

Aus dem
CharitéCentrum 8 für Chirurgische Medizin
Chirurgische Klinik Campus Charité Mitte | Campus Virchow-Klinikum
Direktor: Professor Dr. med. Johann Pratschke

Habilitationsschrift

Herausforderungen und Lösungsansätze bei Erwachsenen und Kindern nach Lebertransplantation

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Experimentelle Chirurgie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Simon Moosburner

geboren in Datteln

Eingereicht:	Oktober 2022
Dekan:	Prof. Dr. med. Axel Pries
1. Gutachter/in:	Prof. Dr. Heike Bantel
2. Gutachter/in:	Prof. Dr. Hans J. Schlitt

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	2
1. Einleitung	3
1.1 <i>Lebertransplantation</i>	5
1.1.1 Indikationen und Organallokation bei Erwachsenen und Kindern	5
1.1.2 Entwicklung der Spenderpopulation in Deutschland.....	6
1.1.3 Komplikationen nach Lebertransplantation	8
1.1.4 Klinische Risikostratifizierung vor Lebertransplantation	9
1.2 <i>Ex vivo Maschinenperfusion der Leber</i>	11
1.2.1 Klinische Anwendung	11
1.2.2 Hypotherme und normotherme Maschinenperfusion der Leber	12
1.2.2 Experimentelle Forschung	13
1.3 <i>Zielsetzungen</i>	15
2. Eigene Arbeiten	16
2.1 <i>Organmangel in Deutschland</i>	16
2.2 <i>Marginale Organe</i>	27
2.2.1 Kosten durch Transplantation marginaler Organe.....	27
2.2.2 Klinische Outcomeprädiktion von marginalen Organen	37
2.2.3 Evaluierungsmöglichkeit marginaler Organe im Kleintiermodell.....	55
2.3 <i>Pädiatrische Lebertransplantation</i>	72
2.3.1 Langzeiterfahrung bei Kindern.....	72
2.3.2 Alternativen zur Lebertransplantation bei Kindern mit Hepatoblastomen	85
3. Diskussion	95
4. Zusammenfassung.....	107
5. Literaturangaben.....	109
6. Danksagung.....	122
7. Erklärung.....	123

Abkürzungsverzeichnis

<i>AUC</i>	Area under the Curve
<i>BAR</i>	Balance of Risk Score
<i>BMI</i>	Body Mass Index
<i>D-MELD</i>	Produkt aus Spenderalter und Model of end stage liver disease Score
<i>DRI</i>	Donor Risk Index
<i>EAD</i>	Early Allograft Dysfunction
<i>EASE</i>	Early Allograft Failure Simplified Estimation
<i>ET-DRI</i>	Eurotransplant Donor Risk Index
<i>HTK</i>	Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat
<i>L-GrAFT₇</i>	Liver Graft Assessment Following Transplantation
<i>MEAF</i>	Model for Early Allograft Function
<i>MELD</i>	Model of end stage liver disease
<i>NASH</i>	Nichtalkoholischen Steatohepatitis
<i>PELD</i>	Pediatric end-stage liver disease
<i>PRETEXT</i>	PRE-Treatment EXTent of disease
<i>UNOS</i>	United Network for Organ Sharing

1. Einleitung

Die Lebertransplantation bleibt die Therapie der Wahl für Patient:innen mit terminalen Lebererkrankungen. Dabei hat sich die die Lebertransplantation seit der ersten Transplantation 1963 von Thomas Starzl bedeutend weiterentwickelt (1): Hervorzuheben ist hierbei neben den chirurgisch-technischen Verbesserungen vor allem die Einführung von Calcineurininhibitoren zur Immunsuppression, sowie eine leistungsfähigere Intensivmedizin. Folglich sind in den letzten Jahrzehnten die Ergebnisse nach Lebertransplantation hinsichtlich perioperativer Komplikationen, Patienten- und Transplantatüberleben und Lebensqualität stetig besser geworden (2-12).

Die verbesserte Langzeitüberleben nach Lebertransplantation hat auch zu einer Erweiterung der Indikationsstellung geführt, wie zum Beispiel der nichtalkoholischen Steatohepatitis (NASH) oder primäre und sekundäre Malignome: So stehen heute weltweit mehr Menschen auf der Warteliste für eine Lebertransplantation als noch vor ein paar Jahrzehnten (13-18). Dieser Zuwachs an Patient:innen, die für eine Lebertransplantation in Frage kommen, ist jedoch weiterhin diskrepant zu den verfügbaren Organen. Maßnahmen zur Verbesserung dieses Ungleichgewichts sind die Verwendung von Organen nach Herz- und Kreislaufftod und in Deutschland der Ausbau der Leberlebenspende (insbesondere bei pädiatrischen Patient:innen) sowie die Akzeptanz von Organen, die sogenannte erweiterte Spenderkriterien erfüllen, i.e. höheres Spenderalter, Steatosis hepatis oder erhöhte laborchemische Leberzellschädigungsparameter. Nach Transplantationen mit Organen von Spendern, die erweiterte Spenderkriterien erfüllen, ist gehäuft das Auftreten einer frühen Minderfunktion, primären Nichtfunktion oder die Notwendigkeit einer Retransplantation beobachtet worden (19-22). Pathophysiologisch wird hier eine vermehrte Vulnerabilität für einen Ischämie-Reperfusionsschaden angenommen (23-26). Zur differenzierten klinischen Beurteilbarkeit solcher grenzwertigen Organe ist die *ex vivo* Maschinenperfusion zurzeit in der klinischen Erprobung (27, 28). Hierbei wird die Leber entgegen dem etablierten Standard, nicht auf 4°C kalter Preservationslösung gelagert, sondern extrakorporal mit oxygenierter Lösung perfundiert. Die Maschinenperfusion ermöglicht abhängig von der Temperatur:

1. Eine **Reduktion des Ischämie-Reperfusionsschadens**
2. Eine **Organevaluierung und -charakterisierung** vor Transplantation,
3. Eine optimierte **Transplantationslogistik**
4. Eine Option zur **pharmakologischen Konditionierung** während der Organperfusion.

Die genauen Perfusionsmodalitäten sind jedoch noch Gegenstand aktueller Forschung, unter anderem die Perfusionstemperatur (4°C oder 37°C) und der Zeitpunkt der Perfusion (end-ischämisch im Transplantationszentrum oder kontinuierlich während der gesamten Konservierungsphase). Aufgrund der Komplexität der Modelle und den damit verbundenen Kosten, können Kleintiermodelle zur Maschinenperfusion als Plattform dienen, solche Fragestellungen systematisch zu evaluieren (29-32). Herausforderungen wie die frühe Minderfunktion, die in der Erwachsenenmedizin häufig auftreten, betreffen jedoch nicht im gleichen Maße Kinder nach Lebertransplantation. Eine Evaluation der spezifischen Probleme und Erfolge in der pädiatrischen Lebertransplantation lohnt hier, insbesondere in Bezug auf die Ausweitung der Leberlebendspende.

Diese kumulative Habilitationsschrift befasst sich mit den Herausforderungen der Lebertransplantation in Deutschland im letzten Jahrzehnt. Hierbei soll besonders deutlich werden, dass multifaktoriell bedingt ein Mangel an adäquaten Spenderorganen vorherrscht und die Transplantation grenzwertiger Organe mit individuellen Problemen behaftet ist. Experimentelle Ansätze zur Organevaluierung im Kleintiermodell können dabei helfen, in Zukunft Strukturen für eine verbesserte Transplantationslogistik zu schaffen. Zudem soll hervorgehoben werden, dass bei Kindern, auch durch die vermehrte Leberlebendspende, die Ergebnisse einem nicht so starken Wandel unterliegen und vielmehr individuelle Herausforderungen im Vordergrund stehen.

1.1 Lebertransplantation

1.1.1 Indikationen und Organallokation bei Erwachsenen und Kindern

In Deutschland sind gleichermaßen die Organspende und die Lebertransplantation streng geregelt. Gespendete Organe werden durch die unabhängige Stiftung Eurotransplant in den Niederlanden zentral über die acht Mitgliedsländer (Belgien, Kroatien, Luxemburg, Niederlande, Österreich, Slowenien, Ungarn und Deutschland) nach Dringlichkeit vermittelt. Die Meldung von Organspender:innen und Organisation der Entnahme und Transportlogistik in Deutschland übernimmt die Deutsche Stiftung Organtransplantation. Als unabhängiges Bindeglied zwischen Organspende und Organtransplantation sollen so mögliche Interessenskonflikte von behandelnden Ärzt:innen vermieden werden. Handelt es sich um eine Lebendspende von Angehörigen, so werden nach intensiver Überprüfung der medizinischen Machbarkeit auch ethische Aspekte durch die Ethikkommission des jeweiligen Transplantationszentrums berücksichtigt. Lebertransplantationen wurden im Jahr 2021 an 21 verschiedenen deutschen Universitätskliniken durchgeführt, davon an zehn Kliniken auch Leberlebendspenden.

Wegweisend für die Unterschiede in der Lebertransplantation zwischen Erwachsenen (18) und pädiatrischen Patienten sind neben dem Alter vor allem die Indikation zur Lebertransplantation. Während bei Erwachsenen in entwickelten Ländern die Leberzirrhose, das damit assoziierte hepatozelluläre Karzinom und Autoimmunerkrankungen wie die primär sklerosierende Cholangitis von übergeordneter Bedeutung sind, führen bei pädiatrischen Patienten die Gallengangsatresie, das akute Leberversagen und nachrangig metabolische Ursachen oder eine Leberzirrhose. Weitere Unterschiede bestehen in der Allokation der Organe: während die Organallokation bei Erwachsenen auf Basis des MELD-Scores erfolgt, welcher sich aus den Parametern Kreatinin, International Normalized Ratio und Bilirubin errechnet, werden Lebertransplantate für Kinder bis 12 Jahre innerhalb des Eurotransplant Netzwerks nach dem PELD (Pediatric end-stage liver disease) Score und ab einem Alter von 12 Jahren nach dem MELD (Model of end-stage liver disease) Score alloziert (33). Der PELD berücksichtigt zusätzlich das Alter, das Größen- und Gewichtswachstum und Albumin

anstatt des Kreatinins. Mit der Einführung der MELD basierten Allokation im Dezember 2006 und damit Priorisierung der Dringlichkeit, sank initial das Überleben nach Lebertransplantation und stieg die Wartelistenmortalität in Deutschland (5, 34, 35). Mittlerweile beträgt das 1-Jahres Überleben nach Lebertransplantation bei erwachsenen Patient:innen 84% in Deutschland (2019) und ist dennoch deutlich niedriger als die berichteten 91% in den USA (36, 37). Die Gründe sind hierfür multifaktoriell und reichen von reinen geographischen Unterschieden der Verteilungslogistik, bis hin zu der Möglichkeit der Spende nach Herztod in den USA und einer dadurch größeren Spenderpopulation.

Hervorzuheben ist, dass trotz der Einführung von MELD und PELD das 1-Jahresüberleben bei pädiatrischer Lebertransplantation in Deutschland stabil über 90% geblieben ist (18). Eine entscheidende Rolle spielt dabei der überproportionale Anteil an Leberlebendspenden mit 30% bei Empfänger zwischen 0-15 Jahren im Jahr 2021 in Deutschland verglichen mit 4% in der Altersgruppe zwischen 16-55 Jahren. Nichtsdestotrotz stagniert die Anzahl der Leberlebendspenden in den letzten Jahren und gibt Anlass, die Spenderpopulation im Detail zu betrachten.

1.1.2 Entwicklung der Spenderpopulation in Deutschland

Die Spenderpopulation für die Lebertransplantation hat sich in Deutschland im Gegensatz zu den USA in den letzten Jahren rückläufig entwickelt. So wurde 2010 mit 1296 realisierten Organspenden der jüngste Höchststand erreicht und sank bis 2017 auf 797 Spender (38). Die Ursache hierfür stellen vor allem Defizite in der Spendererkennung und Spendermeldung in den Entnahmekrankenhäusern dar, dem seit 2019 mit mehr finanzieller Unterstützung und mehr Planzeit für designierte Transplantationsbeauftragte in den jeweiligen Kliniken begegnet werden soll (39). Die Spenderzahlen haben sich nur zum Teil erholt und befinden mit knapp unter 1000 realisierten Organspenden pro Jahr noch unter dem Ausgangsniveau ([Abbildung 1](#)). Ursächlich wird zum Teil auch die Spendebereitschaft der deutschen Bevölkerung sein, die mit elf realisierten Spenden pro eine Million Einwohner im Jahr 2021, unter dem Eurotransplant Durchschnitt von 14 realisierten Spenden pro eine Million Einwohner lag (40). Vielmehr noch, im benachbarten Österreich und Belgien werden 19 bzw. 24 Spenden pro eine Million Einwohner realisiert.



Abbildung 1 Postmortale Organspende in Deutschland. Adaptiert nach den Jahresberichten 2019-2021 der Deutschen Stiftung Organtransplantation (38). Angabe der Gesamtzahl an gespendeten Organen und Organspendern sowie die prozentuale Differenz zum Folgejahr.

Diese mangelnde Spendebereitschaft hängt nur zum Teil mit den im Jahr 2012 in der Presse veröffentlichten Manipulation von Laborwerten von Empfänger:innen zur Steigerung der Dringlichkeit an einigen deutschen Transplantationszentren zusammen. Hierbei hatten behandelnde Ärzt:innen unter anderem durch die Manipulation des Kreatininwertes dafür gesorgt, dass der MELD-Score der Patient:innen künstlich erhöht wurde. Dadurch wurden einzelne Patient:innen unrechtmäßig priorisiert und früher transplantiert. Die Bundesärztekammer hat zur Prävention erneuter Manipulationen unter anderem die Vorstellung von Patient:innen in einer interdisziplinären Fallkonferenz vor Listung zur Transplantation erlassen. Außerdem werden Transplantationszentren seitdem regelmäßig extern auditiert.

Dennoch ist davon auszugehen, dass die Spendebereitschaft und Spendererkennung nicht allein für diesen Rückgang verantwortlich sind. Fortschritte in der Intensivmedizin, Neurochirurgie und eine gesellschaftliche Befürwortung für Palliativmedizin am Lebensende führen auch dazu, dass der Hirntod, als Voraussetzung für eine Organspende, seltener festgestellt wird (41).

Neben der absoluten Mangel an Spenderorganen ist auch die zu erwartende Organqualität ein einschränkender Faktor, der zur Reduktion der Lebertransplantationen geführt hat. So wird in Deutschland jede fünfte Leber, die gespendet wird, nicht transplantiert (42).

1.1.3 Komplikationen nach Lebertransplantation

Während die Gesamtsterblichkeit im Krankenhaus nach Lebertransplantation ca. 10% beträgt, ist die Sterblichkeit durch operative Komplikationen mit 0,9% deutlich geringer (36). Führende Todesursachen sind Infektionen (25%), sekundäre kardiovaskuläre Komplikationen (17%) oder eine primäre Nichtfunktion bzw. frühe Minderfunktion des Lebertransplantates (15%) (36). Eine primäre Nichtfunktion führt zum Transplantatverlust und entweder zur Retransplantation oder dem Versterben der Empfänger:innen. Die frühe Minderfunktion nach Olthoff et al. ist gekennzeichnet durch einen raschen Transaminasenanstieg mit über 2000 U/l in den ersten sieben Tagen und einem Ausbleiben der Syntheseleistung (INR \geq 1,6) und Entgiftungsfunktion (Bilirubin \geq 10mg/dl) (43). Nach früher Minderfunktion wird zusätzlich gehäuft ein Transplantatversagen beobachtet.

Hinsichtlich der Genese der Komplikationen nach Lebertransplantation sind Infektionen und kardiovaskuläre Komplikationen in der Regel mit der Grunderkrankung und dem Gesundheitszustand der Empfänger:innen vor Transplantation assoziiert. Eine optimierte immunsuppressive und, falls möglich kardiologische Einstellung, können präventiv wirken.

Die primäre Nichtfunktion oder die frühe Minderfunktion steht jedoch häufig auch im Zusammenhang mit der Qualität des transplantierten Organs. Insbesondere Organe von Spender:innen, die erweiterte Spenderkriterien erfüllen, sind dabei von Relevanz. Nach der Definition von Eurotransplant und der Bundesärztekammer sind diese Kriterien: Spenderalter über 65 Jahre, Intensivaufenthaltsdauer mehr als sieben Tage vor Organspende, eine makrovesikuläre Steatosis hepatis mehr als 40%, eine erhöhte Aspartat- und Alanine-Aminotransferase (>90 U/l bzw. 105 U/l), ein erhöhtes Bilirubin ($>51,3$ $\mu\text{mol/l}$), ein erhöhtes Serumnatrium (>165 mmol/l) und ein erhöhter Body Mass Index (BMI) (>30 kg/m²). Der Anteil der Spender, die in Deutschland mindestens ein

Kriterium davon erfüllen beträgt über 75% (44). Dies liegt einerseits an einer alternden Bevölkerung und andererseits an einer steigenden Prävalenz der makrovesikulären Steatosis Hepatis als hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms. Für die USA wird bis 2030 ein Rückgang der Akzeptanzrate von Lebertransplantaten aufgrund von Steatosis hepatis von zurzeit 78% auf 44% prognostiziert (6). Zudem sind schon jetzt mehr als 30% alle Spender im Eurotransplantraum über 65 Jahre alt und mit einer Realisierungsrate von 70%, die am wenigsten verwendete Altersgruppe zur Lebertransplantation (6, 45). Aktuell werden in Deutschland bis zu 15% der Organspenden in Deutschland nicht realisiert (44).

Im Gegensatz zur Steatosis hepatis treten nach Transplantation älterer Organe nur unterschiedlich häufig Komplikationen auf. Zu nennen ist eine z.T. höhere Rate an Retransplantationen, höherer Mortalität und Häufigkeit eines Transplantatversagens (21, 46, 47). Dabei ist insbesondere die präoperative Abschätzbarkeit des Risikos beim Spenderalter, anders als beim prozentualen Grad der Verfettung (i.d.R. mehr als 30-40% makrovesikuläre Verfettung), nicht gegeben. Unter anderem aus diesem Grund wurden Scores zur Vorhersage des klinischen Outcomes entwickelt und auch vermehrt die *ex vivo* Maschinenperfusion eingesetzt (19, 27, 48).

1.1.4 Klinische Risikostratifizierung vor Lebertransplantation

Aufgrund der komplexen präoperativen Abschätzbarkeit der Organqualität und teils heterogenen Ergebnisse bei Verwendung von Organen von Spendern, die erweiterte Kriterien erfüllen, sind vermehrt Risikoscores zur Outcomeprädiktion vorgeschlagen worden. Risikoscores errechnen sich aus biographischen und laborchemischen Angaben zu Organspender- und Empfänger:innen und können als dichotome und kontinuierlich skalierte Werte zur Entscheidungsfindung vor bzw. nach Organtransplantation beitragen. Primärer Endpunkt ist dabei fast ausschließlich das dreimonatige Transplantatüberleben, wobei sich dennoch eine Aussage zum Patientenüberleben treffen lässt.

Als Gütekriterium für die Vorhersagekraft eines Risikoscores dient die Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve (AUROC) (deutsch: Fläche unter der Grenzwertoptimierungskurve). Diese Fläche kann zwischen 0,5 und 1 liegen, wobei 1 der

beste Wert wäre. Ein Wert von 0,5 entspricht dem Zufall, d.h. das dreimonatige Transplantatüberleben ließe sich nicht vorhersagen. Seit dem Erstbeschreiben einer standardisierten Definition der frühen Minderfunktion von Olthoff et al. 2010 mit einer AUC von 0,63 sind kontinuierlich neue Risikoscores vorgeschlagen worden (43). Dem kontinuierlichen Trend zur Verbesserung der Sensitivität und Spezifität folgend, können die Scores in vier Gruppen eingeteilt werden:

1. Scores, die **ausschließlich Risikofaktoren der Spender:innen** berücksichtigen, sowie der Donor Risk Index (DRI) und Eurotransplant Donor Risk Index (ET-DRI) (49, 50)
2. Scores, die **Risikofaktoren der Spender:innen und Empfänger:innen kombinieren**, wie das Produkt aus Spenderalter und MELD (D-MELD) oder der Balance of Risk Score (BAR) (51, 52)
3. **Konventionelle Outcomescores**, wie die frühe Minderfunktion (englisch: Early Allograft Dysfunction – EAD) oder der Model for Early Allograft Function (MEAF) (43, 53)
4. Outcomescores, die den **dynamischen postoperativen Laborverlauf** berücksichtigen, wie der Liver Graft Assessment Following Transplantation (L-GrAFT₇) oder Early Allograft Failure Simplified Estimation (EASE) (19, 54)

Die beste Prädiktion eines Transplantatversagens innerhalb der ersten drei Monate erreichte der EASE-Score mit einer AUROC von 0,85 (54). Im Unterschied zu bisherigen Scores ist hierbei die Berücksichtigung des Laborverlaufs der ersten zehn postoperativen Tage, wodurch gleichzeitig eine Berechnung deutlich schwieriger wird. Online-Rechner und Smartphone-Apps existieren zwar, erfordern aber eine manuelle Eingabe für alle Patient:innen und sind noch nicht im klinischen Alltag angekommen (55). Erschwerend kommt hinzu, dass trotz der hervorragenden Prädiktionsfähigkeit, der EASE-Score vor der Transplantation nicht zu erheben ist und damit für die Evaluierung grenzwertiger Organe vor Transplantation wegfällt. Scores wie der BAR oder ET-DRI, die wiederum präoperativ erhoben werden können, reichen von ihrer Prädiktionsfähigkeit nur unzureichend aus.

1.2 Ex vivo Maschinenperfusion der Leber

Die *ex vivo* Maschinenperfusion der Leber beschreibt eine Alternative zum bislang geltenden Standard der statischen Kaltlagerung. Bei der statischen Kaltlagerung wird die Leber nach der Organentnahme in einen sterilen Plastikbeutel gefüllt mit 4°C kalter Lösung transferiert (z.B. Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat (HTK) oder University of Wisconsin Lösung) und danach mehrfach eingepackt und in eine standardisierte mit Eis gefüllte Styroporbox für den Transport gelagert. Die *ex vivo* Maschinenperfusion der Leber besteht technisch mindestens aus vier Bestandteilen: Einer Pumpe (1), die für die Zirkulation des Mediums (2) sorgt, einem Oxygenator (3), zur Oxygenierung des Mediums und einer Temperaturregelungseinheit (4) (Abbildung 2). Vena portae, Arteria hepatica (in Systemen mit sogenannter dualer Perfusion), Vena Cava und Gallengang sind kanüliert und die Leber wird weich gelagert. Aus dem Kreislauf können Perfusatproben gewonnen werden und über Perfusoren, abhängig vom Gerätemodell, auch Medikamente hinzugefügt werden.

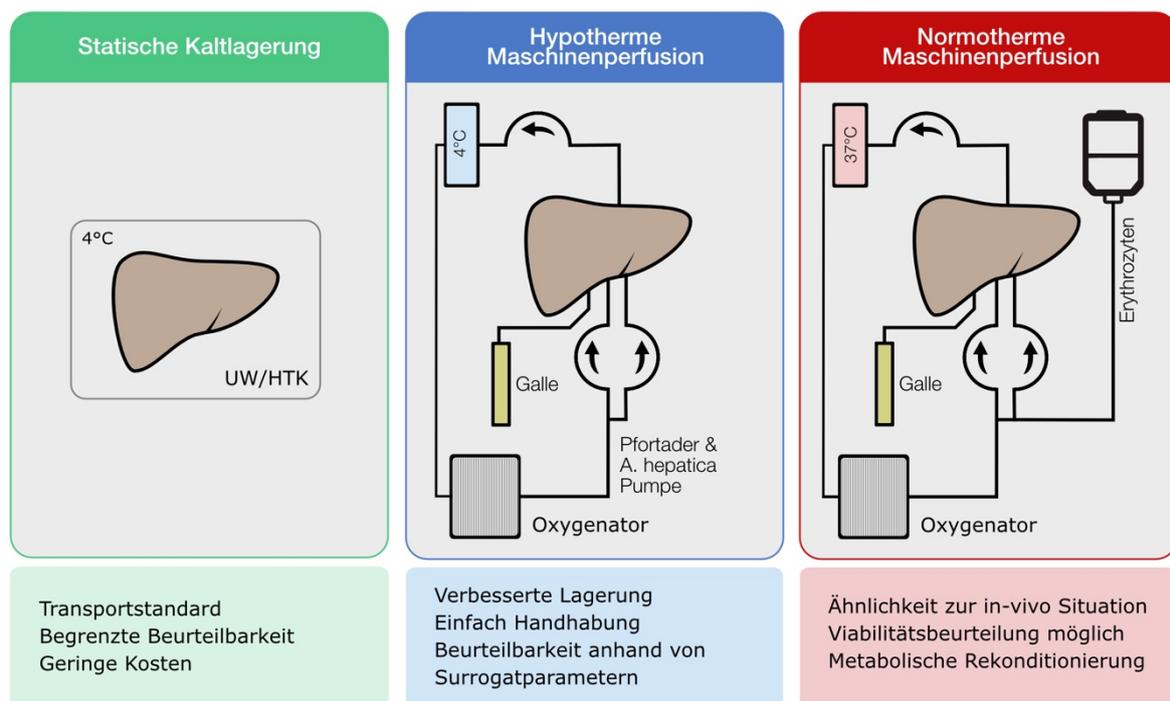


Abbildung 2 Übersicht über verschiedene Konservierungsmethoden. Von links nach rechts: statische Kaltlagerung, hypotherme Maschinenperfusion und normotherme Maschinenperfusion. Adaptiert nach Michelotto et al. (31).

1.2.1 Klinische Anwendung

Historisch gesehen stellt die *ex vivo* Maschinenperfusion der Leber kein neues Konzept dar, war aber bislang, aufgrund technischer Limitationen für die Lebertransplantation und dem Erfolg der statischen kalten Lagerung, nicht implementiert worden. Seit 2010 die erste klinische Fallserie zur hypothermen Maschinenperfusion publiziert wurde, hat sich dieses Forschungsfeld rasch etabliert und stellt damit den aktuellen Standard der Lagerung auf 4°C kalter Konservierungslösung infrage (31, 56). Unterschieden werden kann zwischen der Perfusionsmodalität (end-ischämisch vs. während des Transportes), dem verwendeten Gerät zur Perfusion und der Perfusionstemperatur. Abhängig davon kann eine Verlängerung der Kaltischämiezeit, eine Reduktion des Ischämie-Reperfusionsschadens, und/oder eine Organevaluierung mit etwaiger pharmakologischer Intervention intendiert werden. Insbesondere letzteres befindet sich aktuell noch in experimenteller Erprobung. Endpunkt einer ersten multizentrischen Studie zur normothermen Perfusion war dabei das Auftreten einer frühen Minderefunktion gemessen an der Höhe der postoperativen Transaminasen (27). Zur Organevaluation während der Perfusion werden Perfusatparameter wie z.B. Transaminasen und Perfusionsdrücke, die Galleproduktion, der Fluss über Pfortader und A. hepatica sowie eine makroskopisch homogene Perfusion verwendet. Anhand der Evaluation dieser Parameter kann so eine Qualitätsbeurteilung erfolgen und zum Teil können so als bislang zu grenzwertig erachtete Organe, doch noch für die Transplantation verwendet werden. So wurden in ersten klinischen Studien bis zu 50% weniger Organe vor Transplantation abgelehnt, und bis zu 54% länger konserviert (27).

1.2.2 Hypotherme und normotherme Maschinenperfusion der Leber

Weiterhin Gegenstand aktueller Forschung ist die Temperatur während der Perfusion – unterschieden wird prinzipiell zwischen hypothermen und normothermen Konzepten. Dabei hat jede Perfusionstemperatur individuelle Vor- und Nachteile (Abbildung 2). Für den bisherigen Standard der statischen Kaltlagerung spricht die etablierte Transportlogistik und Umsetzbarkeit im gesamten Eurotransplant Raum und die überschaubaren Kosten. Eine Beurteilung des Organs kann anhand des makroskopischen Eindrucks getroffen werden oder bei Bedarf durch eine histopathologische Untersuchung im Sinne eines Schnellschnittes. Bei der hypothermen Perfusion können

Laktat, Glucose, Perfusat pH und die Galleproduktion zum Teil als Surrogatparameter zur Qualitäts- und Funktionsbeurteilung verwendet werden. Insbesondere jedoch für die Auswertung der Galleproduktion eignet sich die normotherme Perfusion durch die Ähnlichkeit zur in-vivo Situation (57).

Hinsichtlich der Ergebnisse nach Transplantation ist die hypotherme Maschinenperfusion mit einer verkürzten Krankenhausverweildauer und normotherme Maschinenperfusion mit verminderter früher Minderfunktion assoziiert (58). Zusätzlich zur Evaluation bietet vor allem die normotherme Maschinenperfusion die Möglichkeit zur pharmakologischen Intervention. Ziel kann eine Entfettung, RNA-Interferenz oder eine senolytische Therapie sein (59). Bislang befinden sich diese Ansätze aber noch nicht in der klinischen Erprobung, sondern in der präklinischen Forschung. Aufgrund des Mangels an Spenderorganen, im Besonderen für wissenschaftliche Zwecke, und die Verwendung von Großtiermodellen aufwendig und kostspielig ist, sind Kleintier-Modelle zur Evaluation verschiedenen *ex vivo* Maschinenperfusionsszenarien und Pharmaka von relevanter Bedeutung.

1.2.2 Experimentelle Forschung

Die experimentelle Forschung im Bereich der *ex vivo* Maschinenperfusion dient vor allem zur Beantwortung der Fragen, die aufgrund der Fallzahl, Komplexität der Fragestellung oder Vergleichbarkeit der Ergebnisse unter standardisierten Versuchsbedingungen nicht im Menschen im möglich sind. Vorrangig werden porcine und murine Modelle verwendet, während Versuche in Primaten, Hunden oder Schafen eher selten sind (60-63).

Der Grundaufbau ist dabei unabhängig vom Tiermodell ähnlich zu bereits zugelassenen klinischen Systemen und besteht aus einem Kreislauf, in dem das Medium oxygeniert werden kann, Pumpen für die portovenöse und ggf. arterielle Perfusion, eine Temperaturregelungseinheit und ggf. eine Zufuhrmöglichkeit für Medikamente z.B. einem Perfusor (Abbildung 2). Im Unterschied zu Versuchen an abgelehnten humanen Spenderorganen lassen sich diese Faktoren auch an kontrollierten Schädigungsmodellen evaluieren. So lässt sich die Dauer der warmen und kalten Ischämie kontrollieren, der Einfluss einer Spende nach Herztod oder die Rolle der Steatosis

hepatis in der Schwere des Ischämie-Reperfusionsschadens (30, 64-66). Ferner sind Ergebnisse im Tiermodell reproduzierbarer und skalierbar, z.B. im Rahmen einer Dosisfindungsstudie. An unterschiedlichen Perfusionsmodalitäten sind bislang im Tiermodell untersucht worden:

1. **Temperatur:** Hypotherme (4°C bis 10°C), subnormotherme (21°C-33°C) und normotherme (36°C-38°C) Maschinenperfusion
2. **Oxygenierung:** Verwendung von Erythrozyten, artifiziellen Sauerstoffträgern oder Sauerstoffträger-freier Perfusionslösung
3. **Perfusat:** Insbesondere bei hypothermer Perfusion University of Wisconsin Lösung (und deren Derivate), HTK oder STEEN Lösung
4. **Perfusionsroute:** Portovenöse Perfusion oder kombinierte portovenöse und arterielle Perfusion
5. **Kaltischämiezeit:** Verlängerung der Kaltischämiezeit vor der Perfusion oder durch die hypotherme Perfusion

In der Evaluation der Organperfusion von Lebern in Schädigungsmodellen (erweiterte Spenderkriterien oder Spende nach Herztod) konnten protektive Effekte der *ex vivo* Maschinenperfusion nachgewiesen werden. Im Besonderen senkte die hypotherme Maschinenperfusion nach Transplantation von steatotischen Rattenleber den postoperativen Transaminasenanstieg und verbesserte das Transplantatüberleben (67). Im Modell der verlängerten Warmischämiezeit im Modell der Spende nach Herztod, zeigte sich ebenso eine deutlich geringere Transaminasensekretion und ein verbessertes Transplantatüberleben.

Dennoch bleiben einige klinische relevante Fragen bislang unbeantwortet und bedürfen weiterer Untersuchung. Insbesondere ist bislang unklar, ob wirkliche alle Lebern vor Transplantation von einer *ex vivo* Maschinenperfusion profitieren, wie sehr einzelne Risikofaktoren wie z.B. das Spenderalter eine Rolle spielen und ob eine hypotherme, normotherme oder ggf. Kombination von beidem Perfusionstemperaturen am vielversprechendsten ist.

1.3 Zielsetzungen

Aufgrund des multifaktoriell bedingten Mangels an geeigneten Spenderorganen für die Lebertransplantation ergeben sich für pädiatrische und erwachsene Patient:innen individuelle Herausforderungen und Lösungskonzepte. Insbesondere bei Erwachsenen spielt dabei die Risikoabschätzung und Evaluierung von Organen, die bislang für die Transplantation als nicht geeignet erachtet wurden, durch klinische Scores und die *ex vivo* Lebermaschinenperfusionen eine Rolle. Für die pädiatrische Lebertransplantation ist der Ausbau der Leberlebendspende und Verbesserung des Langzeitüberleben von Relevanz. Hierdurch ergaben sich folgende Zielsetzungen:

1. Evaluierung der gesamten Spenderpopulation in Deutschland und **Quantifizierung des vorherrschenden Organmangels**, sowie derjenigen Organe, die gespendet, aber nicht transplantiert wurden.
2. Analyse der resultierenden **Kosten nach Transplantation** von grenzwertigen Organen sowie derer Komplikationen.
3. **Validierung klinischer Outcomescores** anhand einer deutschen Patientenzahlpopulation.
4. **Weiterentwicklung eines Kleintier- ex vivo Lebermaschinenperfu-sionsmodell** zur Organevaluation und standardisierten Untersuchung von Risikofaktoren für die Lebertransplantation.
5. Untersuchung von **Langzeitergebnissen nach Lebertransplantation in pädiatrischen Patient:innen**, zur Beurteilung der Prävalenz Spender- und Empfängerassozierten Risikofaktoren.
6. Begutachtung einer Population pädiatrischer Patient:innen mit chirurgischen **Alternativen zur Lebertransplantation** und Vergleich der Leberresektion und Lebertransplantation **bei Hepatoblastomen**.

2. Eigene Arbeiten

2.1 Organmangel in Deutschland

Moosburner S*, Raschzok N*, Schleicher C, Bosebeck D, Gassner J, Ritschl PV, Rahmel A, Sauer IM, Pratschke J. [Declined Liver Grafts - Analysis of the German Donor Population from 2010 to 2018]. *Z Gastroenterol.* Aug 24 2020. (42)

Der Mangel an geeigneten Spenderorganen für die Lebertransplantation ist ein gravierendes Problem in Deutschland. Unabhängig von der eingeschränkten Spendebe-
reitschaft und vergangenen Meldedefiziten in den Entnahmekrankenhäusern, wird
jede fünfte Leber, die gespendet wird, nicht transplantiert. Dabei ist in den letzten
Jahren ein leichter Trend hin zu einer geringeren Akzeptanzrate und gleichzeitig einer
höheren Rate an Spendern, die erweiterte Kriterien erfüllen, zu verzeichnen. Mehr als
die Hälfte aller nicht transplantierten Organe erfüllen zugleich mehrere sogenannte
erweiterte Kriterien. Die Wahrscheinlichkeit, dass Organe nicht transplantierte wurde,
war am höchsten, wenn das Spenderalter über 65 Jahre war, der BMI über 30 kg/m²
oder die Transaminasen mehr als dreifach erhöht. Wesentlich zur Transplantation trug
auch eine histopathologischen Untersuchung bei, die mehrheitlich (67%) bei nicht
transplantierten Organen durchgeführt wurde. Eine makrovesikuläre Steatosis hepa-
tis über 30% war außerdem häufiger bei nicht transplantierten Organen vorzufinden.
Im Mittel betrug die makrovesikuläre Verfettung im Untersuchungszeitraum 22%.
Hierbei muss jedoch von einem Selektionsbias ausgegangen werden, da die Indika-
tionsstellung zur histopathologischen Untersuchung vor Transplantation mutmaßlich
durch den makroskopischen Befund während der Entnahme oder aufgrund eines be-
stehenden Risikoprofil des Spenders, i.e. Adipositas oder Diabetes Mellitus, erfolgt.
Gleichzeitig, werden aber auch Organe akzeptiert, die erweiterte Spenderkriterien er-
füllen. D.h. es wird aufgrund des Organmangels nach sorgfältiger Risikoabwägung
für einzelne Empfänger:innen ein grenzwertiges Organ zur Transplantation akzeptiert.
Zu untersuchen ist, ob es nach Transplantation dieser Organe mehr Komplikationen
gibt und ob sich das wiederum in einer finanziellen Belastung des Versorgungssys-
tems widerspiegelt.

Moosburner S*, Raschzok N*, Schleicher C, Bosebeck D, Gassner J, Ritschl PV, Rahmel A, Sauer IM, Pratschke J. [Declined Liver Grafts - Analysis of the German Donor Population from 2010 to 2018]. *Z Gastroenterol*. Aug 24 2020. (42)

<https://doi.org/10.1055/a-1199-7432>

2.2 Marginale Organe

2.2.1 Kosten durch Transplantation marginaler Organe

Moosburner S, Sauer IM, Forster F, Winklmann T, Gassner J, Ritschl PV, Ollinger R, Pratschke J, Raschzok N. Early Allograft Dysfunction Increases Hospital Associated Costs After Liver Transplantation-A Propensity Score-Matched Analysis. *Hepatol Commun.* Mar 2021;5(3):526-537. (68)

Trotz der bekannten Risikofaktoren ist die Transplantation grenzwertiger Organe in manchen Fällen unter vorsichtiger Risiko-Nutzen-Abwägung gerechtfertigt. Aufgrund der Tatsache, dass Organe von Spender, die erweiterte Kriterien erfüllen (sog. Marginale Organe), vermehrt mit Komplikationen wie der frühen Minderfunktion oder primären Nichtfunktion assoziiert sind, lohnt sich ein Blick auf die Auswirkungen auf die Kosten nach Lebertransplantation. Durchschnittlich betragen die Kosten einer Lebertransplantation an der Charité – Universitätsmedizin Berlin €115.924. Höhere Kosten nach Lebertransplantation korrelierten mit einem höheren MELD-Score der Empfänger:innen. Trat eine frühe Minderfunktion auf, so stiegen im Schnitt die Kosten um €26.299. Interessanterweise gab es keine Assoziation zwischen Spender-bezogenen Risikofaktoren und höheren Kosten nach Lebertransplantation. Auch bestand in dieser Subgruppe kein direkter Zusammenhang zwischen erweiterten Spenderkriterien und dem Auftreten einer frühen Minderfunktion, wobei die Kaltischämiezeit mit höheren Kosten nach Lebertransplantation korrelierte. Die Split-Lebertransplantation und Retransplantation waren ebenso mit höheren Kosten assoziiert.

So hat die frühe Minderfunktion nicht nur schwerwiegende Auswirkungen auf das Transplantatüberleben und Patientenüberleben, sondern auch einen relevanten Einfluss auf die Kosten nach Lebertransplantation und damit das gesamte Gesundheitswesen. Die Vorhersage oder Vermeidung einer frühen Minderfunktion hat somit für die Patient:innen und das Gesundheitswesen aufgrund der finanziellen Belastung oberste Priorität.

Moosburner S, Sauer IM, Forster F, Winklmann T, Gassner J, Ritschl PV, Ollinger R, Pratschke J, Raschzok N. Early Allograft Dysfunction Increases Hospital Associated Costs After Liver Transplantation-A Propensity Score-Matched Analysis. *Hepato/Commun.* Mar 2021;5(3):526-537. (68)

<https://doi.org/10.1002/hep4.1651>

2.2.2 Klinische Outcomeprädiktion von marginalen Organen

Moosburner S*, Wiering L*, Roschke NN, Winter A, Demir M, Gassner JMGV et al. Validation of risk scores for allograft failure after liver transplantation in Germany: A retrospective cohort analysis. *Hepatology Communications*. 2023. (69)

Prädiktionscores zur Vorhersage einer frühen Minderfunktion oder eines Transplantatversagens, welche auf klinischen und laborchemischen Parameter der Spender:innen basieren, sind insbesondere bei marginalen Organen von besonderem Interesse. Die in der Literatur diesbezüglich vorliegenden Daten stammen dabei aus dem United Network for Organ Sharing (UNOS) aus dem Vereinigten Staaten von Amerika und sind aufgrund der im Vergleich zu Deutschland unterschiedlichen Spenderpopulation nicht zwingend übertragbar. So ist z.B. der ET-DRI explizit für Eurotransplant validiert worden. In Anbetracht neu publizierter Scores wie dem EASE oder dem L-GrAFT⁷ sollten aller verfügbaren Scores an einer deutschen Spenderpopulation getestet werden.

Neun validierte Prädiktionscores wurde hinsichtlich der Vorhersagekraft des Transplant- und Patientenüberlebens evaluiert. Bei ausschließlicher Berücksichtigung präoperativer Parameter von Spender:innen und Empfänger:innen war der BAR score mit einer *Area under the curve* (AUC) von 0,6 am genauesten, im Vergleich zum EASE-Score mit einer AUROC von 0,8 dennoch deutlich unterlegen. Besonders für marginale Organe und Patient:innen mit einem höherem MELD war der EASE besonders valide. Für die klinische Praxis ist das sehr erfreulich und erlaubt trotz einer anderen Spenderpopulation in Deutschland, eine adäquate postoperative Vorhersage eines Transplantatversagens. Für die präoperative Entscheidungsfindung, insbesondere für die Akzeptanz eines marginalen Organs kann der EASE-Score jedoch nicht genutzt werden, da er unter anderem auf postoperativen Laborwerten basiert. Eine Risikobewertung kann so nicht *à priori* erfolgen und wäre das Instrument, um eine noch höhere Nutzungsrate von marginalen Organen zu ermöglichen.

Moosburner S*, Wiering L*, Roschke NN, Winter A, Demir M, Gassner JMGV et al. Validation of risk scores for allograft failure after liver transplantation in Germany: A retrospective cohort analysis. *Hepatology Communications*. 2023. (69)

<https://doi.org/10.1097/hc9.0000000000000012>

2.2.3 Evaluierung marginaler Organe im Kleintiermodell

Claussen F, Gassner J, **Moosburner S**, Wyrwal D, Nosser M, Tang P, Wegener L, Pohl J, Reutzel-Selke A, Arsenic R, Pratschke J, Sauer IM, Raschzok N. Dual versus single vessel normothermic *ex vivo* perfusion of rat liver grafts using metamizole for vasodilatation. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235635. (29)

Insbesondere aufgrund der Komplexität der klinischen Risikostratifizierung den Limitationen bezüglich der Vorhersage einer früher Minderfunktion anhand von Spenderkriterien werden *ex vivo* Maschinenperfusionssysteme zur Qualitätsbeurteilung benötigt. Dabei können *ex vivo* Maschinenperfusionssysteme im Kleintiermodell Fragestellungen beantworten, die aufgrund der Fallzahl, Komplexität oder Vergleichbarkeit unter standardisierten Versuchsbedingungen nicht im Rahmen einer klinischen Studie evaluiert werden können. In der Literatur werden bislang vor allem Kleintiermodelle beschrieben, welche sich auf Untersuchung der hypothermen, rein portovenösen Maschinenperfusion beschränken. Um die Versuchsbedingung möglichst analog zu klinischen Systemen zu gestalten, bedarf es aber einer dualen normothermen Perfusion der Leber über die A. hepatica und V. portae. Im Hinblick auf eine spätere Lebertransplantation im Kleintiermodell ist die duale Perfusion von besonderer Relevanz für die biliäre Mikroperfusion, die bei rein portovenöser Perfusion zu Gallengangsischämien führen kann. Probleme, die dabei auftreten sind führend eine pathologisch erhöhter arterieller Perfusionsdruck, am ehesten aufgrund eines Vasospasmus der A. hepatica. Zur adäquaten normothermen dualen Perfusion im Kleintiermodell ist dafür eine Applikation eines Vasodilatators notwendig. Unkompliziert in der Verfügbarkeit, Dosierung und mit antiinflammatorischer Funktion ist Metamizol-Natrium. Die Applikation im Bolus bei Bedarf ist dabei der kontinuierlichen Applikation überlegen und beide Gruppen der Perfusion ohne arteriellen Druckkontrolle. Zusätzlich zeigte sich die Vitalität des Lebergewebes und des D. hepaticus choledochus histopathologisch in der dual perfundierten Gruppe deutlich der portovenösen Perfusion überlegen. Ferner produzierten die dual perfundierten Lebern signifikant mehr Gallen während der Perfusion.

Claussen F, Gassner J, **Moosburner S**, Wyrwal D, Nosser M, Tang P, Wegener L, Pohl J, Reutzel-Selke A, Arsenic R, Pratschke J, Sauer IM, Raschzok N. Dual versus single vessel normothermic *ex vivo* perfusion of rat liver grafts using metamizole for vasodilatation. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235635. (29)

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235635>

2.3 Pädiatrische Lebertransplantation

2.3.1 Langzeiterfahrung bei Kindern

Moosburner S, Wiering L, Gul-Klein S, Ritschl P, Dziodzio T, Raschzok N, Witzel C, Gratopp A, Henning S, Bufler P, Schmelzle M, Lurje G, Schoning W, Pratschke J, Globke B, Ollinger R. Over 30 Years of Pediatric Liver Transplantation at the Charité-Universitätsmedizin Berlin. *J Clin Med*. Feb 9 2022;11(4). (18)

Im Gegensatz zur Lebertransplantation bei erwachsenen Patienten steht die pädiatrische Lebertransplantation vor ihren eigenen Herausforderungen. So ist die Entwicklung der Spenderpopulation zwar ebenso mit Sorge zu betrachten, hat aber aufgrund des hohen Anteils der Leberlebendspende (25%) nicht in gleichem Maße die Wartelistenmortalität und Ergebnisse nach Lebertransplantation beeinflusst. Hinzu kommt, dass pädiatrische Empfänger:innen verglichen mit erwachsenen Empfänger:innen zum Zeitpunkt der Transplantation häufig weniger Komorbiditäten haben. Das zeichnet sich auch in dem exzellenten 1-Jahres Überleben von 93% ab, das kontinuierlich verbessert werden konnte. Hierfür wurden drei historische Kohorten (1991-2004, 2005-2014 und 2015-2021), anhand von strukturellen und personellen Veränderungen an der Charité – Universitätsmedizin Berlin ausgewählt und verglichen. Dabei zeigte sich trotz gleichbleibenden MELD und PELD-Scores der Empfänger:innen und jüngerem Alter bei Lebertransplantation ein verbessertes Patienten- und Transplantatüberleben. Gründe hierfür können einerseits die veränderte chirurgische Technik durch die Zusammenarbeit mit der plastischen Chirurgie und Verwendung eines Mikroskops für die arteriellen Anastomose anstatt einer Lupenbrille sein, aber andererseits auch die verstärkte interdisziplinäre Zusammenarbeit mit der Klinik für Pädiatrie. Dennoch gab es Fälle von früher Minderfunktion, die mit einem reduzierten Überleben, einem längeren Krankenhausaufenthalt und höherer Retransplantationsrate assoziiert waren. Erfreulicherweise zeigte sich auch hier eine deutliche Verbesserung im 1-Jahres Patientenüberleben nach 2015 (89% verglichen mit 63%). Besonders hervorzuheben sind außerdem die Ergebnisse nach Leberlebendspende, die nicht nur ein überlegenes Patienten- und Transplantatüberleben zeigte, sondern auch weniger häufig mit einer Retransplantation assoziiert waren (5,8% verglichen mit 13,2%).

Moosburner S, Wiering L, Gul-Klein S, Ritschl P, Dziodzio T, Raschzok N, Witzel C, Gratopp A, Henning S, Bufler P, Schmelzle M, Lurje G, Schoning W, Pratschke J, Globke B, Ollinger R. Over 30 Years of Pediatric Liver Transplantation at the Charité-Universitätsmedizin Berlin. *J Clin Med*. Feb 9 2022;11(4). (18)

<https://doi.org/10.3390/jcm11040900>

2.3.2 Alternativen zur Lebertransplantation bei Kindern mit Hepatoblastomen

Moosburner S, Schmelzle M, Schoning W, Kastner A, Seika P, Globke B, Dziodzio T, Pratschke J, Öllinger R, Gül-Klein S. Liver Transplantation Is Highly Effective in Children with Irresectable Hepatoblastoma. *Medicina (Kaunas)*. Aug 12 2021;57(8). (70)

Trotz der hohen Erfolgsraten in der pädiatrischen Lebertransplantation ist die Transplantation bei Patient:innen mit Hepatoblastomen dennoch die letzte Therapieoption. In vielen Fällen besteht, nach einer Chemotherapie, die Möglichkeit einer Leberresektion anstatt einer Lebertransplantation als kurative chirurgische Therapieoption. Dadurch lassen sich Transplantation-assoziierte Komplikationen wie die frühe Minderfunktion, die primäre Nichtfunktion und damit notwendige Retransplantation oder höhere postoperative Infektionsraten durch die Immunsuppression vermeiden. Eine Leberresektion kommt nur in Frage, wenn sie technisch möglich ist, was häufig bei einer bilobäre Lokalisierung der Tumore nicht der Fall ist. Die voraussichtliche Restleber (*Liver Remnant*) muss außerdem eine ausreichende Größe haben, und eine Gefäßinfiltration sollte nicht vorliegen.

In dem Untersuchungszeitraum vom Jahr 2000 bis 2019 wurden bei insgesamt 42 Patient:innen eine Lebertransplantation oder Leberresektion bei einem Hepatoblastom durchgeführt, wobei 74% davon reseziert wurden. Das Langzeitüberleben der Patient:innen war unabhängig von chirurgischer Therapie gleich. Postoperative Komplikationen (\geq Clavien-Dindo 3a) traten häufiger bei Lebertransplantation auf und die intensivstationäre Liegedauer war deutlich länger. Fünf Jahre nach chirurgischer Therapie waren aller transplantierten Patienten rezidivfrei, jedoch 10,7% der resezierten Patienten mit einem Rezidiv.

Die chirurgische Therapie bei Kindern mit Hepatoblastomen bleibt sicherlich eine Einzelfallentscheidung und kann falls möglich durch eine Leberresektion zur Heilung führen. Bei ausgedehnten Befunden und keine Resektionsmöglichkeit ist die Lebertransplantation auch hierfür eine sichere Therapieoption mit exzellenten Langzeitergebnissen.

Moosburner S, Schmelzle M, Schoning W, Kastner A, Seika P, Globke B, Dziodzio T, Pratschke J, Öllinger R, Gül-Klein S. Liver Transplantation Is Highly Effective in Children with Irresectable Hepatoblastoma. *Medicina (Kaunas)*. Aug 12 2021;57(8). (70)

<https://doi.org/10.3390/medicina57080819>

3. Diskussion

Die Lebertransplantation ist weiterhin die Therapie Wahl für Patient:innen mit fortgeschrittenen Lebererkrankungen, ist jedoch in Ihrer Umsetzung durch ein Ungleichgewicht aus Angebot und Nachfrage limitiert (6, 35). Gründe hierfür sind einerseits ein absoluter Mangel an lebensrettenden Organen und andererseits ein relativer Mangel an Organen, welche die für eine Transplantation erforderlichen Qualitätskriterien erfüllen. Dies liegt vor allem in an dem Spenderalter und an der Prävalenz der Steatosis Hepatis, als hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms (20, 71). Unklar bleibt, wie sich diese Entwicklung der Spenderpopulation auf deutsche Transplantationszentren, auch in finanzieller Sicht auswirkt. Die in dieser Arbeit eingeschlossenen Publikationen beschäftigen sich mit der Spenderentwicklung in Deutschland, der Auswirkungen auf die Kosten nach Lebertransplantation und die klinische Risikostratifizierung. Darüber hinaus wird die Sonderrolle der pädiatrischen Lebertransplantation diskutiert, und ein Kleintiermodell der normothermen Lebermaschinenperfusion, welches zukünftigen Forschung an marginalen Organen erlauben soll erörtert (18, 29, 68, 69, 72, 73).

Eine Option zu der Klassifikation der Qualität von Lebertransplantaten stellt die von Eurotransplant und der Bundesärztekammer geltende Klassifikation der erweiterten Spenderkriterien dar, die ein Spenderalter über 65 Jahre, ein BMI über 30 kg/m^2 , einen Intensivaufenthalt länger als sieben Tage oder erhöhte laborchemische Parameter beinhalten (74). Eine Analyse der deutschen Spenderpopulation hinsichtlich dieser Qualitätskriterien stand zum Zeitpunkt der Veröffentlichung noch aus (72). Überraschend war, dass über die Hälfte aller zur Transplantation verfügbaren Leber mehrere erweiterte Spenderkriterien erfüllten. Der internationale Vergleich ist schwierig, da es keine einheitliche Definition der erweiterten Spenderkriterien gibt. Analysen aus dem UNOS-Raum zeigen eine Nutzungsrate von älteren Organen bei 15% verglichen mit 27% in Deutschland (6). Dabei ist das mittlere Spenderalter über alle Organe hinweg im Eurotransplantraum drastisch von 35 Jahren (1990) auf 54 Jahre (2014) gestiegen (75). Die Ablehnungsrate betrug 15% und ist damit unter dem Eurotransplant Durchschnitt von 20% und den Ergebnissen aus dem UNOS-Raum mit 22% (6, 75). Haupt-

risikofaktoren für die Ablehnung waren ein erhöhter BMI, erhöhte Leberzellschädigungsparameter, aber auch das Spenderalter, ähnlich wie im UNOS-Raum berichtet (6, 76). Trotz des erhöhten Risikos von marginalen Organen für eine frühe Minderfunktion und primäre Nichtfunktion nach Lebertransplantation wurde solche Organe transplantiert. Daten zu den Empfänger:innen waren in dieser Kohorte nicht verfügbar, dennoch ist davon auszugehen, dass nur unter vorsichtiger Risiko-Nutzen-Abwägung marginale Organe akzeptiert wurden (20, 71). D.h. marginale Organe werden bei Patient:innen mit einem niedrigen MELD-Score akzeptiert, da der Allgemeinzustand der Patient:innen mindestens einen ebenso großen Effekt auf Komplikationen nach Lebertransplantation hat (47, 51, 77, 78).

Hinsichtlich des Verfettungsgrades sind Ergebnisse aus Kohortenstudien schwierig zu evaluieren, da histopathologische Untersuchungen nicht routinemäßig angefordert werden und dadurch ein „Risk-of-Bias“ besteht. In vergleichbaren Arbeiten wurden nur 30% der gesamten Population untersucht, während es in Deutschland 42% von 2010 bis 2016 waren. Mutmaßlich aufgrund des Selektionsbias, wiesen 86% aller untersuchten Lebern in Deutschland eine Steatosis hepatis auf und 4% eine höhergradige Fibrose (42). Bei dieser hohen Prävalenz der Steatosis Hepatis und dem relevanten Anteil an den letztendlich nicht transplantierten, aber zur Organspende angebotenen Organen, würde sich eine über die histopathologische Untersuchung hinausgehende Qualitätsbeurteilung anbieten – z.B. durch die *ex vivo* Maschinenperfusion der Leber.

Van Leeuwen et al. gelang es z.B. in einer kleinen Fallserie fast 70% der initial abgelehnten Organe nach *ex vivo* Maschinenperfusion zu transplantieren (79). In einer weiteren Fallserie aus Großbritannien zeigten sich von zwölf transplantierten Lebern nach normothermer Perfusion nur eine primäre Nichtfunktion und in drei Fällen eine ischämische Cholangiopathie (80). Die primäre Nichtfunktion führen Watson et al. auf eine komplizierte Hepatektomie mit Notwendigkeit der Massentransfusion zurück, der Empfänger überlebte die Retransplantation nicht. Die Fälle mit ischämischer Cholangiopathie zeigten einen Zusammenhang mit einem niedrigem pH der Galle während der Perfusion. Der pH der Galle in Kombination mit der Glucose, dem Laktat und Bikarbonat im Perfusat sind aktuell propagierte Messpunkte zur Viabilitätsbeurteilung

vor Transplantation (81, 82). Zusätzlich dazu sind die Perfusionsflussrate und Perfusionsdruck relevant: Erhöhte arterielle Widerstände während der Perfusion korrelieren mit erhöhten Transaminasen postoperativ (83). Die kombinierte arterielle und portovenöse Perfusion ist aufgrund der besonders vulnerablen Versorgung der Gallengänge zur Vermeidung von ischämischen Cholangiopathien relevant (84). Van Rijn et al. konnten zeigen, dass es durch die duale Perfusion zu geringerer Gallengangschädigung nach Reperfusion von Organen, die erweiterte Spenderkriterien erfüllten, kam (82).

Auch im Tiermodell beruht der Großteil der bislang publizierten Systeme auf einer rein portovenösen Perfusion, die aufgrund der ca. zehnpromzentigen Versorgung des Lebergewebes und 50% des extrahepatischen Gallengangs über die A. hepatica (*Rattus norvegicus*), die vorherig genannten Nachteile aufweist (85-87). Um unter anderem weiter an der Optimierung der Perfusionsmodalitäten und Viabilitätsbeurteilung zu forschen, sind Tiermodell unerlässlich. Zugelassene klinische Systeme werden dabei häufig in procinen Modellen verwendet (67, 88). Kliniknahe Kleintiermodelle für grundlagenwissenschaftliche Fragestellungen, die skalierbarer sein müssen, stehen nur zum Teil zur Verfügung (29, 30, 32). Die Ratte bietet sich dabei aufgrund des günstigen Kosten-Nutzen-Faktors an (30, 32, 89). Ein kliniknahes System zur dualen *ex vivo* Maschinenperfusion der Rattenleber, um mit möglichst geringer Rate an ischämischer Cholangiopathie nach Perfusion transplantieren zu können ist aktuell nicht erhältlich.

Bei der Etablierung eines dualen *ex vivo* Maschinenperfusionsmodells in der Ratte, war neben der technisch anspruchsvollen Kanülierung der sehr kleinen A. hepatica, die arterielle Druckkontrolle die größte Herausforderung (29, 30, 32, 90). Am ehesten durch einen Vasospasmus bedingt, entstanden Spitzendrücke bis 200mmHg und folglich über sechs Stunden Perfusion sekundäre Schäden an der perfundierten Leber. Dies ließ sich sowohl histopathologisch als auch laborchemisch in den erhöhten Alanin-Aminotransferase und Laktat-Dehydrogenase Werten nachweisen. Durch Applikation eines vasodilatativen Medikaments, in diesem Fall die Nebenwirkung von Metamizol, konnte eine adäquate Druckkontrolle erreicht werden. Die Einnahme von Metamizol führt jedoch in seltenen Fällen zu einer Agranulozytose und ist deshalb in

wenigen Länder, nicht zugelassen. In bereits publizierten Protokollen in der humanen Lebermaschinenperfusion wird zur Druckeinstellung Epoprostenol oder Verapamil verwendet (91). Metamizol war jedoch ein einfaches und verfügbares Medikament, das seinen Zweck zur Druckkontrolle in der dualen *ex vivo* Maschinenperfusion der Rattenleber erfüllte. Mögliche systemische Nebenwirkungen wie die Agranulozytose sind in der isolierten Organperfusion mit Auswaschen aller Agenzien vor der Transplantation nachrangig zu betrachten. Histopathologisch oder anhand der gemessenen Laborparameter zeigte sich keine Schädigung durch die Applikation von Metamizol. Die Gallengangischämie und nach sechs Stunden Perfusion auch die Ausschüttung der Aspartat-Aminotransferase war jedoch signifikant niedriger.

Die Transaminasen nach Transplantation werden als Endpunkt zumindest in klinischen Studien noch diskutiert (92). Die Konsensus Leitlinie der internationalen Lebertransplantationsgesellschaft merkt an, dass es keine lineare Korrelation zwischen Transaminasen und Transplantatversagen gibt und dass zusätzlich, im Kontext der Maschinenperfusion, das Volumen der Maschinenperfusion und eine etwaige Verdünnung („wash-out“) berücksichtigt werden sollte. Dennoch bieten sich Transaminasen zumindest als orientierender Parameter für die Quantifizierung der Leberzellschädigung während der Perfusion an.

Bisherige Studien zeigte bei der 90-minütigen end-ischämischen Perfusion keine Unterschiede zwischen dualer und portovenöser Perfusion (93). Hierbei ist aber vor allem die kurze Perfusionszeit zu berücksichtigen, da pathologische Perfusionsdrücke in der A. hepatica in den Versuchsreihen meist erst nach drei Stunden auftraten. So sind in einer kurzen Perfusionszeit von drei bis vier Stunden die Vorteile einer dualen Perfusion nicht zwingend sichtbar (94, 95). Für eine metabolische Evaluierung und Rekonditionierung ist jedoch ein längerer Perfusionszeitraum von Nöten, weshalb das Perfusionssystem auch um einen Dialysekreislauf erweitert wurde (32). Nur so konnten Rattenlebern über einen Zeitraum von 6 Stunden erfolgreich perfundiert werden, die danach alle Viabilitätskriterien erfüllten, die zur Transplantation humaner Organe nach Perfusion entsprachen (96). Abhängig vom Perfusionsprotokoll sind das eine

Laktatclearance bis $< 2,5\text{mmol/l}$, ein Perfusat $\text{pH} > 7,3$, Galleproduktion, Glukosemetabolismus, ein stabiler Fluss über Pfortader und A. hepatica und eine makroskopisch homogene Perfusion.

Das Potential für eine metabolischen Rekonditionierung ist während der Perfusion dementsprechend groß und könnte durch „Entfettung“ von bislang nicht zur Transplantation genutzten steatotischen Lebern, zu einer Erweiterung der Spenderpopulation beitragen. Orman et al. beschreiben maßgeblich vier Faktoren für die Ablehnung von Lebern in einer US-amerikanischen Spenderpopulation von 2004 bis 2010: Spenderalter, BMI, Diabetes Mellitus und Spende nach Herztod (6, 76). Histopathologische Daten zur Quantifizierung einer Steatosis Hepatis lagen nicht vor. Es ist aber davon auszugehen, dass Patient:innen mit erhöhtem BMI und einem Diabetes Mellitus mit deutlich höherer Wahrscheinlichkeit eine Steatosis Hepatis haben. Als Konsequenz wäre bis 2030 ein Rückgang der Nutzungsrate aller zur Verfügung stehenden Lebern in den Vereinigten Staaten von 78% auf 44% zu erwarten (6). Orman et al. schlagen vor, die Risikobereitschaft bei der Akzeptanz von Organen, die erweiterte Spenderkriterien erfüllen zu steigern und so die Nutzungsrate perspektivisch auf 48% steigern zu können. Vergleichbare populationsbasierte Daten liegen für den Eurotransplant Raum nicht vor, Daten aus Deutschland lassen jedoch eine ähnliche Prognose vermuten (20, 22, 42, 71).

Eine routinemäßige *ex vivo* Maschinenperfusion aller grenzwertigen Lebertransplantate wäre die sicherste Möglichkeit eine Erweiterung der Spenderpopulation zu ermöglichen. Yeh et al. argumentieren, dass trotz der zusätzlichen Kosten von mehreren tausend Euro für Verbrauchsmaterial und ca. 100.000 Euro für eine Pumpensystem selbst, der Informationsgewinn und die Interventionsmöglichkeit es wert wäre, in die Maschinenperfusion zu investieren (97). Zusätzlich muss bedacht werden, dass durch die entstehenden Komplikationen nach Transplantation marginaler Organe auch Mehrkosten entstehen. Ziel der nächsten Arbeit war es daher die Auswirkungen der Akzeptanz marginalen Organe auf die damit assoziierten Kosten nach Lebertransplantation zu analysieren.

Erstaunlicherweise entstanden nach Transplantation von Lebern, die erweiterte Kriterien erfüllten, keine höheren Kosten. Zu diskutieren ist deshalb, inwiefern erweiterte Spenderkriterien überhaupt eine differenzierte Einschätzung von Organspendern erlauben. Feng et al. entwickelt deshalb schon 2006 den DRI, in den insgesamt acht Variablen einfließen (Alter, Ethnizität, Größe, Todesursache, Spende nach Herztod, Entfernung zwischen Spendeort und Transplantationszentrum, Kaltischämiezeit und Split-Lebertransplantation) (49). Der Grenzwert von ≥ 2 Punkten, der mit einem signifikant erhöhten Transplantatversagen assoziiert ist, war in mehr als der Hälfte aller transplantierten Lebern höher (Median 2,4) (49, 98). Durch das durchschnittlich hohe Risikoprofil der Organe war so weder durch den DRI noch durch die Klassifikation nach erweiterte Spenderkriterien eine gute Trennschärfe zu erreichen, bei einer insgesamt risikoreichen Spenderpopulation. Bisherige Daten von Axelrod et al. konnten zeigen, dass nach Lebertransplantation mit einer höheren DRI, die Krankenhausverweildauer deutlich länger, und damit die Kosten bis zu \$84.000 höher waren (99).

Analog der Analyse der deutschen Spenderpopulation wurden auch an der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Organe akzeptiert und transplantiert, die mehrere erweiterte Spenderkriterien erfüllten und somit eine klare Zuordnung erschwerten. Größte Einflussfaktoren auf die Kosten nach Lebertransplantation waren aber die frühe Minderfunktion und eine längere Kaltischämiezeit, keine erweiterte Spenderkriterien im klassischen Sinne. Zusätzlich relevant ist der hohe MELD der Empfänger:innen. 45% aller Transplantierten hatten einen MELD ≥ 35 . Schlegel et al. zeigten, dass Empfänger:innen mit einem hohem MELD mehr intraoperativen Transfusionen benötigten, eine längere Krankenhausverweildauer aufwiesen, mehr Krankenhausressourcen benötigten (gemessen an den entstandenen Kosten) und mehr schwerwiegende postoperative Komplikationen erlitten (100).

Den Zusammenhang zwischen dem MELD der Empfänger:innen und den entstehenden Kosten konnte in der vorliegenden Publikation ebenso bestätigt werden, wobei sich die Streuweite bei Patient:innen mit einem höheren MELD ebenso erhöhte. Intensivstationäre- und Krankenhausverweildauer korrelierten fast linear mit den entstandenen Kosten, eine Assoziation mit spenderseitigen Risikofaktoren und der Krankenhausverweildauer bestand jedoch nicht.

Diese Ergebnisse suggerieren, dass eine noch liberale Akzeptanzpolitik von marginalen Spendern möglich ist und, zumindest aus finanzieller Sicht, keine gravierenden Folgen zu erwarten sind. Die größten Faktoren für die Kosten nach Lebertransplantation waren der Gesundheitszustand der Empfänger:innen vor Transplantation und die Verweildauer auf der Intensivstation. Zhang et al, die Daten aus dem UNOS-Raum über mehrere Jahrzehnte analysierten, propagieren Ähnliches (11). In ihrer Analyse von über 75.000 Patient:innen zeigen sich nach 2011 eine deutliche Verbesserung im Transplantatüberleben nach Transplantation marginaler Lebern und schlagen vor die Definition der Organe, die akzeptiert werden können, zu erweitern, um die Wartelistenmortalität zu senken.

Dennoch sind diese Ergebnisse mit Vorsicht zu genießen. Die Gesamtheit der erweiterten Spenderkriterien sind sicherlich kein optimales Maß zur Unterscheidung zwischen grenzwertigen Organen, dennoch gilt es als unbestritten, dass zumindest Steatosis Hepatis und erhöhte Leberzellschädigungsparameter zu einer höheren Rate an früher Minderfunktion und primärer Nichtfunktion mit häufigerem Transplantatversagen führen (20, 101-103). Dabei entstehen Mehrkosten bei Patient:innen mit früher Minderfunktion von über €26.000 und bei einer Retransplantation von €143.000. Dementsprechend verdoppeln sich bei einer Retransplantation die Gesamtkosten. Maßnahmen zur Risikoreduktion und adäquaten Risikoeinschätzung dienen deshalb neben dem Wohl der Patient:innen, auch eine Entlastung des finanziell belasteten Gesundheitswesens.

Um, wie Zhang et al. postulieren, marginale Lebern routinemäßig zu akzeptieren bedarf es Möglichkeiten zur präoperativen Risikoeinschätzung. Das Dilemma der adäquaten präoperativen Risikoeinschätzung anhand von erweiterten Spenderkriterien oder Risikoscores wie dem DRI hat unter anderem zu Entwicklung weiterer, komplexerer Scores geführt. Dabei sind vor allem der EASE-Score und L-GrAFT₇ für die Vorhersage eines frühen Transplantatversagens zu nennen (19, 54).

Aufgrund der Tatsache, dass diese Scores vor allem auf postoperative Laborparametern basieren, tragen sie in der klinischen Entscheidungsfindung vor Transplantation

keine Rolle. Die Evaluation eines Organs vor Transplantation ist dabei von entscheidender Bedeutung und beruht deshalb vor allem auf dem sogenannten „Donor Report“, der makroskopischen Begutachtung und ggf. der histopathologischen Untersuchung im Schnellschnitt mit seinen eigenen Limitationen (104).

Die am häufigsten verwendeten Risikoscores wurde an einer Kohorte an der Charité – Universitätsmedizin validiert und damit zum ersten Mal in einem Eurotransplant Mitgliedsland. Der einzige Score, der dort anhand präoperativer Datenpunkte das Transplantatversagen voraussagen konnte, war der BAR-Score. Verglichen mit dem EASE-Score, als Score mit der insgesamt besten AUROC von 0,8 in der untersuchten Studienpopulation, ist der BAR deutlich einfacher zu erheben und besteht nur aus biographischen Daten der Spender:innen und dem Alter, MELD, Retransplantations- und Beatmungsstatus der Empfänger:innen.

Es wurden außerdem zusätzliche Subgruppenanalysen zur Validierung von BAR und EASE-Score abhängig vom Geschlecht durchgeführt, die eine niedrigere AUROC bei Empfängerinnen zeigten. Ursächlich hierfür ist unter Umständen der durchschnittlich höhere MELD-Score bei Frauen in dieser Population, der zur Berechnung der Risikoscores verwendet wird. Unterschiede im MELD-Score können an weniger „MELD Exceptions“ liegen, ein Procedere bei dem Patient:innen mit hepatozellulärem Karzinom und niedrigem MELD in Eurotransplant priorisiert werden. Das hepatozelluläre Karzinom betrifft wiederum ungleich mehr Männer aufgrund des geschlechtsspezifischen Lifestylerisikos mit vermehrtem Alkoholkonsum und Hepatitis B und C Infektionen (105, 106). In den Vereinigten Staaten versterben Frauen häufiger auf der Warteliste und bekommen nur halb so wahrscheinlich ein lebensrettendes Organ wie Männer (107). Maßnahme zum Ausgleich dieser Dysbalance sollten auch bei der Erstellung von Risikoscores berücksichtigt werden.

Validiert sind EASE und BAR-Score mittlerweile in Großbritannien, Italien, den USA und China. Die jeweilige Güte der Risikoscores gemessen an der AUROC war dabei vergleichbar mit den publizierten Referenzwerten (19, 54, 108, 109). An der Charité – Universitätsmedizin Berlin erzielte der EASE-Score eine AUROC von 0,8 und der BAR-Score eine AUROC von 0,6. Dass diese Werte unter den publizierten Werten

von 0,85 und 0,6 für EASE und BAR-Score sind, kann unter anderem an fehlenden Werten für einzelne Parameter oder dem recht hohen durchschnittlichen MELD der Empfänger:innen liegen. Für die klinische Anwendung ist zumindest präoperativ der BAR-Score eine Hilfestellung und erlaubt in Kombination mit der Erfahrung und klinischer Einschätzung der transplantierenden Chirurg:innen eine Einschätzung der Erfolgsaussichten.

Der EASE-Score ist postoperativ ein valides Instrument zur Vorhersage des Transplantatversagens, jedoch aufgrund der Fülle an notwendigen Informationen komplex zu berechnen. Smartphone Anwendungen bzw. Web-basierte Anwendungen zur Erleichterung der Berechnung sind zwar verfügbar, erfordern trotzdem eine manuelle Eingabe der Patienten- und Laborwerte (55, 110). Die automatische Berechnung durch Extraktion der notwendigen Informationen aus dem klinischen Informationssystem würde die Erhebung deutlich vereinfachen und zur tatsächlichen Nutzung im klinischen Alltag beitragen können. So bleibt die Berechnung aktuell auf einzelne Fälle oder die nachträgliche wissenschaftliche Auswertung beschränkt.

Für die Kinderlebertransplantation oder die Leberlebendspende sind aber weder BAR noch EASE-Score validiert. Während in der erwachsenen Lebertransplantation durch den Organmangel Herausforderungen hinsichtlich des Managements der Ergebnisse nach Transplantation bestehen, gibt es in der pädiatrischen Lebertransplantation eigene Herausforderungen. Angefangen bei der chirurgisch-technisch individuelleren Herangehensweise aufgrund der unterschiedlichen Körpergrößen der Empfänger:innen, bis hin zu Split-Leber Transplantation und der Leberlebendspende.

Trotz des Rückgangs der Organspenden in Deutschland, stieg das Überleben bei lebertransplantierten Kindern weiter an. So war das 1-Jahres Patientenüberleben an der Charité – Universitätsmedizin Berlin mit 93% deutlich über den in der Literatur berichteten 80% bei erwachsenen Patient:innen (21, 111). Verglichen wurden drei Zeiträume (1991–2004, 2005–2014 und 2015–2021) an der Charité – Universitätsmedizin Berlin, unterteilt anhand institutioneller Unterschiede in der Versorgung nach Lebertransplantation. Dabei blieb der MELD und PELD im Durchschnitt gleich und das mittlere Alter sank.

Erklärungen hierfür können einerseits die seit 2015 veränderte Anastomose der A. hepatica und dem Mikroskop anstatt unter der Lupenbrille und der verbesserten Intensivmedizin sein (112). So berichten Dziodzio et al. von keinen Thrombosen der A. hepatica nach Lebertransplantation bei Kindern nach Standardisierung der Anastomose mit dem Mikroskop (113). In dem Zeitraum davor kam es in bis zu 24% der Fälle zu Thrombosen der A. hepatica. Nach Thrombose der A. hepatica kam es gehäuft zum Transplantatversagen und biliären Komplikationen. Damit verbunden war das 1- Jahres Patientenüberleben nach Thrombose der A. hepatica signifikant niedriger.

Falls ein primärer Bauchdeckenverschluss nicht möglich war, wurden zudem im Laufe des Untersuchungszeitraumes positive Erfahrung mit biologischen Netzen zum sekundären Bauchdeckenverschluss gesammelt (114). Gül-Klein et al. berichten von 21 Fällen, bei denen nur die Entfernung eines Netzes bei einem Kind aufgrund einer Infektion notwendig wurde. Die Anwendung von Netzen zum sekundären Bauchdeckenverschluss hat so in besonders komplexen Fällen mit zu großem Transplantat für zufriedenstellende Ergebnisse nach Lebertransplantation geführt.

Das immer jüngere Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Lebertransplantation kann an der höheren Rate an Leberlebendspende liegen, die mittlerweile über 30% beträgt. Im zeitlichen Verlauf war ein akutes Leberversagen weniger häufig die Indikation zur Lebertransplantation. Es bleibt zu vermuten, dass durch eine verbesserte konservative Therapie, durch den Fortschritt in der Intensivmedizin, eine Lebertransplantation in solchen Fällen nicht immer nötig war und dadurch das Gesamtpatientenüberleben verbessert wurde (115, 116). Patient:innen mit einem akuten Leberversagen haben nämlich ein reduziertes 1-Jahres Überleben verglichen mit Patient:innen mit chronischen Lebererkrankungen (117).

Die frühe Minderfunktion, als einer der Hauptrisikofaktoren für ein Transplantatversagen bei erwachsenen Patient:innen, trat zwar auch häufig bei Kindern nach Lebertransplantation auf, war aber vor allem ab 2015 nicht mit einem signifikant reduzierten Patienten- oder Transplantatüberleben vergesellschaftet. Sicherlich besteht auch bei pädiatrischen Patient:innen noch weiterer Verbesserungsbedarf und auch hier kann

zumindest zur Reduktion der kalten Ischämiezeit über eine Maschinenperfusion nachgedacht werden. Durch die Priorisierung und die häufigere Möglichkeit der Leberlebendspende, ist zumindest bei pädiatrischer Lebertransplantation die Maschinenperfusion jedoch aktuell noch nicht in der routinemäßigen Evaluation.

Ein Sonderfall der pädiatrischen Lebertransplantation stellt zudem das Hepatoblastom dar. Für ausgewählte pädiatrische Patient:innen besteht hier die Möglichkeit einer Heilung durch alleinige Leberresektion. Häufig ist erst bei fortgeschrittenen Tumorstadien eine Lebertransplantation notwendig. Umso erstaunlicher war, dass trotzdem durch die Lebertransplantation eine bessere Tumorkontrolle erreicht werden konnte (70). In der Analyse aller 38 Kinder hatten fünf Jahre nach Lebertransplantation keine Kinder ein Rezidiv und immerhin 10,7% aller Kinder ein Rezidiv, die eine Leberresektion erhalten hatten.

Wichtig ist, dass vor Transplantation in den meisten Fällen neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde, und so die längere Zeit zwischen Diagnose und Therapie, überbrückt werden konnte, verglichen mit den Kindern nach Leberresektion. In Anbetracht der notwendigen Immunsuppression nach Transplantation und der Tatsache, dass fast keine Patient:innen nach Transplantation eine adjuvante Chemotherapie erhielten, ist dieses Ergebnis besonders erstaunlich (118). Zudem muss bedacht werden, dass die Therapie zwischen Leberresektion und Lebertransplantation maßgeblich an der Tumorgöße entschieden wird. Tumoren werden nach dem PRE-Treatment EXTent of disease (PRETEXT) System klassifiziert, der die Tumorausdehnung beschreibt und von I bis IV reicht (119). Hepatoblastome PRETEXT III und IV sind häufig nicht resektabel und benötigen eine Lebertransplantation. Junco et al. beschrieben eine Population in denen bis zu 96% der Lebertransplantation bei PRETEXT III und IV durchgeführt wurden, Daten, die sich mit den eigenen Zahlen decken (120).

Das Gesamtüberleben war in beiden Gruppen zwischen 90 und 96% und damit über den bereits publizierten 81% (12, 121). Im Vergleich zu erwachsenen Patient:innen, die bei einer malignen Grunderkrankung lebertransplantiert werden sind diese Ergebnisse umso beeindruckender (122). Auch hier zeigt sich weltweit eine Verbesserung

über die letzten Jahrzehnte. Ezekian et al. analysierten die bislang größte Population von Lebertransplantation bei Hepatoblastomen (13). Sie zeigten eine Verbesserung von 85% auf 89% für das 1-Jahres Patientenüberleben nach 2010 in einer UNOS-Datenbankanalyse von 599 Kindern. Dennoch wird auch hier diskutiert, ob eine Lebertransplantation in resektablen Fällen gerechtfertigt ist.

Zsiros et al. zeigten bei 151 Kindern mit PRETEXT IV Hepatoblastomen nach ausgedehnter Chemotherapie immerhin eine erfolgreiche Resektion in 56% der Fälle (123). Selbst wenn schon eine pulmonale Metastasierung vorlag, wurde allein durch die Chemotherapie (alternierende Zyklen Cisplatin/Carboplatin und Doxorubicin) in mehr als der Hälfte der Fälle eine Remission der pulmonalen Foliae erreicht.

Weil solche Ergebnisse vielversprechend sind, ist die frühe Versorgung von Kindern mit Hepatoblastomen an einem Zentrum mit exzellenter pädiatrischer onkologischer und chirurgischer Versorgung essenziell (124). Nur so kann das optimale, individuelle chirurgische Therapiekonzept, Chemotherapie im Rahmen von Studien, und die Nachsorge zur Früherkennung von Rezidiven erfolgen.

4. Zusammenfassung

Im letzten Jahrzehnt ist ein absoluter Rückgang der deutschen Spenderpopulation zu verzeichnen, mit europaweit einer der niedrigsten Spenderzahlen pro eine Million Einwohner. Diese Entwicklung liegt nicht nur eine mangelnde Spendebereitschaft zugrunde, die durch die Zustimmungsregel in Deutschland geprägt ist, sondern auch an einem Meldedefizit in den Entnahmekrankenhäusern. Die Organspender, die gemeldet werden, sind im internationalen Vergleich deutlich älter und zum Teil in einem kränkeren Gesundheitszustand. Trotz dieser Faktoren, und einem leichten Rückgang in der Akzeptanzpolitik deutscher Transplantationszentren, ist eine Nutzung von 85% aller angebotenen Organe höher als der internationale Durchschnitt. Gemessen an den erweiterten Spenderkriterien sind so mehr als zwei Drittel aller transplantierten Organe in Deutschland marginal.

Unter adäquaten Risiko-Nutzen-Abwägung ließ sich die Rate an Komplikationen wie primärer Nichtfunktion oder früher Minderfunktion trotz Transplantation marginaler Organe begrenzen. Nichtsdestotrotz war das Auftreten einer frühen Minderfunktion mit einem reduzierten Patienten- und Transplantatüberleben assoziiert. Vielmehr noch waren die Kosten im Fall einer frühen Minderfunktion während des primären Krankenhausaufenthalts im Durchschnitt €26.000 höher. Durch eine Retransplantation verdoppelten sich die Gesamtkosten.

Die Vorhersage solcher gravierenden Folgen für die Patient:innen nach Lebertransplantation sollte daher oberste Priorität haben. Die Trennschärfe, die durch erweiterte Spenderkriterien erreicht wird, reicht dabei nicht aus. Risikoscores wie der ET-DRI oder BAR helfen weiter. Eine klinische ausreichende Vorhersagekraft für ein frühes Transplantatversagen wird jedoch nur durch Scores erreicht, die auch *postoperative* Laborwerte der Empfänger:innen beinhalten – eine denkbar ungünstige Konstellation zur Prädikation des Transplantatversagens *vor* Lebertransplantation. Konzepte zur Evaluation vor Transplantation sind daher während der *ex vivo* Maschinenperfusion zu realisieren. Dabei sind Kleintiere für Grundlagenstudien aufgrund von Kosten und Skalierbarkeit von zentraler und zukunftsweisender Bedeutung. Zur Realisierung klinischer Bedingung, und zum Erreichen optimaler Bedingung zur Transplantation im

Kleintiermodell ist dabei eine duale Perfusion notwendig. Durch Manipulation auftretenden Vasospasmen der A. hepatica führten jedoch zu einem Untergang der Hepatozyten und Gallengangsischämien. Die Nutzung eines Pharmakons mit vasodilatativen Eigenschaften, wie Metamizol, ist eine Bedarfslösung, die nach sechs Stunden viable Rattenlebern produziert.

Tatsächlich zum Großteil ausgenommen von diesen genannten Herausforderungen sind pädiatrische Patient:innen. Hier überwiegt die Komplexität durch die Größenheterogenität der Empfänger:innen, anatomische Besonderheiten und die häufiger Split-Lebertransplantation und Lebendspende. Durch stärkere interdisziplinäre Netzwerke und eine verbesserte chirurgisch-technische Lösung der arteriellen Anastomose konnten seit 2015 die Ergebnisse nach Lebertransplantation deutlich verbessert werden. Insbesondere, wenn eine frühe Minderfunktion auftrat, konnten die Auswirkungen auf das Patienten- und Transplantatüberleben verringert werden. Ferner waren die Ergebnisse der Lebertransplantation bei Malignomen im Kindesalter, wie dem Hepatoblastom, den der Erwachsenen überlegen. Obwohl, mehr schwerwiegende Komplikationen nach Lebertransplantation als Leberresektion auftraten, so war vor allem das rezidivfreie Überleben nach Lebertransplantation höher.

Die Lebertransplantation in Deutschland unterliegt einem kontinuierlichen Wandel, getrieben von individuellen Herausforderungen, durch eine ändernde Spenderpopulation sowie verbesserten technologischen und medizinischen Möglichkeiten. Dabei wird die *ex vivo* Maschinenperfusion – vor allem in der erwachsenen Lebertransplantation – Indikationsstellung und Evaluierungskonzepte erweitern können und gemeinsam mit verbesserter interdisziplinärer Zusammenarbeit und medizinischem Fortschritt die Lebertransplantation weiterhin eine sicheren chirurgischen Therapieoption bleiben.

5. Literaturangaben

1. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the Liver in Humans. *Surg Gynecol Obstet.* 1963;117:659-76.
2. Krenzien F, Schmelzle M, Struecker B, Raschzok N, Benzing C, Jara M, et al. Liver Transplantation and Liver Resection for Cirrhotic Patients with Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Long-Term Survivals. *J Gastrointest Surg.* 2018;22(5):840-8.
3. Benzing C, Krezdorn N, Hinz A, Glaesmer H, Brahler E, Forster J, et al. Mental Status in Patients Before and After Liver Transplantation. *Ann Transplant.* 2015;20:683-93.
4. Benzing C, Krezdorn N, Forster J, Hinz A, Atanasov G, Wiltberger G, et al. Impact of different immunosuppressive regimens on the health-related quality of life following orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant.* 2015;29(12):1081-9.
5. Seehofer D, Schoning W, Neuhaus P. [Deceased donor liver transplantation]. *Chirurg.* 2013;84(5):391-7.
6. Orman ES, Mayorga ME, Wheeler SB, Townsley RM, Toro-Diaz HH, Hayashi PH, et al. Declining liver graft quality threatens the future of liver transplantation in the United States. *Liver Transpl.* 2015;21(8):1040-50.
7. Agopian VG, Petrowsky H, Kaldas FM, Zarrinpar A, Farmer DG, Yersiz H, et al. The evolution of liver transplantation during 3 decades: analysis of 5347 consecutive liver transplants at a single center. *Ann Surg.* 2013;258(3):409-21.
8. Klein AS, Messersmith EE, Ratner LE, Kochik R, Baliga PK, Ojo AO. Organ donation and utilization in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant.* 2010;10(4 Pt 2):973-86.
9. Jackson KR, Motter JD, Haugen CE, Holscher C, Long JJ, Massie AB, et al. Temporal trends in utilization and outcomes of steatotic donor livers in the United States. *American Journal of Transplantation.* 2019(September):1-9.
10. Ivanics T, Shwaartz C, Claasen M, Patel MS, Yoon P, Raschzok N, et al. Trends in indications and outcomes of liver transplantation in Canada: A multicenter retrospective study. *Transpl Int.* 2021;34(8):1444-54.

11. Zhang T, Dunson J, Kanwal F, Galvan NTN, Vierling JM, O'Mahony C, et al. Trends in Outcomes for Marginal Allografts in Liver Transplant. *JAMA Surg.* 2020.
12. Feng S, Si M, Taranto SE, McBride MA, Mudge C, Stritzel S, et al. Trends over a decade of pediatric liver transplantation in the United States. *Liver Transpl.* 2006;12(4):578-84.
13. Ezekian B, Mulvihill MS, Schroder PM, Gilmore BF, Leraas HJ, Gulack BC, et al. Improved contemporary outcomes of liver transplantation for pediatric hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma. *Pediatr Transplant.* 2018;22(8):e13305.
14. Goldberg DS, Blumberg E, McCauley M, Abt P, Levine M. Improving Organ Utilization to Help Overcome the Tragedies of the Opioid Epidemic. *Am J Transplant.* 2016;16(10):2836-41.
15. Ishaque T, Massie AB, Bowring MG, Haugen CE, Ruck JM, Halpern SE, et al. Liver transplantation and waitlist mortality for HCC and non-HCC candidates following the 2015 HCC exception policy change. *Am J Transplant.* 2019;19(2):564-72.
16. Haugen CE, McAdams-DeMarco M, Holscher CM, Ying H, Gurakar AO, Garonzik-Wang J, et al. Multicenter Study of Age, Frailty, and Waitlist Mortality Among Liver Transplant Candidates. *Ann Surg.* 2019.
17. Kalicinski P, Ismail H, Broniszczak D, Teisserye J, Bacewicz L, Markiewicz-Kijewska M, et al. Non-resectable hepatic tumors in children - role of liver transplantation. *Ann Transplant.* 2008;13(2):37-41.
18. Moosburner S, Wiering L, Gul-Klein S, Ritschl P, Dziodzio T, Raschzok N, et al. Over 30 Years of Pediatric Liver Transplantation at the Charite-Universitätsmedizin Berlin. *J Clin Med.* 2022;11(4).
19. Agopian VG, Harlander-Locke MP, Markovic D, Dumronggittigule W, Xia V, Kaldas FM, et al. Evaluation of Early Allograft Function Using the Liver Graft Assessment Following Transplantation Risk Score Model. *JAMA Surgery.* 2018;153(5).

20. Moosburner S, Gassner J, Nosser M, Pohl J, Wyrwal D, Claussen F, et al. Prevalence of Steatosis Hepatitis in the Eurotransplant Region: Impact on Graft Acceptance Rates. *HPB Surg.* 2018;2018:6094936.
21. Moosburner S, Ritschl PV, Wiering L, Gassner J, Ollinger R, Pratschke J, et al. [High donor age for liver transplantation : Tackling organ scarcity in Germany]. *Chirurg.* 2019;90(9):744-51.
22. Moosburner S, Sauer IM, Gassner J, Schleicher C, Bosebeck D, Rahmel A, et al. Macrosteatosis is a huge problem in liver transplantation-however, not the only one we face. *Am J Transplant.* 2019;19(9):2661-2.
23. Beijert I, Mert S, Huang V, Karimian N, Geerts S, Hafiz EOA, et al. Endothelial Dysfunction in Steatotic Human Donor Livers: A Pilot Study of the Underlying Mechanism During Subnormothermic Machine Perfusion. *Transplant Direct.* 2018;4(5):e345.
24. Czigany Z, Lurje I, Schmelzle M, Schoning W, Ollinger R, Raschzok N, et al. Ischemia-Reperfusion Injury in Marginal Liver Grafts and the Role of Hypothermic Machine Perfusion: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *J Clin Med.* 2020;9(3).
25. Kan C, Ungelenk L, Lupp A, Dirsch O, Dahmen U. Ischemia-Reperfusion Injury in Aged Livers-The Energy Metabolism, Inflammatory Response, and Autophagy. *Transplantation.* 2018;102(3):368-77.
26. Moosburner S, Pratschke J, Raschzok N. Identification and treatment of biliary complications after liver transplantation: more relevant than ever. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2022;11(3):443-5.
27. Nasralla D, Coussios CC, Mergental H, Akhtar MZ, Butler AJ, Ceresa CDL, et al. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature.* 2018;557(7703):50-6.
28. Mergental H, Laing RW, Kirkham AJ, Perera M, Boteon YL, Attard J, et al. Transplantation of discarded livers following viability testing with normothermic machine perfusion. *Nat Commun.* 2020;11(1):2939.
29. Claussen F, Gassner J, Moosburner S, Wyrwal D, Nosser M, Tang P, et al. Dual versus single vessel normothermic ex vivo perfusion of rat liver grafts using metamizole for vasodilatation. *PLoS ONE.* 2020;15(7):e0235635.

30. Gassner J, Nossler M, Moosburner S, Horner R, Tang P, Wegener L, et al. Improvement of Normothermic Ex Vivo Machine Perfusion of Rat Liver Grafts by Dialysis and Kupffer Cell Inhibition With Glycine. *Liver Transpl.* 2019;25(2):275-87.
31. Michelotto J, Gassner J, Moosburner S, Muth V, Patel MS, Selzner M, et al. Ex vivo machine perfusion: current applications and future directions in liver transplantation. *Langenbecks Arch Surg.* 2021;406(1):39-54.
32. Nossler M, Gassner J, Moosburner S, Wyrwal D, Claussen F, Hillebrandt KH, et al. Development of a Rat Liver Machine Perfusion System for Normothermic and Subnormothermic Conditions. *Tissue Eng Part A.* 2020;26(1-2):57-65.
33. Barshes NR, Lee TC, Udell IW, O'Mahoney CA, Karpen SJ, Carter BA, et al. The pediatric end-stage liver disease (PELD) model as a predictor of survival benefit and posttransplant survival in pediatric liver transplant recipients. *Liver Transplantation.* 2006;12(3):475-80.
34. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001;33(2):464-70.
35. Tacke F, Kroy DC, Barreiros AP, Neumann UP. Liver transplantation in Germany. *Liver Transpl.* 2016;22(8):1136-42.
36. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2019 Lebertransplantation Qualitätsindikatoren und Kennzahlen [press release]. 2020.
37. Network OPT. Liver Kaplan-Meier Patient Survival Rates For Transplants Performed : 2008 - 2015. 2022.
38. Organtransplantation DS. Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2018/2019.
39. Schulte K, Borzikowsky C, Rahmel A, Kolibay F, Polze N, Fränkel P, et al. Decline in organ donation in Germany. *Deutsches Arzteblatt Online.* 2018.
40. Eurotransplant. Deceased donors used, per million population, by year, by donor country. 2022.
41. Brauer M, Günther A, Pleul K, Götze M, Wachsmuth C, Meinig T, et al. Wie viele potenzielle Organspender gibt es wirklich? *Der Anaesthetist.* 2018;68(1):22-9.

42. Moosburner S, Raschzok N, Schleicher C, Bosebeck D, Gassner J, Ritschl PV, et al. [Declined Liver Grafts - Analysis of the German Donor Population from 2010 to 2018]. *Z Gastroenterol.* 2020.
43. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl.* 2010;16(8):943-9.
44. Moosburner S, Sauer IM, Gassner JMGV, Schleicher C, Bösebeck D, Rahmel A, et al. Macrosteatosis is a huge problem in liver transplantation – however, not the only one we face. *American Journal of Transplantation.* 2019.
45. Eurotransplant. Deceased donors reported/used in All ET, by year, by organ, by donor age. 2022.
46. Dudek K, Kornasiewicz O, Remiszewski P, Zieniewicz K, Wroblewski T, Krawczyk M. Results of liver transplantation from old donors. *Transplant Proc.* 2014;46(8):2762-5.
47. Durand F, Levitsky J, Cauchy F, Gilgenkrantz H, Soubrane O, Francoz C. Age and liver transplantation. *Journal of Hepatology.* 2019;70(4):745-58.
48. Agopian VG, Markovic D, Klintmalm GB, Saracino G, Chapman WC, Vachharajani N, et al. Multicenter validation of the liver graft assessment following transplantation (L-GrAFT) score for assessment of early allograft dysfunction. *J Hepatol.* 2021;74(4):881-92.
49. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeBRoy MA, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant.* 2006;6(4):783-90.
50. Braat AE, Blok JJ, Putter H, Adam R, Burroughs AK, Rahmel AO, et al. The Eurotransplant donor risk index in liver transplantation: ET-DRI. *Am J Transplant.* 2012;12(10):2789-96.
51. Halldorson JB, Bakthavatsalam R, Fix O, Reyes JD, Perkins JD. D-MELD, a simple predictor of post liver transplant mortality for optimization of donor/recipient matching. *Am J Transplant.* 2009;9(2):318-26.
52. Dutkowski P, Schlegel A, Slankamenac K, Oberkofler CE, Adam R, Burroughs AK, et al. The use of fatty liver grafts in modern allocation systems: risk

- assessment by the balance of risk (BAR) score. *Ann Surg.* 2012;256(5):861-8; discussion 8-9.
53. Pareja E, Cortes M, Hervas D, Mir J, Valdivieso A, Castell JV, et al. A score model for the continuous grading of early allograft dysfunction severity. *Liver Transpl.* 2015;21(1):38-46.
 54. Avolio AW, Franco A, Schlegel A, Lai Q, Meli S, Burra P, et al. Development and Validation of a Comprehensive Model to Estimate Early Allograft Failure Among Patients Requiring Early Liver Retransplant. *JAMA Surgery.* 2020;155(12).
 55. Moosburner S, Gassner J, Pratschke J, Sauer IM, Raschzok N. Smartphone Apps to Stratify the Risk of Early Allograft Failure Are Just the Beginning for Next-Generation Outcome Prediction in Transplantation Medicine. *Hepatol Commun.* 2021.
 56. Guarrera JV, Henry SD, Samstein B, Odeh-Ramadan R, Kinkhabwala M, Goldstein MJ, et al. Hypothermic machine preservation in human liver transplantation: the first clinical series. *Am J Transplant.* 2010;10(2):372-81.
 57. Muller X, Schlegel A, Kron P, Eshmuminov D, Würdinger M, Meierhofer D, et al. Novel Real-time Prediction of Liver Graft Function During Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion Before Liver Transplantation. *Annals of Surgery.* 2019;270(5):783-90.
 58. Liew B, Nasralla D, Iype S, Pollok JM, Davidson B, Raptis DA. Liver transplant outcomes after ex vivo machine perfusion: a meta-analysis. *Br J Surg.* 2021;108(12):1409-16.
 59. Lascaris B, de Meijer VE, Porte RJ. Normothermic liver machine perfusion as a dynamic platform for regenerative purposes: What does the future have in store for us? *Journal of Hepatology.* 2022.
 60. Bitsch RG, Dux M, Helmberger T, Lubienski A. Effects of vascular perfusion on coagulation size in radiofrequency ablation of ex vivo perfused bovine livers. *Invest Radiol.* 2006;41(4):422-7.
 61. Zhao DF, Dong Q, Zhang T. Effects of Static Cold Storage and Hypothermic Machine Perfusion on Oxidative Stress Factors, Adhesion Molecules, and Zinc Finger Transcription Factor Proteins Before and After Liver Transplantation. *Ann Transplant.* 2017;22:96-100.

62. Orsi MD, Dodd GD, 3rd, Cardan RA, Head HW, Burns SK, Blakemore D, et al. In vitro blood-perfused bovine liver model: a physiologic model for evaluation of the performance of radiofrequency ablation devices. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22(10):1478-83.
63. Pienaar BH, Lindell SL, Van Gulik T, Southard JH, Belzer FO. Seventy-two-hour preservation of the canine liver by machine perfusion. *Transplantation*. 1990;49(2):258-60.
64. Linares-Cervantes I, Kollmann D, Goto T, Echeverri J, Kathis JM, Hamar M, et al. Impact of Different Clinical Perfusates during Normothermic Ex Situ Liver Perfusion on Pig Liver Transplant Outcomes in a DCD Model. *Transplantation Direct*. 2019;5(4).
65. Linares-Cervantes I, Echeverri J, Cleland S, Kathis M, Rosales R, Goto T, et al. Predictor Parameters of Liver Viability During Porcine Normothermic Ex-Situ Liver Perfusion in a Model of Liver Transplantation with Marginal Grafts. *American Journal of Transplantation*. 2019:ajt.15395-ajt.
66. Boteon YL, Attard J, Boteon AP, Wallace L, Reynolds G, Hubscher S, et al. Manipulation of lipid metabolism during normothermic machine perfusion: Effect of defatting therapies on donor liver functional recovery. *Liver Transpl*. 2019:0-2.
67. Muth V, Gassner JMGV, Moosburner S, Lurje G, Michelotto J, Strobl F, et al. Ex vivo liver machine perfusion: comprehensive review of common animal models. *Tissue Engineering Part B: Reviews*. 2022.
68. Moosburner S, Sauer IM, Forster F, Winklmann T, Gassner J, Ritschl PV, et al. Early Allograft Dysfunction Increases Hospital Associated Costs After Liver Transplantation-A Propensity Score-Matched Analysis. *Hepatol Commun*. 2021;5(3):526-37.
69. Moosburner S, Wiering L, Roschke NN, Winter A, Münevver D, Gassner JMGV, et al. Validation of risk scores for allograft failure after liver transplantation in Germany: A retrospective cohort analysis. *Hepatology Communications*. 2022.
70. Moosburner S, Schmelzle M, Schoning W, Kastner A, Seika P, Globke B, et al. Liver Transplantation Is Highly Effective in Children with Irresectable Hepatoblastoma. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(8).

71. Moosburner S, Ritschl PV, Wiering L, Gassner J, Ollinger R, Pratschke J, et al. [High donor age for liver transplantation : Tackling organ scarcity in Germany]. *Chirurg*. 2019.
72. Moosburner S, Raschzok N, Schleicher C, Bosebeck D, Gassner J, Ritschl PV, et al. [Declined Liver Grafts - Analysis of the German Donor Population from 2010 to 2018]. *Z Gastroenterol*. 2020;58(10):945-54.
73. Moosburner S, Schmelzle M, Globke B, Schöning W, Eggert A, Seika P, et al. Liver Transplantation Is Highly Effective in Children With Irresectable Hepatoblastoma. 2021.
74. Bundesärztekammer. Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation. *Dtsch Arztebl International*. 2019;116(38):A-1688.
75. Jochmans I, van Rosmalen M, Pirenne J, Samuel U. Adult Liver Allocation in Eurotransplant. *Transplantation*. 2017;101(7):1542-50.
76. Orman ES, Barritt AS, Wheeler SB, Hayashi PH. Declining liver utilization for transplantation in the United States and the impact of donation after cardiac death. *Liver Transplantation*. 2013;19(1):59-68.
77. Han JH, Kim DG, Na GH, Kim EY, Lee SH, Hong TH, et al. Effect of donor-recipient age matching in living donor liver transplantation. *Transplant Proc*. 2015;47(3):718-22.
78. MacConmara M, Hanish SI, Hwang CS, De Gregorio L, Desai DM, Feizpour CA, et al. Making Every Liver Count: Increased Transplant Yield of Donor Livers Through Normothermic Machine Perfusion. *Ann Surg*. 2020.
79. van Leeuwen OB, de Vries Y, Fujiyoshi M, Nijsten MWN, Ubbink R, Pelgrim GJ, et al. Transplantation of High-risk Donor Livers After Ex Situ Resuscitation and Assessment Using Combined Hypo- and Normothermic Machine Perfusion. *Annals of Surgery*. 2019;270(5):906-14.
80. Watson CJE, Kosmoliaptsis V, Randle LV, Gimson AE, Brais R, Klinck JR, et al. Normothermic Perfusion in the Assessment and Preservation of Declined Livers Before Transplantation: Hyperoxia and Vasoplegia-Important Lessons From the First 12 Cases. *Transplantation*. 2017;101(5):1084-98.

81. van Leeuwen OB, Bodewes SB, Lantinga VA, Haring MPD, Thorne AM, Bruggenwirth IMA, et al. Sequential Hypothermic and Normothermic Machine Perfusion Enables Safe Transplantation of High-risk Donor Livers. *Am J Transplant.* 2022.
82. van Rijn R, van Leeuwen OB, Matton APM, Burlage LC, Wiersema-Buist J, van den Heuvel MC, et al. Hypothermic oxygenated machine perfusion reduces bile duct reperfusion injury after transplantation of donation after circulatory death livers. *Liver Transpl.* 2018;24(5):655-64.
83. Abudhaise H, Davidson BR, DeMuylder P, Luong TV, Fuller B. Evolution of dynamic, biochemical, and morphological parameters in hypothermic machine perfusion of human livers: A proof-of-concept study. *PLoS ONE.* 2018;13(9):e0203803.
84. Bruggenwirth IMA, Porte RJ, Martins PN. Bile composition as a diagnostic and prognostic tool in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2020.
85. Noack K, Bronk SF, Kato A, Gores GJ. The Greater Vulnerability of Bile Duct Cells to Reoxygenation Injury Than to Anoxia. *Transplantation.* 1993;56(3):495-9.
86. Slieker JC, Farid WRR, van Eijck CHJ, Lange JF, van Bommel J, Metselaar HJ, et al. Significant Contribution of the Portal Vein to Blood Flow Through the Common Bile Duct. *Annals of Surgery.* 2012;255(3):523-7.
87. Sahin S, Rowland M. Estimation of aqueous distributional spaces in the dual perfused rat liver. *J Physiol.* 2000;528 Pt 1:199-207.
88. Marecki H, Bozorgzadeh A, Porte RJ, Leuvenink HG, Uygun K, Martins PN. Liver ex situ machine perfusion preservation: A review of the methodology and results of large animal studies and clinical trials. *Liver Transpl.* 2017;23(5):679-95.
89. Tolboom H, Pouw R, Uygun K, Tanimura Y, Izamis ML, Berthiaume F, et al. A model for normothermic preservation of the rat liver. *Tissue Eng.* 2007;13(8):2143-51.
90. Muth V, Gassner J, Moosburner S, Lurje G, Michelotto J, Strobl F, et al. Ex vivo liver machine perfusion: comprehensive review of common animal models. *Tissue Engineering Part B Reviews.* 2022.

91. Echeverri J, Goldaracena N, Kathis JM, Linares I, Roizales R, Kollmann D, et al. Comparison of BQ123, Epoprostenol, and Verapamil as Vasodilators During Normothermic Ex Vivo Liver Machine Perfusion. *Transplantation*. 2018;102(4):601-8.
92. Martins PN, Rizzari MD, Ghinolfi D, Jochmans I, Attia M, Jalan R, et al. Design, Analysis, and Pitfalls of Clinical Trials Using Ex Situ Liver Machine Perfusion: The International Liver Transplantation Society Consensus Guidelines. *Transplantation*. 2021;105(4):796-815.
93. Brüggewirth IMA, Moore C, Mahboub P, Thijssen MF, E X, Leuvenink HGD, et al. A Comparative Study of Single and Dual Perfusion During End-ischemic Subnormothermic Liver Machine Preservation. *Transplantation Direct*. 2018;4(11).
94. Schlegel A, Kron P, Graf R, Dutkowski P, Clavien P-A. Warm vs. cold perfusion techniques to rescue rodent liver grafts. *Journal of Hepatology*. 2014;61(6):1267-75.
95. op den Dries S, Karimian N, Westerkamp AC, Sutton ME, Kuipers M, Wiersema-Buist J, et al. Normothermic machine perfusion reduces bile duct injury and improves biliary epithelial function in rat donor livers. *Liver Transplantation*. 2016;22(7):994-1005.
96. Mergental H, Stephenson BTF, Laing RW, Kirkham AJ, Neil DAH, Wallace LL, et al. Development of Clinical Criteria for Functional Assessment to Predict Primary Nonfunction of High-Risk Livers Using Normothermic Machine Perfusion. *Liver Transpl*. 2018;24(10):1453-69.
97. Raigani S, Carroll C, Griffith S, Pendexter C, Rosales I, Deirawan H, et al. Improvement of steatotic rat liver function with a defatting cocktail during ex situ normothermic machine perfusion is not directly related to liver fat content. *PLoS ONE*. 2020;15(5):e0232886.
98. Flores A, Asrani SK. The donor risk index: A decade of experience. *Liver Transplantation*. 2017;23(9):1216-25.
99. Axelrod DA, Schnitzler M, Salvalaggio PR, Swindle J, Abecassis MM. The economic impact of the utilization of liver allografts with high donor risk index. *American Journal of Transplantation*. 2007;7(4):990-7.

100. Schlegel A, Linecker M, Kron P, Gyori G, De Oliveira ML, Mullhaupt B, et al. Risk Assessment in High- and Low-MELD Liver Transplantation. *Am J Transplant.* 2017;17(4):1050-63.
101. Mikolasevic I, Milic S, Filipec-Kanizaj T. Fatty liver allografts are associated with primary graft non-function and high mortality after transplantation. *Liver Int.* 2017;37(8):1113-5.
102. Sutton ME, op den Dries S, Karimian N, Weeder PD, de Boer MT, Wiersema-Buist J, et al. Criteria for viability assessment of discarded human donor livers during ex vivo normothermic machine perfusion. *PLoS ONE.* 2014;9(11):e110642.
103. Vodkin I, Kuo A. Extended Criteria Donors in Liver Transplantation. *Clinics in Liver Disease.* 2017;21(2):289-301.
104. El-Badry AM, Breitenstein S, Jochum W, Washington K, Paradis V, Rubbia-Brandt L, et al. Assessment of hepatic steatosis by expert pathologists: the end of a gold standard. *Ann Surg.* 2009;250(5):691-7.
105. Kotsiliti E. Understanding HCC sex disparities. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.* 2022;19(3):147-.
106. Ji F, Zhang J, Liu N, Gu Y, Zhang Y, Huang P, et al. Blocking hepatocarcinogenesis by a cytochrome P450 family member with female-preferential expression. *Gut.* 2022.
107. Sarkar M, Watt KD, Terrault N, Berenguer M. Outcomes in liver transplantation: Does sex matter? *Journal of Hepatology.* 2015;62(4):946-55.
108. Chen S, Wang T, Luo T, He S, Huang C, Jia Z, et al. Prediction of Graft Survival Post-liver Transplantation by L-GrAFT Risk Score Model, EASE Score, MEAF Scoring, and EAD. *Frontiers in Surgery.* 2021;8.
109. Avolio AW, Lai Q, Cillo U, Romagnoli R, De Simone P. L-GrAFT and EASE scores in liver transplantation. Need for a reciprocal external validation and comparison with other scores. *J Hepatol.* 2020.
110. Avolio AW, Contegiacomo A, Agnes S, Marrone G, Moschetta G, Miele L, et al. Availability of a Web and Smartphone Application to Stratify the Risk of of Early Allograft Failure Requiring Liver Retransplantation. *Hepatology Communications.* 2021;6(1):247-8.

111. Humar A, Ganesh S, Jorgensen D, Tevar A, Ganoza A, Molinari M, et al. Adult Living Donor Versus Deceased Donor Liver Transplant (LDLT Versus DDLT) at a Single Center: Time to Change Our Paradigm for Liver Transplant. *Ann Surg.* 2019;270(3):444-51.
112. Dziodzio T, Martin F, Gül-Klein S, Globke B, Ritschl PV, Jara M, et al. Hepatic artery reconstruction using an operating microscope in pediatric liver transplantation—Is it worth the effort? *Pediatric Transplantation.* 2021.
113. Dziodzio T, Martin F, Gul-Klein S, Globke B, Ritschl PV, Jara M, et al. Hepatic artery reconstruction using an operating microscope in pediatric liver transplantation-Is it worth the effort? *Pediatr Transplant.* 2021:e14188.
114. Gül-Klein S, Dziodzio T, Martin F, Kästner A, Witzel C, Globke B, et al. Outcome after pediatric liver transplantation for staged abdominal wall closure with use of biological mesh—Study with long-term follow-up. *Pediatric Transplantation.* 2020;24(3).
115. Lutfi R, Abulebda K, Nitu ME, Molleston JP, Bozic MA, Subbarao G. Intensive Care Management of Pediatric Acute Liver Failure. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition.* 2017;64(5):660-70.
116. Jayalakshmi VT, Bernal W. Update on the management of acute liver failure. *Current Opinion in Critical Care.* 2020.
117. Ciria R, Davila D, Khorsandi SE, Dar F, Valente R, Briceno J, et al. Predictors of early graft survival after pediatric liver transplantation. *Liver Transpl.* 2012;18(11):1324-32.
118. Gül-Klein S, Schmitz P, Schöning W, Öllinger R, Lurje G, Jonas S, et al. The Role of Immunosuppression for Recurrent Cholangiocellular Carcinoma after Liver Transplantation. *Cancers.* 2022;14(12).
119. Towbin AJ, Meyers RL, Woodley H, Miyazaki O, Weldon CB, Morland B, et al. 2017 PRETEXT: radiologic staging system for primary hepatic malignancies of childhood revised for the Paediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT). *Pediatric Radiology.* 2018;48(4):536-54.
120. Triana Junco P, Cano EM, Dore M, Jimenez Gomez J, Sanchez Galan A, Vilanova-Sanchez A, et al. Prognostic Factors for Liver Transplantation in Unresectable Hepatoblastoma. *Eur J Pediatr Surg.* 2019;29(1):28-32.

121. Kulkarni S, Brauer DG, Turmelle Y, Stoll J, Nadler M, Chapman WC, et al. Surgical Therapy for Pediatric Hepatoblastoma in the USA over the Last Decade: Analysis of the National Cancer Database. *Journal of Gastrointestinal Cancer*. 2020;52(2):547-56.
122. Croome KP, Wall W, Chandok N, Beck G, Marotta P, Hernandez-Alejandro R. Inferior survival in liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma receiving donation after cardiac death liver allografts. *Liver Transplantation*. 2013;19(11):1214-23.
123. Zsiros J, Maibach R, Shafford E, Brugieres L, Brock P, Czauderna P, et al. Successful treatment of childhood high-risk hepatoblastoma with dose-intensive multiagent chemotherapy and surgery: final results of the SIOPEL-3HR study. *J Clin Oncol*. 2010;28(15):2584-90.
124. Kueht M, Thompson P, Rana A, Cotton R, O'Mahony C, Goss J. Effects of an early referral system on liver transplantation for hepatoblastoma at Texas Children's Hospital. *Pediatric Transplantation*. 2016;20(4):515-22.

6. Danksagung

7. Erklärung

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

Hiermit erkläre ich, dass

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

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Dr. med. Simon Moosburner