

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II,  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. Julia Mayerle

**Analyse der Lebertransplantationen von 2002-2015 bei akut oder chronisch  
HBV-infizierten Patienten am Klinikum Großhadern**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Stefanie Brendel,  
geb. Arndt  
aus  
Augsburg

2020

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Norbert Grüner

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Sebastian Pratschke

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Bijan Raziorrouh

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 12.11.2020

**Analyse der Lebertransplantationen von 2002-  
2015 bei akut oder chronisch HBV-infizierten  
Patienten am Klinikum Großhadern**

Stefanie Arndt

meiner Familie

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Aktuelle Lage der Lebertransplantation.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Hepatitis-B-Infektion .....</b>	<b>3</b>
1.2.1 Grundlagen.....	3
1.2.2 Verlaufsformen einer HBV-Infektion.....	4
<b>2 Zielsetzung .....</b>	<b>8</b>
<b>3 Material und Methoden .....</b>	<b>9</b>
<b>3.1 Einteilung und Definition der Patientengruppen.....</b>	<b>9</b>
<b>3.2 Methoden der Datenerhebung, Darstellung und Auswertung.....</b>	<b>11</b>
<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>17</b>
<b>4.1 Gesamtkollektiv Klinikum Großhadern .....</b>	<b>17</b>
<b>4.2 Patientencharakteristika.....</b>	<b>19</b>
4.2.1 Hepatitis-B-assoziiertes akutes Leberversagen .....	20
4.2.2 Chronische Hepatitis-B-Infektion / Hepatitis-D-Infektion / HCC .....	21
4.2.3 Medikamentös-toxisch assoziiertes akutes Leberversagen.....	23
<b>4.3 Relevante Parameter bei Lebertransplantation .....</b>	<b>24</b>
4.3.1 Scoring-Systeme bei Listung zur Lebertransplantation .....	24
4.3.2 Wartezeit .....	25
4.3.3 Spender- und Empfängercharakteristika.....	26
4.3.4 Postoperative Komplikationen .....	28
4.3.5 Re-Transplantationen .....	30
4.3.6 Todesfälle.....	31
4.3.7 Langzeitüberleben .....	33
<b>4.4 Laborchemische Parameter .....</b>	<b>35</b>

4.4.1	Vergleich der Laborparameter der Patientengruppen im Zeitraum vor und nach LTx.....	35
4.4.2	Subgruppenanalyse der Laborparameter der Patienten mit akutem Leberversagen bei fulminanter HBV-Infektion.....	41
4.4.3	Individuelle Darstellung der Laborparameter der Patienten mit Listung zur LTx bei akutem Leberversagen bei fulminanter HBV-Infektion.....	50
<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>53</b>
<b>5.1</b>	<b>Diskussion des ausgewählten Patientenkollektivs .....</b>	<b>53</b>
5.1.1	HBV-Infektion und Lebertransplantation .....	53
5.1.2	Lebertransplantation bei akutem Leberversagen .....	54
5.1.3	HBV-spezifische Einflussgrößen bei akutem Leberversagen .....	55
<b>5.2</b>	<b>Diskussion der Methodik.....</b>	<b>59</b>
<b>5.3</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse .....</b>	<b>61</b>
5.3.1	HBV-assoziiertes akutes Leberversagen: Prävalenz am Klinikum Großhadern im internationalen Vergleich.....	61
5.3.2	Scoring-Systeme bei akutem Leberversagen.....	62
5.3.3	Chronische HBV-Infektion (einschließlich HDV-Infektion und HCC).....	66
5.3.4	Wartezeit .....	68
5.3.5	Postoperative Komplikationen .....	69
5.3.6	Auswirkungen einer Re-Transplantation .....	70
5.3.7	Todesursachen und Überleben nach Transplantation.....	71
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>74</b>
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>X</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>XVIII</b>
	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AASLD	<i>engl.:</i> American Association for the Study of the Liver
AFP	$\alpha$ -Fetoprotein
ALT	Alanin-Aminotransferase (= GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase)
ALV	akutes Leberversagen
Anti-HBc	Antikörper gegen Hepatitis-B-Core-Antigen
AST	Aspartat-Aminotransferase (= GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase)
CMV	Cytomegalie-Virus
CPI	clinical prognostic indicators
CRP	C-reaktives Protein
DIC	<i>engl.:</i> disseminated intravascular coagulation
D-MELD	Donor-MELD
DNA	<i>engl.:</i> deoxyribonucleic acid
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
EASL	<i>engl.:</i> European Association for the Study of the Liver
ET	Eurotransplant
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (=AST: Aspartat-Aminotransferase)
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase (=ALT: Alanin-Aminotransferase)
HB	Hepatitis B
HBe-Antigen	HB-envelope-Antigen
HBsAg	Hepatitis-B-Surface-Antigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDV	Hepatitis-D-Virus

HE	Hepatische Enzephalopathie
HLA	<i>engl.</i> : human leukocyte antigen
HU-Listung	<i>engl.</i> : high-urgency-Listung
IgM	Immunglobulin M
IL-6	Interleukin-6
INR	<i>engl.</i> : International Normalized Ratio
ITBL	<i>engl.</i> : ischemic type biliary lesions
LDH	Laktatdehydrogenase
LTx	Lebertransplantation
MELD	<i>engl.</i> : Model for Endstage Liver Disease
MMF	Mycophenolatmofetil
PCR	<i>engl.</i> : polymerase chain reaction
Re-LTx	erneute Lebertransplantation
SBP	spontan bakterielle Peritonitis
Tx	Transplantation
WHO	<i>engl.</i> : World Health Organisation

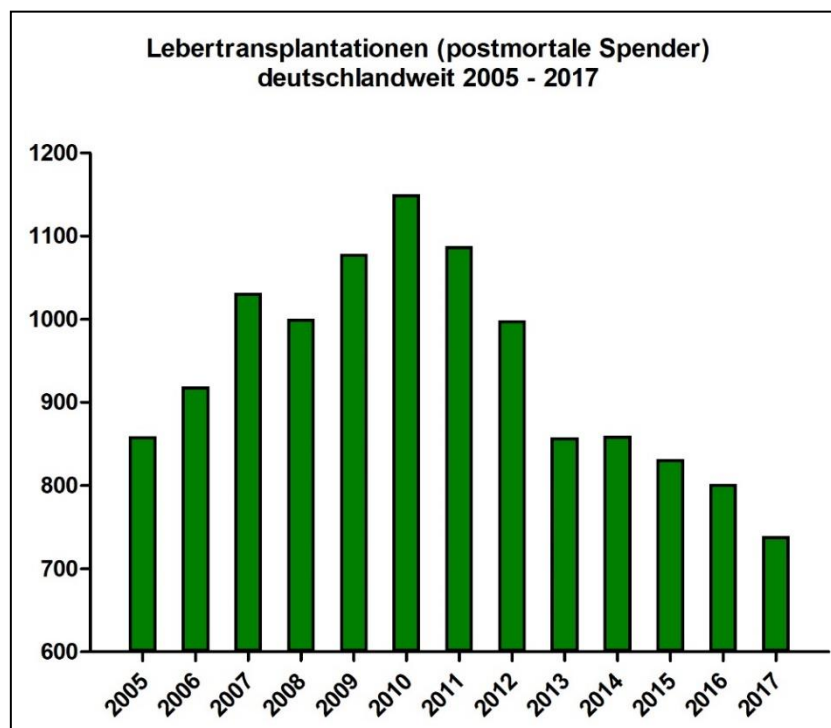


# 1 Einleitung

## 1.1 Aktuelle Lage der Lebertransplantation

Seit der ersten erfolgreichen Lebertransplantation (LTx) im Jahre 1967 an der University of Colorado [1] wurden in Deutschland 24561 Lebern transplantiert (Stichtag 15.01.2018) [2]. Der gesamte Ablauf einer LTx ist durch das Transplantationsgesetz geregelt [2]. Im Vorfeld einer LTx gelten verschiedene Scoring-Systeme: Für Patienten in akut lebensbedrohlichen Situationen (z.B. akutes Leber- / Transplantatversagen) existiert die high-urgency-Listung (HU-Listung) [3]. Zur Einschätzung der Dringlichkeit bei chronischen Lebererkrankungen wird der MELD-Score aus Serumkreatinin, Serumbilirubin und INR berechnet [4].

In Deutschland existieren aktuell 22 Transplantationszentren, an denen Lebertransplantationen durchgeführt werden (Stand 15.01.2018) [2] [5]. Das Transplantationszentrum des Klinikums Großhadern, welches die Patienten der vorliegenden Arbeit betreut, gehört zu den größten Transplantationszentren Deutschlands [6]. Abbildung 1 stellt die Anzahl der jährlich in Deutschland durchgeführten LTx dar. Seit 2010 ist eine Abnahme der LTx zu verzeichnen.



**Abbildung 1:** Anzahl der in Deutschland durchgeführten Lebertransplantationen, postmortale Spender, Zeitraum 2005-2017. Kombinationstransplantationen

ausgenommen. (Quelle: Eurotransplant Statistics Report Library [7] [8] [9], eigene Darstellung, Beginn x-Achse bei 600). 2005: 859 LTx. 2006: 919 LTx. 2007: 1032 LTx. 2008: 1001 LTx. 2009: 1079 LTx. 2010: 1150 LTx. 2011: 1088 LTx. 2012: 999 LTx. 2013: 858 LTx. 2014: 860 LTx. 2015: 832 LTx. 2016: 802 LTx. 2017: 739 LTx.

Dies hängt mit der Abnahme der Spenderzahlen zusammen; allein zwischen 2010 und 2013 ging die Anzahl der postmortalen Organspender um ein Drittel zurück (1296 Spender im Jahr 2010 versus 876 Spender im Jahr 2013) [10] [11]. Mit 2098 Patienten auf der Warteliste zur Leber-Tx (Stichtag 31.12.2017) [2] besteht weiterhin ein deutlicher Unterschied zwischen Organ-Angebot und – Nachfrage. Vor dem Hintergrund der aktuellen Organknappheit erscheinen Auswahlkriterien für Spender und Empfänger sowie Indikatoren für die Notwendigkeit und den optimalen LTx-Zeitpunkt umso wichtiger.

Die häufigste Indikation zur LTx stellt die Leberzirrhose bei zugrunde liegender Hepatitis-C- und Hepatitis-B-Infektion oder bei Alkoholabusus dar [12]. Weitere Indikationen zur LTx sind Leberzirrhosen anderer Ätiologie, Krebserkrankungen der Leber, genetische, metabolische und cholestatische Lebererkrankungen sowie das akute Leberversagen [3].

Insbesondere in Bezug auf die HBV-Infektion als LTx-Indikation fand in den letzten Jahrzehnten ein Wandel statt. Zu Beginn der Neunziger-Jahre galt eine HBV-Infektion aufgrund der hohen Re-Infektionsrate der Spenderleber (bis 80 %) als Kontraindikation zur LTx [13]. Seit Verfügbarkeit von HBV-Immunglobulin sowie wirksamen antiviralen Medikamenten stellt eine HBV-Infektion heutzutage eine zwar seltener gewordene Indikation dar, weist jedoch sehr gute Langzeit-Ergebnisse auf (5-Jahres-Überleben  $\geq 80\%$ , Re-Infektionsrate in 5 Jahren  $< 5\%$ ) [13] [14]. Laut Roche et al. werden 5-10 % aller orthotopen LTx aufgrund einer chronischen oder fulminanten HBV-Infektion durchgeführt [15]. Generell gelten die folgenden HBV-assoziierten Erkrankungen als Indikation zur LTx:

- Dekompensierte Leberzirrhose,
- Hepatozelluläres Karzinom,
- Akutes Leberversagen [16].

Eine Analyse der Daten des *European Liver Transplant Registry* ergab einen Anteil an HBV-assoziierten LTx von 9,8 % (Zeitraum Januar 2007 bis Juni 2017) [17]. Hierbei lag der Anteil an HBV-assoziierten HCC-Erkrankungen konstant bei ca. 3,5 %, während der Anteil an LTx aufgrund einer dekompensierten Leberzirrhose bei HBV signifikant abnahm (7,7 % erstes Semester 2014 versus

5,4 % erstes Semester 2017) [17]. Dies ist auf die generell abnehmende Prävalenz der chronischen HBV-Infektion zurückzuführen, sowie auf eine bessere Kontrolle der hepatischen Dekompensation durch Verfügbarkeit effektiver antiviraler Medikamente [16].

Nach LTx steht eine adäquate Immunsuppression im Vordergrund. Das Standardschema am Klinikum Großhadern besteht aus einem Calcineurin-Inhibitor (zumeist Tacrolimus, alternativ Ciclosporin) und Prednisolon [18]. Bei Niereninsuffizienz erfolgt eine Dreifach-Kombination aus Steroiden, Mycophenolatmofetil (MMF) und low-dose Tacrolimus [18]. Außerdem erfolgt eine medikamentöse Prophylaxe mittels Antibiotika, antiviraler und fungizider Substanzen [19]. Im Falle einer LTx bei zugrunde liegender Hepatitis-B-Infektion erhält der Patient Hepatitis-B-Immunglobulin in Kombination mit einem Nukleos(t)id-Analogon, um eine Reinfektion des Transplantats zu verhindern [19] [20].

Als häufigste Komplikationen bei Durchführung einer LTx gelten laut Müller et al.:

- Abstoßungsreaktion,
- Infektionen / Sepsis aufgrund der Immunsuppression,
- Postoperatives Transplantatversagen,
- Reinfektion des Transplantats bei LTx-Indikation HBV- / HCV-Infektion,
- Tumorrezidiv bei maligner Indikation [19].

## **1.2 Hepatitis-B-Infektion**

### **1.2.1 Grundlagen**

Nach Angaben der WHO zählt die Hepatitis-B-Infektion zu den weltweit häufigsten Infektionskrankheiten [21]. 240 Millionen Menschen sind chronisch infiziert [22]. Besonders hoch ist die Prävalenz mit 8 – 20 % in Asien und Afrika [23] [24]. Schätzungen zufolge versterben 600.000 bis 1 Million Menschen pro Jahr an den Folgen einer Hepatitis-B-Infektion [21]. Innerhalb Europas variiert die Prävalenz der chronischen HBV-Infektion zwischen 0,1 % in Nordeuropa und beispielsweise 7 % in der Türkei [21] [25]. In Deutschland liegt die Prävalenz laut Robert-Koch-Institut bei 0,3 % [21].

Bei dem Hepatitis-B-Virus (HBV) handelt es sich um ein DNA-Virus mit hoher Wirtsspezifität für den Menschen [26]. Es gehört zur Familie der Hepadnaviridae

und wurde im Jahr 1970 entdeckt [21]. Die virale Replikation findet in den Hepatozyten statt, ohne diese zu schädigen [21].

Die Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus erfolgt parenteral. Mögliche Infektionsquellen sind Blut, Blutprodukte und Körperflüssigkeiten. In Ländern mit hoher Prävalenz erfolgt die Infektion häufig bereits im Kindesalter entweder vertikal während der Geburt oder horizontal unter Kleinkindern [24].

Bei Verdacht auf eine akute HBV-Infektion werden als serologische Screening-Parameter das HBs-Antigen sowie Anti-HBc-IgM-Antikörper bestimmt [27]. Zur Einordnung der Infektiosität dient die Bestimmung des HBe-Antigens und der HBV-DNA [27]. Eine chronische HBV-Infektion ist durch die über sechs Monate anhaltende Nachweisbarkeit des HBsAg charakterisiert [28].

Trotz Verfügbarkeit einer gut wirksamen Schutzimpfung sowie potenter antiviraler Medikamente ist keine vollständige Eradikation des Virus zu erreichen. Vielmehr wurde die HBV-Infektion auf Platz vier von 127 infektiösen Erregern für die nationale Surveillance und Forschung priorisiert [29] [30]. Noch immer treten Verläufe einer Hepatitis-B-Infektion auf, die eine Lebertransplantation als letzte Therapieoption erfordern. Diese Krankheitsverläufe sind Gegenstand der vorliegenden Arbeit und wurden anhand der Patientenfälle des Klinikums Großhadern analysiert.

### **1.2.2 Verlaufsformen einer HBV-Infektion**

Das Spektrum einer Hepatitis-B-Infektion umfasst verschiedene klinische Erscheinungsbilder. Die Erkrankung reicht von asymptomatischen bzw. milden akuten Verläufen über akutes Leberversagen bis hin zur chronischen Infektion mit Leberzirrhose und HCC [27]. Außerdem ist eine Hepatitis-D-Coinfektion möglich. Die Analysen dieser Arbeit umfassen alle Verläufe einer Hepatitis-B-Infektion, die eine Lebertransplantation am Klinikum Großhadern nötig machten.

#### **1.2.2.1 Akute HBV-Infektion**

30 % der akuten Hepatitis-B-Infektionen verlaufen akut ikterisch und werden klinisch apparent [31]. Ca. 35 % der akuten Infektionen verlaufen asymptomatisch, sowie weitere 35 % anikterisch [21]. Es kommt zu Transaminasen-Erhöhungen auf das Drei- bis Zehnfache. Auch ein Anstieg auf das über 100-Fache ist möglich [27]. Nach vier bis acht Wochen kommt es

anschließend zur klinischen Ausheilung mit Rückgang der Transaminasen. In ca. 95 % der Fälle kommt es innerhalb von sechs Monaten zur kompletten Ausheilung mit HBs-Serokonversion (anti-HBs-Bildung) [27].

Aufgrund der hohen Spontanheilungsrate ist keine kausale Therapie indiziert. Im Vordergrund steht die supportive Therapie mit Linderung der Begleitsymptomatik unter Meidung lebertoxischer Substanzen [27]. Bei Einbruch der Syntheseleistung (Abfall des Quick-Wertes unter 50 % bzw. Anstieg der INR  $\geq 1,5$  [32]) ist eine Therapie mit Nukleos(t)iden indiziert [21].

#### 1.2.2.2 Fulminante HBV-Infektion

Weniger als 1 % der Patienten entwickelt eine fulminante Hepatitis-B-Infektion. Das Krankheitsbild ist definiert durch ein akutes Leberversagen mit Koagulopathie (INR  $\geq 1,5$  [33]) und Enzephalopathie (HE), begleitet durch rasch einsetzenden Ikterus und Infektneigung [26]. Es handelt sich um eine potentiell reversible Organschädigung bei zuvor gesunder Leber [34]. Nach O'Grady wird das akute Leberversagen anhand des Zeitintervalls zwischen Beginn des Ikterus und Auftreten einer HE in drei Kategorien eingeteilt: Hyperakut (< 7 Tage), akut (7-28 Tage) und subakut (4-26 Wochen) [31]. Bei einer Hepatitis-B-Infektion wird überwiegend ein akuter Verlauf beobachtet [34]. Die Verlegung des Patienten in ein spezialisiertes Transplantationszentrum ist bei derartig eingeschränkter Leberfunktion und spätestens bei Vorliegen einer Enzephalopathie dringend indiziert [31] [26]. Dort wird die Indikation zur LTx engmaschig überprüft [21]. Diese stellt im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium die einzig kurative Therapieoption dar [26]. Begleitend wird aufgrund der eingeschränkten Syntheseleistung eine antivirale Therapie eingeleitet [21].

Die Entscheidung bezüglich des optimalen LTx-Zeitpunkts ist problematisch. Eine zu frühe Transplantation wäre zwar möglicherweise lebensrettend. Allerdings gilt es, unnötige Tx sowohl hinsichtlich des aktuellen Organmangels als auch im Interesse des Patienten (erhöhte Mortalität, eingeschränkte Lebensqualität u.a. wegen lebenslanger Immunsuppression) zu vermeiden, zumal es im Falle einer spontanen Erholung der Leberfunktion meist zu einer folgenlosen Ausheilung kommt [35] [36]. Bei zu später LTx könnte sich dagegen der Zustand des Patienten soweit verschlechtert haben, dass die Prognose auch mit Transplantation ungünstig ist [37].

### 1.2.2.3 Chronische HBV-Infektion

Infektionen im Neugeborenenalter zeigen in über 90 % einen chronischen Verlauf; Erwachsene entwickeln in 1 – 5 % der Fälle eine chronische HBV-Infektion [38]. Ca. 30 % der chronisch infizierten Patienten entwickeln im weiteren Krankheitsverlauf eine Zirrhose [39] (pro Jahr ca. 2,1 % der Patienten mit chronischer HBV-Infektion [40]). Bei einem Viertel der Zirrhose-Patienten kommt es innerhalb von fünf Jahren zu einer Dekompensation der Leberfunktion [39]. Das 5-Jahres-Überleben bei Patienten mit HBV-assoziiierter Zirrhose variiert zwischen 52 und 82 % [41].

Therapieziel bei chronischer HBV-Infektion ist sowohl die Reduktion der Infektiosität als auch die Eindämmung des Fortschreitens zu Zirrhose und HCC [27]. Es stehen (pegyliertes) Interferon  $\alpha$  sowie Nukleosid- bzw. Nukleotid-Analoga (z.B. Entecavir oder Tenofovir mit geringer Resistenzentwicklung [32]) zur Verfügung [21]. Im Falle einer fortschreitenden Lebererkrankung bleibt als letzte Therapieoption die Lebertransplantation. Seit Verfügbarkeit einer effektiven antiviralen Therapie nebst Schutzimpfung ist die Zahl der LTx aufgrund einer dekompensierten Zirrhose bei HBV-Infektion zurückgegangen [42].

### 1.2.2.4 Hepatozelluläres Karzinom bei HBV-Infektion

Patienten mit HBV-Infektion haben im Vergleich zu Nicht-HBV-Infizierten ein 100-fach höheres Risiko, ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) zu entwickeln. Bei HBV-Infektion und Zirrhose liegt die jährliche Inzidenz eines HCC zwischen 3 und 10 % [40]. Aber auch das Vorliegen einer chronischen HBV-Infektion allein erhöht das HCC-Risiko [39] (jährliche Inzidenz 1 % [40]). Das 5-Jahres-Überleben variiert erheblich zwischen 25 % und 60 %. Gründe hierfür sind die Größe bzw. Resektabilität des Tumors sowie das Vorliegen bzw. Fehlen von  $\alpha$ -Fetoprotein (AFP) [27]. Bei frühzeitiger Diagnosestellung kann die Prognose durch eine operative Therapie des HCC erheblich verbessert werden [27]. Liegt ein nicht-resektables HCC vor, stellt die Lebertransplantation unter gewissen Voraussetzungen eine weitere Therapieoption dar. Üblicherweise sollten die Milan-Kriterien (einzelner HCC-Herd < 5cm oder bis zu drei HCC-Herde < 3cm Durchmesser) erfüllt sein [42] und keine extrahepatische Metastasierung oder makrovaskuläre Infiltration vorliegen [3].

#### 1.2.2.5 Hepatitis-D-Infektion

Eine Hepatitis-D-Infektion ist nur als Simultan- oder Superinfektion bei einer HBV-Infektion möglich. Schätzungsweise sind mehr als 10 Millionen Menschen weltweit mit dem Deltavirus infiziert [21]. In Deutschland leiden circa 5-7 % der HBV-Infizierten zusätzlich an einer Hepatitis-D-Infektion [43]. Bei einer akuten Simultaninfektion kommt es zwar meist zu einem ausgeprägten Krankheitsbild, anschließend jedoch in ca. 95 % zur Ausheilung. Im Falle einer Superinfektion bei bestehender chronischer HBV-Infektion ist die Prognose ungünstig [44]: Es entwickelt sich früher und häufiger eine Zirrhose und die Patienten neigen häufiger zu einer Dekompensation [39]. Außerdem besteht ein im Vergleich zur HBV-Monoinfektion dreifach erhöhtes HCC-Risiko [44]. Bisher existieren keine HDV-spezifischen Medikamente. Zumeist wird ein Therapieversuch mit pegyliertem Interferon  $\alpha$  trotz Nebenwirkungen und begrenzter Effektivität unternommen. Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium kommt eine Lebertransplantation in Frage [44].

## 2 Zielsetzung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollen folgende Gesichtspunkte untersucht werden:

1. Analyse der Fallzahlen sowie Verläufe bei LTx und HBV-Infektion am Klinikum Großhadern.
2. Welche klinischen Einflussgrößen im Hinblick auf das Überleben nach Lebertransplantation bei Patienten mit zugrunde liegender HBV-Infektion gibt es?
3. Vergleich des Outcomes nach LTx bei HBV-Infektion der einzelnen Subgruppen mit anderen Transplantationszentren.
4. Gibt es Parameter, um die Entwicklung bei Patienten mit akutem Leberversagen bei fulminanter HBV-Infektion möglichst frühzeitig vorherzusagen, um einerseits eine unnötige LTx bei Spontanerholung zu vermeiden und andererseits das richtige Zeitfenster für eine notwendige LTx zu erkennen?
5. Weisen Patienten mit Lebertransplantation bei HBV-assoziiertem akutem Leberversagen andere Merkmale auf als Patienten mit LTx bei akutem Leberversagen anderer Genese?
6. Zeigen sich Unterschiede hinsichtlich des Verlaufs zwischen „high-urgency“-LTx bei HBV-assoziiertem akutem Leberversagen und Lebertransplantation bei chronischer HBV-Infektion mit und ohne HCC?
7. Ist die Entwicklung neuer Scoring-Systeme zur Optimierung des Outcomes bei HBV-assoziiertem LTx möglich und sinnvoll?

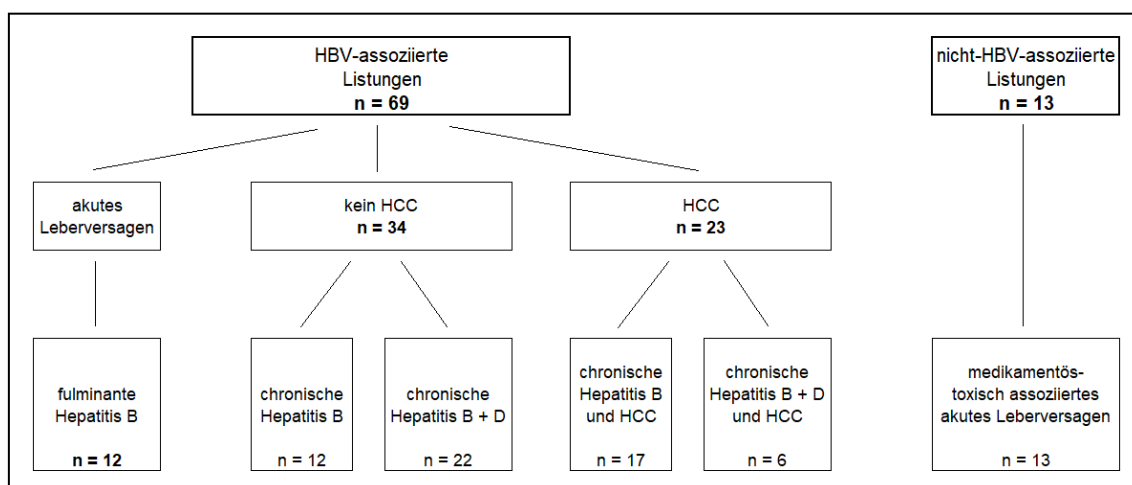


### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Einteilung und Definition der Patientengruppen

Die retrospektiv erhobenen Daten umfassen alle Patienten, die am Klinikum Großhadern im Zeitraum vom 01.01.2002 bis 31.08.2015 aufgrund einer HBV-Infektion sowie eines medikamentös-toxisch assoziierten akuten Leberversagens zur Lebertransplantation gelistet waren. Die Patientendaten beziehen sich ausschließlich auf primäre Listungen bzw. primäre Lebertransplantationen bei erwachsenen Patienten ( $\geq 18$  Jahre). Erneut notwendige Transplantationen (Re-LTx) und damit verbundene Listungen wurden nicht berücksichtigt.

Die Einteilung der Patientengruppen nach den jeweils zugrunde liegenden Diagnosen erfolgte gemäß Abbildung 2:



**Abbildung 2:** Darstellung aller zur LTx gelisteten Patienten auf der Warteliste des Klinikums Großhadern mit HBV- bzw. medikamentös-toxisch assoziierter Indikation. Zeitraum: 01.01.2002 – 31.08.2015.

**Listung bei fulminanter Hepatitis-B-Infektion (n=12):** Eine fulminante HBV-Infektion ist definiert als akutes Leberversagen mit Koagulopathie (INR  $\geq 1,5$ ) und Enzephalopathie [45] innerhalb von acht Wochen ohne vorhergehende Lebererkrankung [34] bei Nachweis einer frischen Hepatitis-B-Infektion. Bei einer fulminanten HBV-Infektion mit einem INR-Wert  $\geq 1,5$  ist eine antivirale Therapie mit Nukleos(t)iden indiziert [32]. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit erfolgte eine detaillierte Analyse dieser Patientengruppe, welche sich wie folgt zusammensetzt: Vier der 12 gelisteten Patienten erholten sich spontan ohne LTx.

Bei sieben der 12 gelisteten Patienten wurde eine LTx durchgeführt. Ein Patient verstarb während der Wartezeit auf ein Organ.

**Listung bei medikamentös-toxisch assoziiertem akuten Leberversagen (n=13):** Das medikamentös-toxische akute Leberversagen unterscheidet sich klinisch nicht von einem akuten Leberversagen anderer Genese [46]. Die Diagnosestellung erfolgt daher unter Ausschluss anderer Ursachen der Lebererkrankung in Kombination mit weiteren Kriterien (u.a. Einnahme verschiedener Medikamente, Einnahme eines bekannt hepatotoxischen Medikaments, Alter > 50 Jahre, Auftreten 1-12 Wochen nach Beginn der Medikamenteneinnahme, rasche Rückbildung nach Absetzen und erneutes Auftreten bei Reexposition) [46]. Diese Patientengruppe wurde als Vergleichsgruppe für das HBV-assoziierte akute Leberversagen herangezogen und ist ebenfalls Abbildung 2 zu entnehmen.

Die in Tabelle 1 aufgeführten Medikamente wurden als Auslöser des akuten Leberversagens bei den am Klinikum Großhadern zur LTx gelisteten Patienten vermutet.

**Tabelle 1:** Übersicht der Medikamente bei medikamentös-toxisch akutem Leberversagen. Angabe der absoluten Anzahl an Patienten in Klammern.

Potentiell auslösende Medikamente		Patienten mit akutem Leberversagen n = 13
Analgetika *	Paracetamol, Metamizol, Diclofenac, Indomethacin, Ibuprofen	53,8 % (7)
Antikoagulation	Marcumar	23,1 % (3)
Antiepileptika	Levetiracetam	7,7 % (1)
Neuroleptika	Fluspirilen	7,7 % (1)
Sonstiges	Umckaloabo	7,7 % (1)

\* Bei den Analgetika handelte es sich in drei Fällen um eine kombinierte Einnahme mehrerer der aufgeführten Medikamente. In drei weiteren Fällen erfolgte eine alleinige Einnahme von Paracetamol mit der Folge eines akuten Leberversagens. In einem Fall wurde Ibuprofen zusammen mit Gestagen eingenommen.

**Listung bei chronischer Hepatitis-B-Infektion (auch einschließlich HDV-Coinfektion und/oder HCC) (n=57):** Eine chronische HBV-Infektion ist durch einen länger als sechs Monate bestehenden HBsAg-Nachweis definiert [27]. Bei Vorliegen einer chronischen HBV-Infektion ist eine HDV-Coinfektion sowie die Entwicklung eines HCC möglich [21]. Diese Patienten wurden ebenfalls

eingeschlossen. Die Patientenverteilung der Untergruppen ist Abbildung 2 zu entnehmen.

## 3.2 Methoden der Datenerhebung, Darstellung und Auswertung

**Datenerhebung:** Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv für den Zeitraum vom 01.01.2002 bis 31.08.2015. Die erhobenen Daten beinhalten alle Patienten, die aufgrund einer HBV-Infektion (n=69) sowie aufgrund eines medikamentös-toxischen akuten Leberversagens (n=13) am Klinikum Großhadern zur LTx gelistet waren (vgl. Tabelle 2). Die letzte LTx im untersuchten Patientenkollektiv wurde im Oktober 2014 durchgeführt. Der Nachbeobachtungszeitraum endete am 30.04.2016. Somit war eine Analyse des postoperativen Verlaufs über einen Zeitraum von mindestens 18 Monaten bei allen Patienten gewährleistet.

**Tabelle 2:** Darstellung der bei HBV-Infektion und medikamentös-toxischem ALV gelisteten Patienten am Klinikum Großhadern im Zeitraum vom 01.01.2002 bis 31.08.2015. Anzahl der transplantierten Patienten sowie Übersicht über die Abgänge von der Warteliste.

	Hepatitis-B-assoziert					med-tox. assoziiertes akutes Leberversagen	
	fulminantes Leberversagen	chronische Hepatitis B ohne HCC *		chronische Hepatitis B mit HCC *			
		HBV-Infektion	HBV-/HDV-Infektion	HBV-Infektion + HCC	HBV-/HDV-Infektion + HCC		
gelistete Patienten (n = 82)	12	12	22	17	6	13	
<b>transplantierte Patienten (n = 50)</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>14</b>	<b>10</b>	<b>4</b>	<b>10</b>	
Abgänge von der Warteliste	Zustandsverschlechterung / Patientenwunsch	0	1	2	4	2	0
	spontane Besserung ohne LTx	4	3	0	0	0	3
während Wartezeit verstorben	1	2	3	0	0	0	
weiterhin auf Warteliste (zum 31.08.2015)	0	1	3	3	0	0	

\* inklusive HDV-Coinfektion

Mittels Datenanforderung über Eurotransplant (ET) sowie das Transplantationszentrum München konnte das Gesamtkollektiv von 82 zur LTx gelisteten Patienten ermittelt werden. Nach Abzug aller Patienten, die aus verschiedenen Gründen (vgl. Tabelle 2) vor Durchführung der LTx von der Warteliste abgingen bzw. sich zum Endpunkt der Datenerhebung noch auf der

Warteliste befanden, ergab sich die Anzahl der im untersuchten Zeitraum am Klinikum Großhadern transplantierten Patienten (n=50). Somit wurden insgesamt 40 Patienten aufgrund einer HBV-Infektion transplantiert, sowie 10 Patienten aufgrund eines medikamentös-toxisch assoziierten akuten Leberversagens.

Im Verlauf der weiteren Datenerhebung erfolgte der systematische Abgleich der externen Daten von Eurotransplant mit den klinikinternen Unterlagen (Datenbank des Transplantationszentrums München sowie Dokumentationssysteme des Klinikums Großhadern). Dabei wurden neben Alter und Geschlecht der Patienten alle bezüglich der LTx relevanten Daten herausgearbeitet. Die erhobenen Charakteristika der transplantierten Patienten sind in Tabelle 3 aufgeführt.

**Tabelle 3:** Übersicht der untersuchten Parameter; separate Darstellung der erhobenen Laborwerte an anderer Stelle.

Untersuchte Parameter
Geschlecht der Patienten
Alter der Patienten
antivirale Therapie
Zeitraum zwischen erster stationärer Aufnahme und Aufnahme Tx-Zentrum
LTx-Rate
Anzahl Re-LTx
Wartezeit LTx
Wartezeit Re-LTx
Gründe des primären Transplantatversagens
MELD
D-MELD
Charakteristika der Spenderleber
CMV-Status des Spenders und des Empfängers
King's College Kriterien
Clichy Kriterien
Milan Kriterien
postoperative Komplikationen
Anzahl Todesfälle post-LTx
Anzahl Todesursachen
Langzeitüberleben

Zur Einschätzung der Schwere der Lebererkrankung und damit Notwendigkeit einer LTx gelten verschiedene Scores. Bei akutem Leberversagen werden die King's College Kriterien verwendet. Diese unterscheiden hinsichtlich der Ätiologie

zwischen Paracetamol-induziertem und Nicht-Paracetamol-induziertem akuten Leberversagen (vgl. Tabelle 4).

**Tabelle 4:** King`s College Kriterien bei non-viralem akuten Leberversagen (Quellen: [47] und [18], eigene Darstellung, eigene Übersetzung ins Deutsche).

<b>King's College Kriterien</b>	
↙ <b>Paracetamol-induziertes akutes Leberversagen</b>	↘ <b><u>Nicht</u>-Paracetamol-induziertes akutes Leberversagen</b>
arterieller pH-Wert <7,30 (unabhängig des Schweregrades der HE)	Prothrombin-Zeit >100 s (INR >6,5) (unabhängig des Schweregrades der HE)
ODER alle der folgenden Punkte:  - Prothrombin-Zeit >100s (INR >6,5)  - Serum-Kreatinin >300 µmol/L <sup>1</sup>  - HE Grad III oder IV	ODER 3 beliebige der folgenden Punkte: (unabhängig des Schweregrades der HE)  - Alter <10 Jahre oder >40 Jahre  - Ätiologie: Nicht-A- / Nicht-B-Hepatitis, medikamenten-induziert  - Dauer zwischen Ikterus und Beginn HE >7 Tage  - Prothrombin-Zeit >50s (INR >3,5)  - Serum-Bilirubin >300 µmol/L <sup>2</sup>

<sup>1</sup> entspricht Kreatinin >3,4 mg/dL

<sup>2</sup> entspricht Bilirubin >17,4 mg/dL

Bei akutem Leberversagen viraler Genese gelten die Clichy Kriterien, welche das Vorliegen einer hepatischen Enzephalopathie sowie den Faktor-V-Wert gemäß Tabelle 5 berücksichtigen.

**Tabelle 5:** Clichy Kriterien bei viralem akuten Leberversagen (Quelle: [48], eigene Darstellung, eigene Übersetzung ins Deutsche).

<b>Clichy Kriterien</b>	
Vorliegen einer hepatischen Enzephalopathie UND	
↙ Faktor V Level <20% (bei Alter des Patienten <30 Jahren)	↘ Faktor V Level <30% (bei Alter des Patienten ≥30 Jahren)

Die King`s College sowie Clichy Kriterien wurden bei den entsprechenden Patienten für den Tag der Listung überprüft.

Für Patienten mit chronischer Lebererkrankung gilt der sogenannte MELD-Score (Model for Endstage Liver Disease), welcher nach folgender Formel aus Serumkreatinin, Serumbilirubin und INR berechnet wird [49]:

$$\text{MELD Score} = 10 \times (0,957 \times \text{Log}_e (\text{Kreatinin [mg/dl]}) + 0,378 \times \text{Log}_e (\text{Bilirubin [mg/dl]}) + 1,12 \times \text{Log}_e (\text{INR}) + 0,643)$$

Bei Vorliegen einer Dialysepflicht des Patienten mit mindestens 2 Dialysen pro Woche oder einer Hämofiltration von > 24 Stunden wird der Kreatinin-Wert auf 4 mg/dl gesetzt [4]. Der seit Ende 2006 bei Eurotransplant geltende Score stellt die Wahrscheinlichkeit dar, bei einer Lebererkrankung im Endstadium innerhalb von drei Monaten zu versterben (vgl. Tabelle 6) und ist somit ein Indikator für die Dringlichkeit einer LTx [3]. Nach Angaben der Transplantationschirurgie des Klinikums der Universität München läge der optimale Zeitpunkt für eine LTx bei MELD-Werten zwischen 15 und 29 Punkten [50].

**Tabelle 6:** MELD-Score und jeweilige 3-Monats-Mortalität (in Auszügen, eigene Darstellung) [3].

MELD-Score	6	10	15	20	24	26	28	30	32	35	37	40
3-Monats-Mortalität	1%	2%	5%	11%	21%	28%	37%	49%	61%	80%	90%	98%

Der MELD-Score kann auch bei akutem Leberversagen berechnet werden, wodurch eine vergleichende Darstellung der LTx-Dringlichkeit aller Gruppen möglich war. Die Berechnung des MELD-Scores erfolgte einerseits für den Tag der Listung und andererseits für den Tag der LTx mithilfe der oben genannten Formel. Bei Patienten mit HCC wurde in der vorliegenden Arbeit bei der MELD-Angabe keine Standard-Exception berücksichtigt.

Des Weiteren wurde die Einhaltung der Milan-Kriterien bei Patienten mit HCC im Rahmen der Datenerhebung überprüft. In zwei Fällen erfolgte die Listung explizit außerhalb der Kriterien.

Zusätzlich wurde der sogenannte D-MELD (Donor-MELD) bestimmt. Der Score wird mithilfe des Produkts aus Alter des Spenders und des präoperativen MELDs berechnet und dient der Einschätzung des postoperativen Überlebens [51]. Halldorson et al. gaben ein schlechteres Outcome bei Werten über 1600 an.

Neben der in Tabelle 3 aufgeführten Patientencharakteristika wurden relevante Laborparameter zu den folgenden Zeitpunkten erfasst:

- Aufnahme (A)
- Listung (L)
- Unmittelbar vor LTx bzw. maximal 24 Stunden vor LTx (LTx)

- De-Listung im Falle einer spontanen Erholung (De-L)
- 1 Tag nach LTx (d1)
- 7 Tage nach LTx (d7)
- 14 Tage nach LTx (d14)

Untersucht wurden v.a. Syntheseparameter wie GPT, Albumin und Quick bzw. INR zur Einschätzung der Leberfunktion sowie Entzündungswerte wie Leukozyten, CRP und Interleukin-6. Tabelle 7 stellt die im Rahmen der Arbeit erhobenen Laborwerte mit jeweiligem Referenzbereich dar. Die Zeitpunkte der erhobenen Laborwerte stimmen bei Tag-Angaben auf den Tag genau überein, bei Wochen-Angaben mit einer Streubreite von bis zu 3 Tagen. Bei größeren Differenzen galten die Werte als „nicht vorhanden“ und wurden dementsprechend nicht berücksichtigt. Da zum Teil kein Labor des Listungstages bei chronisch HBV-infizierten Patienten vorhanden war, wurde in diesen Fällen der zuletzt davor dokumentierte Wert während des stationären Aufenthalts zur LTx-Evaluation verwendet. Der Zeitpunkt „LTx“ entspricht der letzten Blutentnahme vor der Transplantation, maximal 24 Stunden vor Beginn der LTx. Die erhobenen Daten wurden in anonymisierter Form in eine Excel®-Datenbank eingepflegt.

**Tabelle 7:** Untersuchte Laborwerte mit Referenzbereich. Quelle: Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinikum der Universität München, angeforderte Befunde.

Laborwert	Referenzbereich
<b>Kreatinin</b>	0,5 - 1,0 mg/dl
<b>Bilirubin</b>	≤ 1,0 mg/dl
<b>GPT</b>	≤ 35 U/l
<b>LDH</b>	≤ 250 U/l
<b>CRP</b>	≤ 0,5 mg/dl
<b>IL-6</b>	≤ 5,9 pg/ml
<b>Leukozyten</b>	4,00 - 11,00 G/l (bis 01.04.2015) 3,90 - 11,00 G/l (05.07.2012-01.04.2015) 4,00 - 10,40 G/l (ab 01.04.2015)
<b>INR</b>	0,8 - 1,2
<b>Quick</b>	70 - 130 %
<b>Faktor V</b>	70 - 130 %
<b>Albumin</b>	3,5 - 5,0 g/dl
<b>Ammoniak</b>	11 - 47 µmol/l

Des Weiteren wurde die Viruslast (HBV-PCR) präoperativ dokumentiert. Das Max-von-Pettenkofer-Institut, in dem die virologischen Laboruntersuchungen des Klinikums Großhadern vorgenommen werden, verwendet für die HBV-PCR eine in-house Real-Time PCR, welche auf dem ABI 7500 FAST (Thermo Fisher) durchgeführt wird [52]. Außerdem wurde zu definierten Zeitpunkten (präoperativ, 1-2 Tage postoperativ sowie 1, 2, 4 und 8 Wochen postoperativ) die Anti-HBs-Konzentration mittels Anti-HBs ABBOTT erfasst, welche zur HBV-Infektionsprophylaxe der transplantierten Leber über 200 IU/l betragen sollte [18].

**Darstellung:** Es wurden mit Hilfe von Excel® spezifische Übersichtstabellen zur Darstellung der untersuchten Patientencharakteristika und Parameter erstellt. Die Visualisierung des individuellen Langzeit-Überlebens sowie der Laborwerte erfolgte mit Hilfe von GraphPad Prism 5® und GraphPad Prism 7®.

**Auswertung:** Zur Berechnung von Mittelwert, Median und Streuung wurde Excel® verwendet. Die weitere statistische Analyse erfolgte mittels GraphPad Prism 7®. Hierbei wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney-Test angewandt, da aufgrund der Gruppengröße nicht von einer Normalverteilung der Daten auszugehen war. Das Signifikanz-Niveau wurde für  $p < 0,05$  festgelegt.



## 4 Ergebnisse

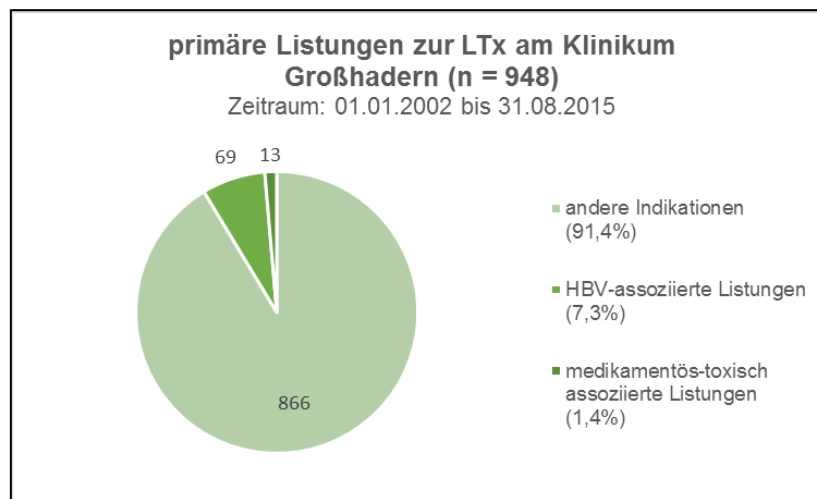
### 4.1 Gesamtkollektiv Klinikum Großhadern

Nach Angaben von Eurotransplant gab es am Klinikum Großhadern im Zeitraum vom 01.01.2002 bis 31.08.2015 1170 Listungen zur Lebertransplantation. Nach Abzug der darin enthaltenen Re-Transplantationen, Doppelungen wegen Transfer zu einem anderen LTx-Zentrum, erneuten Meldungen sowie pädiatrischer Fälle ergaben sich 948 primäre Listungen zur Lebertransplantation. Tabelle 8 stellt die Indikationen der Listungen am Klinikum Großhadern dar. Die häufigste Indikation stellte mit > 60 % die Zirrhose dar; relativ gleichmäßig verteilt auf alkohol-bedingte, posthepatitische und andere Zirrhosen (u.a. kryptogene und autoimmune Zirrhose). 11 % der Patienten wurden wegen cholestatischer Erkrankungen gelistet. 8,7 % der Listungen erfolgten aufgrund eines HCC. Ein akutes Leberversagen war in 7,1 % der Fälle Indikation zur LTx.

**Tabelle 8:** Indikationen der primären Listungen am Klinikum Großhadern (Quelle: Angeforderte Daten von Eurotransplant, eigene Darstellung).

Indikationen primäre Listung zur LTx	Gesamtkollektiv Klinikum Großhadern n = 948	
akutes Leberversagen	67	7,1%
Zirrhose alkohol-bedingt	204	21,5%
posthepatitische Zirrhose	200	21,1%
andere Zirrhosen	191	20,2%
andere Lebererkrankungen	74	7,8%
HCC	82	8,7%
andere Lebertumoren	26	2,7%
cholestatische Erkrankungen	104	11,0%

In der vorliegenden Arbeit wurden alle Patienten mit primärer Listung bei HBV-Infektion sowie bei medikamentös-toxischem akuten Leberversagen untersucht: 69 der 948 primären Listungen (7,3 %) erfolgten aufgrund einer Hepatitis-B-Infektion. 1,3 % aller Listungen (n=12) wurden speziell bei akutem Leberversagen bei fulminanter HBV-Infektion durchgeführt. 13 Listungen (1,4 %) erfolgten wegen eines medikamentös-toxischen akuten Leberversagens (vgl. Abbildung 3).



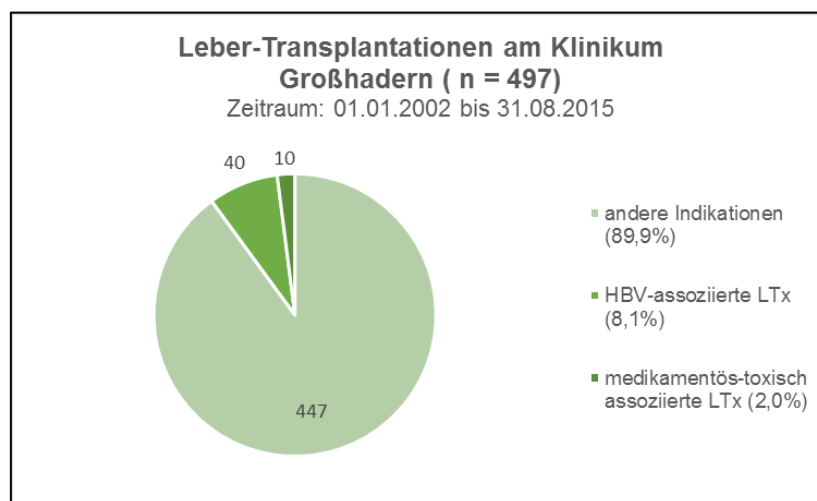
**Abbildung 3:** Übersicht über die primären Listungen zur LTx (n=948) am Klinikum Großhadern (Quelle: angeforderte Daten von Eurotransplant, eigene Darstellung). Der Anteil der medikamentös-toxisch-assoziierten Listungen betrug 13 (1,4 %), der Anteil der HBV-assoziierten Listungen betrug 69 Listungen (7,3 %).

Aufgrund detaillierterer Angaben durch das Tx-Zentrum des Klinikums Großhadern sowie anhand der Patientenakten unterscheidet sich die in der Arbeit erfolgte Gruppeneinteilung z. T. von den oben genannten ET-Indikationen: Laut ET wurde bei 14 der 67 Patienten mit akutem Leberversagen explizit eine HBV-Infektion angegeben (ET-Angabe: „acute hepatic failure – fulminant or subfulminant hepatitis – Virus B“). Bei genauerer Recherche fanden sich darunter jedoch drei Patienten mit zugrunde liegender chronischer HBV-Infektion (u.a. ein Patient mit akutem Leberversagen nach Hemihepatektomie bei chronischer HBV-Infektion und HCC) sowie zwei Patienten, die bei genauerer Überprüfung keiner der in Abbildung 2 dargestellten Diagnosen zugeordnet werden konnten (z.B. Exazerbation einer chronischen HBV-Infektion unter immunsuppressiver Therapie). Somit waren neun der in der Arbeit angegebenen 12 Patienten mit HBV-assoziiertem akutem Leberversagen eindeutig auszumachen. Zwei weitere Patienten mit fulminanter HBV-Infektion fanden sich unter der ET-Angabe „acute liver failure – viral infection – specify“. Eine zusätzliche Patientin fand sich nach Abgleich der ET-Daten mit den Daten des Transplantationszentrums des Klinikums Großhadern. Diese war von ET unter der Rubrik „cholestatic disease“ gelistet worden.

Die übrigen Patienten dieser Arbeit mit HBV-Infektion waren laut ET mit der Indikation „post-hepatitis cirrhosis“ (n=46) sowie „hepatocellular carcinoma“ (n=8) gelistet. Die Patienten aus der Gruppe mit medikamentös-toxischem akutem

Leberversagen fanden sich alle in der ET-Indikationsrubrik „akutes Leberversagen“.

Im untersuchten Zeitraum (01.01.2002 – 31.08.2015) erfolgte laut Eurotransplant bei 497 Patienten (52,4 %) mit primärer Listung eine LTx. Der Anteil der HBV-assoziierten Lebertransplantationen belief sich auf 40 LTx. Dies entspricht einem Anteil von 8,1 % an der Gesamtanzahl von 497 primären LTx. Analog dazu betrug der Anteil der medikamentös-toxisch assoziierten Lebertransplantationen 2,0 % (n=10) (vgl. Abbildung 4).



**Abbildung 4:** Übersicht über die am Klinikum Großhadern durchgeführten Lebertransplantationen (n=497) (Quelle: angeforderte Daten von Eurotransplant, eigene Darstellung). Der Anteil der medikamentös-toxisch-assoziierten LTx betrug 10 (2,0 %), der Anteil an HBV-assoziierten LTx betrug 40 Transplantationen (8,1 %).

Im Gesamtkollektiv des Klinikums Großhadern führte also in 52,4 % (497 LTx bei 948 Listungen) die Listung auch zur LTx. Dieser Anteil belief sich in der Gruppe der HBV-assoziierten Listungen auf 58,0 % (40 LTx bei 69 Listungen), während er im Falle der medikamentös-toxischen Listungen 76,9 % (10 LTx bei 13 Listungen) betrug.

## 4.2 Patientencharakteristika

Im untersuchten Zeitraum (01.01.2002 – 31.08.2015) waren am Klinikum Großhadern insgesamt 69 Patienten aufgrund einer HBV-Infektion sowie 13 Patienten aufgrund eines medikamentös-toxischen akuten Leberversagens gelistet (vgl. Abbildung 2). Innerhalb des für diese Arbeit ausgewählten Kollektivs (n=82) wurde bei 50 Patienten eine LTx durchgeführt (n=40 mit HBV-Infektion sowie n=10 mit medikamentös-toxischem ALV) (vgl. Tabelle 9). Bei vier Patienten

mit Listung wegen einer fulminanten HBV-Infektion zeigte sich eine spontane Erholung ohne Notwendigkeit einer LTx.

**Tabelle 9:** Darstellung der analysierten Patientengruppen mit Anzahl der Listungen, Anzahl der Transplantationen sowie Anzahl der Abgänge von der Warteliste. Darstellung der Alters- und Geschlechtsverteilung sowie Anteil der HDV-Coinfektion und antiviralen Therapie der transplantierten Patienten.

	Hepatitis-B-assoziiert			med-tox. assoziiertes akutes Leberversagen
	fulminantes Leberversagen	chronische Hepatitis B ohne HCC *	chronische Hepatitis B mit HCC *	
gelistete Patienten (n = 82)	12	34	23	13
<b>transplantierte Patienten (n = 50)</b>	<b>58,3% (7)</b>	<b>55,9% (19)</b>	<b>60,9% (14)</b>	<b>76,9% (10)</b>
♂ : ♀	42,9% : 57,1% 3 : 4	68,4% : 31,6% 13 : 6	92,9% : 7,1% 13 : 1	40,0% : 60,0% 4 : 6
Alter bei LTx [Jahre] (Median und Range)	54 (28-66)	52 (26-64)	57 (45-72)	41,5 (20-64)
Anteil HDV-Coinfektion	--	73,7%	28,6%	--
antivirale Therapie prä-LTx	42,9% <sup>1</sup>	94,7% <sup>2</sup>	92,9% <sup>2</sup>	0,0%
Abgänge von der Warteliste	Zustandsverschlechterung / Patientenwunsch	0	3	6
	spontane Besserung ohne LTx	4	3	0
während Wartezeit verstorben	1	5	0	0
weiterhin auf Warteliste (zum 31.08.2015)	0	4	3	0

\* inklusive HDV-Coinfektion

<sup>1</sup> bei vier Patienten keine Angaben diesbezüglich vorliegend

<sup>2</sup> bei je einem Patienten keine Angaben diesbezüglich vorliegend

#### 4.2.1 Hepatitis-B-assoziiertes akutes Leberversagen

Es wurden 12 Patienten aufgrund eines akuten Leberversagens bei fulminanter Hepatitis B gelistet, wovon sich 4 Patienten (33,3 %) spontan während der Wartezeit erholten und somit nicht transplantiert werden mussten. Einer der gelisteten Patienten (8,3 %) verstarb während der Wartezeit auf ein Organ. Die Transplantationsrate lag in dieser Patientengruppe bei 58,3 % (7 von 12 Patienten).

Alter und Geschlecht: 57,1 % der transplantierten Patienten mit einer fulminant verlaufenden HBV-Infektion waren männlich (n=4), 42,9 % der Patienten waren weiblich (n=3). Das mediane Alter dieser Patientengruppe lag bei 54 Jahren, mit einer Spannweite zwischen 28 und 66 Jahren.

Antivirale Therapie vor LTx: Bezüglich der präoperativen antiviralen Therapie lagen bei vier der sieben Patienten keine Angaben vor. Bei 42,9 % (n=3) wurde eine antivirale Therapie mit Lamivudin begonnen. Nach erfolgter LTx wurde in allen Fällen eine entsprechende Therapie mit zusätzlicher Immunglobulin-Gabe durchgeführt, um eine Reinfektion des Spenderorgans zu verhindern.

Zeitraum bis Aufnahme in das Transplantationszentrum des Klinikums Großhadern: Im Median wurden die Patienten mit fulminanter Hepatitis-B-Infektion nach einem Tag (Range: 0-2 Tage) von einer peripheren Klinik in das Tx-Zentrum des Klinikums Großhadern verlegt. Dort erfolgte nach einem weiteren Tag (Range: 0-2 Tage) die Listung zur LTx. Bei 57,1 % der Patienten (n=4) war zum Zeitpunkt der ersten stationären Aufnahme das Vorliegen eines Ikterus dokumentiert.

**Patienten mit Listung bei fulminanter HBV-Infektion und spontaner Erholung ohne LTx (n=4):** Das Geschlechterverhältnis innerhalb dieser Untergruppe war mit je zwei Frauen und Männern ausgewogen. Das mediane Alter betrug 43,5 Jahre (Range: 24-64 Jahre). Alle vier Patienten wurden antiviral behandelt. In drei Fällen erfolgte eine Therapie mit Lamivudin, in einem Fall eine Kombinationstherapie aus Lamivudin und Tenofovir. Im Median erfolgte innerhalb eines Tages nach der ersten stationären Aufnahme die Verlegung der Patienten in das Transplantationszentrum des Klinikums Großhadern. Dort wurden die Patienten nach 1,5 weiteren Tagen zur LTx gelistet. Bei zwei Patienten war das Vorliegen eines Ikterus bei der ersten stationären Aufnahme dokumentiert.

#### **4.2.2 Chronische Hepatitis-B-Infektion / Hepatitis-D-Infektion / HCC**

Im Beobachtungszeitraum wurden insgesamt 57 Patienten aufgrund einer chronischen Hepatitis-B-Infektion einschließlich der Komplikationen HCC und / oder HDV-Coinfektion gelistet (vgl. Tabelle 9). Davon wurden 33 Patienten transplantiert, was einer LTx-Rate von 57,9 % entspricht. Die LTx-Rate der chronisch HBV-Infizierten ohne HCC belief sich auf 55,9 % (19 von 34 Patienten), die der chronisch HBV-infizierten Patienten mit HCC auf 60,9 % (14 von 23 Patienten). Tabelle 10 stellt die Verteilung der Patienten mit chronischer HBV-Infektion auf die einzelnen Untergruppen dar.

**Table 10:** Detaillierte Darstellung der Listungen und Transplantationen bei chronischer Hepatitis-B-Infektion am Klinikum Großhadern (Zeitraum 01.01.2002 – 31.08.2015).

	HBV-Infektion	HBV-/HDV-Infektion	HBV-Infektion + HCC	HBV-/HDV-Infektion + HCC
gelistete Patienten	12	22	17	6
<b>transplantierte Patienten</b>	<b>5</b>	<b>14</b>	<b>10</b>	<b>4</b>
Tx-Rate	41,7%	63,6%	58,8%	66,7%

Im Detail waren 12 Patienten aufgrund einer chronischen Hepatitis-B-Monoinfektion gelistet. Die Transplantationsrate betrug hier 41,7 %, mit 5 durchgeführten LTx. 2 Patienten (16,7 %) verstarben während der Wartezeit, 3 Patienten (25 %) konnten wegen Besserung der Grunderkrankung von der Warteliste genommen werden, während jeweils ein Patient (je 8,3 %) wegen einer Zustandsverschlechterung von der Liste abging, bzw. sich zum 31.08.2015 noch auf der Warteliste zur LTx befand.

22 Patienten waren wegen einer Hepatitis-D-Coinfektion gelistet, von denen 2 (9,1 %) aufgrund einer Zustandsverschlechterung von der Liste abgingen, während sich jeweils 3 Patienten (13,6 %) am Ende des Untersuchungszeitraums noch auf der Warteliste befanden oder während der Wartezeit verstarben. Die Transplantationsrate in dieser Gruppe belief sich auf 63,6 % (14 von 22 Patienten).

Des Weiteren wurden 17 Patienten mit einem HCC auf dem Boden einer HBV-Infektion gelistet, von denen 10 Patienten (58,8 %) transplantiert wurden. 3 Patienten (17,6 %) befanden sich zum 31.08.2015 auf der Warteliste; 4 Patienten (23,5 %) gingen wegen einer Zustandsverschlechterung von der Liste ab.

Die Patientengruppe mit HCC bei HBV- sowie HDV-Infektion zählte 6 Patienten, von denen 2 Patienten (33,3 %) vor einer möglichen LTx auf eigenen Wunsch von der Warteliste genommen wurden, während 4 Patienten transplantiert wurden. Die Transplantationsrate lag bei 66,7 %.

Alter und Geschlecht: 68,4 % der Patienten mit chronischer HBV-/HDV-Infektion waren männlich (13 von 19 Patienten). Patienten mit chronischer HBV-/HDV-Infektion und HCC waren zu 92,9 % männlich (13 von 14 Patienten). Die meisten Frauen fanden sich mit 35,7 % in der Untergruppe HBV-/HDV-Infektion (5 von 14 Patienten).

Das mediane Alter der Patienten ohne HCC lag bei 52 Jahren (Range 26 – 64). Die Patienten mit HCC waren im Median 57 Jahre alt (Range 45 – 72). Patienten mit HDV-Coinfektion (ohne HCC) waren mit im Median 47 Jahren jünger als die übrigen Untergruppen (HBV-Monoinfektion: 55 Jahre, HBV-Monoinfektion und HCC: 57 Jahre, HBV-/HDV-Infektion und HCC: 53,5 Jahre).

Antivirale Therapie vor LTx: 94,7 % der Patienten mit chronischer HBV-/HDV-Infektion sowie 92,9 % der Patienten mit chronischer HBV-/HDV-Infektion und HCC standen vor LTx unter einer antiviralen Therapie (zu Beginn des Untersuchungszeitraums zumeist Lamivudin, später meist Entecavir oder Tenofovir). Bei jeweils einem Patienten lagen diesbezüglich keine Daten vor.

#### **4.2.3 Medikamentös-toxisch assoziiertes akutes Leberversagen**

Es wurden 13 Patienten mit einem medikamentös-toxischen akuten Leberversagen gelistet, von denen sich 3 Patienten (23,1 %) spontan erholten. Zwei dieser Patienten entwickelten das akute Leberversagen bei Paracetamol-Einnahme, der andere unter Einnahme von Levetiracetam. Die Transplantationsrate lag bei 76,9 % (10 von 13 Patienten).

Alter und Geschlecht: 60,0 % der Patienten aus dieser Gruppe waren weiblich (n=6) und 40,0 % männlich. Im Median waren die Patienten 41,5 Jahre alt (Range 20 - 64 Jahre).

Zeitraum bis Aufnahme in das Transplantationszentrum des Klinikums Großhadern: Die Patienten mit medikamentös-toxisch assoziiertem akuten Leberversagen wurden 3 Tage (Range: 1-14 Tage) nach Aufnahme in einem peripheren Krankenhaus in das Tx-Zentrum des Klinikums Großhadern verlegt. Nach weiteren 3 Tagen (Range: 0-8 Tage) erfolgte die Listung zur LTx. Bei 70,0 % der Patienten (n=7) war das Vorliegen eines Ikterus bei Aufnahme im peripheren Krankenhaus dokumentiert worden.

### 4.3 Relevante Parameter bei Lebertransplantation

#### 4.3.1 Scoring-Systeme bei Listung zur Lebertransplantation

**Tabelle 11:** Darstellung der gebräuchlichen Scoring-Systeme bei Listung zur Lebertransplantation.

	Hepatitis-B-assoziiert			med-tox. assoziiertes akutes Leberversagen
	fulminantes Leberversagen	chronische Hepatitis B ohne HCC *	chronische Hepatitis B mit HCC *	
<b>transplantierte Patienten (n = 50)</b>	<b>7</b>	<b>19</b>	<b>14</b>	<b>10</b>
MELD bei Listung Median / Range (min-max)	40 (33-40)	18 (13-25)	12 (6-27) **	38 (29-40)
MELD vor LTx Median / Range (min-max)	40 (30-40)	23 (14-40)	18 (10-22) **	36 (27-40)
D-MELD vor LTx Median / Range (min-max)	2058 (880-2680)	1122 (780-2800)	1056 (871-1825) **	1779 (378-2660)
Clichy Kriterien erfüllt	71,4 % <sup>1</sup> (5)			
King's College Kriterien erfüllt				100,0% (10)
Milan Kriterien erfüllt			85,7 % <sup>2</sup> (12)	

\* inklusive HDV-Coinfektion

\*\* ohne Berücksichtigung eines Exceptional-MELD

<sup>1</sup> HE bei 2 Patienten nicht dokumentiert

<sup>2</sup> Listung außerhalb der Milan Kriterien (n=2)

**MELD-Score:** Die Patienten mit akutem Leberversagen bei fulminanter HBV-Infektion hatten sowohl zum Zeitpunkt der Listung als auch kurz vor LTx einen medianen MELD-Score von 40 (Range: 33-40 bzw. 30-40). Der MELD-Score der Patienten mit non-viralem akutem Leberversagen belief sich zum Zeitpunkt der Listung auf 38 (Range: 29-40) sowie kurz vor LTx auf 36 (Range: 27-40).

Die Patienten mit chronischer HBV-/HDV-Infektion wurden mit einem MELD-Score von 18 (Range: 13-25) gelistet. Bis zum Tag der LTx war bei diesen Patienten der Wert des MELD-Scores auf 23 (Range: 14-40) gestiegen. Die Patienten mit chronischer HBV-/HDV-Infektion und HCC hatten zum Zeitpunkt der Listung einen MELD-Score von 12 (Range: 6-27, ohne Berücksichtigung einer Standard-Exception). Bei LTx betrug der MELD-Score dieser Patienten 18 (Range: 10-22).

**Tabelle 12** sind die jeweiligen MELD-Scores der Untergruppen mit chronischer HBV-Infektion zu entnehmen. Die Patienten mit chronischer HBV-/HDV-Infektion wiesen jeweils den höchsten MELD-Score auf.



**Table 12:** Darstellung des MELD-Scores für die Untergruppen der Patienten mit chronischer Hepatitis-B-Infektion.

	HBV-Infektion	HBV-/HDV-Infektion	HBV-Infektion + HCC	HBV-/HDV-Infektion + HCC
MELD bei Listung Median / Range (min-max)	18 (17-19)	19 (13-40)	10 (6-27)	14 (8-21)
MELD vor LTx Median / Range (min-max)	22 (14-27)	25 (17-40)	19 (10-23)	17 (15-22)

**D-MELD-Score:** Bei Berechnung des D-MELD präoperativ ergab sich für die Patienten mit akutem Leberversagen bei fulminanter Hepatitis-B-Infektion ein medianer Wert von 2058. Der D-MELD der Patienten mit medikamentös-toxischem akutem Leberversagen betrug 1779.

Die Patienten mit chronischer HBV-/HDV-Infektion erreichten kurz vor LTx einen medianen D-MELD in Höhe von 1122. Der D-MELD der Patienten mit chronischer HBV-/HDV-Infektion und HCC betrug zu diesem Zeitpunkt 1056.

**Clichy und King's College Kriterien:** Bei Überprüfung der jeweiligen Kriterien vor Aufnahme der Patienten mit akutem Leberversagen auf die Warteliste zeigten sich folgende Ergebnisse: Alle zehn Patienten mit medikamentös-toxischem Leberversagen erfüllten die King's College Kriterien. Die Erfüllung der Clichy Kriterien war bei fünf der sieben Patienten mit fulminanter Hepatitis B dokumentiert; bei den anderen beiden war keine Dokumentation über den Grad der hepatischen Enzephalopathie vorliegend.

**Milan-Kriterien:** Die Patienten mit chronischer HBV-Infektion und HCC erfüllten die Milan-Kriterien zu 85,7 % (12 von 14 Patienten). Bei zwei Patienten wurde bei präoperativen Untersuchungen jeweils ein HCC-Durchmesser außerhalb der Milan-Kriterien gemessen und die Listung erfolgte explizit außerhalb der Milan-Kriterien.

#### 4.3.2 Wartezeit

Die Patienten mit LTx bei akuter Leberschädigung wiesen deutlich kürzere Wartezeiten auf als die Patienten mit chronischer Leberschädigung. Die mediane Wartezeit betrug sowohl bei Patienten mit HBV-assoziiertem als auch bei

Patienten mit medikamentös-toxischem akuten Leberversagen 2 Tage (Range jeweils 1-6 Tage) (vgl. Tabelle 13).

**Tabelle 13:** Darstellung der Wartezeiten vor LTx (Mittelwert und Median).

	Hepatitis-B-assoziiert			med-tox. assoziiertes akutes Leberversagen
	fulminantes Leberversagen	chronische Hepatitis B ohne HCC *	chronische Hepatitis B mit HCC *	
Wartezeit [Tage] Mittelwert / Standardabweichung	2,6 +/- 1,6	276,4 +/- 448,1	224,9 +/- 92,8	2,7 +/- 1,7
Wartezeit [Tage] Median / Range (min-max)	2,0 (1-6)	141 (4-2028)	255 (4-372)	2,0 (1-6)

\* inklusive HDV-Coinfektion

	↙	↘	↙	↘
	HBV-Infektion	HBV-/HDV-Infektion	HBV-Infektion + HCC	HBV-/HDV-Infektion + HCC
	707,8 +/- 688,3	122,4 +/- 114,6	215,5 +/- 98,6	248,3 +/- 71,1
	376,0 (76-2028)	75,0 (4-375)	238,5 (4-372)	269,0 (133-322)

Die mediane Wartezeit der Patienten mit chronischer HBV-/HDV-Infektion betrug 141 Tage. Bei Patienten mit HCC und chronischer HBV-/HDV-Infektion lag die mediane Wartezeit bei 255 Tagen.

Bei Betrachtung der vier Untergruppen der chronischen HBV-Infektion lässt sich feststellen, dass die mediane Wartezeit zwischen acht Monaten (HBV-Monoinfektion und HCC) bis etwas über einem Jahr (HBV-Monoinfektion) lag. Die Gruppe der Patienten mit HBV-/HDV-Coinfektion wies mit 75 Tagen die kürzeste Wartezeit auf.

#### 4.3.3 Spender- und Empfängercharakteristika

In Tabelle 14 sind verschiedene Spender- und Empfängercharakteristika dargestellt. Die Spender der Patienten mit fulminant verlaufender HBV-Infektion waren im Median 56 Jahre (Range: 22-67 Jahre) alt. Das mediane Alter der Spender für die Patienten mit nonviralem akuten Leberversagen betrug 50 Jahre (Range: 14-76 Jahre). Das Alter der Spender für die Patienten mit chronischer HBV-/HDV-Infektion lag ebenfalls bei 50 Jahren (Range: 21-78 Jahre). Die Spender der Patienten mit chronischer HBV-/HDV-Infektion und HCC waren im Median 73 Jahre alt (55-80 Jahre). Die Geschichtsverteilung aller Spender stellte sich folgendermaßen dar: 40,0 % der Spender (n=20) waren weiblich, 38,0 % der Spender (n=19) waren männlich. Bei 22,0 % der Spender (n=11) war das Geschlecht nicht dokumentiert.

Soweit dokumentiert, verstarben alle Spender an den Folgen eines zerebrovaskulären Ereignisses, wie beispielsweise einer intrakraniellen Blutung, eines hypoxischen Hirnschadens oder eines Schädel-Hirn-Traumas.

**Tabelle 14:** Darstellung der Spender- und Empfängercharakteristika aller transplantierten Patienten. Grau hinterlegte Zeilen markieren die während des Beobachtungszeitraums verstorbenen Empfänger (Überlebenszeitraum in Tagen).

		Alter Empfänger [Jahre]	Alter Spender [Jahre]	D-MELD	Geschlecht Empfänger	Geschlecht Spender	Qualität Spenderleber	CMV-Status Empfänger	CMV-Status Spender <sup>1</sup>	Überleben Empfänger >12 Monate
fulminantes Leberversagen bei Hepatitis B	Pat. 1	39	67	2680	m	w	nd	negativ	negativ	ja
	Pat. 2	55	nd	nd	w	nd	nd	negativ	negativ	nein (44 d)
	Pat. 3	28	65	2600	w	m	sehr gut	positiv	negativ	ja
	Pat. 4	53	47	1739	w	m	gut	negativ	positiv	nein (5 d)
	Pat. 5	61	31	1240	m	m	nd	positiv	positiv	nein (9 d)
	Pat. 6	54	66	2376	m	m	gut	positiv	positiv	ja
	Pat. 7	66	22	880	w	m	gut	negativ	positiv	nein (111 d)
chronische Hepatitis B ohne HCC *	Pat. 8	58	nd	nd	m	nd	nd	positiv	positiv	ja
	Pat. 9	52	39	780	m	m	gut	negativ	negativ	ja
	Pat. 10	55	50	nd	w	w	nd	positiv	positiv	ja
	Pat. 11	55	56	nd	m	m	grenzwertig	negativ	positiv	ja
	Pat. 12	61	76	nd	m	w	moderat	nd	negativ	nein (306 d)
	Pat. 13	58	nd	nd	m	nd	nd	negativ	nd	ja
	Pat. 14	43	nd	nd	m	nd	nd	positiv	positiv	ja
	Pat. 15	53	nd	nd	m	nd	nd	positiv	positiv	ja
	Pat. 16	51	nd	nd	w	nd	nd	positiv	positiv	ja
	Pat. 17	64	78	2652	w	w	moderat	positiv	positiv	nein (34 d)
	Pat. 18	35	32	864	m	m	gut	positiv	negativ	ja
	Pat. 19	60	65	1820	m	m	nd	positiv	positiv	ja
	Pat. 20	35	23	920	m	m	gut	positiv	positiv	ja
	Pat. 21	41	21	840	m	w	gut	positiv	positiv	ja
	Pat. 22	51	29	928	w	m	nd	negativ	negativ	ja
	Pat. 23	26	50	1250	m	m	gut	positiv	negativ	ja
Pat. 24	41	44	1760	w	m	gut	nd	positiv	ja	
Pat. 25	40	66	1122	m	w	akzeptabel	positiv	negativ	ja	
Pat. 26	53	70	2800	w	w	gut	positiv	positiv	ja	
chronische Hepatitis B mit HCC *	Pat. 27	57	nd	nd	m	nd	nd	negativ	negativ	ja
	Pat. 28	52	nd	nd	m	nd	nd	nd	nd	ja (1117 d)
	Pat. 29	57	67	871	m	m	gut	nd	negativ	ja
	Pat. 30	59	74	nd	m	w	akzeptabel	positiv	positiv	ja
	Pat. 31	48	75	nd	m	w	gut	nd	negativ	ja
	Pat. 32	60	73	1825	m	w	gut	nd	negativ	ja
	Pat. 33	49	66	1056	m	w	gut	nd	positiv	ja
	Pat. 34	62	74	nd	m	w	akzeptabel	positiv	positiv	ja
	Pat. 35	64	76	nd	m	m	akzeptabel	positiv	positiv	ja
	Pat. 36	50	68	nd	m	m	gut	positiv	positiv	nein (1 d)
	Pat. 37	58	nd	nd	m	nd	nd	positiv	positiv	ja
	Pat. 38	49	70	nd	m	w	gut	negativ	negativ	ja
	Pat. 39	45	80	nd	w	m	gut	positiv	positiv	ja
	Pat. 40	72	55	nd	m	m	gut	positiv	positiv	ja
med-tox. assoziiertes akutes Leberversagen	Pat. 41	29	nd	nd	m	nd	nd	negativ	negativ	ja
	Pat. 42	37	nd	nd	m	nd	nd	negativ	positiv	ja
	Pat. 43	20	51	1989	w	m	gut	negativ	negativ	ja
	Pat. 44	46	47	1645	w	w	gut	negativ	negativ	ja
	Pat. 45	28	53	1696	w	w	gut	positiv	positiv	ja
	Pat. 46	49	14	378	w	w	gut	negativ	positiv	ja
	Pat. 47	34	70	2030	w	w	schlecht	negativ	negativ	nein (350 d)
	Pat. 48	63	49	1862	m	w	gut	negativ	negativ	nein (348 d)
	Pat. 49	46	76	2660	w	w	gut	negativ	positiv	ja
	Pat. 50	64	26	1040	m	w	nd	nd	positiv	ja

\* inklusive HDV-Coinfektion

<sup>1</sup> bezogen auf 1. Spender, Re-LTx nicht berücksichtigt  
nd: nicht dokumentiert

Bei 48,0 % der Spenderorgane (n=24) wurde die Qualität als „gut“ eingestuft. 12,0 % (n=6) wurden als „moderat“ bzw. „akzeptabel“ eingeschätzt. 4,0 % (n=2) galten als „grenzwertig“ oder „schlecht“. Die Qualität eines Spenderorgans wurde mit „sehr gut“ angegeben. Bei 34,0 % der Organe (n=17) lag keine Dokumentation der Qualität vor.

In 62,0 % der Fälle (n=31) wurde CMV-kompatibel transplantiert. So erhielten 20 CMV-positive Empfänger ein ebenfalls CMV-positives Organ und 11 CMV-negative Empfänger ein ebenso CMV-negatives Organ. In 12,0 % der Fälle (n=6) erhielten CMV-negative Empfänger eine CMV-positive Spenderleber. Umgekehrt erhielten 4 CMV-positive Empfänger (8,0 %) ein CMV-negatives Organ. In 9 Fällen (18,0 %) war mindestens entweder der CMV-Status des Empfängers oder der des Spenders unklar.

#### **4.3.4 Postoperative Komplikationen**

In Tabelle 15 sind die postoperativ aufgetretenen Komplikationen aufgeführt. Bei den Patientengruppen mit akutem Leberversagen trat in jeweils  $\geq 50$  % eine postoperative Dialysepflicht auf (HBV-assoziiertes ALV 57,1 %, medikamentös-toxisch assoziiertes ALV 50,0 %). Bei den Patienten mit chronischer HBV-/HDV-Infektion kam es in 36,8 % zu einem dialysepflichtigen Nierenversagen. Dieser Anteil betrug bei den Patienten mit HCC bei HBV-/HDV-Infektion 21,4 %.

Bei zwei Patienten mit fulminanter HBV-Infektion trat innerhalb der ersten 3 Monate nach LTx eine Pneumonie auf. In einem Fall wurden Adenoviren nachgewiesen. Drei Patienten mit chronischer HBV-/HDV-Infektion erkrankten während des ersten postoperativen Jahres an einer Pneumonie durch *Pseudomonas aeruginosa*.

Des Weiteren kam es bei 60,0 % der Patienten mit medikamentös-toxisch assoziiertem akuten Leberversagen zu einer CMV-Reaktivierung.

Bei sieben Patienten mit chronischer HBV-/HDV-Infektion (36,8 %) kam es innerhalb von zwei Wochen nach LTx zu Gallengangskomplikationen (z.B. Gallengangsinsuffizienz oder Gallengangsstenose). Während des ersten postoperativen Jahres traten bei weiteren sechs Patienten (31,6 %) Gallengangskomplikationen auf. Auch bei 28,6 % der Patienten mit HCC (n=4) kam es innerhalb des ersten Jahres nach LTx zu derartigen Komplikationen.

**Tabelle 15:** Darstellung der postoperativ aufgetretenen Komplikationen.

	Hepatitis-B-assoziiert			med-tox. assoziiertes akutes Leber-versagen
	fulminantes Leberversagen	chronische Hepatitis B ohne HCC *	chronische Hepatitis B mit HCC *	
<b>transplantierte Patienten (n = 50)</b>	<b>7</b>	<b>19</b>	<b>14</b>	<b>10</b>
Dialysepflicht $\geq$ 24 h	4	7	3	5
[%]	57,1%	36,8%	21,4%	50,0%
Pneumonie <sup>1</sup>	2	3	--	--
[%]	28,6%	15,8%	--	--
<u>Infektionen <sup>2</sup></u>				
CMV	1	3	2	6
[%]	14,3%	15,8%	14,3%	60,0%
Candida	--	1	3	1
[%]	--	5,3%	21,4%	10,0%
E. faecium	2	2	--	2
[%]	28,6%	10,5%	--	20,0%
Gallengangskomplikationen innerhalb von 14 Tagen nach LTx	1	7	--	1
[%]	14,3%	36,8%	--	10,0%
Gallengangskomplikationen innerhalb des ersten Jahres nach LTx	2	6	4	1
[%]	28,6%	31,6%	28,6%	10,0%
primäres Transplantatversagen	3	4	2	4
[%]	42,9%	21,1%	14,3%	40,0%
Sepsis	3	2	--	1
[%]	42,9%	10,5%	--	10,0%
Nachblutungen	1	3	2	1
[%]	14,3%	15,8%	14,3%	10,0%
Verschluss der Lebergefäße	2	1	1	2
[%]	28,3%	5,3%	7,1%	20,0%

\* inklusive HDV-Coinfektion

<sup>1</sup> innerhalb des ersten Jahres nach LTx<sup>2</sup> innerhalb der ersten 3 Monate nach LTx

Bei  $\geq$  40 % der Patienten mit akutem Leberversagen kam es zu einem primären Transplantatversagen, das entweder eine Re-LTx nötig machte oder zum Tode führte (HBV-assoziiertes ALV 42,9 %, medikamentös-toxisch assoziiertes ALV 40,0 %). Bei Patienten mit chronischer HBV-Infektion war diese Komplikation dagegen deutlich geringer (21,1 % bei Patienten mit chronischer HBV-/HDV-Infektion bzw. 14,3 % bei Patienten mit HCC bei chronischer HBV-/HDV-Infektion).

Bei insgesamt vier der 50 transplantierten Patienten gestaltete sich der postoperative Verlauf komplikationslos (1 Patient mit fulminantem HBV-assoziierten ALV, 1 Patient mit chronischer HBV-/HDV-Infektion sowie 2 Patienten mit medikamentös-toxisch assoziiertem ALV).

#### 4.3.5 Re-Transplantationen

Innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs wurde bei 10 von 50 primär transplantierten Patienten eine Re-LTx notwendig (vgl. Tabelle 16). Vier der 10 Re-LTx fanden sich in der Gruppe der Patienten mit medikamentös-toxischem akuten Leberversagen. Hier lag die Re-Transplantationsrate bei 40,0 %.

**Tabelle 16:** Übersicht über die Re-LTx-Raten mit Wartezeiten sowie Darstellung der Gründe des primären Transplantatversagens.

	Hepatitis-B-assoziiert			med-tox. assoziiertes akutes Leberversagen
	fulminantes Leberversagen	chronische Hepatitis B ohne HCC *	chronische Hepatitis B mit HCC *	
transplantierte Patienten (n = 50)	7	19	14	10
Anzahl der Patienten mit $\geq 1$ Re-LTx (n = 10)	2	3	1	4
Re-LTx-Rate	28,6%	15,8%	7,1%	40,0%
Wartezeit zw. LTx und Re-LTx [Tage] Median (Range)	453 (3-902)	15 (13-42)	4	11 (3-13)
Gründe des primären Transplantatversagens	ungenügende arterielle Versorgung		1	2
	Konservierungs-/Reperfusionsschaden			1
	unzureichende Funktionsaufnahme	1		1
	Abstoßung			1
	ITBL		1	
	Sonstiges	1	1	

\* inklusive HDV-Coinfektion

Die übrigen sechs Re-LTx verteilten sich folgendermaßen auf die HBV-assoziierten Indikationen: Bei 28,6 % der Patienten (n=2) mit LTx bei fulminanter Hepatitis B wurde eine Re-LTx nötig. In der Gruppe der Patienten mit chronischer HBV-Infektion wurde in 15,8 % der Fälle (n=3) eine Re-LTx durchgeführt. Bei den Patienten mit HCC und HBV-/HDV-Infektion musste ein Patient retransplantiert werden (Re-Transplantationsrate 7,1 %).

Vergleicht man die Wartezeiten zwischen primärer LTx und Re-LTx lässt sich Folgendes feststellen: Bei 80,0 % der Patienten (n=8) fand die Re-LTx innerhalb der ersten zwei Wochen nach LTx statt (Range: 3-15 Tage). Ein Patient mit chronischer HBV-/HDV-Infektion musste nach 42 Tagen re-transplantiert werden. Eine weitere Ausnahme stellte eine Patientin mit fulminanter Hepatitis B dar, bei der die Re-LTx erst zweieinhalb Jahren nach der primären LTx stattfand (vgl. Tabelle 16: Wartezeit 902 Tage). Im weiteren Verlauf wurde bei dieser Patientin eine zweite Re-LTx nach weiteren eineinhalb Jahren nötig.

Eine ungenügende arterielle Versorgung der Spenderleber führte in 30,0 % der Fälle zu einer Re-LTx. Andere Gründe für eine Re-LTx waren ein Konservierungs- / Reperfusionsschaden (n=1), eine unzureichende Funktionsaufnahme des Spenderorgans (n=2), sowie je einmal eine Abstoßung oder ITBL (ischemic type biliary lesions).

#### 4.3.6 Todesfälle

Neun der insgesamt 10 Todesfälle ereigneten sich innerhalb des ersten Jahres nach LTx. Vier von sieben Patienten mit fulminanter Hepatitis B verstarben im ersten Jahr nach LTx (57,1 %) (vgl. Tabelle 17).

**Tabelle 17:** Analyse der post-LTx aufgetretenen Todesfälle mit Todesursachen und Überlebenszeitraum post-LTx in Tagen.

		Anzahl Todesfälle ( n = 10 )	Todesursachen	Zeitraum post- LTx [Tage]
<b>Hepatitis-B- assoziiert</b>	fulminantes Leberversagen	4	3x septischer Schock mit Multiorganversagen	9, 44 und 111
			1x Multiorganversagen bei disseminierter intravasaler Gerinnung	5
	chronische Hepatitis B ohne HCC *	2	2x septischer Schock mit Multiorganversagen	34 und 306
	chronische Hepatitis B mit HCC *	2	1x metastasiertes Tumorrezidiv	1117
			1x Multiorganversagen bei hämorrhagischem Schock	1
	med-tox. assoziiertes akutes Leberversagen	2	1x B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom	350
1x septischer Schock mit Multiorganversagen			348	

\* inklusive HDV-Coinfektion

Die 1-Jahres-Mortalität der Patienten mit medikamentös-toxischem ALV lag bei 20,0 % (n=2). Die Todesfälle der Patienten mit chronischer HBV-/HDV-Infektion beliefen sich innerhalb des ersten postoperativen Jahres auf 10,5 % (n=2). Ein Patient mit HCC bei chronischer HBV-/HDV-Infektion verstarb während des ersten Jahres nach LTx (7,1 %).

Die häufigste Todesursache der insgesamt zehn verstorbenen Patienten stellte mit 60,0 % ein septischer Schock mit Multiorganversagen dar (n=6). Im Median führte er 78 Tage post-LTx zum Tod (Range: 9-348 Tage).

Die Hälfte aller Todesfälle ereignete sich innerhalb der ersten sechs postoperativen Wochen (1, 5, 9, 34 und 44 Tage nach LTx).

Im Einzelnen handelte es sich bei den Patienten mit fulminanter HBV-Infektion um folgende Todesursachen:

- Multiorganversagen bei nicht-beherrschbarer Pneumonie mit Adenoviren und akutem Nierenversagen unter Vistide-Therapie.
- Multiorganversagen bei DIC (generalisierte Subarachnoidalblutung, große Parenchymblutung occipital links, Perfusionsstörung Leber, Niere, Milz, Colon und Dünndarm).
- Septischer Schock mit akutem Nierenversagen und Tubulusnekrose sowie akuter Funktionsverschlechterung des Lebertransplantats.
- Septischer Schock mit therapierefraktärer Infektion des Abdomens, Nierenversagen sowie terminalem Transplantatversagen bei ausgeprägten Parenchymnekrosen und schlechter arterieller Versorgung.

Ein Patient mit chronischer Hepatitis-B-Infektion erlag nach 306 Tagen einem Multiorganversagen, welches mit multiplen Leberabszessen, rezidivierenden Cholangitiden und einer Pneumonie mit respiratorischer Insuffizienz einherging.

Ein Patient mit chronischer HBV-/HDV-Infektion verstarb nach 34 Tagen an einem septischen Schock mit Nierenversagen, akuter Darmischämie, akuter pulmonaler Insuffizienz sowie akuter Funktionsverschlechterung des Lebertransplantats.

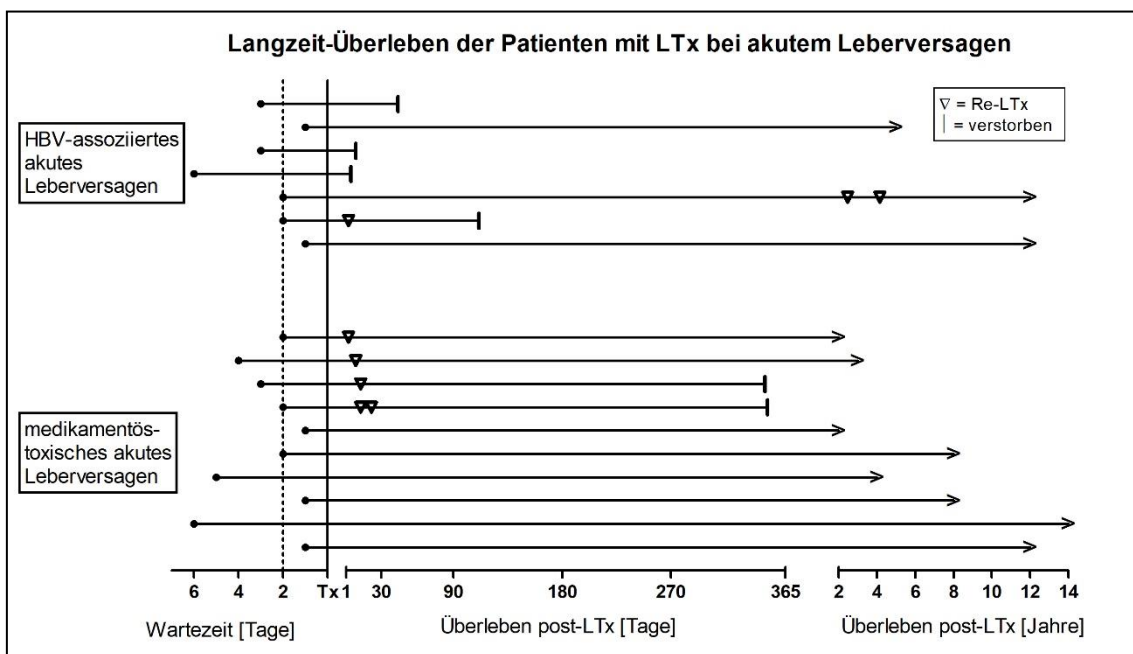
Ein Patient mit chronischer HBV-Infektion und HCC verstarb am ersten postoperativen Tag an einem schweren hämorrhagischen Schock mit Multiorganversagen (Niere, Lunge, Herz, Leber) sowie therapierefraktärem Kammerflimmern. Ein anderer Patient verstarb nach ca. drei Jahren an einem metastasierten Tumorrezidiv des vorbekannten HCC.



Die Todesfälle der Patienten mit medikamentös-toxisch assoziiertem akuten Leberversagen traten ca. ein Jahr nach LTx auf (348 und 350 Tage). Das septische Kreislaufversagen eines dieser Patienten war mit massiven Lebernekrosen und einer eitrigen Cholangitis sowie Herzversagen vergesellschaftet. Eine Patientin verstarb 350 Tagen nach LTx an einem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom.

#### 4.3.7 Langzeitüberleben

In Abbildung 5 und Abbildung 6 sind alle in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten mit LTx ab dem Zeitpunkt der Listung bis zum Ende der Nachbeobachtung am 30.04.2016 dargestellt. Die Abbildungen ermöglichen einerseits vergleichende Aussagen innerhalb der Patientengruppen mit akutem Geschehen (Abbildung 5) und innerhalb jener mit chronischem Erkrankungsverlauf (Abbildung 6). Andererseits sind individuelle Aussagen über jeden einzelnen Patienten des Patientenkollektivs möglich. Dargestellt sind Wartezeit, Zeitpunkt der LTx und ggf. Zeitpunkt der Re-LTx mit entsprechender erneuter Wartezeit.

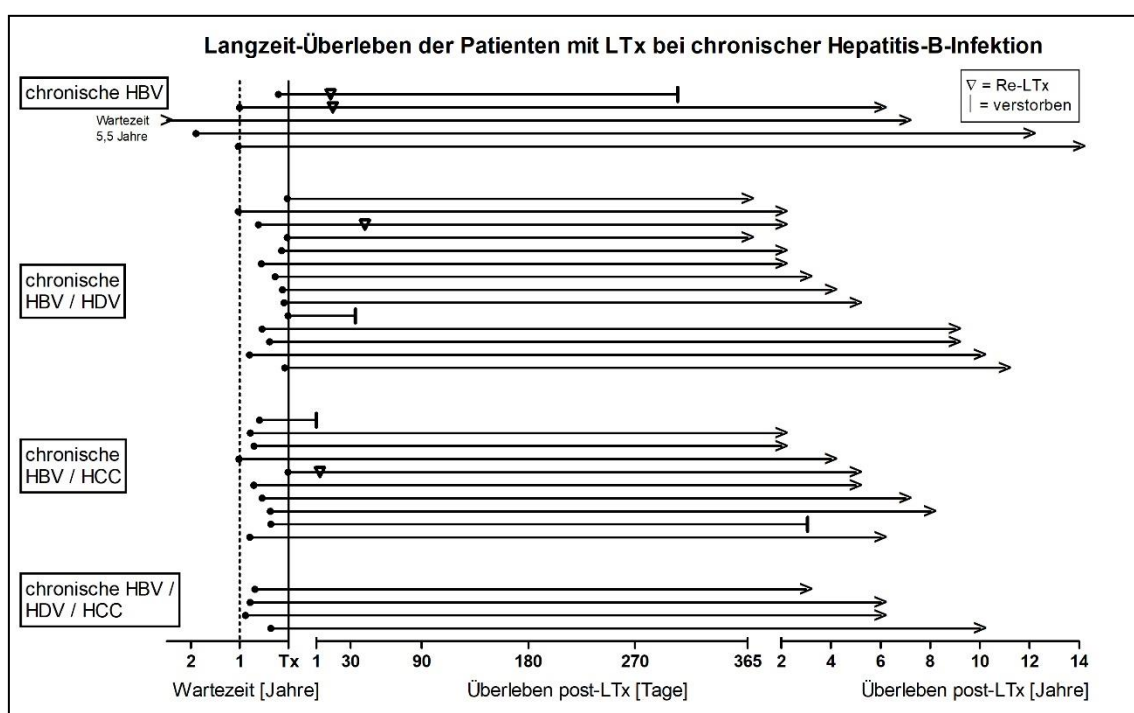


**Abbildung 5:** Wartezeit, Re-LTx sowie Langzeit-Überleben der Patienten mit LTx bei akutem Leberversagen. Orientierungslinie bei einer Wartezeit von 2 Tagen. Pfeilspitzen: Überleben mindestens bis Ende der Nachbeobachtungszeit.

Außerdem ist der exakte Verlauf innerhalb des ersten postoperativen Jahres (ggf. mit Todeszeitpunkt) für alle Patienten abgebildet. Je nach Zeitpunkt der LTx ist

der Nachbeobachtungszeitraum unterschiedlich lang (Minimum 1 Jahr, Maximum 14 Jahre). Es zeigte sich, dass alle Patienten, die das erste postoperative Jahr überlebten, auch im weiteren Verlauf überlebten. Die einzige Ausnahme stellte der Patient mit Rezidiv des HCC dar, welcher ca. drei Jahren nach LTx verstarb.

Patienten mit fulminanter HBV-Infektion und einer Wartezeit > 2 Tage verstarben. Insgesamt traten in dieser Patientengruppe die meisten Todesfälle auf. Am meisten Re-LTx waren in der Gruppe der Patienten mit medikamentös-toxisch assoziiertem akuten Leberversagen nötig. Zwei dieser vier Patienten verstarben innerhalb des ersten postoperativen Jahres.



**Abbildung 6:** Wartezeit, Re-LTx sowie Langzeit-Überleben der Patienten mit LTx bei chronischer Hepatitis-B-Infektion. Orientierungslinie bei einer Wartezeit von einem Jahr. Pfeilspitzen: Überleben mindestens bis Ende der Nachbeobachtungszeit.

Bei fast allen Patienten mit chronischer Hepatitis-B-Infektion betrug die Wartezeit ein Jahr oder weniger. Zwei Patienten wiesen eine längere Wartezeit auf (ca. zwei und 5,5 Jahre). Insgesamt traten deutlich weniger Todesfälle und Re-LTx als bei den akuten LTx-Indikationen auf. Bei den Patienten mit chronischer HBV-/HDV-Infektion – sowohl mit als auch ohne HCC – traten insgesamt drei Todesfälle innerhalb des ersten Jahres post-LTx auf.

## 4.4 Laborchemische Parameter

### 4.4.1 Vergleich der Laborparameter der Patientengruppen im Zeitraum vor und nach LTx

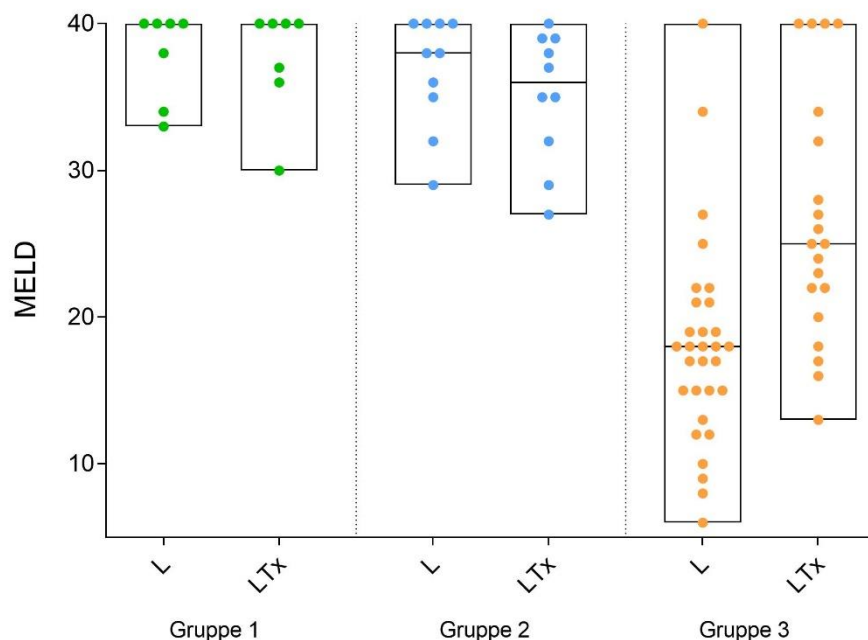
Im Folgenden werden ausgewählte Laborparameter zu definierten Zeitpunkten graphisch dargestellt:

L = Tag der Listung      LTx = unmittelbar vor LTx      d1 = 1 Tag nach LTx  
 d7 = 7 Tage nach LTx      d14 = 14 Tage nach LTx

Gruppe 1 umfasst Patienten mit LTx bei akutem Leberversagen bei fulminanter HBV-Infektion (n=7). Gruppe 2 beinhaltet Patienten mit LTx bei medikamentös-toxisch assoziiertem akuten Leberversagen (n=10). In Gruppe 3 sind alle Patienten mit LTx bei chronischer HBV-Infektion einschließlich HDV-Infektion und HCC zusammengefasst (n=33).

### MELD-Score

Da der MELD-Score zur Einschätzung der Dringlichkeit einer LTx verwendet wird, erfolgte dessen Berechnung ausschließlich für Zeitpunkte im Vorfeld einer LTx.



**Abbildung 7:** Darstellung des MELD-Scores zu den Zeitpunkten Listung und LTx. Referenzbereich: 6 - 40. Gruppe 1: akutes Leberversagen bei fulminanter HBV-Infektion (n=7). Gruppe 2: medikamentös-toxisch assoziiertes Leberversagen (n=10). Gruppe 3: chronische HBV-Infektion, einschließlich HDV-Infektion und HCC (n=33). Floating-bars Minimum-Maximum mit Median und Einzelpunkt-Darstellung.

Bei Patienten mit akutem Leberversagen bei fulminanter HBV-Infektion betrug der **MELD-Score** zum Zeitpunkt der Listung und kurz vor LTx im Median 40 Punkte (jeweils n=7) (vgl. Abbildung 7).

Bei Patienten mit medikamentös-toxisch assoziiertem akuten Leberversagen lag der MELD im Median zum Zeitpunkt der Listung bei 38 (n=10) und kurz vor LTx bei 36 (n=10).

Der MELD-Score aller Patienten mit chronischer HBV-Infektion einschließlich HDV-Infektion/HCC betrug zum Zeitpunkt der Listung 18 (n=30). Kurz vor LTx lag der Wert bei 25 (n=20).

In Tabelle 18 sind die jeweiligen Median-Werte der Parameter zur MELD-Score-Berechnung (**Kreatinin**, **Bilirubin** und **INR**) aufgeführt. Auffällig war ein Kreatinin-Anstieg bei den Patienten mit fulminanter Hepatitis-B-Infektion sieben Tage nach LTx, während sich die Nierenfunktion der anderen Patientengruppen zu diesem Zeitpunkt erholt hatte (vgl. Tabelle 18).

**Tabelle 18:** Werte für Kreatinin, Bilirubin und INR der transplantierten Patienten zu den Zeitpunkten Listung (L), Transplantation (LTx), einen, sieben und vierzehn Tage nach Transplantation (d1, d7, d14). Referenzbereich Kreatinin: 0,5 - 1,0 mg/dl. Referenzbereich Bilirubin: ≤ 1,0 mg/dl. Referenzbereich INR: 0,8 – 1,2. Median mit Range. Gruppe 1: akutes Leberversagen bei fulminanter HBV-Infektion (n=7). Gruppe 2: medikamentös-toxisch assoziiertes Leberversagen (n=10). Gruppe 3: chronische HBV-Infektion, einschließlich HDV-Infektion und HCC (n=33).

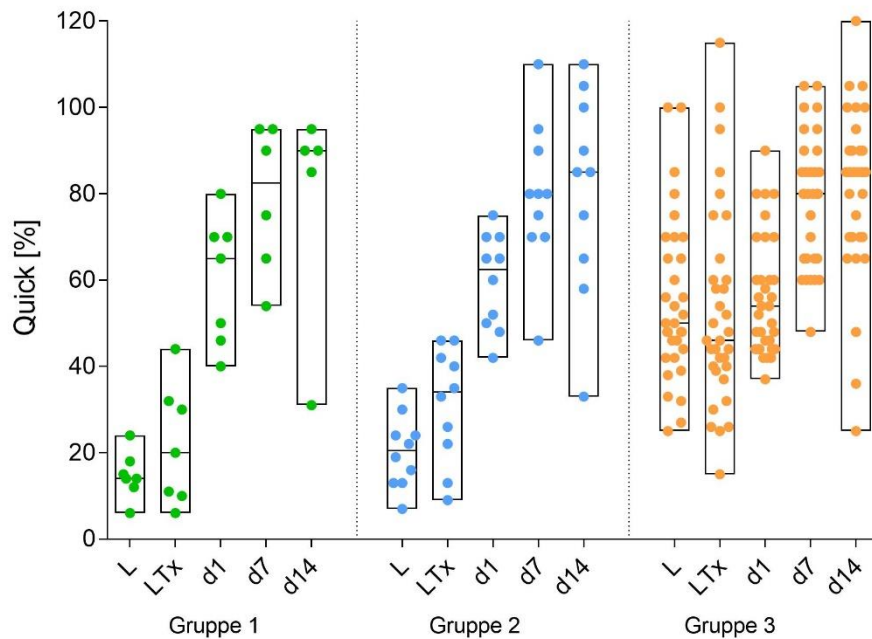
	Kreatinin [mg/dl]						Bilirubin [mg/dl]					
	Gruppe 1	n=7	Gruppe 2	n=10	Gruppe 3	n=33	Gruppe 1	n=7	Gruppe 2	n=10	Gruppe 3	n=33
L	1 (0,8-3,5)	7	1,2 (0,7-6,2)	10	1 (0,6-2,7)	33	15,7 (10,1-26,3)	7	21,3 (10,6-40,4)	10	2,6 (0,7-46,9)	33
LTx	1,3 (0,8-5)	7	1,9 (0,7-6,2)	10	1,2 (0,8-5,4)	32	21,4 (13,2-29,2)	7	24,7 (16-36,1)	10	8,2 (0,6-54,9)	20
d1	2 (0,7-3,9)	7	1,9 (0,7-3,2)	10	1,7 (0,6-3,1)	33	6,7 (3,3-14,7)	7	11,7 (3,7-22,7)	10	6,6 (0,8-40,8)	33
d7	2,5 (0,7-3)	6	1,1 (0,5-3)	10	1,3 (0,6-3,5)	32	3,7 (1,8-22)	6	4,2 (2,8-28,4)	10	2,7 (0,8-28,2)	32
d14	1,6 (0,7-4,4)	5	1,0 (0,5-3,2)	10	1,3 (0,6-3)	32	2 (1,3-3,1)	5	2,3 (1,3-27,5)	10	1,5 (0,8-33,1)	31

	INR					
	Gruppe 1	n=7	Gruppe 2	n=10	Gruppe 3	n=33
L	4,9 (3,7-7,7)	7	3,9 (2,1-7,3)	10	1,6 (1-2,7)	30
LTx	3,6 (1,7-10)	7	2,1 (1,6-6,4)	10	1,6 (0,9-4,4)	33
d1	1,5 (1,2-1,8)	6	1,4 (1,2-1,8)	9	1,5 (1,1-2)	32
d7	1,4 (1,1-1,9)	4	1,2 (1-1,5)	9	1,2 (1-1,5)	28
d14	1,7 (1,1-2,3)	2	1,1 (0,9-2,2)	8	1,1 (0,9-2,7)	24

### Lebersynthese-Parameter

Zur Beurteilung der Leberfunktion wurden die Laborwerte für Quick, GPT, Albumin, LDH, Ammoniak und Faktor V untersucht.

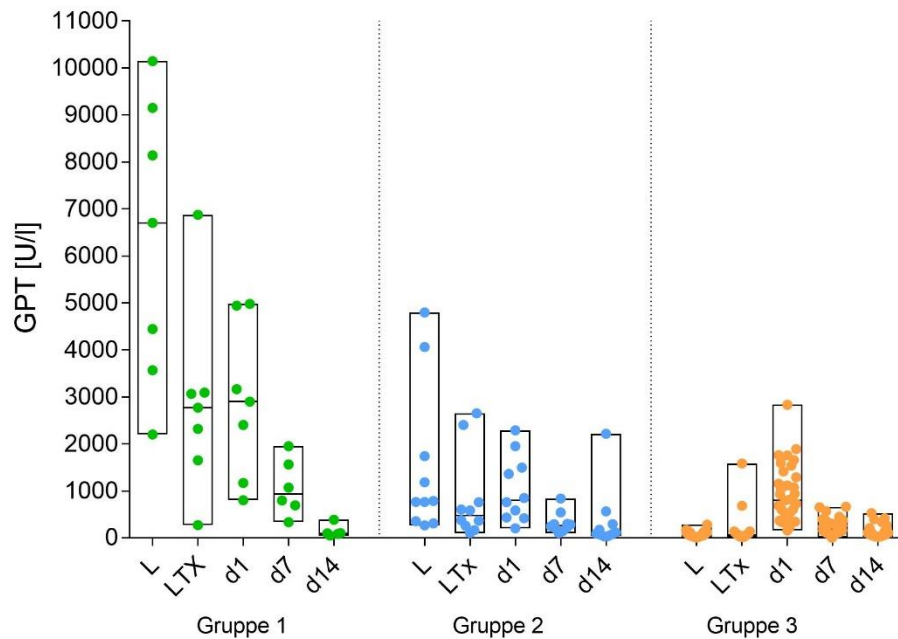


**Abbildung 8:** Darstellung des Quick-Wertes zu den Zeitpunkten Listung, LTx, ein, sieben und vierzehn Tage nach Transplantation. Referenzbereich: 70 - 130 %. Gruppe 1: akutes Leberversagen bei fulminanter HBV-Infektion (n=7). Gruppe 2: medikamentös-toxisch assoziiertes Leberversagen (n=10). Gruppe 3: chronische HBV-Infektion, einschließlich HDV-Infektion und HCC (n=33). Floating-bars Minimum-Maximum mit Median und Einzelpunkt-Darstellung.

Der mediane **Quick**-Wert der Patienten in Gruppe 1 betrug bei Listung 14 % (vgl. Abbildung 8). Vor LTx lag der Quick bei 20 %. Einen Tag nach LTx war der Wert auf 65 % gestiegen. Sieben Tage nach LTx betrug der Quick 82,5 % und vierzehn Tage nach LTx 90 %. Bei der Median-Berechnung für die Zeitpunkte d7 und d14 lagen aufgrund von Todesfällen Werte von sechs bzw. fünf Patienten vor; für die restlichen Zeitpunkte waren die Werte aller sieben Patienten vorhanden.

Bei den Patienten der Gruppe 2 lag der Quick-Wert zum Zeitpunkt der Listung bei 20,5 %. Vor LTx betrug der Wert 34 %. Einen Tag nach LTx lag der Quick bei 62,5 % und sieben Tage nach LTx bei 80 %. Vierzehn Tage nach LTx war der Wert auf 85 % gestiegen. Es lagen zu allen untersuchten Zeitpunkten Werte aller zehn Patienten vor.

Der mediane Quick-Wert der Patienten der Gruppe 3 betrug bei Listung 50 % (n=32) und vor LTx 46 % (n=33). Einen Tag nach LTx lag der Wert bei 54 % (n=32). Sieben Tage nach LTx war der Wert auf 80 % gestiegen. Vierzehn Tage nach LTx betrug der Quick 85 %. Aufgrund eines Todesfalls lagen für diese beiden Zeitpunkte Werte von 32 Patienten vor.



**Abbildung 9:** Darstellung der GPT zu den Zeitpunkten Listung, LTx, ein, sieben und vierzehn Tage nach Transplantation. Referenzbereich:  $\leq 35$  U/l. Gruppe 1: akutes Leberversagen bei fulminanter HBV-Infektion (n=7). Gruppe 2: medikamentös-toxisch assoziiertes Leberversagen (n=10). Gruppe 3: chronische HBV-Infektion, einschließlich HDV-Infektion und HCC (n=33). Floating-bars Minimum-Maximum mit Median und Einzelpunkt-Darstellung.

Der **GPT**-Wert der Patienten der Gruppe 1 lag zum Zeitpunkt der Listung im Median bei 6706 U/l. Vor LTx betrug der Wert 2770 U/l und einen Tag nach LTx 2899 U/l. Im weiteren Verlauf war die GPT auf 934 U/l (d7) und 97 U/l (d14) gesunken. Bei der Median-Berechnung für die Zeitpunkte d7 und d14 lagen aufgrund von Todesfällen Werte von sechs bzw. fünf Patienten vor; für die restlichen Zeitpunkte waren die Werte aller sieben Patienten vorhanden.

Bei den Patienten der Gruppe 2 betrug der GPT-Wert zum Zeitpunkt der Listung 775 U/l. Vor LTx lag der Wert im Median bei 479 U/l. Einen Tag nach LTx war die GPT auf 803 gestiegen. Sieben Tage nach LTx betrug der Wert 264 U/l und vierzehn Tage nach LTx 106 U/l. Es lagen zu allen untersuchten Zeitpunkten Werte aller zehn Patienten vor.

Der mediane GPT-Wert der Patienten der Gruppe 3 betrug bei Listung 70 U/l (n=32). Vor LTx lag der Wert bei 65 U/l (n=19). Einen Tag nach LTx betrug die GPT 794 U/l (n=33). Im weiteren Verlauf fiel der Wert auf 185 U/l (d7) bzw. 73 U/l (d14). Zu diesen Zeitpunkten lagen aufgrund eines Todesfalls die Werte von 32 Patienten vor.

Die Werte der übrigen Syntheseparameter (**LDH**, **Albumin**, **Ammoniak** und **Faktor V**) sind Tabelle 19 zu entnehmen. Die Ammoniak-Bestimmung wies bei

den Patienten mit chronischer HBV-Infektion zahlreiche Lücken auf, sodass auf eine Berechnung verzichtet wurde. Auch die Faktor-V-Bestimmung war bei den Patienten der Gruppe 3 lückenhaft.

**Tabelle 19:** Werte für LDH, Albumin Faktor V und Ammoniak der transplantierten Patienten zu den Zeitpunkten Listung (L), Transplantation (LTx), einen, sieben und vierzehn Tage nach Transplantation (d1, d7, d14). Referenzbereich LDH:  $\leq 250$  U/l. Referenzbereich Albumin: 3,5 – 5,0 g/dl. Referenzbereich Faktor V: 70 -130 %. Referenzbereich Ammoniak: 11 – 47  $\mu\text{mol/l}$ . Median mit Range. Gruppe 1: akutes Leberversagen bei fulminanter HBV-Infektion (n=7). Gruppe 2: medikamentös-toxisch assoziiertes Leberversagen (n=10). Gruppe 3: chronische HBV-Infektion, einschließlich HDV-Infektion und HCC (n=33). --: Verzicht auf Medianberechnung bei lückenhaft vorliegenden Werten.

	LDH [U/l]						Albumin [g/dl]					
	Gruppe 1	n=7	Gruppe 2	n=10	Gruppe 3	n=33	Gruppe 1	n=7	Gruppe 2	n=10	Gruppe 3	n=33
L	952 (307-2957)	7	448 (267-6654)	9	226 (144-623)	17	3,1 (2,1-4,4)	7	3,0 (2,7-3,7)	5	3,3 (2-4,1)	15
LTx	532 (208-899)	7	479 (256-6654)	8	240 (152-622)	8	2,7 (2,4-3,8)	5	2,8 (2,3-3,7)	7	3,2 (2,4-4,5)	6
d1	3358 (1468-12720)	5	2192 (469-11010)	7	1158 (319-8750)	20	3,0 (2,3-4,2)	7	3,0 (2,3-3,8)	10	3,0 (2-3,7)	22
d7	873 (208-6419)	6	903 (372-4170)	5	281 (170-699)	21	2,9 (2,3-3,6)	6	2,8 (2,5-3,8)	10	2,7 (2-3,6)	27
d14	337 (169-370)	4	300 (194-4876)	5	277 (163-694)	17	2,8 (2,4-2,9)	3	2,8 (2,3-3,9)	8	2,7 (2,1-3,5)	21

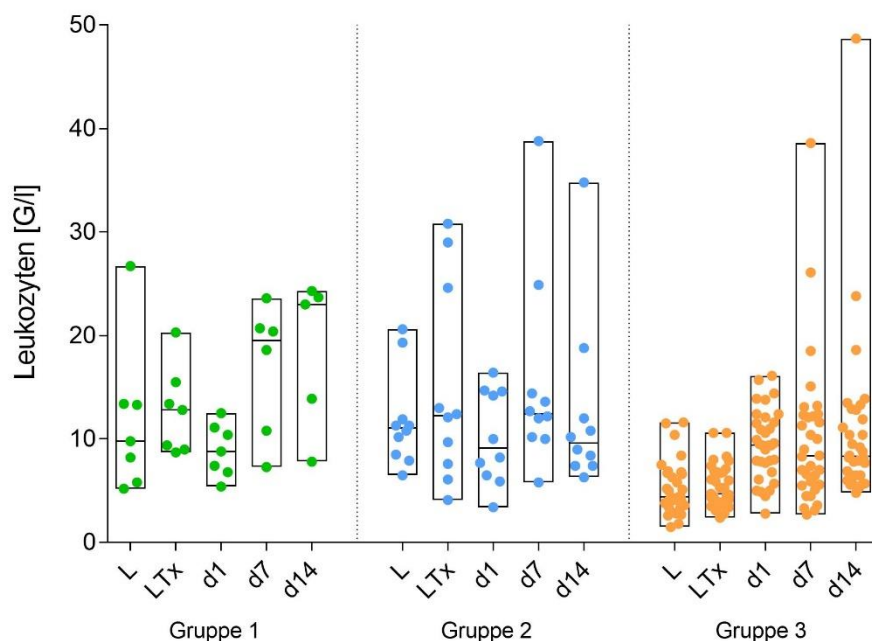
	Faktor V [%]						Ammoniak [ $\mu\text{mol/l}$ ]					
	Gruppe 1	n=7	Gruppe 2	n=10	Gruppe 3	n=33	Gruppe 1	n=7	Gruppe 2	n=10	Gruppe 3	n=33
L	13 (6-28)	7	19 (11-46)	9	--		120 (45-506)	7	141 (49-251)	9	--	
LTx	12 (1-46)	7	20 (1-52)	10	--		138 (75-272)	7	78 (51-298)	9	--	
d1	58 (27-78)	7	55 (20-71)	8	49 (25-132)	31	104 (36-512)	6	57 (31-166)	10	--	
d7	104 (63-155)	5	129 (63-134)	5	--		47 (35-121)	6	42 (38-55)	5	--	
d14	75 (45-104)	2	47 (18-76)	2	--		41 (33-48)	2	39 (27-108)	3	--	

## Entzündungsparameter

Außerdem erfolgte die Untersuchung der Entzündungsparameter Leukozyten, CRP und Interleukin-6.

Bei den Patienten der Gruppe 1 lagen die **Leukozyten** zum Zeitpunkt der Listung bei 9,8 G/l. Bei LTx betrug der Wert 12,8 G/l und einen Tag nach LTx 8,8 G/l. Sieben Tage nach LTx lagen die Leukozyten im Median bei 19,5 G/l und vierzehn Tage nach LTx bei 23 G/l. Bei der Median-Berechnung für die Zeitpunkte d7 und d14 lagen aufgrund von Todesfällen Werte von sechs bzw. fünf Patienten vor; für die restlichen Zeitpunkte waren die Werte aller sieben Patienten vorhanden.

Der Leukozyten-Wert der Patienten der Gruppe 2 lag zum Zeitpunkt der Listung bei 11,1 G/l und bei LTx bei 12,3 G/l. Einen Tag nach LTx lagen die Leukozyten bei 9,1 G/l und sieben Tage nach LTx bei 12,5 G/l. Vierzehn Tage nach LTx betrug der Wert der Leukozyten im Median 9,6 g/l. Es lagen zu allen untersuchten Zeitpunkten Werte aller zehn Patienten vor.



**Abbildung 10:** Darstellung der Leukozyten zu den Zeitpunkten Listung, LTx, ein, sieben und vierzehn Tage nach Transplantation. Referenzbereich: 4,00 – 10,40 G/l. Gruppe 1: akutes Leberversagen bei fulminanter HBV-Infektion (n=7). Gruppe 2: medikamentös-toxisch assoziiertes Leberversagen (n=10). Gruppe 3: chronische HBV-Infektion, einschließlich HDV-Infektion und HCC (n=33). Floating-bars Minimum-Maximum mit Median und Einzelpunkt-Darstellung.

Der Leukozyten-Wert der Patienten der Gruppe 3 betrug bei Listung im Median 4,4 G/l (n=32) und bei LTx 4,7 G/l (n=33). Einen Tag nach LTx stieg der Wert auf 9,4 G/l (n=33). Sieben Tage nach LTx betrug der Wert der Leukozyten 8,4 G/l und vierzehn Tage nach LTx 8,3 G/l (jeweils n=32).

Weitere Entzündungsparameter (**CRP** und **IL-6**) sind in Tabelle 20 aufgeführt. Bei den Patienten mit chronischer HBV-Infektion war die Dokumentation der IL-6-Werte abgesehen vom Zeitpunkt d1 mitunter lückenhaft (vgl. Tabelle 20).

**Tabelle 20:** Werte für CRP und Interleukin-6 der transplantierten Patienten zu den Zeitpunkten Listung (L), Transplantation (LTx), einen, sieben und vierzehn Tage nach Transplantation (d1, d7, d14). Referenzbereich CRP:  $\leq 0,5$  mg/dl. Referenzbereich IL-6:  $\leq 5,9$  pg/ml. Median mit Range. Gruppe 1: akutes Leberversagen bei fulminanter HBV-Infektion (n=7). Gruppe 2: medikamentös-toxisch assoziiertes Leberversagen (n=10). Gruppe 3: chronische HBV-Infektion, einschließlich HDV-Infektion und HCC (n=33).



	CRP [mg/dl]						Interleukin-6 [pg/ml]					
	Gruppe 1	n=7	Gruppe 2	n=10	Gruppe 3	n=33	Gruppe 1	n=7	Gruppe 2	n=10	Gruppe 3	n=33
L	1,0 (0,5-3,8)	7	0,8 (0,3-1,9)	10	1,2 (0,2-8,2)	32	82,5 (33,3-261)	5	160 (4,4-799)	7	158	1
LTx	0,9 (0,3-1,3)	7	0,7 (0,3-4,2)	10	1,7 (0,4-6,9)	22	142 (18,9-6517)	7	124(49,8-707)	7	135 (125-360)	3
d1	7,8 (1,6-19,2)	7	5,2 (2,7-12,2)	10	6,0 (0,2-14,7)	33	147 (10,6-2125)	7	73,4 (14-946)	9	41,6 (9-16832)	31
d7	5,4 (0,6-33,7)	6	2,8 (0,7-12,1)	10	2,3 (0,5-19,7)	32	51,6 (2,3-1087)	6	36,5 (3,5-226)	8	28,8 (2,5-270)	19
d14	5,9 (0,5-12,4)	5	3,0 (0,5-11,3)	10	2,2 (0,3-21,7)	32	128 (90,5-178)	3	25,1 (2,7-75,3)	5	45,8 (12,4-216)	12

#### 4.4.2 Subgruppenanalyse der Laborparameter der Patienten mit akutem Leberversagen bei fulminanter HBV-Infektion

Im Folgenden werden ausgewählte Laborparameter der Patienten mit Listung und ggf. LTx bei akutem Leberversagen aufgrund einer fulminanten HBV-Infektion zu definierten Zeitpunkten graphisch dargestellt:

A = Tag der Aufnahme am Klinikum Großhadern      L = Tag der Listung  
 LTx = unmittelbar vor LTx                      bzw.                      De-L = Tag der De-Listung  
 d1 = 1 Tag nach LTx                      d7 = 7 Tage nach LTx

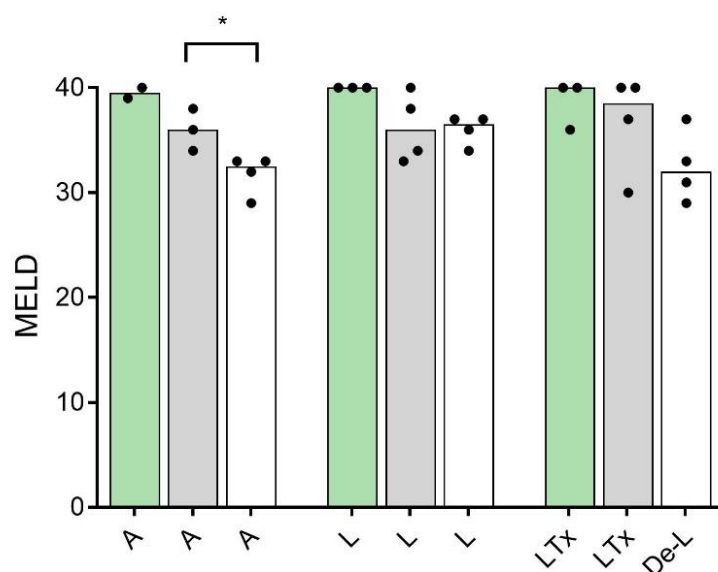
Hierzu wurde die in Kapitel 4.4.1 als Gruppe 1 bezeichnete Patientengruppe (n = 7) unterteilt in diejenigen Patienten, welche das erste postoperative Jahr überlebten (n = 3) und diejenigen, die innerhalb des ersten postoperativen Jahres verstarben (n = 4). Es erfolgte zudem die Darstellung der Patienten mit Listung bei fulminanter HBV-Infektion und spontaner Erholung ohne Notwendigkeit einer LTx (n = 4).

#### MELD-Score

Der **MELD-Score** betrug zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bei den Patienten mit spontaner Erholung im Median 32,5 Punkte (n=4) (vgl. Abbildung 11). Patienten, die nach LTx verstarben, hatten bei Aufnahme einen medianen MELD-Score von 36 Punkten (n=3). Es zeigte sich bei Anwendung des Mann-Whitney-Tests ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientenuntergruppen (p=0,0286) zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme am Klinikum Großhadern. Die Patienten, die nach LTx überlebten, hatten zu diesem Zeitpunkt einen medianen MELD-Score von 39,5 (n=2). Bei zwei Patienten mit fulminanter HBV-Infektion und LTx (ein nach LTx Überlebender und ein nach LTx Verstorbenen) konnte aufgrund eines fehlenden Kreatinin-Wertes (gestörte

Auswertung im Labor bei ausgeprägter Hyperbilirubinämie) kein MELD-Score für den Aufnahmewert berechnet werden.

Diejenigen Patienten zusammengenommen, bei denen im Verlauf eine LTx nötig wurde, lag der MELD-Score bei Aufnahme bei 38 Punkten (n=5). Es zeigte sich bei Anwendung des Mann-Whitney-Tests auch hier ein signifikanter Unterschied (p=0,0159) zu den Patienten, die sich ohne LTx spontan erholten (medianer MELD bei Aufnahme 32,5).



**Abbildung 11:** Darstellung des MELD-Scores zu den Zeitpunkten Aufnahme, Listung, LTx/De-Listung. Referenzbereich MELD-Score: 6 - 40. Patienten mit Listung und ggf. LTx bei akutem Leberversagen bei fulminanter HBV-Infektion. Grün: nach LTx überlebende Patienten (n=3). Grau: innerhalb des ersten Jahres post-LTx verstorbene Patienten (n=4). Weiß: Patienten mit spontaner Erholung ohne Notwendigkeit einer LTx (n=4). Balken-Darstellung des Medians und Einzelpunkt-Darstellung. \* signifikanter Unterschied des MELD-Scores zwischen den Patientenuntergruppen zum Zeitpunkt der Aufnahme (p=0,0286).

Zum Zeitpunkt der Listung lag der mediane MELD-Score der überlebenden Patienten bei 40 (n=3), während er bei den verstorbenen Patienten bei 36 (n=4) lag. Bei den Patienten mit spontaner Erholung betrug der MELD-Score zu diesem Zeitpunkt 36,5 Punkte (n=4).

Vor LTx lag der MELD-Score bei den Überlebenden ebenfalls bei 40 (n=3) und bei den Verstorbenen bei 38,5 (n=4). Bei den Patienten mit spontaner Erholung war der MELD-Score zum Zeitpunkt der De-Listung auf 32 Punkte gefallen (n=4).

Auf die gleiche Weise erfolgte die Untersuchung der einzelnen Parameter zur MELD-Score-Berechnung (**Kreatinin**, **Bilirubin** und **INR**). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untergruppen (vgl. Tabelle 21). Patienten, die nach LTx überlebten, wiesen bei Listung und v.a. LTx eine eingeschränkere Gerinnungssituation als die anderen Untergruppen auf.

**Tabelle 21:** Werte für Kreatinin, Bilirubin und INR der Patienten mit Listung und ggf. LTx bei akutem Leberversagen bei fulminanter HBV-Infektion zu den Zeitpunkten Aufnahme (A), Listung (L), Transplantation (LTx) bzw. De-L (De-Listung) und ggf. einen und sieben Tage nach Transplantation (d1, d7). Referenzbereich Kreatinin: 0,5 - 1,0 mg/dl. Referenzbereich Bilirubin:  $\leq 1,0$  mg/dl. Referenzbereich INR: 0,8 – 1,2. Median mit Range. Gruppe 1a: nach LTx überlebende Patienten (n=3). Gruppe 1b: innerhalb des ersten Jahres post-LTx verstorbene Patienten (n=4). Gruppe 1c: Patienten mit spontaner Erholung ohne Notwendigkeit einer LTx (n=4).

	Kreatinin [mg/dl]						Bilirubin [mg/dl]					
	Gruppe 1a	n=3	Gruppe 1b	n=4	Gruppe 1c	n=4	Gruppe 1a	n=7	Gruppe 1b	n=4	Gruppe 1c	n=4
A	1,9 (0,8-2,9)	2	1,0 (1,0-3,0)	3	1,0 (0,7-1,7)	4	15,2 (11,6-19,7)	3	14,0 (10,8-34,9)	4	12,4 (5,4-15,2)	4
L	1,2 (0,8-3,5)	3	1,0 (1,0-2,9)	4	1,0 (0,5-1,3)	4	16,8 (15,2-22,3)	3	14,0 (10,1-26,3)	4	15,4 (6,6-19,5)	4
LTx / De-L	1,2 (0,8-3,5)	3	1,9 (0,9-5,0)	4	0,9 (0,6-1,4)	4	21,4 (15,6-23,5)	3	18,2 (13,2-29,2)	4	15,5 (7,7-21,8)	4
d1	3,2 (0,7-3,6)	3	1,9 (1,7-3,9)	4	--	--	4,4 (3,5-13,4)	3	7,0 (3,3-14,7)	4	--	--
d7	2,4 (0,7-3,0)	3	2,5 (2,2-2,9)	3	--	--	2,5 (2,0-5,0)	3	5,9 (1,8-22,0)	3	--	--

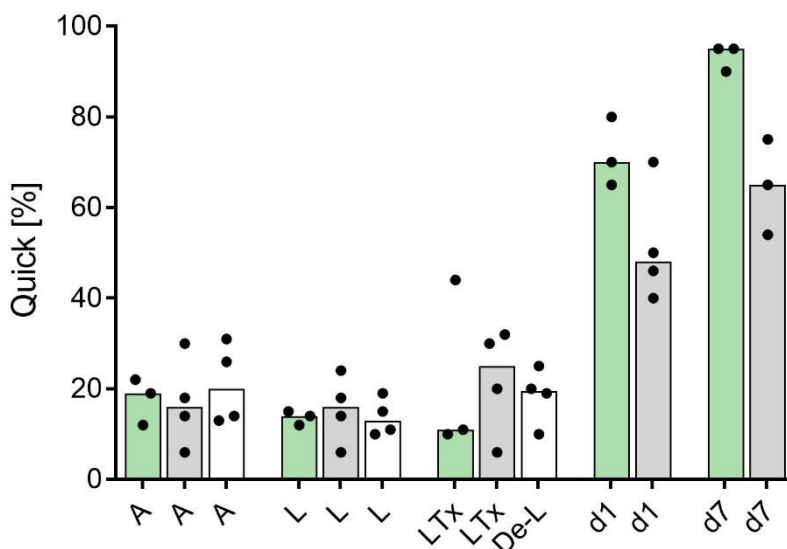
	INR					
	Gruppe 1a	n=3	Gruppe 1b	n=4	Gruppe 1c	n=4
A	4,8 (3,1-7,7)	3	5,0 (2,4-6,9)	4	3,8 (2,3-6,3)	4
L	6,9 (4,4-7,7)	3	4,4 (3,7-6,9)	4	5,2 (3,8-8,0)	4
LTx / De-L	8,6 (1,7-10,0)	3	3,3 (2,2-9,1)	4	3,7 (2,7-8,0)	4
d1	1,3 (1,2-1,4)	2	1,7 (1,2-1,8)	4	--	--
d7	1,1	1	1,4 (1,3-1,9)	3	--	--

### Lebersynthese-Parameter

Zur Beurteilung der Leberfunktion wurden ebenfalls die Laborwerte für Quick, GPT, Albumin, LDH, Ammoniak und Faktor V untersucht.

Bei Aufnahme lag der mediane **Quick**-Wert der nach LTx überlebenden Patienten bei 19 % (n=3) und bei den nach LTx verstorbenen Patienten bei 16 % (n=4) (vgl. Abbildung 12). Der Wert der Patienten mit spontaner Erholung betrug zum Zeitpunkt der Aufnahme 20 % (n=4).

Der Quick-Wert lag bei Listung bei den überlebenden Patienten bei 14 % (n=3) und bei den verstorbenen Patienten bei 16 % (n=4). Die Patienten mit spontaner Erholung ohne LTx hatten zum Zeitpunkt der Listung einen medianen Quick-Wert von 13 % (n=4).



**Abbildung 12:** Darstellung des Quick-Wertes zu den Zeitpunkten Aufnahme, Listung, LTx/De-Listung, einen und sieben Tage nach Transplantation. Referenzbereich: 70 - 130 %. Patienten mit Listung und ggf. LTx bei akutem Leberversagen bei fulminanter HBV-Infektion. Grün: nach LTx überlebende Patienten (n=3). Grau: innerhalb des ersten Jahres post-LTx verstorbene Patienten (n=4). Weiß: Patienten mit spontaner Erholung ohne Notwendigkeit einer LTx (n=4). Balken-Darstellung des Medians und Einzelpunkt-Darstellung.

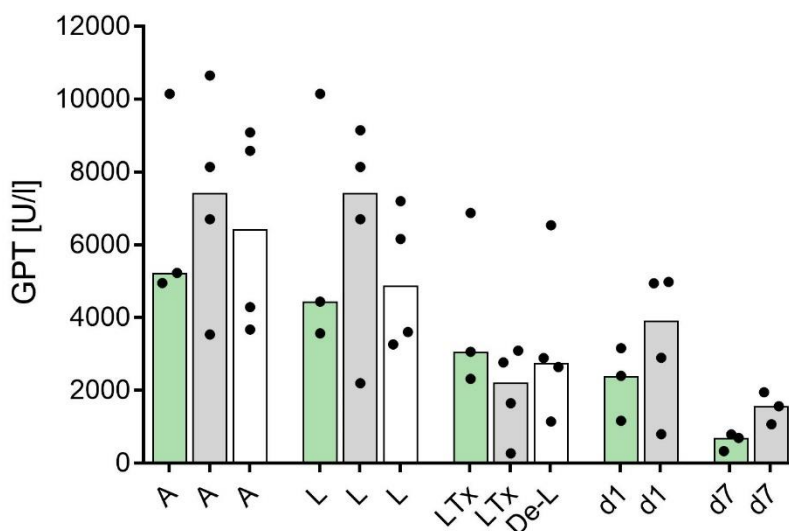
Bei LTx betrug der Quick bei den Überlebenden 11 % (n=3), während er bei den Verstorbenen bei 25 % (n=4) lag. Zum Zeitpunkt der De-Listung betrug der Quick-Wert der Patienten mit spontaner Erholung 20 % (n=4).

Einen Tag nach LTx hatten die Überlebenden einen Quick von 70 % (n=3) und die Verstorbenen von 48 % (n=4).

Sieben Tage nach LTx lag der Wert bei den überlebenden Patienten bei 95 % (n=3) und bei den verstorbenen Patienten bei 65 % (n=3).

Der **GPT**-Wert der überlebenden Patienten lag bei Aufnahme im Median bei 5229 U/l (n=3) und bei den nach LTx verstorbenen Patienten bei 7423 U/l (n=4) (vgl. Abbildung 13). Die Patienten mit spontaner Erholung ohne LTx wiesen zu diesem Zeitpunkt einen medianen GPT-Wert von 6436 U/l auf (n=4).

Zum Zeitpunkt der Listung lag der mediane GPT-Wert der überlebenden Patienten bei 4443 U/l (n=3), während er bei den verstorbenen Patienten bei 7423 U/l (n=4) lag. Bei den Patienten mit spontaner Erholung betrug der Wert 4884 U/l (n=4).



**Abbildung 13:** Darstellung der GPT zu den Zeitpunkten Aufnahme, Listung, LTx/De-Listung, einen und sieben Tage nach Transplantation. Referenzbereich:  $\leq 35$  U/l. Patienten mit Listung und ggf. LTx bei akutem Leberversagen bei fulminanter HBV-Infektion. Grün: nach LTx überlebende Patienten (n=3). Grau: innerhalb des ersten Jahres post-LTx verstorbene Patienten (n=4). Weiß: Patienten mit spontaner Erholung ohne Notwendigkeit einer LTx (n=4). Balken-Darstellung des Medians und Einzelpunkt-Darstellung.

Vor LTx betrug der Wert bei den Überlebenden 3065 U/l (n=3) und bei den Verstorbenen 2212 U/l (n=4). Zum Zeitpunkt der De-Listung lag der Wert bei den Patienten mit spontaner Erholung bei 2767 U/l (n=4).

Einen Tag nach LTx lag der GPT-Wert bei 2402 U/l (Überlebende n=3) bzw. bei 3920 U/l (Verstorbene n=4).

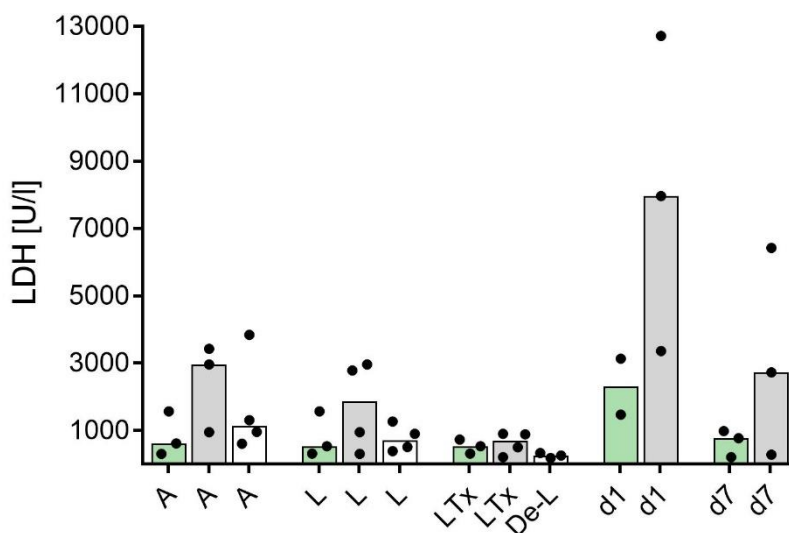
Sieben Tage nach LTx hatten die überlebenden Patienten einen GPT-Wert von 692 U/l und die verstorbenen Patienten von 1565 U/l (jeweils n=3).

Die Gegenüberstellung der **Albumin**-Werte erbrachte keine relevanten Unterschiede zwischen den Untergruppen (vgl. Tabelle 22).

**Tabelle 22:** Werte für Albumin der Patienten mit Listung und ggf. LTx bei akutem Leberversagen bei fulminanter HBV-Infektion zu den Zeitpunkten Aufnahme (A), Listung (L), Transplantation (LTx) bzw. De-L (De-Listung) und ggf. einen und sieben Tage nach Transplantation (d1, d7). Referenzbereich Albumin: 3,5–5,0 g/dl. Median mit Range. Gruppe 1a: nach LTx überlebende Patienten (n=3). Gruppe 1b: innerhalb des ersten Jahres post-LTx verstorbene Patienten (n=4). Gruppe 1c: Patienten mit spontaner Erholung ohne Notwendigkeit einer LTx (n=4).

	Albumin [g/dl]					
	Gruppe 1a	n=3	Gruppe 1b	n=4	Gruppe 1c	n=4
A	3,1 (3,0-4,4)	3	3,7 (3,1-3,8)	4	3,2 (3,2-4,3)	3
L	3,1 (2,4-4,4)	3	3,2 (2,1-3,8)	4	3,3 (3,0-3,4)	3
LTx / De-L	2,7 (2,4-3,0)	2	2,7 (2,5-3,8)	3	2,9 (2,5-3,4)	3
d1	3,0 (2,6-3,4)	3	3,0 (2,3-4,2)	4	--	--
d7	2,9 (2,3-3,6)	3	2,8 (2,8-2,9)	3	--	--

Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme am Klinikum Großhadern wiesen die nach LTx überlebenden Patienten einen medianen **LDH**-Wert von 619 U/l (n=3) auf (vgl. Abbildung 14). Patienten, die nach LTx verstarben, hatten bei Aufnahme einen LDH-Wert von 2957 U/l (n=3). Bei den Patienten mit spontaner Erholung ohne LTx lag der Wert zu diesem Zeitpunkt bei 1131 U/l (n=4).



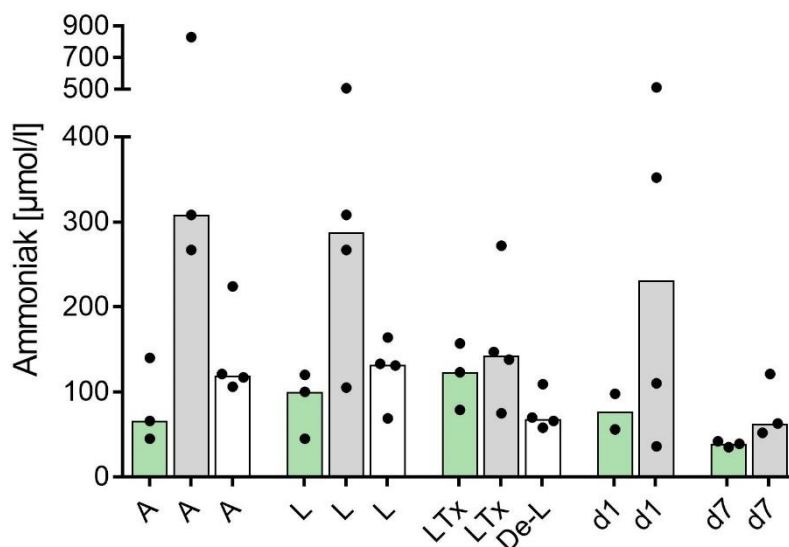
**Abbildung 14:** Darstellung der LDH zu den Zeitpunkten Aufnahme, Listung, LTx/De-Listung, einen und sieben Tage nach Transplantation. Referenzbereich:  $\leq 250$  U/l. Patienten mit Listung und ggf. LTx bei akutem Leberversagen bei fulminanter HBV-Infektion. Grün: nach LTx überlebende Patienten (n=3). Grau: innerhalb des ersten Jahres post-LTx verstarbene Patienten (n=4). Weiß: Patienten mit spontaner Erholung ohne Notwendigkeit einer LTx (n=4). Balken-Darstellung des Medians und Einzelpunkt-Darstellung.

Der LDH-Wert lag zum Zeitpunkt der Listung bei den Überlebenden bei 537 U/l (n=3) und bei den Verstorbenen bei 1866 U/l (n=4). Die Patienten mit spontaner Erholung wiesen einen Wert von 705 U/l (n=4) zum Zeitpunkt der Listung auf. Bei LTx blieb der Wert bei den Überlebenden ähnlich mit 532 U/l (n=3), während er bei den Verstorbenen auf 690 U/l (n=4) fiel. Bei den Patienten mit spontaner Erholung ohne LTx betrug der mediane LDH-Wert bei De-Listung 260 U/l (n=3).

Einen Tag nach LTx stieg der Wert auf 2300 U/l (Überlebende n=2) bzw. 7960 U/l (Verstorbene n=3) an.

Eine Woche nach LTx lag der LDH-Wert bei den Überlebenden bei 766 U/l (n=3) und bei den Verstorbenen bei 2727 U/l (n=3).

Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme am Klinikum Großhadern lag der **Ammoniak**-Wert der nach LTx überlebenden Patienten im Median bei 66  $\mu\text{mol/l}$  (n=3) (vgl. Abbildung 15). Bei den nach LTx verstorbenen Patienten lag der Wert zu diesem Zeitpunkt bei 308  $\mu\text{mol/l}$  (n=3). Bei den Patienten mit spontaner Erholung ergab sich ein medianer Wert von 119  $\mu\text{mol/l}$  (n=4).



**Abbildung 15:** Darstellung des Ammoniaks zu den Zeitpunkten Aufnahme, Listung, LTx/De-Listung, einen und sieben Tage nach Transplantation. Referenzbereich: 11 – 47  $\mu\text{mol/l}$ . Patienten mit Listung und ggf. LTx bei akutem Leberversagen bei fulminanter HBV-Infektion. Grün: nach LTx überlebende Patienten (n=3). Grau: innerhalb des ersten Jahres post-LTx verstorbene Patienten (n=4). Weiß: Patienten mit spontaner Erholung ohne Notwendigkeit einer LTx (n=4). Balken-Darstellung des Medians und Einzelpunkt-Darstellung.

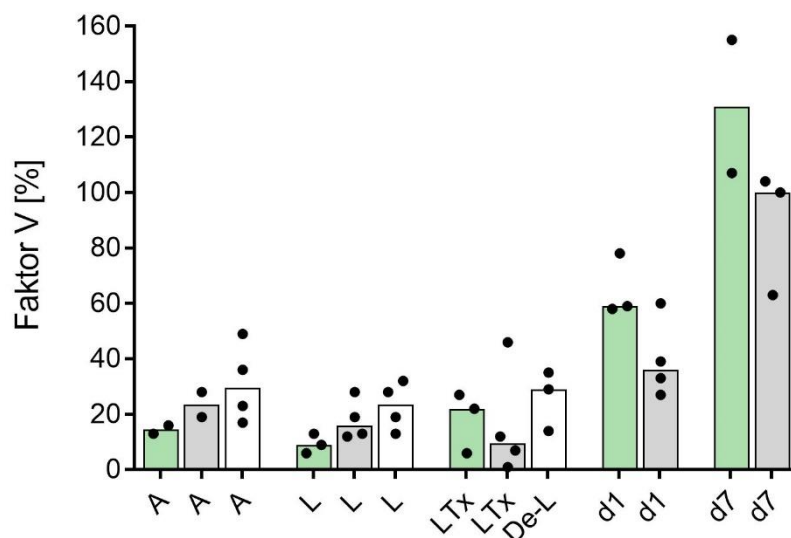
Der mediane Ammoniak-Wert bei Listung betrug bei den überlebenden Patienten 100  $\mu\text{mol/l}$  (n=3) und bei den verstorbenen Patienten 288  $\mu\text{mol/l}$  (n=4). Bei den Patienten mit spontaner Erholung lag der Ammoniak-Wert bei 132  $\mu\text{mol/l}$  (n=4). Zum Zeitpunkt der LTx hatten die Überlebenden einen Wert von 123  $\mu\text{mol/l}$  (n=3) und die Verstorbenen von 143  $\mu\text{mol/l}$  (n=4). Zum Zeitpunkt der De-Listung war der Ammoniak-Wert der Patienten mit spontaner Erholung auf 68  $\mu\text{mol/l}$  (n=4) gesunken.

Einen Tag nach LTx lag der Wert bei den Überlebenden bei 77  $\mu\text{mol/l}$  (n=2), während er bei den Verstorbenen bei 231  $\mu\text{mol/l}$  (n=4) lag.

Sieben Tage nach LTx fiel der Ammoniak-Wert auf 39  $\mu\text{mol/l}$  (Überlebende  $n=3$ ) bzw. 63  $\mu\text{mol/l}$  (Verstorbene  $n=3$ ).

Bei Aufnahme betrug der **Faktor-V**-Wert der Patienten, die nach LTx überlebten, im Median 14,5 % ( $n=2$ ) (vgl. Abbildung 16). Bei den Patienten, die nach LTx verstarben, lag der Wert zu diesem Zeitpunkt bei 23,5 % ( $n=2$ ) und bei den Patienten mit spontaner Erholung ohne LTx bei 29,5 % ( $n=4$ ).

Zum Zeitpunkt der Listung lag der Faktor-V-Wert bei den Überlebenden bei 9 % ( $n=3$ ) und bei den Verstorbenen bei 16 % ( $n=4$ ). Patienten, die sich ohne LTx spontan erholten, wiesen bei Listung einen Wert von 23,5 % ( $n=4$ ) auf.



**Abbildung 16:** Darstellung des Faktor-V-Wertes zu den Zeitpunkten Aufnahme, Listung, LTx/De-Listung, einen und sieben Tage nach Transplantation. Referenzbereich: 70 - 130 %. Patienten mit Listung und ggf. LTx bei akutem Leberversagen bei fulminanter HBV-Infektion. Grün: nach LTx überlebende Patienten ( $n=3$ ). Grau: innerhalb des ersten Jahres post-LTx verstorbene Patienten ( $n=4$ ). Weiß: Patienten mit spontaner Erholung ohne Notwendigkeit einer LTx ( $n=4$ ). Balken-Darstellung des Medians und Einzelpunkt-Darstellung.

Vor LTx hatten die überlebenden Patienten einen Faktor-V-Wert von 22 % ( $n=3$ ), während der Wert bei den verstorbenen Patienten bei 10 % ( $n=4$ ) lag. Bei De-Listung war der Faktor-V-Wert der Patienten mit spontaner Besserung leicht auf 29 % ( $n=3$ ) gestiegen.

Einen Tag nach LTx betrug der Wert bei den Überlebenden 59 % ( $n=3$ ) und bei den Verstorbenen 36 % ( $n=4$ ).

Sieben Tage nach LTx war der Wert auf 131 % (Überlebende  $n=3$ ) bzw. 100 % (Verstorbene  $n=3$ ) gestiegen.



## Entzündungsparameter

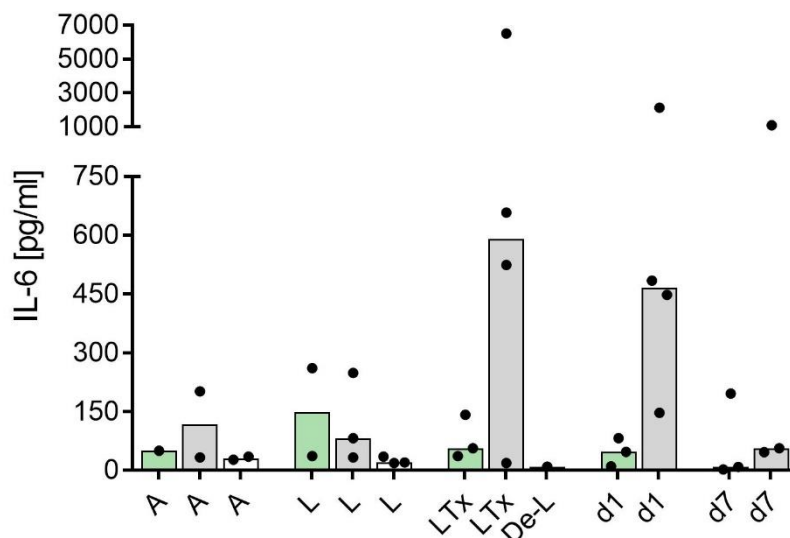
Des Weiteren erfolgte die Untersuchung der Entzündungsparameter Leukozyten, CRP und Interleukin-6.

Tabelle 23 stellt die **Leukozyten-** und **CRP-Werte** der Patientenuntergruppen dar. Es ergaben sich lediglich kleinere Unterschiede zwischen den Gruppen.

**Tabelle 23:** Werte für Leukozyten und CRP der Patienten mit Listung und ggf. LTx bei akutem Leberversagen bei fulminanter HBV-Infektion zu den Zeitpunkten Aufnahme (A), Listung (L), Transplantation (LTx) bzw. De-L (De-Listung) und ggf. einen und sieben Tage nach Transplantation (d1, d7). Referenzbereich Leukozyten: 4,00 – 10,40 G/l. Referenzbereich CRP:  $\leq 0,5$  mg/dl. Median mit Range. Gruppe 1a: nach LTx überlebende Patienten (n=3). Gruppe 1b: innerhalb des ersten Jahres post-LTx verstorbene Patienten (n=4). Gruppe 1c: Patienten mit spontaner Erholung ohne Notwendigkeit einer LTx (n=4).

	Leukozyten [G/l]						CRP [mg/dl]											
	Gruppe 1a	n=3	Gruppe 1b	n=4	Gruppe 1c	n=4	Gruppe 1a	n=7	Gruppe 1b	n=4	Gruppe 1c	n=4						
A	8,2	(5,2-13,7)	3	10,0	(5,8-20,1)	4	8,7	(7,4-9,2)	4	0,7	(0,5-1,2)	3	2,4	(1,0-4,6)	4	2,6	(0,7-3,5)	4
L	8,2	(5,2-13,4)	3	11,6	(5,8-26,7)	4	7,9	(6,9-10,4)	4	0,9	(0,5-0,9)	3	2,1	(1,0-3,8)	4	1,5	(0,6-2,4)	4
LTx / De-L	9,4	(8,7-15,5)	3	13,1	(9,0-20,3)	4	8,4	(7,4-11,3)	4	0,9	(0,5-1,3)	3	0,7	(0,3-1,0)	4	1,1	(0,2-1,4)	4
d1	10,4	(7,4-11,1)	3	7,8	(5,4-12,5)	4	--	--	8,3	(7,8-12,6)	3	5,5	(1,6-19,2)	4	--	--	--	--
d7	10,8	(7,3-20,4)	3	20,7	(18,6-23,6)	3	--	--	2,2	(0,6-33,7)	3	6,8	(4,0-10,3)	3	--	--	--	--

Bei stationärer Aufnahme am Klinikum Großhadern war für die nach LTx überlebenden Patienten lediglich ein **IL-6-Wert** erfasst und betrug 50,5 pg/ml. Bei den nach LTx verstorbenen Patienten lag der Wert im Median bei 117,7 pg/ml (n=2) und bei den Patienten mit spontaner Erholung bei 31,3 pg/ml (n=2).



**Abbildung 17:** Darstellung des Interleukin-6-Wertes zu den Zeitpunkten Aufnahme, Listung, LTx/De-Listung, einen und sieben Tage nach Transplantation. Referenzbereich:  $\leq 5,9$  pg/ml. Patienten mit Listung und ggf. LTx bei akutem Leberversagen bei fulminanter HBV-Infektion. Grün: nach LTx überlebende Patienten (n=3). Grau: innerhalb

des ersten Jahres post-LTx verstorbene Patienten (n=4). Weiß: Patienten mit spontaner Erholung ohne Notwendigkeit einer LTx (n=4). Balken-Darstellung des Medians und Einzelpunkt-Darstellung.

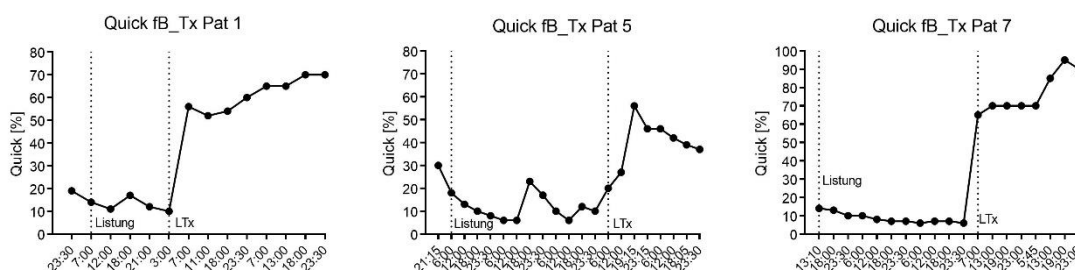
Der IL-6-Wert lag zum Zeitpunkt der Listung bei den überlebenden Patienten bei 148,7 pg/ml (n=2) und bei den verstorbenen Patienten bei 82,5 pg/ml (n=3). Die Patienten mit spontaner Erholung ohne LTx wiesen bei Listung einen Wert von 20,6 pg/ml (n=3) auf.

Zum Zeitpunkt der LTx lag der Wert bei den Überlebenden bei 56,9 pg/ml (n=3) und bei den Verstorbenen bei 591,0 pg/ml (n=4). Bei den Patienten mit spontaner Erholung war bei De-Listung lediglich ein Wert erfasst; dieser lag bei 9,3 pg/ml. Einen Tag nach LTx betrug der IL-6-Wert bei den Überlebenden 47,3 pg/ml (n=3) und bei den Verstorbenen 466,0 pg/ml (n=4).

Sieben Tage nach LTx lag der Wert bei 9,1 pg/ml (n=3) bei den überlebenden bzw. bei 56,5 pg/ml (n=3) bei den verstorbenen Patienten.

#### 4.4.3 Individuelle Darstellung der Laborparameter der Patienten mit Listung zur LTx bei akutem Leberversagen bei fulminanter HBV-Infektion

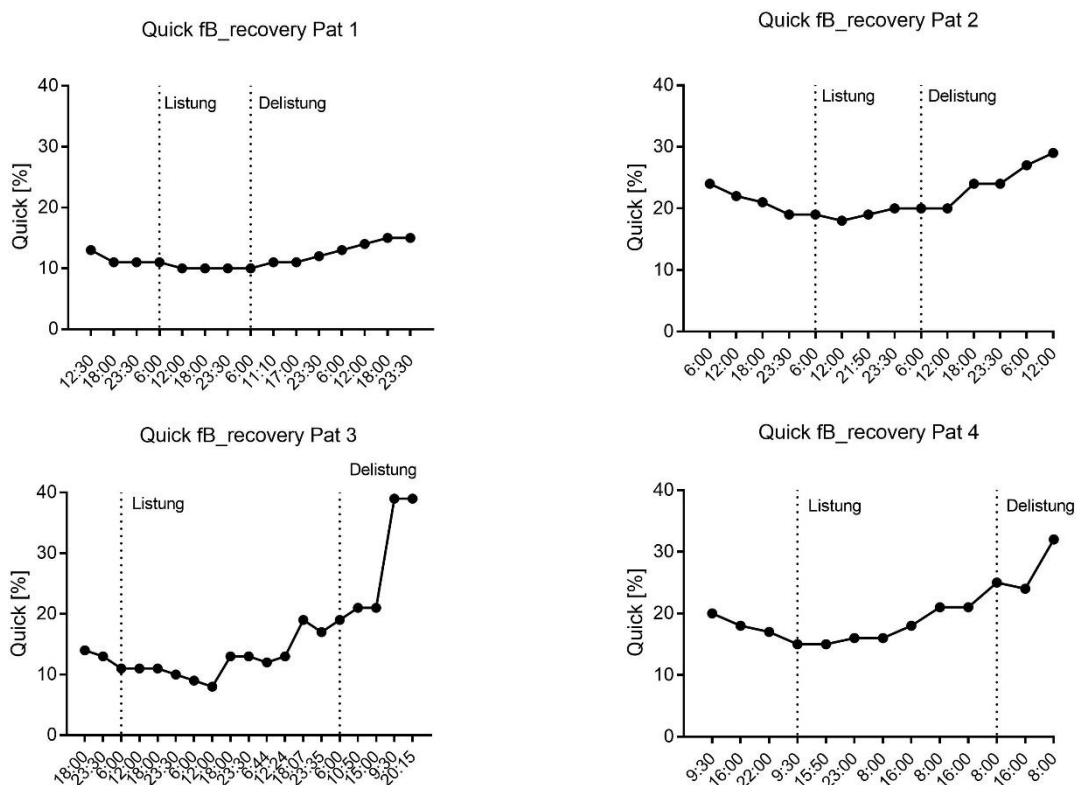
In den entscheidenden Tagen zwischen Aufnahme, Listung und ggf. Entscheidung zur LTx erfolgte bei den Patienten mit akutem Leberversagen bei fulminanter HBV-Infektion mehrmals täglich eine Blutentnahme. Aufgrund z.T. zu lückenhaft vorliegender Laborwerte konnte nicht bei allen Patienten die Entwicklung der Leberfunktion in sechsstündigen Intervallen abgebildet werden. Es werden daher im Folgenden ausgewählte Patienten und Laborparameter beispielhaft für die mitunter sehr schnelle Änderung der Situation dargestellt.



**Abbildung 18:** Darstellung des Quick-Wertes bei engmaschigen Laborkontrollen, x-Achse mit jeweiligen Uhrzeiten. Ausgewählte Patienten mit LTx bei akutem Leberversagen bei fulminanter HBV-Infektion (Gruppe 1, n=7). Pat. 1 aus Gruppe 1a (nach LTx Überlebende), Pat. 5 und Pat. 7 aus Gruppe 1b (nach LTx Verstorbene).

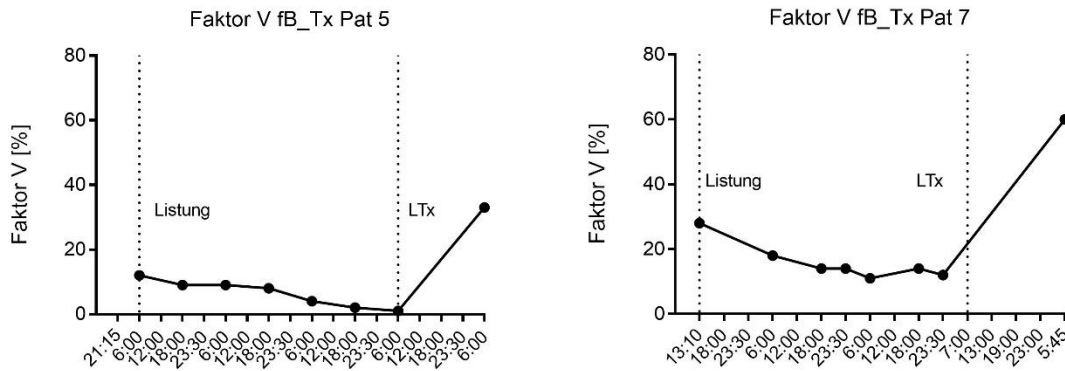
In Abbildung 18 ist ein Abfall des Quick-Wertes bis kurz vor LTx beispielhaft bei drei Patienten aus der Gruppe der Patienten mit LTx bei akutem Leberversagen bei fulminanter HBV-Infektion dargestellt.

In Abbildung 19 ist der Verlauf des Quick-Wertes der Patienten mit spontaner Erholung abgebildet. Auch hier zeigte sich ein anfänglicher Quick-Abfall, der zur Listung führte. Im weiteren Verlauf stabilisierte sich der Quick-Wert bzw. stieg leicht an, sodass es schließlich zu einer De-Listung der Patienten kam.



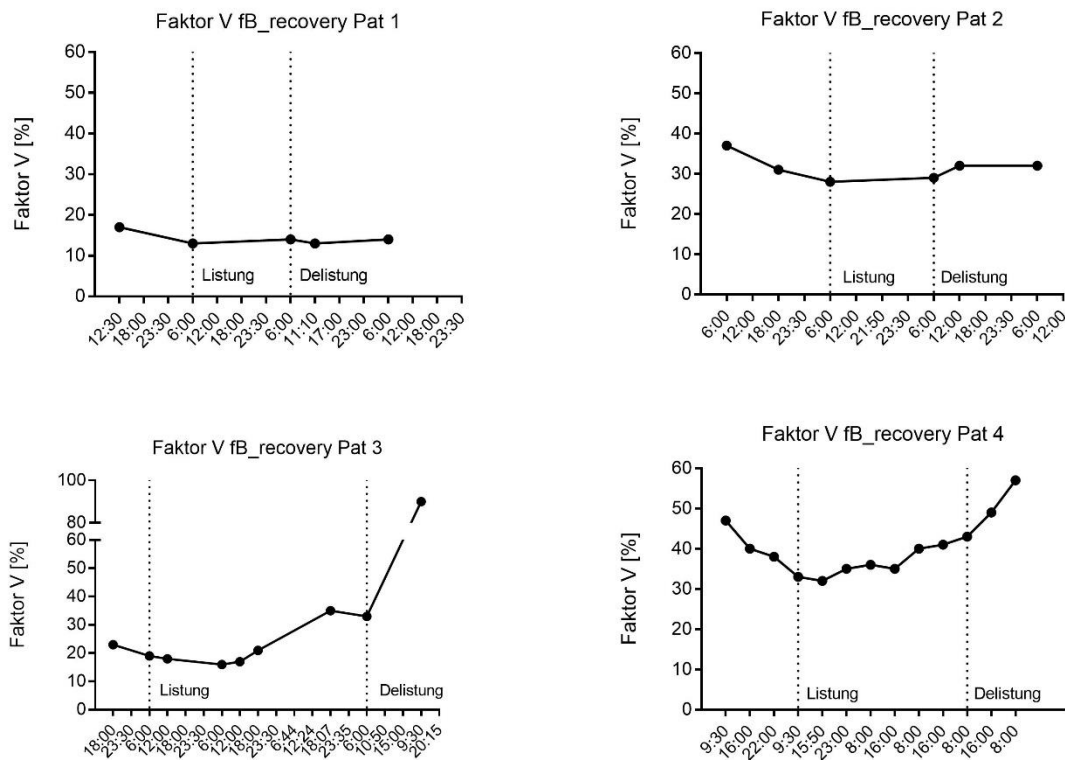
**Abbildung 19:** Darstellung des Quick-Wertes bei engmaschigen Laborkontrollen, x-Achse mit jeweiligen Uhrzeiten. Patienten mit Listung bei akutem Leberversagen bei fulminanter HBV-Infektion und spontaner Erholung ohne Notwendigkeit einer LTx (Gruppe 1c, n=4).

In Abbildung 20 ist ein Abfall des Faktor-V-Wertes zwischen Listung und LTx bei zwei Patienten mit LTx bei fulminanter HBV-Infektion beispielhaft dargestellt.



**Abbildung 20:** Darstellung des Faktor-V-Wertes bei engmaschigen Laborkontrollen, x-Achse mit jeweiligen Uhrzeiten. Ausgewählte Patienten mit LTx bei akutem Leberversagen bei fulminanter HBV-Infektion (Gruppe 1, n=7). Pat. 5 und Pat. 7 aus Gruppe 1b (nach LTx Verstorbene).

Abbildung 21 zeigt eine Stabilisierung bzw. einen Anstieg des Faktor-V-Wertes bis zur De-Listung der Patienten mit fulminanter HBV-Infektion und spontaner Erholung.



**Abbildung 21:** Darstellung des Faktor-V-Wertes bei engmaschigen Laborkontrollen, x-Achse mit jeweiligen Uhrzeiten. Patienten mit Listung bei akutem Leberversagen bei fulminanter HBV-Infektion und spontaner Erholung ohne Notwendigkeit einer LTx (Gruppe 1c, n=4).

## **5 Diskussion**

### **5.1 Diskussion des ausgewählten Patientenkollektivs**

#### **5.1.1 HBV-Infektion und Lebertransplantation**

Bezüglich der Indikationsstellung zur Lebertransplantation bei HBV-Infektion ließ sich in den vergangenen Jahrzehnten ein genereller Wandel beobachten:

Noch in den Achtziger-Jahren galt eine HBV-Infektion aufgrund des schlechten Outcomes als relative Kontraindikation zur LTx. Die Reinfektionsrate betrug knapp 100 % [53] [54]. Heutzutage ist durch Verfügbarkeit von Immunglobulinen und antiviralen Substanzen eine deutliche Verbesserung der Langzeitergebnisse hinsichtlich Transplantatverlust oder Tod nach LTx zu verzeichnen [55] [56]. Eine HBV-Infektion gilt nun als günstige LTx-Indikation. Aufgrund der mittlerweile verfügbaren, effektiven Therapiemöglichkeiten (potentielle Reversibilität der Zirrhose unter antiviraler Therapie [57]) hat die Anzahl an LTx aufgrund einer dekompensierten Zirrhose bei HBV-Infektion deutlich abgenommen [58]. Die weiterhin häufigste HBV-assoziierte LTx-Indikation ist laut Durand et al. das HCC, welches sich auch ohne Zirrhose entwickeln kann [58]. Auch die HDV-Coinfektion stellt eine über die Jahre relativ stabile HBV-assoziierte LTx-Indikation dar [59] [55].

Generell führen folgende HBV-assoziierte Indikationen zur LTx [55]:

- HCC innerhalb der Milan-Kriterien und mit gut kompensierter Leberfunktion,
- Dekompensierte Leberfunktion (mit oder ohne HCC),
- Akutes Leberversagen bei fulminanter Hepatitis [55].

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Verläufe einer HBV-Infektion mit anschließender LTx am Klinikum Großhadern zu analysieren. Anhand dieser Untersuchungen sollten klinische Einflussgrößen auf das Überleben detektiert werden. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, prädiktive Parameter im Hinblick auf die Notwendigkeit einer LTx sowie den optimalen LTx-Zeitpunkt zu identifizieren.

Insgesamt betrachtet lag bei allen HBV-assoziierten LTx am Klinikum Großhadern ein gutes Ergebnis vor. Das 1-Jahresüberleben betrug 80,0 % (8 Todesfälle bei 40 HBV-bedingten LTx). Bei genauerer Betrachtung der in der Arbeit untersuchten Patientengruppen ergibt sich jedoch ein differenzierteres

Bild. Auffällig ist das mit einem 1-Jahres-Überleben von 42,9 % nicht zufriedenstellende Ergebnis der Patienten mit LTx bei fulminanter HBV-Infektion. Bei den Patienten mit LTx bei chronischer HBV-Infektion (ggf. einschließlich HCC) lag das 1-Jahres-Überleben dagegen bei 90,9 %.

Bernal et al. bestätigen diese Beobachtung: Der Unterschied zwischen einer LTx bei akutem Leberversagen im Vergleich zu einer besser planbaren LTx bei chronischer Lebererkrankung lag in den USA bei 7 % und in Europa bei bis zu 15 % [60]. Möglicherweise werden im Rahmen einer Notfall-LTx eher Spenderorgane minderer Qualität akzeptiert [61] als bei Patienten mit langer Krankheitsgeschichte. Das 1-Jahres-Überleben von Patienten mit LTx bei akutem Leberversagen lag mit 74 – 84 % unter den Überlebensraten von Patienten mit LTx bei anderen Indikationen [62].

### **5.1.2 Lebertransplantation bei akutem Leberversagen**

Gründe für das schlechtere Outcome bei akutem Leberversagen werden in vielen Studien untersucht. Spezifische Studien speziell zu akutem Leberversagen bei fulminanter HBV-Infektion fanden sich jedoch kaum. Daher beziehen sich die nachfolgenden Resultate überwiegend auf das akute Leberversagen im Allgemeinen.

Germani et al. analysierten ein Kollektiv von 4903 Patienten der „European Liver Transplant Registry“ Datenbank mit akutem Leberversagen (Zeitraum Januar 1988 bis Juni 2009). Es zeigte sich ein 1-Jahresüberleben der Patienten nach LTx von 74 % sowie der transplantierten Organe von 63 %. Analog hierzu betrug das 5-Jahresüberleben 68 % und 57 % [63]. Insgesamt verbesserte sich das Überleben im Zeitraum von 2004 bis 2009 im Vergleich zu den Jahren davor, obwohl die Rate an > 60-jährigen Spendern von 1,8 % auf 21 % zunahm [63]. Unabhängige Faktoren für Tod oder Transplantatversagen waren: Männliches Geschlecht, Empfänger > 50 Jahre, ABO-Inkompatibilität, Spender > 60 Jahre und ein Transplantat mit verminderter Größe. Eine Kombination aus Empfänger > 50 Jahre und Spender > 60 Jahre ergab eine Mortalität bzw. ein Transplantatversagen von 57 % innerhalb des ersten Jahres [63].

Die in dieser Arbeit untersuchte Patientengruppe mit HBV-assoziiertem akutem Leberversagen wies ebenso eine Sterberate von ca. 57 % auf. Bei genauer Analyse zeigte sich, dass die vier verstorbenen Patienten zum Zeitpunkt der LTx ein Alter > 50 Jahre (55, 53, 61 und 66 Jahre) aufwiesen, jedoch nur einer der

Überlebenden über 50 Jahre alt war (54 Jahre); die anderen Überlebenden waren deutlich jünger (39 und 28 Jahre).

Auch in einer Übersichtsstudie von O'Grady et al. aus dem Jahre 2014 wurde das Alter der Patienten als ausschlaggebend für das Outcome genannt. Als Schwelle wurde ein Alter zwischen 45 bis 50 Jahre angegeben [61] und die höhere Mortalität bei älteren Patienten mit einer reduzierten physiologischen Reserve erklärt ([61] [63]). So lag in einer europäischen Studie das 1-Jahresüberleben bei Patienten mit akutem Leberversagen und einem Alter  $\geq 60$  Jahre bei 51 %; das 5-Jahres-Überleben betrug 42 % [61].

In Bezug auf das Alter der Spender ließ sich jedoch im Rahmen dieser Arbeit keine Korrelation zu den Ergebnissen von Germani et al. herstellen. Die Spender der Überlebenden waren in allen Fällen  $> 60$  Jahre alt (67, 65 und 66 Jahre), während die Spender der im Verlauf Verstorbenen  $< 50$  Jahre alt waren (47, 31 und 22 Jahre; in einem Fall nicht dokumentiert).

Bei den Patienten mit medikamentös-toxischem akuten Leberversagen aus der vorliegenden Arbeit zeigte sich keine Korrelation zwischen Alter und Outcome. Die beiden nach LTx verstorbenen Patienten waren 34 und 63 Jahre alt. Das Alter der Überlebenden bewegte sich zwischen 20 und 64 Jahren (Median 41,5 Jahre). Die Spender der nach LTx verstorbenen Patienten waren 49 und 70 Jahre alt. Das Alter der Spender der Überlebenden variierte zwischen 14 und 76 Jahren (Median: 49 Jahre). Interessanterweise war bei der Patientengruppe mit medikamentös-toxischem akuten Leberversagen dieser Arbeit das 1-Jahresüberleben mit 80,0 % generell deutlich besser als das der Patienten mit HBV-assoziiertem akuten Leberversagen.

### **5.1.3 HBV-spezifische Einflussgrößen bei akutem Leberversagen**

Diese Beobachtung legt die Vermutung nahe, dass es neben der Situation „akutes Leberversagen“ per se auch HBV-spezifische Faktoren geben muss, die Einfluss auf das Überleben haben. Trotz umfangreicher mehrzeitiger Literaturrecherche konnten jedoch keine entsprechenden Studien ausfindig gemacht werden. Das HBV-assoziierte akute Leberversagen wird bisher immer in Zusammenschau mit akuten Leberversagen anderer Ätiologie betrachtet. Eine differenziertere Untersuchung des Krankheitsbildes, losgelöst bzw. im Vergleich mit anderen Ätiologien zur besseren Einordnung, fehlt nach unserem Kenntnisstand.

Im Rahmen dieser Arbeit fiel als mögliches Erklärungsmodell für das deutlich schlechtere Outcome der Patienten mit HBV-assoziiertem akuten Leberversagen eine höhere Entzündungsaktivität auf. So zeigte sich insbesondere eine Erhöhung der Interleukin-6-Werte zum Zeitpunkt der LTx bei denjenigen Patienten mit fulminanter HBV-Infektion, die nach LTx verstarben. Zum Zeitpunkt der LTx lag der Median bei den verstorbenen Patienten bei 591 pg/ml, bei den überlebenden Patienten bei 56,9 pg/ml. Die CRP-Werte waren dagegen nahezu im Normbereich. Dies könnte an einer verringerten CRP-Synthese bei Leberinsuffizienz liegen. Die Bestimmung von IL-6 könnte also insbesondere bei Vorliegen eines HBV-assoziierten akuten Leberversagens eine wichtige Rolle spielen.

Dies wirft die Frage auf, ob eine LTx bei derart erhöhten Werten überhaupt durchgeführt werden sollte. Hierfür bedarf es größer angelegter prospektiver Untersuchungen. Bei den Patienten mit medikamentös-toxisch assoziiertem akuten Leberversagen waren die IL-6-Werte weniger auffällig. Hier lag der Median zum Zeitpunkt der LTx bei 206,5 pg/ml (Verstorbene) sowie bei 124 pg/ml (Überlebende). Dieses Resultat könnte im weitesten Sinne als „virale Sepsis“ bei fulminanter HBV-Infektion interpretiert werden.

Weiterhin auffällig war ein bereits zum Zeitpunkt der Listung erhöhter LDH-Wert bei denjenigen Patienten dieser Arbeit mit fulminanter HBV-Infektion, die das erste postoperative Jahr nicht überlebten. Ein postoperativer Anstieg war bei allen Patienten zu erwarten. Bei den versterbenden Patienten fiel der Anstieg deutlich höher aus. Daher scheint der LDH-Wert ebenfalls ein wichtiger Parameter hinsichtlich der Einschätzung des Überlebens zu sein.

Im Jahr 2016 untersuchten Donnelly et al. die Rolle von Inflammation und Infektion bei akutem Leberversagen [64]. In den letzten Jahren wurde der Fehlregulation des Immunsystems eine zentrale Rolle in der Pathogenese des akuten Leberversagens zugeschrieben: Akutes Leberversagen und schwere Sepsis ähneln sich mit systemischer Entzündungsreaktion und dem Progress zu Multiorganversagen in ihrem klinischen Verlauf [65]. Daher wurden verschiedene Biomarker hinsichtlich Inflammation und Infektion untersucht, um die Pathogenese und Prognose des akuten Leberversagens besser zu beleuchten. Viele dieser Biomarker (z. B. HLA-DR-Expression der Monozyten oder sekretorische Leukozyten-Protease-Inhibitoren bei akutem Leberversagen oder



Pentraxin-3 bei Paracetamol-induziertem akuten Leberversagen) sind noch nicht alltagstauglich [64].

Eine japanische Studie griff die Argumentation einer immunologischen Komponente bei akutem Leberversagen auf. Kotoh et al. gehen von einer Überaktivierung der Makrophagen aus, welche zu Störungen der Mikrozirkulation und damit zur Hypoxie der Leber führe. Der daraus resultierende LDH-Anstieg könnte bereits zu einem frühen Zeitpunkt im Krankheitsverlauf zur Unterscheidung zwischen überlebenden und versterbenden Patienten beitragen [66]. Dazu wurde ein neuer Parameter, der sogenannte ALT-LDH-Index

(
$$= \frac{GPT (Serum)}{LDH(Serum) - Median\ des\ normalen\ LDH-Range}$$
) entwickelt [66]. Bei Anwendung dieses

Index bei Patienten mit schwerer akuter Lebererkrankung zeigte sich – im Gegensatz zu den versterbenden Patienten – ein deutlicher Anstieg des ALT-LDH-Index bei denjenigen Patienten, die unter konservativer Therapie überlebten. Die Studie umfasste insgesamt 33 Patienten, von denen 17 unter konservativer Therapie überlebten, neun Patienten eine LTx benötigten und sieben Patienten während der Wartezeit auf eine LTx verstarben. Die prognostische Sensitivität und Spezifität des Index war am Tag der stationären Aufnahme noch gering, am dritten Tag jedoch dem MELD-Score überlegen [66].

Bei Anwendung des ALT-LDH-Index auf die hier untersuchten Patienten des Klinikums Großhadern mit akutem HBV-assoziierten Leberversagen wurde der in der Studie mit 174 U/l angegebene Median-Wert der LDH verwendet, da der LDH-Referenzbereich am Klinikum Großhadern mit  $\leq 250$  U/l angegeben wird. Bei den Patienten mit fulminanter Hepatitis B, die spontan ohne LTx überlebten, zeigten sich am Tag der Aufnahme noch relativ niedrige Index-Werte, welche jedoch innerhalb der ersten drei Tage deutlich anstiegen (5,5 auf 30,7; 10,6 auf 42,4; 8,5 auf 74,3; 3,9 auf 25,1).

Bei knapp der Hälfte der Patienten dieser Arbeit, die bei fulminanter HBV-Infektion eine LTx erhielten, fiel der Index während der ersten drei Tage nach stationärer Aufnahme am Klinikum Großhadern ab (16,4 auf 6,5; 2,9 auf 0,65; 8,06 auf 5,1). Insgesamt schien ein Index-Wert von  $< 10$  am zweiten Tag nach Aufnahme tendenziell auf eine LTx hinzuweisen, während Patienten mit einem Wert  $> 10$  eher zu spontaner Erholung ohne LTx neigten. Innerhalb der Patienten, die eine LTx erhielten, schienen initial höhere Werte auf einen günstigen Verlauf nach LTx hinzudeuten. Einschränkend muss jedoch auf z.T.

fehlende Werte hingewiesen werden, weshalb keine umfassende Beurteilung des Index bei den transplantierten Patienten erfolgen kann. Vielmehr wäre eine Überprüfung des ALT-LDH-Index bei größer angelegten Studien notwendig. Der Aspekt einer longitudinal abgebildeten Entwicklung des Index für jeden einzelnen Patienten erscheint jedoch sinnvoll, um diejenigen Patienten möglichst frühzeitig zu identifizieren, die ohne LTx überleben könnten.

Panda et al. untersuchten im Jahr 2016 verschiedene Ischämie marker bei Patienten mit akuter Lebererkrankung unterschiedlicher Genese. Hierbei handelte es sich um die Anwendung der ALT-LDH-Ratio, des oben genannten ALT-LDH-Index sowie die Bestimmung des Ischämie-modifizierten Albumin im Serum [67]. Bei Patienten, deren Erkrankung sich im Verlauf verschlechterte, waren die Werte des modifizierten Albumins erhöht, während sich die ALT-LDH-Ratio vermindert zeigte. Der ALT-LDH-Index war bei Patienten mit schwerem Verlauf bei Aufnahme ebenfalls vermindert, stieg jedoch unter Therapie an. Die anderen Parameter veränderten sich unter Therapie kaum [67]. Es muss angemerkt werden, dass es sich in der Studie um ein kleines Kollektiv (41 Patienten) handelte, welches mit gesunden Personen verglichen wurde.

In Zusammenschau verschiedener Studienergebnisse schien die Ausprägung des akuten Leberversagens im Vorfeld der LTx (z.B. Schwere der Koagulopathie) hinsichtlich der Prognose keine Rolle zu spielen [61].

Dies zeigte sich auch bei den Patienten dieser Arbeit mit fulminanter HBV-Infektion: Zum Zeitpunkt der LTx lag der Quick-Wert bei den überlebenden Patienten bei 11 %, während er bei den Verstorbenen bei 25 % lag. Eine eingeschränkte Gerinnungslage prä-LTx scheint demnach kein negativer Prädiktor zu sein. Dennoch erschienen uns bei der Auswertung dieser Arbeit regelmäßige Laborkontrollen mehrmals täglich bei Patienten mit akutem Leberversagen sinnvoll, um einerseits unnötige LTx zu vermeiden und andererseits den Zeitpunkt zur LTx nicht zu verpassen. Insbesondere der Faktor-V-Wert zeigte bereits frühzeitig feine Veränderungen an. So war bei denjenigen Patienten, die ohne LTx überlebten, ein leichter Anstieg der Werte abzulesen. Bei Patienten, die eine LTx benötigten, war in den engmaschigen Kontrollen dagegen eher ein Abfall zu verzeichnen.

Insgesamt sind einige Laborparameter, u.a. die Gerinnungsparameter, mit gewisser Vorsicht zu betrachten, da eine Veränderung der Werte durch

Substitution nicht immer sofort augenscheinlich wird. So sind z. B. die in Abbildung 18 verzeichneten Quick-Wert-Anstiege um den Zeitpunkt der LTx vermutlich auf Substitution zurückzuführen.

Als weitere wichtige Prognosefaktoren bei akutem Leberversagen wurden in der Literatur Nierenfunktionsstörung (Kreatinin > 2 mg/dl), maschinelle Beatmung sowie ein Bedarf an inotropen Substanzen genannt [61]. Des Weiteren schien auch die Beschaffenheit der Spenderorgane relevant. Es zeigte sich eine signifikant höhere Mortalität bei einerseits ABO-inkompatiblen Organen, andererseits bei minderer Qualität der Spenderleber (z.B. verminderte Größe des Transplantats, Split-Transplantate, Steatosis hepatis) [61].

Im Rahmen dieser Arbeit konnte kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Qualität des Spenderorgans und des Überlebens gefunden werden. Hier wären größer angelegte Studien vonnöten.

Problematisch im Hinblick auf das Outcome könnte außerdem das Fehlen einer eindeutig definierten Therapiestrategie bei fulminanter Hepatitis-B-Infektion sein. Zwar wird die Therapie mit Nukleos(t)iden empfohlen; abgesehen davon ist laut Ferrarese et al. eine spezifische „supportive Care“ als Therapie der Wahl anzusehen [55]. Vordringlich erscheint diesbezüglich die rechtzeitige Aufnahme möglicher LTx-Kandidaten in ein spezialisiertes LTx-Zentrum, insbesondere dann, wenn tatsächlich eine Transplantation nötig wird ([68], [61]).

Bei Analyse der hier untersuchten Patienten mit fulminanter HBV-Infektion ließ sich zwar kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Überleben und Aufnahme in das Tx-Zentrum des Klinikums Großhadern herstellen. Einschränkend muss jedoch die geringe Fallzahl aufgeführt werden. Multizentrisch angelegte Studien wären dringend notwendig für eine exakte Einordnung des Outcomes einer LTx bei HBV-assoziiertem akuten Leberversagen.

## **5.2 Diskussion der Methodik**

Die Datenerhebung dieser Arbeit erfolgte retrospektiv, was eine gewisse Einschränkung hinsichtlich der zu untersuchenden Parameter mit sich bringt: Es konnten nur tatsächlich dokumentierte Daten berücksichtigt werden. Bei Dokumentationslücken musste von fehlenden Daten ausgegangen werden. Dieser Tatsache wurde durch die Verwendung mehrerer Datenquellen

unterschiedlicher Herkunft (Transplantationszentrum Klinikum Großhadern, Eurotransplant, digitale Krankenakten Klinikum Großhadern, Archiv Klinikum Großhadern) begegnet. Durch das Zusammentragen und den Abgleich der so erhaltenen Daten konnte eine bestmögliche Vollständigkeit erzielt werden. Dennoch konnte nicht in allen Fällen eine Vollständigkeit der Daten, insbesondere der Laborwerte, erreicht werden.

Während des langen Beobachtungszeitraums änderten sich außerdem manche Vorgehensweisen. So wurden v.a. spezifische Laboruntersuchungen, wie beispielsweise die IL-6-Bestimmung, nicht bei allen untersuchten Patienten gleichermaßen regelmäßig durchgeführt. Auch war zu Anfängen des Beobachtungszeitraums die Angabe der Gerinnungslage mittels des Quickwertes gebräuchlich. Erst im weiteren Verlauf etablierte sich die Bestimmung des INR-Wertes. Von Seiten des Labors des Klinikums Großhadern war keine Rekonstruktion der fehlenden INR-Werte möglich. Prä-LTx wurde in nahezu allen Fällen sowohl der Quick- als auch der INR-Wert bestimmt. Für den postoperativen Zeitraum lag v.a. bei Patienten, welche früh im Beobachtungszeitraum transplantiert wurden, lediglich der Quick-Wert vor; daher sind die INR-Angaben teils lückenhaft. Zudem fand während des Beobachtungszeitraums dieser Arbeit die Zulassung der neueren antiviralen Substanzen statt. So wurde z.B. Entecavir im Jahr 2005 und Tenofovir im Jahr 2008 neu zugelassen [69].

Ein weiterer kritischer Punkt an Methodik und Analyse der vorliegenden Arbeit mögen die relativ geringen Fallzahlen innerhalb der untersuchten Gruppen sein. Diese Tatsache ist einerseits der insgesamt geringen Prävalenz des untersuchten Krankheitsbildes an sich geschuldet, was im Vergleich zu anderen Transplantationszentren deutlich wurde. Andererseits handelt es sich bei dieser Arbeit um einen unizentrischen Studiencharakter. Dies resultiert natürlicherweise in niedrigeren Fallzahlen als es bei multizentrischen Studien der Fall wäre. Dennoch stellt das Klinikum Großhadern eines der größten Transplantationszentren Deutschlands dar und kann somit durchaus zum Informationszugewinn beitragen, zumal die Studienlage zum vorliegenden Thema generell dünn erscheint.

Es war größtenteils lediglich eine deskriptive statistische Untersuchung der dargestellten Daten möglich. Für weitergehende statistische Analysen wären

größer angelegte Studiendesigns vonnöten. Erste Ansatzpunkte hierfür sowie interessante Tendenzen könnten aus dieser Arbeit abgeleitet werden.

## **5.3 Diskussion der Ergebnisse**

### **5.3.1 HBV-assoziiertes akutes Leberversagen: Prävalenz am Klinikum Großhadern im internationalen Vergleich**

Am Klinikum Großhadern erfolgten im Zeitraum vom 01.01.2002 bis 31.08.2015 1,4 % aller Listungen (n=12) aufgrund eines akuten Leberversagens bei fulminanter HBV-Infektion. Primär erscheint diese Fallzahl gering; im Vergleich zu anderen deutschen Transplantationszentren zeigt sich jedoch eine ähnlich niedrige Prävalenz: Während eines Untersuchungszeitraums von 2 Jahren wurden 109 Patienten aus 11 deutschen Universitätskliniken mit akutem Leberversagen analysiert. 10,1 % der Patienten (n=11) hatten ein HBV-assoziiertes akutes Leberversagen [70]. Analog hierzu betrug der Anteil am Klinikum Großhadern 17,9 % (12 Patienten mit HBV-Infektion bei 67 Listungen mit akutem Leberversagen).

In einer Studie aus dem Ruhrgebiet gaben Canbay et al. einen HBV-Anteil von 13,4 % an (18 von 134 Patienten mit akutem Leberversagen im Zeitraum von Januar 2002 bis April 2008) [71]. Ein direkter Vergleich mit den Ergebnissen dieser Arbeit sollte aufgrund einer anderen Patienteneinteilung (keine präzisen Angaben bzgl. Häufigkeit einer Listung zur LTx in den genannten Studien) sowie unterschiedlich langer Beobachtungszeiträume nur unter Vorbehalt erfolgen. Dennoch erscheint die Größenordnung ähnlich.

Im AASLD Position Paper aus dem Jahre 2011 wird ein HBV-Anteil von 8 % der akuten Leberversagen in den USA angegeben [45]. Bernal et al. gaben ähnliche Zahlen für das HBV-assoziierte akute Leberversagen an: Deutschland 18 %, Großbritannien 5 % und USA 7 % [72].

In der bereits oben genannten Studie mit 11 deutschen Universitätskliniken ergab sich ein mittleres Alter von 46 Jahren für Patienten mit akutem Leberversagen. Die Geschlechterverteilung ergab einen weiblichen Anteil von 63 % und entsprechend einen männlichen Anteil von 37 % [70]. Am Universitätsklinikum Essen ergaben sich speziell für Patienten mit akutem Leberversagen bei fulminanter Hepatitis B folgende Zahlen: Das mediane Alter betrug 39,5 Jahre

und es herrschte ein ausgeglichener Anteil an Männern und Frauen (je 16 Patienten) [73]. Es ist anzumerken, dass von diesen 32 Patienten lediglich zwei (6,3 %) transplantiert wurden, wovon einer nach LTx verstarb. Die übrigen Patienten erholten sich unter antiviraler Therapie, ein weiterer Patient verstarb ohne LTx [73]. Insgesamt lässt sich festhalten, dass Patienten, die bei akutem Leberversagen transplantiert werden, jünger sind, als diejenigen Patienten, die keine LTx erhalten, und deutlich jünger als Patienten, die elektiv transplantiert werden [61].

Die in dieser Arbeit untersuchten Patienten mit akutem Leberversagen wiesen ebenso eine eher ausgeglichene Geschlechterverteilung auf, mit leichter Tendenz Richtung weibliches Geschlecht. In Bezug auf das Alter bei LTx zeigte sich am Klinikum Großhadern speziell bei den Patienten mit HBV-assoziiertes LTx ein höherer Median als bei den zuvor zitierten Studien (medianes Alter bei fulminanter HBV: 54 Jahre). Das Alter der Patienten mit medikamentös-toxischem akutem Leberversagen lag am Klinikum Großhadern im Median bei 41,5 Jahren, was etwas unter dem mittleren Alter der deutschen Studie liegt.

### **5.3.2 Scoring-Systeme bei akutem Leberversagen**

Im Lauf der Jahrzehnte ließ sich eine deutliche Verbesserung der Krankenhausüberlebensraten nach LTx bei akutem Leberversagen verzeichnen: 56 % in den Jahren 1984-1988 und 86 % in den Jahren 2004-2008 [68]. Zeitgleich zeigte sich auch ein verbessertes Überleben ohne LTx von 48 % in den Jahren 2004-2008 (im Vgl. zu 17 % 1973-1978) [68], was jeweils die Notwendigkeit von exakten Kriterien zur Identifikation möglicher LTx-Kandidaten unterstreicht.

In Tabelle 24 sind die momentan existierenden Scoring-Systeme zur Einschätzung der Schwere des akuten Leberversagens dargestellt. Die King's College sowie Clichy Kriterien kommen aktuell am häufigsten bei akutem Leberversagen zur Anwendung [34] [74]. Einschränkend sollte jedoch das lange Bestehen der Kriterien ohne Anpassung beachtet werden: So wurden die King's College Kriterien 1989 eingeführt [75] und die Clichy Kriterien 1991 [74].

McPhail et al. konstatierten, dass die heutzutage nach moderneren Standards durchgeführte Behandlung von Patienten mit akutem Leberversagen einen Einfluss auf die Sensitivität der „alten“ Kriterien haben könnte: Studien, die nach

2005 veröffentlicht wurden, zeigten eine geringere Sensitivität der King's College Kriterien [76] im Vergleich zu älteren Studien. Dies könnte im Zusammenhang mit verbesserten medizinischen Optionen und damit möglich gewordenem Verzicht auf eine LTx stehen [75].

**Tabelle 24:** Übersicht über verschiedene Scoring-Systeme bei akutem Leberversagen. Darstellung angelehnt an Tabelle 3 aus [77]. CK = Zytokeratin, BiLe = Bilirubine-Lactate-etiology-Score. [47], [78], [79], [80], [81].

	prognostische Faktoren
King's College Kriterien	bei Paracetamol-Intoxikation: arterieller pH-Wert <7,25 ODER zwei der folgenden Kriterien (INR >6,5, Kreatinin >300µmol/l, hepatische Enzephalopathie Grad 3-4)  bei anderen Ursachen: INR >6,5 oder drei der folgenden Kriterien (Alter <10 oder >40 Jahre, Ätiologie unklar oder medikamentöstoxisch, Intervall Ikterus bis Enzephalopathie >7 Tage, INR >3,5, Bilirubin >300 µmol/l)
Clichy Kriterien	bei viraler Ursache: hepatische Enzephalopathie Grad 3-4 und Faktor V <20% (bei Alter <30 Jahren) oder Faktor V <30% (bei Alter > 30 Jahren)
MELD-Score	$10 \times (0,957 \times \ln(\text{Serum-Kreatinin}) + 0,378 \times \ln(\text{Gesamtbilirubin}) + 1,12 \times \ln(\text{INR}) + 0,643)$
CK-18 modifizierter MELD-Score	$10 \times (0,957 \times \ln(\text{Serum-Kreatinin}) + 0,378 \times \ln(\text{CK18/M65}) + 1,12 \times \ln(\text{INR}) + 0,643)$
BiLe-Score	$\nearrow + 4$ (bei kryptogenem, Budd-Chiari- oder Marcumar-induziertem akutem Leberversagen) Bilirubin (µmol/l)/100 + Laktat (mmol/l) $\rightarrow - 2$ (bei Paracetamol-induziertem akutem Leberversagen) $\searrow + 0$ (bei anderen Gründen)

Eine weitere Möglichkeit zur Identifikation derjenigen Patienten, die von einer LTx profitieren würden, stellt der MELD-Score dar. Ursprünglich zur Anwendung für chronische Lebererkrankungen gedacht, wird er auch bei akutem Leberversagen eingesetzt: In einer Studie von Yantorno et al. zeigten sich signifikant höhere Werte des MELD-Scores verglichen mit Ergebnissen der King's College Kriterien bei Patienten, die ohne LTx verstarben, im Gegensatz zu denjenigen, die ohne LTx überlebten [82].

Dhiman et al. befanden einen MELD-Score von  $\geq 33$  als den King's College Kriterien hinsichtlich der Differenzierung von Überleben vs. Nicht-Überleben ohne LTx überlegen [83], definierten jedoch zusätzlich sechs unabhängige CPI (clinical prognostic indicators), die einen negativen Ausgang bei Aufnahme mit fulminantem Leberversagen vorhersagen könnten: Alter  $\geq 50$  Jahre, Intervall zwischen Ikterus und Enzephalopathie > 7 Tage, Enzephalopathie Grad 3 oder 4, Vorliegen eines Hirnödems, Prothrombinzeit  $\geq 35$  Sekunden, Kreatinin  $\geq 1,5$  mg/dl. Das Vorliegen von jeglichen drei der oben genannten CPI unterschied laut Dhiman et al. am besten zwischen Überleben und Nicht-Überleben ohne LTx bei akutem Leberversagen [83].

Im Falle der in dieser Arbeit untersuchten Patienten wies ein MELD-Score von  $\geq 34$  zum Zeitpunkt der Aufnahme auf eine LTx im Verlauf hin. Generell zeigte sich bei nach LTx überlebenden Patienten bei Aufnahme ein höherer MELD-Score als bei Patienten, die nach LTx verstarben. Zusätzlich lag der MELD-Score bei den nach LTx verstorbenen Patienten bei Aufnahme signifikant über dem der Patienten mit spontaner Erholung. Die Dringlichkeit einer LTx scheint durch den Score gut abgebildet zu werden. Auch Hinweise auf die Erfolgsaussicht lassen sich demnach von dem Score ableiten. Einschränkend muss jedoch die geringe Fallzahl der vorliegenden Arbeit beachtet werden. Auch spielt der Zeitpunkt der Verlegung in ein Tx-Zentrum hierbei eine entscheidende Rolle.

Bei einer Studie zur Überprüfung der Clichy Kriterien von Ichai et al. aus dem Jahre 2015 zeigte sich eine geringe Spezifität der Clichy Kriterien bei HBV-assoziiertem akuten Leberversagen (25 %) [74]. Die Sensitivität der Clichy Kriterien lag bei Patienten mit HBV-assoziiertem akuten Leberversagen bei 67 %. Bei Paracetamol-induziertem akuten Leberversagen wurde laut Ichai eine Sensitivität von 81 % erreicht [74]. Die Autoren befanden die bestehenden Kriterien als ungenügend und betonten die Notwendigkeit neuer Prognose-Scores bei akutem Leberversagen. Eine Berücksichtigung des Bilirubinwertes im Score sollte etabliert werden [74].

Der von Hadem et al. entwickelte BiLe-Score besteht aus einer Formel, welche die Werte für Bilirubin und Laktat sowie die Ätiologie des akuten Leberversagens berücksichtigt [81]. Beim Vergleich mit bestehenden Scores wie beispielsweise dem MELD-Score oder den King's College Kriterien sagte der BiLe-Score ein schlechtes Outcome am besten voraus. Die Anwendung erfolgte retrospektiv an Patienten, die entweder ohne LTx überlebten, eine LTx benötigten oder verstarben. Eine weitere Überprüfung in prospektiven Studien sei notwendig [81].

Bernal et al. überprüften 2018 ebenfalls die bestehenden Kriterien und bestätigten eine nicht ausreichende Sensitivität und damit eingeschränkten Nutzen im klinischen Alltag [75]. Die bisherigen Versuche zur Etablierung neuer Scores scheiterten laut Bernal et al. an nicht ausreichend hoher Spezifität [75]. Dennoch konnte beispielsweise durch den von Bechmann et al. vorgestellten CK-18-modifizierten MELD-Score eine Verbesserung der Sensitivität erreicht werden. Der modifizierte MELD-Score beinhaltet statt Bilirubin den Zelltod-



/Apoptosemarker Zytokeratin-18 / M65 und sagte die Notwendigkeit einer LTx bei Patienten mit akutem Leberversagen spezifisch voraus [80].

Im Jahr 2012 wurde von Rutherford et al. ein neuer Score beschrieben, der Acute Liver Failure Study Group Index. Dieser besteht aus bestimmten klinischen Variablen (Koma-Grad, INR, Bilirubin, Phosphor) sowie dem Wert von M30, einem Apoptose-Biomarker, welcher bei denjenigen Patienten mit akutem Leberversagen signifikant erhöht war, die verstarben oder eine LTx benötigten [84]. Der daraus entwickelte Score hat eine Sensitivität von 85,6 % und übertraf damit sowohl die King's College Kriterien als auch den MELD Score, jedoch erneut zu Lasten der Spezifität (64,7 %), wie O'Grady et al. berichteten [61].

Neuere Entwicklungen gehen in Richtung Internet- und App-basierter Scores, wie der Score der King's Liver Intensive Care Unit speziell für Paracetamol-induziertes akutes Leberversagen [75]. Mittels eines ausgefeilten Algorithmus wird die Prognose anhand verschiedenster Daten zu unterschiedlichen Zeitpunkten neu berechnet [75].

Anhand der Daten der Acute Liver Failure Study Group wurde ein weiterer Score bei akutem Leberversagen entwickelt. Dieser soll - anders als die meisten Scores - das Überleben ohne LTx vorhersagen und beinhaltet den Grad der HE, den Bedarf an Vasopressoren, die Ätiologie des akuten Leberversagens sowie Bilirubin- und INR-Werte [85] [75].

Insgesamt wird deutlich, dass Neuerungen im Hinblick auf die bestehenden Scoring-Systeme notwendig sind und auch diverse Bestrebungen diesbezüglich bestehen. Gerade die zuletzt genannten Entwicklungen gehen in eine ähnliche Richtung, welche auch in dieser Arbeit als relevant hervorgearbeitet wird: Aufgrund des nicht zufriedenstellenden Outcomes einer LTx bei HBV-assoziiertem akutem Leberversagen wäre es umso wichtiger, verlässliche Scores bezüglich eines Überlebens ohne LTx zu generieren. Möglicherweise könnte eine Kombination aus MELD-Score und LDH- sowie IL-6- und Ammoniak-Werten zielführend sein. Auch eine möglichst engmaschige (Neu-)Einschätzung des jeweiligen klinischen Zustands des Patienten in Kombination mit den genannten Laborwerten sollte etabliert werden, um den Zeitpunkt einer ggf. doch notwendig werdenden LTx bestmöglich eingrenzen zu können. Möglicherweise könnte durch Etablierung eines derartigen Scores, bezogen auf das Überleben ohne LTx, eine Verbesserung des Überlebens bei fulminanter HBV-Infektion und

gleichzeitig ein gezielterer Einsatz der begrenzt zur Verfügung stehenden Spenderorgane erreicht werden. Weitere groß angelegte Studien wären auch diesbezüglich notwendig.

### **5.3.3 Chronische HBV-Infektion (einschließlich HDV-Infektion und HCC)**

Am Klinikum Großhadern erfolgte die Listung zur LTx in 6,6 % der Fälle aufgrund einer chronischen HBV-Infektion (einschließlich HDV-Infektion und/oder HCC). Insgesamt wiesen die Patienten mit chronischer Verlaufsform einer HBV-Infektion ein sehr gutes Transplantationsergebnis auf: 1-Jahresüberleben ohne HCC 89,5 %, 1-Jahresüberleben mit HCC 92,9 %. Auffällig war ein deutlich höherer Männer-Anteil, insbesondere der Patienten mit HCC (hier 92,9 %). Diese Ergebnisse sollen im Folgenden diskutiert werden:

Tacke et al. berichteten über die bei HBV-Infektion durchgeführten Lebertransplantationen am Transplantationszentrum Aachen-Maastricht. Es wurde für das Jahr 2015 ein Anteil von 6 % für LTx mit HBV-Assoziation angegeben [86]. Am Klinikum Großhadern waren im untersuchten Zeitraum 8,1 % der LTx auf eine HBV-Infektion zurückzuführen (40 von insgesamt 497 LTx). Die LTx-Häufigkeit aufgrund einer HBV-Infektion scheint demnach – vorbehaltlich der unterschiedlich langen Beobachtungszeiträume – an beiden deutschen Zentren mit jeweils < 10 % ähnlich gering zu sein. Die Zahlen beziehen sich auf alle Verlaufsformen einer HBV-Infektion und nicht nur auf eine chronische Infektion.

Europaweit wird der Anteil an LTx aufgrund einer Zirrhose oder eines HCC bei zugrundeliegender HBV-Infektion in den Jahren von 2002 bis 2012 von Adam et al. mit 14,4 % angegeben; im Jahrzehnt zuvor lag ein ähnlicher Wert vor [12] [55]. Am Klinikum Großhadern stellte das Kollektiv der Patienten mit chronischer Hepatitis-B-Infektion und LTx einen Anteil von 6,6 % (n=33). Dieser Wert schließt Patienten mit HDV-Coinfektion sowie Patienten mit HCC ein.

Im internationalen Vergleich wiesen die Patienten des Klinikums Großhadern ein deutlich höheres Alter zum Zeitpunkt der LTx auf (chronische HBV-/HDV-Infektion ohne HCC im Median 52 Jahre, chronische HBV-/HDV-Infektion mit HCC im Median 57 Jahre).

Auch das mediane Alter der Spender war in der Patientengruppe mit chronischer HBV-/HDV-Infektion und HCC mit 73 Jahren am höchsten. Die Hälfte der

Spender war über 70 Jahre alt. Dennoch zeigte sich hier eine sehr gute Überlebensrate. Dieser Umstand legt die Hypothese nahe, dass ggf. auch Organe älterer Spender vermehrt akzeptiert werden könnten.

Der Männeranteil der untersuchten Patienten am Klinikum Großhadern mit chronischer HBV-/HDV-Infektion und ggf. mit HCC lag bei 78,8 %.

In einer saudi-arabischen Studie zeigte sich ein mittleres Alter von  $50,6 \pm 11,0$  Jahren und ein deutliches Überwiegen des männlichen Geschlechts mit ca. 80 % [87]. Eine europäische Studie (Frankreich, Deutschland, Italien und Spanien) aus dem Jahr 2006 ergab einen Männeranteil von 69,0 % [88]. Das mediane Alter wurde hier mit 42 Jahren angegeben [88]. In einer deutschen Querschnittsstudie zwischen Dezember 2004 und März 2007 zeigte sich bei Patienten mit chronischer HBV-Infektion ein Männer-Anteil von 64,6 % sowie ein durchschnittliches Alter von  $39,8 \pm 13,6$  Jahren [89].

Von einem HCC betroffen sind also überwiegend Männer, was nicht zuletzt auf das bei Männern ausgeprägtere Risikoverhalten bezüglich Alkoholkonsum sowie Infektion mit einer Virushepatitis zurückzuführen ist [90]. Auch hormonelle Faktoren spielen eine Rolle [90]: Es gibt unterschiedliche Regulationsmechanismen der HBV-Transkription durch Androgen und Östrogen [91]. Des Weiteren könnten die Geschlechtshormone auch die Immunantwort auf die HBV-Infektion selbst sowie deren Voranschreiten bzw. die Entwicklung eines HCC beeinflussen [91].

### **LTx bei HDV-Infektion**

Der Anteil an HDV-coinfizierten Patienten mit Indikation zur LTx lag in den letzten beiden Jahrzehnten stabil bei 2 % [12]. Eine Coinfektion ist laut Adam et al. mit einem besseren Kurz- und Langzeitüberleben assoziiert. So lag das 1-Jahresüberleben von HDV-coinfizierten Patienten aus dem ELTR Registry (analysierter Zeitraum 1988 – 2009) bei 92 %, das 5-Jahresüberleben bei 89 % und das 10-Jahresüberleben bei 86 %. Entsprechende Überlebenszeiten bei ausschließlich HBV-infizierten Patienten nach LTx lagen bei 83 %, 75 % und 60 % [55]. Das bessere Outcome ist vermutlich auf eine Inhibierung des HBV-Replikationszyklus durch das HD-Virus zurückzuführen [55]. Bei Patienten mit HCC und HDV-Coinfektion zeigte sich jedoch kein besseres Outcome [55].

Die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten zeigen ähnliche Ergebnisse. Das 1-Jahresüberleben der Patienten am Klinikum Großhadern mit LTx bei chronischer HBV-Monoinfektion betrug 80,0 %, das der Patienten mit HBV-HDV-Infektion dagegen 92,9 %. Bei den Patienten mit LTx bei HCC bei HBV-Monoinfektion lag das 1-Jahresüberleben bei 80,0 %, bei den Patienten mit HCC bei HBV-HDV-Infektion bei 100,0 %. Das Vorliegen einer zusätzlichen HDV-Infektion scheint also mit einem besseren Ergebnis vergesellschaftet zu sein.

#### **5.3.4 Wartezeit**

Eine Analyse innerhalb des Eurotransplant-Gebietes ergab eine mediane Wartezeit von 4,4 Monaten für eine elektive LTx im Jahr 2015 sowie von 2 Tagen für eine high-urgency LTx [92]. Die Mortalität auf der Warteliste wurde mit 18 % angegeben. 4 % der gelisteten Patienten gingen aufgrund einer Zustandsverschlechterung vor Durchführung einer möglichen LTx von der Warteliste ab [92].

Bei den Patienten des Klinikums Großhadern mit chronischer HBV-/HDV-Infektion ohne HCC betrug die mediane Wartezeit 141 Tage (4,7 Monate). Dies deckt sich nahezu mit der zuvor zitierten Studie. Bei Vorliegen eines HBV-assoziierten HCC betrug die mediane Wartezeit im untersuchten Kollektiv 255 Tage (ca. 8,5 Monate) und liegt somit über dem Median des Eurotransplant-Gebietes.

Im Zuge einer HU-Listung werden ggf. Spenderorgane minderer Qualität akzeptiert. So kann in der Mehrheit der Fälle die LTx innerhalb von 4 Tagen nach Listung erfolgen [61].

Bei den am Klinikum Großhadern untersuchten Patientengruppen mit akutem Leberversagen – HBV- und medikamentös-toxisch bedingt – betrug die mediane Wartezeit 2,0 Tage. Das Prinzip der HU-Listung scheint also unabhängig von der Ätiologie des akuten Leberversagens gleichermaßen zu greifen.

Bei genauerer Betrachtung der Ergebnisse dieser Arbeit zeigte sich, dass alle Patienten mit fulminanter Hepatitis B und einer Wartezeit von > 2 Tagen verstarben. Patienten mit eintägiger Wartezeit bei fulminanter HBV-Infektion überlebten. Eine Wartezeit von 2 Tagen scheint also den Schwellenwert darzustellen. Im untersuchten Kollektiv überlebte einer der Patienten, während der andere mit ebenfalls 2 Tagen Wartezeit verstarb. In der Vergleichsgruppe der

Patienten mit medikamentös-toxischem akuten Leberversagen spielte die Wartezeit hinsichtlich des Überlebens hingegen keine Rolle. Patienten mit einer Wartezeit von fünf oder sechs Tagen überlebten ebenso wie die Patienten mit einer Wartezeit von ein oder zwei Tagen. Bei den beiden verstorbenen Patienten lag eine Wartezeit von drei und vier Tagen vor.

In der Literatur fand sich keine exakte Vergleichsmöglichkeit; in einer Studie der Universität Jena wurde jedoch ebenfalls eine mediane Wartezeit von 2 Tagen in Bezug auf das Überleben angegeben. Hier wurden Patienten mit einem MELD-Score  $\geq 36$  Punkten transplantiert; Patienten mit „high urgency“ Status waren jedoch ausgenommen [93]. Angaben zur zugrunde liegenden Lebererkrankung wurden nicht gemacht. Die Wartezeit der Überlebenden lag im Median bei 2 Tagen, während die mediane Wartezeit bei Patienten, die nicht überlebten, 4 Tage betrug [93].

### **5.3.5 Postoperative Komplikationen**

Bei Analyse der erhobenen Daten bezüglich der postoperativen Komplikationen könnte ein Zusammenhang zwischen Auftreten eines Transplantatversagens und der zugrunde liegenden Art der Lebererkrankung vermutet werden. Bei akutem Leberversagen, unabhängig ob viraler oder non-viraler Genese, kam es in  $\geq 40$  % der Fälle zu einem primären Transplantatversagen. Bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung war dies lediglich in ca. 15 % (chronische HBV-/HDV-Infektion mit HCC) bis 21 % (chronische HBV-/HDV-Infektion) der Fall. Aufgrund der geringen Fallzahl kann über die Gründe nur spekuliert werden; eine mögliche Erklärung könnte jedoch die umseitig bereits aufgeführte Tatsache sein, dass im Falle eines akuten Leberversagens und der damit verbundenen Dringlichkeit auch Spenderorgane minderer Qualität akzeptiert werden [61]. Im Zuge dessen könnte ein erhöhtes Risiko für ein Transplantatversagen entstehen.

Akutes Nierenversagen ist eine häufige Komplikation bei LTx. Laut Afonso et al. kommt es in 12 % bis 70 % der Fälle zu einem akuten Nierenversagen nach LTx [94]. Ein schweres Nierenversagen post-LTx ist mit einem schlechteren Outcome vergesellschaftet, unabhängig von der Nierenfunktion präoperativ [94]. Dies zeigte sich auch bei den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Nahezu alle nach LTx verstorbenen Patienten waren dialysepflichtig.

Schätzungsweise tritt bei bis zu 80 % der Lebertransplantierten innerhalb des ersten Jahres post-LTx eine Infektion auf [95]. Meist handelt es sich hierbei um bakterielle Infektionen [95]. Am häufigsten treten diese während des ersten Monats nach LTx auf und betreffen das Operationsgebiet, die Bauchhöhle, den Blutkreislauf, den Urogenitaltrakt und/oder den Respirationstrakt [95]. Des Weiteren spielen sowohl die CMV- als auch die Candida-Infektion eine wichtige Rolle [95].

Die Infektionsrate der hier untersuchten Patientengruppen lag deutlich unter den oben genannten Zahlen. Jeweils ca. 15 % innerhalb der Patientengruppen mit LTx bei HBV-Infektion entwickelte beispielsweise eine CMV-Infektion. 28,6 % der Patienten mit fulminanter HBV-Infektion erkrankte an einer Pneumonie.

Eine weitere mögliche Komplikation ist eine HBV-Re-Infektion nach LTx [55]. Die antivirale Therapie bei chronischer HBV-Infektion besteht daher aktuell aus Entecavir oder Tenofovir [55]. Die in dieser Arbeit untersuchten Patienten mit HBV-Infektion erhielten vor allem zu Beginn des Beobachtungszeitraums (ab 2002) Lamivudin. Im weiteren zeitlichen Verlauf wurde dann überwiegend Entecavir (seltener auch Adefovir und Tenofovir) eingesetzt. Lediglich bei einem Patienten kam es im Verlauf zu einem Rezidiv des HCC. Ansonsten waren keine Re-Infektionen dokumentiert.

In einer deutschen Single-Center-Studie aus dem Jahr 2017 wurden 417 LTx seit Einführung des MELD-Scores untersucht. Hier traten in 89 der 417 Fälle (21 %) biliäre Komplikationen auf [96]. Am häufigsten kam es zu Gallelecks (46 %) oder Strikturen im Anastomosenbereich (25 %) [96]. Bei den Patienten dieser Arbeit mit HBV-assoziiierter LTx kam es in jeweils ca. 30 % der Fälle zu biliären Komplikationen.

### **5.3.6 Auswirkungen einer Re-Transplantation**

In einer europaweiten Studie von Adam et al. wurde eine Re-LTx-Rate von insgesamt 7 % angegeben [12]. Als Hauptursache wurden mit 37 % technische Komplikationen genannt, weiter unterteilt in vaskuläre (27 %) und biliäre Ursachen (10 %). Ein Viertel der Re-LTx war auf eine primäre Dysfunktion zurückzuführen und weitere 19 % auf eine Abstoßung (überwiegend chronischer Art). Das Wiederauftreten der ursprünglichen Erkrankung (meist nicht-tumorös) betraf 11 % der Re-LTx [12]. Das Transplantatüberleben zeigte schlechtere

Ergebnisse nach Re-LTx im Vergleich zur primären LTx [12]. Das 5-Jahres-Transplantatüberleben betrug nach zweiter bzw. dritter LTx 42 % bzw. 37 % im Vergleich zu 65 % bei primärer LTx. Das insgesamt schlechtere Ergebnis bei Re-LTx war also vor allem zwischen erster und zweiter LTx zu beobachten; eine dritte oder vierte LTx führte zu kaum schlechteren Ergebnissen als die zweite LTx [12].

Innerhalb der in dieser Arbeit untersuchten Patientengruppen des Klinikums Großhadern waren ebenfalls vaskuläre Probleme der häufigste Grund zur Re-LTx. Insgesamt verstarben vier der 10 re-transplantierten Patienten dieser Arbeit im weiteren Verlauf, die anderen sechs Patienten überlebten. Die Anzahl der Re-LTx pro Patient ließ keine eindeutige Schlussfolgerung zu: Es gab zwei Fälle mit jeweils drei Transplantationen. In einem Fall überlebte die Patientin, im anderen Fall verstarb der Patient ein knappes Jahr nach der zuletzt durchgeführten LTx. Beim Vergleich der Re-LTx-Rate der in dieser Arbeit untersuchten Patienten ausschließlich mit HBV-Infektion und dem Gesamtkollektiv des Tx-Zentrums am Klinikum Großhadern zeigten sich allenfalls geringe Unterschiede. Die Re-LTx-Rate der untersuchten Patienten mit akutem oder chronischem Verlauf einer HBV-Infektion betrug insgesamt 15 %. Die Re-LTx-Rate des Gesamtkollektivs betrug 15,7 %. Die Re-LTx-Rate der Patienten mit medikamentös-toxischem akuten Leberversagen lag mit 40,0 % deutlich höher.

### **5.3.7 Todesursachen und Überleben nach Transplantation**

Adam et al. veröffentlichten im Jahr 2012 eine Übersichtsarbeit über die zwischen 1968 und 2009 durchgeführten LTx in Europa. Als kritischen Zeitraum bezüglich des Überlebens nannten sie die ersten sechs Monate nach LTx. In diesem Zeitraum traten 46 % der Todesfälle und 65 % der Re-LTx auf [12]. Auch der erste Monat nach LTx wird hervorgehoben. In 49 % der Fälle fand die Re-LTx in den ersten 4 Wochen nach der primären LTx statt. Ebenso ereignete sich ein Viertel der Todesfälle in diesem Zeitraum [12]. Die Autoren resümierten, dass Patienten, die das erste Jahr nach LTx überlebt hatten, eine optimale Chance für ein gutes Langzeit-Überleben aufwiesen [12].

Dies spiegelte sich auch in den Patientengruppen dieser Arbeit wider: Bei fünf von sechs Patienten mit einer HBV-assoziierten LTx-Indikation und Re-LTx wurde die Re-LTx innerhalb von 6 Wochen nach primärer LTx durchgeführt. Bezüglich des Todeszeitpunkts nach LTx zeigen sich ebenso

Übereinstimmungen. Sechs der acht Todesfälle der Patienten mit HBV-assoziiertes LTx ereigneten sich innerhalb der ersten vier Monate nach LTx; ein weiterer ereignete sich nach ca. einem Jahr und ein Todesfall trat schließlich nach ca. 3 Jahren auf. Bis auf einen Todesfall ereigneten sich also alle innerhalb des ersten Jahres nach LTx, was mit der oben genannten Aussage von Adam et al. übereinstimmt. Es scheinen demnach die ersten Wochen und Monate nach LTx entscheidend zu sein.

Die Analyse der über 18000 Todesfälle nach primärer LTx oder Re-LTx innerhalb des europäischen Gesamtkollektivs von Adam et al. ergab die folgenden Todesursachen, Häufigkeitsangaben in Klammern [12]:

- Allgemeine Ursachen wie Multiorganversagen, zerebro-, kardiovaskuläre, pulmonale oder renale Komplikationen (29 %)
- Wiederauftreten der ursprünglichen Erkrankung (20 %), meist Krebs (11 %)
- Sepsis (18 %), meist bakteriell (9 %)
- Technische Komplikationen (5 %), meist hämorrhagische und vaskuläre Ursachen (3 %)
- Abstoßung (4 %), meist chronischer Art (3 %)
- Intraoperativer Tod und primäre Dysfunktion (3 %) [12]

Innerhalb der Patientengruppen mit HBV-Infektion dieser Arbeit ließ sich eine ähnliche Verteilung feststellen. Fünf der acht Todesfälle waren auf einen septischen Schock mit Multiorganversagen zurückzuführen. Zwei weitere Patienten verstarben an Multiorganversagen bei disseminierter intravasaler Gerinnung oder hämorrhagischem Schock. Ein Patient verstarb an einem Rezidiv des HCC.

Insgesamt verbesserte sich das Überleben der Patienten der oben genannten europäischen Studie im Laufe der Zeit. In den letzten zehn Jahren des Untersuchungszeitraums ergab sich laut Adam et al. ein 1-Jahres-Überleben von 85 % sowie ein 5-Jahres-Überleben von 73 % [12]. Anfang der 90er Jahre (1990-1994) lag das 1-Jahres-Überleben noch bei 76 % [12]. Das 1-Jahres-Überleben speziell für Patienten mit HBV-assoziiertes Zirrhose wurde mit 83 % angegeben, das entsprechende 5 Jahres-Überleben mit 74 % [12]. Das Überleben bei LTx aufgrund eines viralen akuten Leberversagens betrug 73 % nach einem Jahr, sowie 65 % nach 5 Jahren [12].



Für die am Klinikum Großhadern aufgrund einer chronischen HBV-Infektion transplantierten Patienten ergab sich insgesamt ein 1-Jahres-Überleben von 90,9 %. Das 1-Jahres-Überleben aller Patienten mit LTx aufgrund einer Hepatitis-B-Infektion betrug 82,5 %. Das Überleben der Patienten mit fulminantem Leberversagen bei HBV-Infektion belief sich auf 42,9 % innerhalb des ersten Jahres nach LTx.

Das 1-Jahres-Überleben speziell der Patienten mit akutem Leberversagen und LTx wurde von Mendizabal et al. mit 74 % bis 84 % angegeben [62]. Ähnlich zur europäischen Übersichtsarbeit traten auch bei akutem Leberversagen und LTx die meisten Todesfälle relativ bald nach der Transplantation, hier innerhalb der ersten drei Monate nach LTx, auf [62]. Als Todesursachen wurden neurologische Komplikationen, Multiorganversagen oder Sepsis genannt [62, 63, 97-99].

Insgesamt zeigt sich ein durchschnittliches bzw. sogar überdurchschnittliches Outcome nach LTx bei chronischer HBV-Infektion am Klinikum Großhadern im Vergleich zu anderen Transplantationszentren bzw. international. Einzig die Gruppe der Patienten mit LTx bei HBV-assoziiertem akutem Leberversagen schneidet deutlich schlechter ab. Hier wären allerdings spezifischere Vergleichsanalysen notwendig, da kaum Daten zu dieser speziellen Patientengruppe vorliegen. Damit bleibt die Frage letztendlich offen, ob dieses Ergebnis lediglich der geringen Fallzahl an nur einem Zentrum geschuldet ist oder diese Patientengruppe insgesamt nur bedingt als Indikation zur LTx geeignet sein könnte.

## 6 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war eine umfassende Darstellung der Patienten mit HBV-Infektion, die am Klinikum Großhadern für eine Lebertransplantation gelistet waren. Ein besonderer Fokus lag hierbei auf denjenigen Patienten, die aufgrund der HBV-Infektion ein akutes Leberversagen entwickelten.

Innerhalb des Untersuchungszeitraums (01.01.2002 bis 31.08.2015) wurden am Klinikum Großhadern 69 Patienten aufgrund einer HBV-Infektion zur LTx gelistet. Bei 40 der 69 gelisteten Patienten erfolgte im Verlauf eine LTx. Die LTx verteilten sich folgendermaßen auf die verschiedenen Indikationen: fulminante HBV-Infektion (n=7), chronische HBV-/HDV-Infektion ohne HCC (n=19), chronische HBV-/HDV-Infektion mit HCC (n=14). Als weitere Vergleichsgruppe wurden Patienten mit Lebertransplantation aufgrund eines medikamentös-toxisch assoziierten akuten Leberversagens untersucht (n=10).

Insgesamt erwies sich eine chronische HBV-Infektion als sehr gute LTx-Indikation mit 1-Jahresüberlebens-Raten von 89,5 – 92,9 % (chronische HBV-/HDV-Infektion bzw. HCC bei chronischer HBV-/HDV-Infektion). Patienten mit LTx bei fulminanter HBV-Infektion zeigten sich jedoch als Untergruppe mit einem auffallend schlechten Outcome. Das 1-Jahresüberleben lag hier bei 42,9 %. Vier der sieben Patienten (57,1 %) verstarben innerhalb des ersten Jahres nach LTx.

Interessanterweise findet sich speziell zu akutem Leberversagen bei fulminanter HBV-Infektion kaum Literatur. Aufgrund des in der vorliegenden Arbeit auffällig schlechten Ergebnisses dieser Patienten wären weitere Studien essentiell: Einerseits zur Einordnung des auffälligen Ergebnisses in einen multizentrischen Kontext sowie andererseits zur Gewinnung verbesserter Therapieansätze. Aufgrund des schlechten Überlebens nach LTx bei fulminanter HBV-Infektion stellt sich die Frage, ob in einigen Fällen „watch and wait“ unter engmaschigen Verlaufskontrollen die bessere Option wäre. Zudem werden zuverlässigere Scores benötigt, um die Notwendigkeit einer LTx sowie ggf. deren richtigen Zeitpunkt besser festlegen zu können.

Im Rahmen dieser Arbeit konnten einige Faktoren identifiziert werden, die mit einem schlechten Outcome assoziiert sein könnten. Es zeigte sich, dass Patienten mit fulminanter HBV-Infektion und einer Wartezeit von > 2 Tagen verstarben, während sich bei Patienten mit medikamentös-toxisch assoziiertem

akuten Leberversagen keine derartige Beobachtung feststellen ließ. Des Weiteren wiesen diejenigen Patienten mit LTx bei fulminanter HBV-Infektion, die im weiteren Verlauf verstarben, ein Alter  $> 50$  Jahre auf. Insgesamt lag in dieser Patientengruppe ein höheres medianes Alter vor als in der Literatur angegeben bzw. als in der Vergleichsgruppe der Patienten mit medikamentös-toxisch assoziiertem akuten Leberversagen.

Als relevante, prognosebestimmende Laborparameter erschienen Ammoniak, LDH und Interleukin-6. So zeigten sich bereits zum Zeitpunkt der Listung jeweils höhere Werte bei denjenigen Patienten mit fulminanter HBV-Infektion, die innerhalb des ersten postoperativen Jahres verstarben. Die Einordnung dieser Werte könnte bereits zu einem frühen Zeitpunkt richtungsweisend sein.

Im Hinblick auf eine möglichst frühzeitige Entscheidung für oder gegen die Notwendigkeit einer LTx erwies sich der MELD-Score als hilfreich. Bei Vergleich der Patienten mit fulminanter HBV-Infektion und durchgeführter LTx mit Patienten mit fulminanter HBV-Infektion und spontaner Erholung zeigte sich ein signifikanter Unterschied des MELD-Scores zum Zeitpunkt der Aufnahme am Klinikum Großhadern. Somit wäre bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt eine Einschätzung der Notwendigkeit zur LTx möglich. Patienten mit einem MELD-Score  $< 34$  benötigten keine Transplantation. Bei einem MELD-Score  $\geq 34$  wurde im weiteren Verlauf eine LTx durchgeführt. Einschränkend muss an dieser Stelle auf die geringen Fallzahlen hingewiesen werden. Dennoch könnte eine Überprüfung dieser Ergebnisse in größer angelegten Studien wertvolle Erkenntnisse über den Krankheitsverlauf von Patienten mit HBV-Infektion und LTx liefern. Auch eine retrospektive Analyse der vorhandenen Daten an mehreren Transplantationszentren oder gar Eurotransplant-weit könnte bereits einen enormen Informationszugewinn bedeuten. Somit wären, zügiger als bei prospektiv angelegten Studien, erste haltbare Ergebnisse vorhanden, anhand deren man ggf. das Outcome von HBV-assoziiertem akuten Leberversagen sicherer bewerten und günstiger beeinflussen könnte.

## Literaturverzeichnis

1. Meirelles Junior, R.F., et al., *Liver transplantation: history, outcomes and perspectives*. Einstein (Sao Paulo), 2015. **13**(1): p. 149-52.
2. Deutsche Stiftung Organtransplantation, *Jahresbericht 2017 Organspende und Transplantation in Deutschland*. 2017: Frankfurt am Main.
3. Bundesärztekammer. *Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG*. 2016 04.11.2016]; Available from: [http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/RiliOrgaWIOvLeberTx2016042122.pdf](http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/RiliOrgaWIOvLeberTx2016042122.pdf).
4. Klinikum der Universität München, Leber Centrum München. *MELD-Score-Rechner*. 20.11.2016]; Available from: [http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Leberzentrum/de/meld\\_score\\_rechner/](http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Leberzentrum/de/meld_score_rechner/).
5. Deutsche Stiftung Organtransplantation, *Jahresbericht 2016 Organspende und Transplantation in Deutschland*. Frankfurt/Main.
6. Klinikum der Universität München, Transplantationszentrum München der LMU, Campus Großhadern. *Lebertransplantation am Klinikum der Universität München*. 30.04.2018]; Available from: <http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Transplantationszentrum/de/patienten/lebertransplantation/allgemeines/index.html>.
7. Eurotransplant International Foundation. *Statistics Report Library, Liver-only transplants (deceased donor) in Germany, by year, by characteristic (2008-2017)*. 16.03.2018]; Available from: [http://statistics.eurotransplant.org/index.php?search\\_type=transplants+%28deceased+donor%29&search\\_organ=liver&search\\_region=Germany&search\\_period=by+year](http://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=transplants+%28deceased+donor%29&search_organ=liver&search_region=Germany&search_period=by+year).
8. Eurotransplant International Foundation. *Statistics Report Library: Liver-only transplants (deceased donor) in Germany, by year, by characteristic (2005-2014)*. 11.09.2015]; Available from: [http://statistics.eurotransplant.org/index.php?search\\_type=&search\\_organ=liver&search\\_region=All+ET&search\\_period=by+year&search\\_characteristic=&search\\_text=](http://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=&search_organ=liver&search_region=All+ET&search_period=by+year&search_characteristic=&search_text=).
9. Eurotransplant International Foundation. *Statistics Report Library: Liver-only transplants (deceased donor) in Germany, by year, by characteristic (2007-2016)*. Available from: [http://statistics.eurotransplant.org/index.php?search\\_organ=liver&search\\_region=Germany&search\\_period=by+year&search\\_characteristic=transplants+%28deceased+donor%29](http://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_organ=liver&search_region=Germany&search_period=by+year&search_characteristic=transplants+%28deceased+donor%29).
10. Prof. Dr. med. Björn Nashan, P.D.m.B.B., Thomas Briet, Dr. med. Axel Rahmel, *Organspende und Transplantation: Eine gemeinsame Aufgabe*. Deutsches Ärzteblatt, 2016. **Jg. 113, Heft 42**.

11. Deutsche Stiftung Organtransplantation, *Jahresbericht 2015 Organspende und Transplantation in Deutschland*. Frankfurt/Main.
12. Adam, R., et al., *Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR)*. J Hepatol, 2012. **57**(3): p. 675-88.
13. Crespo, G., et al., *Viral hepatitis in liver transplantation*. Gastroenterology, 2012. **142**(6): p. 1373-1383.e1.
14. Singal, A.K., et al., *Evolving frequency and outcomes of liver transplantation based on etiology of liver disease*. Transplantation, 2013. **95**(5): p. 755-60.
15. Roche, B. and D. Samuel, *Liver transplantation in viral hepatitis: prevention of recurrence*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2008. **22**(6): p. 1153-69.
16. Burra, P., et al., *Liver transplantation for HBV-related cirrhosis in Europe: an ELTR study on evolution and outcomes*. J Hepatol, 2013. **58**(2): p. 287-96.
17. Belli, L.S., et al., *Impact of DAAs on liver transplantation: Major effects on the evolution of indications and results. An ELITA study based on the ELTR registry*. J Hepatol, 2018.
18. Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik II. *Interner Klinikleitfaden, Kapitel 40 Lebertransplantation*. 17.07.2017, 22.07.2019]; Available from: [http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Medizinische-Klinik-und-Poliklinik-II/download/inhalt/downloads/klinikleitfaden/kapitel\\_40\\_lebertransplan.pdf](http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Medizinische-Klinik-und-Poliklinik-II/download/inhalt/downloads/klinikleitfaden/kapitel_40_lebertransplan.pdf).
19. Müller, M. and u. Mitarbeiter, *Chirurgie für Studium und Praxis 2016/17*. 13. Auflage ed. 2016, Breisach am Rhein.
20. Tillmann, H.L., K. Zachou, and G.N. Dalekos, *Management of severe acute to fulminant hepatitis B: to treat or not to treat or when to treat?* Liver Int, 2012. **32**(4): p. 544-53.
21. Robert Koch Institut. *RKI-Ratgeber für Ärzte. Hepatitis B*. 2016; Available from: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_HepatitisB.html;jsessionid=16AA4B530A1259CF242D35EF7F5D85A0.2\\_cid290](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisB.html;jsessionid=16AA4B530A1259CF242D35EF7F5D85A0.2_cid290).
22. *WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee, in Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection*. 2015, World Health Organization (Copyright (c) World Health Organization 2015). Geneva.

23. Schweitzer, A., et al., *Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013*. Lancet, 2015.
24. Meireles, L.C., R.T. Marinho, and P. Van Damme, *Three decades of hepatitis B control with vaccination*. World J Hepatol, 2015. **7**(18): p. 2127-32.
25. Hahne, S.J., et al., *Infection with hepatitis B and C virus in Europe: a systematic review of prevalence and cost-effectiveness of screening*. BMC Infect Dis, 2013. **13**: p. 181.
26. Böcher, W., *Hepatitis B und D*, in *Gastroenterologie Das Referenzwerk für Klinik und Praxis. Band 2: Leber, Galle, Pankreas*, J.F. Riemann, et al., Editors. 2008, Georg Thieme Verlag: Stuttgart. p. S. 1314 ff.
27. Previsani, N. and D. Lavanchy, *Hepatitis B*. 2002, World Health Organization, Department of Communicable Diseases Surveillance and Response.
28. World Health Organization, *WHO guidelines on hepatitis B and C testing*. Geneva.
29. Robert Koch Institut, *Epidemiologisches Bulletin Virushepatitis B und D im Jahr 2016*. 2017. **31/2017**.
30. Balabanova, Y., et al., *Communicable diseases prioritized for surveillance and epidemiological research: results of a standardized prioritization procedure in Germany, 2011*. PLoS One, 2011. **6**(10): p. e25691.
31. Tillmann, H.L. and K. Patel, *Therapy of acute and fulminant hepatitis B*. Intervirology, 2014. **57**(3-4): p. 181-8.
32. *EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection*. J Hepatol, 2017.
33. Ostapowicz, G., et al., *Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States*. Ann Intern Med, 2002. **137**(12): p. 947-54.
34. Bernal, W., et al., *Acute liver failure*. Lancet, 2010. **376**(9736): p. 190-201.
35. Renner, E.L., *How to decide when to list a patient with acute liver failure for liver transplantation? Clichy or King's College criteria, or something else?* J Hepatol, 2007. **46**(4): p. 554-7.
36. Singhal, A. and J. Neuberger, *Acute liver failure: bridging to transplant or recovery--are we there yet?* J Hepatol, 2007. **46**(4): p. 557-64.
37. Ichai, P. and D. Samuel, *Etiology and prognosis of fulminant hepatitis in adults*. Liver Transpl, 2008. **14 Suppl 2**: p. S67-79.
38. Sprinzl, M. and P.R. Galle, *Akute und chronische virale Hepatitis*, in *Gastroenterologie Das Referenzwerk für Klinik und Praxis. Band 2: Leber*,

- Galle, Pancreas*, J.F. Riemann, et al., Editors. 2008, Georg Thieme Verlag: Stuttgart. p. S. 1304 ff.
39. Price, J., *An update on hepatitis B, D, and E viruses*. *Top Antivir Med*, 2014. **21**(5): p. 157-63.
  40. Chu, C.M., *Natural history of chronic hepatitis B virus infection in adults with emphasis on the occurrence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma*. *J Gastroenterol Hepatol*, 2000. **15 Suppl**: p. E25-30.
  41. Pol, S., *[Natural history of hepatitis B infection]*. *Presse Med*, 2006. **35**(2 Pt 2): p. 308-16.
  42. *EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation*. *J Hepatol*, 2016. **64**(2): p. 433-485.
  43. Reinheimer, C., H.W. Doerr, and A. Berger, *Hepatitis delta: on soft paws across Germany*. *Infection*, 2012. **40**(6): p. 621-5.
  44. Cunha, C., J.P. Tavanez, and S. Gudima, *Hepatitis delta virus: A fascinating and neglected pathogen*. *World J Virol*, 2015. **4**(4): p. 313-22.
  45. Lee, W.M., A.M. Larson, and T.R. Stravitz, *AASLD Position Paper: The Management of Acute Liver Failure: Update 2011*. 2011, American Association for the Study of Liver Diseases,.
  46. Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik II. *Interner Klinikleitfaden, Kapitel 34 Lebererkrankungen durch Arzneimittel und Toxine*. 03.10.2017]; Available from: [http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Medizinische-Klinik-und-Poliklinik-II/download/inhalt/downloads/klinikleitfaden/kapitel\\_34\\_lebererkrankun.pdf](http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Medizinische-Klinik-und-Poliklinik-II/download/inhalt/downloads/klinikleitfaden/kapitel_34_lebererkrankun.pdf).
  47. O'Grady, J.G., et al., *Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure*. *Gastroenterology*, 1989. **97**(2): p. 439-45.
  48. Bismuth, H., et al., *Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience*. *Ann Surg*, 1995. **222**(2): p. 109-19.
  49. Wiesner, R., et al., *Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers*. *Gastroenterology*, 2003. **124**(1): p. 91-6.
  50. Klinikum der Universität München, Chirurgische Kliniken, Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie. *Lebertransplantation*. 02.05.2018]; Available from: <http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Klinik-fuer-Allgemeine-Viszeral-Transplantations-Gefaess-und-Thorax-Chirurgie/de/0600-fachgebiete/transplantationschirurgie/lebertransplantation/index.html>.
  51. Halldorson, J.B., et al., *D-MELD, a simple predictor of post liver transplant mortality for optimization of donor/recipient matching*. *Am J Transplant*, 2009. **9**(2): p. 318-26.

52. Max-von-Pettenkofer-Institut, Dr. rer. nat. Nitschko Hans.
53. Riediger, C., et al., *Prophylaxis and treatment of recurrent viral hepatitis after liver transplantation*. Nephrol Dial Transplant, 2007. **22 Suppl 8**: p. viii37-viii46.
54. Teegen, E.M., et al., *Liver transplantation for Hepatitis-B-associated liver disease - Three decades of experience*. Transpl Infect Dis, 2018: p. e12997.
55. Ferrarese, A., et al., *Liver transplantation for viral hepatitis in 2015*. World J Gastroenterol, 2016. **22(4)**: p. 1570-81.
56. Marzano, A., et al., *Viral load at the time of liver transplantation and risk of hepatitis B virus recurrence*. Liver Transpl, 2005. **11(4)**: p. 402-9.
57. Chang, T.T., et al., *Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B*. Hepatology, 2010. **51(2)**: p. 422-30.
58. Durand, F. and C. Francoz, *The future of liver transplantation for viral hepatitis*. Liver Int, 2017. **37 Suppl 1**: p. 130-135.
59. Lampertico, P., M. Maini, and G. Papatheodoridis, *Optimal management of hepatitis B virus infection - EASL Special Conference*. J Hepatol, 2015. **63(5)**: p. 1238-53.
60. Bernal, W., et al., *Outcome after wait-listing for emergency liver transplantation in acute liver failure: a single centre experience*. J Hepatol, 2009. **50(2)**: p. 306-13.
61. O'Grady, J., *Timing and benefit of liver transplantation in acute liver failure*. J Hepatol, 2014. **60(3)**: p. 663-70.
62. Mendizabal, M. and M.O. Silva, *Liver transplantation in acute liver failure: A challenging scenario*. World J Gastroenterol, 2016. **22(4)**: p. 1523-31.
63. Germani, G., et al., *Liver transplantation for acute liver failure in Europe: outcomes over 20 years from the ELTR database*. J Hepatol, 2012. **57(2)**: p. 288-96.
64. Donnelly, M.C., P.C. Hayes, and K.J. Simpson, *Role of inflammation and infection in the pathogenesis of human acute liver failure: Clinical implications for monitoring and therapy*. World J Gastroenterol, 2016. **22(26)**: p. 5958-70.
65. Antoniades, C.G., et al., *The importance of immune dysfunction in determining outcome in acute liver failure*. J Hepatol, 2008. **49(5)**: p. 845-61.
66. Kotoh, K., et al., *A new parameter using serum lactate dehydrogenase and alanine aminotransferase level is useful for predicting the prognosis of patients at an early stage of acute liver injury: a retrospective study*. Comp Hepatol, 2008. **7**: p. 6.



67. Panda, S., et al., *Ischaemic Markers in Acute Hepatic Injury*. J Clin Diagn Res, 2016. **10**(4): p. Bc17-20.
68. Bernal, W., et al., *Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients*. J Hepatol, 2013. **59**(1): p. 74-80.
69. Yuen, M.F. and C.L. Lai, *Treatment of chronic hepatitis B: Evolution over two decades*. J Gastroenterol Hepatol, 2011. **26 Suppl 1**: p. 138-43.
70. Hadem, J., et al., *Etiologies and outcomes of acute liver failure in Germany*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012. **10**(6): p. 664-9 e2.
71. Canbay, A., et al., *Acute liver failure in a metropolitan area in Germany: a retrospective study (2002 - 2008)*. Z Gastroenterol, 2009. **47**(9): p. 807-13.
72. Bernal, W. and J. Wendon, *Acute liver failure*. N Engl J Med, 2013. **369**(26): p. 2525-34.
73. Jochum, C., et al., *Treatment of fulminant acute Hepatitis B with nucleos(t)id analogues is safe and does not lead to secondary chronification of Hepatitis B*. Z Gastroenterol, 2016. **54**(12): p. 1306-1311.
74. Ichai, P., et al., *Patients with acute liver failure listed for superurgent liver transplantation in France: reevaluation of the Clichy-Villejuif criteria*. Liver Transpl, 2015. **21**(4): p. 512-23.
75. Bernal, W. and R. Williams, *Beyond KCH selection and options in acute liver failure*. Hepatol Int, 2018. **12**(3): p. 204-213.
76. McPhail, M.J., J.A. Wendon, and W. Bernal, *Meta-analysis of performance of King's College Hospital Criteria in prediction of outcome in non-paracetamol-induced acute liver failure*. J Hepatol, 2010. **53**(3): p. 492-9.
77. Canbay, A., et al., *Acute liver failure: a life-threatening disease*. Dtsch Arztebl Int, 2011. **108**(42): p. 714-20.
78. Bernuau, J., et al., *Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B*. Hepatology, 1986. **6**(4): p. 648-51.
79. Kamath, P.S. and W.R. Kim, *The model for end-stage liver disease (MELD)*. Hepatology, 2007. **45**(3): p. 797-805.
80. Bechmann, L.P., et al., *Cytokeratin 18-based modification of the MELD score improves prediction of spontaneous survival after acute liver injury*. J Hepatol, 2010. **53**(4): p. 639-47.
81. Hadem, J., et al., *Prognostic implications of lactate, bilirubin, and etiology in German patients with acute liver failure*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008. **6**(3): p. 339-45.
82. Yantorno, S.E., et al., *MELD is superior to King's college and Clichy's criteria to assess prognosis in fulminant hepatic failure*. Liver Transpl, 2007. **13**(6): p. 822-8.

83. Dhiman, R.K., et al., *Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) and King's College Hospital criteria*. Liver Transpl, 2007. **13**(6): p. 814-21.
84. Rutherford, A., et al., *Development of an accurate index for predicting outcomes of patients with acute liver failure*. Gastroenterology, 2012. **143**(5): p. 1237-43.
85. Koch, D.G., et al., *Development of a Model to Predict Transplant-free Survival of Patients With Acute Liver Failure*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016. **14**(8): p. 1199-1206.e2.
86. Tacke, F., et al., *Liver transplantation in Germany*. Liver Transpl, 2016. **22**(8): p. 1136-42.
87. Al-Hamoudi, W., et al., *Liver transplantation for hepatitis B virus: Decreasing indication and changing trends*. World J Gastroenterol, 2015. **21**(26): p. 8140-7.
88. Berg, T., et al., *A survey of chronic hepatitis B patient management practices in the European Union*. J Viral Hepat, 2010. **17**(9): p. 624-30.
89. Fischer, C., et al., *[Epidemiology and clinical characteristics of patients with chronic hepatitis B (CHB) in Germany - results of a nationwide cross-sectional study]*. Z Gastroenterol, 2012. **50**(1): p. 22-9.
90. Tunissiolli, N.M., et al., *Clinical, Epidemiological and Histopathological Aspects in Patients with Hepatocellular Carcinoma Undergoing Liver Transplantation*. Asian Pac J Cancer Prev, 2018. **19**(10): p. 2795-2802.
91. Wang, S.H., P.J. Chen, and S.H. Yeh, *Gender disparity in chronic hepatitis B: Mechanisms of sex hormones*. J Gastroenterol Hepatol, 2015. **30**(8): p. 1237-45.
92. Jochmans, I., et al., *Adult Liver Allocation in Eurotransplant*. Transplantation, 2017.
93. Rauchfuss, F., et al., *Waiting time, not donor-risk-index, is a major determinant for beneficial outcome after liver transplantation in high-MELD patients*. Ann Transplant, 2013. **18**: p. 243-7.
94. Afonso, R.C., et al., *Impact of renal failure on liver transplantation survival*. Transplant Proc, 2008. **40**(3): p. 808-10.
95. Romero, F.A. and R.R. Razonable, *Infections in liver transplant recipients*. World J Hepatol, 2011. **3**(4): p. 83-92.
96. Kaltenborn, A., et al., *Biliary complications following liver transplantation: Single-center experience over three decades and recent risk factors*. World J Hepatol, 2017. **9**(3): p. 147-154.
97. Barshes, N.R., et al., *Risk stratification of adult patients undergoing orthotopic liver transplantation for fulminant hepatic failure*. Transplantation, 2006. **81**(2): p. 195-201.

98. Tessier, G., E. Villeneuve, and J.P. Villeneuve, *Etiology and outcome of acute liver failure: experience from a liver transplantation centre in Montreal*. Can J Gastroenterol, 2002. **16**(10): p. 672-6.
99. Farmer, D.G., et al., *Liver transplantation for fulminant hepatic failure: experience with more than 200 patients over a 17-year period*. Ann Surg, 2003. **237**(5): p. 666-75; discussion 675-6.

## Danksagung

Zunächst gilt mein großer Dank Herrn Prof. Dr. Norbert Grüner für die Überlassung des Themas dieser Arbeit. Ich möchte mich ganz herzlich für die umfängliche und trotz Klinikwechsels stets unkomplizierte Unterstützung bedanken. Immer durfte ich mich an ihn wenden und von seinem Wissen und seiner Erfahrung profitieren. Herzlichen Dank!

Herrn Dr. Bijan Raziorrouh danke ich vielmals für die kontinuierliche Betreuung der Arbeit. Mit unzähligen Besprechungen und Treffen hat er deren gesamten Entstehungsprozess begleitet sowie durch viel Zeit und Energie unterstützt.

Außerdem möchte ich mich herzlich bei Herrn Dr. Winfried Schraut für seine fundierte und engagierte Unterstützung sowie für seine stets freundliche, motivierende Art bedanken.

Des Weiteren danke ich Frau Gertrud Rosendahl für die große Hilfe bei der Beschaffung der Patientenakten sowie die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes.

Frau Vivien Thiemann danke ich für ihre Hilfsbereitschaft und Unterstützung bei der Datenerhebung durch Kontakt zu Eurotransplant sowie durch Akteneinsicht in das Archiv des Transplantationszentrums München.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meinen Freunden, die mich durch alle Hochs und Tiefs während der Doktorarbeit begleitet haben.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinem Freund sowie meiner Familie bedanken. Deren verständnis- und liebevolle Unterstützung gibt mir stets Halt und Motivation.



LUDWIG-  
MAXIMILIANS-  
UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

Promotionsbüro  
Medizinische Fakultät



### Eidesstattliche Versicherung

Brendel, Stefanie (geb. Arndt)

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

**Analyse der Lebertransplantationen von 2002-2015 bei akut oder chronisch HBV-infizierten Patienten am Klinikum Großhadern**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 23.11.2020

Stefanie Brendel

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand