

Aus der
Klinik für Allgemein-, Viszeral-, und Transplantationschirurgie
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München



Versorgung und Outcome von Lebertransplantationskandidaten

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

vorgelegt von
Elnaz Payani

aus
Teheran

Jahr
2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Erstes Gutachten: Prof. Dr. Markus Guba

Zweites Gutachten: Prof. Dr. Gerald Denk

Drittes Gutachten: Prof. Dr. Natascha Nüssler

Promovierter Mitbetreuer: Prof. Dr. Jens Werner

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 29.02.2024

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Zusammenfassung.....	6
Abstract (English)	7
Abbildungsverzeichnis	9
Tabellenverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis.....	11
1.Einleitung	13
1.1 Lebertransplantation.....	13
1.1.1 Geschichte und Entwicklung der Lebertransplantation.....	13
1.1.2 Anzahl der LT und Statistik	14
1.1.3 Indikationen	16
1.1.4. Indikationen zur High-Urgency-Listung	18
1.1.5 Kontraindikationen	18
1.1.6 Prognose nach Lebertransplantation.....	19
1.2 Charakteristika der LT-Warteliste.....	20
1.2.1 Definitionen.....	21
1.2.1.1 Eurotransplant.....	21
1.2.1.2 MELD-Score.....	21
1.2.1.3 Match-MELD	21
1.2.1.4 Delta MELD	23
1.2.1.5 Child-Pugh-Score	23
1.2.1.6 Urin-ETG.....	23
1.2.1.7 Milan-Kriterien	24
1.2.1.8 Up-to-7 Kriterien	24
1.2.1.9 UCSF (University of California San Francisco)-Kriterien.....	24
1.2.1.10 Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging System	25
1.2.1.11 Salvage Transplantation (SLT).....	27
1.2.1.12 Rettungsallokation (rescue allocation)	27
1.2.2 Aufnahme auf die Warteliste.....	27
1.2.2.1 Aufnahme von Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose	29
1.2.2.2 Aufnahme von Patienten mit malignen Tumoren.....	30
1.2.2.2.1 HCC	30

1.2.2.2.2 CCC.....	31
1.2.2.2.3 Lebermetastasiertes Kolorektales Karzinom	32
1.2.2.3 Aufnahme von Patienten mit metabolischen/ genetischen Erkrankungen	32
1.2.2.4 Aufnahme von Patienten mit akutem Leberversagen	32
1.2.3 Nichtaufnahme auf die Warteliste	32
1.2.4 Abgänge von der Warteliste	34
2. Ziel dieser Doktorarbeit und Fragestellung.....	35
2.1 Outcome und Charakteristika von Patienten nach Delistung	35
2.2 Zugang zur Lebertransplantation	36
3. Material und Methoden	37
3.1 Studiendesign und Studienpopulation	37
3.2 Datenerhebung	37
3.3 Ethikkommission.....	38
3.4 Einschluss- und Ausschlusskriterien	39
3.5 Bestimmung der Endpunkte	40
3.6 Delistungsmethode	40
3.7 Auswertung und Statistische Analyse	41
3.8 Abbildungen und Tabellen	42
4. Ergebnisse	43
4.1 Delistete Patienten	43
4.1.1 Patientenkollektiv	43
4.1.2 Demographische Daten	43
4.1.3 Primäre Indikation für LT	43
4.1.4 Gründe für Delistung und Einteilung der Patienten	44
4.1.5 Vergleich der demografischen Daten und Charakteristika	45
4.1.6 Vergleich der MELD-Scores bei Listung und Delistung in allen vier Gruppen	47
4.1.7 Vergleich der primären Indikationen für LT in allen vier Gruppen	48
4.1.8 Überlebensraten nach Delistung in vier Gruppen	49
4.1.9 Prädiktive Faktoren für Outcome nach Delistung in der C-Statistic-Analyse ...	52
4.1.10 Relisting	53
4.2 Transplantierte Patienten	54
4.2.1 Patientenkollektiv und demographische Daten	54
4.2.2. Transplantationsraten/1 Million Einwohner/Jahr	54

4.2.3. Mit Zugang zur LT und Transplantationsraten assoziierte Faktoren	55
5. Diskussion	58
5.1 Outcome nach Delistung	58
5.1.1 Gründe für Delistung	59
5.1.2 Dauer der Wartezeit	59
5.1.3 Gesamtüberleben aller vier Gruppen	60
5.1.3.1 Patienten in der „zu gut für LT“ Gruppe	60
5.1.3.2 Akutes Leberversagen	61
5.1.3.3 Virale Hepatitis	62
5.1.3.4 HCC	63
5.1.3.5 Patienten in der „zu schlecht für LT“ Gruppe	65
5.1.3.6 Alkoholische Zirrhose und Delistung aufgrund fehlender Compliance...	66
5.1.3.7 Patienten in der „geändertes Therapieziel“ Gruppe	67
5.1.4 Relisting	67
5.1.5 MELD-Score	67
5.1.6 Prädiktive Faktoren und Delta-MELD	69
5.1.7. Ungleichheiten bei Delistung	71
5.1.8 Fazit; Outcome nach Delistung	71
5.2. Transplantierte Patienten	72
5.2.1 Zentralisierung, Krankenhausversorgungskategorien, ländliche vs. städtische Gebiete	72
5.2.2 Distanz zum nächstgelegenen Transplantationszentrum	73
5.2.3 Lebertransplantationserfahrung der Chefärzte	74
5.2.4 Fazit; Zugang zur LT in Bayern	75
Literaturverzeichnis	76
Danksagung	84
Affidavit	85
Publikationsliste	86

Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die Identifizierung zweier bisher nicht ausreichend untersuchten Faktoren, die das Ergebnis einer Lebertransplantation (LT) beeinflussen und das Management der Warteliste verbessern könnten. Ein Teil dieser Arbeit konzentrierte sich auf die Charakteristika und das Überleben von Patienten, die aus der LT-Warteliste gestrichen wurden [34]. Der andere Teil der Arbeit befasste sich mit Ungleichheiten beim Zugang zur LT in Bayern [38]. Dazu wurden insgesamt 196 Patienten, die zwischen 2009 und 2019 am Universitätsklinikum München (LMU) und kooperierenden Zentren (Klinikum Rechts der Isar, TU München, Universitätsklinikum Erlangen) delistet wurden, sowie alle 652 Patienten, die zwischen 2015 und 2022 in einem der drei Leberzentren in Bayern eine LT erhielten, eingeschlossen [34, 38]. Die delistete Population wurde nach dem Grund der Delistung in folgende Gruppen eingeteilt: 1) "zu gut" oder 2) "zu schlecht" für eine LT, 3) Adhärenzprobleme oder 4) Therapiezieländerung. Die 5-Jahres-Überlebensraten nach der Delistung betrugen jeweils 84 %, 9,1 %, 40 % bzw. 60% ($p < 0,001$). Weniger als 3% der delisteten Patienten mussten erneut auf die Liste gesetzt werden [34]. Ein Vergleich zwischen den Überlebensraten von Patienten, die primär aufgrund einer alkoholischen Leberzirrhose auf die Warteliste aufgenommen wurden und im Verlauf entweder nach Rekompensation der Leberfunktion oder bei fehlender Compliance delistet wurden, zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Überlebensraten in diesen zwei Gruppen (5-Jahres-Überlebensrate 80% vs. 43%, $p = 0,003$) [34]. Außerdem führten wir eine C-statistische Analyse der Charakteristika der Patienten durch, um potenzielle Prädiktivfaktoren zu erfassen. Unsere Studie zeigte, dass Delta-MELD ein guter Prädiktivfaktor für die Mortalität nach der Delistung war. In der transplantierten Population konnten wir keinen direkten Zusammenhang zwischen der Distanz zum nächstgelegenen Transplantationszentrum und den LT-Raten nachweisen ($p = 0,41$, in der C-Statistic-Analyse $AUC < 0,5$). Unsere Daten zeigten weder einen signifikanten Unterschied zwischen den 7 bayerischen Regierungsbezirken in den jährlichen Lebertransplantationsraten ($p = 0,64$), noch zwischen den LT-Raten in ländlichen versus städtischen Gebieten ($p = 0,14$). Es zeigte sich ebenso keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den jährlichen LT-Raten und der Krankenhausdienstleistungskategorie des regionalen Gesundheitsdienstleisters in Bayern ($p = 0,69$). Die multivariate Regressionsanalyse zeigte, dass die Erfahrung des Chefarztes (Gastroenterologen) des regionalen Krankenhauses im Bereich der LT der entscheidende unabhängige Faktor für die LT-Raten innerhalb eines Bezirks war ($p < 0,0001$) [38]. Diese Arbeit zeigte, dass die Einschätzung der Mortalität nach

Delisting als ergänzendes Kriterium verwendet werden kann, um die Unterschiede zwischen den klinischen Einschätzungen der Transplantationszentren zu bewerten und den kumulativen Transplantationsnutzen abzuschätzen [34]. Darüber hinaus scheint es wichtig zu sein, ein gewisses Niveau der Lebertransplantationsexpertise außerhalb der Transplantationszentren aufrechtzuerhalten, um potenzielle Transplantationskandidaten rechtzeitig zu identifizieren und zur Transplantation zuzuweisen [38].

Abstract (English)

The objective of this work was to investigate two factors, which have not been adequately studied and could affect the outcome of liver transplantation and improve the management of waiting list as well. A part of this study focused on the characteristics and the survival of patients removed from liver transplant waiting list [34] and the other part uncovered inequalities in access to liver transplantation in Bavaria, Germany [38]. For this purpose, a total of 196 patients delisted between 2009-2019 at university clinic of Munich (LMU) and collaborating centers (university clinic Rechts der Isar TU Munich, university clinic Erlangen, Germany) and all 652 patients, who underwent liver transplantation after the merge of the three liver centers in Bavaria (2015-2022), were included [34, 38]. Patients after Delisting were divided into the following groups: 1) "too good" or 2) "too sick" for transplantation, 3) adherence issues or 4) therapy goal changed. The 5-year survival after Delisting within these groups was 84%, 9.1%, 40%, and 60%, respectively ($p < 0.001$). Less than 3% of delisted patients had to be relisted again [34]. A comparison between survival rates of patients who were wait-listed due to alcoholic cirrhosis and delisted during the course of either recompensation of liver function or lack of compliance shows a significant difference between survival rates in these two groups (5-year survival 80% vs. 43%, $p = 0.003$) [34]. Besides, we performed a C-Statistic analysis of patients' characteristics to register any predictive factor. Our study indicated that Delta-MELD is a good predictive factor for the mortality after Delisting. In the transplanted population we could not demonstrate a direct relationship between proximity or travel time to the nearest transplant center and access to liver transplantation ($p = 0.41$, in C-Statistical-Analysis $AUC < 0.5$). Our data showed no significant difference between the seven Bavarian administrative districts in annual liver transplantation rates ($p = 0.64$), nor between LT rates in rural versus urban areas ($p = 0.14$). Similarly, there was no significant association between annual LT rates and the hospital service category of the regional healthcare provider in Bavaria ($p = 0.69$). Multivariate regression analysis showed that the experience of the chief physician (gastroenterologist) of the regional

hospital in the field of liver transplantation was the most decisive independent factor for access to liver transplantation within a district ($p < 0.0001$) [38]. Our data showed that in the delisted population clinical expert decision of the multidisciplinary transplant team was sufficiently accurate to differentiate between patients requiring liver transplantation and those who could be delisted after stable recovery of liver function. Assessment of postdelisting survival may serve as a complementary metric to assess differences in center practices and to estimate cumulative transplant benefit [34]. Moreover, it appears important to maintain some liver transplant expertise outside the transplant centers in order to properly identify and assign potential transplant candidates for transplantation [38].

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Anzahl der LT in der Eurotransplant Region 2013-2022</i>	15
<i>Abbildung 2: Anzahl der LT in Deutschland 2013-2022</i>	15
<i>Abbildung 3: Anzahl der LT der Leberzentren 2021</i>	16
<i>Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve des LT-Überlebens</i>	20
<i>Abbildung 5: 3-Monats-Sterblichkeit in Abhängigkeit vom MELD-Score</i>	22
<i>Abbildung 6: Aufnahme auf die Leber-Warteliste, Deutschland 2012-2019</i>	28
<i>Abbildung 7: Aufnahme auf die Leber-Warteliste, alle Leberzentren Deutschlands in 2019</i> ..	29
<i>Abbildung 8: Nichtaufnahme auf die Leber-Warteliste, Deutschland 2012-2019</i>	33
<i>Abbildung 9: Gründe für die Nichtaufnahme auf die Leber-Warteliste, Deutschland 2019</i>	33
<i>Abbildung 10: Abgänge von der Leber-Warteliste in Deutschland 2012-2019</i>	34
<i>Abbildung 11: Flowchart von Screening der delisteten Patienten</i>	39
<i>Abbildung 12: Prozentzahl der primären Indikationen für LT bei delisteten Kandidaten</i>	44
<i>Abbildung 13: Einteilung der delisteten Kandidaten nach dem Grund von Delistung</i>	45
<i>Abbildung 14: Vergleich von MELD-Scores bei Listung und Delistung in allen vier Gruppen</i>	47
<i>Abbildung 15: Vergleich der primären Indikationen für LT in allen 4 Gruppen</i>	48
<i>Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve: Überlebensrate von delisteten LT-Kandidaten</i>	50
<i>Abbildung 17: Überlebensrate von LT-Kandidaten, die als „zu gut für LT“ delistet wurden, je nach primärer LT-Indikation</i>	51
<i>Abbildung 18: Überlebensrate von LT-Kandidaten, die als „zu schlecht für LT“ delistet wurden</i>	51
<i>Abbildung 19: Überlebensrate von Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose nach Delistung je nach Grund für Delistung</i>	52
<i>Abbildung 20: C-Statistic-Analyse und ROC-Kurve von D-MELD auf Assoziation mit dem Outcome</i>	53
<i>Abbildung 21: Jährliche Anzahl der LT pro 1 Million Einwohner in Bayern</i>	54
<i>Abbildung 22: Choroplethenkarte Lebertransplantationen/1 Million Einwohner/Jahr in Bayern. Pro Zentrum a) München b) Regensburg c) Würzburg d) alle</i>	55
<i>Abbildung 23: ROC-Kurve; Korrelation zwischen Lebertransplantationserfahrung des zuständigen Chefarztes der Gastroenterologie des Landeskrankenhauses und jährlichen Transplantationsraten</i>	56
<i>Abbildung 24: Blasendiagramm der multiplen linearen Regressionsanalyse</i>	57

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Indikationen zur Lebertransplantation.....</i>	<i>17</i>
<i>Tabelle 2: Häufigste Indikationen zur High-Urgency-Listung gelistet.....</i>	<i>18</i>
<i>Tabelle 3: Kontraindikationen für LT.....</i>	<i>19</i>
<i>Tabelle 4: Kriterien Child-Pugh.....</i>	<i>23</i>
<i>Tabelle 5: Selektionskriterien zur Lebertransplantation.....</i>	<i>25</i>
<i>Tabelle 6: Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Staging System.....</i>	<i>26</i>
<i>Tabelle 7: Charakteristika der delisteten Patienten</i>	<i>46</i>
<i>Tabelle 8: Multivariate Regressionsanalyse für jährliche Lebertransplantationsrate pro 1 Million Einwohner pro Bezirk. CI = Konfidenzintervall, LT = Lebertransplantation.....</i>	<i>57</i>

Abkürzungsverzeichnis

A

AFP	Alphafetoprotein
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
AZ	Allgemeinzustand
AUC	Area under the curve

B

BCLC	Barcelona Clinic Liver Classification
------	---------------------------------------

C

CT	Computertomographie
----	---------------------

D

D-MELD	Delta MELD
--------	------------

H

HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HU	High Urgency

I

INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartile Range

K

KMK	Kaplan-Meier Kurve
-----	--------------------

L

LLS	Leberlebendspende
LT	Lebertransplantation

M

MELD Model for End Stage Liver Disease

MRT Magnetresonanztomographie

N

NT Nicht Transplantabel

P

PBC primär biliäre Cholangitis

PBS Primär sklerosierende Cholangitis

PS Performance Status

R

ROC Receiver Operating Characteristic

S

SLT Salvage Transplantation

T

TNM Tumor Nodus Metastasen

U

UCSF University of California San Francisco

UICC Union Internationale Contre le Cancer

US Ultrasound

V

V Vaskuläre Invasion

I. Einleitung

1.1 Lebertransplantation

Die Lebertransplantation ist die einzige kurative Behandlungsoption für viele Patienten mit Lebererkrankungen im Endstadium, akutem Leberversagen, und hepatozellulärem Karzinom, obwohl sie bei meisten Lebererkrankungen nicht als primäre Behandlungsmethode zum Einsatz kommt. Dennoch kann nach der Transplantation ein Rezidiv der Lebererkrankung auftreten. Die Rezidivrate ist abhängig von der primären Indikation. Daher ist die Aufnahme eines Patienten auf die Warteliste eine Risiko-Nutzen-Analyse, bei der die Risiken einer Operation, eines Grunderkrankungsrezidivs und einer langfristigen Immunsuppression gegen den potenziellen Nutzen einer Transplantation abgewogen werden müssen [1].

1.1.1 Geschichte und Entwicklung der Lebertransplantation

1958 beschrieb Francis Moore die orthotope Lebertransplantation-Technik bei Hunden [2]. Die erste erfolgreiche Lebertransplantation bei Menschen führte 1967 der US Chirurg Thomas E. Starzl in Denver, Colorado durch. Schon 1963 hatte Starzl eine Transplantation bei einem 3-jährigen Kind mit angeborener Gallengangsatresie durchgeführt, welches jedoch nur wenige Stunden nach Reperfusion an intraoperativer, nicht stillbarer Blutung verstarb. Es folgten vier weitere Transplantationen an Patienten, die jedoch nicht mehr als 23 Tage überlebten. Nach diesen ernüchternden Ergebnissen wurden die Transplantationen durch Starzl und seine Arbeitsgruppe vorerst eingestellt. Der 1967 erfolgreich transplantierte Patient lebte nach der Operation ein Jahr [3].

Die erste erfolgreiche Lebertransplantation in Deutschland und Europa erfolgte am 19. Juni 1969 durch den aus Südkorea stammenden Tschong-Su Lie (international auch Jong-Soo Lee geschrieben) unter der Leitung des damaligen Chefarztes Alfred Gütgemann an der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn. Empfänger war ein 30-jähriger Patient mit hepatozellulärem Karzinom. Trotz gravierender postoperativer Komplikationen konnte der Patient nach Hause entlassen werden. Er verstarb jedoch sieben Monate später an einer progredienten Rejektion [4][5][6]. Lee hatte sich privat gegen starke Widerstände in der Klinik auf die Transplantation vorbereitet. In einem Kellerraum übte er die Technik an Hunden, anfangs mit Nebennieren. Die Hunde hielt er zu Hause in seiner Garage, weil die Tierstallungen der Klinik die Hunde nicht unterbringen wollten. Lee wurde von Tierschutzverein angezeigt. Das Gericht sprach ihn später frei [4].

Bis 1977 war noch keine adäquate postoperative Therapie zum längerfristigen Organüberleben verfügbar, sodass alle Ergebnisse seit Beginn der Lebertransplantationen eher unbefriedigend waren. Zu diesem Zeitpunkt zeigten 300 lebertransplantierte Patienten eine 1-Jahres-Überlebensrate von ca. 30%. Durch die klinische Einführung des Cyclosporin konnten die 1-Jahres-Überlebensraten bis 1984 auf 60-70% gesteigert werden. Diese guten Ergebnisse führten 1984 zur Anerkennung der Lebertransplantation als Standardverfahren bei Leberinsuffizienz bei der Consensus Conference [7]. 1989 haben Starzl et al. über 1179 erfolgreich lebertransplantierten Patienten berichtet, hier wurde von einer 1-Jahres-Überlebensrate von 73% und einer 5-Jahres-Überlebensrate von 64 % berichtet [2].

1984 berichteten Bismuth et al. (Frankreich) über die erste LT des linken Lappens bei einem Kind. 1988 führte Pichlmayr die erste erfolgreiche Split-LT in Hannover durch. Im folgenden Jahr beschrieb Silvano Raia in Sao Paulo, Brasilien, den ersten Versuch einer Leberlebenspende bei einem Kind. Im Juli 1989 führten Strong et al. in Brisbane, Australia die erste erfolgreiche LLS durch. Dann entwickelte die von Broelsch geleitete Gruppe das erste LLS-Programm von Erwachsenen zu Kindern in Chicago. Bisher wurden die größten Erfahrungen mit Lebendspendertransplantaten in Ländern gemacht, in denen eine postmortale Spende kulturell nicht akzeptiert wird, wie Japan und Südkorea [8].

In den letzten 50 Jahren hat die Welt eine rasante Weiterentwicklung von Strategien bei chirurgischen Techniken, Immunsuppressiva, intensiver prä- und postoperativer Pflege und Prävention von Krankheitsrezidiven miterlebt und Richtlinien zur Organallokation diskutiert [8].

1.1.2 Anzahl der LT und Statistik

Laut der Statistik von Eurotransplant wurden 2013-2022 im gesamten Gebiet von Eurotransplant insgesamt 16883 Lebertransplantationen vorgenommen, davon 15770 LT nach postmortalen Spende und 1113 LT nach Lebendspende. Die Abbildungen 1 und 2 stellen die Anzahl der LT in der Eurotransplant Region zwischen und in Deutschland 2013-2022 dar. In der Abbildung 3 ist die Anzahl der LT an den Allen 21 Leberzentren Deutschlands im Jahr 2021 dargestellt [9, 10].

Abbildung 1: Anzahl der LT in der Eurotransplant Region 2013-2022 [9]

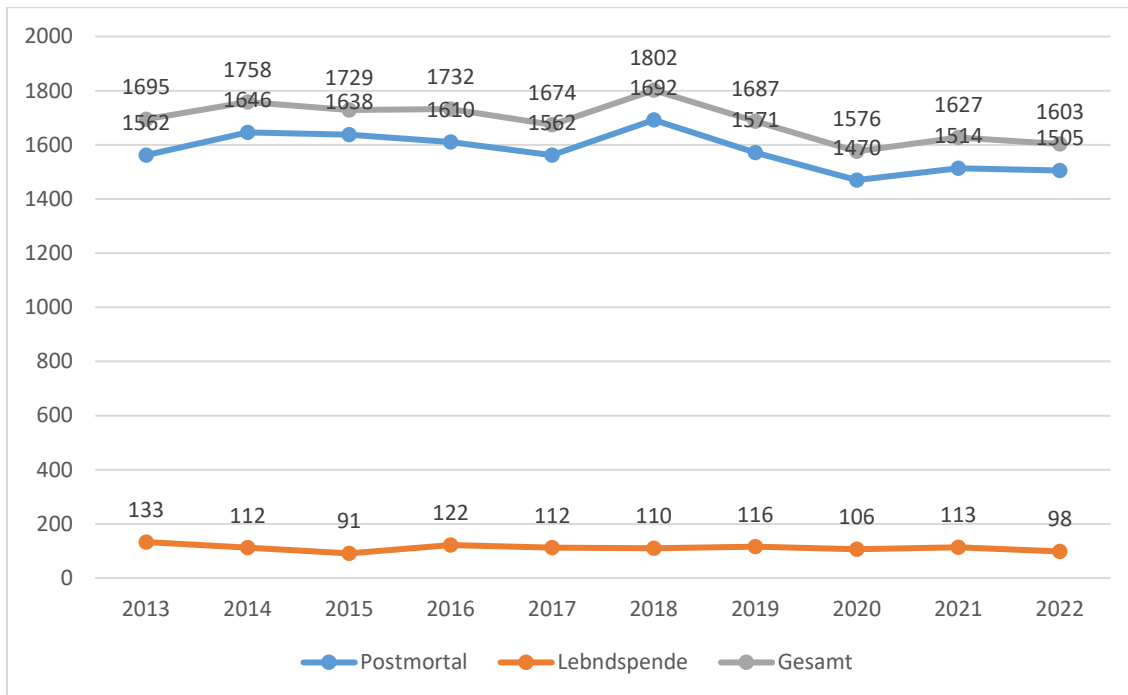


Abbildung 2: Anzahl der LT in Deutschland 2013-2022 [9]

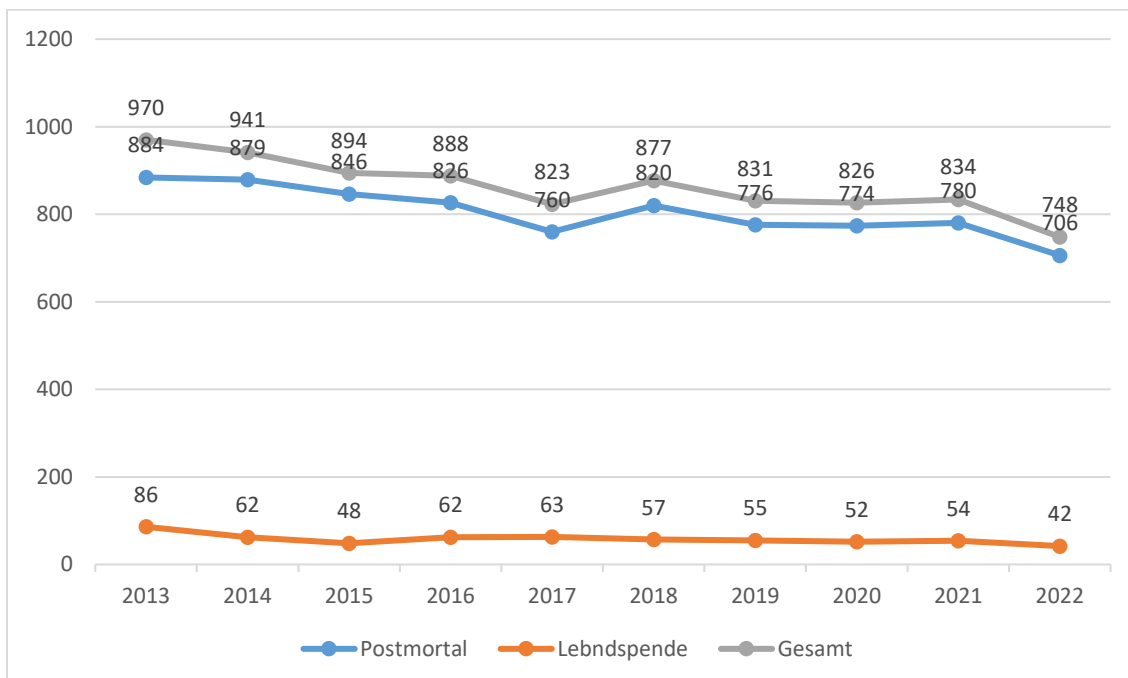
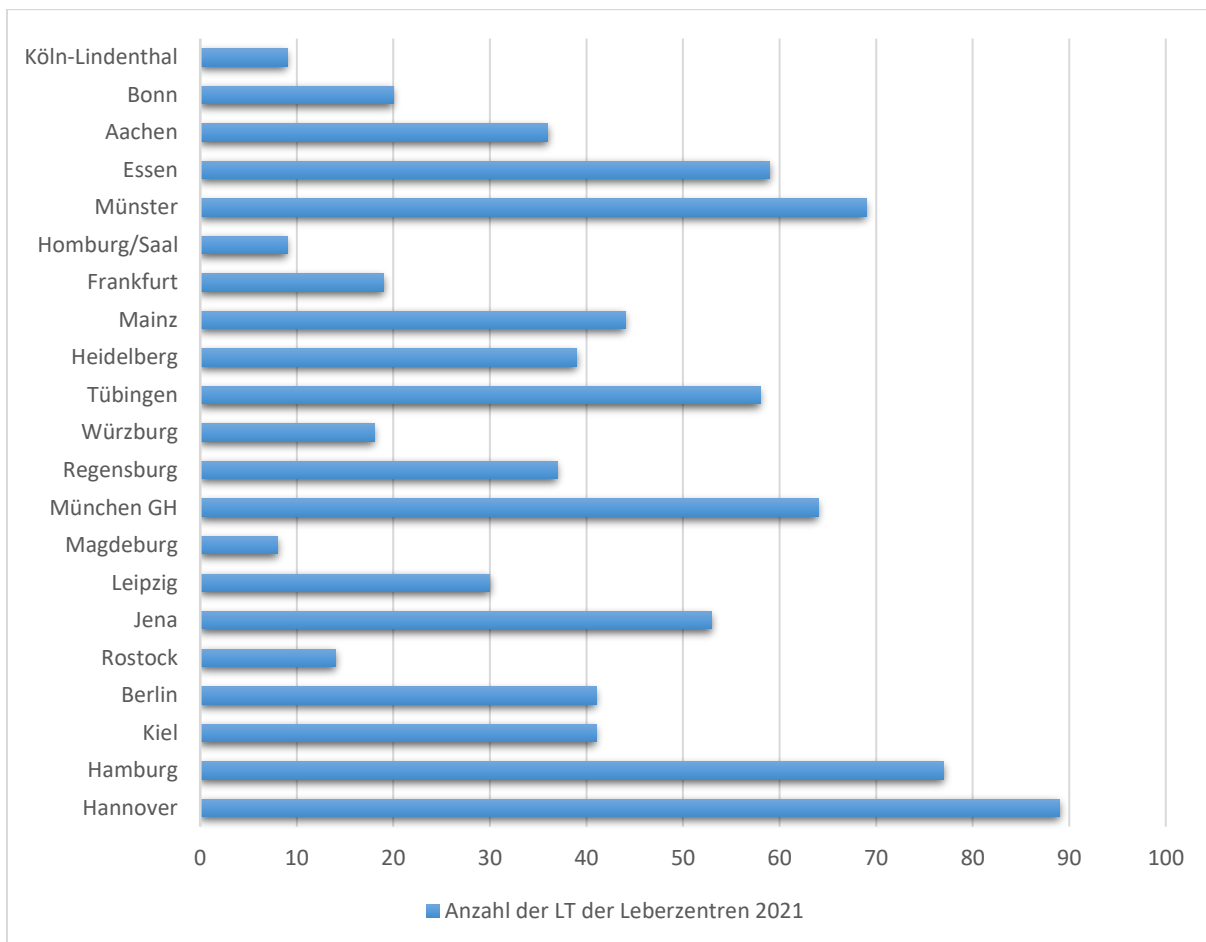


Abbildung 3: Anzahl der LT der Leberzentren 2021 [10]



1.1.3 Indikationen

Die Lebertransplantation ist bei Leberzirrhose im Endstadium indiziert. An erster Stelle stehen Zirrhose viraler (Hepatitis B und C) und äthyloxischer Genese, gefolgt von cholestatischen (PBC, PSC), autoimmunen und Stoffwechselkrankheiten der Leber. Eine weitere häufige Indikation ist das hepatozelluläre Karzinom (HCC). Hier müssen eine Gefäßinvasion und Fernmetastasierung ausgeschlossen sein. Der Tumor darf eine bestimmte Größe nicht überschreiten (siehe 1.2.2.2 Aufnahme von Patienten mit malignen Tumoren auf die Warteliste). Weitere Indikationen sind akutes Leberversagen und postoperative Funktionsverlust einer bereits transplantierten Leber, welcher eine wichtige Ursache für Morbidität und Mortalität ist, daher besteht hier die Notwendigkeit einer Retransplantation. Gründe für einen postoperativen Funktionsverlust sind akute oder chronische Abstoßungsreaktionen, biliäre Komplikationen, Rezidiv der primären Lebererkrankung und organisch oder operativ bedingte Perfusionsstörungen [10, 11]. In der Tabelle 1 sind die Indikationen zur LT gelistet.

Tabelle 1: Indikationen zur Lebertransplantation [11]

<p><u>Cholestatische Lebererkrankungen</u></p> <p>primär biliäre Cholangitis (PBC) Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) Sekundär biliäre Zirrhose Familiäre Cholestasesyndrome</p>	<p><u>Hepatischer Gendefekt</u></p> <p>Primäre Oxalurie Transthyretin-Amyloidose Familiäre Hypercholesterinämie</p>
<p><u>Parenchymatöse Lebererkrankungen</u></p> <p>Chronische Hepatitis B, D und C Alkoholzirrhose Autoimmunhepatitis Kryptogene Zirrhose</p>	<p><u>Akutes Leberversagen</u></p> <p>Virushepatitis Medikamente, Toxine Morbus Wilson Akutes Budd-Chiari-Syndrom</p>
<p><u>Neoplastische Erkrankungen</u></p> <p>HCC Fibrolamelläres Karzinom Adenomatose der Leber Hämangioendotheliom Carcinoid-Metastase</p>	<p><u>Stoffwechselerkrankungen</u></p> <p>Hämochromatose Morbus Wilson Alpha-1-Antitrypsinmangel M. Gaucher Glykogenose Typ 1</p>
<p><u>Anlagestörungen</u></p> <p>Polyzystische Lebererkrankung Caroli-Syndrom</p>	<p><u>Vaskuläre Lebererkrankungen</u></p> <p>Chronisches Budd-Chiari-Syndrom Venoocclusive disease</p>
<p><u>Parasitäre Ursachen</u></p> <p>Echinokokkose</p>	

1.1.4. Indikationen zur High-Urgency-Listung

Bei Patienten in „High Urgency,, Situation kommt es ohne rechtzeitige Transplantation zum Tod in wenigen Tagen. Daher werden sie vorrangig vor allen anderen Patienten bei der Organallokation berücksichtigt. Die Wartezeit bei HU-Listung liegt im Bereich von Stunden bis zu wenigen Tagen. In der Tabelle 2 sind die häufigsten Indikationen zur High-Urgency-Listung gelistet [12].

Tabelle 2: Häufigste Indikationen zur High-Urgency-Listung gelistet [12]

Akutes Leberversagen
Akutes Transplantatversagen innerhalb von 14 Tagen nach Transplantation
Akute Dekompensation bei Morbus Wilson und Budd-Chiari-Syndrom
Lebensbedrohliches Lebertrauma
Anhepatischer Zustand als Folge eines akuten Leberversagens mit toxischem Lebersyndrom

1.1.5 Kontraindikationen

Kontraindikationen für eine Lebertransplantation sind in der Tabelle 3 aufgeführt. Obwohl unkontrollierte systemische Infektionen, die das Überleben der Patienten unter Immunsuppression beeinflussen und AIDS-definierende Symptome bei HIV-Patienten absolute Kontraindikationen sind, muss die Möglichkeit einer Lebertransplantation bei Patienten mit Infektionen wie HBV und HIV und kontrollierbaren lokalen Infektionen für einzelne Patienten individuell geprüft werden. Weitere absolute Kontraindikationen für eine Lebertransplantation sind lebenslimitierende Erkrankungen wie fortgeschrittene kardiovaskuläre, pulmonale oder neurologische Erkrankungen, intrahepatisches Cholangiokarzinom, extrahepatische Malignität und nicht therapierte Psychische Erkrankungen [11].

Tabelle 3: Kontraindikationen für LT [11]

<p><u>Absolute Kontraindikationen</u></p> <p>Schwere irreversible Verschlechterung von Allgemeinzustand Schwere Kardiopulmonale Erkrankungen Unkontrollierte extrahepatische Malignität Systemische oder unkontrollierbare Infektion (z.B. Sepsis) Aktiver Alkoholabusus</p>
<p><u>Relative Kontraindikationen</u></p> <p>Unkontrollierte psychische Erkrankungen Hohes Alter Schwergradiges hepatorenales Syndrom Schwergradiges hepatopulmonales Syndrom Schweres Übergewicht Schwere Mangelernährung</p>

1.1.6 Prognose nach Lebertransplantation

Bei den ersten fünf Lebertransplantationen überlebte kein Patient länger als 23 Tage. Im Jahr 1967 begannen Starzl und Calne eine erfolgreiche Reihe von Lebertransplantationen unter Verwendung von anti-lymphozytärem Serum. Eine immunsupprimierende Therapie mit Ciclosporin wurde erstmals 1979 durch Roy Calne bei zwei Patienten eingesetzt. 1989 haben Starzl et al. über eine 1-Jahres-Überlebensrate von 73% und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 64% in einer Serie von 1179 Patienten berichtet [2].

Aktuell liegt die Gesamtüberlebensrate nach der Transplantation weltweit bei über 85 % im ersten Jahr und bei ca. 75% nach 5 Jahren. Zwei prädiktive Faktoren für das postoperative Outcome sind die Grunderkrankung und der MELD-Score. Das Überleben hängt vor allem von der primären Indikation der LT und deren Schweregrad ab. Bei Malignität, fulminantem Leberversagen, alkoholischer Leberzirrhose und Hepatitis ist die Prognose ungünstiger als bei primärer biliärer Zirrhose und sklerosierender Cholangitis (Abbildung 4). Verantwortlich dafür sind Tumorrezidive bei HCC und der kritische Zustand von Patienten mit akutem

Leberversagen. Obwohl das Modell für den Lebererkrankungs-Score im Endstadium (MELD) entwickelt wurde, um das Überleben vor der Transplantation vorherzusagen, weisen Patienten mit höheren MELD-Scores ein schlechteres Überleben auch nach der Transplantation auf [13].

Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve des LT-Überlebens [13]

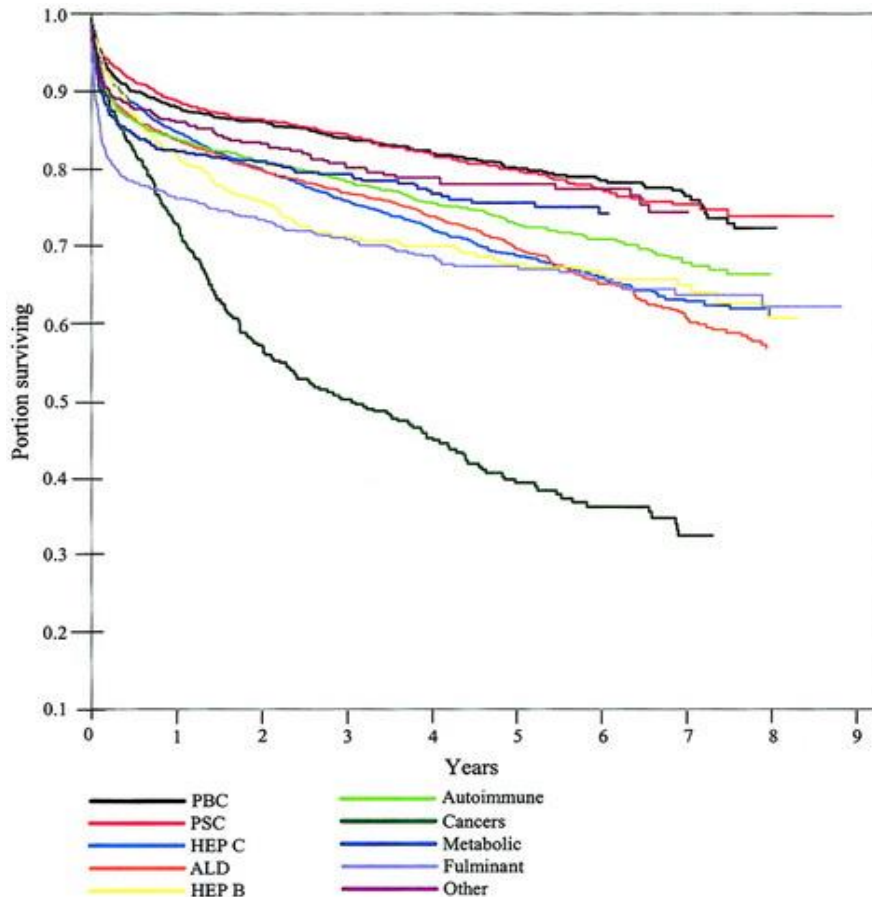


Abbildung und Inhaltsquelle: Survival after liver transplantation in the United States: a disease-specific analysis of the UNOS database bei Roberts MS et al [13]

1.2 Charakteristika der LT-Warteliste

Die Warteliste führt das jeweilige Transplantationszentrum. Entscheidend für die Aufnahme auf die Warteliste sind die Erfolgsaussicht und die Notwendigkeit einer Transplantation für das Überleben der Patienten. Es gibt individuelle Bedingungen, die Patienten erfüllen müssen, um auf die Warteliste aufgenommen zu werden. In Deutschland sind diese durch die Richtlinien der Bundesärztekammer streng geregelt [12].

1.2.1 Definitionen

1.2.1.1 Eurotransplant

Eurotransplant ist eine 1969 gegründete Organisation, die den internationalen Austausch aller Spenderorgane in 8 Ländern: Belgien, Deutschland, Kroatien, Luxemburg, den Niederlanden, Österreich, Slowenien und Ungarn organisiert. Ihr Sitz ist in Leiden, Niederlande [14].

1.2.1.2 MELD-Score

Der MELD-Score (Model for End-Stage Liver Disease) wird verwendet, um die Priorität von Lebertransplantationskandidaten einzustufen und liegt zwischen 6 und 40 Punkten. Je höher der Wert, desto höher die Wahrscheinlichkeit, binnen drei Monaten ohne Transplantation zu sterben. Die Abbildung 5 zeigt die 3-Monats-Sterblichkeit in Abhängigkeit vom MELD-Score. Der MELD-Score wurde 2002 durch das United Network for Organ Sharing (UNOS) eingeführt und 2003 von Eurotransplant übernommen [15]. Er wurde ursprünglich entwickelt, um das Überleben von Patienten mit transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) vorherzusagen. Die primäre Version des MELD-Scores umfasste die Ätiologie der Leberzirrhose, die nicht erforderlich ist. Die aktuelle Version des MELD-Scores basiert nur auf drei laborchemische Variablen: Gesamtbilirubin, Kreatinin und INR (international normalized ratio) [16].

Er berechnet sich folgendermaßen:

$$10 \times (0,957 \times \ln (\text{Serumkreatinin [mg/dl]}) + 0,378 \times \ln (\text{Bilirubin ges. [mg/dl]}) + 1,12 \times \ln (\text{INR}) + 0,643).$$

- Falls innerhalb der letzten Woche eine Dialyse durchgeführt wurde, wird das Serumkreatinin gleich 4 mg/dl gesetzt [15].

1.2.1.3 Match-MELD

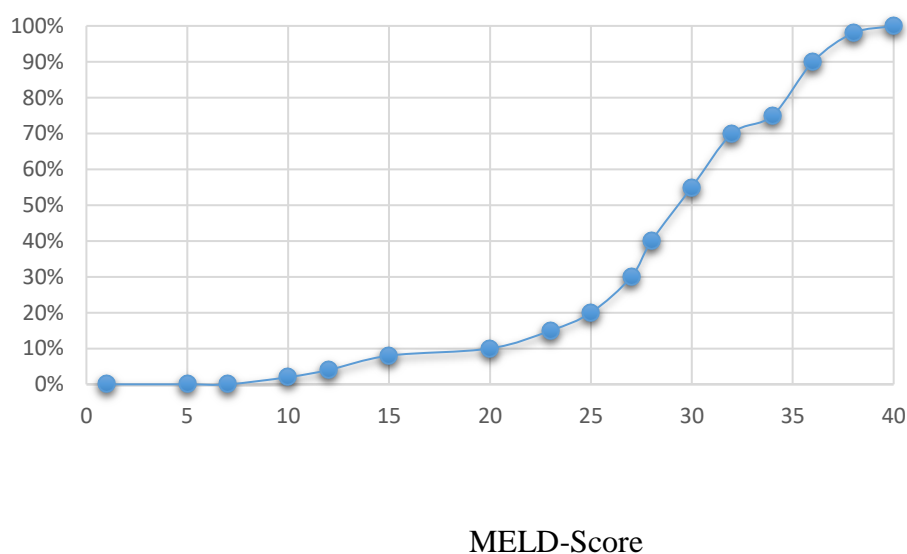
Match-MELD wird auf Antrag des Transplantationszentrums einem Patienten zugewiesen, um die individuelle Dringlichkeit zur Lebertransplantation adäquat abzubilden. Er wird unter bestimmten Voraussetzungen vergeben, wenn der lab-MELD die Dringlichkeit der Transplantation nicht adäquat ausdrückt. Der zugewiesene match-MELD entspricht dem berechneten MELD-Score für vergleichbare Patienten mit anderen Lebererkrankungen hinsichtlich Dringlichkeit und Erfolgsaussicht [12]. Die Zuweisung bei Erfüllung spezieller

match-MELD-Kriterien erfolgt bei:

- HCC
- CCC
- PSC
- Hepatoblastom (nichtmetastasierend)
- hepatischem Hämangioendotheliom
- biliärer Sepsis
- sekundär sklerosierender Cholangitis
- adulter polyzystischer Degeneration der Leber
- primärer Hyperoxalurie Typ 1
- persistierender Dysfunktion nach Lebertransplantation
- zystischer Fibrose
- familiärer amyloidotischer Polyneuropathie (FAP)
- hepatopulmonalem Syndrom
- portopulmonaler Hypertension
- Harnstoffzyklusdefekten
- Osler-Rendu-Weber-Krankheit

Abbildung 5: 3-Monats-Sterblichkeit in Abhängigkeit vom MELD-Score [15]

3-Monats-Sterblichkeit



1.2.1.4 Delta MELD

Delta MELD wurde als Differenz zwischen den MELD-Scores zur Listungs- und Delistungszeitpunkt berechnet. Delta MELD weist eine hohe Aussagekraft über die Mortalität der Patienten auf der Warteliste auf und ist auch ein Prädiktor für die postoperative Mortalität [17-19].

1.2.1.5 Child-Pugh-Score

Mit Hilfe der Child-Pugh-Kriterien kann die Leberzirrhose nach dem Schweregrad der Symptome in unterschiedliche Krankheits-Stadien unterteilt werden (Tabelle 4) [20].

Tabelle 4: Child-Pugh Kriterien [20]

Parameter	1 Punkt	2 Punkt	3 Punkte
1. Albumin (g/dl)	> 3,5	2,8 – 3,5	< 2,8
2. Aszites (klinisch)	keine	wenig	ausgeprägt
3. Bilirubin (mg/dl)	< 2,0	2,0 – 3,0	> 3,0
Bilirubin (mg/dl) bei PBC und PSC	< 4,0	4 – 10	> 10,0
4. Hepatische Enzephalopathie	keine	mittelgradig	ausgeprägt
5. Quick-Wert (%)	> 70%	40 – 70%	< 40%

Stadium	Punktzahl	1-Jahres-Überlebensrate
Child A	5–6	ca. 100 %
Child B	7–9	ca. 85 %
Child C	10–15	ca. 35 %

1.2.1.6 Urin-ETG

Ethylglucuronid ist ein Produkt des Abbaus von Ethanol. Dies im Urin zu bestimmen, ist ein hilfreicher Labortest, der gute Information über den Missbrauch- und Abstinenz-Status des

Patienten für einen Zeitraum von 1–3 Tagen ergibt. Um die Spezifität des Testes zu erhöhen und einen falsch positiven Befund zu verhindern, der durch Harnwegsinfekt bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz sowie bei akzidenteller Alkoholaufnahme aus Lebensmitteln vorliegen kann, ist für den Urin-ETG-Test ein Cut-Off von 0,5 mg/l definiert. Hier könnten die Durchführung eines Urinstix/ einer Urinkultur, oder Bestimmung anderer Alkoholmarker auch hilfreich sein. Alle positiven mittels EIA-Tests erhobenen Befunde werden mittels LC-MS/MS verifiziert. Zudem um eine absichtliche Verdünnung des Urins durch den Patienten auszuschließen, ist die Mitbestimmung von Urinkreatinin notwendig [12].

1.2.1.7 Milan-Kriterien

Die Milan-Kriterien werden bei Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom (HCC) bei Leberzirrhose angewendet (Tabelle 5) [21].

Sie dienen der Abschätzung der Erfolgsaussicht der Lebertransplantation und werden für die Listung zur Lebertransplantation verwendet [12].

Bei Lebertransplantation innerhalb der Milan-Kriterien können gute Ergebnisse erreicht werden. Durch diese Kriterien werden jedoch viele Patienten von einer möglichen kurativen Therapie ausgeschlossen [22], somit wurden die Kriterien für LT im Rahmen anderer Klassifikation- Models erweitert.

1.2.1.8 Up-to-7 Kriterien

Up-to-7 Kriterien könnten auch wie Milan-Kriterien als Modell für die Bewertung potenzieller Kandidaten für eine Lebertransplantation zur Behandlung von HCC nützlich sein. Obwohl diese Kriterien weltweit analysiert wurden, sind sie nicht so weit verbreitet wie die Milan-Kriterien (Tabelle 5) [23].

1.2.1.9 UCSF (University of California San Francisco)-Kriterien

Die Kriterien für eine Resektion und dann eine LT könnten im Rahmen der UCSF-Kriterien erweitert werden (Tabelle 5) [24].

Tabelle 5: Selektionskriterien zur Lebertransplantation [21, 23, 24]

Selektionskriterien zur LT	Definition	5 Jahres Überlebensrate nach LT
<u>Milan-Kriterien</u>	<ol style="list-style-type: none"> 1. eine Läsion < 5 cm 2. bis zu 3 Läsionen < 3 cm 3. keine extrahepatische Manifestation (cN0M0) 4. keine vaskuläre Invasion (cV0) 	>70%
<u>Up-to-7 Kriterien</u>	<ol style="list-style-type: none"> 1. eine Läsion ≤ 7 cm 2. Summe aus Durchmesser des größten Tumors (cm) und Anzahl der Tumorherde ≤ 7 cm 3. keine extrahepatische Manifestation (cN0M0) 4. keine vaskuläre Invasion (cV0) 	>70%
<u>UCSF-Kriterien</u>	<ol style="list-style-type: none"> 1. eine Läsion ≤ 6,5 cm 2. Max. 3 Herde ≤ 4,5 cm oder eine maximale Summe der addierten Tumordurchmesser ≤ 8 cm 3. keine extrahepatische Manifestation (cN0M0) 4. keine vaskuläre Invasion (cV0) 	>70%

1.2.1.10 Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging System

Das BCLC-Staging-System betrachtet die Anzahl und Größe der Tumoren in der Leber und den Gesundheitszustand (den Leistungsstatus - PS) sowie die Leberfunktion [25] (Tabelle 6)

Tabelle 6: Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Staging System [25]

Stadium 0 (sehr frühes Stadium)	Der Tumor ist kleiner als 2 cm und der Patient fühlt sich wohl (PS 0) und die Leberfunktion ist normal (Child-Pugh A).
Stadium 1 (frühes Stadium)	Es gibt einen einzelnen Tumor jeder Größe oder bis zu 3 Tumore, die alle kleiner als 3 cm sind. Der Pat. fühlt sich wohl und ist aktiv (PS 0) und die Leberfunktion ist gut (Child-Pugh A oder B).
Stadium B (intermediäres Stadium)	Es gibt viele Tumore in der Leber, aber der Patient fühlt sich wohl (PS 0) und die Leberfunktion ist gut (Child-Pugh A oder B).
Stadium C (fortgeschrittenes Stadium)	Es liegt eine vaskuläre Invasion vor, oder eine LK-Metastase oder Metastase eines anderen Organs, oder der Patient fühlt sich nicht wohl und ist weniger aktiv (PS 1 oder 2). Die Leberfunktion ist noch gut. (Child-Pugh A oder B).
Stadium D (Endstadium)	Es liegen multiple Lebertumore vor, die Leberfunktion ist beeinträchtigt (Child-Pugh C), oder der Patient fühlt sich nicht gut und benötigt Hilfe und Betreuung (PS 3 or 4).

1.2.1.11 Salvage Transplantation (SLT)

Bei HCC-Patienten wird eine Salvage Transplantation (SLT) im Gegenteil zu primärer LT für Leberzellkarzinom-Rezidiv und erst nach initialer Leber Resektion oder für Verschlechterung der Leberfunktion nach primärer Leber Resektion durchgeführt. Dieses Konzept hat mehrere Vorteile. Die Resektion ist technisch weit weniger aufwendig als die LT und langfristig weniger anspruchsvoll. Bei ausgewählten Patienten bietet es 5-Jahres-Überlebensraten von über 50 % bei guter Lebensqualität [26], [27].

1.2.1.12 Rettungsallokation (rescue allocation)

Gelingt eine Organallokation nach einem Standardvermittlungsverfahren nicht oder droht aus anderen Gründen der Verlust eines Spenderorgans, kann Eurotransplant zur Vermeidung eines Organverlustes zum sogenannten beschleunigten Vermittlungsverfahren wechseln. Dieses Vermittlungsverfahren nennt sich „Rettungsallokation“ oder englisch „rescue allocation“ und ist berechtigt, wenn:

- eine Kreislaufinstabilität des Spenders eintritt oder
- aus logistischen oder organisatorischen Gründen ein Organverlust droht oder
- aus spender- oder aus organbedingten Gründen drei Zentren das Angebot einer Leber abgelehnt haben [28].

1.2.2 Aufnahme auf die Warteliste

Die Aufnahme auf die Warteliste und die Indikationsstellungen werden in Deutschland durch die Richtlinien der Bundesärztekammer, die unter www.Bundesaerztekammer.de/Organtransplantation abrufbar sind, geregelt [12].

In der Transplantationskonferenz sollte unter Berücksichtigung der Indikationen, Kontraindikationen und der individuellen Situation eines Patienten über die Anmeldung, die Abmeldung sowie die Führung der Warteliste interdisziplinär entschieden werden. In der durch den Vorstand der Bundesärztekammer beschlossenen Richtlinie sind die Anforderungen an die Transplantationskonferenz bestimmt. Wenn durch eine Lebertransplantation eine Verlängerung der Lebenserwartung oder eine Lebensqualitätsverbesserung zu erwarten ist, können Patienten unter Berücksichtigung ihrer individuellen medizinischen Situation, ihres körperlichen und seelischen Gesamtzustands sowie ihrer Compliance in die Warteliste aufgenommen werden. Hier ist besonders die Erfolgsaussicht zu berücksichtigen. Dies bedeutet; Die Gesamtumstände sollen einen Erfolg der Transplantation erwarten lassen können. Faktoren, die den Erfolg der

Transplantation definieren, sind: ein längerfristiges Überleben des Empfängers, eine bessere Lebensqualität und eine längerfristig gute Transplantatfunktion.

Der Grad der Dringlichkeit einer LT wird nach dem bedrohenden Schaden, der durch die Transplantation verhindert werden kann, bestimmt. Zur Beurteilung der Dringlichkeit einer Transplantation und Reihenfolge auf der Warteliste wird der MELD-Score verwendet. Patienten, die ohne Lebertransplantation keine Überlebenschancen haben, werden priorisiert.

Sollte bei einem Patienten nach der Anmeldung eine vorübergehende Kontraindikation gegen die LT bestehen, wird sich der Meldestatus des Patienten ändern. In dem Fall wird der Patient als „nicht transplantabel“ (NT) eingestuft, allerdings wird er wieder und umgehend in der Liste gemeldet, sobald die Kontraindikation gegen die LT nicht mehr besteht [12].

In 2019 haben 21 Transplantationszentren in Deutschland insgesamt 1385 Patienten auf die Warteliste aufgenommen. In 139 Fällen handelte es sich um Wiederholungsaufnahmen. Die Abbildungen 12 und 13 zeigen die Anzahl der Patientenaufnahme auf die Leber-Warteliste in Deutschland zwischen 2012 und 2019 und die Anzahl der Patientenaufnahme an allen Leberzentren Deutschlands in 2019. Die Mehrheit der auf die Warteliste aufgenommenen Patienten waren Männer (62%-63% zwischen 2012-2019) und 16-55 Jahre alt (Abbildungen 6 und 7) [10].

Abbildung 6: Aufnahme auf die Leber-Warteliste, Deutschland 2012-2019 [10]

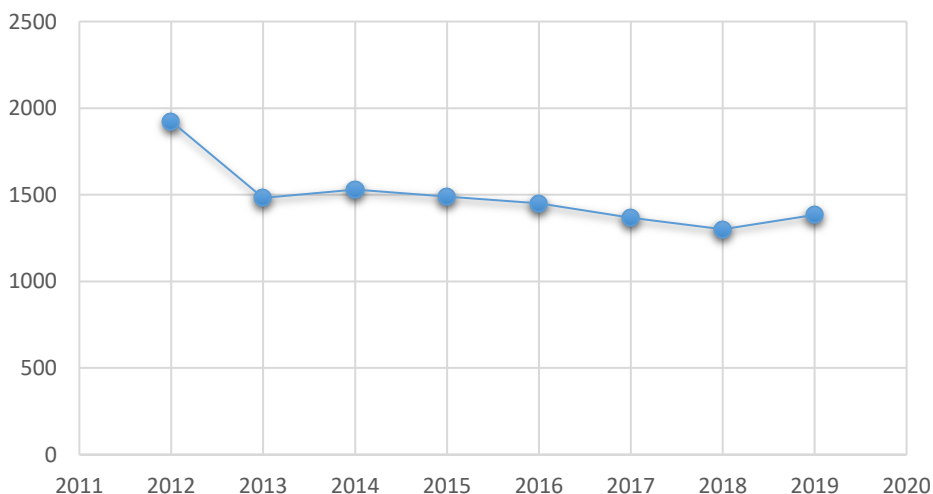
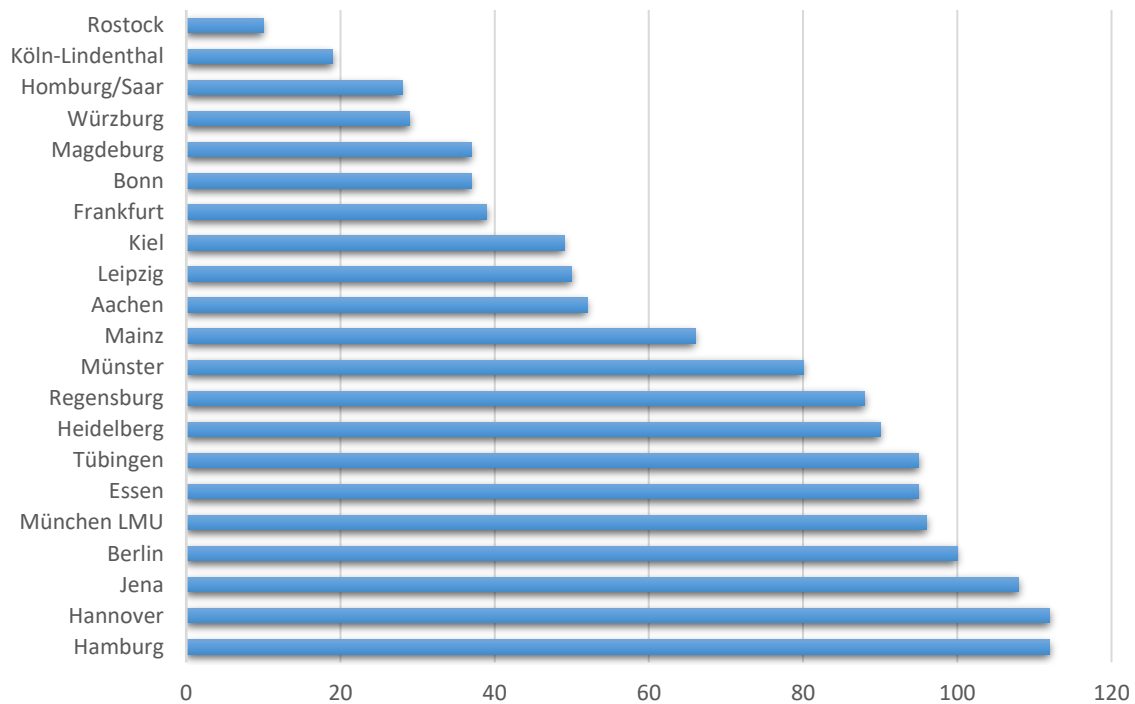


Abbildung 7: Aufnahme auf die Warteliste, alle Leberzentren Deutschlands in 2019 [10]



1.2.2.1 Aufnahme von Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose

Eine völlige Alkoholabstinenz ist bei Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose mit oder ohne andere Lebererkrankungen erforderlich, um in die Warteliste aufgenommen werden zu können. Zur Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, sich an Behandlungsabsprachen zu halten sowie zur suchttherapeutischen Behandlung wird eine Stellungnahme (Psychologie, Psychosomatik oder Psychiatrie) eingeholt. Es erfolgen regelmäßige Laborkontrollen zur Beurteilung des Alkoholkonsums. Hierfür wird mindestens alle 3 Monate Ethylglucuronid im Urin (uEthG) bestimmt.

Bei fortgesetztem Alkoholkonsum wird der Patient vorübergehend als „nicht transplantabel“ (NT) eingestuft. Eine psychologische Betreuung und ggf. therapeutische Maßnahmen werden in solchen Fällen vorgenommen. Die Möglichkeit der Änderung des Meldestatus des Patienten wird regelmäßig im Rahmen der Transplantationskonferenz reevaluiert und sobald kein Hinweis auf fortgesetzten Alkoholkonsum besteht, wird der Patient wieder als „transplantabel“ eingestuft. Abweichen von der Regel ist nur in Ausnahmefällen wie z.B. bei akut dekompensierter lebensbedrohlicher alkoholischer Lebererkrankung möglich. Hier sollte die Transplantationskonferenz entscheiden, ob es trotz fortgesetzten Alkoholkonsums eine Erfolgsaussicht besteht [12].

1.2.2.2 Aufnahme von Patienten mit malignen Tumoren

Die Lebertransplantation ist eine bekannte potenziell kurative Therapieoption bei Patienten mit einem HCC, allerdings wird eine LT bei anderen malignen Lebertumoren wie CCC oder Metastase eines kolorektalen Karzinoms kontrovers diskutiert und aktuell nur im Rahmen der klinischen Studien durchgeführt [12].

1.2.2.2.1 HCC

Alle Patienten mit einem kurativ therapierbaren Hepatozellulären Karzinom sollten in einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden. Patienten mit einem nicht-resektablen HCC innerhalb der Mailand-Kriterien (BCLC A) weisen nach Lebertransplantation eine 5-Jahres Überlebensrate von 65 - 80% und eine HCC-Rezidivrate von etwa 10-12% auf und sollen für eine Lebertransplantation evaluiert werden. Im weiteren Verlauf muss auf der Warteliste regelmäßige Kontrollen erfolgen, um zu überprüfen, ob Patienten die Mailand-Kriterien noch erfüllen. Hier erfolgen 1) CT oder MRT alle 3 Monate, 2) AFP-Verlaufskontrollen alle 6 Monate sowie 3) CT des Thorax zum Ausschluss von Lungenmetastasen alle 6 Monate.

Auch bei formal resektablen HCC-Befunden in Zirrhose kann eine Indikation zur Transplantation gestellt werden, wenn davon auszugehen ist, dass das Rezidivrisiko nach Resektion und/oder Lokalablation sehr hoch ist. Ob hier zunächst eine lokale Therapie (Resektion/Lokalablation) erfolgen, und nur im Falle eines Tumorrezidives die Indikation zur Transplantation gestellt (Salvage Transplantation) oder ob im Falle eines hohen Rezidivrisikos schon primär, die Indikation zur Transplantation gestellt werden sollte, muss im lokalen Tumorboard bzw. der lokalen Transplantationskonferenz im Sinne einer Nutzen-Risiko-Abwägung entschieden werden.

Zudem können auch Patienten, die die Mailand-Kriterien nicht erfüllen, einer Lebertransplantation zugeführt werden, sofern kein extrahepatischer Befall und keine Makroinvasion von Lebergefäßen vorliegen. Diese Patienten erhalten allerdings keine entsprechende Priorisierung und müssen mit Organen aus der „Rescue Allokation“ oder von Lebendspendern versorgt werden. Bei Patientenselektion außerhalb der Mailand-Kriterien stellen die UCSF-Kriterien (University of California, San Francisco) [128] und die up-to-7 Kriterien die am häufigsten verwendeten erweiterten Selektionskriterien dar. Eine Transplantation sollte bei Verwendung erweiterter Auswahlkriterien erst nach Dokumentation eines Ansprechens auf eine neoadjuvante, lokoregionäre Therapie erfolgen, da ansonsten die Rezidivraten nach Transplantation deutlich ansteigen.

Bei einem AFP-Wert über 1000 ng/ml unabhängig von der bildmorphologisch sichtbaren

Anzahl und Größe der Tumorknoten steigt das Rezidivrisiko nach Transplantation signifikant an, daher sollte die Indikation zur Transplantation ohne neoadjuvante Therapie nicht gestellt werden. Dies gilt auch, wenn sich der Tumor bildmorphologischen formal innerhalb der Mailand-Kriterien befindet. So empfiehlt z.B. die AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases), dass eine Lebertransplantation wieder erwogen werden kann, wenn der AFP-Wert unter lokoregionärer Therapie auf weniger als 500 ng/ml abfällt.

Bei HCC stellt das chronologische Alter per se keine Kontraindikation für eine Lebertransplantation dar, entscheidender ist das biologische Alter. Im Rahmen der Transplantationsevaluation sollen daher prognoserelevante Komorbiditäten insbesondere bei älteren Patienten (> 65-70 Jahre) ausgeschlossen werden und damit eine Akkumulation von Risikofaktoren vermieden werden. Hierbei sind insbesondere kardiovaskuläre Komorbiditäten und Malignome zu nennen [29].

1.2.2.2.2 CCC

Obwohl die initialen Ergebnisse für die LT bei CCC sehr schlecht waren, haben einige neuere Forschungen vielversprechende Ergebnisse nach LT für Patienten mit frühen Stadien des intrahepatischen CCC gezeigt. Initial schlechte Ergebnisse liegen hauptsächlich an einer fehlenden adäquaten Patientenauswahl. In den letzten 2 Jahrzehnten wurden Verbesserungen bei der Behandlung von inoperablem hilärem CCC erzielt und die Ergebnisse der LT nach neoadjuvanter Chemotherapie haben sich als vielversprechend erwiesen. Dies hat in einigen Zentren dazu geführt, dass hiläres CCC als Indikation für LT in Betracht gezogen wird [30].

Die „pro-duct002“ Studie ist eine prospektive, multizentrische, nicht-randomisierte, einarmige Studie, die 18- bis 70-jährige weibliche und männliche Patienten mit als nicht-resektabel eingestuften perihilären Cholangiokarzinom (Bismuth-Corlette Typ III / IV) für eine Lebertransplantation evaluiert. Diese Studie wurde als prospektive Pilotstudie entworfen, um Daten über den onkologischen Stellenwert der Lebertransplantation für Patienten mit perihilären Cholangiokarzinomen zu sammeln und läuft seit Januar 2018 an 16 Leberzentren in Deutschland. Der primäre Endpunkt ist die Rate der mikroskopischen Tumorfreiheit (R0) nach Lebertransplantation. Zudem werden das Gesamtüberleben nach 36 Monaten, Rezidiv-freies Überleben nach 36 Monaten und postoperative Komplikationsrate (III – V nach Dindo-Clavien) als sekundäre Endpunkte dokumentiert.

1.2.2.3 Lebermetastasiertes Kolorektales Karzinom

Die Lebertransplantation wird als eine Therapieoption bei metastasierten Tumoren kontrovers diskutiert. Aufgrund von notwendiger Immunsuppression ist die postoperative Prognose bezüglich des Rezidivs der malignen Grunderkrankung nicht günstig [30].

Trotzdem könnte die Lebertransplantation bei nicht resektablen hepatischen Metastasen eines kolorektalen Karzinoms sowie bei Metastasenrezidiv bei Zustand nach Leberresektion eine Therapieoption sein, allerdings nur im Rahmen der multizentrischen Studie (RAPID-MUC Studie), die aktuell in Ungarn, Österreich und Deutschland läuft. In der RAPID-MUC Studie (Partial liver Segment 2/3 Transplantation with delayed total hepatectomy as treatment for selected Patients with Liver Metastases from Colorectal Carcinoma) werden hochselektive Patienten mit multiplen bilateralen Lebermetastasen nach neoadjuvanter Chemotherapie und nach einer Primarius-R0-Resektion eingeschlossen, die keine Tumorprogression und keine extrahepatische Erkrankung haben. Hier werden erstmal Segmente I-III reseziert. Die Transplantation (Seg. I und III) sowie die Rest-Hepatektomie erfolgen in zweiter Sitzung (2-staged hepatectomy). Die Aufnahme dieser Patienten wird in der interdisziplinären Transplantationskonferenz kritisch diskutiert.

1.2.2.3 Aufnahme von Patienten mit metabolischen/genetischen Erkrankungen

Bei vielen metabolischen oder genetischen Lebererkrankungen ist ein konservatives Vorgehen eine effektive Therapieoption. Alternative Therapien sind die Hepatozytentransplantation und die Gentherapie, die allerdings noch experimentell sind. Wenn irreversible Schäden unvermeidbar sind oder wenn ein Leberversagen vorliegt, kann bei Patienten mit metabolischen oder genetischen Erkrankungen die Indikation zur Transplantation gestellt werden. Im Allgemeinen haben diese Patienten eine gute postoperative Prognose [31].

1.2.2.4 Aufnahme von Patienten mit akutem Leberversagen

Patienten mit akutem Leberversagen können in die Warteliste aufgenommen werden, wenn die hierfür entwickelten Prognosekriterien (King's College-Kriterien) die Notwendigkeit einer LT anzeigen. Bei Kandidaten mit viraler Hepatitis soll die Indikation für LT unter Verwendung der Clichy-Kriterien gestellt werden (siehe 1.2.1 Definitionen) [12].

1.2.3 Nichtaufnahme auf die Warteliste

Die Abbildung 8 stellt die Anzahl der Patienten, die zwischen 2012-2019 auf die Leber-Warteliste nicht aufgenommen wurden. Die Aufnahme auf die Warteliste kann aufgrund der

vorliegenden Kriterien, die im Allgemeinen Teil genannt und in der Abbildung 9 zusammengefasst wurden, abgelehnt werden. In 2019 wurden insgesamt 413 Leber-Patienten nicht auf die Warteliste aufgenommen [10].

Abbildung 8: Nichtaufnahme auf die Leber-Warteliste, Deutschland 2012-2019 [10]

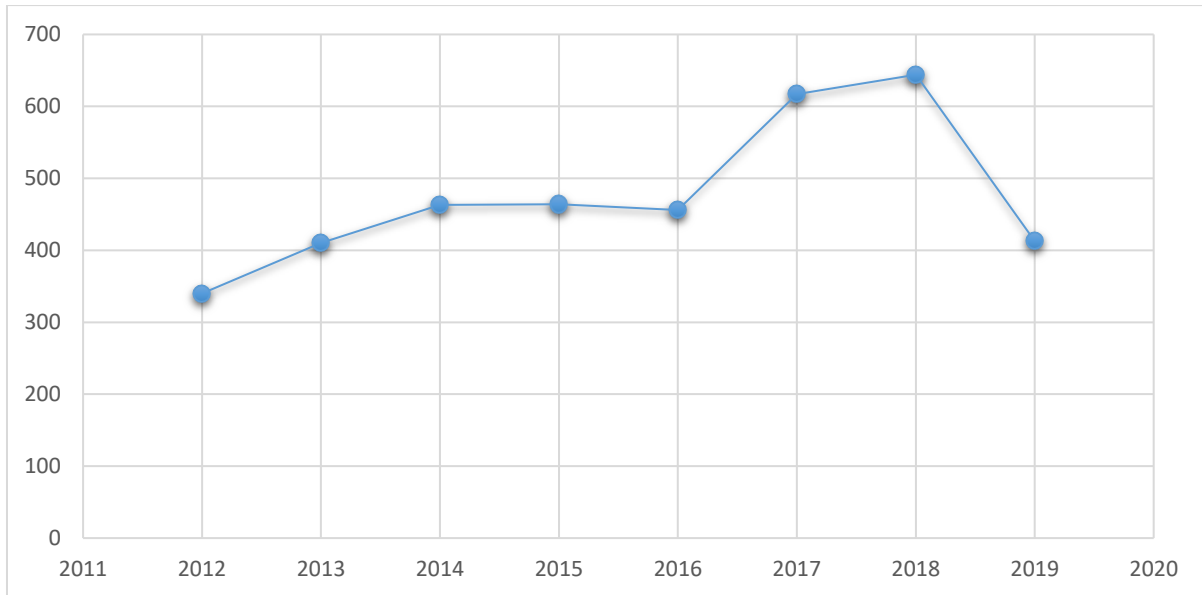
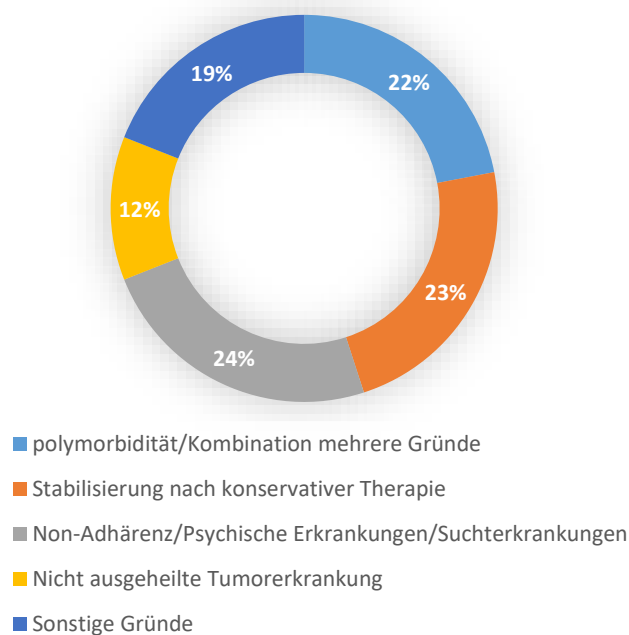


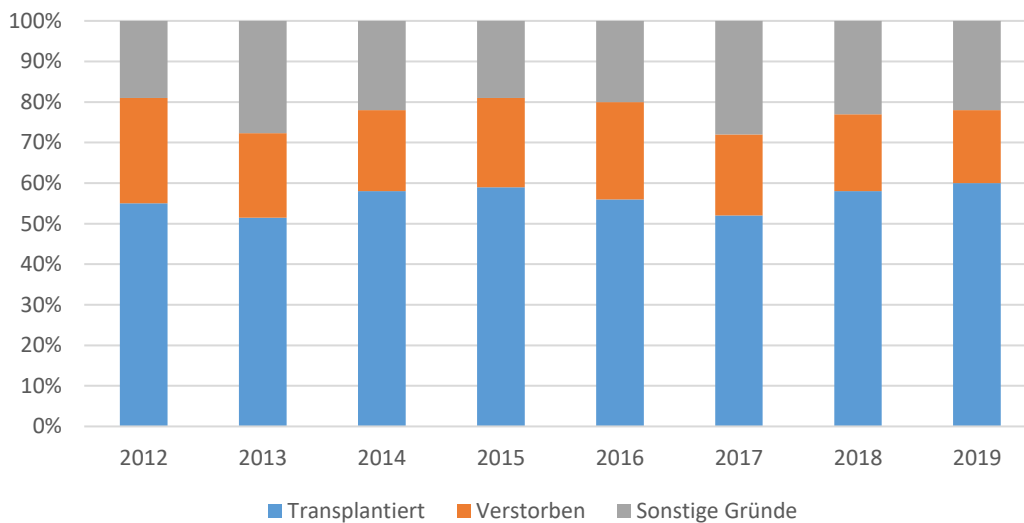
Abbildung 9: Gründe für die Nichtaufnahme auf die Leber-Warteliste, Deutschland 2019 [10]



1.2.4 Abgänge von der Warteliste

In 2019 führten 21 Transplantationszentren insgesamt 868 transplantabel gemeldete Patienten auf der Warteliste. Zusätzlich waren 997 (53% der Kandidaten) Patienten als nicht transplantabel „NT“ gemeldet. 1381 Patienten wurden von der Warteliste abgenommen. 831 Patienten konnten transplantiert werden. 205 Patienten sind gestorben und 300 Patienten sind aus anderen Gründen ausgeschieden (Abbildung 10) [10].

Abbildung 10: Abgänge von der Leber-Warteliste in Deutschland 2012-2019 [10]



2. Ziel dieser Doktorarbeit

Die Erfolgsrate der Lebertransplantation ist von mehreren Faktoren wie z.B. Grunderkrankung, Organqualität, Komorbiditäten, OP-Technik, Nachsorge und Compliance der Patienten abhängig. Zudem sind strukturelle Faktoren bei Listung und Delistung der Patienten bekannt, deren Einfluss auf das Management der LT-Warteliste und daher auf die Patientenüberlebensrate noch nicht ausreichend untersucht wurde.

Das Ziel dieser Doktorarbeit ist es, diese Faktoren darzustellen, um einen besseren Gesamteinblick in das Real-life Outcome von Patienten mit Terminaler Lebererkrankung, welche zur LT gelistet werden sollen, zu erlangen.

Hierbei haben sich folgende zwei Kriterien als potenziell relevant herausgestellt, die bisher noch unzureichend wissenschaftlich untersucht wurden und daher im Folgenden näher betrachtet werden sollen: Outcome und Charakteristika von Patienten nach Delistung und Zugang zur Lebertransplantation.

2.1 Outcome und Charakteristika von Patienten nach Delistung

Während die Kriterien für die Listung von Lebertransplantationskandidaten detailliert definiert sind, sind die Kriterien für eine endgültige Delistung nicht einheitlich geklärt. Insbesondere nach Rekompensation der Leberfunktion stellt sich die Frage nach der Stabilität des Zustandes und ob der Patient sicher von der Warteliste gestrichen werden kann [32].

Die Entscheidung, einen Patienten aus der Liste zu streichen, hängt weitgehend vom klinischen Konsens aller Mitglieder eines Transplantationsteams ab. Da eine große Herausforderung im Bereich der Lebertransplantation die unzureichende Anzahl von Spendern im Vergleich zur wachsenden Nachfrage nach Transplantation ist [33], müssen Patienten, die keine Erfolgsaussicht aufweisen rechtzeitig von der Warteliste genommen werden, damit Patienten, die von einer Transplantation profitieren können, größere Chance bei Organallokation haben.

Allerdings darf diese Überlegung zu keiner vorzeitigen Delistung der LT-Kandidaten führen.

Um delistete Patienten besser zu charakterisieren und eine bessere Grundlage für die Einschätzung des kumulativen Transplantationsnutzens einzelner Patienten zu etablieren, ist es von großer Bedeutung, zuerst das Outcome von den bisher delisteten Patienten zu wissen. Ein Teil dieser Doktorarbeit konzentriert sich auf das Outcome und die Charakteristika von Patienten, die aus verschiedenen Gründen aus der Warteliste gestrichen wurden. Dieser Teil wurde bereits publiziert [34].

Dabei soll es auf diese Punkte eingegangen werden:

1. Hauptgründe für Delisting und deren Häufigkeit
2. Charakteristika der delisteten Patienten
3. Notwendigkeit eines Relistings
4. Outcome und Prognose nach Delisting
5. Mit Outcome assoziierte Faktoren nach Delisting
6. Ungleichheiten im delisteten Patientenkollektiv
7. Prädiktive Faktoren für Prognose nach Delisting
8. Aussagekraft der prädiktiven Faktoren

2.2 Zugang zur Lebertransplantation

Eine gerechte Verteilung der knappen Spenderorgane anzustreben ist für die Versorgung der Lebertransplantationskandidaten von hoher Wichtigkeit.

Einer der wichtigsten Faktoren bei Versorgung von Lebertransplantationskandidaten ist der gleichberechtigte Zugang von Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung zur Lebertransplantation. Da es bereits Berichte aus den anderen Ländern über ungleichen Zugang zur Lebertransplantation publiziert wurden [35-38], ist es sinnvoll, den Zugang zur Lebertransplantation in Deutschland und die Faktoren, die in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle spielen, zu untersuchen und darüber zu berichten. Ein Teil dieser Doktorarbeit konzentriert sich auf den Einfluss der geographischen Faktoren und Krankenhausstrukturparameter auf den Zugang zur Lebertransplantation in Bayern. Dieser Teil wurde auch bereits publiziert [38].

Dabei soll es auf diese Punkte eingegangen werden:

1. Korrelation zwischen Distanz zum nächstgelegenen Transplantationszentrum und regionalen LT-Raten
2. LT-Raten in ländlichen vs. städtischen Gebieten
3. Korrelation zwischen Krankenhausversorgungskategorien und LT-Raten
4. Korrelation zwischen LT-Erfahrung der Chefarzte der Gastroenterologie und regionalen LT-Raten

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Studienpopulation

Zur Untersuchung des Outcomes von delisteten Patienten wurden in dieser retrospektiven Beobachtungsstudie insgesamt 196 Patienten eingeschlossen, die für eine Lebertransplantation gelistet waren und zwischen 2009 und 2019 von der Liste gestrichen wurden. Die Doktorarbeit umfasst delistete Patienten aus unserem Transplantationszentrum (LMU Klinikum, München) und unseren Kooperationszentren (Klinikum Rechts der Isar, TU München und Universitätsklinikum Erlangen) [34].

Alle delistete Patienten wurden nach der Ursache, die zur Delistung führte, in vier Gruppen eingeteilt. 1) „zu gut für LT“ eingestufte Patienten, 2) Delistung aufgrund Compliance-Probleme, 3) „zu schlecht für LT“ eingestufte Patienten, 4) Delistung aufgrund einer Therapiezieländerung. Diese vier Gruppen wurden hinsichtlich Charakteristika, primärer Lebertransplantationsindikation, MELD-Scores und Überlebensrate miteinander verglichen. Patienten, die aus einem vorübergehenden Grund nur transient als „NT: not transplantable“ gezeichnet wurde, wurden in der Studie nicht eingeschlossen [34].

Zur Untersuchung des Zugangs zur Lebertransplantation und seiner Korrelation mit Transplantationsrate erfolgte die Fallsammlung nach der Zusammenlegung der drei Leberzentren in Bayern. Hierfür wurden alle 652 Patienten eingeschlossen, die zwischen Juli 2015 und November 2021 in einem der drei bayerischen Lebertransplantationszentren (LMU-Klinikum, München, Universitätsklinikum Regensburg, Universitätsklinikum Würzburg) transplantiert wurden [38].

3.2 Datenerhebung

Die Daten der Doktorarbeit wurden retrospektiv erhoben. Demografische und klinische Daten der delisteten Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme auf der Warteliste sowie zur Delistungszeitpunkt und die Daten über das Überleben der Patienten wurden aus unserer elektronischen Krankenakte, aus der internen Dokumentation der interdisziplinären Transplantationskonferenzen sowie aus der Datenbank von Eurotransplant entnommen. Die Datenerhebung erfolgte vom Zeitpunkt der Listung bis zum letzten Follow-up im Juni 2020 oder bis zum Tod des Patienten. Alle delistete Patienten, deren Follow-up nicht mehr in unserem Zentrum erfolgte, wurden zur Datenerhebung kontaktiert. Die Gesamtlaufzeit der Studie beträgt 10 Jahre. Als Charakteristika wurden Alter, Geschlecht, ABO-Blutgruppe, BMI,

Listung- und Delistung-Datum, Wiederaufnahmedatum, MELD-Score bei Listung und Delistung, primäre Transplantationsindikation, zu Delistung führende Ursachen, Versicherungskarte und Wartezeit auf der Warteliste erfasst. Zudem wurden in Todesfällen das Todesdatum und der Zeitabstand zwischen Delistung und Tod dokumentiert [34].

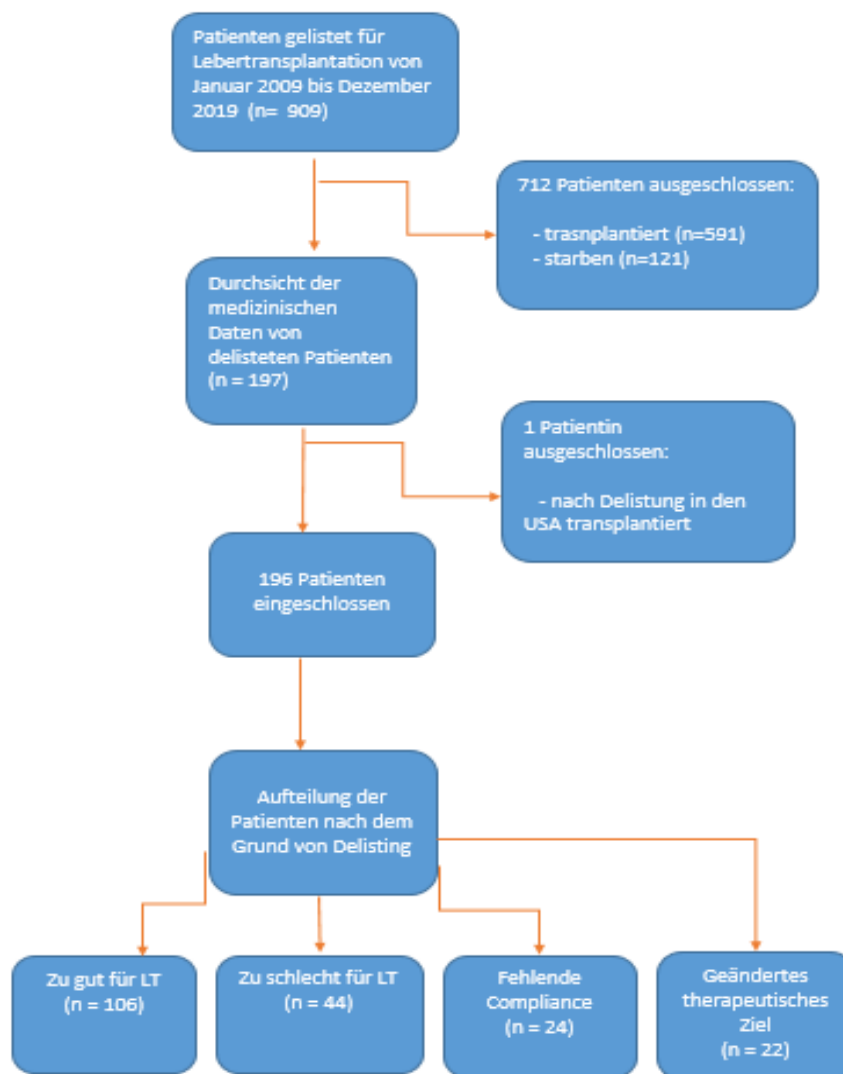
In der transplantierten Population wurden uns die Daten von den jeweiligen Transplantationszentren bereitgestellt. Aus diesen Daten wurde für die jeweiligen Landkreise die jährliche Transplantationsrate pro 1 Million Einwohner berechnet. Bevölkerungsschätzungen und Bevölkerungsdichte für jeden Landkreis wurden der Volkszählung 2021 des Bayerischen Landesamtes für Statistik entnommen. Städtisches Gebiet (urbaner Raum) wurde als Gebiete mit mehr als 200 Einwohner/km² definiert. Die kürzeste Fahrstrecke und Reisezeit wurden vom Zentrum jedes Bezirks zu jedem Transplantationszentrum in Google Maps-API berechnet. Die Versorgungsstufe der Kreiskrankenhäuser wurde dem Bayerischen Krankenanstaltenplan entnommen. Die jeweiligen Krankenhäuser sind in folgende Leistungsstufen eingeteilt:

I) Grundversorgung, II) Spezialversorgung, III) Maximalversorgung und IV) Universitätskliniken. Die Daten über Transplantationserfahrung der Chefarzte von gastroenterologischen Abteilungen der Kreiskrankenhäuser in Bayern wurden aus ihren publizierten Lebensläufen extrahiert [38].

3.3 Ethikkommission

Die Durchführung der Studie und Analyse der Patientendaten in anonymisierter Form wurden von der Ethikkommission der LMU genehmigt.

Abbildung 11: Flowchart von Screening der delisteten Patienten [34]



3.4 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Alle weiblichen und männlichen Lebertransplantationskandidaten in allen Altersgruppen, die zwischen 2009 und 2010 in drei Leberzentren (LMU, Rechts der Isar und Uniklinikum Erlangen) delistet wurden, wurden zur Beschreibung des Outcomes der delisteten Patienten eingeschlossen. Patienten, die außer Leber auch für die Transplantation eines anderen Organs gelistet waren, wurden ausgeschlossen, sowie eine Patientin, die aufgrund von durchgeführter Transplantation in den USA delistet wurde [34].

Zur Untersuchung des Zugangs zur Lebertransplantation wurden alle weiblichen und männlichen in allen Altersgruppen, die zwischen 2015 und 2021 in Bayern Lebertransplantiert wurden, in der Studie eingeschlossen [38].

3.5 Bestimmung der Endpunkte

In der delisteten Population wurde das 5-Jahres-Überleben als primärer Endpunkt definiert. Die Überlebenszeit der Patienten wurde als Zeitspanne zwischen Delistung und Tod definiert. Die Assoziation zwischen Charakteristika der delisteten Kandidaten und ihren Überlebensraten, deren prädiktiver Wert und die Aussagekraft der prädiktiven Faktoren wurden als sekundäre Endpunkte der Studie definiert [34].

In der transplantierten Population wurden der Zusammenhang zwischen der Nähe zum nächstgelegenen Transplantationszentrum mit Transplantationsraten sowie die Korrelation zwischen der Transplantationserfahrung der Chefarzte von gastroenterologischen Abteilungen der Kreiskrankenhäuser in Bayern mit Transplantationsraten als Endpunkte definiert [38].

3.6 Delistungsmethode

Im Rahmen der wöchentlichen Transplantationskonferenzen an der LMU werden die auf der LT-Warteliste befindlichen Patienten hinsichtlich weiterhin bestehender LT-Indikation evaluiert. Die Patienten, bei denen weiterhin eine LT-Indikation besteht, werden entweder als „transplantabel“ oder „nicht transplantabel“ eingestuft. Nicht transplantable Patienten (NT) sind Patienten, bei denen eine LT vorübergehend nicht machbar ist, obwohl sie weiterhin indiziert ist. Die Evaluation der LT-Indikation erfolgt nach durch die Bundesärztekammer geregelten Richtlinien für die Wartelistenführung, die online unter www.bundesaerztekammer.de aufrufbar sind [34].

HCC-Patienten werden mittels CT oder MRT nachuntersucht und in den Transplantationsboards durch die Chirurgen und Gastroenterologen hinsichtlich einer Tumorprogression evaluiert. Sollte diese vorliegen, wird der Patient/die Patientin von der Liste genommen. Bei diesen Patienten müssen durch regelmäßige Kontrollen während der Wartezeit extrahepatisches Tumorwachstum und vaskuläre Invasion ausgeschlossen werden. Sollte der Tumor nicht mehr innerhalb der Milan-Kriterien sein, erfolgt eine kritische Evaluation der Erfolgsaussicht und der LT- Notwendigkeit. Hier werden andere Klassifikationskriterien (siehe 1.2.1 Definitionen) in Betracht gezogen. Zudem werden HCC-Patienten, die unter lokoregionaler Therapie sind, regelmäßig hinsichtlich eines Therapieansprechens evaluiert. Die Therapiemodalitäten, die für eine lokoregionale Therapie durchgeführt werden, sind transarterielle Chemoembolisation (TACE), Radiofrequenzablation (RFA) und Radioembolisation. Eine lokoregionale Therapie kann vor der Transplantation mit zwei

Intentionen eingesetzt werden. Entweder bei Tumoren außerhalb der Milan-Kriterien, mit dem Ziel, die Tumorgöße zu reduzieren und so die Einschlusskriterien zu erfüllen (Downstaging), oder bei Patienten mit Tumoren innerhalb der Milan-Kriterien, als neoadjuvante Therapie (Bridging), um die Delisting der Patienten aufgrund einer Tumorprogression zu verhindern [39].

Bei Patienten, die aufgrund einer alkoholischen Leberzirrhose gelistet wurden, werden während der Wartezeit neben den regelmäßigen Laborkontrollen auch Urin-Ethylglucuronid, eventuell in Kombination mit anderen Alkoholmarkern, mindestens alle 3 Monate im Rahmen der ambulanten Vorstellungen bestimmt. Im Falle eines fortgesetzten Alkoholkonsums wird der Patient/die Patientin als „nicht transplantabel“ (NT) eingestuft und regelmäßig evaluiert. Diese Patienten erhalten eine erneute psychiatrische Diagnostik ggf. mit therapeutischen Maßnahmen. Bei Suchtverhalten werden die Bereitschaft und die Fähigkeit der Patienten, sich an Behandlungsabsprachen zu halten, regelmäßig evaluiert und ggf. eine erneute psychiatrische Diagnostik/Betreuung vorgenommen [34].

Zudem erfolgt die Überprüfung der Notwendigkeit einer Therapiezielveränderung vor allem bei multimorbiden Patienten oder älteren Patienten mit HCC. Diese wird durch die anwesenden Chirurgen, Internisten und Gastroenterologen kritisch evaluiert und ausführlich mit den Patienten und ggf. mit ihren Angehörigen besprochen. Sollte eine Therapiezielveränderung nach Rücksprache mit dem Patienten/der Patientin indiziert sein, werden die Patienten delistet [34].

3.7 Auswertung und Statistische Analyse

Die Daten der beiden Patientenkollektive wurden in Excel Tabellen (Microsoft Excel-Arbeitsblatt) gesammelt. Nach Anonymisierung der Patientendaten erfolgte die statistische Datenanalyse. Diese wurde mit Microsoft Excel v2010 und SPSS für Windows v24 (IBM Corp, Armonk, NY, USA) SPSS und GraphPad Prism Version 9.0.0 durchgeführt. Kategoriale Variablen wurden mit Häufigkeit des Auftretens und kontinuierliche Variablen mit Medianen und Interquartilsspannen (IQRs) beschrieben. Zur Überprüfung der in dieser Studie untersuchten Einflussfaktoren auf Signifikanz wurden der Kolmogorov-Smirnov-Test, der ANOVA-test und der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Kontinuierliche Variablen wurden mit dem Mann-Whitney-U- und dem Student-Test verglichen, während kategoriale Variablen, mit dem Chi2- und dem Fisher-Test analysiert wurden. Ein p-Wert von weniger als 0,05 wurde als statistisch signifikant bewertet.

Um die Überlebensraten in allen vier Gruppen von delisteten Kandidaten zu zeigen und zu vergleichen, wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet [34]. Zudem wurden die Charakteristika der Patienten mittels C-Statistic-Analyse und ROC-Kurven im delisteten Patientenkollektiv auf Assoziation mit dem Outcome und im in Bayern transplantierten Patientenkollektiv auf Assoziation mit den jährlichen LT-Raten sowie auf deren Aussagekraft analysiert [34, 38]. Hierfür wurde die Fläche unter der Kurve (AUC) $> 0,7$ berechnet. Ein Wert unter $0,5$ deutete auf ein sehr schlechtes Modell hin. Die Werte über $0,7$ und über $0,8$ deuteten jeweils auf ein gutes und starkes Modell hin.

Zur Festlegung eines Zusammenhangs zwischen unabhängigen Faktoren und der abhängigen Variable im transplantierten Patientenkollektiv wurde eine logistische Regressionsanalyse verwendet. Als abhängige Variable wurde die jährliche Transplantationsrate pro 1,000,000 Einwohner pro Distrikt verwendet. In der multivariaten Analyse wurde eine multiple lineare Regression verwendet. R^2 zeigt den Anteil aller Varianzen in Y, der durch das multiple Regressionsmodell erklärt wurde und immer zwischen 0 und 1 lag. Hier wurde auch ein Ergebnis als signifikant angesehen, wenn $p < 0,05$ war [38].

3.8 Abbildungen und Tabellen

Die Tabellen wurden mit Microsoft Word v2016 und die Abbildungen mit Microsoft Excel v2010 erstellt. Die Diagramme der DSO und der Eurotransplant Organisation wurden mit Genehmigung derselben und jeweils mit Erwähnung der DSO oder der ET als Quelle sowohl im Text, als auch im Literaturverzeichnis verwendet. Die graphische Darstellung der Überlebenskurven erfolgte anhand Kaplan-Meier-Kurven, dargestellt mit SPSS für Windows v24. Die Darstellung der Mappe wurde mit Paintmaps (<https://paintmaps.com>) durchgeführt. Die Abbildungen und Tabellen, die die Ergebnisse der Patientendaten darstellen, wurden bereits publiziert [34, 38].

4. Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Doktorarbeit werden in zwei Teilen beschrieben. Der erste Teil konzentriert sich auf die Charakteristika und das Outcome der 196 delisteten Patienten und der zweite Teil auf die Ergebnisse von 652 lebertransplantierten Patienten in Bayern [34, 38].

4.1 Delistete Patienten

4.1.1 Patientenkollektiv

Von Januar 2009 bis Dezember 2019 wurden insgesamt 909 Patienten in unserem LT-Zentrum gelistet. Bei 591 Patienten (65%) wurde eine Lebertransplantation vorgenommen, 121 Patienten (13,3%) starben auf der Warteliste, 197 Patienten (21,7%) mussten aus verschiedenen Gründen aus der Warteliste gestrichen werden. Eine Patientin wurde aufgrund einer durchgeführten Transplantation in den USA von der Liste genommen und somit aus der weiteren Analyse ausgeschlossen [34].

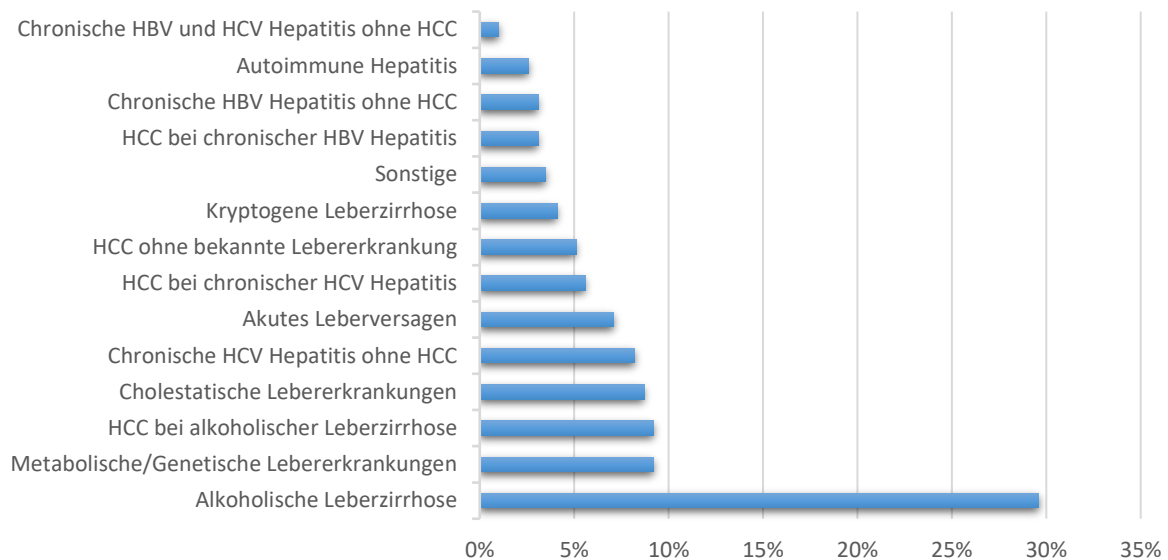
4.1.2 Demographische Daten

196 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Die Mehrheit war männlich (62,8% vs. 37,2% weiblich). Das mediane Alter zur Listungszeitpunkt war 52 (IQR: 14,25) und zur Delistungszeitpunkt 55 (IQR: 16). Die Mehrheit war gesetzlich krankenversichert (84,7% vs. 15,3 % privatversichert). Der mediane BMI war in der gesamten Population 24 (Spanne 14-43). Die Dauer der Wartezeit auf der Transplantationswarteliste betrug 0-184 Monate mit einem Mittelwert von 21 Monaten (IQR: 41). Die häufigste Blutgruppe der Patienten war A (50%), gefolgt von 0 (33,7%), B (10,7%) und AB (5,6%). Der mediane _{lab}MELD-Score bei Listung und Delistung betrug jeweils 13 (IQR: 7) und 11 (IQR: 7) [34].

4.1.3 Primäre Indikation für LT

Bei der gesamten Studienpopulation waren die häufigsten primären Indikationen für eine Lebertransplantation alkoholische Zirrhose ohne HCC (n= 58, 29,6%), gefolgt von HCC (n=45, 22,9%), chronischer viraler Hepatitis ohne Malignität (n=24, 12,2%), metabolischen und genetischen Lebererkrankungen (n=18, 9,1%) und cholestatischen Lebererkrankungen (n=17, 8,6%). Die Abbildung 12 zeigt die Prozentzahl der primären Indikationen für LT bei allen eingeschlossenen Patienten [34].

Abbildung 12: Prozentzahl der primären Indikationen für LT bei delisteten Kandidaten [34]

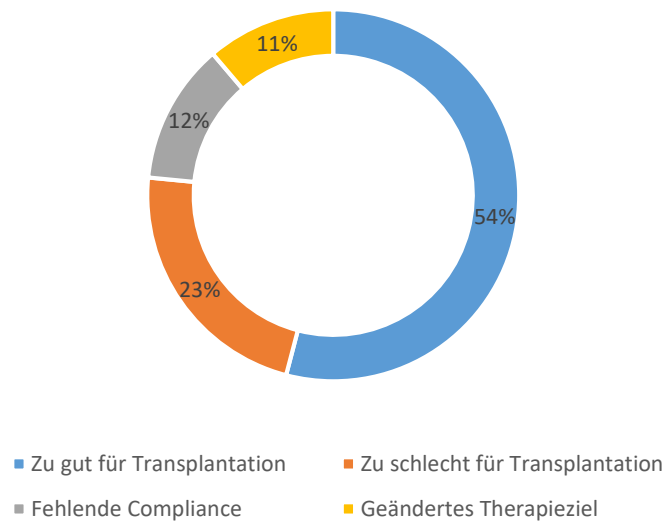


4.1.4 Gründe für Delistung und Einteilung der Patienten

Der häufigsten Gründe für Delistung waren Rekompensation der Leberfunktion, Tumorprogression, klinische Verschlechterung, mangelnde Compliance und Änderung des Therapieziels. Alle eingeschlossenen Patienten wurden nach dem Grund der Delistung in vier Gruppen eingeteilt (Abbildung 13) [34]:

1. Patienten, die aus der Liste gestrichen wurden, da die Leberfunktion sich gebessert hatte und über einen längeren Zeitraum stabil war. Diese Patienten, bei denen keine Transplantationsindikation mehr bestand, wurden im Transplantationsboard als „zu gut für LT“ eingestuft (n=106, 54%).
2. Patienten, die als „zu schlecht für LT“ eingestuft wurden. In dieser Gruppe war die Tumorprogression mit infauster Prognose hinsichtlich der malignen Erkrankung der häufigste Grund für Einstufung als zu schlecht für LT. Andere Gründe waren AZ-Verschlechterung, Multiorganversagen und zweites Malignom bei HCC-Patienten (n=44, 22,4%).
3. Patienten, die eine absolute Alkoholkarenz nicht einhalten konnten. Diese Patienten wurden aufgrund von fehlender Erfolgsaussicht bei Compliance-Problem und erst nach Durchführung der in der Einleitung beschriebenen Maßnahmen aus der Liste genommen (siehe 1.2.2.1 Aufnahme von Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose auf die Warteliste) (n=24, 12,2%).
4. Patienten, bei denen sich das therapeutische Ziel aus anderen Gründen außer Tumorprogression änderte (n=22, 11,2%).

Abbildung 13: Einteilung der delisteten Kandidaten nach dem Grund von Delistung [34]



4.1.5 Vergleich der demografischen Daten und Charakteristika

Die demografischen Daten und Charakteristika der eingeschlossenen Patienten wurden in allen vier Gruppen verglichen und in der Tabelle 7 dargestellt [34].

Bis auf der Wartezeit wurde kein signifikanter Unterschied zwischen demografischen Daten und Charakteristika in den vier Gruppen festgestellt. Die mediane Wartezeit, bis Delistung war 21 Monate. LT-Kandidaten, die nach einer klinischen Rekompensation aus der Liste gestrichen wurden, („zu gut für LT“ Gruppe) waren 0-184 Monate auf der Warteliste (mediane Wartezeit=28 Monate), Patienten in der „zu schlecht für LT“ Gruppe 0-78 Monate (mediane Wartezeit=7 Monate), Kandidaten in der „fehlende Compliance“ Gruppe 0-91 Monate (mediane Wartezeit=18 Monate) und Kandidaten, die aufgrund eines geänderten Therapieziels gestrichen wurden, 1-118 Monate (mediane Wartezeit=24 Monate). Es wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Medianwerten der Wartezeit bei delisteten Kandidaten in den vier Gruppen festgestellt ($p=0,006$) [34].

Tabelle 7: Charakteristika der delisteten Patienten [34]

	Alle (n=196)	„zu gut“ (n=106)	„zu schlecht“ (n=44)	Adhärenz Probleme (n=24)	Geändertes Therapieziel (n=22)	p-Wert
Alter bei Listung*	52 (14.25)	52 (16,5)	54 (13.25)	48 (13)	54 (13.5)	0.32
Alter bei Delistung*	55 (16)	55 (17)	55 (13.25)	50.5 (14)	57 (14)	0.62
Geschlecht (m/w)	123/73	63/43	35/9	12/12	13/9	0.055
BMI bei Listung (Spannweite)	24 (14-43)	24 (14-39)	24 (19-43)	24 (15-37)	24 (18-35)	0.74
Blutgruppe (%)						0.49
O	66 (33.7)	35 (33)	16 (36.4)	7 (29.2)	8 (36.4)	
A	98 (50)	52 (49.1)	20 (45.5)	17 (70.8)	9 (40.9)	
B	21 (10.7)	12 (11.3)	5 (11.4)	0 (0)	4 (18.2)	
AB	11 (5.6)	7 (6.6)	3 (6.8)	0 (0)	1 (4.5)	
Versicherung n (%)						0.84
Privat	30 (15.3)	18 (16.9)	5 (11.4)	4 (16.7)	3 (13.6)	
Gesetzlich	166 (84.7)	88 (83.1)	39 (88.6)	20 (83.3)	19 (86.4)	
Dauer auf der Warteliste*	21 (41)	28 (46)	7 (18)	18 (25)	24 (38)	0.006
labMELD *						
bei Listung	13 (7)	14 (9)	12 (6)	16 (3)	12 (8)	0.26
bei Delistung	11 (7)	10 (5)	14 (7)	17 (9)	12 (7)	0.80
LT-Indikation (%)						<0.001
Akutes Leberversagen	14 (7.1)	11 (10.4)	2 (4.5)	0	1 (4.5)	
Alkoholische Zirrhose ohne HCC	58 (29.6)	37 (34.9)	4 (9.1)	15 (62.5)	2 (9.1)	
HBV ohne HCC	6 (3.1)	4 (3.8)	0	0	2 (9.1)	
HBV/HDV ohne HCC	2 (1)	1 (0.9)	1 (2.3)	0	0	
HCV ohne HCC	16 (8.2)	7 (6.6)	6 (13.6)	2 (8.3)	1 (4.5)	
HCC in alkoholischer Zirrhose	18 (9.2)	5 (4.7)	10 (22.7)	1 (4.2)	2 (9.1)	
HCC in HBV	6 (3.1)	1 (0.9)	5 (11.4)	0	0	
HCC in HCV	11 (5.6)	2 (1.9)	6 (13.6)	2 (8.3)	1 (4.5)	
HCC ohne bekannte Lebererkrankung	10 (5.1)	4 (3.8)	2 (4.5)	0	4 (18.2)	
Autoimmune Hepatitis ohne HCC	5 (2.6)	4 (3.8)	0	0	1 (4.5)	
Cholestatische Lebererkrankung	17 (8.7)	11 (10.4)	2 (4.5)	2 (8.3)	2 (9.1)	
Kryptogene Lebererkrankung	8 (4.1)	3 (2.8)	2 (4.5)	1 (4.2)	2 (9.1)	
Metabolisch/genetisch	18 (9.2)	11 (10.4)	4 (9.1)	1 (4.2)	2 (9.1)	
Sonstige	7 (3.5)	5 (4.7)	0	0	2 (9)	

* median/IQR

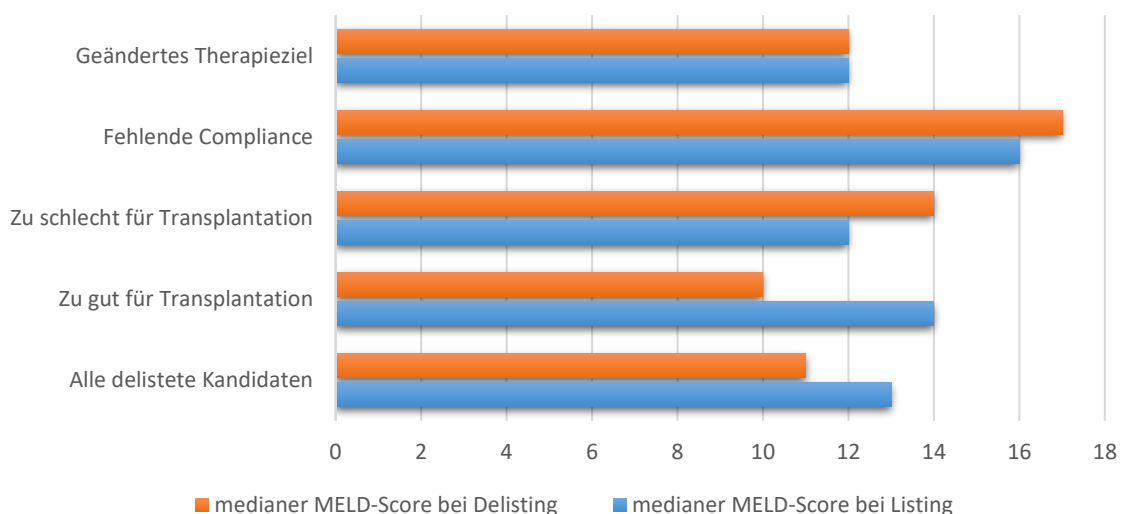
HBV Hepatitis B Virus, HCV Hepatitis C Virus, HDV Hepatitis D Virus, HCC hepatozelluläres Karzinom

4.1.6 Vergleich der MELD-Scores bei Listung und Delistung in allen vier Gruppen

Patienten, die später als „zu schlecht für LT“ eingestuft oder aufgrund einer Therapiezieländerung delistet wurden, wiesen zur Listungszeitpunkt einen besseren MELD-Score auf, im Vergleich zu Patienten, die aufgrund der Rekompensation der Leberfunktion als „zu gut für LT“ von der Liste genommen wurden. Bei Patienten in diesen 2 Gruppen betrug der mediane MELD-Score bei Listung 12 (IQR jeweils 6 und 8), während der initiale MELD-Score bei „zu gut für LT“ Patienten bei 14 (IQR: 9) lag. Patienten, die später aufgrund fehlender Compliance delistet wurden, zeigten den höchsten MELD-Score sowohl bei Listung (16 mit IQR von 3) als auch bei Delistung (17 mit IQR von 9). Die MELD-Scores bei Delistung in der „zu gut für LT“ Gruppe lag bei 10, in der „zu schlecht für LT“ Gruppe bei 14 und in der „geändertes Therapieziel“ Gruppe bei 12. Allerdings stellte sich hier kein signifikanter Unterschied zwischen den MELD-Scores zur Listungs- und Delistungszeitpunkt in den vier Gruppen dar (jeweils $p=0,26$ und $p=0,80$) [34].

Der mediane MELD-Score verbesserte sich bis zur Delistungszeitpunkt um 4 Punkte in der „zu gut für LT“ Gruppe, während er sich bei den Patienten in der „zu schlecht für LT“ Gruppe sowie bei den Patienten mit fehlender Compliance jeweils um 2 Punkte und 1 Punkt verschlechterte. In der „geändertes Therapieziel“ Gruppe zeigte sich keine Veränderung des MELD-Scores zwischen Listungs- und Listungszeitpunkt. Die MELD-Scores bei Listung und Delistung in allen vier Gruppen sind in der Abbildung 14 dargestellt [34].

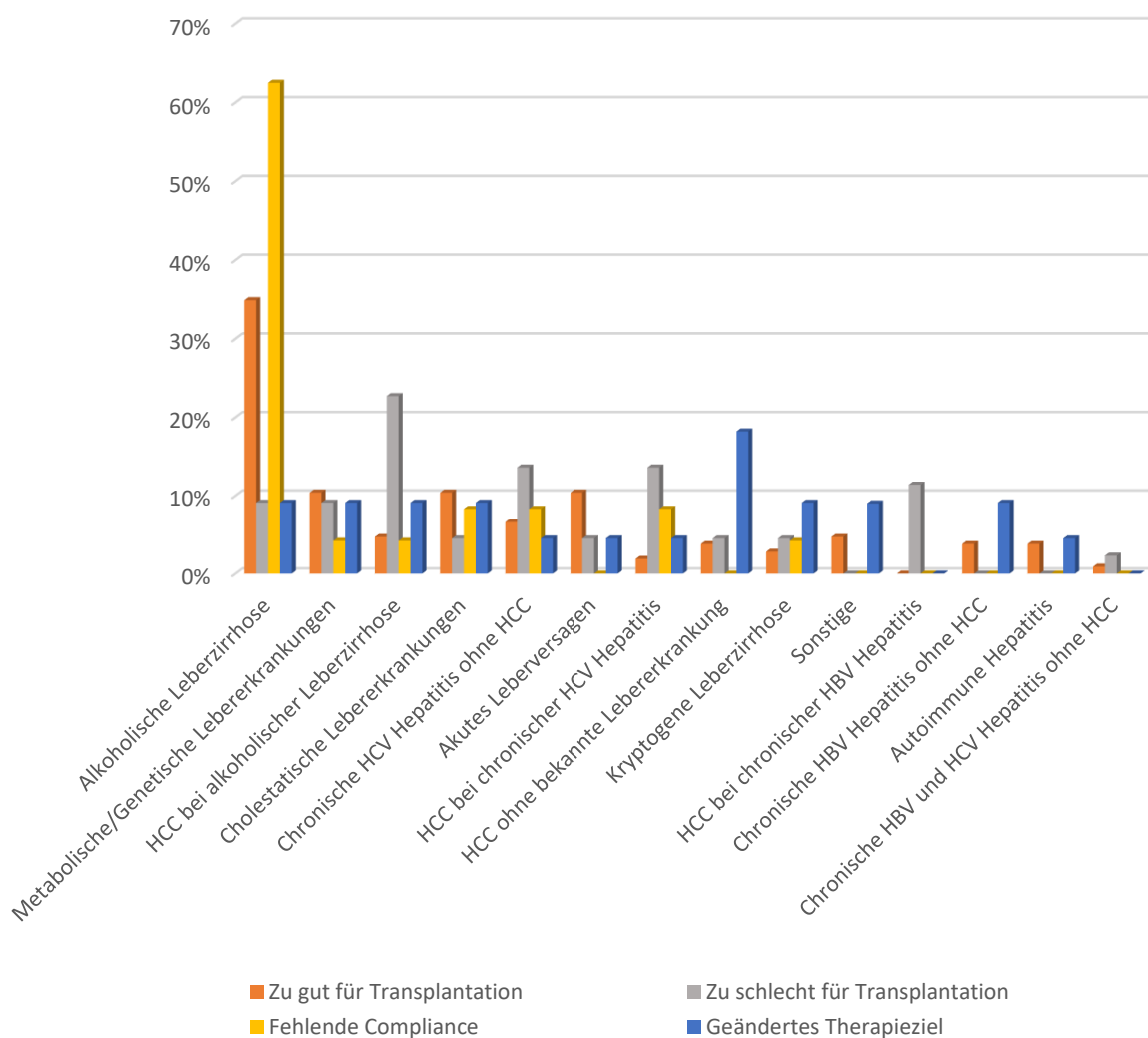
Abbildung 14: Vergleich von MELD-Scores bei Listung und Delistung in allen 4 Gruppen [34]



4.1.7 Vergleich der primären Indikationen für LT in allen vier Gruppen

In diesen vier Gruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den primären Indikationen für LT ($p < 0,001$). Während bei als “zu gut für LT” delisteten Kandidaten die häufigsten primären Indikationen für Listung alkoholische Zirrhose (34,9%), gefolgt von HCC und chronischer viraler Hepatitis (jeweils 11,3%) waren, war die häufigste Indikation in der “zu schlecht für LT” Gruppe HCC (52,2 %), gefolgt von chronischer viraler Hepatitis (15,9%). In dieser Gruppe wurden nur 9,1% der Patienten aufgrund einer alkoholischen Zirrhose gelistet. Bei Patienten, die aufgrund eines geänderten Therapieziels aus der Liste gestrichen wurden, war HCC die häufigste primäre Indikation (31,8%) und bei den meisten von ihnen HCC ohne bekannte zugrundeliegende Lebererkrankung (57,1%). Die Abbildung 15 zeigt die LT-Indikationen in allen vier Gruppen [34].

Abbildung 15: Vergleich der primären Indikationen für LT in allen 4 Gruppen [34]



4.1.8 Überlebensraten nach Delistung in vier Gruppen

Die Kaplan Meier Kurve für das Überleben nach Delistung ist in der Abbildung 16 dargestellt. Unabhängig vom Delistungsgrund betrug das 5-Jahres-Gesamtüberleben aller Patienten 61,2%. Hier zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied ($P < 0,001$) im 5-Jahres-Überleben zwischen den vier delisteten Gruppen [34].

Die Mehrheit des Patientenkollektivs ($n=106$, 54%) wurde im Transplantationsboard als „zu gut für LT“ eingestuft und delistet. Die 1-Jahres-, 2-Jahres-, 3-Jahres- und 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten der Patienten in dieser Gruppe betragen jeweils 97%, 92%, 89% und 84% (Abbildung 16) [34].

In dieser Gruppe zeigte sich in der KMK ein 5-Jahres-Überleben von 100% bei Patienten, die initial aufgrund eines akuten Leberversagens ($n=11$, 10,4%) oder einer chronischen Hepatitis C ohne HCC ($n=7$, 6,6%) gelistet waren. Das 5-Jahres-Überleben bei Patienten mit cholestatischen Erkrankungen (PBS und PBC) ($n=11$, 10,4%) betrug 87,5%, bei Patienten mit chronischer Hepatitis B ohne HCC ($n=5$, 4,7%) 75%, bei alkoholischer Zirrhose ($n=37$, 34,9%) 69% und bei HCC-Patienten ($n=12$, 11,3%) 60% ($P < 0,001$) (Abbildung 17) [34].

44 Patienten (22,4%) wurden im Transplantationsboard als „zu schlecht für LT“ eingestuft und delistet. Die Mehrheit ($n=29$, 65,9%) dieser Patienten starb im Durchschnitt 4 Monate nach der Delistung. Die 1-Jahres-, 2-Jahres-, 3-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensraten lagen in dieser Gruppe jeweils bei 33%, 19%, 17% und 9,1%. (Abbildung 16). Patienten in dieser Gruppe, die aufgrund einer Tumorprogression delistet wurden ($n=25$, 56,8%), starben im Durchschnitt 5 Monate nach der Delistung und waren ausnahmslos nach 4 Jahren tot. Bei diesen Patienten lagen die 1-Jahres-, 2-Jahres-, 3-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensraten bei 24%, 17%, 9% und 0%. Bei Patienten, die aufgrund einer Multiorganfunktionsstörung oder eines zweiten Karzinoms oder eines schlechten Allgemeinzustandes als „zu schlecht für LT“ eingestuft wurden ($n=19$, 43,2%) lagen diese Raten jeweils bei 37%, 25%, 25% und 16% [34].

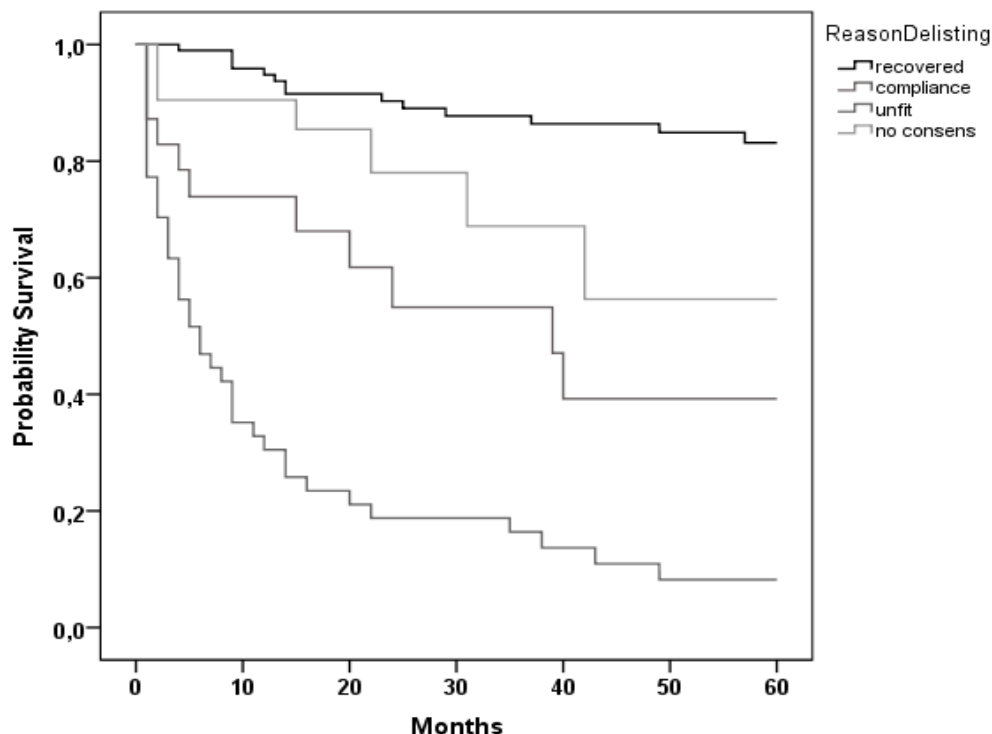
In der „zu schlecht für LT“ Gruppe beobachteten wir ein 0% 5-Jahres-Überleben bei Patienten mit einer Tumorprogression und ein 16% 5-Jahres-Überleben bei Patienten mit den anderen Ursachen einer Dekompensation. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,18$). (Abbildung 18) [34].

24 Patienten (12,2%) mussten aufgrund fehlender Compliance delistet werden. Die 1-Jahres-, 2-Jahres-, 3-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensrate lagen in dieser Gruppe jeweils bei 75%, 62%,

57% und 40% (Abbildung 16). Die mediane Überlebenszeit betrug 9 Monate. Ein Patient wurde erneut auf die Liste aufgenommen, nachdem die Compliance wiedererlangt war [34].

Bei 22 Patienten (11,2%) änderte sich das therapeutische Ziel aus anderen Gründen außer Tumorprogression. Die 1-Jahres-, 2-Jahres-, 3-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensraten betragen jeweils 92%, 79%, 70% und 60%. Abbildung 16. Das mediane Intervall vom Delistungszeitpunkt bis zum Tod betrug 21 Monate (Spanne 1-71 Monate) [34].

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve: Überlebensrate von delisteten LT-Kandidaten [34]



Ein Vergleich zwischen den Überlebensraten von Patienten, die primär aufgrund einer alkoholischen Leberzirrhose auf die Warteliste aufgenommen wurden und im Verlauf entweder nach Rekompensation der Leberfunktion oder bei fehlender Compliance delistet wurden, zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den Überlebensraten in diesen zwei Gruppen. Die 1-Jahres-, 2-Jahres-, 3-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensraten von Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose, die nach Rekompensation der Leberfunktion und als „zu gut für LT“ delistet wurden, betragen jeweils 94%, 84%, 80% und 80%. Diese Raten lagen bei 72%, 54%, 54%, 43% bei Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose, die aufgrund fehlender Compliance delistet wurden ($p=0,003$) (Abbildung 19) [34].

Abbildung 17: Überlebensrate von LT-Kandidaten, die als „zu gut für LT“ delistet wurden, je nach primärer LT-Indikation [34]

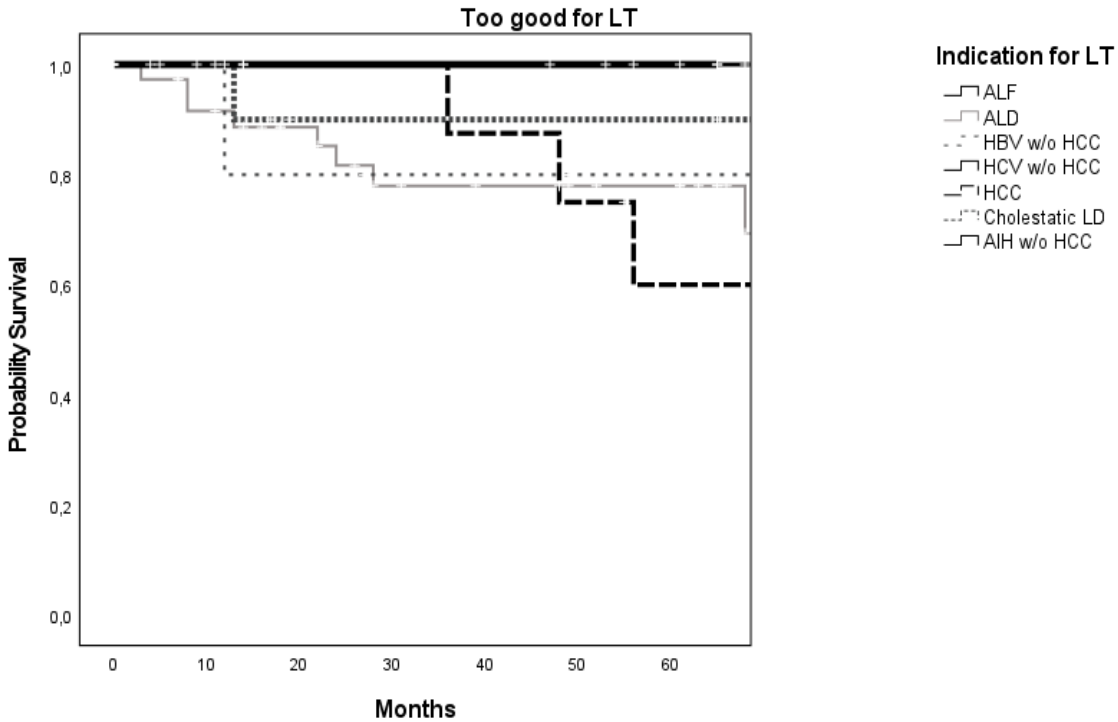


Abbildung 18: Überlebensrate von LT-Kandidaten, die als „zu schlecht für LT“ delistet wurden [34]

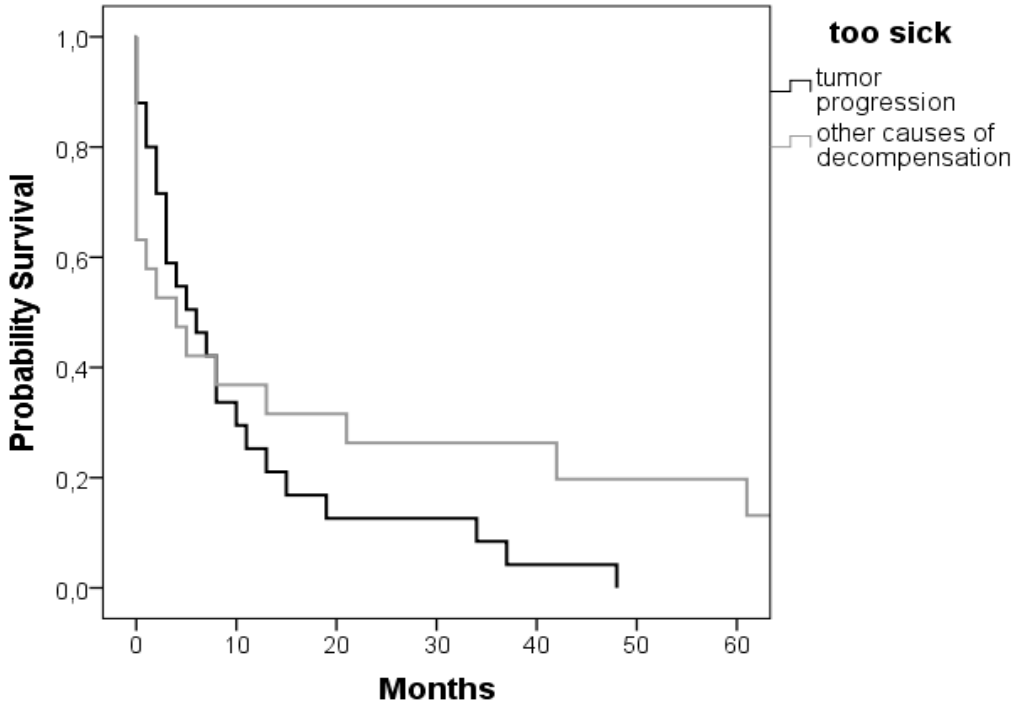
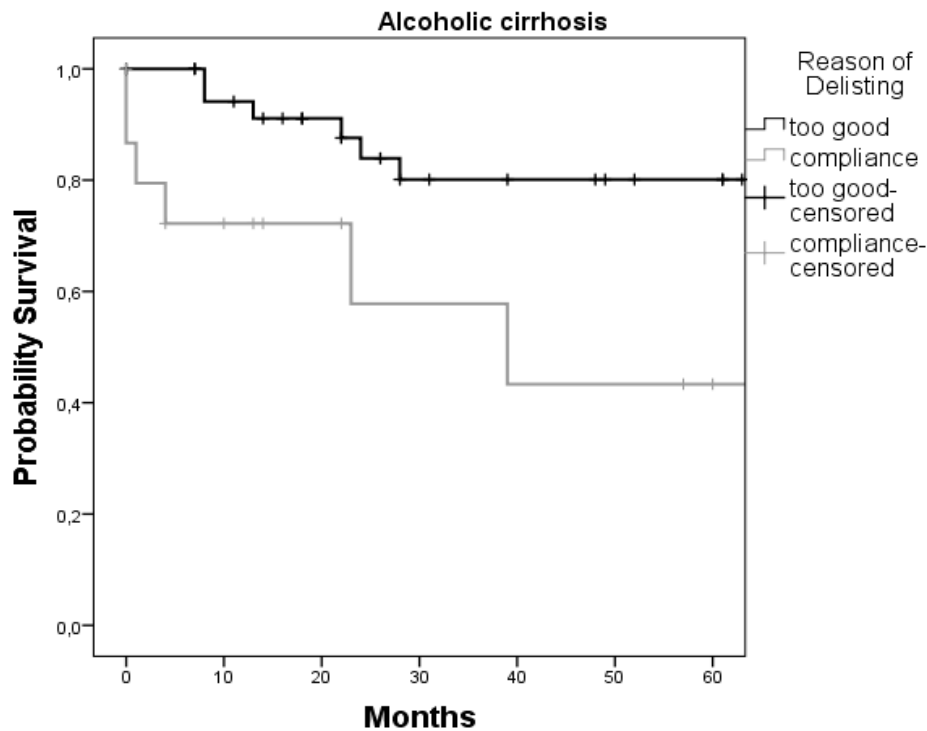


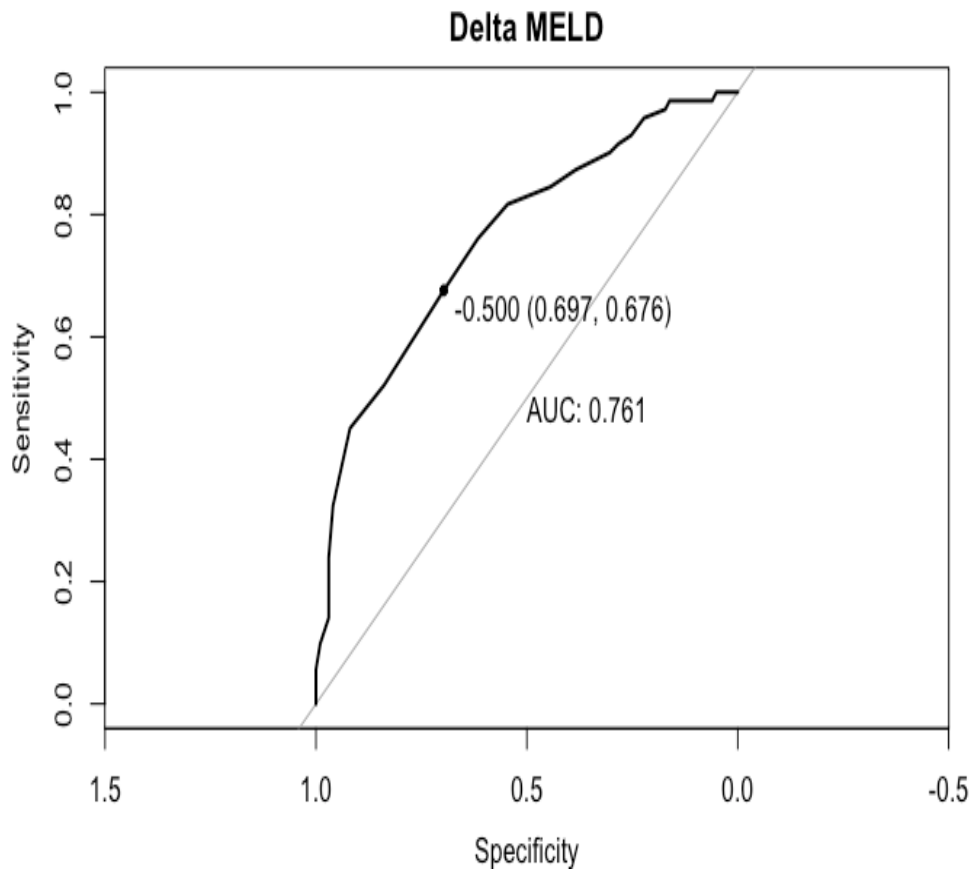
Abbildung 19: Überlebensrate von Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose nach Delistung je nach Grund für Delistung [34]



4.1.9 Prädiktive Faktoren für Outcome nach Delistung in der C-Statistic-Analyse

Die Charakteristika der Patienten wurden mittels C-Statistic-Analyse und ROC-Kurven auf Assoziation mit dem Outcome und auf deren Aussagekraft analysiert. Bis auf Delta-MELD wurde in unserer Studie kein relevanter Prädiktorfaktor festgestellt. D-MELD wurde als die Differenz zwischen MELD-Score bei Listung und Delistung definiert. Die Analyse der Assoziation der 5-Jahres-Überlebensrate mit D-MELD anhand der AUC (area under a ROC curve) zeigte einen Wert von 0,761, welcher einen guten Prediktor für das Outcome nach Delistung zeigt (Abbildung 20).

Abbildung 20: C-Statistic-Analyse und ROC-Kurve von D-MELD auf Assoziation mit dem Outcome



4.1.10 Relisting

6 Patienten (3%) von allen 196 eingeschlossenen Patienten mussten bei Dekompensation der Leberfunktion nach einer primären Delisting erneut gelistet werden. Das mediane Intervall vom Delistungszeitpunkt bis zum Relisting betrug 19 Monate (Zeitspanne 0-86 Monate). Alle diese Patienten wurden später wieder aus der Warteliste gestrichen. An unserem Zentrum musste kein Patient nach einer primären Delisting transplantiert werden [34].

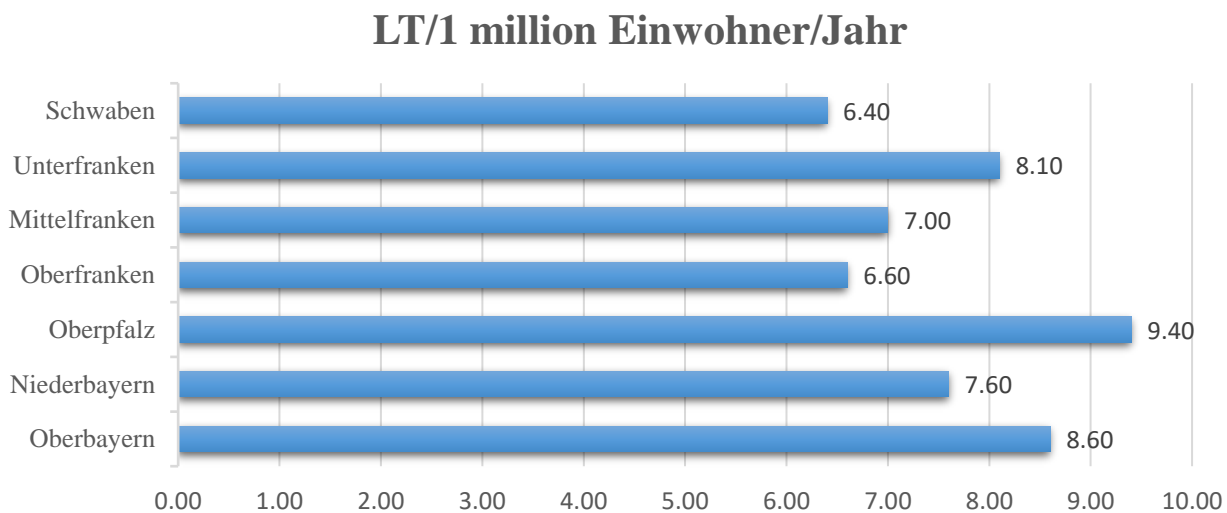
4.2 Transplantierte Patienten

4.2.1 Patientenkollektiv und demographische Daten

Zwischen 2015-2021 erfolgten insgesamt 652 Lebertransplantationen in Bayern, davon 357 (54,7%) am Uniklinikum München, 218 (33,4%) am Uniklinikum Regensburg und 77 (11,8%) am Uniklinikum Würzburg [38].

In Bayern lag die jährliche Lebertransplantationsrate pro 1 Million Einwohner bei $7,7 \pm 0,5$. Zwischen den 7 bayerischen Regierungsbezirken zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den jährlichen Lebertransplantationsraten ($p=0.64$) (Abbildung 21) [38].

Abbildung 21: Jährliche Anzahl der LT pro 1 Million Einwohner in Bayern [38]



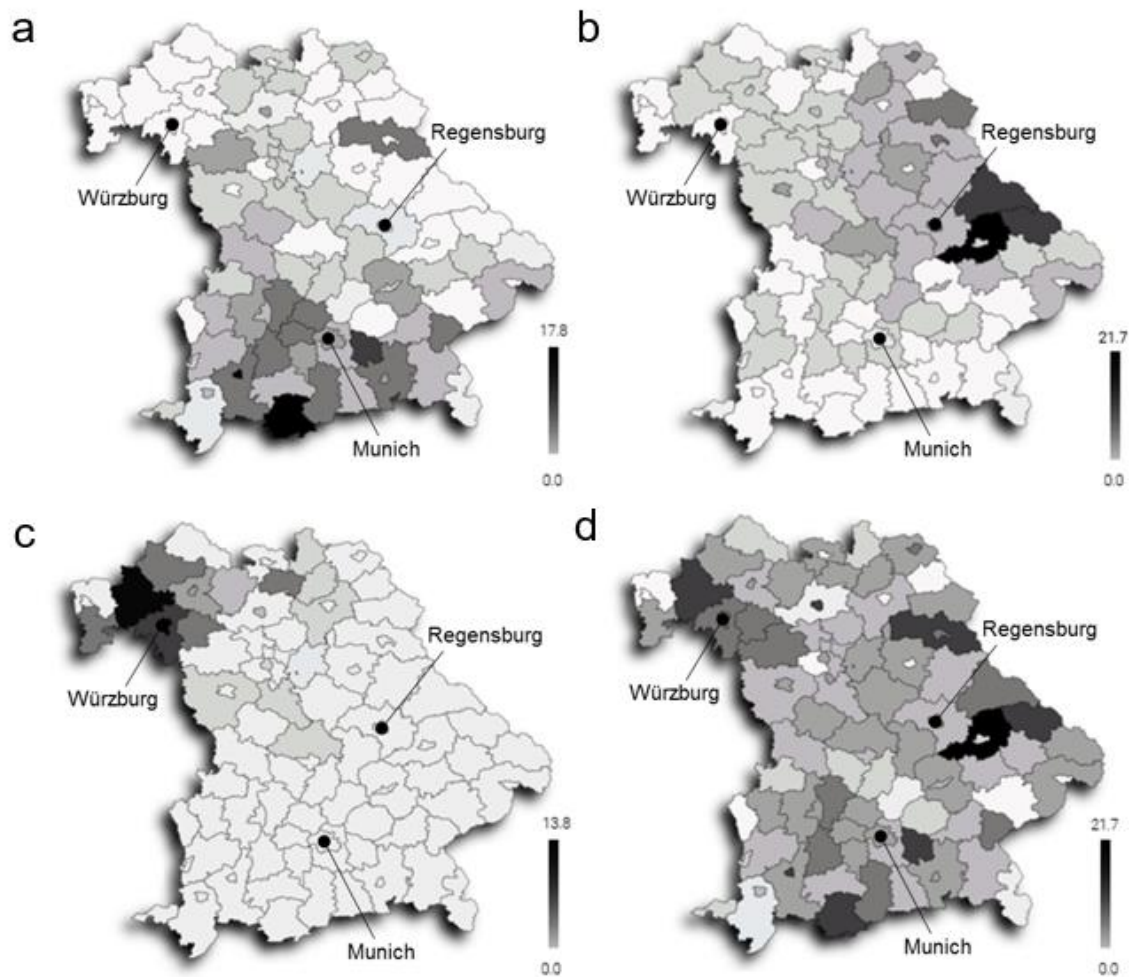
75% aller Patienten ($n=489$) wohnten innerhalb von 100 km (zeitlich innerhalb von 80 Minuten Autofahrt) von einem LT-Zentrum entfernt. Die mittlere Entfernung zum nächstgelegenen Transplantationszentrum betrug 79 km (Spanne 60.3-106.8 km) und die durchschnittliche Autofahrt betrug 60 min (Spanne 50-80 min) [38].

4.2.2. Transplantationsraten/1 Million Einwohner/Jahr

Abbildung 22 stellt die Transplantationsraten/1 Million Einwohner/Jahr in allen Städten im Bayern dar. Eine geringere Transplantationsrate scheint in den Grenzbereichen der Zentrumsversorgungsgebiete vorzuliegen. Jedoch waren keine besonderen Verteilungsmuster

hinsichtlich der Transplantationsrate erkennbar. Dieser Unterschied zeigte sich nicht signifikant ($p=0,21$) [38].

Abbildung 22: Choroplethenkarte Lebertransplantationen/1 Million Einwohner/Jahr in Bayern. Pro Zentrum a) München b) Regensburg c) Würzburg d) alle (Darstellung der Mappe mit <https://paintmaps.com>) [38]



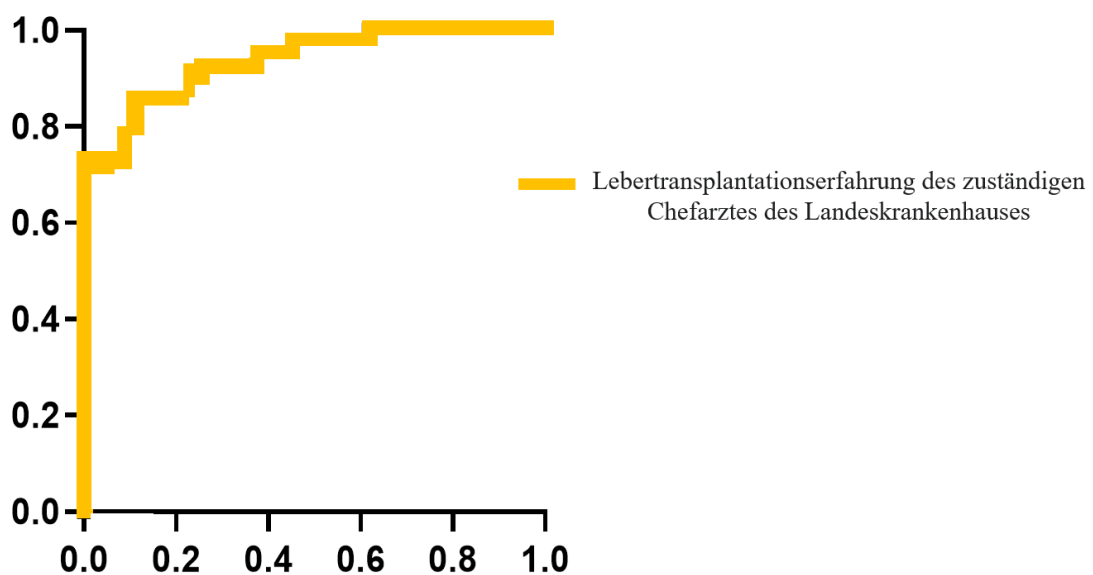
4.2.3. Mit Zugang zur LT und Transplantationsraten assoziierte Faktoren

Eine simple logistische Regressionsanalyse ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den LT-Raten pro 1 Million Einwohner in Bayern und ländlichen versus städtischen Gebieten ($p=0,14$). Es zeigte sich ebenso keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den LT-Raten pro 1 Million Einwohner in Bayern und Krankenhausdienstleistungskategorie des regionalen Gesundheitsdienstleisters ($p=0,69$) oder der Nähe und Fahrzeit zum nächstgelegenen Transplantationszentrum ($p=0,41$). Im Gegensatz dazu zeigte die frühere

Lebertransplantationsausbildung des zuständigen Chefarztes des regionalen Krankenhauses eine hohe Korrelation mit der jährlichen Transplantationsrate des Bezirks ($p < 0,0001$) [38].

Eine C-Statistic-Analyse stellte ebenso keine Korrelation zwischen jährlichen Transplantationsraten und unabhängigen Variablen wie ländlichem Gebiet, Krankenhausdienstleistungskategorie oder der Entfernung vom LT-Zentrum dar ($AUC < 0,5$). Hier ergab sich dagegen ein starkes Modell für die frühere Lebertransplantationsausbildung des zuständigen Chefarztes der Gastroenterologie des regionalen Krankenhauses und zeigte sich eine hohe Korrelation mit der jährlichen Transplantationsrate des Bezirks ($AUC > 0,8$) (Abbildung 23) [38].

Abbildung 23: ROC-Kurve; Korrelation zwischen Lebertransplantationserfahrung des zuständigen Chefarztes der Gastroenterologie des Landeskrankenhauses und jährlichen Transplantationsraten [38]

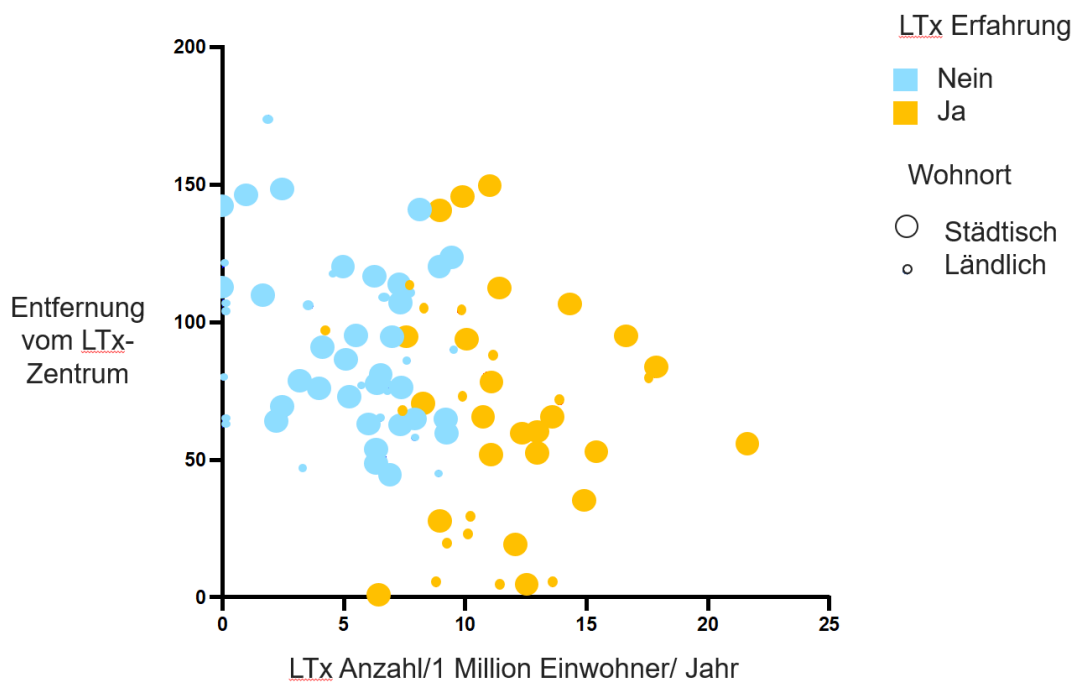


Die multivariate Regressionsanalyse der kategorialen Variablen zeigte, dass die Lebertransplantationsausbildung des zuständigen Chefarztes der Gastroenterologie des regionalen Krankenhauses der einzige entscheidende unabhängige Faktor für Lebertransplantationsrate in einem Bezirk war ($p < 0,0001$). Sonstige Variablen wiesen keinen signifikanten Effekt auf jährliche Lebertransplantationsrate des Landkreises auf (Tabelle 8). Anhand der multiplen linearen Regressionsanalyse wurde diese Korrelation abgesehen von ländlichem/städtischem Wohnort in der Abbildung 24 dargestellt [38].

Tabelle 8: Multivariate Regressionsanalyse für jährliche Lebertransplantationsrate pro 1 Million Einwohner pro Bezirk. CI = Konfidenzintervall, LT = Lebertransplantation [38]

Variable	95% CI	P-Wert
Krankenhausversorgungskategorie	-2,398 - 1,599	0,69
LT-Erfahrung	4,752 - 7,679	<0.0001
Ländliche Gebiete	0,3536 - 3,183	0,14
Entfernung vom LT-Zentrum (km)	-0,04612 - 0,01910	0,41
Entfernung vom LT-Zentrum (Min)	-0,05444 - 0,04107	0,78

Abbildung 24: Blasendiagramm der multiplen linearen Regressionsanalyse [38]



5. Diskussion

Mehrere Faktoren, die einen Einfluss auf Lebertransplantationsrate und Zugang zur LT aufweisen, wurden bisher in verschiedenen Studien untersucht. In dieser retrospektiven Studie untersuchten wir den Effekt der bisher weniger untersuchten Faktoren, die potenziell die Transplantationsrate und deren Erfolg beeinflussen können.

Nach unserem Kenntnisstand ist diese Doktorarbeit die erste Arbeit, die das Outcome und Charakteristika von LT-Kandidaten nach Delisting beschreibt, ebenso die erste Arbeit, die den Einfluss von geographischen Faktoren und LT-Erfahrung der Gastroenterologen auf LT-Rate in Bayern untersucht [34, 38].

5.1 Outcome nach Delisting

Das korrekte Management der LT-Warteliste ist ein wichtiger Faktor zur Verbesserung der Transplantationsergebnisse und der Überlebensraten. Um die kurz- und langfristigen Ergebnisse der Lebertransplantation zu verbessern, muss es nach jeder Änderung des Patientenstatus oder des Krankheitsverlaufs entschieden werden, welche Patienten auf der Warteliste verbleiben und welche aus der Liste gestrichen werden sollten. Angesichts des bekannten Missverhältnisses zwischen Anzahl der Organangebote und Organbedarf müssen im Rahmen der interdisziplinären Transplantationsboards ständig präzise Entscheidungen getroffen werden, um sicherzustellen, dass die verfügbaren Spenderorgane effizient verwendet werden. Hierfür sollen Kandidaten, die von einer Transplantation nicht profitieren können, rechtzeitig erkannt und aus der Liste gestrichen werden. Zudem werden Patienten mit sehr geringen Erfolgsaussichten auf alternative Therapiekonzepte verwiesen, damit Patienten, die von der Transplantation profitieren, eine bessere Chance bei Organallokation haben. Aber diese Unvermeidbarkeit darf zu keiner vorzeitigen Delisting der LT-Kandidaten führen. Ansonsten wird den Patienten fälschlicherweise die Chance für eine Lebertransplantation verweigert. Für ein korrektes Management der LT-Warteliste ist es von großer Bedeutung, dass die Mitglieder der interdisziplinären Transplantationsboards den individuellen Transplantationsnutzen der Patienten in allen Phasen der transplantationsbezogenen Versorgung exakt einschätzen. Ohne das Outcome von bisher delisteten Patienten zu kennen, ist keine korrekte Einschätzung des Transplantationsnutzens einzelner Patienten möglich [34].

5.1.1 Gründe für Delistung

In der Eurotransplant-Region werden etwa 15 % der Patienten, die für eine Lebertransplantation gelistet sind, später wieder aus der Liste gestrichen, ohne transplantiert zu werden. Die Gründe für Delistung sind vielfältig. Rekompensation der Leberfunktion, Fortschreiten einer Tumorerkrankung (z.B. HCC), Adhärenz Probleme, die meist auf eine fehlende Alkoholabstinenz zurückzuführen sind, Auftreten von Kontraindikationen während Wartezeit (z.B. Infektionen), zu schlechter klinischer Zustand, in dem eine Transplantation nicht mehr möglich ist, sind in den bisherigen Studien als Gründe für Delistung identifiziert [34, 40-42].

Allerdings wurde es bisher auf diese und deren Häufigkeit nicht detailliert eingegangen. Unsere Daten zeigen, dass die Mehrheit des delisteten Patientenkollektivs aufgrund einer Rekompensation der Leberfunktion delistet wurde (54%). Die Häufigkeit anderer Gründe für Delistung zeigte sich wie folgendes; „zu schlecht für LT“ entweder aufgrund einer Tumorprogression oder aufgrund einer Verschlechterung des klinischen Zustandes 22,4 %, Adhärenz Probleme 12,2% und Therapiezieländerung 11,2% [34].

Diese Daten zeigten, dass mehr als zwei Drittel der delisteten Patienten entweder aufgrund einer Rekompensation der Leberfunktion oder einer Tumorprogression delistet wurden. Diese hohe Prozentzahl deutet drauf hin, dass die Stabilität der Rekompensation der Leberfunktion bei Delistung korrekt einzuschätzen sowie die Tumorprogression bei HCC-Patienten rechtzeitig zu erkennen, die wichtigsten Aufgaben der Mitglieder der Transplantationsboards beim Delistung sind, die anschließend die Korrektheit der Delistung von Mehrheit der Kandidaten beeinflussen [34].

5.1.2 Dauer der Wartezeit

Die Korrelation der Wartezeit wurde sowohl mit der Warteliste-Mortalität als auch mit der Mortalität nach einer LT in mehreren Studien untersucht. Darüber wurden kontroverse Ergebnisse berichtet.

Beumer et al. untersuchten HCC-Patienten nach einer LT, die im Zeitraum von 2000 bis 2019 bei UNOS (United Network for Organ Sharing) gelistet waren, und zeigten, dass eine längere Wartezeit mit einer höheren Mortalität korreliert. Die mediane Mortalität lag in dieser Studie bei 16,21 Jahren bei LT-Kandidaten, die 2 Monate auf der Warteliste waren, während die mediane Mortalität bei LT-Kandidaten, die 12 Monate auf der Liste waren, 12,80 Jahre betrug ($p < 0,05$) [43].

Everhart et al. untersuchten die Korrelation der Wartezeit mit der Warteliste-Mortalität bei 707 Patienten an drei amerikanischen LT-Zentren und beobachteten, dass eine längere Wartezeit

mit einer signifikant höheren Mortalität auf der Warteliste assoziiert war (OR nach 2 Jahren: 1,52) [44].

Dagegen zeigten Freeman et al. keinen Zusammenhang zwischen Wartezeit und Mortalität auf der Warteliste. In dieser Studie wurden 16414 LT-Kandidaten, die bei UNOS gelistet waren, untersucht [45].

In unserer Arbeit wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Medianwerten der Wartezeit in den vier delisteten Gruppen festgestellt ($p=0,006$). Der Unterschied der Wartezeiten ist zwar signifikant, aber da ein Vergleich der Wartezeiten in diesen Gruppen aufgrund der sehr unterschiedlichen zur Delistung führenden Gründe nicht sinnvoll ist, wurde auf eine Analyse zur Darstellung einer potenziell möglichen Korrelation zwischen Wartezeit und Mortalität nach Delistung verzichtet. Wir sind nicht der Ansicht, dass es eine Korrelation zwischen Mortalität nach Delistung und Dauer der Wartezeit unabhängig vom zur Delistung führenden Grund vorliegt [34].

5.1.3 Gesamtüberleben aller vier Gruppen

Diese Arbeit zeigt, dass das 5-Jahres-Gesamtüberleben aller Patienten unabhängig von den zur Delistung führenden Gründen 61,2% betrug. Hier zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen 5-Jahres-Überlebensraten der verschiedenen delisteten Gruppen ($p<0,001$). Das 5-Jahres-Gesamtüberleben der Patienten nach Rekompensation der Leberfunktion, die im Transplantationsboard als „zu gut für LT“ eingestuft wurden, betrug 84%. Das 5-Jahres-Überleben in der „zu schlecht für LT“ Gruppe betrug 9,1%, in der „fehlende Compliance“ Gruppe 40% und in der „geändertes Therapieziel“ Gruppe 60%. Angesichts der Tatsache, dass unsere Gruppeneinteilung basierend auf den zur Delistung führenden Gründen war, war dieser signifikante Unterschied der Überlebensraten zwischen vier Gruppen zu erwarten und kann nicht miteinander verglichen werden. Ein korrekter Vergleich wird erreicht, wenn verschiedene Untergruppen in einer bestimmten Gruppe miteinander verglichen werden [34].

5.1.3.1 Patienten in der „zu gut für LT“ Gruppe

Die Mehrheit (54%) des Patientenkollektivs wurde aufgrund einer Rekompensation der Leberfunktion als „zu gut für LT“ eingestuft und delistet. Die 1-Jahres-, 2-Jahres-, 3-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensraten betrugen in dieser Gruppe jeweils 97%, 92%, 89% und 84%. Die meisten der Patienten in dieser Gruppe zeigten ein besseres Outcome nach Delistung, im Vergleich zu dem Outcome, das nach Transplantation zu erwarten wäre. Dies deutet drauf hin, dass ein großer Teil der Patienten nach Rekompensation der Leberfunktion möglicherweise von

einer Lebertransplantation nicht profitieren. Daher ist es nicht nur im Hinblick auf den Organmangel, sondern auch zugunsten der Patienten von entscheidender Bedeutung, die Patienten auf der Warteliste zu identifizieren, bei denen sich die Leberfunktion so verbesserte, dass eine Transplantation nicht mehr erforderlich ist [34].

Je nach Grunderkrankung variieren diese Raten zwischen 60% und 100 %. Patienten, die nach Rekompensation einer Hepatitis-C-Zirrhose oder eines akuten Leberversagens delistet wurden, wiesen exzellente Ergebnisse auf (5-Jahres-Überleben von 100%) [34].

Die Überlebensraten der Patienten in dieser Gruppe werden je nach zur Delistung führenden Gründen in unterschiedlichen Subgruppen diskutiert.

5.1.3.2 Akutes Leberversagen

Die Mortalität des akuten Leberversagens lag in der Vergangenheit bei über 80%. Aufgrund der Fortschritte in der Diagnostik sowie fortgeschrittener intensivmedizinischer Behandlung stieg die Überlebensrate in den letzten Jahren. Trotzdem bleibt eine Notfall-LT weiterhin für viele Patienten mit akutem Leberversagen eine lebensrettende Maßnahme [46].

Nach der Transplantation liegen bei akutem Leberversagen die 1- und 5-Jahres-Überlebensraten in Europa bei 79 % und 72 % und in den USA bei 84 % und 73 %. Da es ein erhöhtes Komplikations- und Sterberisiko in der frühen postoperativen Phase (vor allem Infektionsbedingte) bei diesen Patienten besteht, ist die Überlebensrate bei Patienten mit akutem Leberversagen ein Jahr nach der Transplantation etwa 10% niedriger als bei den anderen transplantierten Patienten [46-49].

In unserer Arbeit zeigte sich ein exzellentes Outcome bei Patienten, die initial aufgrund eines akuten Leberversagens gelistet waren und infolge einer vollständigen Rekompensation der Leberfunktion delistet wurden. Das 5-Jahres-Überleben von 100% nach Delistung ist mit dem Outcome, das nach Transplantation bei akutem Leberversagen zu erwarten wäre, nicht vergleichbar (5-Jahres-Überleben von 72% in Europa). Dies unterschreitet die Bedeutung der medizinischen Therapien, die die Notwendigkeit einer Transplantation eliminieren können. Den zukünftig zu erwartenden medizinischen Fortschritten betrachtend, sind bessere Überlebensraten bei Patienten mit akutem Leberversagen ohne LT-Bedarf zu erwarten [34].

In einer prospektiven Kohortstudie aus 31 amerikanischen Transplantationszentren über einen Zeitraum von 16 Jahren zeigten Reuben et al., dass unter medizinischer Behandlung die Überlebensraten bei akutem Paracetamol-assoziiertem Leberversagen im Laufe des 16-Jahres-Zeitraums stiegen und schließlich vergleichbar mit der Überlebensrate nach einer Transplantation wurden [50].

Obwohl die verbesserte Überlebensrate unter medizinischer Behandlung die Notwendigkeit einer Notfall-LT bei vielen Patienten mit akutem Leberversagen reduziert, steigt die Herausforderung für die Mitglieder der multidisziplinären Transplantationsboards, Patienten zu erkennen, die ohne Transplantation überleben und somit risikofrei delistet werden können [34, 46].

In Anbetracht unserer Daten bezüglich der exzellenten Überlebensraten der Patienten nach Rekompensation eines akuten Leberversagens, war die Entscheidung unseres Transplantationsboards für Delistung eine absolut korrekte Entscheidung. Dies deutet drauf hin, dass die Stabilität der Rekompensation der Leberfunktion korrekt eingeschätzt wurde und diese Patienten von einer LT nicht profitiert hätten [34].

In unserem Patientenkollektiv wurden 2 Patienten mit akutem Leberversagen aufgrund einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes als „zu schlecht für LT“ eingestuft und delistet. Diese verstarben unmittelbar nach Delistung. Ob diese Patienten im Falle einer LT ein besseres Outcome hätten, ist anhand der uns vorliegenden Daten nicht beurteilbar. Hierfür sollen die Daten über alle gelistete Patienten zur Verfügung stehen. Anhand dieser Daten kann eine Studie mit Verwendung einer prädiktiven Analytik hilfreich sein, die historische Daten verwendet, um zukünftige Ereignisse vorherzusagen [34].

5.1.3.3 Virale Hepatitis

Trotz verbesserter Therapiemöglichkeiten ist die chronische virale Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) sowie mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) nach wie vor eine der häufigsten Indikationen für eine Lebertransplantation.

Die neue medikamentöse Therapie mit direkt wirkenden antiviralen Medikamenten (DAAs) gegen Hepatitis-C sowie Hepatitis-B-Virus-Immunglobulin und Nukleosidanaloga erleichterten die Behandlung der Patienten mit chronischer viraler Hepatitis [51-54].

Nach der Entwicklung der DAAs in 2011 verbesserten sich die Überlebensraten nach einer LT [55, 56]. Vor der DAA-Ära konnte eine persistierende HCV-Infektion nach LT bei HCV-bedingter Leberzirrhose schwere Transplantatschäden verursachen [57]. Diese entwickelte sich bei Mehrheit der Patienten mit HCV-Infektion nach LT und etwas mehr als 10% der Patienten entwickelten im ersten Jahrzehnt eine Fibrose des Transplantats [56]. Zudem wurde es in einer multizentrischen europäischen Studie bei Belli et al. nachgewiesen, dass nach der DAA-Ära der Bedarf an LT bei HCV-bedingter Leberzirrhose deutlich reduziert wurde [58].

Allerdings liegen bisher keine Daten über den Effekt einer antiviralen Weiterbehandlung auf das Outcome der Patienten nach Delistung vor. Daher bleibt es weiterhin eine Herausforderung

im Transplantationsboard zu entscheiden, welche Patienten mit chronischer Hepatitis gefahrlos delistet werden dürfen. Ob sich Patienten mit viraler Hepatitis so verbesserten, dass die Sicherheit der Delistung gewährleistet ist, hängt von der Nachhaltigkeit des Therapieansprechens ab. Diese korrekt vorausszusagen ist für eine korrekte Delistung der Patienten mit viraler Hepatitis von entscheidender Bedeutung.

Aktuell liegen die 5-jahres-Überlebensraten nach einer LT bei HCV-Patienten bei 76% und bei HBV-Patienten bei 75% [59].

Das exzellente Outcome der Patienten mit Hepatitis-C in unserer Studie (5-Jahres-Überleben von 100%) und das gute Ergebnis von Patienten mit chronischer Hepatitis-B (5-Jahres-Überleben von 75%), das mit dem Outcome nach einer LT vergleichbar ist, könnten mit einem nachhaltigen Therapieansprechen unter erfolgreicher Weiterbehandlung mit antiviralen Medikamenten nach Delistung assoziiert sein. Hier stellt sich die Frage, ob es auch andere Erklärungen für diese stabile Rekompensation vorliegen, die bisher nicht identifiziert wurden. Die signifikant erfolgreiche antivirale Therapie deutet jedenfalls auf das Potenzial für eine Reversibilität sowohl bei Hepatitis-B- als auch bei Hepatitis-C-Zirrhose hin und ist somit für die Entscheidung für Delistung der Patienten von großer Bedeutung [34].

Die genaue Korrelation einer antiviralen Therapie mit Outcome der Patienten mit chronischer Hepatitis-B und -C nach Delistung sollte in weiteren Studien mit größerer Patientenzahl und prospektivem Langzeit-Follow-up evaluiert werden [34].

5.1.3.4 HCC

Da im Rahmen einer LT sowohl der Tumor als auch die zugrundeliegende Lebererkrankung, die der Hauptrisikofaktor für das Auftreten neuer Tumore ist, gleichzeitig reseziert werden, ist die LT die Therapie der Wahl für zirrhotische HCC-Patienten im Frühstadium. Jedoch schränkt der Organmangel die Auswahl dieser Therapieoption für HCC-Patienten ein [39].

Daher sollen HCC-Patienten präzise selektiert werden. Sie werden regelmäßig hinsichtlich einer Tumorprogression evaluiert. Durch regelmäßige Kontrollen während der Wartezeit werden extrahepatisches Tumorwachstum und vaskuläre Invasion ausgeschlossen. Sollte diese vorliegen, wird der Patient/die Patientin aus der Liste gestrichen. Sollte der Tumor nicht mehr innerhalb von Milan-Kriterien sein, erfolgt eine kritische Evaluation der Erfolgsaussicht und der LT- Notwendigkeit. Zudem sollte das Ansprechen auf eine lokoregionale Therapie regelmäßig im Rahmen der multidisziplinären Transplantationsboards evaluiert werden, um Patienten mit einem vollständigen Ansprechen rechtzeitig zu erkennen. Trotz aller multidisziplinären Evaluationen und Kontrollen ist es keine einfache Entscheidung, HCC-

Patienten nach Rekompensation der Leberfunktion als „zu gut für LT“ einzustufen und zu delisten, da die Dauer und die Stabilität der Rekompensation schwierig einzuschätzen sind. Zum einen ist das Rezidivrisiko zum Zeitpunkt der Delistung nicht eindeutig beurteilbar, zum anderen ist es schwierig zu beantworten, ob es sich um ein vollständiges Ansprechen auf die lokoregionale Therapie handelt oder nur um eine transiente Regression unter der Therapie. Dabei hilft die Identifizierung der Rezidivraten, der Risikofaktoren und der modifizierbaren Faktoren, die die Inzidenz eines Tumorrezidivs reduzieren. Zahlreiche Studien beobachteten die Rezidivraten und identifizierten die Risikofaktoren für ein Tumorrezidiv bei HCC-Patienten [34].

In einem systematischen Review schlossen de'Angelis et al. 61 Studien, die das Tumorrezidiv nach einer LT untersuchten, ein und berichten, dass trotz der Verwendung der Selektionskriterien das Tumorrezidiv in 15 bis 20% der Fälle nach einer LT auftritt, welches mit einer ungünstigen Prognose korreliert. In dieser Studie wurde es über die Risikofaktoren nicht berichtet [60].

In einem anderen Review berichtete Filgueira sowohl über das Rezidiv eines HCC nach einer LT als auch über die relevanten Risikofaktoren. Hier wurde gezeigt, dass das Tumorrezidiv nach einer LT in der Regel früh auftritt (12 bis 16 Monate nach LT) und mit einer schlechten Prognose assoziiert ist (Überlebenszeit 7 bis 16 Monate). Die mit Tumorrezidiv assoziierten Faktoren waren schlechtes Ansprechen auf eine lokoregionale Therapie, höhere AFP-Werte, geringe Differenzierung des Tumors, hohes Neutrophilen-Lymphozyten-Verhältnis, erhöhte Aktivität in der Positronen-Emissions-Tomographie, Adipositas, virale Ätiologie, perkutane Tumorbiopsie, Anzahl und Größe des Tumors und vaskuläre Invasion [39].

Giard et al. beobachteten, dass bei lebertransplantierten HCC-Patienten mit Tumoren innerhalb der Milan-Kriterien ein monatlicher Anstieg des AFP-Spiegels um mehr als 7,5 ng/ml trotz lokoregionaler Therapie mit dem Vorhandensein einer Mikrovaskulären Invasion (OR 6,8) und einem höheren Risiko für Tumorrezidiv (HR 3,9) assoziiert [61].

Eine Tumorprogression auf der Warteliste weist eine infauste Prognose auf. Unsere Daten zeigen, dass alle HCC-Patienten mit einer Tumorprogression in sehr kurzem Abstand nach Delistung unter palliativer Therapie verstarben. 56.8% dieser Patienten starben im Durchschnitt 5 Monate nach der Delistung und waren ausnahmslos nach 4 Jahren tot. Bei diesen Patienten lagen die 1-Jahres-, 2-Jahres- und 3-Jahres-Überlebensraten bei 24%, 17%, 9% [34].

Dem Europäischen Lebertransplantationsregister zufolge liegen aktuell die 1-Jahres-, 3-Jahres-, 5-Jahres-, 10-Jahres- und 20 -Jahres-Überlebensraten bei HCC-Patienten nach einer LT bei 85%, 73%, 65%, 51% und 29% [62].

Diese Raten variieren sowohl je nach Notwendigkeit einer Therapie zum Downstaging als auch je nach zugrundeliegender Leberkrankheit. In einer multizentrischen Kohortstudie an 5 akademischen Zentren in den USA zwischen 2001-2015 zeigten Tabrizian et al., dass die 10-Jahres-Überlebensraten nach LT bei HCC-Patienten nach Downstaging des Tumors 52,1%, bei Patienten, die immer innerhalb der Mailand Kriterien waren, 61,5% und bei Patienten, deren Tumor nicht downstaged wurde 43,3% betragen [63].

Eine Analyse des Registers des United Networks für Organ Sharing zwischen 2002 und 2012 ergab vergleichbare 5-Jahres-Überlebensraten für NASH-, HCV- und alkoholbedingtes HCC (65,5%, 65,7% bzw. 63,9%) [64].

Bei 26,6% der Patienten unseres Patientenkollektivs, die initial aufgrund eines hepatozellulärem Karzinoms gelistet wurden, konnte die Tumorerkrankung unter lokoregionaler Therapie erfolgreich behandelt werden, sodass sie später als „zu gut für LT“ eingestuft und delistet werden konnten. Wir berichten über die Überlebensraten der HCC-Patienten im Allgemeinen und nicht je nach zugrundeliegender Lebererkrankung oder der Notwendigkeit eines Downstagings, da diese Subgruppen in zu geringer Zahl vorhanden waren, um eine aussagekräftige statistische Analyse zu ermöglichen. Unsere Daten zeigen, dass die 3-Jahres-, und 5-Jahres-Überlebensraten dieser Patienten nach Delistung aufgrund einer Rekompensation jeweils bei 100% und 60% liegen. Diese Prognose zeigt, dass HCC-Patienten, die auf eine lokoregionale Therapie ein vollständiges Ansprechen zeigten, ein besseres 3-Jahres-Überleben (100% vs. 73%) und ein vergleichbares 5-Jahres-Überleben (60% vs. 65%) im Vergleich zu transplantierten Patienten aufweisen. Dies unterstreicht die Tatsache, dass diese Patienten engmaschig beobachtet werden sollen, um ihrem Therapieansprechen folgen zu können [34].

5.1.3.5 Patienten in der „zu schlecht für LT“ Gruppe

22,4% unseres Patientenkollektivs wurden im Transplantationsboard als „zu schlecht für LT“ eingestuft und delistet. Die Mehrheit (65,9%) dieser Patienten verstarb in kurzem Zeitabstand nach Delistung (im Durchschnitt 4 Monate nach der Delistung). Das 5-Jahres-Überleben liegt in der „zu schlecht“ Gruppe bei 9,1%. Diese Gruppe umfasst Patienten, die entweder eine Tumorprogression aufwiesen oder aufgrund anderer Gründe für eine Lebertransplantation nicht mehr geeignet waren (z.B. aufgrund eines zweiten Karzinoms oder ihres klinischen Zustandes oder Begleiterkrankungen). Die 5-Jahres-Überlebensraten wurden zwischen diesen zwei Subgruppen verglichen, hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied (0% vs. 16%, $p=0,18$) [34]. Bei Patienten mit progredientem HCC ist die Entscheidung für Delistung aus

onkologischen Gründen gerechtfertigt. Bei einer Delisting aufgrund eines schlechten klinischen Zustandes ist es wichtig, die Veränderungen des Zustandes in kurzen Abständen zu reevaluierten, um einem Patienten, der trotz seiner schlechten klinischen Situation von einer Transplantation profitiert, nicht ungerechtfertigt die Chance einer LT zu entziehen. Bei Patienten, die aufgrund ihres schlechten klinischen Zustands delistet wurden, stellt sich jedoch die Frage, ob einigen dieser Patienten Ungerecht eine Transplantation und damit eine Überlebenschance verweigert wurde [34].

5.1.3.6 Alkoholische Zirrhose und Delisting aufgrund fehlender Compliance

12,2% des Patientenkollektivs mussten aufgrund fehlender Compliance delistet werden. Die mediane Überlebenszeit betrug 9 Monate. Ein Patient wurde erneut auf die Liste aufgenommen, nachdem die Compliance wiedererlangt war. Die Mehrheit der Adhärenz-Problematik bei Patienten auf der Warteliste für LT tritt im Zusammenhang mit der Alkoholabstinenz auf. Die Tatsache, dass ein Teil der Patienten aufgrund seiner Incompliance der Abstinenz, von der Lebertransplantationsliste gestrichen werden, ist ein wichtiges ethisches Thema und wird seit Jahren kontrovers diskutiert. Es wurde beobachtet, dass die Compliance der Patienten und die Fähigkeit zur Adhärenz stark vom sozioökonomischen Status und der Unterstützung der Patienten abhängt. Außerdem ist die Adhärenz kein stabiles Merkmal und kann im Laufe der Zeit erheblich schwanken. Da in Deutschland -wie in den meisten anderen Ländern- eine mindestens 6-monatige ETG-kontrollierte Alkoholabstinenz gefordert wird, ist der Entscheidungsspielraum des Transplantationsteams hier begrenzt. Bei unüberwindbaren Adhärenz-Problemen werden die Patienten unabhängig von der Dringlichkeit aus der Liste gestrichen [34].

Unsere Daten zeigten, dass sich die Leberfunktion bei Patienten, die sich an die Abstinenzregel halten konnten, so verbessern kann, dass eine Lebertransplantation nicht mehr erforderlich ist. Patienten, die nach ihrer Genesung als „zu gut für LT“ aus der Liste gestrichen wurden, wiesen exzellente Überlebensraten auf (1-Jahres-, 2-Jahres-, 3-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensrate jeweils 94%, 84%, 80% und 80%). Im Gegensatz dazu waren die Überlebensraten von Patienten mit alkoholischer Lebererkrankung, die aufgrund fehlender Compliance aus der Liste gestrichen wurden, schlecht (1-Jahres-, 2-Jahres-, 3-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensrate jeweils 72%, 54%, 54%, 43%). Dieser Unterschied ist deutlich signifikant ($p=0,003$) und unterstreicht die Wichtigkeit der psychiatrischen Mitbetreuung aller Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose. Zudem deuten diese Ergebnisse auf die Wichtigkeit der Strategien zur Reduktion der durch Alkoholkonsum verursachten Krankheiten hin [34].

Das ist auffällig, dass über 50% dieser Patienten trotz fortgesetzten Alkoholmissbrauchs auch nach der Delistung längerfristig überlebten. Eine langfristige Beobachtung ist erforderlich, um die Erklärungen dafür zu detektieren [34].

5.1.3.7 Patienten in der „geändertes Therapieziel“ Gruppe

Schließlich verfolgten wir eine nicht genau definierte Gruppe von Patienten, die im Laufe der Wartezeit beschlossen, das Therapieziel zu ändern (11,2% des Patientenkollektivs). Es bestand bei diesen Patienten weiterhin eine Transplantationsindikation, sie hatten aber auch andere Gründe, eine LT nicht mehr anzustreben. Dazu gehörten ein hohes Alter und eine geringe Wahrscheinlichkeit einer rechtzeitigen Organspende und Komorbiditäten. Die 1-Jahres-, 2-Jahres-, 3-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensraten betragen jeweils 92%, 79%, 70% und 60%. Das mediane Intervall vom Delistungszeitpunkt bis zum Tod betrug 21 Monate (Spanne 1-71 Monate). Erstaunlicherweise war die Überlebensrate dieser Patienten nach der Delistung akzeptabel, so dass die Entscheidung gegen eine Transplantation für die Mehrheit dieser Patienten wahrscheinlich die richtige war [34].

5.1.4 Relisting

Die niedrige Rate der Patienten (< 3%), die nach Delistung als „zu gut“ wieder auf die Liste genommen werden mussten und diese Tatsache, dass keiner von diesen im weiteren Verlauf anschließend transplantiert werden musste, deutet drauf hin, dass das multidisziplinäre Transplantationsboard in dieser Situation mit ausreichender Beobachtungszeit die richtige Entscheidung treffen konnte [34].

5.1.5 MELD-Score

Die Korrelation zwischen Verwendung des MELD-Scores im Rahmen der MELD-basierten Organallokation und einem besseren Management der LT-Warteliste wurde in zahlreichen Studien berichtet [65-67]. Allerdings ist es zu beachten, dass das Ziel der MELD-basierten Organallokation nicht die Verbesserung des Überlebens der Empfänger war, sondern die Minimierung der Mortalität auf der Warteliste [68]. Ob die Verwendung des MELD-Scores mit einem verbesserten Outcome nach Delistung auch korreliert, ist nicht klar.

In Deutschland wurde die Bedeutung der MELD-basierten Organallokation für ein verbessertes Management der Warteliste in einer Studie aus Charité gezeigt. Ritschl et al. berichteten von 861 Patienten, die zwischen 2005-2012 am Universitätsklinikum Berlin transplantiert wurden. Sie zeigten, dass die Zahl der Patienten, die aufgrund einer Rekompensation delistet wurden

nach der Einführung der MELD-basierten Organallokation im Dezember 2006 in Deutschland zunahm. Der Meinung der Autoren nach, unterstreicht dies, dass eine Transplantation nicht unterhalb eines bestimmten MELD-Scores (z.B. <15) durchgeführt werden soll [68]. Allerdings wurde in dieser Studie über das Outcome der Kandidaten nach Delistung nicht berichtet. Hier stellt sich die Frage, wie unterschiedlich das Ergebnis der Delistung der Patienten mit unterschiedlichen MELD-Scores war. Um die Bedeutung der MELD-basierten Organallokation korrekt interpretieren zu können, sollten uns die Mortalitätsraten und das Outcome der Patienten nach Delistung auch vorliegen.

Gemäß der MELD-basierten Allokation haben die Patienten mit einem hohen MELD-Score eine Priorität für Organallokation, da der MELD-Score hochgradig prädiktiv für die Mortalität auf der Warteliste ist. Allerdings sind einige Experten der Ansicht, dass eine Transplantation bei Patienten mit einem hohen MELD-Score aussichtslos sei, da ein hoher MELD-Score für die postoperative Mortalität genauso prädiktiv sei [69].

Dies unterstreicht die Wichtigkeit einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung. Da einerseits der Nutzen einer LT für diese Patienten sehr hoch ist, andererseits können die hohe Mortalität nach einer LT als Verschwendung von Organen angesehen werden. Das Ergebnis der Delistung der Patienten mit hohen und niedrigen MELD-Scores zu kennen und diese miteinander zu vergleichen, hilft den Mitgliedern der Transplantationsboards dabei, das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Delistung der Patienten je nach ihren MELD-Scores besser einschätzen zu können.

Unsere Daten ergaben keinen signifikanten Unterschied in Outcome nach Delistung zwischen Patienten mit einem hohen MELD-Score (> 20) und Patienten mit niedrigeren MELD-Scores ($p=0,21$). Es wurde zwar ein Unterschied in MELD-Scores zum Listungs- und Delistungszeitpunkt zwischen den vier Gruppen gezeigt, aber dieser war ebenso nicht signifikant ($p = 0,26$ und $0,80$ jeweils für Listungs- und Delistungs-MELD-Score) [34].

Der MELD-Score scheint mit Rekompensationsraten auch korreliert zu sein. Die Rolle des MELD-Scores als Prädiktor für eine Rekompensation wurde bei bestimmten Gruppen von Patienten auf der LT-Warteliste sowohl in einer multizentrischen europäischen Studie als auch in einer Studie aus Kanada bestätigt [58,70]. Während ein niedrigerer MELD-Score bei Aufnahme in die Warteliste die Wahrscheinlichkeit einer Rekompensation erhöht, scheinen höhere MELD-Scores bei Patienten mit dekompensierter Hepatitis-C-Zirrhose (nach antiviraler Therapie) und bei Patienten mit dekompensierter alkoholischer Zirrhose einen starken negativen Prädiktiven Wert zu haben [70].

In einer multizentrischen europäischen Studie von Belli et al. wurde es beobachtet, dass sowohl der MELD-Score als auch das Serumalbumin prädiktiv für eine Rekompensation nach erfolgreicher antiviraler Therapie in chronischer Hepatitis C waren [58].

Die Toronto-Gruppe beobachtete die Rekompensationsrate und assoziierte Faktoren in alkoholischer Zirrhose nach Rekompensation. Aravinthan et al. identifizierten ein MELD-Score < 20 und ein niedriges Serumalbumin zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Warteliste als die einzigen unabhängigen Prädiktoren für ein erfolgreiches Delisting von Patienten mit alkoholischer Zirrhose. Die Rekompensationsrate betrug 70%, wenn beide Faktoren zum Zeitpunkt der Delistung vorhanden waren. Sie berichteten, dass ein Viertel der Patienten, die eine Lebendspende-LT mit einer mittleren Wartezeit von 2 Monaten erhielten, diese Kriterien erfüllte [70]. Es ist daher sehr wahrscheinlich, dass ein Teil der transplantierten Patienten ohne Transplantation mit ausreichender Wartezeit spontan genesen wäre. In diesem Zusammenhang ist es unsere Rechtlinie, „Borderline“ Patienten im „nicht transplantierbarem (NT)“ Status zwei Jahre lang engmaschig zu beobachten, um ihr Genesungspotenzial exakt bewerten zu können [34].

5.1.6 Prädiktive Faktoren und Delta-MELD

Die Prädiktoren für Delistung zum Zeitpunkt der Listung zu kennen, führt dazu, Patienten zu erkennen, die engmaschiger beobachtet werden sollen. Zudem ist die Berücksichtigung der Prädiktoren für Überleben nach Delistung zum Zeitpunkt der Delistung erforderlich, um ein besseres Outcom nach Delistung zu erreichen. Jedoch sind diese nur in wenigen Studien untersucht. Kwong et al. beobachteten alle LT-Kandidaten, die von 2005 bis 2012 in einem amerikanischen LT-Zentrum mit einem initialen Labor-MELD-Score von 22 oder niedriger gelistet waren. Sie zeigten, dass MELD-Score von 6-9, höheres Alter, niedrigerer Serumalbumin-Wert, niedrigerer Body-Mass-Index (BMI) und Diabetes sowohl mit einer erhöhten Mortalitätsrate auf der Warteliste als auch mit einem erhöhten Risiko für Delistung als „zu schlecht für LT“ korrelieren ($p < 0,008$) [67].

Wie bereits oben beschrieben, wurde die Rolle des MELD-Scores als ein Prädiktor für Rekompensation auf der Warteliste in den bisherigen Studien gezeigt [58,70]. Francis et al. untersuchten das Risiko für Delistung und assoziierte Prädiktoren bei 70 HCC-Patienten und zeigten, dass die Anzahl der Tumore (>3) und die Größe einer einzelnen Läsion (>3 cm) als Prädiktoren für Delistung verwendet werden können. Während eine präoperative Chemoembolisation oder Ablation mit einem geringeren Risiko für Delistung assoziiert waren [71].

In einer anderen Studie aus Belgien schlossen Lai et al. 181 HCC-Patienten ein und zeigten, dass neben AFP das Neutrophilen-Lymphozyten-Verhältnis (NLR) ein guter Prädiktor für Delisting war. Daher kann das NLR zusätzliche Informationen für das klinische Management der HCC-Patienten auf der Warteliste bieten [72].

In einer Analyse der Daten von 15184 Patienten, die aus der französischen prospektiven nationalen Datenbank extrahiert wurden, zeigten Delacôte et al., dass Adipositas (BMI>35 kg/m²) sowohl das Risiko für Delisting als auch die Mortalität auf der Warteliste erhöht. Dies kann darauf hindeuten, dass der Zugang zu LT bei adipösen Patienten erschwert ist, weil vermehrt Organe aufgrund morphologischer Inkompatibilität abgelehnt werden müssen [73].

Delta-MELD ist ein anderer Faktor, der sowohl mit der Mortalität auf der Warteliste als auch mit der Mortalität nach LT korreliert. Dieser ist ein guter Prädiktor für die Mortalität nach einer LT [67, 74].

In unserer Arbeit stellte sich Delta-MELD in der C-Statistic-Analyse aller Patienten-Charakteristika als der einzige unabhängige Prädiktor für Überleben nach Delisting dar. Unabhängig vom zur Delisting führenden Grund wies Delta-MELD eine gute Aussagekraft für Überleben nach Delisting auf (AUC=0,776, p<0,05). Allerdings ist der Stellenwert des Delta-MELD je nach zur Delisting führenden Gründen unterschiedlich. Während Delta-MELD in den „zu schlecht für LT“ und „fehlende Compliance“ Gruppen ein starker Prädiktor war (AUC=0,856), zeigte sich ein AUC von 0,559 bei Patienten in der „zu gut für LT“ Gruppe, welches auf ein schlechtes Modell hindeutet.

Ein detaillierter Vergleich zwischen delisteten Patienten und allen Patienten, die entweder transplantiert wurden oder während der Wartezeit verstarben, ist erforderlich, um die Prädiktoren für Delisting und für Überleben nach Delisting korrekt definieren zu können. Hierfür war unser Patientenkollektiv nicht groß genug. Die Berücksichtigung dieser Prädiktoren, die auch vor der LT verfügbar sind, stellt ein zusätzliches Instrument für ein besseres Management der Warteliste dar. Dadurch werden Patienten erkannt, die noch engmaschiger beobachtet und ggf. spezifisch therapiert werden sollen, um auf der Warteliste bleiben zu können. Optimierung des BMI oder des Inflammationsstatus, Verhindern einer Verschlechterung der Leberfunktion sowie Downstaging bei HCC-Patienten sind einige Beispiele für spezielle Therapien. Detailliertere Studien mit größeren Patientenkollektiven fördern die Bestimmung dieser Prädiktoren während der Wartezeit, indem eine größere Anzahl von Ereignissen zu analysieren und geeignete multivariate Modelle zu erstellen sind [34].

5.1.7. Ungleichheiten bei Delistung

Einige bisherige Studien zeigten ein systematisches Bias in Delistung zugunsten bestimmter Patientengruppen. Faktoren wie Geschlecht, sozioökonomische Situation und Versicherungsstatus beeinflussen die Wahrscheinlichkeit einer Delistung. In diesem Zusammenhang zeigten Karunungan et al. einen Einfluss des Kostenträgerstatus auf die Delistungsrate. Sie zeigten, dass Patienten ohne Privatversicherung ein höheres Risiko haben, aus der Liste gestrichen zu werden als Privatpatienten [41]. Aus unseren Daten ergab sich kein signifikanter Unterschied in Versicherungsstatus zwischen den vier Gruppen ($p=0,84$).

Im Gegensatz zu früheren Studien aus den USA, die zeigten, dass Frauen im Vergleich zu Männern mit einer größeren Wahrscheinlichkeit aus der Liste gestrichen wurden, fanden wir keinen Geschlechtsbezogenen Unterschied zwischen den vier Gruppen [32].

Obwohl wir ein systematisches Bias nicht vollständig ausschließen können, konnten wir bei den von uns analysierten Faktoren keine feststellen [34].

5.1.8 Fazit; Outcome nach Delistung

Wie bereits erwähnt, sind die Delistungs-Kriterien nicht standardisiert und können von Zentrum zu Zentrum erheblich variieren. Eine Evaluation der Überlebensraten nach Delistung kann als zusätzliches Kriterium für Bewertung der unterschiedlichen klinischen Entscheidungen in Transplantationszentren verwendet werden. Um das Outcome nach Delistung in größerem Umfang zu erkennen, sind prospektive Studien mit langfristigem Follow-up erforderlich. So werden die mit der Mortalität assoziierten Faktoren und objektiv bewertbare Parameter identifiziert [34].

5.2. Transplantierte Patienten

In mehreren Berichten aus den Vereinigten Staaten (USA) und dem Vereinigten Königreich (UK) wurden ein ungleicher Zugang zur Lebertransplantation und dessen Einfluss auf den Erfolg des Managements der Warteliste nachgewiesen [35-38].

Da die Gesundheits- und Sozialversicherungssysteme in den USA und im UK nicht mit denen in Deutschland vergleichbar sind, können die Ergebnisse aus diesen Ländern in Deutschland nicht vollständig gelten. In Deutschland versorgen derzeit 21 aktive Lebertransplantationszentren eine Bevölkerung von 83 Millionen. Im Bundesland Bayern gibt es 3 aktive Zentren, die ca. 13 Millionen Menschen versorgen [75]. In dieser Arbeit wurde die Situation in Bayern als ein Beispiel für das ganze Deutschland angenommen, um die Frage zu beantworten, welche Variablen den Zugang zur Lebertransplantation bzw. die LT-Raten in Deutschland beeinflussen. Hierfür wurden die Daten von 652 Lebertransplantierten in Bayern analysiert [38].

5.2.1 Zentralisierung, Krankenhausversorgungskategorien, ländliche vs. städtische Gebiete

Da die Transplantation ein hohes Niveau der medizinischen und chirurgischen Expertise und spezialisierten medizinischen Leistungen erfordert, wird sie weltweit in interdisziplinären Zentren in städtischen Gebieten zentralisiert. Die Zentralisierung fördert die Gesundheitsversorgung, indem sie die Mortalität und Morbidität senkt und die lokalen Unterschiede in der Versorgungsqualität verringert. Sie geht mit einem hohen Niveau der konzentrierten Expertise einher und reduziert ebenso die Kosten [38, 76-79].

Die Zentralisierung führt jedoch zu Zugangsproblemen für viele Patienten, was sich negativ auf die therapeutischen Ergebnisse in der onkologischen Chirurgie, der Transplantationschirurgie und den Notfallsituationen auswirkt. Diese Korrelation zwischen Zentralisierung und Outcome wird als Argument gegen eine stärkere Zentralisierung der Onkologie und Transplantationschirurgie herangezogen [38, 80-82].

Besonders im Bereich der Lebertransplantation liegen Beweise vor, dass nicht alle Bevölkerungsgruppen den gleichen Zugang zur LT haben. Der ungleiche Zugang zur LT weist einen negativen Effekt auf die Wahrscheinlichkeit für die Aufnahme in die LT-Warteliste und hängt von sozioökonomischen Faktoren und der Entfernung zum nächstgelegenen Transplantationszentrum ab [38, 82-84].

Neben der Transplantationsmedizin wurde auch ein Zusammenhang zwischen dem geografischen Zugang zu den Gesundheitsdienstleistungen und dem Ergebnis bei anderen Erkrankungen festgestellt, insbesondere dann, wenn ein rascher Zugang zu Interventionen erforderlich ist [38, 76, 81, 85, 86]. Dies steht in Kontrast zu den deutlich besseren Ergebnissen bei zentralisierten chirurgischen Eingriffen, z.B. Pankreaschirurgie sowie Nieren- und Lebertransplantation [38, 87].

Unsere Daten deuten nicht darauf hin, dass der aktuelle Ansatz der Zentralisierung der Lebertransplantation aufgegeben werden sollte. Die Vorteile der Zentralisierung sind der einfacheren Erreichbarkeit überlegen. In Bayern lag die jährliche Lebertransplantationsrate pro 1 Million Einwohner bei $7,7 \pm 0,5$. Unsere Daten zeigten weder einen signifikanten Unterschied zwischen den 7 bayerischen Regierungsbezirken in den jährlichen Lebertransplantationsraten ($p=0,64$), noch zwischen den LT-Raten pro 1 Million Einwohner in ländlichen versus städtischen Gebieten ($p=0,14$). Es zeigte sich ebenso keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den jährlichen LT-Raten und der Krankenhausdienstleistungskategorie des regionalen Gesundheitsdienstleisters in Bayern ($p=0,69$). Da es uns nur begrenzte Datenlagen zur Verfügung stehen, können wir nicht ausschließen, dass Unterschiede im sozioökonomischen Status oder in der Häufigkeit von Krankheiten einen Einfluss auf die Ergebnisse haben, obwohl dies unwahrscheinlich ist [38].

5.2.2 Distanz zum nächstgelegenen Transplantationszentrum

Distanz zum nächstgelegenen Transplantationszentrum zeigte sich in mehreren Studien aus den USA und dem UK als eine relevante Variable, die einen deutlichen Einfluss auf wichtige Faktoren hat, die mit einem erfolgreichen Management der Warteliste verbunden sind [35-38, 81, 83, 85]. Goldberg et al. berichteten über die 50637 potenziell für eine Transplantation in Frage kommenden Patienten, von denen 2895 (6%) gelistet wurden. In dieser amerikanischen Studie wurde gezeigt, dass eine weitere Distanz zu einem Transplantationszentrum mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit sowohl für Listung (OR 0,91, $p=0,001$) als auch für Erhalt eines Organs (HR 0,97, $p<0,001$) verbunden war. In multivariablen Überlebensmodellen war die Distanz zu einem Transplantationszentrum ebenso mit einer höheren Mortalität auf der Warteliste verbunden (HR 1,03, $p<0,001$) [35, 38].

In diesem Zusammenhang führten Webb et al. eine nationale Registeranalyse von Lebertransplantationen im Vereinigten Königreich zwischen 1995 und 2014. Sie untersuchten 8490 Transplantierte und zeigten, dass eine zunehmende Fahrtzeit mit einer erhöhten Mortalität

nach der Aufnahme in die Liste und einer geringeren Wahrscheinlichkeit einer Transplantation verbunden war (jeweils $P < 0,001$) [36, 38].

In einer anderen Studie aus den Vereinigten Staaten (USA) analysierten Zorzi et al. die Daten von LT-Kandidaten, die von 2004 bis 2010 im United Network of Organ Sharing (UNOS) registriert wurden. Aufgrund der in dieser Studie nachgewiesenen Assoziation zwischen der Entfernung zu einem Transplantationszentrum und dem Mortalitätsrisiko auf der LT-Warteliste wurde hier vorgeschlagen, die Variable "Entfernung zu einem Transplantationszentrum" zu verwenden, um die Schätzung des Mortalitätsrisikos für LT-Kandidaten auf der Warteliste zu verbessern [37, 38].

Loy et al. untersuchten das Überweisungsmuster und die ärztliche Überweisungsbereitschaft in den USA und zeigten, dass mit zunehmender Entfernung von einem Transplantationszentrum die Wahrscheinlichkeit um 1,43 stieg, dass Ärzte bei Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose eine längere Alkoholabstinenz verlangen [83].

Im Gegensatz zu den bisherigen Berichten zeigte unsere Analyse jedoch keinen Zusammenhang zwischen dem Zugang zur Transplantation und der Nähe oder Fahrzeit zum nächstgelegenen Transplantationszentrum ($p=0,41$). In der C-Statistic-Analyse wies diese Variable keinen prädiktiven Wert auf ($AUC < 0,5$). Das ist zu beachten, dass sich mit der Entfernung zum nächstgelegenen Transplantationszentrum auch viele sozioökonomische Faktoren und viele dem jeweiligen Gesundheitssystem inhärente Variablen ändern können, ohne dass der jeweilige Zusammenhang unmittelbar ersichtlich ist. Außerdem ist es durchaus verständlich, dass in Ländern mit größerer Flächendeckung oder weniger Transplantationszentren die Entfernung zum nächsten Transplantationszentrum eine Rolle spielen kann. Dies könnte eine Erklärung für die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen aus den USA und unseren sein [38].

5.2.3 Lebertransplantationserfahrung der Chefärzte

Der Zusammenhang der arztabhängigen Variablen mit Überweisungsmuster für LT wurde in einer Studie aus den USA gezeigt. Loy et al. führten eine Umfrage in den USA durch und schlossen 299 Ärzte in ihrer Studie ein. Sie beobachteten, dass Gastroenterologen und Transplantationshepatologen im Vergleich zu Hausärzten signifikante Unterschiede bei der Überweisungsbereitschaft für Patienten mit alkoholbedingten Lebererkrankungen aufwiesen ($P < 0,0001$). Außerdem zeigte diese Studie, dass bei Ärzten ohne Ausbildung in einem LT-Zentrum die Wahrscheinlichkeit, dass eine längere Alkoholabstinenz verlangt wird, 2,05 Mal höher war [83].

Unsere Analyse zeigte ebenso, dass die frühere Lebertransplantationsausbildung des zuständigen Chefarztes des regionalen Krankenhauses eine hohe Korrelation mit der jährlichen Transplantationsrate des Bezirks aufwies ($p < 0,0001$). Eine C-Statistic-Analyse stellte ein starkes Modell für die frühere Lebertransplantationsausbildung des zuständigen Chefarztes der Gastroenterologie des regionalen Krankenhauses dar ($AUC > 0,8$) [38].

Zum weiteren Verständnis ist ein Blick auf die Besonderheiten des deutschen Gesundheitssystems notwendig. Die Zuweisung an ein Transplantationszentrum bleibt im Wesentlichen dem überweisenden Arzt überlassen. Da sich Patienten mit fortgeschrittenen Lebererkrankungen nicht nur bei ihren Hausärzten, sondern auch bei Gastroenterologen regelmäßig in Behandlung befinden, erfolgt die Zuweisung an ein Transplantationszentrum in vielen Fällen durch die Kollegen der Gastroenterologie. Aus unserer Sicht erscheint es möglich zu sein, dass überweisende Ärzte, die keine praktische Erfahrung mit der Lebertransplantation haben, eher zurückhaltend sein könnten, einen Patienten zur Lebertransplantation zu überweisen. Darüber hinaus können auch Missverständnisse in Bezug auf Ausschlusskriterien und die Erfolgsaussichten dieser sehr komplexen Behandlungsmethode bestehen [38].

Indirekt hängt die Besetzung von Chefarztstellen auch mit der Entfernung zum nächstgelegenen Transplantationszentrum zusammen. So sind Chefarztstellen in oder in der Nähe attraktiver Großstädter bei Bewerbern mit Hochschulhintergrund beliebter als abgelegene kleinere Krankenhäuser. Wir sind der Ansicht, dass die Versorgungsstrukturen gestärkt werden müssen, um den Zugang zur LT überall unabhängig von früheren LT-Erfahrung des überweisenden Arztes sicherzustellen [38].

5.2.4 Fazit; Zugang zur LT in Bayern

Angesichts der Korrelation zwischen o.g. Faktoren und jährlicher LT-Rate in Bayern ist es das wichtigste Ergebnis dieses Teils der Arbeit, dass der Zugang zu einer Transplantation weitgehend vom überweisenden Arzt des regionalen Krankenhauses bestimmt wird und nicht von der Versorgungsstufe des Krankenhauses oder der Entfernung zum nächstgelegenen Transplantationszentrum. Dies zeigt die Notwendigkeit der stärkeren Versorgungsstrukturen. Unsere Daten zeigten weder einen signifikanten Unterschied zwischen den 7 bayerischen Regierungsbezirken in den jährlichen Lebertransplantationsraten, noch zwischen den LT-Raten in ländlichen versus städtischen Gebieten [38].

Literaturverzeichnis

1. Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown Jr R, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the AASLD and the American Society of Transplantation. *Hepatology*. 2014;59(3):1144-65.
2. Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Rezende MB, Evangelista AS, Guardia BD, Matielo CE, Neves DB, Pandullo FL, Felga GE, Alves JA, Curvelo LA. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015 Jan;13:149-52.
3. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB, Blanchard H, Martin Jr AJ, Porter KA. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Annals of surgery*. 1968 Sep;168(3):392.
4. Jachertz N. Organtransplantation: Gewagte Entscheidung. In: *Dtsch Arztebl*. 2009; 106(25): A-1294, B-1102, C-1074.
5. Jachertz N. T. S. Lie: Pionier und Brückenbauer. In: *Dtsch Arztebl*. 2009; 106(8): A-351, B-299, C-291.
6. Jachertz N. T. S. Lie: Wegbereiter der Lebertransplantation. *Dtsch Arztebl*. 2019; 116(25): A-1245, B-1021, C-1009.
7. Verdonk RC, Van den Berg AP, Slooff MJ, Porte RJ, Haagsma EB. Liver transplantation: an update. *Neth J Med*. 2007 Nov 1;65(10):372-80.
8. Song AT, Avelino-Silva VI, Pecora RA, Pugliese V, D'Albuquerque LA, Abdala E. Liver transplantation: fifty years of experience. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014 May 5;20(18):5363.
9. www.eurotransplant.org
10. www.dso.de
11. Farkas S, Hackl C, Schlitt HJ. Overview of the indications and contraindications for liver transplantation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2014 May 1;4(5): a015602.
12. Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG: www.bundesaerztekammer.de
13. Roberts MS, Angus DC, Bryce CL, Valenta Z, Weissfeld L. Survival after liver transplantation in the United States: a disease-specific analysis of the UNOS database. *Liver transplantation*. 2004 Jul;10(7):886-97.
14. Langer RM, Cohen B, Rahmel A. History of eurotransplant. *Transplantation proceedings* 2012 Sep 1 (Vol. 44, No. 7, pp. 2130-2131). Elsevier.
15. Kamath, Patrick S, Kim, Ray W. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. 2007; 45(3): 797-805.

16. Peng Y, Qi X, Guo X. Child–Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis, A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(8): e2877.
17. Colmenero J, Navasa M. Delta-MELD and survival after liver transplantation: the slope matters. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2016 Jul;36(7):949-51.
18. Kim JD, Choi JY, Kwon JH, Jang JW, Bae SH, Yoon SK, You YK, Kim DG. Performance of posttransplant model for end-stage liver disease (MELD) and delta-MELD scores on short-term outcome after living donor liver transplantation. In *Transplantation proceedings 2009 Nov 1 (Vol. 41, No. 9, pp. 3766-3768)*. Elsevier.
19. Acar Ş, Akyıldız M, Gürakar A, Tokat Y, Dayangaç M. Delta MELD as a predictor of early outcome in adult-to-adult living donor liver transplantation. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2020 Nov;31(11):782.
20. Tsoris A, Marlar CA. Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease *StatPearls*. Treasure Island (FL). 2021.
21. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *New England Journal of Medicine*. 1996 Mar 14;334(11):693-700.
22. Lebertransplantation außerhalb der Milan-Kriterien. *Zentralbl Chir*. 2018;143(1):11.
23. Lei JY, Wang WT, Yan LN. Up-to-seven criteria for hepatocellular carcinoma liver transplantation: a single center analysis. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2013 Sep 9;19(36):6077.
24. Patel SS, Arrington AK, McKenzie S, Mailey B, Ding M, Lee W, Artinyan A, Nissen N, Colquhoun SD, Kim J. Milan criteria and UCSF criteria: a preliminary comparative study of liver transplantation outcomes in the United States. *International journal of hepatology*. 2012 Aug 22;2012.
25. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. In *Seminars in liver disease 1999 (Vol. 19, No. 03, pp. 329-338)*. © 1999 by Thieme Medical Publishers, Inc.
26. Belghiti J, Durand F. Hepatectomy vs. liver transplantation: a combination rather than an opposition. *Liver Transplantation*. 2007 May 1;13(5):636-8.

27. Hwang S, Lee SG, Moon DB, Ahn CS, Kim KH, Lee YJ, Ha TY, Song GW. Salvage living donor liver transplantation after prior liver resection for hepatocellular carcinoma. *Liver transplantation*. 2007 May;13(5):741-6.
28. Lang M. Voraussetzungen einer Organspende. *Im OP*. 2023 Jan;13(01):6-10.
29. Wolff KD. Konsultationsfassung S3-Leitlinie “Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms” AWMF-Register-Nummer (007-100OL). Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft eV und Deutschen Krebshilfe eV, Berlin. 2019.
30. Moris D, Tsilimigras DI, Chakedis J, Beal EW, Felekouras E, Vernadakis S, Schizas D, Fung JJ, Pawlik TM. Liver transplantation for unresectable colorectal liver metastases: a systematic review. *Journal of surgical oncology*. 2017 Sep;116(3):288-97.
31. Rifai K, Manns MP, Bahr MJ. Liver transplantation for metabolic liver disease in adulthood. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2004 Aug 1;42(8):749-65.
32. Cullaro G, Sarkar M, Lai JC. Sex-based disparities in Delisting for being “too sick” for liver transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2018 May 1;18(5):1214-9.
33. Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Rezende MB, Evangelista AS, Guardia BD, Matiello CE, Neves DB, Pandullo FL, Felga GE, Alves JA, Curvelo LA. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015 Jan;13:149-52.
34. Payani E, Koliogiannis D, Schoenberg MB, Koch D, Eser-Valeri D, Denk G, Rehm M, Schäfer S, Ehmer U, Kremer AE, Meiser B. Frequent Follow-Up of Delisted Liver Transplant Candidates Is Necessary: An Observational Study about Characteristics and Outcomes of Delisted Liver Transplant Candidates. *Journal of Clinical Medicine*. 2023 Sep 10;12(18):5880.
35. Goldberg DS, French B, Forde KA, Groeneveld PW, Bittermann T, Backus L, Halpern SD, Kaplan DE. Association of distance from a transplant center with access to waitlist placement, receipt of liver transplantation, and survival among US veterans. *Jama*. 2014 Mar 26;311(12):1234-43.
36. Webb GJ, Hodson J, Chauhan A, O’Grady J, Neuberger JM, Hirschfield GM, Ferguson JW. Proximity to transplant center and outcome among liver transplant patients. *American Journal of Transplantation*. 2019 Jan 1;19(1):208-20.
37. Zorzi D, Rastellini C, Freeman DH, Elias G, Duchini A, Cicalese L. Increase in mortality rate of liver transplant candidates residing in specific geographic areas: analysis of UNOS data. *American Journal of Transplantation*. 2012 Aug 1;12(8):2188-97.
38. Payani E, Börner N, Koliogiannis D, Brunner S, Klein I, Ehmer U, Denk G, Lange CM, Ograja K, Dietrich P, Werner J, Guba M. Regional transplant rates depend more on physician-

dependent variables than on proximity to transplant center. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2023 Dec;408(1):1-6.

39. Filgueira NA. Hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: Risk factors, screening and clinical presentation. *World journal of hepatology*. 2019 Mar 3;11(3):261.

40. Jochmans I, van Rosmalen M, Pirenne J, Samuel U. Adult liver allocation in Eurotransplant. *Transplantation*. 2017 Jul 1;101(7):1542-50.

41. Karunungan KL, Sanaiha Y, Hernandez RA, Wilhalme H, Rudasill S, Hadaya J, DiNorcia J, Benharash P. Impact of payer status on Delisting among liver transplant candidates in the United States. *Liver Transplantation*. 2021 Feb;27(2):200-8.

42. Samuel S, Choubey A, Koizumi N, Ekwenna O, Baxter PR, Li MH, Malik R, Ortiz J. Demographic inequities exist and influence transplant outcomes in liver transplantation for acute alcohol-associated hepatitis. *HPB*. 2023 Apr 8.

43. Beumer BR, Polak WG, de Man RA, Metselaar HJ, van Klaveren D, Labrecque J, IJzermans JN. Impact of waiting time on post-transplant survival for recipients with hepatocellular carcinoma: A natural experiment randomized by blood group. *JHEP Reports*. 2023 Feb 1;5(2):100629.

44. Everhart JE, Lombardero M, Detre KM, Zetterman RK, Wiesner RH, Lake JR, Hoofnagle JH. Increased waiting time for liver transplantation results in higher mortality. *Transplantation*. 1997 Nov 15;64(9):1300-6.

45. Freeman Jr RB, Edwards EB. Liver transplant waiting time does not correlate with waiting list mortality: implications for liver allocation policy. *Liver Transplantation*. 2000 Sep 1;6(5):543-52.

46. Kumar R, Anand U, Priyadarshi RN. Liver transplantation in acute liver failure: Dilemmas and challenges. *World Journal of Transplantation*. 2021 Jun 6;11(6):187.

47. Germani G, Theocharidou E, Adam R, Karam V, Wendon J, O'Grady J, Burra P, Senzolo M, Mirza D, Castaing D, Klempnauer J. Liver transplantation for acute liver failure in Europe: outcomes over 20 years from the ELTR database. *Journal of hepatology*. 2012 Aug 1;57(2):288-96.

48. Farmer DG, Anselmo DM, Ghobrial RM, Yersiz H, McDiarmid SV, Cao C, Weaver M, Figueroa J, Khan K, Vargas J, Saab S. Liver transplantation for fulminant hepatic failure: experience with more than 200 patients over a 17-year period. *Annals of surgery*. 2003 May;237(5):666.

49. Wigg AJ, Gunson BK, Mutimer DJ. Outcomes following liver transplantation for seronegative acute liver failure: experience during a 12-year period with more than 100 patients. *Liver transplantation*. 2005 Jan;11(1):27-34.
50. Reuben A, Tillman H, Fontana RJ, Davern T, McGuire B, Stravitz RT, Durkalski V, Larson AM, Liou I, Fix O, Schilsky M. Outcomes in adults with acute liver failure between 1998 and 2013: an observational cohort study. *Annals of internal medicine*. 2016 Jun 7;164(11):724-32.
51. Crespo G, Mariño Z, Navasa M, Forns X. Viral hepatitis in liver transplantation. *Gastroenterology*. 2012 May 1;142(6):1373-83.
52. George SL, Bacon BR, Brunt EM, Mihindukulasuriya KL, Hoffmann J, Di Bisceglie AM. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology*. 2009 Mar;49(3):729-38.
53. Mallet V, Gilgenkrantz H, Serpaggi J, Verkarre V, Vallet-Pichard A, Fontaine H, Pol S. Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. *Annals of internal medicine*. 2008 Sep 16;149(6):399-403.
54. Seifert LL, Perumpail RB, Ahmed A. Update on hepatitis C: direct-acting antivirals. *World journal of hepatology*. 2015 Dec 12;7(28):2829.
55. Roberts S, Gordon A, McLean C, Pedersen J, Bowden S, Thomson K, Angus P. Effect of sustained viral response on hepatic venous pressure gradient in hepatitis C-related cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007 Aug 1;5(8):932-7.
56. Böker KH, Dalley G, Bahr MJ, Maschek H, Tillmann HL, Trautwein C, Oldhaver K, Bode U, Pichlmayr R, Manns MP. Long-term outcome of hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatology*. 1997 Jan;25(1):203-10.
57. Cholanckeril G, Li AA, March KL, Yoo ER, Kim D, Snyder H, Gonzalez SA, Younossi ZM, Ahmed A. Improved outcomes in HCV patients following liver transplantation during the era of direct-acting antiviral agents. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018 Mar 1;16(3):452-3.
58. Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, Strazzabosco M, Rockenschaub SR, Martini S, Morelli C, Donato F, Volpes R, Pageaux GP, Coilly A. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: a European study. *Journal of hepatology*. 2016 Sep 1;65(3):524-31.
59. Roberts MS, Angus DC, Bryce CL, Valenta Z, Weissfeld L. Survival after liver transplantation in the United States: a disease-specific analysis of the UNOS database. *Liver transplantation*. 2004 Jul;10(7):886-97.

60. Luo JY, Niu CY, Wang XQ, Zhu YL, Gong J. Effect of a single oral dose of rabeprazole on nocturnal acid breakthrough and nocturnal alkaline amplitude. *World journal of gastroenterology*. 2003 Nov 11;9(11):2583.
61. Giard JM, Mehta N, Dodge JL, Roberts JP, Yao FY. Alpha-fetoprotein slope > 7.5 ng/mL per month predicts microvascular invasion and tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation*. 2018 May;102(5):816.
62. European Liver Transplant Registry. Patient survival vs. Primary disease; Available from: www.eltr.org/Overall-indication-and-results.html.
63. Tabrizian P, Holzner ML, Mehta N, Halazun K, Agopian VG, Yao F, Busuttil RW, Roberts J, Emond JC, Samstein B, Brown RS. Ten-year outcomes of liver transplant and downstaging for hepatocellular carcinoma. *JAMA surgery*. 2022 Sep 1;157(9):779-88.
64. Wong RJ, Chou C, Bonham CA, Concepcion W, Esquivel CO, Ahmed A. Improved survival outcomes in patients with non-alcoholic steatohepatitis and alcoholic liver disease following liver transplantation: an analysis of 2002–2012 United Network for Organ Sharing data. *Clinical Transplantation*. 2014 Jun;28(6):713-21.
65. Schlitt HJ, Loss M, Scherer MN, Becker T, Jauch KW, Nashan B, Schmidt H, Settmacher U, Rogiers X, Neuhaus P, Strassburg C. Aktuelle Entwicklungen der Lebertransplantation in Deutschland: MELD-basierte Organallokation und „incentives“ für Transplantationszentren. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2011 Jan;49(01):30-8.
66. Salvalaggio P, Afonso RC, Pereira LA, Ferraz-Neto BH. The MELD system and liver transplant waiting-list mortality in developing countries: lessons learned from São Paulo, Brazil. *Einstein (Sao Paulo)*. 2012;10:278-85.
67. Kwong AJ, Lai JC, Dodge JL, Roberts JP. Outcomes for liver transplant candidates listed with low model for end-stage liver disease score. *Liver Transplantation*. 2015 Nov;21(11):1403-9.
68. Ritschl PV, Wiering L, Dziodzio T, Jara M, Kruppa J, Schoeneberg U, Raschok N, Butz F, Globke B, Seika P, Maurer M. The Effects of MELD-Based Liver Allocation on Patient Survival and Waiting List Mortality in a country with a low donation rate. *Journal of clinical medicine*. 2020 Jun 19;9(6):1929.
69. Samuel D, Coilly A. Management of patients with liver diseases on the waiting list for transplantation: a major impact to the success of liver transplantation. *BMC medicine*. 2018 Dec;16(1):1-5.
70. Aravinthan AD, Barbas AS, Doyle AC, Tazari M, Sapisochin G, Cattral MS, Ghanekar A, McGilvray ID, Selzner M, Greig PD, Bhat M. Characteristics of liver transplant candidates

delisted following recompensation and predictors of such Delisting in alcohol-related liver disease: a case-control study. *Transplant International*. 2017 Nov;30(11):1140-9.

71. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Merriman R, Davern TJ, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. A follow-up analysis of the pattern and predictors of dropout from the waiting list for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: implications for the current organ allocation policy. *Liver Transplantation*. 2003 Jul 1;9(7):684-92.

72. Lai Q, Castro Santa E, Rico Juri JM, Pinheiro RS, Lerut J. Neutrophil and platelet-to-lymphocyte ratio as new predictors of dropout and recurrence after liver transplantation for hepatocellular cancer. *Transplant international*. 2014 Jan;27(1):32-41.

73. Delacôte C, Favre M, El Amrani M, Ningarhari M, Lemaitre E, Ntandja-Wandji LC, Bauvin P, Boleslawski E, Millet G, Truant S, Mathurin P. Morbid obesity increases death and dropout from the liver transplantation waiting list: A prospective cohort study. *United European Gastroenterology Journal*. 2022 May;10(4):396-408.

74. Cholankeril G, Li AA, Dennis BB, Gadiparthi C, Kim D, Toll AE, Maliakkal BJ, Satapathy SK, Nair S, Ahmed A. Pre-operative delta-MELD is an independent predictor of higher mortality following liver transplantation. *Scientific Reports*. 2019 Jun 5;9(1):8312.

75. Tacke F, Kroy DC, Barreiros AP, Neumann UP. Liver transplantation in Germany. *Liver Transplantation*. 2016 Aug;22(8):1136-42.

76. Gregory PM, Malka ES, Kostis JB, Wilson AC, Arora JK, Rhoads GG. Impact of geographic proximity to cardiac revascularization services on service utilization. *Medical care*. 2000 Jan 1;38(1):45-57.

77. Stitzenberg KB, Meropol NJ. Trends in centralization of cancer surgery. *Annals of surgical oncology*. 2010 Nov;17:2824-31.

78. Stitzenberg KB, Sigurdson ER, Egleston BL, Starkey RB, Meropol NJ. Centralization of cancer surgery: implications for patient access to optimal care. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 Oct 10;27(28):4671.

79. Axelrod DA, Guidinger MK, Finlayson S, Schaubel DE, Goodman DC, Chobanian M, Merion RM. Rates of solid-organ wait-listing, transplantation, and survival among residents of rural and urban areas. *Jama*. 2008 Jan 9;299(2):202-7.

80. Axelrod DA, Dzebisashvili N, Schnitzler MA, Salvalaggio PR, Segev DL, Gentry SE, Tuttle-Newhall J, Lentine KL. The interplay of socioeconomic status, distance to center, and interdonor service area travel on kidney transplant access and outcomes. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2010 Dec;5(12):2276.

81. Ambroggi M, Biasini C, Del Giovane C, Fornari F, Cavanna L. Distance as a barrier to cancer diagnosis and treatment: review of the literature. *The oncologist*. 2015 Dec 1;20(12):1378-85.
82. Rosenblatt R, Wahid N, Halazun KJ, Kaplan A, Jesudian A, Lucero C, Lee J, Dove L, Fox A, Verna E, Samstein B. Black patients have unequal access to listing for liver transplantation in the United States. *Hepatology*. 2021 Sep;74(3):1523-32.
83. Loy V, Rzepczynski A, Bello S, Blackburn C, Lu A. Disparity in Transplant Referral Patterns Based on Physician Dependent Variables. *Am J Transplant*. 2017 Apr 1 (Vol. 17, pp. 636-636).
84. Wahid NA, Rosenblatt R, Brown Jr RS. A review of the current state of liver transplantation disparities. *Liver Transplantation*. 2021 Mar;27(3):434-43.
85. Ghaoui R, Garb J, Gordon F, Pomfret E. Impact of geography on organ allocation: Beyond the distance to the transplantation center. *World journal of hepatology*. 2015 Jul 7;7(13):1782.
86. Stitzenberg KB, Sigurdson ER, Egleston BL, Starkey RB, Meropol NJ. Centralization of cancer surgery: implications for patient access to optimal care. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 Oct 10;27(28):4671.
87. Axelrod DA, Guidinger MK, McCullough KP, Leichtman AB, Punch JD, Merion RM. Association of center volume with outcome after liver and kidney transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2004 Jun 1;4(6):920-7.




Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Jens Werner für die Möglichkeit bedanken, meine Facharztweiterbildung in seiner Abteilung an der LMU fortsetzen zu dürfen und auf diesem Gebiet zu promovieren.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Markus Guba, nicht nur für die wissenschaftliche Betreuung und die enorme Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit, sondern auch für seine großzügige Unterstützung im beruflichen Alltag und seine große Rolle in meinen bisherigen wissenschaftlichen und klinischen Fortschritten.

Ganz besonders danke ich meinen Eltern und meinem Freund Dr. Sina Mansoorian für ihre Unterstützung in aller Hinsicht. Ohne ihre stets gewährte Unterstützung wäre mir weder der bisherige berufliche Erfolg noch die Anfertigung der vorliegenden Dissertation möglich gewesen.

Affidavit

	LUDWIG- MAXIMILIANS- UNIVERSITÄT MÜNCHEN	Promotionsbüro Medizinische Fakultät		
Eidesstattliche Versicherung				

Payani, Elnaz

Name, Vorname

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

Versorgung und Outcome von Lebertransplantationskandidaten

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 06.03.2024

Ort, Datum

Elnaz Payani

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Publikationsliste

Payani E, Börner N, Koliogiannis D, Brunner S, Klein I, Ehmer U, Denk G, Lange CM, Ograja K, Dietrich P, Werner J, Guba M. Regional transplant rates depend more on physician-dependent variables than on proximity to transplant center. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2023 Dec;408(1):1-6.

Payani E, Koliogiannis D, Schoenberg MB, Koch D, Eser-Valeri D, Denk G, Rehm M, Schäfer S, Ehmer U, Kremer AE, Meiser B. Frequent Follow-Up of Delisted Liver Transplant Candidates Is Necessary: An Observational Study about Characteristics and Outcomes of Delisted Liver Transplant Candidates. *Journal of Clinical Medicine*. 2023 Sep 10;12(18):5880.