Rodriguez de Miguel C, Fondevila C, Llach J, Navasa M, Baron T, Cárdenas A. Endoscopic management of bile leaks after liver transplantation: An analysis of two high-volume transplant centers. *United European Gastroenterol J*. 2018;6(1):89-96.
51. Heaton ND. Hepatic artery thrombosis: conservative management or retransplantation? *Liver Transpl*. 2013;19 Suppl 2:S14-6.
52. Dacha S, Barad A, Martin J, Levitsky J. Association of hepatic artery stenosis and biliary strictures in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2011;17(7):849-54.
53. Eurich D, Seehofer D, Neuhaus P. Ischemic Type Biliary Lesions. 2012.
54. Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM, Maus TP, Wahlstrom HE, Moore SB, Wiesner RH, Krom RA. Ischemic-type biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 1992;16(1):49-53.
55. de Vries Y, von Meijenfeldt FA, Porte RJ. Post-transplant cholangiopathy: Classification, pathogenesis, and preventive strategies. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018;1864(4 Pt B):1507-15.
56. Cursio R, Gugenheim J. Ischemia-Reperfusion Injury and Ischemic-Type Biliary Lesions following Liver Transplantation. *J Transplant*. 2012;2012:164329.
57. Frongillo F, Grossi U, Avolio AW, Sganga G, Nure E, Pepe G, Bianco G, Lirosi MC, Agnes S. Factors predicting ischemic-type biliary lesions (ITBLs) after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2012;44(7):2002-4.
58. Jiang T, Li C, Duan B, Liu Y, Wang L, Lu S. Risk factors for and management of ischemic-type biliary lesions following orthotopic liver transplantation: A single center experience. *Ann Hepatol*. 2016;15(1):41-6.
59. Maccagno G, Heise M, Hoppe-Lotichius M, Weyer V, Conradi R, Hitzler W. Ischemic-type biliary lesions after liver transplantation: a retrospective analysis of risk factors and outcome. *Clin Lab*. 2013;59(7-8):747-55.
60. Hintze RE, Abou-Rebyeh H, Adler A, Veltzke W, Langrehr J, Wiedenmann B, Neuhaus P. [Endoscopic therapy of ischemia-type biliary lesions in patients following orthotopic liver transplantation]. *Z Gastroenterol*. 1999;37(1):13-20.

61. Zoepf T, Maldonado de Dechêne EJ, Dechêne A, Malágo M, Beckebaum S, Paul A, Gerken G, Hilgard P. Optimized endoscopic treatment of ischemic-type biliary lesions after liver transplantation. *Gastrointest Endosc.* 2012;76(3):556-63.
62. Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology.* 2002;36(3):525-31.
63. Guckelberger O, Stange B, Glanemann M, Lopez-Hänninen E, Heidenhain C, Jonas S, Klupp J, Neuhaus P, Langrehr JM. Hepatic resection in liver transplant recipients: single center experience and review of the literature. *Am J Transplant.* 2005;5(10):2403-9.
64. Pohl JMO, Raschzok N, Eurich D, Pflüger M, Wiering L, Daneshgar A, Dziodzio T, Jara M, Globke B, Sauer IM, Biebl M, Lurje G, Schöning W, Schmelzle M, Tacke F, Pratschke J, Ritschl PV, Öllinger R. Outcomes of Liver Resections after Liver Transplantation at a High-Volume Hepatobiliary Center. *J Clin Med.* 2020;9(11).
65. Schielke A, Scatton O, Boelle PY, Perdigao F, Bernard D, Soubrane O, Conti F. Ischemic-type biliary lesions: A leading indication of liver retransplantation with excellent results. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2019;43(2):131-9.
66. V. LDe. Lebertransplantations-Zentren in Deutschland. [Internet]: [Lebertransplantation.eu](https://lebertransplantation.eu); [aktualisiert: 1.Dezember 2017, letzter Zugriff: 21. Oktober 2020, 12:51h]. Verfügbar unter <https://lebertransplantation.eu/transplantation/transplantationszentren/lebertransplantations-zentren/> p.
67. Langrehr JM, Schneller A, Neuhaus R, Vogl T, Hintze R, Neuhaus P. [Etiologic factors and incidence of ischemic type biliary lesions (ITBL) after liver transplantation]. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd.* 1998;115:1560-2.
68. Jeffrey GP, Brind AM, Ormonde DG, Frazer CK, Ferguson J, Bell R, Kierath A, Reed WD, House AK. Management of biliary tract complications following liver transplantation. *Aust N Z J Surg.* 1999;69(10):717-22.
69. Heidenhain C, Pratschke J, Puhl G, Neumann U, Pascher A, Veltzke-Schlieker W, Neuhaus P. Incidence of and risk factors for ischemic-type biliary lesions following orthotopic liver transplantation. *Transpl Int.* 2010;23(1):14-22.
70. Guichelaar MM, Benson JT, Malinchoc M, Krom RA, Wiesner RH, Charlton MR. Risk factors for and clinical course of non-anastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2003;3(7):885-90.

71. Rawla P, Samant H. Primary Sclerosing Cholangitis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
72. Dobrindt EM, Eurich D, Veltzke-Schlieker W, Pratschke J, Sauer I, Öllinger R, Schmuck RB. Ischemic-Type Biliary Lesions After Liver Transplant: Factors Causing Early-Onset Versus Late-Onset Disease. *Exp Clin Transplant*. 2020.
73. Shi R, Liu T, Liu Z, Zhang Y, Shen Z. Clinical Analysis of Classification and Prognosis of Ischemia-Type Biliary Lesions After Liver Transplantation. *Ann Transplant*. 2018;23:190-6.
74. Buis CI, Verdonk RC, Van der Jagt EJ, van der Hilst CS, Slooff MJ, Haagsma EB, Porte RJ. Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation, part 1: Radiological features and risk factors for early vs. late presentation. *Liver Transpl*. 2007;13(5):708-18.
75. Sundaram V, Jones DT, Shah NH, de Vera ME, Fontes P, Marsh JW, Humar A, Ahmad J. Posttransplant biliary complications in the pre- and post-model for end-stage liver disease era. *Liver Transpl*. 2011;17(4):428-35.
76. Kohut TJ, Barandiaran JF, Keating BJ. Genomics and Liver Transplantation: Genomic Biomarkers for the Diagnosis of Acute Cellular Rejection. *Liver Transpl*. 2020;26(10):1337-50.
77. Levitsky J, Goldberg D, Smith AR, Mansfield SA, Gillespie BW, Merion RM, Lok AS, Levy G, Kulik L, Abecassis M, Shaked A. Acute Rejection Increases Risk of Graft Failure and Death in Recent Liver Transplant Recipients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(4):584-93.e2.
78. Baba HA, Theurer S, Canbay A, Schwertheim S, Lainka E, Kälsch J, Wohlschläger J. [Liver transplantation. Current aspects of pretransplantation diagnosis and rejection]. *Pathologe*. 2020;41(5):505-14.
79. Oguma S, Belle S, Starzl TE, Demetris AJ. A histometric analysis of chronically rejected human liver allografts: insights into the mechanisms of bile duct loss: direct immunologic and ischemic factors. *Hepatology*. 1989;9(2):204-9.
80. Fisher LR, Henley KS, Lucey MR. Acute cellular rejection after liver transplantation: variability, morbidity, and mortality. *Liver Transpl Surg*. 1995;1(1):10-5.
81. Wang YC, Wu TJ, Wu TH, Lee CF, Chou HS, Chan KM, Lee WC. The risk factors to predict acute rejection in liver transplantation. *Transplant Proc*. 2012;44(2):526-8.

82. Bradley BA. Rejection and recipient age. *Transpl Immunol*. 2002;10(2-3):125-32.
83. Wiesner RH, Demetris AJ, Belle SH, Seaberg EC, Lake JR, Zetterman RK, Everhart J, Detre KM. Acute hepatic allograft rejection: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Hepatology*. 1998;28(3):638-45.
84. Zetterman RK, Belle SH, Hoofnagle JH, Lawlor S, Wei Y, Everhart J, Wiesner RH, Lake JR. Age and liver transplantation: a report of the Liver Transplantation Database. *Transplantation*. 1998;66(4):500-6.
85. Du X, Chang S, Guo W, Zhang S, Chen ZK. Progress in Liver Transplant Tolerance and Tolerance-Inducing Cellular Therapies. *Front Immunol*. 2020;11:1326.
86. Shaked A, DesMarais MR, Kopetskie H, Feng S, Punch JD, Levitsky J, Reyes J, Klintmalm GB, Demetris AJ, Burrell BE, Priore A, Bridges ND, Sayre PH. Outcomes of immunosuppression minimization and withdrawal early after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2019;19(5):1397-409.
87. Charlton M, Levitsky J, Aqel B, O'Grady J, Hemibach J, Rinella M, Fung J, Ghabril M, Thomason R, Burra P, Little EC, Berenguer M, Shaked A, Trotter J, Roberts J, Rodriguez-Davalos M, Rela M, Pomfret E, Heyrend C, Gallegos-Orozco J, Saliba F. International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in Liver Transplant Recipients. *Transplantation*. 2018;102(5):727-43.
88. Samuel D, Coilly A. Management of patients with liver diseases on the waiting list for transplantation: a major impact to the success of liver transplantation. *BMC Med*. 2018;16(1):113.
89. Chul Yoon K, Song S, Jwa EK, Lee S, Man Kim J, Kim OK, Kyun Hong S, Yi NJ, Lee KW, Soo Kim M, Hwang S, Suh KS, Lee SK. Survival Outcomes in Split Compared With Whole Liver Transplantation. *Liver Transpl*. 2018;24(10):1411-24.
90. Doyle MB, Maynard E, Lin Y, Vachharajani N, Shenoy S, Anderson C, Earl M, Lowell JA, Chapman WC. Outcomes with split liver transplantation are equivalent to those with whole organ transplantation. *J Am Coll Surg*. 2013;217(1):102-12; discussion 13-4.
91. Senter-Zapata M, Khan AS, Subramanian T, Vachharajani N, Dageforde LA, Wellen JR, Shenoy S, Majella Doyle MB, Chapman WC. Patient and Graft Survival: Biliary Complications after Liver Transplantation. *Journal of the American College of Surgeons*. 2018;226(4):484-94.

92. van Rijn R, Schurink IJ, de Vries Y, van den Berg AP, Cortes Cerisuelo M, Darwish Murad S, Erdmann JI, Gilbo N, de Haas RJ, Heaton N, van Hoek B, Huurman VAL, Jochmans I, van Leeuwen OB, de Meijer VE, Monbaliu D, Polak WG, Slangen JJG, Troisi RI, Vanlander A, de Jonge J, Porte RJ. Hypothermic Machine Perfusion in Liver Transplantation — A Randomized Trial. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(15):1391-401.
93. Czigany Z, Pratschke J, Froněk J, Guba M, Schöning W, Raptis DA, Andrassy J, Kramer M, Strnad P, Tolba RH, Liu W, Keller T, Miller H, Pavicevic S, Uluk D, Kocik M, Lurje I, Trautwein C, Mehrabi A, Popescu I, Vondran FWR, Ju C, Tacke F, Neumann UP, Lurje G. Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion Reduces Early Allograft Injury and Improves Post-transplant Outcomes in Extended Criteria Donation Liver Transplantation From Donation After Brain Death: Results From a Multicenter Randomized Controlled Trial (HOPE ECD-DBD). *Ann Surg*. 2021;274(5):705-12.
94. Pavicevic S, Uluk D, Reichelt S, Fikatas P, Globke B, Raschzok N, Schmelzle M, Öllinger R, Schöning W, Eurich D, Pratschke J, Lurje G. Hypothermic oxygenated machine perfusion for extended criteria donor allografts: Preliminary experience with extended organ preservation times in the setting of organ reallocation. *Artif Organs*. 2022;46(2):306-11.

7. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Diana Xie Freire, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einflussfaktoren auf den Verlauf der ischemic-type biliary lesions nach Lebertransplantation / Factors influencing outcome in ischemic-type biliary lesions following liver transplantation“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

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

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

Datum

Unterschrift

8. Lebenslauf

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

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

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. D. Eurich, für die hervorragende Betreuung bei der Planung, Durchführung und Revision der gesamten Arbeit. Ohne seine geduldige, regelmäßige Unterstützung und seine Denkanstöße wäre diese Dissertation nicht möglich gewesen. Ebenfalls bedanke ich mich bei Frau PD Dr. med. E. Dobrindt und bei Herrn Dr. med. R. R. Ossami Saidy für die hilfsbereite Betreuung und für die wertvollen Verbesserungsvorschläge.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn M. Hippler-Benscheidt, der mich mit dem informatischen Teil so gut unterstützt hat, und bei Frau M. Sieg, deren Hilfe für die statistische Auswertung von unerlässlicher Bedeutung war, bedanken. Ein großes Dankeschön geht ebenso an Frau E. Wegener und Frau P. Linhart, mit denen die langwierige Datenerhebung viel schöner war.

Meine liebe Familie, insbesondere meine Mutter und meine Schwestern, sowie meine Freundinnen und Freunde verdienen an dieser Stelle auch besonderen Dank. Ihre Unterstützung in allen Lebenslagen hat mir sehr viel Kraft gegeben, um diese und alle anderen harten Zeiten der letzten Jahre zu überstehen.

Zuallerletzt bedanke ich mich bei meinem wundervollen Verlobten dafür, dass er mir in den letzten Jahren so oft den Rücken freihielt, immer an mich geglaubt hat und mich bedingungslos in allen Situationen ermutigt und bestärkt hat. Mal posso esperar pelo futuro ao teu lado.



Name, Vorname: Xie Freire, Diana

Emailadresse: diana.xie-freire@charite.de
Matrikelnummer: 222449
PromotionsbetreuerIn: PD Dr. Dennis Eurich

Promotionsinstitution / Klinik: CC08 Chirurgische KlinikCampus Virchow-Klinikum

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Diana Xie Freire innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 09.07.2020
- Termin 2: 17.11.2021
- Termin 3: 10.02.2022

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- zunächst deskriptive Darstellung der Daten (z.B. Mittelwert + Standardabweichung, Median + 25%-/75%-Perzentile, Fallzahlen, etc.)
- ordinale logistische Regression oder paarweise logistische Regression zur Auswertung empfohlen
- aufgrund retrospektiver Datenerhebung, explorative Auswertung der Ergebnisse

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 10.02.2022

Name des Beraters/der Beraterin: Miriam Sieg

Unterschrift BeraterIn,

