

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

DISSERTATION

Langzeitergebnisse nach Lebertransplantation: Einfluss von
Empfänger- und Spenderfaktoren

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Michael Helbig

aus Berlin

Datum der Promotion: 08.12.2017

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Zusammenfassung.....	2
Abstrakt (deutsch)	2
Abstract (englisch).....	4
1. Einführung	5
2. Methodik.....	6
2.1 Patienten und Kollektive	6
2.2 Empfänger- und Spenderdaten	7
2.3 labMELD Berechnung.....	8
2.4 ET-DRI-Berechnung	8
2.5 Variablen.....	8
2.6 Datenerhebung	8
2.7 Statistische Analyse.....	9
3. Ergebnisse	10
3.1 Organ- und Patientenüberleben	10
3.2 Ergebnisse Paper 1	10
3.2.1 Einfluss der Allokationszeiträume auf Empfänger und Spender	10
3.2.2 Spenderevaluation mittels ETDRI	11
3.2.3 Empfängerevaluation mittels labMELD	12
3.2.4 labMELD und ET-DRI Kategorien	13
3.2.5 Einfluss des ET-DRI auf das Langzeitorganüberleben in Abhängigkeit der Indikation zur Lebertransplantation	15
3.2.6 Multivariate Analyse	18
3.3 Ergebnisse Paper 2	18
3.3.1 Geschlechterabhängiges Organüberleben	18
3.3.2 Weitere Faktoren, die das Langzeitorganüberleben signifikant beeinflussen	19

3.3.3 Unterschiede abhängig vom Geschlecht der Empfänger und Spender.....	19
3.3.4 Multivariate Analyse	20
3.4 Ergebnisse Paper 3	20
4. Diskussion	22
5. Literaturverzeichnis	27
Eidesstattliche Versicherung	30
Ausführliche Anteilserklärung	31
Druckexemplare der ausgewählten Publikationen	34
Druckexemplar Publikation 1	34
Druckexemplar Publikation 2	44
Druckexemplar Publikation 3	51
Lebenslauf.....	60
Vollständige Publikationsliste	62
Danksagung	63

Abkürzungsverzeichnis

AL	alkoholische Leberzirrhose
ALV	akutes Leberversagen
BMI	Body Mass Index
CL/AIL	cholestatiche oder autoimmune Lebererkrankung
DRI	Donor Risk Index
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
ELAS	Eurotransplant Liver Allocation System
ET-DRI	Eurotransplant- donor risk index
HBMI	hoher Body Mass Index- Übergewicht
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
HR	Hazard Ratio
INR	International Normalized Ratio
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan Meier
LT	Lebertransplantation
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
ME	männlicher Empfänger
MELD	Model of End Stage Liver Disease
MIRF	moderately impaired renal function
MS	männlicher Spender
SIRF	severely impaired renal function
UNOS	United Network for Organ Sharing
vs	versus
WE	weiblicher Empfänger
WS	weiblicher Spender

Abstrakt (deutsch)

Einleitung: Die Lebertransplantation (LT) ist als Standardtherapie für Patienten mit terminaler Lebererkrankung etabliert. Aufgrund des Organmangels werden zunehmend Organe von Spendern mit erweiterten Kriterien transplantiert. Der Eurotransplant Donor-Risk-Index (ET-DRI) wurde als Score zur Spenderrisiko-Stratifizierung entwickelt. In der vorliegenden kumulativen Arbeit werden an einem großen Kollektiv mit einem Nachbeobachtungszeitraum von 15 Jahren der Einfluss des ET-DRI, sowie dessen Kombination mit Empfängerfaktoren (Model of End Stage Liver Disease (MELD)-Score, Transplantationsindikation) sowie der Einfluss unterschiedlicher Geschlechterkombinationen von Spendern und Empfängern und dessen Ursachen hinsichtlich der Langzeitergebnisse nach LT untersucht. Des Weiteren erfolgt anhand eines 20 Jahre nachbeobachteten Kollektivs eine Analyse der Eigenschaften von 20-Jahres-Überlebenden und -Verstorbenen nach LT.

Methodik: Dieser Arbeit liegen drei Veröffentlichungen zugrunde. In die durchgeführten Analysen konnten entsprechend drei Patientenkollektive mit 1727, 2144 und 313 Patienten eingeschlossen werden. Der mediane Beobachtungszeitraum betrug 88, 92 und 233 Monate. Nach Kategorisierung der Empfänger und Spender entsprechend ihres MELD sowie ET-DRI bzw. Geschlechterkombination erfolgte der statistische Vergleich der Langzeitergebnisse mittels Kaplan-Meier Analysen und Log-Rank Statistik, sowie mittels multivariater Analyse. Außerdem wurden der Einfluss von Alter, BMI, Geschlecht, Nierenfunktion, Transplantationsindikation und Allokationszeitraum entsprechend analysiert.

Ergebnisse: Insgesamt zeigte sich das Langzeitorganüberleben signifikant beeinflusst durch den ET-DRI. Während der ET-DRI bei Patienten mit alkohol-toxischer, cholestatisch oder autoimmuner Erkrankung und HCV einen signifikanten Einfluss hatte, traf dies nicht für HCC, HBV und akutes Leberversagen zu. Männliche Empfänger weiblicher Spenderorgane (W-M) zeigten ein signifikant reduziertes Langzeitüberleben. Als Ursache konnte ein signifikant höherer ET-DRI weiblicher Spender sowie prognostisch ungünstigere Faktoren männlicher Empfänger identifiziert werden. 20-Jahres-Überlebende waren signifikant jünger, hatten einen höheren Anteil weiblicher Patienten und einen niedrigeren an Übergewichtigen. Weiterhin hatten ET-DRI und Spenderalter signifikanten Einfluss auf das 20-Jahres-Überleben.

Diskussion: Der ET-DRI ist als Prädiktor für die Langzeitergebnisse nach LT anwendbar und könnte bei der Allokation sehr guter und suboptimaler Lebern hilfreich sein. Die schlechteren Ergebnisse der Kombination W-M sind auf eine Akkumulation ungünstiger Spender- und Empfängereigenschaften zurückzuführen und nicht eigentlich geschlechtsspezifisch. Die Transplantationsbedingungen vor 20 Jahren ermöglichten optimale Langzeitergebnisse, welche sich unter den aktuellen Gegebenheiten nicht mehr erreichen lassen werden. Um möglichst gute Ergebnisse zu erzielen ist eine Allokation unter Berücksichtigung von Empfänger- und Spenderfaktoren notwendig.

Abstract (englisch)

Background: Liver transplantation (LT) has become a standard therapeutic treatment for patients with terminal liver failure. Organ shortage has led to increased use of extended criteria donor organs. The Eurotransplant-donor risk index (ET-DRI) was established to estimate outcome after LT. In this cumulative study the influence of the ET-DRI with regard to recipient factors (Model of End Stage Liver Disease (MELD)-Score, primary indication for LT) and the influence of donor and recipient gender match and mismatch on long term graft survival (up to 15 years) after LT was analyzed. Furthermore we characterized major determinants of 20-year survivors after LT.

Methods: This work is based on 3 publications. Three cohorts of 1727, 2144 and 313 patients were analyzed. Median follow-ups were 88, 92 and 233 months. Donors and recipients were grouped in categories for MELD, ET-DRI and gender matches. These categories were used to analyze and compare the outcome after LT by Kaplan Meier estimates, log-rank statistics and multivariate logistic regression models. The underlying cohorts were separated in groups by age, BMI, gender, renal function, primary indication for LT, allocation era and their influence on long-term graft survival was statistically evaluated.

Results: Long-term graft survival was significantly influenced by ET-DRI. In patients with alcoholic cirrhosis, cholestatic/autoimmune diseases and HCV, the ET-DRI showed significant influence on long term outcome, but not for patients with HCC, HBV and acute liver failure. Donor and recipient gender matching showed significant impact on graft survival, a female donor-male recipient (F-M) combination showed the worst graft survival. Female donors had a significantly higher ET-DRI, while male recipients showed more unfavorable prognostic factors. Twenty-years-survivors were significantly younger more likely to be female and less likely to be obese at the time of LT. Furthermore the ET-DRI and donor age showed significant impact on 20-years survival.

Discussion: The ET-DRI proved to be useful in predicting long-term graft survival. It might become an additional tool in liver allocation. The difference in graft survival in gender mismatched LT (F-M) is not sex of the donor or recipient itself but an accumulation of negative factors. 20 years ago the conditions for LT were excellent compared to today. In order to achieve best results allocation has to take donor and recipient factors into account.

1. Einführung

In den letzten Jahrzehnten entwickelte sich die Lebertransplantation (LT) zu einer Standardtherapie für Patienten mit terminaler Lebererkrankung. [1, 2, 3, 4] Die Anzahl bisher weltweit durchgeführter Lebertransplantationen beträgt seit der ersten erfolgreichen Transplantation im Jahre 1967 derzeit über 200000. [5, 6] Dabei verbesserte sich das Überleben nach Transplantation in den letzten 20 Jahren stetig. [7, 8] Durch den größeren Bedarf an Organen bei steigender Patientenzahl ist aktuell eine kontinuierliche Abnahme der Organverfügbarkeit zu verzeichnen. Dies führt zu einem höheren Anteil an Organen von Spendern mit erweiterten Kriterien [9] und damit verbundenen höheren Organverlusten. [10] Um diesem Problem zu begegnen bzw. um dieses Risiko zu definieren wurden zahlreiche Spender-Risiko Scores entwickelt. [11, 12, 13] Ein neuer Score, der Eurotransplant Donor-Risk-Index (ET-DRI), wurde 2012 von Braat et al. entwickelt. [13] Aktuell liegen keine Daten bezüglich des Einflusses des ET-DRI auf das Langzeitorganüberleben (>5 Jahre) vor, insbesondere im Hinblick auf die unterschiedlichen Indikationen zur Transplantation oder Empfängereigenschaften wie Model of End Stage Liver Disease (labMELD). [8]

Neben der Vielfalt bekannter Faktoren, welche das Organ- und Patientenüberleben beeinflussen, zeigten einige Studien einen negativen Einfluss bestimmter Geschlechterkombinationen, insbesondere die Kombination weiblicher Spender und männlicher Empfänger scheint sich demnach negativ auszuwirken. [14, 15, 16, 17]

In den präsentierten Studien analysierten wir den Einfluss der Organqualität gemessen am ET-DRI auf das Langzeitorganüberleben bis mehr als 15 Jahre nach Transplantation und in Abhängigkeit von Empfängerfaktoren wie labMELD oder Transplantationsindikation. Weiterhin verglichen wir Spender- und Empfängercharakteristika derjenigen Patienten, welche einen Zeitraum von 20 Jahren nach Transplantation überlebt hatten mit denen, die diesen Zeitraum nicht überlebten. Ein weiteres Ziel war es, den Einfluss von unterschiedlichen Geschlechterkombinationen bei Spendern und Empfängern auf das Langzeitorganüberleben nach Lebertransplantation zu untersuchen und hierbei die verschiedenen wohlmöglich günstigen oder ungünstigen Geschlechterkombinationen, sowie geschlechter-spezifische Unterschiede der Spenderqualität zu eruieren. [4, 8, 17]

2. Methodik

2.1 Patienten und Kollektive

Dies ist eine retrospektive Analyse prospektiv gesammelter Daten. Aus dem Gesamtkollektiv von 2675 Patienten, welche von September 1988 bis Dezember 2012 an der Charité-Campus Virchow Klinikum in der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie lebertransplantiert wurden und bis Ende Dezember 2013 somit ein Beobachtungszeitraum von mindestens 12 Monaten vollendet hatten, wurden für die drei Publikationen, die dieser Promotion zugrunde liegen, verschiedene Kollektive untersucht:

Das Patientenkollektiv der Publikation „Eurotransplant donor-risk-Index and recipient factors: influence on long-term outcome after liver transplantation. – A large single center experience“ [8], im folgenden Paper 1 genannt, umfasst nach Ausschluss 74 kombinierter Leber- und Nierentransplantations-, elf Multiorgantransplantations-, 302 retransplantiertes -Patienten und 155 minderjähriger Transplantationspatienten unter 18 Jahren, sowie 366 weiterer Fälle, bei denen die Daten der Spender oder Empfänger unvollständig waren, ein Patientenkollektiv von 1767 Lebertransplantationen, welche für die Analyse verwendet wurden. Des Weiteren konnten für alle Analysen, bei denen sowohl vollständige Datensätze für ET-DRI, als auch für labMELD benötigt wurden, nur 1727 Fälle aufgrund fehlender Daten verwendet werden. [8]

Das Kollektiv der Publikation „Gender Matches in Liver Transplant Allocation: Matched and Mismatched Male-Female Donor-Recipient Combinations; Long-term Follow-up of More Than 2000 Patients at a Single Center“ [17], im folgenden Paper 2 genannt, umfasst 2144 Patienten, nach Ausschluss von 74 kombinierten Leber- und Nierentransplantationspatienten, elf Multiorgantransplantationspatienten, 294 retransplantiertes Patienten und 152 minderjähriger Patienten unter 18 Jahren, sowie elf Fällen mit unvollständigem Datensatz. [17]

Für die dritte Publikation „Evaluating twenty-years of follow-up after orthotopic liver transplantation, best practice for donor-recipient matching: What can we learn from the past era?“ [4], im Folgenden Paper 3 genannt, wurden 313 Patienten eingeschlossen, welche zwischen 1988 und 1992 an der Charité-Campus Virchow Klinikum in der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie lebertransplantiert wurden und bis Dezember 2012 einen Beobachtungszeitraum von 20 Jahren abgeschlossen hatten.

2.2 Empfänger- und Spenderdaten

Paper 1:

Der Mittelwert und der Median des Beobachtungszeitraumes für Paper 1 beträgt 104,6 und 88 (0-304) Monate, das Verhältnis der männlichen zu den weiblichen Transplantationspatienten beträgt 1,67 zu 1 bei 1105 männlichen und 662 weiblichen Patienten. Zum Zeitpunkt der Lebertransplantation war der Mittelwert des Patientenalters 50,2 (± 11) Jahre. Mittelwert und Median des labMELD betrug 17 ($\pm 8,49$) und 15 (6-40). Die sechs Hauptindikationen zur Lebertransplantation waren Alkoholische Leberzirrhose (25,4%), Hepatozelluläres Karzinom (19,9%), Hepatitis C (11,7%), Hepatitis B (6,3%), Kryptogene Leberzirrhose (6,0%) und das Akute Leberversagen (5,2%). [8]

Paper 2:

Im Patientenkollektiv des Paper 2 liegen folgende Werte für die Transplantationsempfänger vor: Mittelwert und Median des Beobachtungszeitraumes beträgt 108,3 ($\pm 86,4$) und 92 (0-304) Monate, Verhältnis männlicher zu weiblicher Patienten 1,61 zu 1 bei 1324 männlichen und 820 weiblichen Patienten. Das mittlere Patientenalter zum Zeitpunkt der Lebertransplantation betrug 49,9 ($\pm 11,1$) Jahre, Mittelwert und Median des labMELD war 17,5 ($\pm 8,5$) und 15 (6-40). Die fünf häufigsten Indikationen zur Lebertransplantation waren: Alkoholische Leberzirrhose (23,7%), Hepatozelluläres Karzinom (19,3%), cholestatische und autoimmune Lebererkrankungen (15,0%), Hepatitis C (12,9%) und Hepatitis B (8,3%). Die Spendercharakteristika dieses Kollektivs zeigen ein Verhältnis männlicher zu weiblicher Spender von 1,4 zu 1 (1252 männlich und 892 weiblich), ein mittleres Spenderalter von 44,4 ($\pm 17,9$) und einen Mittelwert und Median des ET-DRI von 1,63 ($\pm 0,43$) und 1,58 (1,03-5,65). [17]

Paper 3:

Folgende Charakteristika spiegeln das Patientenkollektiv für Paper 3 wieder. Von 313 Patienten waren 178 männlich und 135 weiblich mit einem Altersmedian von 47 (14-66) Jahren, wobei zwei Patienten mit 14 und 16 Jahren minderjährig waren. Der Mittelwert für den labMELD war 18,6 ($\pm 7,6$) zum Zeitpunkt der ersten Lebertransplantation. Der Altersmedian der Spender betrug 30 (9-64) Jahre und der Mittelwert des ET-DRI war 1,35 ($\pm 0,2$). Alle Patienten dieses Kollektivs wurden prospektiv über 20 Jahre beobachtet. [4]

2.3 labMELD Berechnung

Der labMELD wurde entsprechend der von Kamath et al. [18] publizierten Formel berechnet, die Serum-Kreatinin- und Serum-Bilirubin-, sowie International Normalized Ratio (INR) -Werte entsprechen den letzten dokumentierten Bestimmungen vor der Transplantation. $\text{labMELD} = 0,957 \times \log(\text{Serum-Kreatinin}) + 0,378 \times \log(\text{Serum-Bilirubin}) + 1,120 \times \log(\text{INR})$

Für die Analysen wurden die Patienten nach ihrem jeweiligen labMELD in Gruppen unterteilt: 1. Niedriger labMELD: ≤ 18 (n=1114), 2. Leicht erhöhter labMELD: $>18-25$ (n=303), 3. Hoher labMELD: $>25-35$ (n=196), 4. Sehr hoher labMELD >35 (n=114). [8]

2.4 ET-DRI-Berechnung

Die Berechnung des ET-DRI erfolgte anhand der von Braat et al. [13] publizierten Formel: $\text{ET-DRI} = \exp[0.960((0.154 \text{ wenn } 40 \leq \text{Alter} < 50) + (0.274 \text{ wenn } 50 \leq \text{Alter} < 60) + (0.424 \text{ wenn } 60 \leq \text{Alter} < 70) + (0.501 \text{ wenn } 70 \leq \text{Alter})) + (0.079 \text{ wenn Todesursache} = \text{Anoxie}) + (0.145 \times \text{wenn Todesursache} = \text{cerebrovasculäre Ursache}) + (0.184 \text{ wenn Todesursache} = \text{Andere}) + (0.411 \text{ wenn Organspende nach Herztod}) + (0.422 \text{ wenn Teillebertransplantat}) + (0.105 \text{ wenn regional allozierte Organe}) + (0.244 \text{ wenn national/überregional})) + (0.010 \times (\text{Kalte Ischämiezeit} - 8\text{h})) + 0.06((\text{letzte Gamma-GT (U/L)} - 50)/100) + (0.180 \text{ wenn Zentrumsangebot})]$.

2.5 Variablen

Der Body Mass Index (BMI) wurde berechnet anhand der Formel $\text{BMI} = \text{Gewicht in kg} / \text{Größe in m}^2$. Übergewicht (HBMI) wurde definiert entsprechend der WHO-Kriterien ($\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$). [4, 17] Um die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) zu bestimmen wurde die Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)-Formel verwendet. Eine moderat eingeschränkte Nierenfunktion (moderately impaired renal function, MIRF) bzw. stark eingeschränkte Nierenfunktion (severely impaired renal function, SIRF) wurden, wie zuvor beschrieben [19], als eGFR zwischen ≥ 30 und $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ bzw. eGFR $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ definiert. [4, 17]

2.6 Datenerhebung

Untersucht wurde ein Gesamtkollektiv von 2675 Patienten, welche von September 1988 bis Dezember 2012 an der Charité-Campus Virchow Klinikum lebertransplantiert wurden. Für die Datenerhebung wurde die Datenbank der Klinik für Allgemein-, Visceral

und Transplantationschirurgie der Charité genutzt. Weiterhin war die Sichtung aller 2675 Patientenakten, welche in den Charité eigenen Archiven lagern, nötig und das Einpflegen dieser Daten in eine Excel basierte Datenbank. Diese Recherche führte ich in der Zeit von August 2013 bis April 2014 durch. Daten, die aus den Patientenakten entnommen wurden, waren Größe, Gewicht, Alter, Geschlecht, sowie alle nötigen Laborparameter zur Berechnung des labMELD sowie des MDRD. Der klinikeigenen Datenbank waren zu entnehmen die Zeitpunkte der Lebertransplantationen, primäre Indikation zur Transplantation, der etwaige Todeszeitpunkt und die Todesursache sowie Informationen zu eventuellen Multiorgantransplantationen und Retransplantationen. Für die Recherche der Spendercharakteristika wurde einerseits die klinikeigene Datenbank, andererseits Datenbankabfragen über die Deutsche Stiftung Organtransplantation genutzt. Zu erfassende Informationen waren hierbei Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, sowie alle nötigen Laborparameter zur Berechnung des ET-DRI. Zur Vervollständigung der Daten, insbesondere der zur Berechnung des ET-DRI nötigen Informationen, war die Sichtung von weiteren 740 Spenderakten nötig. Diese führte ich in der Zeit von Januar 2014 bis September 2014 durch.

2.7 Statistische Analyse

Die Daten sind als Median und Spannweite (x,y-z), oder Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Kategoriale Variablen wurden mittels χ^2 -test verglichen. Transplantatversagen und/oder Tod des Patienten wurden als Organverlust definiert. Kaplan Meier (KM) Analysen wurden zur Berechnung der Überlebenskurven genutzt. Unterschiede in diesen Kurven wurden mittels log rank Tests verglichen. Multivariate logistische Regressionsmodelle mit schrittweiser rückläufiger Kovariatenauswahl wurden genutzt um den Zusammenhang zwischen den einzelnen Variablen und dem Langzeitorganüberleben zu bestimmen. Variablen mit signifikantem Einfluss auf das Organüberleben in der univariaten Analyse wurden im Regressionsmodell verglichen. Parametrische Daten wurden mit einfacher Varianzanalyse (one-way ANOVA) verglichen, mittels Holm Sidak Post Hoc Test wurden Signifikanzen zwischen verschiedenen Gruppen verglichen. Ein p-Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet. Alle Berechnungen wurden mit der SPSS Software durchgeführt (Version 22.0 für Windows, SPSS, Inc., Chicago, IL). Die präsentierten retrospektiven Studien wurden von der Ethikkommission der Charité genehmigt (Ethikvotum: EA2/150/13). [4, 8, 17]

3. Ergebnisse

3.1 Organ- und Patientenüberleben

Paper 1:

Organ- und (Patienten-) Überleben nach einem, fünf, zehn und 15 Jahren waren 83.5% (88,3%), 72.2% (78,0%), 63.3% (68,3%) und 54.8% (59,6%). [8]

Paper 2:

Organ- und (Patienten-) Überleben nach einem, fünf, zehn und 15 Jahren waren 83,3% (88,2%), 72,1% (78,0%), 62,6% (67,7%), 54,4% (59,1%). [17]

Paper 3:

Organ- und (Patienten-) Überleben nach einem, zehn und 20 Jahren waren 83,7% (88,4%), 64,7% (72,7%), 46,6% (52,5%). [4]

3.2 Ergebnisse Paper 1

3.2.1 Einfluss der Allokationszeiträume auf Empfänger und Spender

Zwischen 1988 und 2012 wurde in der Eurotransplant-Region zweimal das Allokationsverfahren der Lebertransplantation verändert, sodass drei Allokationszeiträume resultieren, dies spiegelt sich im zugehörigen Organ- und Patientenüberleben, sowie im labMELD und ET-DRI wieder. Sie haben, retrospektiv betrachtet, sowohl Einfluss auf Empfänger-, als auch auf Spendercharakteristika. [8]

Das Organüberleben in den unten beschriebenen Allokationszeiträumen [20] zeigt im Vergleich einen hoch signifikanten Unterschied ($p < 0,0001$, KM, log Rank). [8]

1.) „Zentrumsallokation“, hier wurden die Organe abhängig von Kriterien der einzelnen Transplantationszentren und anhand einer Warteliste vergeben (1988-1999). Das Organüberleben nach einem, fünf, zehn und 15 Jahren war 88,9%, 77,6%, 68,8% und 59,4%. [8]

2.) „Eurotransplant Liver Allocation System-ELAS“, Vergabekriterien waren auf den Patienten abgestimmt, abhängig von Dringlichkeit, Wartezeit und regionalen Faktoren (2000-2006). Das Organüberleben nach einem, fünf, zehn und 15 Jahren war 80,0%, 69,6%, 59,9% und 56,8%. [8]

3.) „Model of End Stage Liver Disease-MELD“, die Organvergabe wird auf die Patienten abgestimmt und bis auf Ausnahmen nur nach Dringlichkeit beurteilt (seit 2006). Das Organüberleben nach einem und fünf Jahren betrug 79,3% und 65,8%. [8]

Auch der labMELD zeigt Unterschiede bezüglich der genannten Allokationszeiträume. Während der Zentrumsallokation war der Mittelwert 17 ($\pm 7,3$; $n=746$), bei ELAS 16 ($\pm 8,1$; $n=519$) und aktuell in der MELD-Allokation 19 ($\pm 10,3$; $n=462$), $p < 0,0001$ (one-way ANOVA). [8]

Ähnlich verhält sich die Analyse des ET-DRI im Vergleich zwischen den unterschiedlichen Allokationszeiträumen. Dieser war mit 1,4 ($\pm 0,29$; $n=754$) in 1.), 1,71 ($\pm 0,40$; $n=530$) in 2.) und 1,89 ($\pm 0,46$; $n=483$) in 3.) signifikant unterschiedlich ($p < 0,0001$, one-way ANOVA). [8]

3.2.2 Spenderevaluation mittels ET-DRI

Mittelwert und Median des ET-DRI in unserer Kohorte waren 1,63 ($\pm 0,43$) und 1,58 (1,03-5,65). [8] Kaplan Meier Analysen bezüglich des Langzeitorganüberlebens nach Transplantation zeigten einen hoch signifikanten Einfluss des ET-DRI ($p < 0,0001$, Log-Rank), unterteilt in Kategorien nach Braat et al. (Kategorie 1: 1-1,2; Kategorie 2: $>1,2-1,4$; Kategorie 3: $>1,4-1,6$; Kategorie 4: $>1,6-1,8$; Kategorie 5: $>1,8-2$; Kategorie 6: >2). [8] Da in der untersuchten Kohorte kein ET-DRI $< 1,03$ vorhanden war, wurde für alle Analysen die ET-DRI Kategorie 0-1 nach Braat et al. [13] vernachlässigt. Das Organüberleben in Prozent bei Empfängern von Spendern mit hohem ET-DRI (>2) zeigt sich stark reduziert bei einem ein-, fünf-, zehn- und 15-Jahres-Überleben von 76,8%, 61,7%, 56,4% und 43,0% im Vergleich zu dem Organüberleben der Empfänger von Spendern mit einem niedrigen ET-DRI von 1-1,2 (92,2%, 83,9%, 77,6% und 68,1%). [8] In den Kaplan Meier Analysen der Kategorien $>1,4-1,6$; $>1,6-1,8$ und $>1,8-2$ zeigte sich ein nahezu gleicher Kurvenverlauf, sodass diese nach direktem Vergleich (keine signifikanten Unterschiede: 1,4-1,6 vs. $>1,6-1,8$: $p=0,693$; $>1,4-1,6$ vs. $>1,8-2$: $p=0,309$ und 1,6-1,8 vs. $>1,8-2$: $p=0,309$) für alle weiteren Analysen zu der Kategorie $>1,4-2$ zusammengefasst wurden. Kaplan Meier Analysen des Langzeitorganüberlebens anhand dieser modifizierten Braat-Kategorien (1-1,2; $>1,2-1,4$; $>1,4-2$; >2) zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des Langzeitorganüberlebens ($p < 0,0001$, Log-Rank), siehe Abbildung 1. Ein-, fünf-, zehn- und 15- Jahres Organüberleben in der zusammengefassten Kategorie $>1,4-2$ war 81,1%, 68,7%, 57,5% und 49,4%. [8]

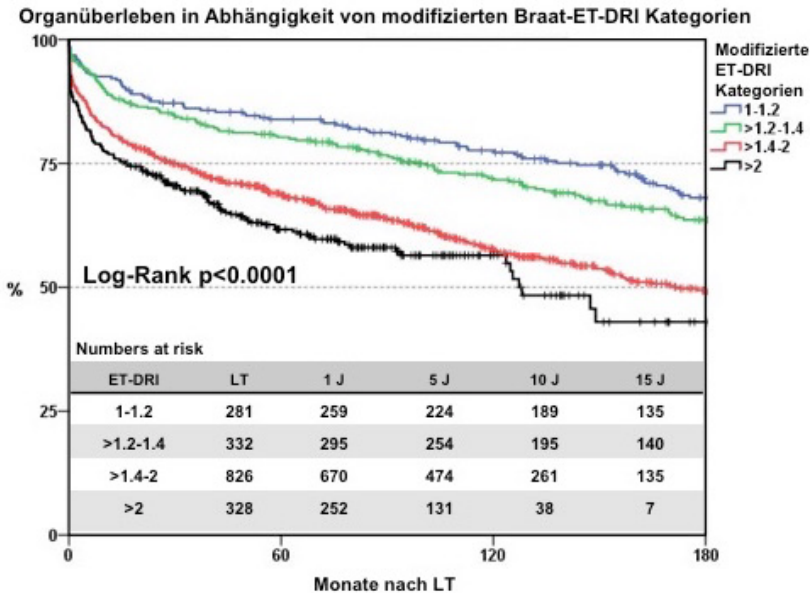


Abbildung 1:

Organüberleben entsprechend der modifizierten Braat-ET-DRI Kategorien,
 x-Achse: Zeitachse-Monate nach Lebertransplantation,
 y-Achse: Organüberleben in %, $p < 0,0001$ -Kaplan Meier Analyse

3.2.3 Empfängerevaluation mittels labMELD

Kaplan Meier Analysen des Patientenkollektivs nach oben genannten labMELD Kategorien (≤ 18 ; $>18-25$; $>25-35$; >35) zeigten keinen signifikanten Einfluss auf das Organüberleben ($p=0,058$, Log-Rank, siehe Abbildung 2), jedoch auf das Patientenüberleben ($p=0,021$). [8]

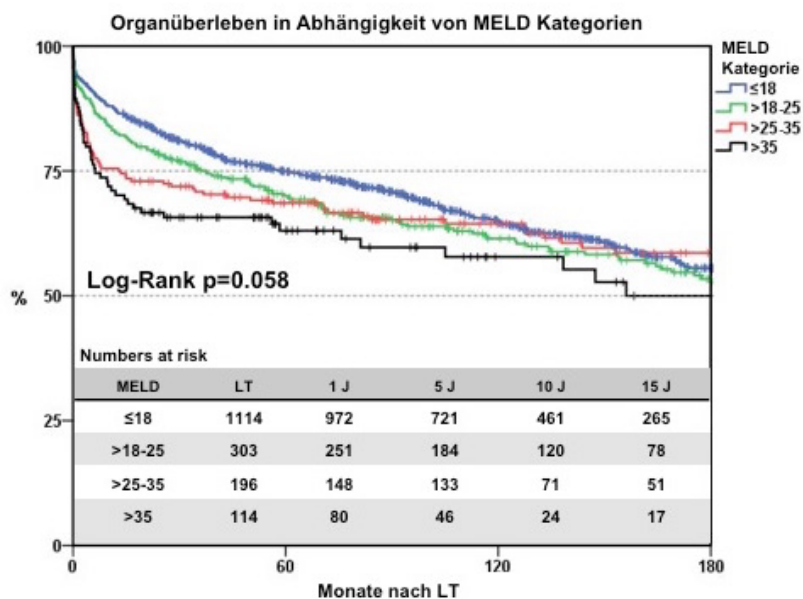


Abbildung 2:

Organüberleben entsprechend der MELD Kategorien,
 x-Achse: Zeitachse-Monate nach Lebertransplantation,
 y-Achse: Organüberleben in %, $p = 0,058$ -Kaplan Meier Analyse

3.2.4 labMELD und ET-DRI Kategorien

Der Einfluss des ET-DRI auf Patientengruppen mit niedrigem und hohem labMELD ist unterschiedlich. Um diesen Einfluss zu untersuchen, wurden Patientengruppen anhand der bereits oben beschriebenen labMELD Kategorien (≤ 18 ; $>18-25$; $>25-35$; >35) gebildet. Der Einfluss der modifizierten ET-DRI Kategorien (1-1,2; $>1,2-1,4$; $>1,4-2$; >2) auf das Langzeitorganüberleben innerhalb dieser Gruppen wurde mittels Kaplan Meier Analysen untersucht. [8] In der Patientengruppe mit einem niedrigen labMELD ≤ 18 zeigen die modifizierten ET-DRI Kategorien einen hoch signifikanten Einfluss auf das Organüberleben ($p < 0,0001$, Kaplan Meier, Log-Rank), siehe Abbildung 3. [8]

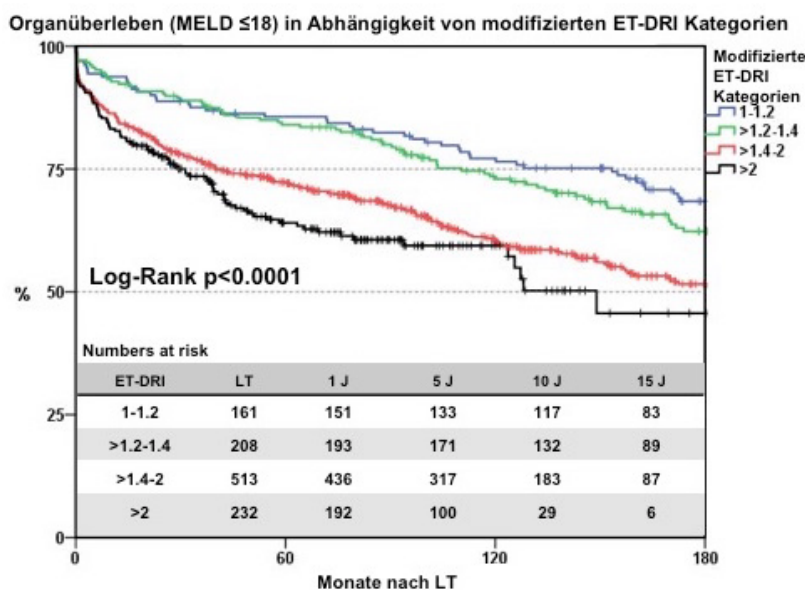


Abbildung 3:

Organüberleben des Patientenkollektives mit MELD ≤ 18 entsprechend der modifizierten Braat-ET-DRI Kategorien, x-Achse: Zeitachse-Monate nach Lebertransplantation, y-Achse: Organüberleben in %, $p < 0,0001$, Kaplan Meier Analyse

Auch in den Patientengruppen, welche den labMELD Kategorien $>18-25$ und $>25-30$ zugeordnet sind, wird das Langzeitorganüberleben signifikant beeinflusst durch die modifizierten ET-DRI Kategorien ($p = 0,012$ und $p < 0,0001$, Kaplan Meier, Log-Rank), siehe Abbildung 4 und 5. [8]

Organüberleben (MELD >18-25) in Abhängigkeit von modifizierten ET-DRI Kategorien

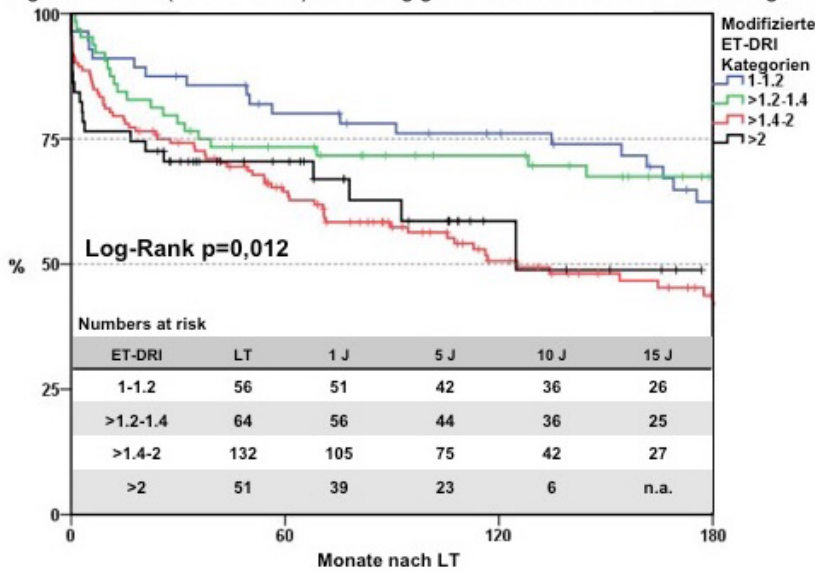


Abbildung 4:

Organüberleben des Patientenkollektives mit MELD >18-25 entsprechend der modifizierten Braat-ET-DRI Kategorien, x-Achse: Zeitachse- Monate nach Lebertransplantation, y-Achse: Organüberleben in %, p=0,012, Kaplan Meier Analyse

Organüberleben (MELD >25-35) in Abhängigkeit von modifizierten ET-DRI Kategorien

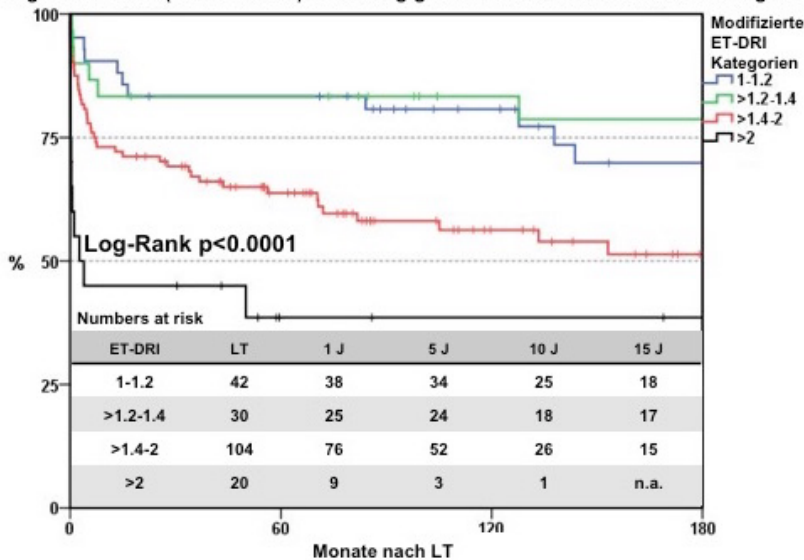


Abbildung 5:

Organüberleben des Patientenkollektives mit MELD >25-35 entsprechend der modifizierten Braat-ET-DRI Kategorien, x-Achse: Zeitachse- Monate nach Lebertransplantation, y-Achse: Organüberleben in %, p<0,0001, Kaplan Meier Analyse

Kein signifikanter Einfluss der modifizierten ET-DRI Kategorien zeigt sich auf das Organüberleben der Patientengruppe mit einem labMELD von >35 (p=0,172, Kaplan Meier, Log-Rank), siehe Abbildung 6. [8] Wobei in dieser Subgruppenanalyse geringe Patientenzahlen vorlagen. Die Anzahl der Fälle der seltenen Allokations-Kombinationen labMELD >35 und ET-DRI >2 sowie labMELD >35 und ET-DRI >1-1,2 war nur 14 beziehungsweise 18. Dennoch zeigte sich in der letzteren Gruppe ein sehr gutes Überleben nach einem Jahr von 83.3%. [8]

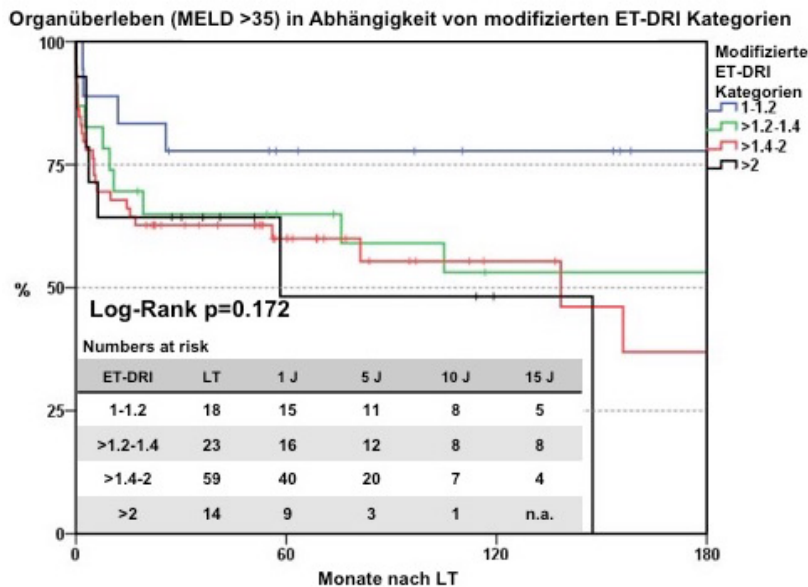


Abbildung 6:

Organüberleben des Patientenkollektives mit MELD >35 entsprechend der modifizierten Braat-ET-DRI Kategorien, x-Achse: Zeitachse-Monate nach Lebertransplantation, y-Achse: Organüberleben in %, p=0,172-Kaplan Meier Analyse

3.2.5 Einfluss des ET-DRI auf das Langzeitorganüberleben in Abhängigkeit der Indikation zur Lebertransplantation

Der Einfluss des ET-DRI auf das Langzeitorganüberleben ist von der Indikation zur Lebertransplantation abhängig. [8] Die Daten sind zusammengefasst in Tabelle 1. Signifikante Unterschiede auf das ein- und zehnjährige Überleben durch den Einfluss der ET-DRI Kategorien (Kaplan Meier Analysen, Log-Rank) konnten bei folgenden Patientengruppen (eingeteilt nach Indikationen zur Transplantation) gefunden werden: Alkoholische Leberzirrhose (AL) (p=0,006), cholestatische oder autoimmune Lebererkrankungen (CL/AIL) (p=0,010), Hepatitis C Virus (HCV) (p<0,0001). Keine signifikanten Unterschiede waren für Patienten zu finden, welche aufgrund von Hepatozellulärem Karzinom (HCC) (p=0,260), Hepatitis B Virus (HBV) (p=0,979), Kryptogener Leberzirrhose (p=0,596) oder Akutem Leberversagen (ALV) (p=0,202) transplantiert wurden. [8]

Tabelle 1:

Ein und zehn Jahres Überleben innerhalb der ET-DRI Kategorien in Abhängigkeit von der Indikation zur Lebertransplantation

Spalten: ein und zehn Jahres Überleben der Patientengruppen unterteilt nach ET-DRI Kategorie; Zeilen links: Indikationen zur Lebertransplantation: AL=Alkoholische Leberzirrhose, HCC=Hepatozelluläres Karzinom, CL/AIL=cholestatiche und autoimmune Lebererkrankungen, HCV=Hepatitis C Virus, HBV=Hepatitis B Virus, Kryptogen=Kryptogene Leberzirrhose, ALV=akutes Leberversagen; Zeilen rechts: p-Werte der statistischen Analysen des Einflusses der ET-DRI Kategorien auf das ein und zehn Jahres Überleben innerhalb der einzelnen Indikationsgruppen, mittels Kaplan Meiner, Log-Rank

Indikation	ET-DRI Kategorie				p-Wert
	1-1,2 1J / 10J Überleben (%)	>1,2-1,4 1J / 10J Überleben (%)	>1.4-2 1J / 10J Überleben (%)	>2 1J / 10J Überleben (%)	
Alle (n=1767)	92,2 / 77,6	88,9 / 72,0	81,1 / 57,5	76,8 / 56,4	<0,0001
AL (n=448)	96,7 / 79,1	94,2 / 72,2	83,8 / 58,6	75,7 / 59,4	0,006
HCC (n=351)	96,8 / 63,1	85,1 / 57,4	81,1 / 47,9	82,7 / 48,4	0,26
CL/AIL (n=255)	89,8 / 83,4	90,7 / 80,4	83,1 / 62,6	82,1 / 70,7	0,01
HCV (n=220)	94,6 / 83,7	94,9 / 77,1	77,6 / 46,1	57,7 / 47,9	<0,0001
HBV (n=132)	90,6 / 77,9	88,9 / 70,0	85,5 / 72,5	77,8 / 71,3	0,979
Andere (n=129)	88,5 / 75,2	92,3 / 88,5	78,3 / 65,9	52,9 / 39,7	0,009
Kryptogen (n=106)	94,4 / 83,3	81,8 / 66,0	81,0 / 65,0	87,5 / 82,9	0,596
ALV (n=92)	87,0 / 82,6	77,3 / 67,9	71,4 / 63,1	80,0 / n.a.	0,202

Patienten, welche aufgrund von cholestatichen oder autoimmunen Lebererkrankungen (CL/AIL) transplantiert wurden und Organe höchster Qualität gemessen am ET-DRI (Kategorie 1 (1-1,2)) erhielten, hatten ein 15-Jahres Organüberleben von 73,3%. Dies war im Vergleich größer als das zehn-Jahres Organüberleben in den Kategorien 3 und 4, welches 62,6% und 70,7% betrug (siehe Abbildung 7). [8]

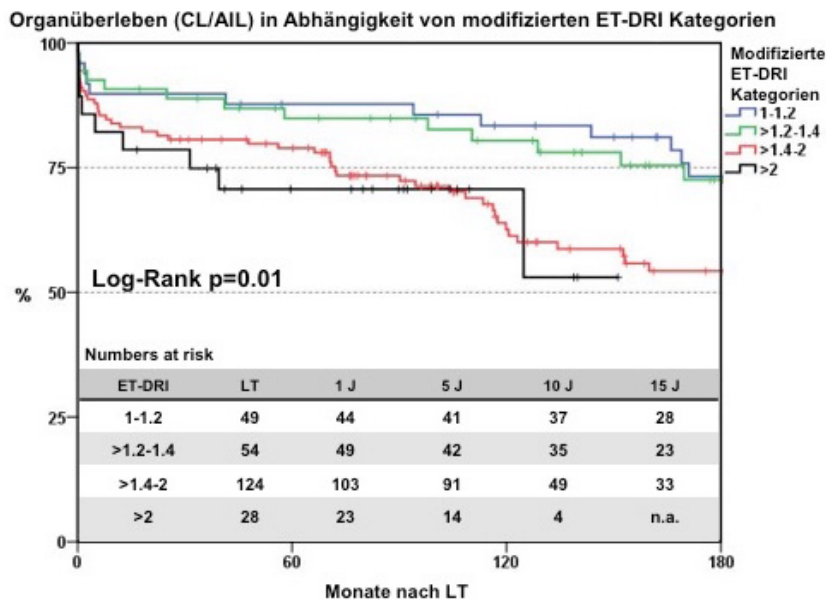


Abbildung 7:

Organüberleben der Patienten mit cholestatischen oder autoimmunen Lebererkrankungen entsprechend der modifizierten Braat-ET-DRI Kategorien, x-Achse: Zeitachse-Monate nach Lebertransplantation, y-Achse: Organüberleben in %, $p=0,01$ -Kaplan Meier Analyse

Bei Empfängern mit HCV Zirrhose zeigte sich bei Transplantation bester Organe (ET-DRI Kategorie 1 (1-1,2)) ein 15-Jahres Organüberleben von 70,9%; bei der Transplantation von Organen der Kategorie 3 fiel dieses jedoch auf 39,7% und bei Kategorie 4 sogar auf 24,0% (siehe Abbildung 8). [8]

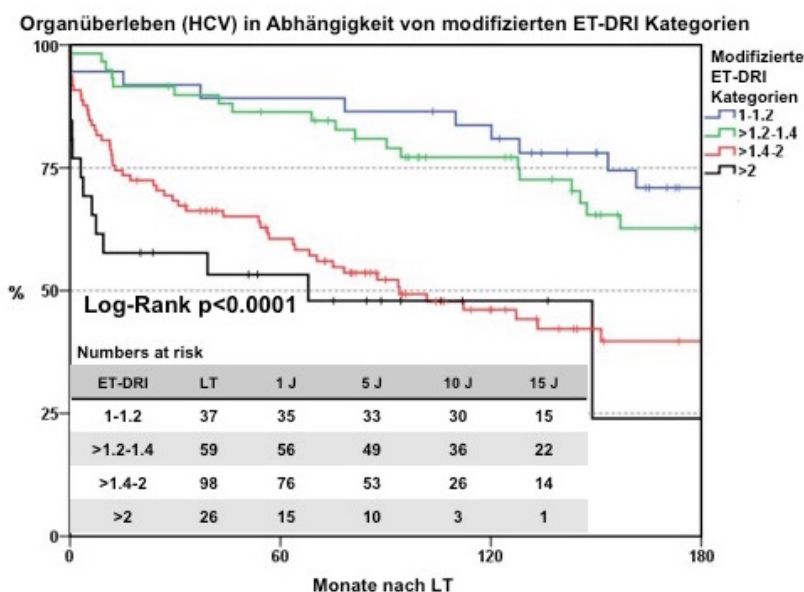


Abbildung 8:

Organüberleben der Patienten mit Hepatitis C Virus entsprechend der modifizierten Braat-ET-DRI Kategorien, x-Achse: Zeitachse-Monate nach Lebertransplantation, y-Achse: Organüberleben in %, $p<0,0001$ -Kaplan Meier Analyse

Das Langzeitorganüberleben von Patienten, welche aufgrund eines HCC transplantiert wurden, wurde nicht signifikant durch die Organqualität gemessen am ET-DRI beeinflusst. 5-Jahres Organüberleben der Kategorien 2, 3 und 4 waren fast identisch um 40% (41,5%, 39,9% und 38,8%). Wurden Organe der besten Qualität (Kategorie 1, ET-DRI 1-1,2) transplantiert, zeigte sich ein 15-Jahres Organüberleben von 52,9%. [8]

3.2.6 Multivariate Analyse

In der multivariaten Analyse zeigten sich die Patientenklassifizierungen „Patienten mit HCV, welche ein Organ eines Spenders mit ET-DRI >2 bekommen haben“ (Hazard Ratio (HR): 2,33; 95% Konfidenzintervall (KI): 1,24-4,38; $p=0,008$) und „Patienten mit labMELD >25-35, welche ein Organ eines Spenders mit ET-DRI >2 bekommen haben“ (HR: 2,22; 95% KI: 1,24-3,96; $p=0,007$) als signifikante Prädiktoren für das Langzeitorganüberleben, während die anderen Faktoren der univariaten Analyse nicht länger signifikant waren. [8]

3.3 Ergebnisse Paper 2

3.3.1 Geschlechterabhängiges Organüberleben

Im Folgenden wurde der Einfluss des Geschlechts von Spender bzw. Empfänger auf das Organüberleben analysiert. Die entsprechend untersuchten vier Kohorten waren: männlicher Spender - männlicher Empfänger (MS-ME, $n=859$), männlicher Spender - weiblicher Empfänger (MS-WE, $n=393$), weiblicher Spender - weiblicher Empfänger (WS-WE, $n=427$) und weiblicher Spender - männlicher Empfänger (WS-ME, $n=465$). Kaplan Meier Analysen dieser vier Gruppen zeigten einen signifikanten Einfluss auf das Langzeitorganüberleben ($p=0,003$) (Abbildung 9). [17]

Im direkten Vergleich zeigte sich bezüglich des Organüberlebens kein signifikanter Unterschied, wenn Spender und Empfänger das gleiche Geschlecht hatten: MS-ME vs. WS-WE ($p=0,967$). Jedoch zeigten sich signifikante Unterschiede im Vergleich zwischen gleichen und unterschiedlichen Geschlechtern der Spender und Empfänger: WS-WE vs. WS-ME ($p=0,021$) und MS-ME vs. WS-ME ($p=0,009$). [17]

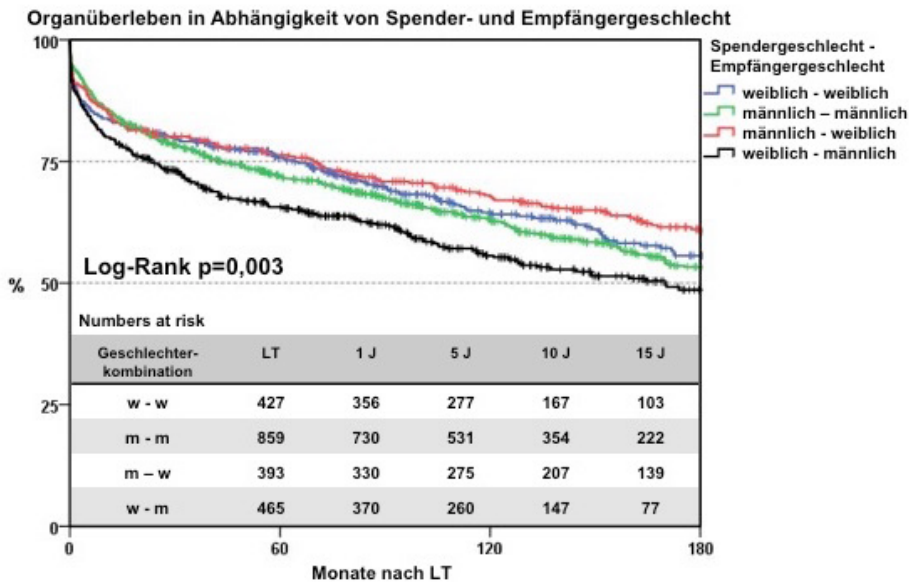


Abbildung 9:
Organüberleben
entsprechend der
geschlechtsspezifischen
Spender-Empfänger
Kohorten,
x-Achse: Zeitachse-
Monate nach
Lebertransplantation,
y-Achse:
Organüberleben in %, $p=0,003$ -Kaplan Meier
Analyse

3.3.2 Weitere Faktoren, die das Langzeitorganüberleben signifikant beeinflussen

Spender- ($p<0,0001$) und Empfängeralter ($p<0,0001$) unterteilt in Kategorien (<30 Jahre, 30-55 Jahre und >55 Jahre) zeigten einen hoch signifikanten Einfluss auf das Langzeitorganüberleben. Weiterhin zeigten signifikanten Einfluss der Spender BMI (unterteilt in die Kategorien BMI<25, 25-35 und >35) ($p=0,021$) und eine eingeschränkte Nierenfunktion der Empfänger zum Zeitpunkt der Transplantation (MIRF) ($p=0,003$), sowie die Indikationen zur Transplantation ($p<0,0001$). [17]

3.3.3 Unterschiede abhängig vom Geschlecht der Empfänger und Spender

In der untersuchten Kohorte zeigten männliche und weibliche Empfänger in vielen Bereichen signifikant unterschiedliche Eigenschaften. So waren männliche Empfänger älter ($p<0,0001$), hatten einen höheren BMI ($p<0,0001$) und eine höhere Rate an Übergewichtigen (BMI>25) zum Zeitpunkt der LT ($p<0,0001$). Im Gegensatz dazu hatten weibliche Empfänger signifikant höhere labMELD Werte ($p<0,0001$), eine niedrigere eGFR ($p<0,0001$) und eine höhere Rate an MIRF ($p=0,003$) und SIRQ ($p<0,0001$). [17]

Bezüglich der Indikation zur LT zeigte sich bei Männern eine signifikant höhere Rate von HCC ($p<0,0001$), HBV ($p<0,0001$) und alkoholischer Leberzirrhose ($p<0,0001$), wohin gegen bei Frauen die Indikationen CL/AIL ($p<0,0001$), akutes Leberversagen ($p<0,0001$) und kryptogene Zirrhose ($p=0,03$) signifikant häufiger waren. [17]

Die weiblichen Spender waren signifikant älter ($48 \pm 17,6$ vs. $41,6 \pm 17,6$ Jahre, $p < 0,0001$), cerebrovasculäre Todesursachen waren signifikant häufiger und Schädel-Hirn-Traumata seltener, was in einem signifikant höheren ET-DRI ($1,72 \pm 0,43$ vs. $1,56 \pm 0,42$, $p < 0,0001$) im Vergleich zu männlichen Spendern resultierte. [17]

3.3.4 Multivariate Analyse

In der Multivariaten Analyse zeigten sich der ET-DRI $> 1,4$ ($p < 0,0001$; HR: 1,658, 95% KI: 1,403-1,959) und eine eingeschränkte Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Transplantation ($p = 0,005$; HR: 1,321, 95% KI: 1,089-1,602) als signifikant negativ prognostische Faktoren für das Langzeitorganüberleben. [17]

3.4 Ergebnisse Paper 3

Von dem oben beschriebenen Patientenkollektiv (313 Patienten) starben 141 Patienten bis zum medianen Beobachtungszeitraum von 233 Monaten (0-260) nach LT. 157 Patienten überlebten diesen Zeitraum (141 davon mit vollständigem, 16 mit unvollständigem Datensatz) und 15 Patienten konnten nicht komplett nachbeobachtet werden. [4]

Das mediane Alter bei Transplantation der 20-Jahres-Überlebenden (44 (14-66)) war im Vergleich zu den 20-Jahres-Verstorbenen (50 (25-65)) signifikant niedriger ($p = 0,001$). [4] Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied am Anteil der über 55-Jährigen zum Zeitpunkt der Transplantation (26% bei Verstorbenen, 12% bei Überlebenden, $p = 0,03$). Weiterhin hatte die Gruppe der Überlebenden einen höheren Anteil weiblicher Empfänger (49% vs. 36% bei Verstorbenen, $p = 0,03$). [4]

Die Kohorte, welche 20 Jahre nach Transplantation überlebte, hatte eine niedrigere Rate an Patienten mit Übergewicht (HBMI (BMI > 25) 19 %) zum Zeitpunkt der Transplantation, im Vergleich dazu waren 32% der Verstorbenen übergewichtig ($p = 0,016$). [4]

Patienten ohne HBMI zum Transplantationszeitpunkt zeigten ein signifikant besseres 20-Jahres-Überleben von 60,4% im Vergleich zu Patienten mit HBMI von 40,6% ($p = 0,003$), siehe Abbildung 10. Wobei das ein-, fünf- und zehn-Jahres Überleben nicht signifikant beeinflusst war. [4]

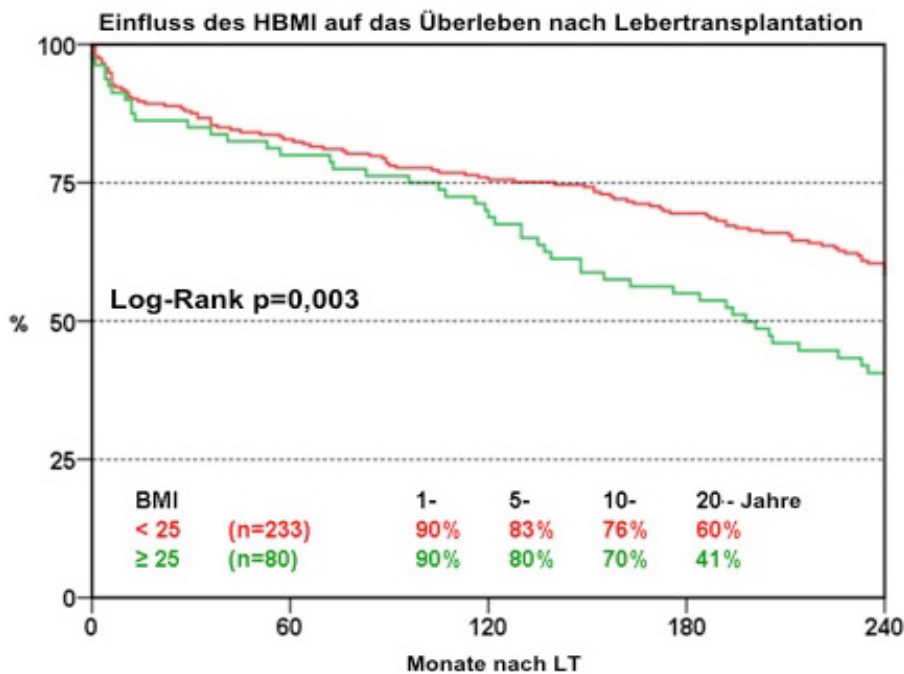


Abbildung 10:
Überleben nach
Lebertransplantation
entsprechend des HBMI,
x-Achse: Zeitachse-
Monate nach
Lebertransplantation,
y-Achse: Überleben in %,
p=0,003-Kaplan Meier
Analyse

Das Langzeitüberleben war signifikant abhängig vom ET-DRI ($p=0,020$) (Abbildung 11). Auch im direkten Vergleich zwischen $ET-DRI \leq 1,4$ und $>1,4$ zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Langzeitüberleben ($p=0,011$). [4]

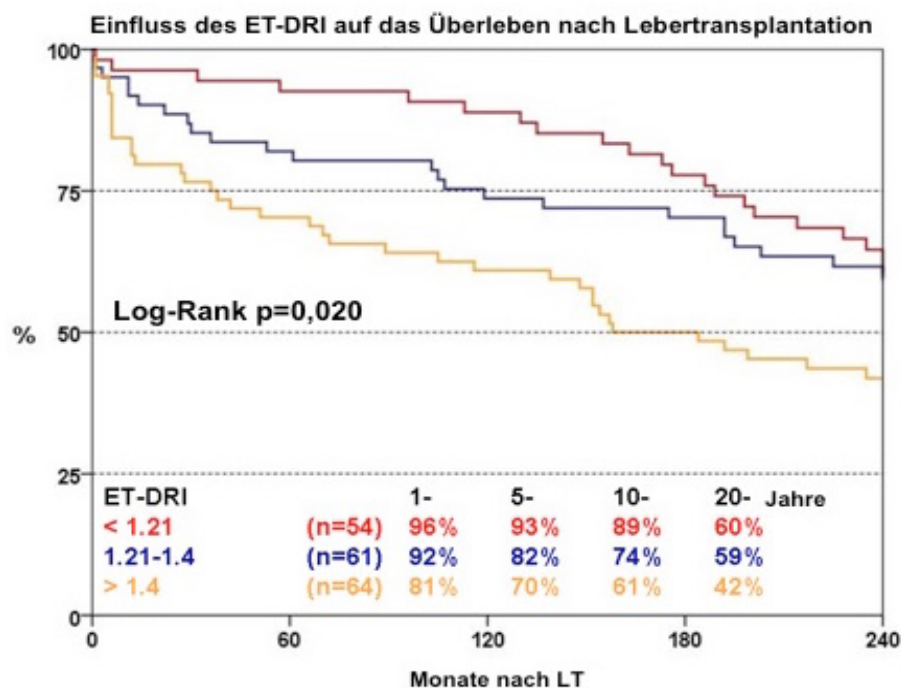


Abbildung 11:
Überleben nach
Lebertransplantation
entsprechend des ET-
DRI, x-Achse: Zeitachse-
Monate nach
Lebertransplantation,
y-Achse: Überleben in %,
p=0,020-Kaplan Meier
Analyse

Das kategorisierte (< vs. ≥ 30 Jahre) Spenderalter hatte einen signifikanten Einfluss auf das Langzeitorganüberleben ($p=0,014$) [4]

4. Diskussion

Der ET-DRI wurde von Braat et al. entwickelt, um Unterschieden zwischen Spendern der „United Network for Organ Sharing (UNOS)“-Region und der Eurotransplant (ET)-Region zu begegnen und somit den von Feng et al. publizierten Donor Risk Index (DRI) [11] an die ET-Region anzupassen. [1, 13] Anhand der von uns durchgeführten Studien, insbesondere durch die Analysen, welche Paper 1 zugrunde liegen, können wir bestätigen, dass der ET-DRI als Prädiktor für das Kurzzeit- wie auch Langzeitorganüberleben (15 Jahre) nach LT anwendbar ist. [8]

Wir konnten also die Ergebnisse von Braat et al. reproduzieren. Des Weiteren konnten wir den Einfluss des ET-DRI auf das Langzeitorganüberleben belegen (in der Initialpublikation betrug der Beobachtungszeitraum lediglich 3 Jahre). [1, 13]

Aktuell gibt es keine weiteren Studien der ET-Region, welche den Einfluss des ET-DRI auf das Langzeitorganüberleben bezüglich verschiedener Transplantationsindikationen oder unterschiedlicher Empfängereigenschaften, wie labMELD, analysieren. [8]

Weiterhin können aus unseren Analysen nützliche Hinweise für die Allokation von Organen unterschiedlicher ET-DRI, also von Spendern mit hohem oder niedrigem Risiko, abgeleitet werden. [8]

Diese retrospektive Analyse einer großen Kohorte beinhaltet Daten, die über einen langen Zeitraum erhoben wurden und berücksichtigt daher unterschiedliche Allokationszeiträume. Somit unterliegen einige der signifikanten Ergebnisse unter Umständen einem gewissen Bias. [8] Andererseits bietet der lange Beobachtungszeitraum wertvolle Einblicke in die Änderungen der Transplantationsbedingungen und deren Einfluss auf die Langzeitergebnisse. [8] So zeigen unsere Daten, dass der ET-DRI unabhängig vom jeweiligen Allokationssystem (1. Zentrumsallokation, 2. ELAS, 3. MELD) einsetzbar ist. [8] Außerdem zeigt sich im zeitlichen Verlauf ein signifikanter Anstieg des Mittelwertes des ET-DRI und des labMELD. Dies spiegelt die aktuelle Problematik wieder, dass zunehmend Organe von niedrigerer Qualität kränkeren Patienten transplantiert werden müssen. [8]

Die durchgeführten KM-Analysen zeigen hinsichtlich des ET-DRI einen Großteil der Unterschiede im Organüberleben innerhalb des ersten Jahres nach LT. Danach besteht eine deutlich geringere Divergenz der Kurvenverläufe. Nach der Initialphase scheinen die Indikation zur LT sowie weitere Empfängerfaktoren von größerer Bedeutung für das

Langzeitüberleben zu sein als die Organqualität, eine Ausnahme bilden hier die HCV Patienten. [8] Dies erklärt auch das generell bessere Langzeitüberleben der CL/AIL Patienten, und im Besonderen der CL/AIL Empfänger, welche Organe mit niedrigem ET-DRI erhielten. [8]

Bei Patienten mit HCV zeigt sich eine Besonderheit, da ihre Indikation zur Transplantation, auf Grund der historisch unvermeidbaren Reinfektion, unweigerlich die früh-postoperative Qualität des transplantierten Organs beeinflusste. Dies reduzierte das Organüberleben im Vergleich zu anderen Transplantationsindikationen deutlich, insbesondere wenn Organe mit höherem ET-DRI transplantiert wurden, was sich durch die gezeigte multivariate Analyse unserer Daten bestätigt. [8] Vergleichbare Ergebnisse wurden ebenfalls von Grat et al. publiziert. Diese Autoren zeigten bei einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren ein signifikant unterschiedliches Organüberleben zwischen Patienten mit und ohne HCV, welchen Organe von Spendern älter als 50 Jahre transplantiert wurden. [21] Ob sich dies mit den neu zu Verfügung stehenden antiviralen Therapien wie z.B. Sofosbuvir oder Simeprevir ändern wird, werden zukünftige Studien zeigen. Diesbezüglich liegen noch keine Langzeitergebnisse (>5 Jahre) vor. [22, 23, 24] Hinsichtlich des Organüberlebens der HCC Empfänger konnten wir zeigen, dass diese nahezu gleichwertig von Organen hoher und niedriger Qualität profitierten. [8] Bittermann et al. postulierten kürzlich, dass eine Ausweitung der Indikation zur LT bei HCC Patienten auch außerhalb der Milan Kriterien bezüglich des 5-Jahres-Überlebens nach LT sicher sein kann, wenn spezifische Faktoren der Tumorbiologie beachtet werden und eine strenge Überwachung der Wartelisten-Patienten durchgeführt wird. [25] Unter Berücksichtigung unserer Daten könnte man daher spekulieren, dass Organe niedrigerer Qualität für diese Patientengruppe nutzbar sind ohne andere Patientengruppen zu benachteiligen. Genauere Überlebensanalysen vom Listungszeitpunkt aus könnten diesbezüglich noch weiteren Aufschluss geben. [8] Bei CL/AIL Empfängern (LT-Empfänger mit dem besten Langzeitüberleben [26]), zeigte sich eine Reduktion des 10-Jahres-Organüberleben von 80% auf 60-70%, wenn Organe von Spendern mit einem ET-DRI >1,4 transplantiert wurden. [8] Wechselwirkungen zwischen labMELD und DRI sind in der Literatur bereits von mehreren Autoren beschrieben [27, 28, 29], während für den ET-DRI solche Daten bisher nicht existieren. [8] Bonney et al. zeigten in einer großen Analyse von 1090 Lebertransplantationen, dass Patienten mit niedrigem und mittlerem labMELD von Organen mit niedrigem DRI stark profitieren, wohin gegen Patienten mit hohem labMELD möglicherweise keinen

Nachteil aus Organen mit höherem DRI ziehen. [27] Eine neuere Studie über das Kurzzeitüberleben von Croome et al. zeigt, dass es nicht gerechtfertigt ist, Organe mit hohem DRI auf Patienten mit niedrigem labMELD zu transplantieren. [28] Unsere Daten zeigen bei Kombination von labMELD und ET-DRI Kategorien ähnliche Ergebnisse. Dies bestätigt den beschriebenen Sachverhalt mit einem für die ET-Region angepassten Score. [8]

Zusammenfassend konnten wir belegen, dass bei Kombination von Spender- (ET-DRI) und Empfängerfaktoren (Indikation zur LT, labMELD) eine Prognose des Langzeitorganüberlebens möglich ist. [8] Sollten unsere Ergebnisse durch weitere Studien bestätigt werden, könnte der ET-DRI in Zusammenschau mit Empfängerfaktoren hilfreich in der Patienten-gerichteten Leberallokation sein. [8]

Paper 2 ist die größte Single-Center-Studie mit dem längsten Nachbeobachtungszeitraum, welche bisher zu diesem Thema publiziert wurde. [17] Wir konnten zeigen, dass weibliche Organspender signifikant älter waren, signifikant häufiger aufgrund cerebrovaskulärer Ereignisse und seltener an Schädelhirntraumata verstarben und damit einen signifikant höheren ET-DRI im Vergleich zu männlichen Organspendern hatten. [17]

Dies und die höhere Rate an HCC bei männlichen Empfängern sowie die höhere Rate an CL/AIL (Patienten mit dem besten Langzeitüberleben) bei weiblichen Empfängern sind mögliche Erklärungen für bessere Überlebensraten der Transplantationen von Organen männlicher Spender auf weibliche Empfänger. [17, 26]

Bei der Literaturrecherche fällt zunächst auf, dass nur wenige Studien zur geschlechter-spezifischen Allokation veröffentlicht wurden und die meisten Publikationen mindestens 8-10 Jahre alt sind. [17] In einer neueren Publikation von Hibi et al. über prognostische Faktoren bei kombinierter Leber- und Nierentransplantation zeigte sich das weibliche Spendergeschlecht als negativer prognostischer Faktor für das Langzeitorganüberleben. [30] Eine genauere Ursachenanalyse führten diese Autoren nicht durch. Unsere Ergebnisse unterscheiden sich in einigen Punkten von denen anderer Studien, welche die Kombination weiblicher Spender und männlicher Empfänger als signifikanten Risikofaktor für Transplantatverlust zeigten. Einer der Hauptgründe hierfür ist, dass diese Studien viele Spenderfaktoren, die sich im ET-DRI widerspiegeln, nicht berücksichtigten. [15, 16, 17]

Anhand der dargestellten Daten ergibt sich, dass das schlechtere Langzeitorganüberleben der Kombination weiblicher Spender und männlicher Empfänger vor allem der Spenderqualität und nicht allein dem Spendergeschlecht zuzuordnen ist. Hiermit bestätigen sich Ergebnisse einer UNOS Register Studie von Lai et al., die das signifikant schlechtere 5-Jahres Organüberleben der Kombination weiblicher Spender und männlicher Empfänger ebenfalls auf spezifische Spendereigenschaften (gemessen im DRI) zurückführten. [17, 31]

Zusammenfassend scheint das weibliche Geschlecht eines Spenders nicht eigentliche Ursache des reduzierten Organüberlebens zu sein. Warum Transplantationschirurgen in diesem Patientenkollektiv jedoch dazu neigten, signifikant schlechtere Organe von weiblichen als von männlichen Spendern zu akzeptieren, und im Besonderen welche immunologischen Faktoren etwaigen Einfluss nehmen, sollte in weiteren Studien untersucht werden. [17]

Kürzlich wurden von unserem Zentrum die ersten europäischen 20-Jahres-Überlebensdaten mit aktuell international unerreichtem Langzeitüberleben nach LT veröffentlicht. Hierbei überlebten mehr als die Hälfte der Patienten über 20 Jahre nach Transplantation. [26]

Ziel des dritten Papers war es, innerhalb dieser Kohorte, Faktoren zu identifizieren, die das 20-Jahres-Überleben beeinflussen. [4] Patienten, die 20 Jahre überlebten, waren signifikant jünger und zum Großteil weiblich. Andere Studien zeigten ebenfalls ein besseres Überleben weiblicher Patientinnen, in den untersuchten Kohorten waren hierbei sowohl kardiovaskuläre Risikofaktoren, als auch kardiovaskuläre Ereignisse (tödliche und nicht tödliche), in der Gruppe männlicher Empfänger häufiger nachzuweisen. [4, 26, 32]

Der lange Beobachtungszeitraum dieser Studie (mehr als 20 Jahre) ist von größtem Interesse bei Betrachtung der KM-Analysen, da sich der Großteil der Unterschiede im Überleben bezüglich des ET-DRI im ersten Jahr nach Transplantation verzeichnen lässt. Nach dieser Zeit gibt es nur leichte Unterschiede im Verlauf der Kurven in Abhängigkeit vom Spenderrisiko. Die Indikation zur Transplantation und andere Empfängerfaktoren scheinen dann einen größeren Einfluss auf das Überleben zu haben als die initiale Organqualität. Beispielsweise wird der HBMI erst 10 Jahre nach Transplantation ein signifikanter Faktor für das Überleben. [4]

Nur etwa jeder fünfte Überlebende war zum Transplantationszeitpunkt übergewichtig, dagegen jeder dritte Nicht-Überlebende ($p=0,011$). Übergewichtige Patienten mit terminaler Lebererkrankung haben nicht nur eine höhere perioperative Morbidität und Mortalität [33], sondern auch ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse [34], welche die Mortalität nach Lebertransplantation entscheidend beeinflussen. [4, 26, 35] In dieser Kohorte konnten wir einen signifikanten Einfluss des ET-DRI auf das Langzeitüberleben zeigen. Während nahezu 60% der Patienten, welche 20 Jahre und länger überlebten, ein Organ mit einem ET-DRI von $<1,2$ erhielten, überlebten weniger als 40% der Patienten, welche ein Organ mit einem ET-DRI von $>1,4$ erhielten, den gleichen Zeitraum. [4] Heutzutage haben in Deutschland mehr als 60% der transplantierten Organe einen ET-DRI $>1,5$. [36] Bei immer geringeren Spenderraten ist hier zukünftig mit einem höheren Anteil an Organen von minderer Qualität zu rechnen, welche akzeptiert werden müssen um den steigenden Bedarf zu decken. [4] Die damit einhergehenden voraussichtlich weiter steigenden ET-DRI Werte sind, wie wir in den dargestellten Studien zeigen konnten, mit schlechteren Langzeitergebnissen assoziiert. [4, 8, 17]

5. Literaturverzeichnis

- [1] Jain A, Reyes J, Kashyap R, Dodson SF, Demetris AJ, Ruppert K, Abu-Elmagd K, Marsh W, Madariaga J, Mazariegos G, Geller D, Bonham CA, Gayowski T, Cacciarelli T, Fontes P, Starzl TE, Fung JJ. Long-term survival after liver transplantation in 4,000 consecutive patients at a single center. *Ann Surg* 2000;232:490-500.
- [2] Busuttil RW, Farmer DG, Yersiz H, Hiatt JR, McDiarmid SV, Goldstein LI, Saab S, Han S, Durazo F, Weaver M, Cao C, Chen T, Lipshutz GS, Holt C, Gordon S, Gornbein J, Amersi F, Ghobrial RM. Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-center experience. *Ann Surg* 2005;241:905-918.
- [3] Agopian VG, Petrowsky H, Kaldas FM, Zarrinpar A, Farmer DG, Yersiz H, Holt C, Harlander-Locke M, Hong JC, Rana AR, Venick R, McDiarmid SV, Goldstein LI, Durazo F, Saab S, Han S, Xia V, Hiatt JR, Busuttil RW. The evolution of liver transplantation during 3 decades: analysis of 5347 consecutive liver transplants at a single center. *Ann Surg* 2013;258:409-421.
- [4] Buescher N, Seehofer D, Helbig M, Andreou A, Bahra M, Pascher A, Pratschke J, Schoening W. Evaluating twenty-years of follow-up after orthotopic liver transplantation, best practice for donor-recipient matching: What can we learn from the past era? *World J Transplant* 2016;6:599-607.
- [5] OPTN and SRTR Annual Data Report 2011. Washington, D.C.: U.S. Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, 2012. (Accessed May 7, 2015, at https://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2011/pdf/2011_SRTR_ADR.pdf.)
- [6] Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, Castaing D, Neuhaus P, Jamieson N, Salizzoni M, Pollard S, Lerut J, Paul A, Garcia-Valdecasas JC, Rodriguez FS, Burroughs A. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol* 2012;57:675-688.
- [7] Thuluvath PJ, Guidinger MK, Fung JJ, Johnson LB, Rayhill SC, Pelletier SJ. Liver transplantation in the United States, 1999–2008. *Am J Transplant* 2010;10:1003-19.
- [8] Schoening W, Helbig M, Buescher N, Andreou A, Schmitz V, Bahra M, Puhl G, Pascher A, Pratschke J, Seehofer D. Eurotransplant donor-risk-index and recipient factors: influence on long-term outcome after liver transplantation - A large single-center experience. *Clin Transplant* 2016;30:508-17.
- [9] Gordon Burroughs S, Busuttil RW. Optimal utilization of extended hepatic grafts. *Surg Today* 2009;39:746-51.
- [10] Akkina SK, Asrani SK, Peng Y, Stock P, Kim WR, Israni AK. Development of organ-specific donor risk indices. *Liver Transpl* 2012;18:395-404.
- [11] Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant* 2006;6:783-90.
- [12] Ioannou GN. Development and validation of a model predicting graft survival after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1594-606.
- [13] Braat AE, Blok JJ, Putter H et al. The Eurotransplant donor risk index in liver transplantation: ET-DRI. *Am J Transplant* 2012;12:2789-96.
- [14] Marino IR, Doyle HR, Aldrighetti L, et al. Effect of donor age and sex on the outcome of

liver transplantation. *Hepatology* 1995;22:1754-1762.

[15] Rustgi VK, Marino G, Halpern MT, Johnson LB, Umana WO, Tolleris C. Role of gender and race mismatch and graft failure in patients undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:514-518.

[16] Croome KP, Segal D, Hernandez-Alejandro R, Adams PC, Thomson A, Chandok N. Female donor to male recipient gender discordance results in inferior graft survival: a prospective study of 1,042 liver transplants. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014;21:269-274.

[17] Schoening W, Helbig M, Buescher N, Andreou A, Bahra M, Schmitz V, Pascher A, Pratschke J, Seehofer D. Gender Matches in Liver Transplant Allocation: Matched and Mismatched Male-Female Donor-Recipient Combinations; Long-term Follow-up of More Than 2000 Patients at a Single Center. *Exp Clin Transplant* 2016;14:184-90.

[18] Kamath PS, Kim WR, Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007;45:797-805.

[19] Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-47.

[20] Seehofer D, Schoening W, Neuhaus P. Deceased donor liver transplantation. *Chirurg* 2013; 84:391-7.

[21] Grat M, Kornasiewicz O, Lewandowski Z, Ligocka J, Grat K, Wronka KM, Zieniewicz K, Krawczyk M. Post-transplant outcomes of patients with and without hepatitis C virus infection according to donor age and gender matching. *Ann Transplant* 2013;18:705-715.

[22] Charlton M, Gane E, Manns MP, Brown RS Jr, Curry MP, Kwo PY, Fontana RJ, Gilroy R, Teperman L, Muir AJ, McHutchison JG, Symonds WT, Brainard D, Kirby B, Dvory-Sobol H, Denning J, Arterburn S, Samuel D, Forns X, Terrault NA. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Gastroenterology* 2015;148:108-17.

[23] Raschzok N, Schott E, Reutzel-Selke A, Damrah I, Gül-Klein S, Strücker B, Sauer IM, Pratschke J, Eurich D, Stockmann M. The impact of directly acting antivirals on the enzymatic liver function of liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Transpl Infect Dis*. 2016 Sep 15. doi: 10.1111/tid.12606.

[24] Gutierrez JA, Carrion AF, Avalos D, O'Brien C, Martin P, Bhamidimarri KR, Peyton A. Sofosbuvir and simeprevir for treatment of hepatitis C virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2015;21:823-30.

[25] Bittermann T, Niu B, Hoteit MA, Goldberg D. Waitlist priority for hepatocellular carcinoma beyond milan criteria: a potentially appropriate decision without a structured approach. *Am J Transplant* 2014;14:79-87.

[26] Schoening W, Buescher N, Rademacher S, Andreou A, Kuehn S, Neuhaus R, Guckelberger O, Puhl G, Seehofer D, Neuhaus P. Twenty-year longitudinal follow-up after orthotopic liver transplantation: a single-center experience of 313 consecutive cases. *Am J Transplant* 2013;13:2384-94.

[27] Bonney GK, Aldersley MA, Asthana S, Toogood GJ, Pollard SG, Lodge JP, Prasad KR. Donor risk index and MELD interactions in predicting long-term graft survival: a single-centre

experience. *Transplantation* 2009;87:1858-63.

[28] Croome KP, Marotta P, Wall WJ, Dale C, Levstik MA, Chandok N, Hernandez-Alejandro R. Should a lower quality organ go to the least sick patient? Model for end-stage liver disease score and donor risk index as predictors of early allograft dysfunction. *Transplant Proc* 2012;44:1303-6.

[29] Salvalaggio PR, Dzebisashvili N, MacLeod KE, Lentine KL, Gheorghian A, Schnitzler MA, Hohmann S, Segev DL, Gentry SE, Axelrod DA. The interaction among donor characteristics, severity of liver disease, and the cost of liver transplantation. *Liver Transpl* 2011;17:233-42.

[30] Hibi T, Sageshima J, Molina E, Ciancio G, Nishida S, Chen L, Arosemena L, Mattiazzi A, Guerra G, Kupin W, Tekin A, Selvaggi G, Levi D, Ruiz P, Livingstone AS, Roth D, Martin P, Tzakis A, Burke GW. Predisposing factors of diminished survival in simultaneous liver/kidney transplantation. *Am J Transplant* 2012;12:2966-2973.

[31] Lai JC, Feng S, Roberts JP, Terrault NA. Gender differences in liver donor quality are predictive of graft loss. *Am J Transplant* 2011;11:296-302.

[32] Guckelberger O, Byram A, Klupp J, Neumann UP, Glanemann M, Stockmann M, Neuhaus R, Neuhaus P. Coronary event rates in liver transplant recipients reflect the increased prevalence of cardiovascular risk factors. *Transpl Int* 2005;18:967-974.

[33] Flancbaum L, Choban PS. Surgical implications of obesity. *Annu Rev Med* 1998;49:215-234.

[34] Laryea M, Watt KD, Molinari M, Walsh MJ, McAlister VC, Marotta PJ, Nashan B, Peltekian KM. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with major vascular events. *Liver Transpl* 2007;13:1109-1114.

[35] Duffy JP, Kao K, Ko CY, Farmer DG, McDiarmid SV, Hong JC, Venick RS, Feist S, Goldstein L, Saab S, Hiatt JR, Busuttil RW. Long term patient outcome and quality of life after liver transplantation: analysis of 20 year survivors. *Ann Surg* 2010; 252:652-661.

[36] Schlitt HJ, Loss M, Scherer MN, Becker T, Jauch KW, Nashan B, Schmidt H, Settmacher U, Rogiers X, Neuhaus P, Strassburg C. Current developments in liver transplantation in Germany: MELD-based organ allocation and incentives for transplant centres. *Z Gastroenterol* 2011;49:30-38.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Michael Helbig, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Langzeitergebnisse nach Lebertransplantation: Einfluss von Empfänger- und Spenderfaktoren“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum 22.01.2017

Unterschrift

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Michael Helbig hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Schoening W*, Helbig M*, Buescher N, Andreou A, Schmitz V, Bahra M, Puhl G, Pascher A, Pratschke J, Seehofer D. Eurotransplant donor-risk-index and recipient factors: influence on long-term outcome after liver transplantation - A large single-center experience. Clin Transplant 2016;30(5):508-17.

*geteilte Erstautorenschaft

Untersucht wurde ein Gesamtkollektiv von 2675 Patienten, welche von September 1988 bis Dezember 2012 an der Charité-Campus Virchow Klinikum lebertransplantiert wurden. Für die Datenerhebung wurde einerseits die digitale Datenbank der Klinik für Allgemein-, Visceral und Transplantationschirurgie der Charité genutzt. Dieser Datenbank waren zu entnehmen die Zeitpunkte der Lebertransplantationen, Initialdiagnosen der transplantierten Patienten, der mögliche Todeszeitpunkt und die Todesursache sowie Informationen zu eventuellen Multiorgantransplantationen und Retransplantationen.

Weiterhin war die Sichtung aller 2675 Patientenakten, welche in den Charité eigenen Archiven lagern, nötig und das Einpflegen dieser Daten in eine dieser Promotion zugrunde liegenden Excel basierten Datenbank. Daten, die aus dem Patientenakten entnommen werden mussten waren Größe, Gewicht, Alter, Geschlecht, sowie alle nötigen Laborparameter zur Berechnung des MELD- sowie MDRD-Scores.

Für die Recherche der Spenderinformationen konnte ebenfalls die klinikeigene digitale Datenbank genutzt werden. Zu erfassende Informationen für unsere Analysen waren hierbei Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, sowie alle nötigen Laborparameter zur Berechnung des ETDRI. Zur Vervollständigung dieser Daten, insbesondere zur Sicherung der zur Berechnung des ETDRI nötigen Informationen, war die Sichtung von weiteren 740 Spenderakten nötig.

Aus der von mir erstellten Excel basierten Datenbank erfolgte die Erstellung einer äquivalenten SPSS-Datenbank. Die anschließenden Auswertungen und statistischen Analysen erfolgten nach Vorgaben von Dr. med. Wenzel Schöning selbstständig durch mich, nach kurzer Einarbeitung durch Dr. med. Andreas Andreou und Dr. med. Wenzel Schöning. Sämtliche Tabellen und Diagramme habe ich selbst erstellt. Das Manuskript wurde von mir in Zusammenarbeit mit Dr. med. Wenzel Schöning erstellt. Korrekturen erfolgten durch Dr. med. Wenzel Schöning und Prof. Dr. med. Daniel Seehofer.

Publikation 2:

Schoening W, Helbig M, Buescher N, Andreou A, Bahra M, Schmitz V, Pascher A, Pratschke J, Seehofer D. Gender Matches in Liver Transplant Allocation: Matched and Mismatched Male-Female Donor-Recipient Combinations; Long-term Follow-up of More Than 2000 Patients at a Single Center. Exp Clin Transplant 2016;14(2):184-90.

Untersucht wurde ein Gesamtkollektiv von 2675 Patienten, welche von September 1988 bis Dezember 2012 an der Charité-Campus Virchow Klinikum lebertransplantiert wurden. Für die Datenerhebung wurde einerseits die digitale Datenbank der Klinik für Allgemein-, Visceral und Transplantationschirurgie der Charité genutzt. Dieser

Datenbank waren zu entnehmen die Zeitpunkte der Lebertransplantationen, Initialdiagnosen der transplantierten Patienten, der mögliche Todeszeitpunkt und die Todesursache sowie Informationen zu eventuellen Multiorgantransplantationen und Retransplantationen.

Weiterhin war die Sichtung aller 2675 Patientenakten, welche in den Charité eigenen Archiven lagern, nötig und das Einpflegen dieser Daten in eine dieser Promotion zugrunde liegenden Excel basierten Datenbank. Daten, die aus dem Patientenakten entnommen werden mussten waren Größe, Gewicht, Alter, Geschlecht, sowie alle nötigen Laborparameter zur Berechnung des MELD- sowie MDRD-Scores.

Für die Recherche der Spenderinformationen konnte ebenfalls die klinikeigene digitale Datenbank genutzt werden. Zu erfassende Informationen für unsere Analysen waren hierbei Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, sowie alle nötigen Laborparameter zur Berechnung des ETDRl. Zur Vervollständigung dieser Daten, insbesondere zur Sicherung der zur Berechnung des ETDRl nötigen Informationen, war die Sichtung von weiteren 740 Spenderakten nötig.

Aus der von mir erstellten Excel basierten Datenbank erfolgte die Erstellung einer äquivalenten SPSS-Datenbank. Die anschließenden Auswertungen und statistischen Analysen erfolgten nach Vorgaben von Dr. med. Wenzel Schöning selbstständig durch mich, nach kurzer Einarbeitung durch Dr. med. Andreas Andreou und Dr. med. Wenzel Schöning. Sämtliche Tabellen und Diagramme habe ich selbst erstellt. Das Manuskript wurde von mir in Zusammenarbeit mit Dr. med. Wenzel Schöning erstellt. Korrekturen erfolgten durch Dr. med. Wenzel Schöning und Prof. Dr. med. Daniel Seehofer.

Publikation 3:

Buescher N, Seehofer D, Helbig M, Andreou A, Bahra M, Pascher A, Pratschke J, Schoening W. Evaluating twenty-years of follow-up after orthotopic liver transplantation, best practice for donor-recipient matching: What can we learn from the past era? World J Transplant 2016;6(3):599-607

Untersucht wurde ein Gesamtkollektiv von 313 Patienten, dies entspricht den ersten seit 1988 durchgeführten Lebertransplantationspatienten der Charité´-Campus Virchow Klinikum, welche zum Untersuchungszeitpunkt ein Nachbeobachtungszeitraum von 20 Jahren absolviert hatten.

Zur Erstellung einer Excel basierten Datenbank wurde von mir die Recherche der Spenderinformationen aus der klinikeigenen digitalen Datenbank sowie durch die Sichtung aller Spenderakten der zugrunde liegenden Kohorte, welche in der Charité eigenen Archiven lagern, durchgeführt. Hierbei waren zu erheben Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, sowie alle nötigen Laborparameter zur Berechnung des ETDRl. Nach Erstellung einer SPSS-Datenbank erfolgte selbstständig durch mich und in Zusammenarbeit mit Niklas Büscher nach den Vorgaben von Dr. med. Wenzel Schöning die in der Arbeit angeführten Analysen zum ET-DRI sowie zum BMI. Die dargestellten Tabellen und Diagramme wurden selbstständig durch mich und in Zusammenarbeit mit Niklas Büscher erstellt. Korrekturen erfolgten durch Dr. med. Wenzel Schöning und Prof. Dr. med. Daniel Seehofer. Das Manuskript wurde von mir in Zusammenarbeit mit Niklas Büscher und Dr. med. Wenzel Schöning erstellt. Korrekturen erfolgten durch Dr. med. Wenzel Schöning und Prof. Dr. med. Daniel Seehofer.

Unterschrift des Doktoranden

Schoening W, Helbig M, Buescher N, Andreou A, Schmitz V, Bahra M, Puhl G, Pascher A, Pratschke J, Seehofer D. Eurotransplant donor-risk-index and recipient factors: influence on long-term outcome after liver transplantation - A large single-center experience. *Clin Transplant* 2016;30:508-17.

<http://dx.doi.org/10.1111/ctr.12714>

Schoening W, Helbig M, Buescher N, Andreou A, Schmitz V, Bahra M, Puhl G, Pascher A, Pratschke J, Seehofer D. Eurotransplant donor-risk-index and recipient factors: influence on long-term outcome after liver transplantation - A large single-center experience. *Clin Transplant* 2016;30:508-17.

<http://dx.doi.org/10.1111/ctr.12714>

Schoening W, Helbig M, Buescher N, Andreou A, Schmitz V, Bahra M, Puhl G, Pascher A, Pratschke J, Seehofer D. Eurotransplant donor-risk-index and recipient factors: influence on long-term outcome after liver transplantation - A large single-center experience. Clin Transplant 2016;30:508-17.

<http://dx.doi.org/10.1111/ctr.12714>

Schoening W, Helbig M, Buescher N, Andreou A, Schmitz V, Bahra M, Puhl G, Pascher A, Pratschke J, Seehofer D. Eurotransplant donor-risk-index and recipient factors: influence on long-term outcome after liver transplantation - A large single-center experience. Clin Transplant 2016;30:508-17.

<http://dx.doi.org/10.1111/ctr.12714>

Schoening W, Helbig M, Buescher N, Andreou A, Schmitz V, Bahra M, Puhl G, Pascher A, Pratschke J, Seehofer D. Eurotransplant donor-risk-index and recipient factors: influence on long-term outcome after liver transplantation - A large single-center experience. *Clin Transplant* 2016;30:508-17.

<http://dx.doi.org/10.1111/ctr.12714>

Schoening W, Helbig M, Buescher N, Andreou A, Schmitz V, Bahra M, Puhl G, Pascher A, Pratschke J, Seehofer D. Eurotransplant donor-risk-index and recipient factors: influence on long-term outcome after liver transplantation - A large single-center experience. *Clin Transplant* 2016;30:508-17.

<http://dx.doi.org/10.1111/ctr.12714>

Schoening W, Helbig M, Buescher N, Andreou A, Schmitz V, Bahra M, Puhl G, Pascher A, Pratschke J, Seehofer D. Eurotransplant donor-risk-index and recipient factors: influence on long-term outcome after liver transplantation - A large single-center experience. Clin Transplant 2016;30:508-17.

<http://dx.doi.org/10.1111/ctr.12714>

Schoening W, Helbig M, Buescher N, Andreou A, Schmitz V, Bahra M, Puhl G, Pascher A, Pratschke J, Seehofer D. Eurotransplant donor-risk-index and recipient factors: influence on long-term outcome after liver transplantation - A large single-center experience. Clin Transplant 2016;30:508-17.

<http://dx.doi.org/10.1111/ctr.12714>

Schoening W, Helbig M, Buescher N, Andreou A, Schmitz V, Bahra M, Puhl G, Pascher A, Pratschke J, Seehofer D. Eurotransplant donor-risk-index and recipient factors: influence on long-term outcome after liver transplantation - A large single-center experience. *Clin Transplant* 2016;30:508-17.

<http://dx.doi.org/10.1111/ctr.12714>

Schoening W, Helbig M, Buescher N, Andreou A, Schmitz V, Bahra M, Puhl G, Pascher A, Pratschke J, Seehofer D. Eurotransplant donor-risk-index and recipient factors: influence on long-term outcome after liver transplantation - A large single-center experience. *Clin Transplant* 2016;30:508-17.

<http://dx.doi.org/10.1111/ctr.12714>

Gender Matches in Liver Transplant Allocation: Matched and Mismatched Male-Female Donor-Recipient Combinations; Long-term Follow-up of More Than 2000 Patients at a Single Center

Wenzel N. Schoening,^{1,2} Michael Helbig,¹ Niklas Buescher,¹ Andreas Andreou,¹ Marcus Bahra,¹ Volker Schmitz,¹ Andreas Pascher,¹ Johann Pratschke,¹ Daniel Seehofer¹

Abstract

Objectives: The influence of donor-recipient sex mismatches on long-term graft survival after liver transplant is controversial. In this study, our aim was to characterize the differences in long-term graft outcome after liver transplant in more than 2000 cases with special regard to sex match and mismatch.

Materials and Methods: In this retrospective, single center study of 2144 adult primary liver transplant recipients (median follow-up of 92 months), we analyzed specific long-term graft survival and the effect of different donor and recipient sex combinations (Kaplan-Meier, multivariate regression).

Results: In the 15-year follow-up, female recipients (58.6%) had significantly better graft survival than male recipients did (51.6%, $P = .031$). Matched and mismatched male-female combinations revealed significant differences ($P = .003$): a male donor-female recipient combination showed the best 15-year graft survival (61.1%), and a female donor-male recipient combination showed the worst graft survival (48.6%), whereas male-male (53.3%) and female-female combinations (55.6%) were not significantly different ($P = .967$). Donor age ($P < .0001$), body mass index ($P = .021$), female sex ($P = .015$), Eurotransplant Donor Risk Index > 1.4 ($P < .001$), recipients' age ($P < .0001$), indication for liver transplant ($P < .0001$), and kidney

function ($P = .003$) significantly affected graft survival. In the multivariate analysis model, a Eurotransplant Donor Risk Index > 1.4 and impaired kidney function at liver transplant again emerged as significant negative predictors. Female donors and male recipients showed significantly more unfavorable characteristics concerning long-term graft survival.

Conclusions: The impressive long-term graft survival benefit of male donor-female recipient versus female donor-male recipient and of male donor-female recipient versus matched groups (male-male, female-female) in liver transplant may be caused by significant differences in donor quality and recipient characteristics and may not be related to sex itself.

Key words: Donor-recipient matching, Eurotransplant Donor Risk Index, Gender, Long-term outcome

Introduction

Liver transplant as the standard treatment for end-stage liver disease faces different burdens today versus those shown 2 decades ago. Increasing organ shortage has led to more frequent transplants of extended-criteria donor organs. In the near past, several scores to assess the individual risk of early graft failure have been developed.¹⁻⁴ One of these was suggested by Braat and associates to best fit the donor characteristics and resulting risks in the European transplant region.¹

In addition to various factors that were found to be significant predictors of graft outcome, some studies have revealed that donor-recipient sex mismatch (in particular female donor-male recipient) negatively affects graft survival.⁵⁻⁷ However, other studies have reported either that male-female mismatch had no effect or attributed the outcome difference to other donor factors.^{8,9} Specifically in 1 US registry study of more than 28 000 liver transplants, donor quality, as measured by the Donor Risk Index,¹⁰ was suggested

From the ¹Department of General, Visceral, and Transplantation Surgery, Charité, Campus Virchow Klinikum, Berlin, Germany; and the ²Department of General, Visceral, and Transplantation Surgery, University Hospital of RWTH, Aachen, Germany

Acknowledgements: The authors of this manuscript have no conflicts of interest to disclose and no funding was received for this study. This manuscript is not based on a previous communication to a society or meeting. Authorship is as follows: WS, designed research, analyzed data, and wrote paper; MH, collected and analyzed data; NB, collected and analyzed data; AA, analyzed data and revised paper; MB, performed transplants and revised paper; VS, performed transplants and revised paper; AP, performed transplants and revised paper; JP, performed transplants and revised paper; DS, designed research, performed transplants and revised paper.

Corresponding author: Wenzel Schoening, Abt. f. Allgemein, Visceral, & Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum der RWTH Aachen, Pauwelsstrasse 30, 52074 Aachen, Germany

Phone: +49 241 803 6491 Fax: +49 241 808 2417 E-mail: wschoening@ukaachen.de

Experimental and Clinical Transplantation (2016) 2: 184-190

to be the real cause of inferior graft outcome in female donor-male recipient combinations.⁸

On the other hand, Sanfey concluded the following in a concise review of sex aspects in liver and kidney transplant: "We need to be mindful of these differences in relation to gender-specific diseases, hormonal and immunological differences in designing clinical protocols and treatment pathways to improve outcomes in transplant."¹¹

Most of the few publications on donor-recipient sex mismatch rely on registry data with short follow-up (eg, the above-mentioned United Network for Organ Sharing registry study provides a follow-up of 5 years). Thus, this topic stays controversial, and more observational data are needed. In this study, our aim was to characterize the effect of sex differences on long-term graft survival after liver transplant. This report analyzed more than 2000 cases at a single center with special regard to sex matching and mismatching and sex-specific differences regarding donor quality. A precise analysis of reasons for graft loss according to sex match is also provided.

Materials and Methods

This is a retrospective study of 2144 adult patients who underwent primary orthotopic liver transplant from September 1988 to December 2012 at our center.

Median follow-up was 92 months (range, 0-304 mo), with mean follow-up of 108.3 ± 86.4 months. During the study, 2675 full liver transplants were performed. Of these, the following patients were excluded from analysis: 74 who had combined liver-kidney transplant, 11 who had multiorgan transplant, 294 who required repeat transplants, and 152 who were under 18 years old. Data were obtained from our prospectively collected liver transplant database (missing values were acquired by reviewing patient and/or donor medical records). In some cases, recipient or donors datasets were incomplete concerning the respective analysis and thus excluded. In Table 1 and Table 2, the numbers of patients who were included for the particular analyses are shown. Overall data completeness was > 95% for all analyses except those concerning Eurotransplant Donor Risk Index (81.8%). For the Eurotransplant Donor Risk Index calculation, the missing factor was in 89% of cases the latest gamma-glutamyl transpeptidase measurement of the donor, which is essential for calculating this index.

This study was approved by our Institutional Ethical Review Board.

Recipient characteristics

Recipient male-to-female ratio was 1.61:1 (1324 men, 820 women). At primary liver transplant, mean

Table 1. Recipient Characteristics According to Sex

No. of Men/ No of Women	Data Completeness (%)	Characteristic	Means \pm Standard Deviation or Result (%)		P Value (t test)
			Male Recipient	Female Recipient	
1324/820	(100%/100%)	Age (y)	50.1 \pm 10.4	48.2 \pm 11.8	< .0001
1282/798	(96.8%/97.3%)	Laboratory MELD score	16.9 \pm 8.0	18.4 \pm 9.1	< .0001
1292/795	(97.6%/96.9%)	BMI	25.5 \pm 4.1	24.0 \pm 4.4	< .0001
1294/803	(97.7%/97.9%)	eGFR	91.9 \pm 42.6	80.1 \pm 41.9	< .0001
					P Value (χ^2 text)
1292/795	(97.6%/96.9%)	High BMI (>25)	645 (49.9%)	227 (34.8%)	< .0001
1294/803	(97.7%/97.9%)	MIRF eGFR (30-60 mL/min/1.73 m ²)	184 (14.2%)	154 (19.2%)	.003
1294/803	(97.7%/97.9%)	SIRF eGFR (< 30 mL/min/1.73 m ²)	79 (6.1%)	83 (10.3%)	< .0001
		Indication for LT			
		Hepatitis B virus cirrhosis	145 (11.0%)	33 (4.0%)	< .0001
		Hepatitis C virus cirrhosis	168 (12.7%)	109 (13.3%)	.685
		CD/AIH	119 (9.0%)	202 (24.6%)	< .0001
		HCC	337 (25.5%)	76 (9.3%)	< .0001
		Acute liver failure	38 (2.9%)	79 (9.6%)	< .0001
		Cryptogenic cirrhosis	64 (4.8%)	65 (7.9%)	.003
		Alcohol-induced cirrhosis	359 (27.1%)	150 (18.3%)	< .0001
		Cholangiocarcinoma	29 (2.2%)	21 (2.6%)	.581
		Other	65 (4.9%)	85 (10.4%)	< .0001

Abbreviations: BMI, body mass index; CD/AIH, cholestatic or autoimmune diseases (primary or secondary sclerosing cholangitis, primary or secondary biliary cirrhosis, and autoimmune hepatitis); eGFR, estimated glomerular filtration rate; HCC, hepatocellular carcinoma; MELD, model for end-stage liver disease; MIRF, moderately impaired renal function; Other, all other (rare) indications; SIRF, severely impaired renal function

For almost all described factors, data completeness is > 95%.

Table 2. Donor Characteristics According to Sex

No. of Men/ No. of Women	Data Completeness (%)	Characteristic	Means ± Standard Deviation or Result (%)		P Value (t test)
			Male Donor	Female Donor	
1252/892	(100%/100%)	Age (y)	41.6 ± 17.4	48.1 ± 17.6	< .0001
1242/885	(99.2%/99.2%)	BMI	25.3 ± 8.5	24.8 ± 4.4	.077
1025/729	(81.9%/81.7%)	ET-DRI	1.56 ± 0.42	1.72 ± 0.43	< .0001
					P Value (χ ² test)
1242/885	(99.2%/99.2%)	High BMI (> 25)	467 (37.6%)	356 (40.2%)	.220
1193/821	(95.3%/92.0%)	Cause of death			
		Trauma	465 (39.0%)	154 (18.8%)	< .0001
		Anoxia	98 (8.2%)	71 (8.6%)	.730
		CBVA	600 (50.3%)	564 (68.7%)	< .0001
		Other	30 (2.5%)	32 (3.9%)	.077

Abbreviations: BMI, body mass index; CBVA, cerebrovascular accident; ET-DRI, Eurotransplant Donor Risk Index

For almost all described factors data completeness is > 95%. Data for ET-DRI are missing in 18.1% of male donors and in 18.3% of female donors, mostly because of lacking last gamma-glutamyl transpeptidase value. Cause of death data are missing in 8.0% of female donors.

patient age was 49.9 ± 11.1 years. Mean laboratory Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score was 17.5 ± 8.5 , and median laboratory MELD score was 15 (range, 6-40). Patients were subdivided into several groups according to similar indication for transplant. Overall, alcoholic cirrhosis (23.7%), hepatocellular carcinoma (19.3%; comprising all patients with hepatocellular carcinoma despite the underlying disease), cholestatic or autoimmune diseases (15.0%; including all patients with primary or secondary sclerosing cholangitis, primary or secondary biliary cirrhosis, and autoimmune hepatitis), hepatitis C virus infection (12.9%), and hepatitis B virus infection (8.3%) were the most common indications for liver transplant in our patient cohort. Table 1 displays all recipient characteristics stratified by sex.

Laboratory Model for End-Stage Liver Disease calculation

Laboratory MELD scores were calculated using the pretransplant serum bilirubin level, serum creatinine level, and international normalized ratio according to Kamath and associates.¹² "Quick test" values were converted into the corresponding international normalized ratio using the laboratory's charge number. Serum bilirubin, international normalized ratio, and serum creatinine values < 1.0 (mg/dL) were set to 1.0 to preclude negative scores. Serum creatinine level was capped at 4.0, and laboratory MELD scores were capped at 40.

Donor characteristics

Donor male-to-female ratio was 1.4:1 (1252 men, 892 women). Mean donor age was 44.4 ± 17.9 years, and median donor age was 45 years (range, 9-90 y). Mean

Eurotransplant Donor Risk Index was 1.63 ± 0.43 , with median of 1.58 (range, 1.03-5.65).

According to the German legislation, no donations after cardiac death were performed. Causes of brain death were subdivided into 4 groups according to the main categories in the Eurotransplant Donor Risk Index, with 30.7% of donors with trauma, 8.4% with anoxia, 57.8% with cerebrovascular accident, and 3.1% with other. Table 2 shows the main donor characteristics stratified by sex.

Eurotransplant Donor Risk Index calculation

Calculation of Eurotransplant Donor Risk Index was performed as published by Braat and associates¹ as follows: Eurotransplant Donor Risk Index = $\exp\{0.960[(0.154 \text{ if } 40 \text{ y} \leq \text{age} < 50 \text{ y}) + (0.274 \text{ if } 50 \text{ y} \leq \text{age} < 60 \text{ y}) + (0.424 \text{ if } 60 \text{ y} \leq \text{age} < 70 \text{ y}) + (0.501 \text{ if } 70 \text{ y} \leq \text{age}) + (0.079 \text{ if cause of death is anoxia}) + (0.145 \text{ if cause of death is cerebrovascular accident}) + (0.184 \text{ if cause of death is other}) + (0.411 \text{ if donation is after cardiac death}) + (0.422 \text{ if partial/split}) + (0.105 \text{ if regional share}) + (0.244 \text{ if national share})\} + [0.010 \times (\text{cold ischemia time} - 8 \text{ h})] + 0.06[(\text{latest gamma-glutamyl transpeptidase level (U/L)} - 50)/100] + (0.180 \text{ if rescue offer})$.

For Kaplan-Meier estimates, donors were grouped as high and low Eurotransplant Donor Risk Index (≤ 1.4 and > 1.4), according to previous work¹⁶ of our group indicating this value as a discriminator of long-term graft survival.

Other variables

Overweight (high body mass index) was defined according to the World Health Organization as body mass index ($\text{weight}/\text{height}^2$) above 25. The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)

formula was used to calculate the estimated glomerular filtration rate. An estimated glomerular filtration rate between ≥ 30 and < 60 mL/min/1.73 m² was considered as moderately impaired renal function; rates < 30 mL/min/1.73 m² were defined severely impaired renal function.¹³

Statistical analyses

Continuous data are shown as median and range or mean \pm standard deviation. Graft loss was defined as graft failure and/or patient death. Kaplan-Meier estimates were used to calculate survival curves. Differences in survival curves were compared using log-rank statistics. Multivariate logistic regression modeling with stepwise backward covariate selection was performed to determine the association between different variables and long-term graft survival. Variables that showed a significant effect in univariate analysis ($P < .05$) were entered in the regression models. Parametric data were compared by unpaired *t* test for continuous variables or one-way analysis of variance with post hoc intergroup differences tested by Holm-Sidak. Categorical variables were compared by the χ^2 test. A *P* value $< .05$ was considered statistically significant. All statistical calculations were performed with SPSS software (SPSS: An IBM Company, version 22.0 for Windows, IBM Corporation, Chicago, IL).

Results

Patient and graft survival

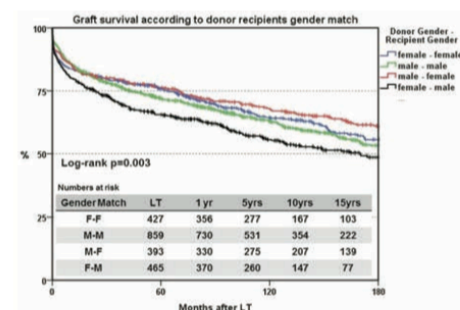
Overall survival at 1, 5, 10, and 15 years was 88.2%, 78.0%, 67.7%, and 59.1% for patients and 83.3%, 72.1%, 62.6%, and 54.4% for grafts. Figure 1A and 1B

show the sex-specific patient and graft survival results. Kaplan-Meier estimates with log-rank statistics revealed significant differences according to the sex of the recipient ($P = .003$ for patients; $P = .031$ for grafts).

Long-term graft survival and matched and mismatched sex combinations

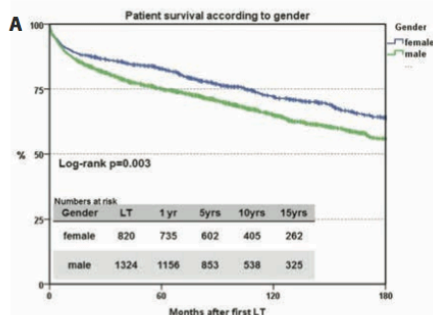
Our matched and mismatched analyses included the following cohorts: 859 male donor to male recipient transplants, 393 male donor to female recipient transplants, 427 female donor to female recipient transplants, and 465 female donor to male recipient transplants. In these 4 groups, Kaplan-Meier estimates revealed a statistically significant difference concerning long-term graft survival ($P = .003$) (Figure 2). Graft survival at 1, 5, 10, and 15 years was best for male donor to female recipient (84.0%, 76.3%, 67.7%, and 61.1%) followed by female donor to female recipient (83.4%, 75.7%, 64.1%, and 55.6%) and male donor to male recipient (85.0%, 71.9%, 63.0%, and 53.3%). Patients in the female donor to male recipient group

Figure 2. Long-term Graft Survival According to Donor-Recipient Pairs

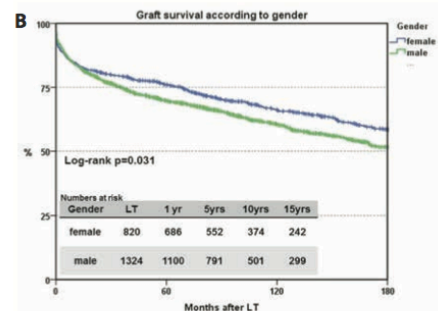


Abbreviations: F, female; LT, liver transplant; M, male

Figure 1. Patient and Graft Survival According to Sex of Recipient



A, Patient survival. B, Graft survival. Abbreviations: LT, liver transplant



had the worst long-term graft survival (79.6%, 65.6%, 55.6%, and 48.6%). Intergroup analyses showed that gender-matched groups (male-male vs female-female) did not differ significantly ($P = .967$) concerning long-term graft survival, whereas female donor to female recipient versus female donor to male recipient ($P = .021$) and male donor to male recipient versus female donor to male recipient ($P = .009$) were significantly different.

Other factors significantly affecting long-term graft survival

Several donor and recipient factors other than sex of donor or recipient proved to affect significantly long-term graft survival. One factor was donor age ($P < .0001$) and recipient age ($P < .0001$), with comparisons made at < 30 years old, 30 to 55 years old, and > 55 years old, which demonstrated a highly significant influence on long-term graft survival. In addition, donor body mass index (with comparisons made at body mass index < 25 , 25-35, and > 35 ; $P = .021$), recipient's impaired kidney function at time of liver transplant (moderately impaired; $P = .003$), and indication for transplant of the recipient ($P < .0001$) were found to be negatively associated with long-term graft survival.

Differences in recipient and donor characteristics according to sex

All examined parameters stratified by recipient sex are shown in Table 1 and by donor sex in Table 2. Male and female recipients differed significantly in almost all examined characteristics. Male recipients were older, had a higher body mass index at transplant, and presented with a higher incidence of being overweight (had higher body mass index). However, female recipients had significantly higher laboratory MELD scores, had a lower estimated glomerular filtration rate, and consecutively also a higher incidence of moderately impaired and severely impaired renal function. Concerning indications for transplant, male recipients had a significantly higher incidence of hepatocellular carcinoma, hepatitis B virus infection, and alcohol-induced cirrhosis, whereas female recipients had significantly higher incidence of cholestatic or autoimmune diseases, acute liver failure, and cryptogenic cirrhosis.

On the other hand, female donors were significantly older (48.1 ± 17.6 y vs 41.6 ± 17.6 y) and

cause of death by cerebrovascular accident was significantly more frequent and death by trauma significantly less often shown. This resulted in a significantly higher Eurotransplant Donor Risk Index score (1.72 ± 0.43 vs 1.56 ± 0.42) compared with male donors.

As shown in Table 3, the Eurotransplant Donor Risk Index scores in the 4 donor-recipient combinations were also significantly different ($P < .001$, analyses of variance). Intergroup analyses again revealed statistically significant differences of Eurotransplant Donor Risk Index score for all combinations ($P \leq .001$) except for the female donor-female recipient versus the female donor-male recipient combination ($P = .836$, post hoc Holm-Sidak analyses).

Table 3. Eurotransplant Donor Risk Index Results According to Sex Donor-Recipient Matched and Mismatched Pairs

Type of Transplant	No. With ET-DRI/Total Number (%)	ET-DRI	P Value (ANOVA)
Male donor to male recipient	726/859 (84.5%)	1.60 ± 0.44	} $< .0001^*$
Male donor to female recipient	299/393 (76.1%)	1.48 ± 0.36	
Female donor to female recipient	356/427 (83.4%)	1.71 ± 0.46	
Female donor to male recipient	373/465 (80.2%)	1.74 ± 0.41	

Abbreviations: ANOVA, analyses of variance; ET-DRI, Eurotransplant Donor Risk Index

*Intergroup differences by Holm-Sidak post hoc analyses: male-male vs female-female ($P = .001$); male-male vs male-female ($P < .0001$); male-male vs female-female ($P < .0001$); male-female vs female-female ($P < .0001$); male-female vs female-male ($P < .0001$), and female-female vs female-male ($P = .836$).

Eurotransplant Donor Risk Index could not be obtained for all donor-recipient pairs. Percentages reflect data completeness regarding ET-DRI in the respective group.

Multivariate analyses

In the multivariate model, Eurotransplant Donor Risk Index > 1.4 ($P < .0001$; hazard ratio of 1.658; 95% confidence interval, 1.403-1.959) and impaired kidney function at liver transplant ($P = .005$; hazard ratio of 1.321; 95% confidence interval, 1.089-1.602) emerged as significant negative predictors of long-term graft survival, whereas the other factors from the univariate analyses were not significantly associated with worse long-term graft survival.

Reasons for graft loss

Table 4 displays the reasons for graft loss according to donor-recipient sex match. Reasons for graft loss were assigned to 13 categories. The most frequent

reason for graft loss (excluding category titled "others," which comprised many different reasons with low frequency) in male-male liver transplant combinations was de novo malignancy, followed by infection and by hepatocellular carcinoma recurrence. In male donor-female recipient liver transplant, infection was most frequent, followed by cardiovascular disease, and then by de novo malignancy. In female donor-female recipient liver transplant, again cardiovascular disease and infection were included in the 3 most frequent reasons for graft loss; however, interestingly, initial nonfunction was the third most frequent reason for graft loss. Finally in the female donor-male recipient liver transplant group cardiovascular disease, followed by infection, and then hepatocellular carcinoma recurrence were the most frequent reasons for graft loss.

Another interesting result is the relatively high incidence of hepatic artery thromboses in the female donor-male recipient group.

Table 4. Reason for Graft Loss According to Donor-Recipient Gender Match

	M-M	M-F	F-F	F-M
HCC recurrence	12.2%	3.1%	2.9%	13.0%
HCV recurrence	5.2%	6.1%	5.7%	5.6%
HBV recurrence	5.4%	0.6%	0.6%	0.9%
Other recurrence	6.5%	9.2%	9.1%	5.1%
INF	5.4%	9.8%	10.9%	5.6%
Infection	14.1%	17.2%	12.6%	14.4%
ITBL	4.6%	3.1%	3.4%	1.9%
De novo malignancy	16.0%	11.7%	8.0%	10.2%
CVD	12.2%	13.5%	16.6%	14.8%
Rejection	0.5%	6.1%	6.9%	0.5%
HAT	2.7%	1.8%	2.9%	10.2%
Others	9.5%	11.7%	14.9%	15.3%
Unknown	5.4%	6.1%	5.7%	2.8%

Abbreviations: CVD, cardio-vascular disease; HAT, hepatic artery thrombosis; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; F, female; INF, initial non-function; ITBL, ischemic type biliary lesion; M, male

Reasons for graft loss according to donor-recipient (D-R) gender-match. Displayed percentages refer to all graft losses in the specific D-R gender-match category. The most frequent causes of graft loss given in bold letters.

Discussion

In the present study, we showed that female donors were significantly older, died significantly more frequently from cerebrovascular causes and less frequent by trauma, and thus had a significantly higher Eurotransplant Donor Risk Index score. Given this and keeping in mind the higher incidence of hepatocellular carcinoma in the male recipient group and the higher incidence of cholestatic or autoimmune diseases (patients with the best achievable long-term outcomes¹⁴) in the female recipients, the finding of

better outcomes in male donor-female recipient versus female donor-male recipient transplants is not surprising. The better long-term graft survival of male donor-female recipient versus male donor-male recipient transplants may be explained by the significantly different indications and their effects on long-term graft (and patient) survival,¹⁴ because the differences in survival curves develop approximately 2 to 3 years after transplant when the early effects of donor quality have faded and the effect of the primary indication for liver transplant becomes more important. This is also supported by the analysis of reasons for graft loss. In male recipients (for both male donor-male recipient and female donor-male recipient combinations), hepatocellular carcinoma recurrence as reason for graft loss was 1 of the 3 most frequent reasons.

Interestingly, in the female donor-male recipient combination, 10.2% of all graft loss was caused by hepatic artery thromboses (compared with < 3 % in all other donor-recipient pairs). Whether the thromboses were caused by technical or immunologic problems cannot be answered by this study; however, this would be of interest for further analyses. If one assumes technical reasons and excludes these cases, the main reasons for graft loss do not change significantly (data not shown). On the other hand, acute or chronic rejection as reason for graft loss was more frequent in female recipients regardless of whether the donor was male or female. This study has some strengths and limitations: Concerning the limitations, this is a single-center retrospective study that spans over many years when organ acceptance and utilization criteria have changed; therefore, some of the significance of the findings may be subject to bias. On the other hand, this is the largest single center study on this topic with the longest follow-up presented so far.

When we reviewed the literature on the studied topic, we found an impressive shortage of available publications. Most of the few papers available are at least 8 to 10 years old. In a more recent published paper by Hibi and associates about prognostic factors of simultaneous liver-kidney transplant, a female donor was identified as negative predictor of graft and patient survival. Unfortunately, no precise explanation was given.¹⁵

The findings of the presented study are different from some previous studies that reported female donor-male recipient mismatch as a significant risk

factor for graft failure. One of the main reasons is that these reports did not consider the multiple other donor risk factors that are included in the Eurotransplant Donor Risk Index or Donor Risk Index.^{6,7} On the other hand, Croome and associates suggested that female donor-male recipient hepatic transplant is associated with statistically significant poorer graft survival than other donor-recipient combinations despite adjustment for donor risks and recipient variables.⁵ In the present study, we attribute the inferior long-term graft survival in female donor-male recipient liver transplant to reduced female donor quality and unfavorable characteristics in male recipients. We thereby reconfirm some of the midterm (5 year) outcome registry data findings of Lai and associates⁸ in a large long-term single-center analysis and additionally provide reason for graft loss data.

In conclusion, it seems that the reason for better graft survival in male donor-female recipient versus female donor-male recipient and male-male and female-female matched liver transplant is not sex of the donor or recipient itself but an accumulation of negative factors. We can only speculate why transplant surgeons and physicians in this retrospective analysis tended to accept organs from female donors that had these negative factors and thus were of worse quality than organs from male donors. One reason might be that the Eurotransplant Donor Risk Index is a relatively new and not yet implemented tool in organ allocation. Further multicenter data should be acquired to elucidate this issue.

References

1. Braat AE, Blok JJ, Putter H, et al. The Eurotransplant donor risk index in liver transplantation: ET-DRI. *Am J Transplant.* 2012;12(10):2789-2796.
2. Dutkowski P, Oberkofler CE, Slankamenac K, et al. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. *Ann Surg.* 2011;254(5):745-753.
3. Ioannou GN. Development and validation of a model predicting graft survival after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006;12(11):1594-1606.
4. Tekin K, Imber CJ, Atli M, et al. A simple scoring system to evaluate the effects of cold ischemia on marginal liver donors. *Transplantation.* 2004;77(3):411-416.
5. Croome KP, Segal D, Hernandez-Alejandro R, Adams PC, Thomson A, Chandok N. Female donor to male recipient gender discordance results in inferior graft survival: a prospective study of 1,042 liver transplants. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014;21(4):269-274.
6. Marino IR, Doyle HR, Aldrighetti L, et al. Effect of donor age and sex on the outcome of liver transplantation. *Hepatology.* 1995;22(6):1754-1762.
7. Rustgi VK, Marino G, Halpern MT, Johnson LB, Umana WO, Tolleris C. Role of gender and race mismatch and graft failure in patients undergoing liver transplantation. *Liver Transpl.* 2002;8(6):514-518.
8. Lai JC, Feng S, Roberts JP, Terrault NA. Gender differences in liver donor quality are predictive of graft loss. *Am J Transplant.* 2011;11(2):296-302.
9. Zeier M, Dohler B, Opelz G, Ritz E. The effect of donor gender on graft survival. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(10):2570-2776.
10. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant.* 2006;6(4):783-790.
11. Sanfey H. Gender-specific issues in liver and kidney failure and transplantation: a review. *J Womens Health (Larchmt).* 2005;14(7):617-626.
12. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001;33(2):464-470.
13. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Int Med.* 2003;139(2):137-147.
14. Schoening WN, Buescher N, Rademacher S, et al. Twenty-year longitudinal follow-up after orthotopic liver transplantation: a single-center experience of 313 consecutive cases. *Am J Transplant.* 2013;13(9):2384-2394.
15. Hibi T, Sageshima J, Molina E, et al. Predisposing factors of diminished survival in simultaneous liver/kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2012;12(11):2966-2973.
16. Schoening W, Helbig M, Buescher N, et al. Eurotransplant Donor-Risk-Index and recipient factors: Influence on long-term outcome after Liver Transplantation. - A large single center experience. *Clin Transplant.* 2016 Feb 8. doi: 10.1111/ctr.12714. [Epub ahead of print].

Retrospective Study

Evaluating twenty-years of follow-up after orthotopic liver transplantation, best practice for donor-recipient matching: What can we learn from the past era?

Niklas Buescher, Daniel Seehofer, Michael Helbig, Andreas Andreou, Marcus Bahra, Andreas Pascher, Johann Pratschke, Wenzel Schoening

Niklas Buescher, Daniel Seehofer, Michael Helbig, Andreas Andreou, Marcus Bahra, Andreas Pascher, Johann Pratschke, Wenzel Schoening, Department of General, Visceral and Transplantation Surgery, Charité, Campus Virchow Klinikum, 13465 Berlin, Germany

Wenzel Schoening, Department of General, Visceral and Transplantation Surgery, University Hospital, 52074 Aachen, Germany

Author contributions: Buescher N collected and analyzed data and wrote and revised paper; Seehofer D designed research, analyzed data and revised paper; Helbig M collected and analyzed data; Andreou A analyzed data and revised paper; Bahra M revised paper; Pascher A revised paper; Pratschke J revised paper; Schoening W designed research, analyzed data, wrote and revised paper.

Institutional review board statement: This study was reviewed and approved by the Ethics Committee of the Charité, University Hospital, Campus Virchow Klinikum, Berlin, Germany

Informed consent statement: Patients were not required to give informed consent to the study because the analysis used anonymous clinical data that were obtained after each patient agreed to treatment by written consent.

Conflict-of-interest statement: We have no financial relationships to disclose.

Data sharing statement: No additional data are available.

Open-Access: This article is an open-access article which was selected by an in-house editor and fully peer-reviewed by external reviewers. It is distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and

the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Manuscript source: Unsolicited manuscript

Correspondence to: Dr. Wenzel Schoening, MED, Department of General, Visceral and Transplantation Surgery, University Hospital, Universitätsklinikum der RWTH Aachen, 52074 Aachen, Germany. wschoening@ukaachen.de
Telephone: +49-241-8089501
Fax: +49-241-8082417

Received: March 13, 2016
Peer-review started: March 17, 2016
First decision: April 18, 2016
Revised: July 4, 2016
Accepted: July 29, 2016
Article in press: August 1, 2016
Published online: September 24, 2016

Abstract

AIM

To characterize major determinants of 20-year survival after liver transplantation (LT).

METHODS

This longitudinal single-institution study includes 313 consecutive patients who received a LT between 1988 and 1992. Pretransplant clinical characteristics and laboratory values were assessed and compared between 20-year survivors and non-survivors. Particular attention was paid to the Model for End-Stage Liver Disease (labMELD)-score and the Eurotransplant Donor Risk Index (ET-DRI) to unravel their impact on 20-year survival after LT.

RESULTS

Twenty-year survivors were significantly younger (44 *vs* 50 years, $P = 0.001$), more likely to be female (49% *vs* 36%, $P = 0.03$) and less likely to be obese at the time of LT (19% *vs* 32%, $P = 0.011$). Mean labMELD-score ($P = 0.156$), rate of high-urgency LT ($P = 0.210$), cold-ischemia time ($P = 0.994$), rate of retransplantation ($P = 0.12$) and average donor age (28 *vs* 33 years, $P = 0.099$) were not statistically different. The mean estimated glomerular filtration rate was higher among survivors ($P = 0.007$). ET-DRI > 1.4 ($P = 0.020$) and donor age ≥ 30 years ($P < 0.022$) had significant influence on 20-year survival. The overall survival was not significantly impacted by labMELD-score categories ($P = 0.263$).

CONCLUSION

LT offers excellent long-term results in case of optimal donor and recipient conditions. However, mainly due to the current organ shortage, these ideal circumstances are rarely given; thus algorithms for donor-recipient matching need to be refined, in order to enable a maximum benefit for the recipients of high quality as well as marginal organs.

Key words: Liver transplantation; Long-term outcome; Ideal recipient; Recipient characteristics; Donor-recipient matching

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Core tip: We compare characteristics of 20-year survivors and non-survivors after liver transplantation. The lab model for end-stage liver disease-score seems not to be an adequate tool for predicting long-term (20 years) outcome. The Eurotransplant Donor Risk Index (ET-DRI) has a significant impact on long-term survival. While close to 60% of patients that received a donor organ with an ET-DRI < 1.2 survived for 20 years and longer, only less than 40% of the patients with an ET-DRI > 1.4 survived the same number of years. Only about 20% survivors had overweight before transplantation, compared to about 33% non-survivors. The mean estimated glomerular filtration rate was higher among survivors.

Buescher N, Seehofer D, Helbig M, Andreou A, Bahra M, Pascher A, Pratschke J, Schoening W. Evaluating twenty-years of follow-up after orthotopic liver transplantation, best practice for donor-recipient matching: What can we learn from the past era? *World J Transplant* 2016; 6(3): 599-607 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/2220-3230/full/v6/i3/599.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.5500/wjt.v6.i3.599>

INTRODUCTION

Over the last three decades, liver transplantation (LT) has become the standard therapeutic treatment for

patients with terminal liver failure^[1-4]. Short- and long-term results have improved, resulting in dramatic prolongation of recipients' life expectancy^[5]. Surgical techniques, pharmaceutical regimens, and intensive care management were continuously refined^[6,7]. Equally as important, LT centers have gained invaluable experience regarding the long-term management of LT patients^[3,4,8]. Many obstacles resulting in patient and graft loss have been identified, and means to overcome them have been developed. This has led to a broad increase in the number of potential LT recipients^[9].

However, with growing waiting lists and an increasing number of LT-centers, the LT community is now facing the issue of fair organ allocation. The limited amount of donor organs led to the implementation of different liver allocation policies^[10,11] and a more liberal acceptance of extended criteria donor (ECD) organs^[12,13]. The implementation of Model for end-stage liver disease (MELD) allocation in 2006 within the Eurotransplant area has reduced waiting list mortality to about 10%^[14], but has also increased the one-year mortality in many European centers, *e.g.*, at our center from 8.2% to about 17.4%^[15]. Donor-recipient-matching has become crucial to achieving reasonable one year mortality^[16] and acceptable waiting list mortality, especially when allocating marginal organs to progressively sicker recipients.

With this study, we aim to evaluate the influence of pretransplant labMELD and Eurotransplant Donor Risk Index (ET-DRI) on the long-term survival of a cohort of LT-recipients. Furthermore, we compared the pretransplant characteristics of recipients who survived ≥ 20 years after their LT to those who died within the 20-year observation period.

MATERIALS AND METHODS

Study design

A longitudinal single-institution study was performed to characterize 20-year LT survivors. Institutional Review Board approval was obtained for this study.

Patients

The cohort has been described previously^[17]. Indications for primary transplants are presented in Table 1. Patients were divided into groups with regards to their underlying disease: Cholestatic/autoimmune comprises all patients with primary ($n = 19$) or secondary ($n = 3$) sclerosing cholangitis, primary ($n = 29$) or secondary ($n = 1$) biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis ($n = 12$). The group hepatobiliary malignancy includes all cases of hepatocellular carcinomas (HCC, $n = 27$), cholangiocarcinomas ($n = 5$) as well as Klatskin tumors ($n = 4$), while virus-related cirrhosis includes all patients with hepatitis B ($n = 47$), hepatitis C ($n = 32$), hepatitis B and C ($n = 3$) and hepatitis B and D ($n = 10$) virus cirrhosis. Overall, virus-related cirrhosis (29.4%), cholestatic/autoimmune liver disease (20.4%), alcoholic cirrhosis (16.0%), hepatobiliary malignancy (11.5%), cryptogenic cirrhosis (9.3%) and acute liver failure

Table 1 Indications of primary liver transplant

	All patients n = 313 (100%)	20-yr survivors n = 157 (50%)	20-yr non-survivors n = 141 (45%)	Ratio ¹	Lost n = 15 (5%)
Virus-related cirrhosis	92 (29.40%)	46 (29.30%)	39 (27.70%)	1.18	7
Hepatitis B	47 (15.00%)	26 (16.60%)	19 (13.50%)		
Hepatitis C	32 (10.20%)	13 (8.30%)	17 (12.10%)		
Hepatitis B and D	10 (3.20%)	5 (3.20%)	2 (1.40%)		
Hepatitis B and C	3 (1.00%)	2 (1.30%)	1 (0.70%)		
Cholestatic/autoimmune	64 (20.40%)	38 (24.20%)	20 (14.20%)	1.90	6
Alcoholic cirrhosis	50 (16.00%)	23 (14.60%)	27 (19.10%)	0.85	
Hepatobiliary malignancy	36 (11.50%)	7 (4.50%)	28 (19.90%)	0.25	1
HCC	27 (8.60%)	6 (3.80%)	20 (14.20%)		
CCC	5 (1.60%)	0 (0.00%)	5 (3.50%)		
Klatskin tumor	4 (1.30%)	1 (0.60%)	3 (2.10%)		
Cryptogenic cirrhosis	29 (9.30%)	15 (9.60%)	13 (9.20%)	1.15	1
Acute liver failure	23 (7.30%)	16 (10.20%)	7 (5.00%)	2.29	
Others	19 (6.10%)	13 (8.30%)	6 (4.30%)	2.20	

¹ratio of survivors/non-survivors in the respective indication category. HCC: Hepatocellular carcinomas; CCC: Cholangiocellular carcinoma.

(7.3%) were the most common indications for primary LT. Of the twenty-seven HCC patients, seven did not fall under the later defined Milan criteria.

Characteristics of donors and recipients are depicted in Table 2. In summary, the cohort consists of 313 consecutive patients who received a primary LT at the Charité, Campus Virchow-Klinikum, between 1988 and 1992. During the twenty-year follow-up those patients received a total of 365 livers including 54 retransplantations (46 first retransplantations). There were 178 male and 135 female recipients. At the date of primary LT, median patient age was 47 (14-66) years including two patients who were minors at the age of 14 and 16, while median donor age was 30 (9-64) years. Mean labMELD-Score was 18.6 ± 7.6 and mean ET-DRI was 1.35 ± 0.2.

Patients were observed until their death, loss to follow-up, or graft loss. Data were censored at time of patients' death, loss to follow-up, graft loss or at 20 years after transplantation, respectively. A graft survival analysis was performed in which labMELD-scores, pre-transplant laboratory values (median 0 d before LT, range 0-84 d), clinical characteristics and ET-DRI were evaluated for the primary LT as well as for the primary graft, in order to compare characteristics of 20 year-survivors and non-survivors.

MELD-score calculations

LabMELD-scores were retrospectively calculated using the pretransplant serum bilirubin level, serum creatinine

Table 2 Pretransplant characteristics

	All patients n = 313	20-yr survivors n = 157	20-yr non-survivors n = 141	P
Recipients				
Age (yr)	47 (14-66)	44 (14-66)	50 (25-65)	0.001
Age < 18, n (%)	2 (0.6)	2 (1.3)	0 (0)	0.06
Age > 55, n (%)	57 (18)	19 (12)	36 (26)	0.03
Gender, n (%) female	135 (43)	77 (49)	51 (36)	0.03
labMELD-score	18.6 (± 7.6)	19.4 (± 8.3)	18.1 (± 7.0)	0.156
Urgent LT, n (%)	23 (7)	15 (10)	8 (6)	0.21
BMI (kg/m ²)	23.0 ± 3.3	22.7 ± 3.0	23.5 ± 3.7	0.037
HBMI, n (%)	78 (25%)	30 (19%)	45 (32%)	0.011
HLIP, n (%)	45 (14%)	20 (15%)	23 (19%)	0.376
Donors				
Donor age (yr)	30 (9-64)	28 (14-64)	33 (9-60)	0.099
ET-DRI	1.35 (± 0.2)	1.32 (± 0.2)	1.37 (± 0.2)	0.121
Transplant				
Cold ischemia time, h	10.6 (± 4)	10.6 (± 4)	10.7 (± 4)	0.994
Retransplantation, n (%)	46 (15)	18 (11)	25 (18)	0.12
Liver function				
tBili	8.1 ± 11.9	9.0 ± 12.6	7.7 ± 11.6	0.363
AST	115 ± 460	124 ± 486	111 ± 454	0.82
ALT	102 ± 233	102 ± 177	108 ± 286	0.849
INR	1.76 ± 0.8	1.82 ± 0.8	1.7 ± 0.8	0.226
Clinical characteristics				
Systolic BP (mmHg)	120 ± 20	119 ± 20	122 ± 21	0.34
Diastolic BP (mmHg)	71 ± 11	71 ± 12	72 ± 11	0.353
Laboratory parameters				
Glucose (mg/dL)	120 ± 58	116 ± 46	126 ± 70	0.174
Cholesterol (mg/dL)	134 ± 72	129 ± 55	138 ± 86	0.311
Triglycerides (mg/dL)	95 ± 67	91 ± 56	100 ± 80	0.326
Creatinine (mg/dL)	1.0 ± 0.8	1.06 ± 1.0	0.95 ± 0.4	0.247
eGFR (mL/min per 1.73 m ²)	98 ± 59	106 ± 70	88 ± 39	0.007

ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase; HLIP: hyperlipidemia; HBMI: Overweight; MELD: Model for end-stage liver disease; ET-DRI: Eurotransplant donor-risk-index; INR: International normalized ratio.

level, and INR according to Kamath *et al.*¹⁸.

Given Quick values were converted into INR with the help of the corresponding batch numbers. Serum bilirubin, INR, or serum creatinine values of less than 1.0 were set to 1.0 to preclude negative scores. Serum creatinine level was capped at 4.0. MELD-scores were capped at 40. We were able to retrieve MELD-scores for 308 patients. For the compilation of Kaplan-Meier curves, recipients were grouped into three different categories: MELD ≤ 15 (n = 126), MELD = 16-25 (n = 134) and MELD > 25 (n = 48).

ET-DRI calculations

The ET-DRI was assessed using the required donor and transplant factors according to Braat *et al.*¹⁹.

We were able to calculate the corresponding ET-DRI for 179 patients (57%). For the remaining donors the latest GGT level was unknown, which is an essential factor for ET-DRI calculation. Ninety-four of these recipients were 20-year survivors, 85 were non-survivors. For Kaplan-Meier estimates, the grafts were divided into three groups: ET-DRI < 1.21 (n = 54), 1.21-1.40 (n = 61) and > 1.4 (n = 64).

Laboratory parameters

Laboratory parameters were obtained after a fasting period of at least 12 h and included serum levels of total cholesterol, triglycerides, creatinine, Quick-value, total bilirubin (tBili), aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and glucose.

Variables

Overweight (HBMI) was defined as body-mass-index (BMI = weight/height²) above 25. Blood cholesterol levels of more than 200 mg/dL, triglyceride levels above 175 mg/dL, or statin treatment were considered "hyperlipidemia" (HLIP). The MDRD-formula was used to estimate glomerular filtration rate (eGFR). An eGFR < 60 mL/min per 1.73 m² was considered moderately impaired renal function (MIRF), while rates < 30 mL/min per 1.73 m² were defined as severely impaired renal function (SIRF)^[20].

Statistical analysis

Categorical variables were compared by the χ^2 test and summarized as percentages and frequencies. Continuous variables were compared using unpaired *t* test and summarized as median and range, or mean \pm SD. A *P* value of less than 0.05 was interpreted as statistically significant. Kaplan-Meier estimates were used to calculate survival curves. Differences in survival curves were compared using log-rank statistics. All calculations were done using the SPSS software package (version 22.0 for Windows, SPSS Inc., Chicago, IL).

RESULTS

After a median follow-up of 233 mo (0-260), 157 patients were alive (141 with complete sets of data, 16 with incomplete sets of data) and 141 had died (27 patients within 6 mo after LT) while 15 patients were lost to follow-up 99 to 243 mo after LT.

Recipients' characteristics

Table 1 depicts the distribution of primary indication for LT among survivors and non-survivors. The most common indications among survivors were virus-related cirrhosis (29.3%), cholestatic/autoimmune liver disease (24.2%), and alcoholic cirrhosis (14.6%), while among non-survivors virus-related cirrhosis (27.7%), hepatobiliary malignancy (19.9%) and alcoholic cirrhosis were the most frequent. The ratio of survivors/non-survivors was lowest for hepatobiliary malignancies (0.25) and highest for cholestatic/autoimmune liver disease (1.90) and acute liver failure (2.29).

As shown in Table 2, median age of 20-year-survivors and non-survivors was 44 (14-66) and 50 (25-65) years, respectively (*P* = 0.001). Both minors (primary indication PSC and ALF) were alive after twenty years of follow-up. The group of non-survivors includes significantly more LT recipients over the age of 55 (26% compared

to 12% of the survivors, *P* = 0.03) while the group of survivors has a significantly larger amount of female recipients (49% compared to 36% of the non-survivors, *P* = 0.03). Mean BMI for survivors and non-survivors was 22.7 \pm 3.0 and 23.5 \pm 3.7 kg/m², respectively (*P* = 0.037). There were no significant differences for survivors and non-survivors regarding pretransplant labMELD-score (19.4 \pm 8.3 and 18.1 \pm 7.0, *P* = 0.156), rate of high-urgent LT (10% and 6%, *P* = 0.210), cold-ischemia time (10.6 \pm 4 and 10.7 \pm 4 h, *P* = 0.994) and rate of retransplantation (11% and 18%, *P* = 0.12).

Donors' characteristics

Among survivors, median donor age was 28 years (14-64) compared to a median donor age of 33 years (9-60) among non-survivors (*P* = 0.099). Mean ET-DRI for survivors and non-survivors was 1.32 \pm 0.2 and 1.37 \pm 0.2, respectively (*P* = 0.121).

Patient and graft survival

The overall actuarial patient survival rates at 1, 10 and 20 years were 88.4%, 72.7% and 52.5%, respectively. The overall graft survival rates were 83.7%, 64.7% and 46.6% after 1, 10 and 20 years, respectively.

Liver function tests

None of the liver function tests that were compared showed a statistically significant difference between survivors and non-survivors (Table 2). Prior to LT, mean total bilirubin was 9.0 \pm 12.6 mg/dL for survivors and 7.7 \pm 11.6 mg/dL for non-survivors (*P* = 0.363). Mean aspartate aminotransferase was 124 \pm 486 U/L for survivors and 111 \pm 454 U/L for non-survivors (*P* = 0.820). Mean pretransplant alanine aminotransferase was 102 \pm 177 U/L for survivors and 108 \pm 286 U/L for non-survivors (*P* = 0.849).

Clinical and laboratory parameters

Systolic BP and diastolic BP were not significantly different between survivors and non-survivors. 20-year survivors' mean blood glucose was 116 \pm 46 mg/dL compared to 126 \pm 70 mg/dL among non-survivors (*P* = 0.174). Cholesterol (129 \pm 55 and 138 \pm 86, *P* = 0.311) and triglycerides (91 \pm 56 and 100 \pm 80, *P* = 0.326) values did not differ significantly between survivors and non-survivors. Regarding the renal function, mean eGFR of 106 \pm 70 mL/min per 1.73 m² in survivors was significantly higher than mean eGFR of 88 \pm 39 mL/min per 1.73 m² in non-survivors (*P* = 0.007). Detailed data are presented in Table 2, where the percentages relate to the amount of patients with complete data in the specific category.

Nineteen percent of the twenty-year survivors had HBMI before transplantation, while 32% of the non-survivors had HBMI (*P* = 0.016). Comparing survivors and non-survivors, prevalence of HLIP (15% and 19%, *P* = 0.407), MIRF (20% and 21%, *P* = 0.886) and SIRF (5% and 3%, *P* = 0.547) did not show a significant

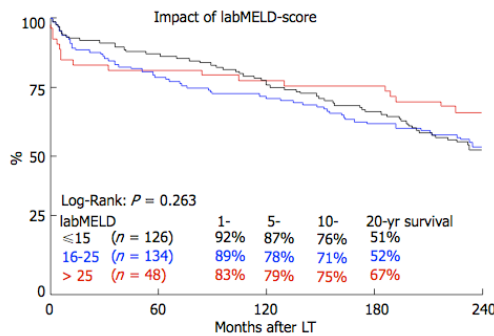


Figure 1 The impact of lab model for end-stage liver disease categories on 20 year survival. MELD: Model for end-stage liver disease; LT: Liver transplantation.

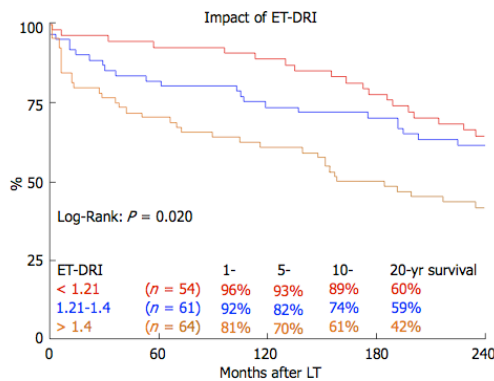


Figure 2 The impact of eurotransplant donor risk index categories on 20 year survival. LT: Liver transplantation; ET-DRI: Eurotransplant donor-risk-index.

difference.

To further analyze the impact of renal function, patients were split up into separate groups, based on their eGFR before transplantation (Table 3). Eighty percent of the survivors and 79% of the non-survivors had an eGFR > 60 ($P = 0.860$), pointing to normal renal function. The groups that comprise eGFR values of 60 to 69 and 70 to 79 contain significantly more non-survivors than survivors (20.0% and 15.7% compared to 6.5% and 6.5%, $P = 0.001$ and $P = 0.011$, respectively), while 30.3% of the survivors had an eGFR > 120 compared to 20.0% of the non-survivors ($P = 0.042$).

A subgroup analysis was performed to assess the underlying diseases among those patients who later developed MIRF and SIRF. The most common indications for primary LT among patients with MIRF at 20 years after LT ($n = 85$) were virus-related cirrhosis ($n = 32$), CD/AIH ($n = 18$) and alcoholic liver disease ($n = 15$). Among patients who later developed SIRF ($n = 10$), the most common primary indications were CD/AIH ($n = 4$), virus-related cirrhosis ($n = 3$) and

	20-yr survivors <i>n</i> = 155	20-yr non-survivors <i>n</i> = 140	<i>P</i>
eGFR > 60	126 (80%)	112 (79%)	0.860
MIRF	31 (20%)	29 (21%)	0.879
SIRF	7 (4.5%)	4 (2.9%)	0.453
eGFR 30-39	10 (6.5%)	5 (3.6%)	0.261
eGFR 40-49	8 (5.2%)	7 (5.0%)	0.950
eGFR 50-59	8 (5.2%)	13 (9.3%)	0.169
eGFR 60-69	10 (6.5%)	28 (20%)	0.001
eGFR 70-79	10 (6.5%)	22 (15.7%)	0.011
eGFR 80-89	22 (14.2%)	13 (9.3%)	0.193
eGFR 90-99	16 (10.3%)	14 (10.0%)	0.927
eGFR 100-109	15 (9.7%)	9 (6.4%)	0.308
eGFR 110-119	10 (6.5%)	7 (5.0%)	0.593
eGFR > 120	47 (30.3%)	28 (20.0%)	0.042

LT: Liver transplantation; eGFR: Estimated glomerular filtration rate; MIRF: Moderately impaired renal function; SIRF: Severely impaired renal function.

polycystic liver disease ($n = 2$).

Kaplan-Meier estimates

As shown in Figure 1, the overall survival at 1, 5, 10 and 20 years for the three different groups of labMELD-Scores, was 92.1%, 86.5%, 76.2 % and 51.3% for group 1 (labMELD ≤ 15), 88.8%, 77.6%, 70.9% and 51.9% for group 2 (labMELD = 16-25) and 83.3%, 79.2%, 75.0% and 66.7% for group 3 (labMELD > 25). The 20-year survival did not differ significantly ($P = 0.263$). This was also true for 0.5- ($P = 0.226$), 1- ($P = 0.293$), 5- ($P = 0.293$), 10- ($P = 0.522$) and 15-year ($P = 0.241$) survival. Survival of recipients with labMELD > 25 was not significantly worse compared to all others at 6 mo after LT, ($P = 0.095$), also not at 1-year ($P = 0.158$), 5-year ($P = 0.704$) and 10-year ($P = 0.726$). At 15-year ($P = 0.143$) and 20-year ($P = 0.107$), recipients with MELD > 25 showed better overall survival, but this difference was not statistically significant.

Long-term survival was significantly influenced by ET-DRI ($P = 0.020$, Figure 2). Comparing only two groups, ET-DRI ≤ 1.4 and >1.4, the survival outcome showed a significant difference as well ($P = 0.011$) (data not shown). Looking at the donor age separately (< vs ≥ 30 years), we also found a significant impact on long-term survival as shown in Figure 3 ($P < 0.014$). A more detailed analysis of donor and recipient age based on a recipient age of < and ≥ 55 years and a donor age of < vs ≥ 30 years revealed a highly significant impact on long term outcome in the comparison of these four categories ($P < 0.0001$, Figure 4).

In a sub-analysis of patients with the best long-term survival¹⁷ (CD/AIH and ALF) the effect of donor quality (ET-DRI) was even more pronounced: Transplanting an ET-DRI < 1.21 organ resulted in an 20 year survival of 79% compared to 39% for an ET-DRI > 1.4 organ (Figure 5).

Figure 6 shows the impact of the BMI on the long-term outcome after LT. Patients without pretransplant

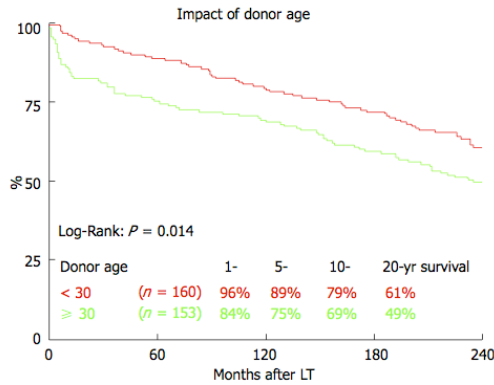


Figure 3 The impact of donor age on 20-year survival. LT: Liver transplantation.

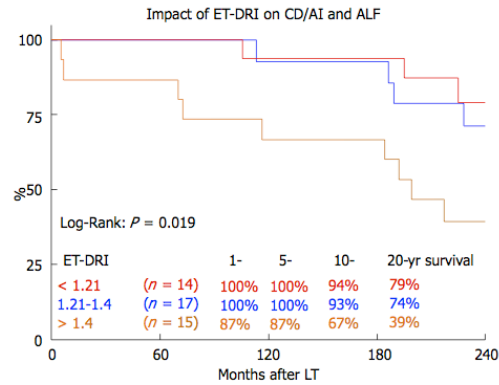


Figure 5 The impact of eurotransplant donor risk index categories on 20-year survival of recipients with cholestatic diseases, autoimmune hepatitis and acute liver failure. LT: Liver transplantation; ET-DRI: Eurotransplant donor-risk-index.

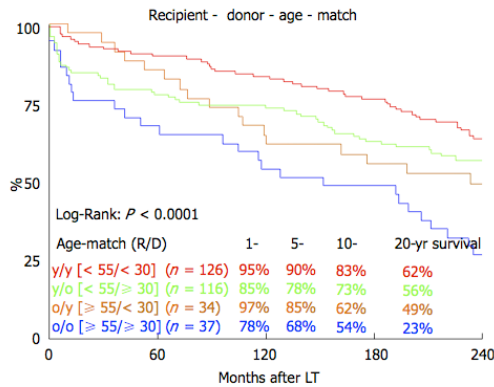


Figure 4 The influence of recipient-donor age match on 20-year survival. LT: Liver transplantation.

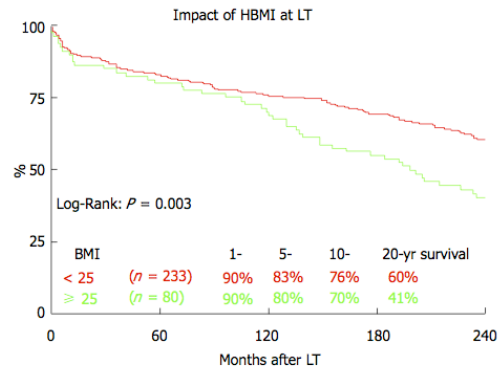


Figure 6 The impact of overweight (overweight, body-mass-index > 25) at time of liver transplantation on 20-year survival. LT: Liver transplantation; HBMI: High body mass index (> 25).

HBMI (< 25) showed significantly better overall 20-year survival (60.4% vs 40.6%, $P = 0.003$). HBMI did not significantly impact 1 year (90.0% vs 90.6%, $P = 0.703$), 5 year (80.0% vs 82.8%, $P = 0.471$) or 10 year (70.0% vs 75.5%, $P = 0.191$) survival.

Presence of MIRF and SIRF before transplantation did not significantly influence the overall 20-year survival ($P = 0.936$ and 0.387 , respectively) (data not shown).

Causes of death

As we have previously published^[17], the most common causes of death overall were recurrence of primary disease (21.3%), infection (20.6%) and *de-novo* malignancy (19.9%). While recurrent disease was most common in the first decade after LT, followed by infection and *de novo* malignancy, *de novo* malignancy was the most common cause of death during the second decade after LT, followed by infection and cardiovascular events. Recurrence of primary disease

was especially common in patients with hepatobiliary malignancy and virus-related cirrhosis. Among the *de-novo* malignancies, squamous-cell carcinomas were most common. Pneumonia and sepsis were the most common infections.

DISCUSSION

Recently, our center published the first European single-institution 20-year survival data and the most promising long-term outcomes worldwide to this point^[17]. More than half of our cohort survived for two decades after LT. With the present study, we aimed to compare the characteristics of 20-year survivors and 20-year non-survivors in order to characterize those patients who achieved outstanding long-term survival.

Not surprisingly, on average 20-year survivors were significantly younger and predominantly female. Pre-

vious studies have also found that survival for female recipients is slightly higher compared to male recipients. The prevalence of cardiovascular risk factors, as well as cardiovascular events, is higher in male long-term survivors, which may explain this finding^[17,21].

The Kaplan-Meier analyses of the long-term survival in this cohort show that the greatest disparity in outcome based on ET-DRI categories (Figure 2) seems to occur within the first year after LT; after this there is little divergence in the Kaplan-Meier curves according to donor risk. Thus, after the short-term post-transplant period has passed, the underlying disease and further recipient characteristics seem to play a more important role than the initial graft quality. Long-term outcome studies, such as this one, are valuable in identifying such recipient characteristics. One example is the fact that in our cohort, presence of HBMI does not become a significant prognostic factor until 10 years after LT.

As far as the distribution of primary indications for LT goes, we found that hepatobiliary malignancies had a particularly low survival rate^[17]. In this cohort, the ratio of survivors/non-survivors for patients with hepatobiliary malignancy was 0.25; several patients in this group presented at an advanced stage. Due to the high prevalence of recurrent disease among patients with HCC far beyond the Milan criteria^[22] and advanced cholangiocellular carcinomas^[23], they are no longer eligible for LT. The European Liver Transplant Registry states 20-year patient survival rates of 27% for primary liver tumors, which make up for 14% of the total indications for LT^[24]. On the other hand, patients with autoimmune and cholestatic liver disease (ratio 1.9) as well as patients with acute liver failure (ratio 2.29), made up a significant part of the 20-year survivors, which is in line with the findings of the European Liver Transplant Registry, which lists 20-year patient survival rates of 44% for cholestatic disease, 55% for autoimmune liver disease and 47% for acute hepatic failure, which make up for a total of 21% of all indications^[24].

Unexpectedly, the labMELD-score did not significantly influence 20-year survival in our cohort. Our study supports the findings of previous studies^[25] showing that the labMELD score is particularly relevant during the first couple years after LT. LabMELD categories showed a strong trend regarding the differences in 1-year survival, even if not statistically significant. After ten years, these differences evened out. Most surprisingly, after 20-years, recipients with labMELD > 25 showed the best overall survival. Even though the labMELD-score is able to predict waiting list mortality, it does not seem to be an adequate tool for predicting long-term outcome and thus survival benefit^[26]. With a mean labMELD-score of 18.6, the patients in our cohort can be considered relatively healthy compared to German patients receiving transplants in the current era, with an average matchMELD of 34^[14]. Also, the mean ET-DRI of 1.35 suggests excellent donor organ quality. In summary excellent overall conditions for transplantation, which

are hardly realized under the current LT conditions. This makes it difficult to interpret the impact of our data on the era of MELD-allocation with ECD organs. The MELD-score has contributed to reduce the waiting list mortality^[27] and decrease the waiting time for LT^[28]. However, there are several weaknesses: Interlaboratory variability of creatinine, bilirubin and INR causes a lack of objectivity^[29,30]. Secondly, the score does not adequately represent the necessity for LT for many indications, making it necessary to assign priority-based extra-points, which have seen a rather arbitrary up- and down-regulation^[31,32]. Most importantly, the MELD score neglects all donor characteristics in the allocation process whatsoever. Therefore, organ allocation according to a MELD-based policy is not true donor-recipient matching at all. Our findings suggest that, depending on the quality of a given donor organ, the underlying disease, the recipients' age and many other factors, a similar MELD value may result in very different long-term outcomes.

Another unexpected finding was the lack of significant impact of an impaired renal function prior to transplantation on long-term survival. The significant difference in mean eGFR between survivors and non-survivors (106 ± 70 mL/min per 1.73 m^2 vs 88 ± 39 mL/min per 1.73 m^2 , respectively, $P = 0.007$) is most likely due to the large amount of survivors with eGFR > 120 mL/min per 1.73 m^2 (30% vs 20%) and the fact that the MDRD-formula does not adequately represent the renal function for patients without impairment^[33]. In our previous publication mentioned above, we showed that a moderately or severely impaired renal function at 6 mo after LT was an independent risk factor for long-term survival in this cohort^[17]. However, in this study, neither patients with pretransplant MIRF nor those with SIRF showed significantly lower overall survival. This is contrary to what other authors have described^[34-36]. What was striking was the high number of non-survivors that had an eGFR that was just above 60, making these patients barely off the limit for an impaired renal function. Possibly, a number of non-survivors were pushed into renal impairment just after their LT. Ojo *et al.*^[36] found that the 5-year incidence of SIRF after LT was 18.1%, resulting in a 4.55-fold increased risk of death and Sanchez *et al.*^[35] described that the lower the initial GFR after LT, the earlier renal failure develops within the next 5 years, emphasizing the importance of a well-controlled post-transplant renal function.

Only about one in five survivors had HBMI before transplantation, compared to every third non-survivor ($P = 0.011$). Obese patients with terminal liver failure are not only at increased risk for perioperative morbidity and mortality^[37], but also for experiencing cardiovascular events^[38], which make up for a major proportion of deaths after LT^[3,17,39].

We found a significant impact of ET-DRI on long-term survival. While close to 60% of patients that received a donor organ with an ET-DRI < 1.2 survived for two

decades and longer, only less than 40% of the patients with an ET-DRI > 1.4 survived for twenty years. In recent years, more than 60% of all LT donor organs in Germany have an ET-DRI of > 1.5^[14], a number that is likely to increase even more with decreasing rates of organ donation. The impact of donor age by itself, which is one of the factors of the ET-DRI, on long-term survival was also significant. Regarding the recipient-donor age match it seems that "older" livers may be suitable for younger recipients, but the benefit of younger organs for elderly recipients evens out 10 years after transplant.

Schaubel *et al.*^[40] described that regardless of the organ quality, higher labMELD recipients have a significant survival benefit from LT, whereas lower labMELD candidates who receive higher ET-DRI organs demonstrate higher mortality and no significant survival benefit. According to that particular study, 2000 life-years could be saved per year if benefit-based allocation was implemented.

Our data suggest that the ideal LT recipient is a young woman with acute liver failure or CD/AIH, who has a BMI < 25, a normal kidney function and no dyslipidemia. Such a patient would benefit the most from a donor organ < 30 years old with an ET-DRI of < 1.2. Since this combination of characteristics may hardly be found in recent years, it is even more important to match a specific donor organ to an adequate recipient, based on benefit-based allocation.

COMMENTS

Background

With major improvements in outcomes after liver transplantation and growing experience regarding transplant management, both the indications for liver transplantation (LT) and donor criteria have been expanded over the years. Shortage of donor organs has led to changes in liver allocation policies and the use of marginal organs.

Research frontiers

Very long-term outcome data (20 years) after LT are scarce. In the presented cohort the best 20-year survival published ever so far was described. This retrospective analysis focuses on donor and recipient characteristics of survivors and non-survivors to elucidate factors that may be predictive of long-term survival.

Innovations and breakthroughs

Several factors influencing long-term survival after liver transplantation could be identified. It seems that "older" livers may be suitable for younger recipients, but the benefit of younger organs for elderly recipients evens out 10 years after transplant. The labMELD score seems not to be an adequate tool in prediction of long term survival. HBMI becomes predictive only ten years after transplant. A high number of non-survivors had an estimated glomerular-filtration-rate that was just above 60, making these recipients barely off the limit for an impaired renal function. Possibly, a number of non-survivors were pushed into renal impairment just after their LT. Immunosuppressive regimens should take this into account and may be adapted accordingly.

Applications

This study gives valuable insights in donor-recipient matching, when trying to achieve excellent long-term outcome, especially when allocating marginal organs to progressively sicker recipients.

Terminology

ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase; BP: Blood pressure; COD: Cause of death; DCD: Donation after cardiac death; ECD: Extended-criteria donor; ET-DRI: Eurotransplant Donor Risk Index; eGFR: Estimated glomerular-filtration-rate; HBMI: Overweight; HLIP: Hyperlipidemia; HCC: Hepatocellular carcinoma; INR: International normalized ratio; LT: Liver transplantation; MELD: Model for end-stage liver disease; MIRF: Moderately impaired renal function; SIRF: Severely impaired renal function; tBili: Total bilirubin.

Peer-review

This retrospective study concerning characteristics of more than 20 years survivors after LT is very interesting and useful.

REFERENCES

- 1 Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963; **117**: 659-676 [PMID: 14100514]
- 2 Jain A, Reyes J, Kashyap R, Dodson SF, Demetris AJ, Ruppert K, Abu-Elmagd K, Marsh W, Madariaga J, Mazariegos G, Geller D, Bonham CA, Gayowski T, Cacciarelli T, Fontes P, Starzl TE, Fung JJ. Long-term survival after liver transplantation in 4,000 consecutive patients at a single center. *Ann Surg* 2000; **232**: 490-500 [PMID: 10998647 DOI: 10.1097/0000658-20010000-00004]
- 3 Busuttil RW, Farmer DG, Yersiz H, Hiatt JR, McDiarmid SV, Goldstein LI, Saab S, Han S, Durazo F, Weaver M, Cao C, Chen T, Lipshutz GS, Holt C, Gordon S, Gornbein J, Amersi F, Ghobrial RM. Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-center experience. *Ann Surg* 2005; **241**: 905-916; discussion 916-918 [PMID: 15912040 DOI: 10.1097/01.sla.0000164077.77912.98]
- 4 Agopian VG, Petrowsky H, Kaldas FM, Zarrinpar A, Farmer DG, Yersiz H, Holt C, Harlander-Locke M, Hong JC, Rana AR, Venick R, McDiarmid SV, Goldstein LI, Durazo F, Saab S, Han S, Xia V, Hiatt JR, Busuttil RW. The evolution of liver transplantation during 3 decades: analysis of 5347 consecutive liver transplants at a single center. *Ann Surg* 2013; **258**: 409-421 [PMID: 24022434 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182a15db4]
- 5 Åberg F, Isoniemi H, Höckerstedt K. Long-term results of liver transplantation. *Scand J Surg* 2011; **100**: 14-21 [PMID: 21482501]
- 6 Busuttil RW, Lake JR. Role of tacrolimus in the evolution of liver transplantation. *Transplantation* 2004; **77**: S44-S51 [PMID: 15201686 DOI: 10.1097/01.TP.0000126927.49589.3F]
- 7 Burroughs AK, Sabin CA, Rolles K, Delvart V, Karam V, Buckels J, O'Grady JG, Castaing D, Klempnauer J, Jamieson N, Neuhaus P, Lerut J, de Ville de Goyet J, Pollard S, Salizzoni M, Rogiers X, Muhlbacher F, Garcia Valdecasas JC, Broelsch C, Jaech D, Berenguer J, Gonzalez EM, Adam R. 3-month and 12-month mortality after first liver transplant in adults in Europe: predictive models for outcome. *Lancet* 2006; **367**: 225-232 [PMID: 16427491 DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68033-1]
- 8 Pfitzmann R, Nüssler NC, Hippler-Benseidit M, Neuhaus R, Neuhaus P. Long-term results after liver transplantation. *Transpl Int* 2008; **21**: 234-246 [PMID: 18031464 DOI: 10.1111/j.1432-2277.2007.00596.x]
- 9 Oosterlee AR. Eurotransplant, Annual Report, Leiden, 2011. Available from: URL: http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=ar_2011.pdf
- 10 Ioannou GN, Perkins JD, Carithers RL. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: impact of the MELD allocation system and predictors of survival. *Gastroenterology* 2008; **134**: 1342-1351 [PMID: 18471511 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.02.013]
- 11 Dutkowski P, Oberkofler CE, Slankamenac K, Puhon MA, Schadde E, Müllhaupt B, Geier A, Clavien PA. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. *Ann Surg* 2011; **254**: 745-753; discussion 753 [PMID: 22042468 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182365081]

- 12 **Dutkowski P**, Schlegel A, Slankamenac K, Oberkofler CE, Adam R, Burroughs AK, Schadde E, Müllhaupt B, Clavien PA. The use of fatty liver grafts in modern allocation systems: risk assessment by the balance of risk (BAR) score. *Ann Surg* 2012; **256**: 861-868; discussion 868-869 [PMID: 23095632 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318272dea2]
- 13 **McCormack L**, Dutkowski P, El-Badry AM, Clavien PA. Liver transplantation using fatty livers: always feasible? *J Hepatol* 2011; **54**: 1055-1062 [PMID: 21145846 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.11.004]
- 14 **Schlitt HJ**, Loss M, Scherer MN, Becker T, Jauch KW, Nashan B, Schmidt H, Settmacher U, Rogiers X, Neuhaus P, Strassburg C. Current developments in liver transplantation in Germany: MELD-based organ allocation and incentives for transplant centres. *Z Gastroenterol* 2011; **49**: 30-38 [PMID: 21225535 DOI: 10.1055/s-0029-1245946]
- 15 **Seehofer D**, Schönning W, Neuhaus P. [Deceased donor liver transplantation]. *Chirurg* 2013; **84**: 391-397 [PMID: 23576123 DOI: 10.1007/s00104-012-2413-8]
- 16 **Bahra M**, Neuhaus P. Liver transplantation in the high MELD era: a fair chance for everyone? *Langenbecks Arch Surg* 2011; **396**: 461-465 [PMID: 21384189 DOI: 10.1007/s00423-011-0766-y]
- 17 **Schoening WN**, Buescher N, Rademacher S, Andreou A, Kuehn S, Neuhaus R, Guckelberger O, Puhl G, Seehofer D, Neuhaus P. Twenty-year longitudinal follow-up after orthotopic liver transplantation: a single-center experience of 313 consecutive cases. *Am J Transplant* 2013; **13**: 2384-2394 [PMID: 23915357 DOI: 10.1111/ajt.12384]
- 18 **Kamath PS**, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; **33**: 464-470 [PMID: 11172350 DOI: 10.1053/jhep.2001.22172]
- 19 **Braat AE**, Blok JJ, Putter H, Adam R, Burroughs AK, Rahmel AO, Porte RJ, Rogiers X, Ringers J. The Eurotransplant donor risk index in liver transplantation: ET-DRI. *Am J Transplant* 2012; **12**: 2789-2796 [PMID: 22823098 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04195.x]
- 20 **Levey AS**, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; **139**: 137-147 [PMID: 12859163 DOI: 10.7326/0003-4819-139-2-200307150-00013]
- 21 **Guckelberger O**, Byram A, Klupp J, Neumann UP, Glanemann M, Stockmann M, Neuhaus R, Neuhaus P. Coronary event rates in liver transplant recipients reflect the increased prevalence of cardiovascular risk-factors. *Transpl Int* 2005; **18**: 967-974 [PMID: 16008748 DOI: 10.1111/j.1432-2277.2005.00174.x]
- 22 **Molmenti EP**, Klintmalm GB. Liver transplantation in association with hepatocellular carcinoma: an update of the International Tumor Registry. *Liver Transpl* 2002; **8**: 736-748 [PMID: 12200772 DOI: 10.1053/jlts.2002.34879]
- 23 **Pascher A**, Jonas S, Neuhaus P. Intrahepatic cholangiocarcinoma: indication for transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003; **10**: 282-287 [PMID: 14598146 DOI: 10.1007/s00534-002-0731-9]
- 24 **Adam R**, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, Castaing D, Neuhaus P, Jamieson N, Salizzoni M, Pollard S, Lerut J, Paul A, Garcia-Valdecasas JC, Rodríguez FS, Burroughs A. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol* 2012; **57**: 675-688 [PMID: 22609307 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.015]
- 25 **Onaca NN**, Levy MF, Sanchez EQ, Chinnakotla S, Fasola CG, Thomas MJ, Weinstein JS, Murray NG, Goldstein RM, Klintmalm GB. A correlation between the pretransplantation MELD score and mortality in the first two years after liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; **9**: 117-123 [PMID: 12548503 DOI: 10.1053/jlts.2003.50027]
- 26 **Desai NM**, Mange KC, Crawford MD, Abt PL, Frank AM, Markmann JW, Velidedeoglu E, Chapman WC, Markmann JF. Predicting outcome after liver transplantation: utility of the model for end-stage liver disease and a newly derived discrimination function. *Transplantation* 2004; **77**: 99-106 [PMID: 14724442 DOI: 10.1097/01.TP.0000101009.91516.FC]
- 27 **Brown RS**, Lake JR. The survival impact of liver transplantation in the MELD era, and the future for organ allocation and distribution. *Am J Transplant* 2005; **5**: 203-204 [PMID: 15643978 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.00769.x]
- 28 **Freeman RB**. Model for end-stage liver disease (MELD) for liver allocation: a 5-year score card. *Hepatology* 2008; **47**: 1052-1057 [PMID: 18161047 DOI: 10.1002/hep.22135]
- 29 **Francoz C**, Prié D, Abdelrazek W, Moreau R, Mandot A, Belghiti J, Valla D, Durand F. Inaccuracies of creatinine and creatinine-based equations in candidates for liver transplantation with low creatinine: impact on the model for end-stage liver disease score. *Liver Transpl* 2010; **16**: 1169-1177 [PMID: 20879015 DOI: 10.1002/lt.22128]
- 30 **Cholongitas E**, Marelli L, Kerry A, Senzolo M, Goodier DW, Nair D, Thomas M, Patch D, Burroughs AK. Different methods of creatinine measurement significantly affect MELD scores. *Liver Transpl* 2007; **13**: 523-529 [PMID: 17323365 DOI: 10.1002/lt.20994]
- 31 **Argo CK**, Stukenborg GJ, Schmitt TM, Kumer SC, Berg CL, Northrup PG. Regional variability in symptom-based MELD exceptions: a response to organ shortage? *Am J Transplant* 2011; **11**: 2353-2361 [PMID: 22029544 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03738.x]
- 32 **Washburn K**. Model for End Stage Liver Disease and hepatocellular carcinoma: a moving target. *Transplant Rev (Orlando)* 2010; **24**: 11-17 [PMID: 19942101 DOI: 10.1016/j.trre.2009.10.002]
- 33 **Rule AD**, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004; **141**: 929-937 [PMID: 15611490 DOI: 10.7326/0003-4819-141-12-200412210-00009]
- 34 **Nair S**, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 2002; **35**: 1179-1185 [PMID: 11981768 DOI: 10.1053/jhep.2002.33160]
- 35 **Sanchez EQ**, Melton LB, Chinnakotla S, Randall HB, McKenna GJ, Ruiz R, Onaca N, Levy MF, Goldstein RM, Klintmalm GB. Predicting renal failure after liver transplantation from measured glomerular filtration rate: review of up to 15 years of follow-up. *Transplantation* 2010; **89**: 232-235 [PMID: 20098288 DOI: 10.1097/TP.0b013e3181c42ff9]
- 36 **Ojo AO**, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, Arndorfer J, Christensen L, Merion RM. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003; **349**: 931-940 [PMID: 12954741 DOI: 10.1056/NEJMoa021744]
- 37 **Flancbaum L**, Choban PS. Surgical implications of obesity. *Annu Rev Med* 1998; **49**: 215-234 [PMID: 9509260 DOI: 10.1146/annurev.med.49.1.215]
- 38 **Laryea M**, Watt KD, Molinari M, Walsh MJ, McAlister VC, Marotta PJ, Nashan B, Peltekian KM. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with major vascular events. *Liver Transpl* 2007; **13**: 1109-1114 [PMID: 17663411 DOI: 10.1002/lt.21126]
- 39 **Duffy JP**, Kao K, Ko CY, Farmer DG, McDiarmid SV, Hong JC, Venick RS, Feist S, Goldstein L, Saab S, Hiatt JR, Busuttill RW. Long-term patient outcome and quality of life after liver transplantation: analysis of 20-year survivors. *Ann Surg* 2010; **252**: 652-661 [PMID: 20881772 DOI: 10.1097/sla.0b013e3181f5f23a]
- 40 **Schaubel DE**, Guidinger MK, Biggins SW, Kalbfleisch JD, Pomfret EA, Sharma P, Merion RM. Survival benefit-based deceased-donor liver allocation. *Am J Transplant* 2009; **9**: 970-981 [PMID: 19341419 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02571.x]

P- Reviewer: Mizuno S, Morioka D, Pandey CK, Qin JM
S- Editor: Qiu S L- Editor: A E- Editor: Wu HL



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

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

Vollständige Publikationsliste

Schoening W*, **Helbig M***, Buescher N, Andreou A, Schmitz V, Bahra M, Puhl G, Pascher A, Pratschke J, Seehofer D. Eurotransplant donor-risk-index and recipient factors: influence on long-term outcome after liver transplantation - A large single-center experience. Clin Transplant 2016;30(5):508-17.

*geteilte Erstautorenschaft

Schoening W, **Helbig M**, Buescher N, Andreou A, Bahra M, Schmitz V, Pascher A, Pratschke J, Seehofer D. Gender Matches in Liver Transplant Allocation: Matched and Mismatched Male-Female Donor-Recipient Combinations; Long-term Follow-up of More Than 2000 Patients at a Single Center. Exp Clin Transplant 2016;14(2):184-90.

Buescher N, Seehofer D, **Helbig M**, Andreou A, Bahra M, Pascher A, Pratschke J, Schoening W. Evaluating twenty-years of follow-up after orthotopic liver transplantation, best practice for donor-recipient matching: What can we learn from the past era? World J Transplant 2016;6(3):599-607.

Schoening W, Buescher N, Neidel N, **Helbig M**, Andreou A, Pascher A, Bahra M, Pratschke J, Seehofer D. Cerebrovascular events in 20 years of follow-up after liver transplantation: an underestimated issue? Clin Transplant. 2016 Jul 22. doi: 10.1111/ctr.12819.

Schoening W, Feige I, Schubert T, Olschewski P, Buescher N, **Helbig M**, Schmitz V, Neuhaus P, Pratschke J, Puhl G. Iloprost donor treatment reduces ischemia-reperfusion injury in an isolated extracorporeal pig liver perfusion model. Exp Clin Transplant. 2015 Feb;13(1):51-61.

Danksagung

Mein größter Dank gilt meinem Betreuer Dr. med. Wenzel Schöning, der mir während der gesamten Arbeit stets mit grenzenloser Leidenschaft, wissenschaftlich wie menschlich, in Rat und Tat zur Seite stand. Ein jahrelanger gemeinsamer, freundschaftlicher und erfolgreicher Weg liegt hinter uns, ohne seine Hilfe wäre dies nicht möglich gewesen.

Besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Daniel Seehofer für die Überlassung des spannenden Themas und seine engagierte Betreuung.

Meinen Eltern, Ina und Frank Helbig, meinen Großeltern, Helga und Heinz Christochowitz gebührt größter Dank für Ihre grenzenlose Liebe, Geduld und Rücksicht.

Meiner Lebensgefährtin Carolin Rau möchte ich an dieser Stelle ganz besonders danken, ihre Liebe und ihr Rückhalt bestärkten mich in dieser Arbeit.