

## **S2k-Leitlinie Lebertransplantation der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)**

Dezember 2023 – v1.0

AWMF-Registernummer: 021 - 029

### **Autoren**

Thomas Berg<sup>1\*</sup>, Niklas F. Aehling<sup>1\*</sup>, Tony Bruns<sup>2\*</sup>, Martin-Walter Welker<sup>3</sup>, Tobias Weismüller<sup>4</sup>, Jonel Trebicka<sup>5</sup>, Frank Tacke<sup>6</sup>, Pavel Strnad<sup>2</sup>, Martina Sterneck<sup>7</sup>, Utz Settmacher<sup>8</sup>, Daniel Seehofer<sup>9</sup>, Eckart Schott<sup>10</sup>, Andreas Anton Schnitzbauer<sup>11</sup>, Hartmut H. Schmidt<sup>12</sup>, Hans Jürgen Schlitt<sup>13</sup>, Johann Pratschke<sup>14</sup>, Andreas Pascher<sup>15</sup>, Ulf Neumann<sup>16</sup>, Steffen Manekeller<sup>17</sup>, Frank Lammert<sup>18</sup>, Ingo Klein<sup>19</sup>, Gabriele Kirchner<sup>20</sup>, Markus Guba<sup>21</sup>, Matthias Glanemann<sup>22</sup>, Cornelius Engelmann<sup>6</sup>, Ali E. Canbay<sup>23</sup>, Felix Braun<sup>24</sup>, Christoph Berg<sup>25</sup>, Wolf O. Bechstein<sup>11\*</sup>, Thomas Becker<sup>26\*</sup>, Christian Trautwein<sup>2\*</sup>

\*Die Autoren haben in gleicher Weise zur Erstellung des Manuskripts beigetragen

### **Collaborators**

Jörg Albert, Beate Appenrodt, Hideo Andreas Baba, Ana-Paula Barreiros, Anil Batra, Susanne Beckebaum, Marie-Luise Berres, Markus Cornberg, Yesim Erim, Daniela Eser-Valeri, Christa Flechtenmacher, Valentin Fuhrmann, Anja Gäckler, Andreas Geier, Alexander L. Gerbes, Rainer Günther, Hauke Heinzow, Holger Hinrichsen, Elmar Jaeckel, Christian Jansen, Christian Jung, Iyad Kabar, Thorsten Kaiser, Andreas Kribben, Georg Lamprecht, Christian Lange, Christoph Lübbert, Arianeb Mehrabi, Gero Moog, Silvio Nadalin, Mathias Plauth, Andrej Potthoff, Falk Rauchfuß, Jutta Riemer, Kristina Ringe, Cristina Ripoll, Elke Roeb, Christian Rupp, Peter Schemmer, Moritz Schmelzle, Wenzel Schöning, Andreas G. Schreyer, Tobias Schürholz, Barbara Sinner, Katharina Stauer, Robert Sucher, Richard Taubert, Hans-Michael Tautenhahn, Rebecca von Haken, Markus A. Weigand, Oliver Witzke, Marcus-Alexander Wörms

### **Korrespondenzanschrift**

Prof. Dr. med. Thomas Berg

Bereich Hepatologie, Medizinischen Klinik II, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

Liebigstr. 20

04103 Leipzig

E-Mail: [thomas.berg@medizin.uni-leipzig.de](mailto:thomas.berg@medizin.uni-leipzig.de)

Tel: 0341-97 12 330

## **Institute**

1. Bereich Hepatologie, Medizinischen Klinik II, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland
2. Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum Aachen, Aachen, Deutschland
3. Medizinische Klinik I Gastroent., Hepat., Pneum., Endokrin. Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt, Deutschland
4. Klinik für Innere Medizin - Gastroenterologie und Hepatologie, Vivantes Humboldt-Klinikum, Berlin, Deutschland
5. Medizinische Klinik B für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland
6. Charité - Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik m. S. Hepatologie und Gastroenterologie, Campus Virchow-Klinikum (CVK) und Campus Charité Mitte (CCM), Berlin
7. Klinik für Hepatobiliäre Chirurgie und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Hamburg, Hamburg, Deutschland
8. Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland
9. Klinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland
10. Klinik für Innere Medizin II - Gastroenterologie, Hepatologie und Diabetologie, Helios Klinikum Emil von Behring, Berlin, Deutschland
11. Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt, Deutschland
12. Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland
13. Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland
14. Chirurgische Klinik, Charité Campus Virchow-Klinikum - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland
15. Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland
16. Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Aachen, Aachen, Deutschland
17. Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland
18. Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Hannover, Deutschland
19. Chirurgische Klinik I, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland
20. Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland
21. Klinik für Allgemeine, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum München, München, Deutschland
22. Klinik für Allgemeine, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Deutschland

S2k-Leitlinie Lebertransplantation / Berg T., Aehling NF., Bruns T., Bechstein W., Becker T., Trautwein C., et al.

23. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum, Bochum, Deutschland
24. Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Deutschland
25. Innere Medizin I Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland
26. Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Deutschland

## Inhaltsverzeichnis

### A) Allgemeiner Teil

<b>1 Informationen zur Leitlinie</b>	<b>7</b>
1.1 Herausgeber	7
1.2 Federführende Fachgesellschaften	7
1.3 Geltungsbereich und Zweck	7
1.4 Zielorientierung der Leitlinie	7
1.5 Versorgungsbereich	7
1.6 Anwenderzielgruppe/Adressaten	8
1.7 Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen	8
1.8 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Fachgesellschaften	8
1.9 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patienten	10
<b>2 Methodologisches Vorgehen</b>	<b>14</b>
2.1 Evidenzsynthese	14
2.1.1 Grundlagen der Methodik	14
2.2 Externe Begutachtung und Verabschiedung	16
2.2.1 Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen	16
2.2.2 Redaktionelle Unabhängigkeit und Finanzierung der Leitlinie	17
2.2.3 Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten	17
2.3 Verbreitung und Implementierung	19
2.3.1 Konzept zur Verbreitung und Implementierung	19
2.3.2 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	20
<b>3 Redaktioneller Hinweis</b>	<b>21</b>
3.1 Geschlechtsneutrale Formulierung	21
3.2 Partizipative Entscheidungsfindung	21
<b>4 Besonderer Hinweis</b>	<b>21</b>

### B) Spezieller Teil

<b>1 Leitlinie – Indikationen und Kontraindikationen zur Lebertransplantation</b>	<b>22</b>
1.1 Akutes Leberversagen	22
1.2 Indikation bei Leberzirrhose und ACLF	36
1.2.1 Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung (Leberzirrhose)	36
1.2.2 Patienten mit einem MELD < 15 Punkte	38
1.2.3 Indikation bei akut-auf-chronischem Leberversagen (ACLF) und alkoholischer Steatohepatitis	43
1.2.4 Kontraindikationen	56
1.2.5 Primär hepatische Malignome	62
1.3 Spezielle Indikationen bei anderen Lebererkrankungen und sekundären hepatischen Malignomen	73
1.3.1 Hepatopulmonales Syndrom (HPS)	74
1.3.2 Portopulmonale Hypertension	75
1.3.3 Epitheloides Leberhämangioendotheliom (HEHE)	77
1.3.4 Leberadenomatose (multiple Leberadenome, LA)	78
1.3.5 Isolierte Lebermetastasen eines gastroenteropankreatischen Neuroendokrinen Tumors (GEP-NET)	79

1.3.6	Primär und sekundär sklerosierende Cholangitis .....	81
1.3.7	Zystische Lebererkrankungen .....	85
1.3.8	Stoffwechselerkrankungen im Erwachsenenalter (M. Wilson, familiäre Amyloidpolyneuropathie, primäre Hyperoxalurie, Zystische Fibrose).....	89
1.3.9	Vaskuläre Erkrankungen .....	94
<b>2</b>	<b>Leitlinie – Kombinierte und Multiviszeral-Transplantation .....</b>	<b>97</b>
2.1	<b>Kombinierte Leber-Nieren-Transplantation.....</b>	<b>97</b>
2.2	<b>Herz-Leber- bzw. Leber-Lungen-Transplantation .....</b>	<b>99</b>
2.3	<b>Kombinierte Leber-Darm- und Multiviszeral-Transplantation .....</b>	<b>101</b>
2.4	<b>Kombinierte Leber-Pankreas-Transplantation.....</b>	<b>103</b>
<b>3</b>	<b>Leitlinie – Evaluation zur Lebertransplantation und Patienten auf der Warteliste .....</b>	<b>105</b>
<b>4</b>	<b>Leitlinie – Welche Untersuchungen sind bei Patienten auf der Warteliste notwendig? .....</b>	<b>118</b>
4.1	<b>Allgemeines .....</b>	<b>118</b>
4.2	<b>Welche Besonderheiten sind bei Patienten mit bestimmten Erkrankungen auf der Warteliste zu berücksichtigen? .....</b>	<b>128</b>
4.3	<b>Abmeldung von der Warteliste .....</b>	<b>134</b>
<b>5</b>	<b>Leitlinie – Transplantation .....</b>	<b>136</b>
5.1	<b>Akzeptanz von Organangeboten .....</b>	<b>136</b>
5.2	<b>Transmission von Infektionen.....</b>	<b>141</b>
5.3	<b>Transmission von Tumorerkrankungen .....</b>	<b>150</b>
5.4	<b>Anästhesiologisches Management.....</b>	<b>157</b>
5.4.1	Intraoperatives Monitoring und hämodynamisches Management.....	159
5.4.2	Narkose für eine Lebertransplantation.....	160
5.4.3	Gerinnungsmanagement während der Lebertransplantation.....	160
<b>6</b>	<b>Leitlinie – Immunsuppression nach Lebertransplantation .....</b>	<b>164</b>
6.1	<b>Initiale Immunsuppression und Immunsuppression im Langzeitverlauf .....</b>	<b>164</b>
6.2	<b>Immunsuppression bei spezifischen Komorbiditäten und Komplikationen .....</b>	<b>167</b>
<b>7</b>	<b>Leitlinie – Diagnostik und Management von postoperativen Komplikationen .....</b>	<b>174</b>
7.1	<b>Vaskuläre Komplikationen.....</b>	<b>174</b>
7.2	<b>Biliäre Komplikationen.....</b>	<b>177</b>
7.3	<b>Primäre Nichtfunktion und frühe Transplantatdysfunktion .....</b>	<b>180</b>
7.4	<b>Abstoßungsreaktionen.....</b>	<b>183</b>
7.5	<b>Prophylaxe, Diagnostik und Therapie früher postoperativer Infektionen .....</b>	<b>187</b>
7.5.1	Bakterielle Infektionen .....	191
7.5.2	Pilzinfektionen .....	193
<b>8</b>	<b>Leitlinie – Nachsorge – Der Patient im Langzeitverlauf nach Transplantation.....</b>	<b>201</b>
8.1	<b>Allgemeine Prinzipien der Nachsorge .....</b>	<b>201</b>
8.2	<b>Tumorscreening.....</b>	<b>216</b>
8.3	<b>Diagnostik und Therapie von Langzeitfolgen der Immunsuppression.....</b>	<b>220</b>
8.3.1	Niereninsuffizienz im Langzeitverlauf nach Lebertransplantation .....	220
8.3.2	Kardiovaskuläre Erkrankungen nach Lebertransplantation .....	222
8.3.3	Metabolisches Syndrom nach Lebertransplantation .....	224
8.4	<b>Osteoporose .....</b>	<b>231</b>
8.5	<b>Diagnostik und Therapie von Infektionen nach Lebertransplantation.....</b>	<b>232</b>

8.5.1	CMV Infektion .....	232
8.5.2	EBV-Infektion.....	235
8.5.3	VZV Infektion .....	236
8.5.4	HSV-Infektion .....	237
8.5.5	HEV-Infektion .....	238
8.5.6	Latente Tuberkulose .....	239
8.5.7	Pneumocystis jirovecii .....	240
<b>8.6</b>	<b>Impfempfehlungen.....</b>	<b>241</b>
<b>8.7</b>	<b>Kontrazeption.....</b>	<b>245</b>
<b>8.8</b>	<b>Schwangerschaft und Stillzeit.....</b>	<b>245</b>
<b>9</b>	<b>Leitlinie – Rezidiv der Grunderkrankung – Therapie und Prophylaxe.....</b>	<b>248</b>
<b>9.1</b>	<b>Autoimmune Lebererkrankungen .....</b>	<b>248</b>
9.1.1	Diagnostik bei Verdacht auf Rekurrenz einer autoimmunen Lebererkrankung .....	248
9.1.2	Autoimmunhepatitis (AIH).....	251
9.1.3	Primär biliäre Cholangitis (PBC) .....	252
9.1.4	Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) .....	253
9.1.5	Indikation zur Retransplantation bei Rekurrenz einer autoimmunen Lebererkrankung.....	254
<b>9.2</b>	<b>Hepatitis B und Hepatitis C.....</b>	<b>254</b>
9.2.1	Hepatitis B .....	254
9.2.2	Hepatitis C .....	255
<b>9.3</b>	<b>Hepatozelluläres Karzinom (HCC) / Cholangiokarzinom (CCA).....</b>	<b>256</b>
<b>9.4</b>	<b>Nicht alkoholische Fettlebererkrankung .....</b>	<b>258</b>
<b>9.5</b>	<b>Hämochromatose .....</b>	<b>259</b>
<b>9.6</b>	<b>M. Wilson.....</b>	<b>260</b>
<b>9.7</b>	<b>Alkohol-assoziierte Lebererkrankung / Alkoholische Steatohepatitis.....</b>	<b>261</b>
<b>9.8</b>	<b>Budd-Chiari Syndrom.....</b>	<b>262</b>
<b>9.9</b>	<b>Echinokokkosen .....</b>	<b>263</b>
<b>10</b>	<b>Leitlinie – Retransplantation im Langzeitverlauf .....</b>	<b>265</b>
<b>11</b>	<b>Leitlinie – Leberlebendspende.....</b>	<b>268</b>
<b>12</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>283</b>

## **A) Allgemeiner Teil**

### **1 Informationen zur Leitlinie**

Der Leitlinienreport dokumentiert die Erstellung der Leitlinie von August 2016 bis April 2023.

#### **1.1 Herausgeber**

#### **1.2 Federführende Fachgesellschaften**

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)  
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV)

#### **1.3 Geltungsbereich und Zweck**

Die Lebertransplantation stellt häufig eine lebensrettende Therapieoption eines akuten oder chronischen Funktionsausfalls der Leber dar und zählt nach der Niere zu den zweithäufigsten Organtransplantationen. Da hierbei nicht nur der operative Eingriff, sondern auch die lebenslange Nachsorge und mögliche Komorbiditäten abgewogen werden müssen, handelt es sich bei der Transplantationsmedizin um ein Querschnittsfach mit hoher interdisziplinärer Vernetzung, welches auf die fachliche Expertise in der Gastroenterologie und Hepatologie zurückgreift <sup>1</sup>.

Ziel der Leitlinie ist, die Diagnostik und Therapie der Lebertransplantation zu standardisieren und zu verbessern.

Darüber hinaus sollen mit der Leitlinie diagnostische und therapeutische Pitfalls sowie neue Therapieoptionen und Perspektiven dargestellt werden.

#### **1.4 Zielorientierung der Leitlinie**

Ziel der Leitlinie ist, in der internistischen, chirurgischen, gastroenterologischen, nephrologischen, ernährungsmedizinischen, pathologischen, infektiologischen, kardiologischen, anästhesiologischen, bildgebenden, psychosomatischen und psychologischen Praxis Empfehlungen zu geben, die die Versorgung der Patienten verbessern. Darüber hinaus soll die Leitlinie einen Handlungskorridor für häufige Entscheidungen liefern.

Patientenzielgruppe sind erwachsene Patienten mit Leberversagen.

#### **1.5 Versorgungsbereich**

Ambulant und stationär, internistisch, chirurgisch, gastroenterologisch, nephrologisch, ernährungsmedizinisch, pathologisch, infektiologisch, kardiologisch, anästhesiologisch, bildgebend, psychosomatisch und psychologisch.

## 1.6 Anwenderzielgruppe/Adressaten

Die Leitlinie richtet sich an alle an der Diagnostik und Therapie beteiligten Berufsgruppen (Internisten, Gastroenterologen, Chirurgen, Nephrologen, Ernährungsmedizinern, Pathologen, Infektiologen, Kardiologen, Anästhesisten, Radiologen, Psychosomatikern, Psychologen), Patientenvertretern sowie Betroffene und Angehörige. Sie dient zur Information für Pädiater und Leistungserbringer (Krankenkassen, Rentenversicherungsträger).

## 1.7 Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen

Die Leitlinie wurde federführend durch die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV) erstellt, die als Koordinierende Herrn Prof. Thomas Berg (DGVS), Leipzig, Herrn Prof. Christian Trautwein (DGVS), Aachen, Herrn Prof. Thomas Becker (DGAV), Kiel und Herrn Prof. Wolf O. Bechstein (DGAV), Frankfurt am Main, beauftragte. Methodisch verantwortlich waren Frau PD Dr. Petra Lynen Jansen und Frau Pia Lorenz, DGVS Geschäftsstelle, Berlin. Frau Dr. Monika Nothacker, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Berlin, stand zur methodischen Beratung zur Seite und moderierte als neutrale Leitlinienexpertin die Konsensuskonferenz. Herr Torsten Karge stand für das Leitlinienportal zur Verfügung und übernahm die technische Betreuung der Konsensuskonferenz.

Das Leitlinienvorhaben wurde in der Zeitschrift für Gastroenterologie ausgeschrieben und auf der Webseite der AWMF veröffentlicht, so dass weitere Fachgesellschaften/Vertreterinnen sich zur Mitarbeit melden konnten. Die für das Fachgebiet relevanten Fachgesellschaften und Patientengruppen wurden angeschrieben und um Nennung von Mandatsträgern gebeten.

## 1.8 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Fachgesellschaften

- Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV)  
*W. Bechstein (Frankfurt am Main), T. Becker (Kiel), M. Glanemann (Homburg), M. Guba\* (München), I. Klein (Würzburg), H. Lang (Mainz), S. Manekeller (Bonn), A. Mehrabi (Heidelberg), U. Neumann (Aachen), A. Pascher\* (Münster), J. Pratschke\* (Berlin), F. Rauchfuß (Jena), P. Schemmer (Graz), H. Schlitt (Regensburg), M. Schmelzle (Berlin), H. Schmidt (Essen), A. Schnitzbauer (Frankfurt am Main), W. Schöning (Berlin), D. Seehofer (Leipzig), U. Settmacher\* (Jena), M. Sterneck (Hamburg), R. Sucher (Leipzig)*
- Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V. (DGCH)  
*P. Schemmer (Graz)*
- Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. (DGEM)  
*M. Plauth (Dessau)*
- Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN)



*Gäckler (Essen), A. Kribben (Essen)*

- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)  
*R. Günther (Kiel)*
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)/ Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP)  
*H. Baba (Essen), C. Flechtenmacher (Heidelberg)*
- Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI)  
*C. Lübbert (Leipzig), O. Witzke (Essen)*
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)  
*C. Jung (Düsseldorf)*
- Deutsche Röntgengesellschaft, Gesellschaft für Medizinische Radiologie e.V. (DRG)  
*K. Ringe (Hannover), A. Schreyer (Brandenburg an der Havel)*
- Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. (DGKL)  
*T. Kaiser (Leipzig)*
- Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI)  
*T. Schürholz (Aachen), B. Sinner (Regensburg), R. von Haken (Heidelberg), M. Weigand (Heidelberg)*
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN)  
*Batra (Tübingen), D. Eser-Valeri (München)*
- Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e.V. (DGPM)  
*Y. Erim (Erlangen)*
- Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin e.V. (DKPM)  
*Y. Erim (Erlangen)*
- Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin e.V. (DGIIN)  
*V. Fuhrmann (Duisburg)*
- Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e.V. (DG-Sucht)  
*A. Batra (Tübingen)*
- Deutsche Transplantationsgesellschaft (DTG)  
*F. Braun\* (Kiel), Y. Erim (Erlangen), S. Nadalin (Tübingen), K. Staufer (Wien)*
- Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO)  
*A. Barreiros (Mainz)*
- Bundesverband der Organtransplantierten e.V. (BDO)  
*H. Wohn (Wiesbaden)*

\*Mitglieder der Ständigen Kommission Organtransplantation (StäKo) der Bundesärztekammer (BÄK)

## 1.9 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patienten

- Gastro-Liga Deutschland  
*A. Geier (Würzburg)*
- Selbsthilfe Lebertransplantierte Deutschland e.V.  
*J. Riemer (Bretzfeld)*
- Deutsche Leberhilfe  
*H. Wohn (Wiesbaden)*

Neben der Steuergruppe ([Tabelle 1](#)) wurden 13 Arbeitsgruppen (AGs) gebildet, die jeweils von zwei Leitenden geleitet wurden ([Tabelle 2](#)). In den AGs arbeiteten neben Gastroenterologen und Chirurgen Internisten, Nephrologen, Ernährungsmedizineren, Pathologen, Infektiologen, Kardiologen, Anästhesisten, Radiologen, Psychosomatikern, Psychologen und Patientenvertreter mit.

**Tabelle 1: Steuergruppe**

Name	Ort	Zuständigkeit
N. Aehling	Leipzig	DGVS
W. Bechstein	Frankfurt am Main	DGAV
T. Becker	Kiel	DGAV
T. Berg	Leipzig	DGVS
T. Bruns	Aachen	DGVS
C. Trautwein	Aachen	DGVS

**Tabelle 2: Mitglieder der Leitliniengruppe**

AG 1 A: Akutes Leberversagen	AG-Leitung	A. Canbay, Bochum (DGVS) J. Pratschke, Berlin (DGAV)
	AG-Mitglieder	N. Aehling, Leipzig (DGVS) C. Lange, München (DGVS) M. Schmelzle, Berlin (DGAV) W. Schöning, Berlin (DGAV) T. Schürholz, Aachen (DGAI) R. von Haken, Heidelberg (DGAI)
AG 1 B/C: Indikation bei Leberzirrhose und ACLF	AG-Leitung	D. Seehofer, Leipzig (DGAV) J. Trebicka, Frankfurt am Main (DGVS)
	AG-Mitglieder	S. Beckebaum, Kassel (DGVS) M. Berres, Aachen (DGVS)

		A. Geier, Würzburg (Gastro-Liga) A. Gerbes, München (DGVS) C. Jansen, Bonn (DGVS) C. Ripoll, Jena (DGVS) P. Schemmer, Graz (DGAV, DGCH)
AG 1 D/E: Spezielle Indikationen bei anderen Lebererkrankungen und sekundären hepatischen Malignomen	AG-Leitung	M. Guba, München (DGAV) T. Weismüller, Berlin (DGVS)
	AG-Mitglieder	V. Fuhrmann, Duisburg (DGIIN) I. Kabar, Münster (DGVS) A. Potthoff, Hannover (DGVS) E. Roeb, Gießen (DGVS) M. Wörns, Dortmund (DGVS)
AG 2: Kombinierte und Multiviszeral-Transplantation	AG-Leitung	F. Lammert, Hannover (DGVS) A. Pascher, Münster (DGAV)
	AG-Mitglieder	A. Gäckler, Essen (DGFN) G. Lamprecht, Rostock (DGVS) A. Mehrabi, Heidelberg (DGAV) F. Rauchfuß, Jena (DGAV)
AG 3: Evaluation zur Lebertransplantation und Patienten auf der Warteliste	AG-Leitung	F. Braun, Kiel (DTG) E. Schott, Berlin (DGVS)
	AG-Mitglieder	D. Eser-Valeri, München (DGPPN) C. Jung, Düsseldorf (DGKardiologie) T. Kaiser, Leipzig (DGKL) A. Kribben, Essen (DGFN) A. Schreyer, Brandenburg an der Havel (DRG) H. Wohn, Wiesbaden (Dt. Leberhilfe, BDO)
AG 4: Welche Untersuchungen sind bei Patienten auf der Warteliste notwendig?	AG-Leitung	M. Glanemann, Homburg (DGAV) F. Tacke, Berlin (DGVS)
	AG-Mitglieder	M. Cornberg, Hannover (DGVS) D. Eser-Valeri, München (DGPPN) R. Günther, Kiel (DGIM) H. Hinrichsen, Kiel (DGVS) A. Kribben, Essen (DGFN) R. Taubert, Hannover (DGVS)
AG 5: Transplantation	AG-Leitung	G. Kirchner, Regensburg (DGVS) S. Manekeller, Bonn (DGAV)

	AG-Mitglieder	C. Flechtenmacher, Heidelberg (DGPathologie/BDP) H. Heinzow, Trier (DGVS) B. Sinner, Regensburg (DGAI)
AG 6: Immunsuppression nach Lebertransplantation	AG-Leitung	H. Schmidt, Essen (DGAV) A. Schnitzbauer, Frankfurt am Main (DGAV)
	AG-Mitglieder	E. Jaeckel, Hannover (DGVS)
AG 7: Diagnostik und Management von postoperativen Komplikationen	AG-Leitung	C. Engelmann, Berlin (DGVS) I. Klein, Würzburg (DGAV)
	AG-Mitglieder	J. Albert, Stuttgart (DGVS) H. Baba, Essen (DGPathologie/BDP) K. Ringe, Hannover (DRG) M. Weigand, Heidelberg (DGAI)
AG 8: Nachsorge – Der Patient im Langzeitverlauf nach Transplantation	AG-Leitung	H. Schlitt, Regensburg (DGAV) M. Sterneck, Hamburg (DGAV, DGVS)
	AG-Mitglieder	T. Bruns, Aachen (DGVS) C. Lübbert, Leipzig (DGI) J. Riemer, Bretzfeld (Selbsthilfe Lebertransplantierte) C. Rupp, Heidelberg (DGVS) A. Schreyer, Brandenburg an der Havel (DRG) K. Staufer, Wien (DTG, DGVS)
AG 9: Rezidiv der Grunderkrankung – Therapie und Prophylaxe	AG-Leitung	C. Berg, Tübingen (DGVS) U. Neumann, Aachen (DGAV)
	AG-Mitglieder	H. Baba, Essen (DGPathologie/BDP) A. Batra, Tübingen (DGPPN, DG-Sucht) D. Eser-Valeri, München (DGPPN) G. Moog, Kassel (DGVS) J. Vermehren, Wiesbaden (DGVS) O. Witzke, Essen (DGI)
AG 10: Retransplantation im Langzeitverlauf	AG-Leitung	H. Lang, Mainz (DGAV) P. Strnad, Aachen (DGVS)
	AG-Mitglieder	B. Appenrodt, Köln (DGVS) M. Sterneck, Hamburg (DGAV, DGVS) R. Sucher, Leipzig (DGAV)
AG 11: Leberlebendspende	AG-Leitung	U. Settmacher, Jena (DGAV)

		M. Welker, Frankfurt/Main (DGVS)
	AG-Mitglieder	Y. Erim, Erlangen (DTG, DKPM, DGPM) S. Nadalin, Tübingen (DTG, DGAV) K. Ringe, Hannover (DRG) H. Tautenhahn, Jena (DGVS) C. Wilms, Münster (DGVS)
AG übergreifend		A. Barreiros, Mainz (DSO) M. Plauth, Dessau (DGEM)
Koordinierende		W. Bechstein, Frankfurt am Main (DGAV) T. Becker, Kiel (DGAV) T. Berg, Leipzig (DGVS) C. Trautwein, Aachen (DGVS)

## **2 Methodologisches Vorgehen**

### **2.1 Evidenzsynthese**

#### **2.1.1 Grundlagen der Methodik**

##### **2.1.1.1 Literaturrecherche und Schema der Evidenzbewertung**

Ursprünglich wurde die Leitlinie als S2k-Leitlinie geplant. Nach Gesprächen mit der AWMF und der Bundesärztekammer sollte die Erstellung einer S3-Leitlinie mit einer systematischen Recherche und einer Literaturbewertung nach der Evidenzklassifizierung des Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2011 geprüft werden (s. [Tabelle 3](#)). Jedoch ergab die systematische Recherche, dass nicht ausreichend Evidenz vorliegt, so dass nach Rücksprache mit der AWMF die Klassifizierung der Leitlinie als S2k beibehalten wurde. Die weitere Literaturrecherche erfolgte entsprechend individuell in den einzelnen Arbeitsgruppen. Die Details zur Suche der Evidenz sowie die individuelle Literaturrecherche sind im Leitlinienreport dargestellt.

**Tabelle 3: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence<sup>2</sup>**

Question	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
<b>How common is the problem?</b>	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**	Local non-random sample**	Case-series**	n/a
<b>Is this diagnostic or monitoring test accurate?</b> (Diagnosis)	Systematic review of cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards**	Case-control studies, or "poor or non-independent reference standard**"	Mechanism-based reasoning
<b>What will happen if we do not add a therapy?</b> (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomized trial*	Case-series or casecontrol studies, or poor quality prognostic cohort study**	n/a
<b>Does this intervention help?</b> (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or <i>n-of-1</i> trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
<b>What are the COMMON harms?</b> (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, <i>nof-1</i> trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect	Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms the duration of follow-up must be sufficient.)**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
<b>What are the RARE harms?</b> (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials or <i>n-of-1</i> trial	Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect			
<b>Is this (early detection) test worthwhile?</b> (Screening)	Systematic review of randomized trials	Randomized trial	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

\* Level may be graded down on the basis of study quality, imprecision, indirectness (study PICO does not match questions PICO), because of inconsistency between studies, or because the absolute effect size is very small; Level may be graded up if there is a large or very large effect size.

\*\* As always, a systematic review is generally better than an individual study.

OCEBM Levels of Evidence Working Group\*. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

\* OCEBM Table of Evidence Working Group = Jeremy Howick, Iain Chalmers (James Lind Library), Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti,

### 2.1.1.2 Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Stärke der Empfehlung ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in [Tabelle 4](#). Die Konsensusstärke wurde gemäß

[Tabelle 5](#) festgelegt.

**Tabelle 4: Schema zur Graduierung von Empfehlungen**

Beschreibung	Syntax
starke Empfehlung	soll
Empfehlung	sollte
offen	kann

**Tabelle 5: Einteilung der Konsensusstärke**

Konsens	% Zustimmung
Starker Konsens	≥ 95
Konsens	≥ 75 – 95
Mehrheitliche Zustimmung	≥ 50 – 75
Kein Konsens	< 50

### 2.1.1.3 Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

## 2.2 Externe Begutachtung und Verabschiedung

### 2.2.1 Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen

Die vollständige Leitlinie wurde durch die Vorstände aller beteiligten Fachgesellschaften begutachtet und konsentiert. Die Leitlinie stand als Konsultationsfassung für sechs Wochen vom 23. Januar 2023 bis 05. März 2023 der Fachöffentlichkeit zur Kommentierung auf der DGVS Website zur Verfügung. Über die DGVS Webseite und über den DGVS Newsletter wurde um Kommentierung gebeten. Alle Änderungsvorschläge werden im Leitlinienreport dargestellt.

Die finale Version der Leitlinie wurde durch die Vorstände aller beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet.



## 2.2.2 Redaktionelle Unabhängigkeit und Finanzierung der Leitlinie

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte redaktionell unabhängig. Die DGVS finanzierte die Nutzung des Leitlinienportals, das Kickoff-Treffen sowie alle weiteren Treffen inkl. Reisekosten und die Online-Konsensuskonferenz. Eine finanzielle Beteiligung Dritter erfolgte nicht. Mandatsträgerinnen und Experten arbeiteten ausschließlich ehrenamtlich.

## 2.2.3 Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Einklang mit dem AWMF-Regelwerk zum Umgang mit Interessenskonflikten gaben alle Teilnehmenden ihre Erklärungen auf dem entsprechenden AWMF-Formular (Formblatt 2018) ab. Die Interessenkonflikte wurden von den Koordinierenden der Leitlinie und von Frau Nothacker (AWMF) gesichtet, gemäß den AWMF-Kriterien als gering, moderat oder hoch bezüglich der individuellen Empfehlung kategorisiert. Der Vorschlag zum Management wurde zu Beginn der Konsensuskonferenz mit allen beteiligten Experten diskutiert, konsentiert und umgesetzt.

Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit und bezahlte Autoren-/oder Co-Autorenschaft wurden als geringe Interessenkonflikte gewertet und hatten keine Konsequenzen in Bezug auf die Abstimmungen. Als moderat wurden nachfolgende Interessenkonflikte eingestuft:

- Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
- Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)
- Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien: finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung vonseiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

Moderate Interessenkonflikte betrafen die in Tabelle 6 aufgeführten Produktklassen und Empfehlungen (Tabelle 6). Experten, die hiervon betroffen waren (siehe COI-Tabelle im Leitlinienreport), verpflichteten sich, sich bei den Abstimmungen zu den jeweiligen Empfehlungen zu enthalten.

Als hohe Interessenkonflikte wurden Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft) eingestuft. Hohe potentielle Interessenkonflikte mit Bezug zur Leitlinie wurden nicht identifiziert.

Im Ergebnis wurden bei 38 von 89 Experten moderate Interessenkonflikte zu unterschiedlichen Themen festgestellt, die eine Enthaltung bei der Abstimmung davon betroffener Empfehlungen zur Folge hatten. Als schützende Faktoren vor Verzerrung werden darüber hinaus die interdisziplinäre, repräsentative Zusammensetzung der Leitliniengruppe sowie die strukturierte Konsensfindung unter neutraler Moderation eingeschätzt.

**Tabelle 6: Übersicht aller Empfehlungen, bei denen moderate Interessenkonflikte vorlagen**

Produkt	Empfehlungen
Hersteller von Immunsuppressiva	Empfehlung 6.1, Statement 6.2, Empfehlung 6.3, Empfehlung 6.4, Empfehlung 6.5, Empfehlung 6.6, Empfehlung 6.7
Hersteller von antiviralen Substanzen	Empfehlung 1.1.4, Empfehlung 8.20, Empfehlung 8.22, Empfehlung 8.23, Empfehlung 8.24, Empfehlung 9.7 Empfehlung 9.8
Hersteller von Impfstoffen	Empfehlung 8.27 und nachfolgende Tabelle 8.4, Empfehlung 8.28
Hersteller von Antimykotika	Empfehlung 7.20 und nachfolgende Tabelle 7.3, Empfehlung 7.21 und nachfolgende Tabelle 7.4, Empfehlung 10.5
Hersteller von Antihypertensiva	Empfehlung 8.14
Hersteller von Lipidsenkern	Empfehlung 8.15, Empfehlung 8.18
Hersteller von Bisphosphonaten und RANKL-Antikörpern	Empfehlung 5.4, Empfehlung 8.20, Empfehlung 8.22, Empfehlung 8.23, Empfehlung 8.24, Empfehlung 9.7, Empfehlung 9.8
Hersteller von Antibiotika	Empfehlung 8.25 Empfehlung 8.26
Hersteller von therapeutischen Gallensäuren und PPAR-delta-Agonisten	Empfehlung 9.4, Empfehlung 9.5
Hersteller von Antikoagulantien	Empfehlung 9.15
Hersteller von Impfstoffen	Empfehlung 8.27 und nachfolgende Tabelle 8.4, Empfehlung 8.28
Hersteller von Antimykotika	Empfehlung 7.20 und nachfolgende Tabelle 7.3, Empfehlung 7.21 und nachfolgende Tabelle 7.4, Empfehlung 10.5

Die Interessenerklärungen aller Experten sind im Anhang des Leitlinienreports dargestellt.

## Teilnehmende der Konsensuskonferenz

**Leitlinienexperten:** Niklas Aehling (DGVS), Jörg Albert (DGVS), Beate Appenrodt (DGVS), Hideo, Andreas Baba (DGPathologie/BDP), Ana-Paula Barreiros (DSO), Anil Batra (DGPPN, DG-Sucht), Wolf Otto Bechstein (DGAV), Susanne Beckebaum (DGVS), Thomas Becker (DGAV), Christoph Berg (DGVS), Thomas Berg (DGVS), Marie-Luise Berres (DGVS), Felix Braun (DTG), Tony Bruns (DGVS), Ali E. Canbay (DGVS), Markus Cornberg (DGVS), Cornelius Engelmann (DGVS), Yesim Erim (DTG, DKPM, DGPM), Daniela Eser-Valeri (DGPPN), Christa Flechtenmacher (DGPathologie/BDP), Valentin Fuhrmann (DGIIN), Anja Gäckler (DGFN), Andreas Geier (Gastro-Liga), Alexander L. Gerbes (DGVS), Matthias Glanemann (DGAV), Markus Guba (DGAV), Rainer Günther (DGIM), Hauke Heinzow (DGVS), Holger, Hinrichsen (DGVS), Elmar Jaeckel (DGVS), Christian Jansen (DGVS), Christian Jung (DGKardiologie), Iyad Kabar (DGVS), Thorsten Kaiser (DGKL), Gabriele Kirchner (DGVS), Ingo Klein (DGAV), Andreas Kribben (DGFN), Frank Lammert (DGVS), Georg Lamprecht (DGVS), Hauke Lang (DGAV), Christian Lange (DGVS), Christoph Lübbert (DGI), Steffen Manekeller (DGAV), Arianeb Mehrabi (DGAV), Gero Moog (DGVS), Silvio Nadalin (DTG, DGAV), Ulf Neumann (DGAV), Andreas Pascher (DGAV), Mathias Plauth (DGEM), Andrej Potthoff (DGVS), Johann Pratschke (DGAV), Falk Rauchfuß (DGAV), Jutta Riemer (Selbsthilfe Lebertransplantierte), Kristina Ringe (DRG), Cristina Ripoll (DGVS), Elke Roeb (DGVS), Christian Rupp (DGVS), Peter Schemmer (DGAV, DGCH), Hans Jürgen Schlitt (DGAV), Moritz Schmelzle (DGAV), Hartmut H. Schmidt (DGAV), Andreas Anton Schnitzbauer (DGAV), Wenzel Schöning (DGAV), Eckart Schott (DGVS), Andreas G. Schreyer (DRG), Tobias Schürholz (DGAI), Daniel Seehofer (DGAV), Utz Settmacher (DGAV), Barbara Sinner (DGAI), Katharina Stauer (DTG, DGVS), Martina Sterneck (DGAV, DGVS), Pavel Strnad (DGVS), Robert Sucher (DGAV), Frank Tacke (DGVS), Richard Taubert (DGVS), Hans-Michael Tautenhahn (DGVS), Christian Trautwein (DGVS), Jonel Trebicka (DGVS), Johannes Vermehren (DGVS), Rebecca von Haken (DGAI), Markus A. Weigand (DGAI), Tobias Weismüller (DGVS), Martin-Walter Welker (DGVS), Christian Wilms (DGVS), Oliver Witzke (DGI), Hans-Peter Wohn (Dt. Leberhilfe, BDO), Marcus-Alexander Wörns (DGVS)

**Organisation und Methodik:** Monika Nothacker (AWMF), Torsten Karge (CGS-Usergroup), Lars Klug (DGVS), Pia Lorenz (DGVS)

Die Beeinflussung durch Interessenkonflikte wurde weiter auch durch die formale zweistufige Konsensbildung und durch die Erstellung der interdisziplinären Arbeitsgruppen reduziert.

## 2.3 Verbreitung und Implementierung

### 2.3.1 Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie wird neben der Zeitschrift für Gastroenterologie bei AMBOSS und auf den Homepages der DGVS ([www.dgvs.de](http://www.dgvs.de)) und der AWMF ([www.awmf.de](http://www.awmf.de)) veröffentlicht. Eine englische Übersetzung wird angestrebt.

### **2.3.2 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren**

Die Gültigkeit der Leitlinie beträgt fünf Jahre (31. Oktober 2028). Die Überarbeitung wird durch die Leitlinienbeauftragten der DGVS initiiert werden. Die Steuergruppe wird jährlich den Aktualisierungsbedarf der Leitlinie prüfen. Als Ansprechpartner steht die DGVS Geschäftsstelle (leitlinien@dgvs.de) zur Verfügung.

### **2.3.3 Unterscheidung von den im gesetzlichen Auftrag erstellten Richtlinien zur Lebertransplantation der Bundesärztekammer**

Der Aufbau der Leitlinie basiert auf rein wissenschaftlichen Erkenntnissen. Die Kompetenz zum Erlass der unmittelbar verbindlichen Richtlinien zur Organtransplantation liegt jedoch allein bei der Bundesärztekammer (§ 16 Abs. 1 TPG).

## **3 Redaktioneller Hinweis**

### **3.1 Geschlechtsneutrale Formulierung**

Ausschließlich zum Zweck der besseren Lesbarkeit wird auf die geschlechtsspezifische Schreibweise verzichtet. Alle personenbezogenen Bezeichnungen in diesem Dokument sind somit geschlechtsneutral zu verstehen.

### **3.2 Partizipative Entscheidungsfindung**

Alle Empfehlungen der Leitlinie sind als Empfehlungen zu verstehen, die im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung zwischen Ärzten und Patienten und ggf. den Angehörigen getroffen werden und umzusetzen sind.

## **4 Besonderer Hinweis**

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten oder eine Spezialistin zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der DGVS mitgeteilt werden. Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung. In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der DGVS unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

## B) Spezieller Teil

### 1 Leitlinie – Indikationen und Kontraindikationen zur Lebertransplantation

AG-Leitung	Prof. Dr. med. Ali Canbay, Bochum (DGVS)
	Prof. Dr. med. Johann Pratschke, Berlin (DGAV)
AG-Mitglieder	Dr. med. Niklas Aehling, Leipzig (DGVS)
	Prof. Dr. med. Christian Lange, München (DGVS)
	PD Dr. med. Moritz Schmelzle, Berlin (DGAV)
	Prof. Dr. med. Wenzel Schöning, Berlin (DGAV)
	Prof. Dr. med. Tobias Schürholz, Rostock (DGAI)
	Dr. med. Rebecca von Haken, Heidelberg (DGAI)

#### 1.1 Akutes Leberversagen

*Wie wird das akute Leberversagen definiert?*

##### **Definition 1.1.1.**

Das akute Leberversagen (ALV) ist ein Syndrom mit erhöhten Leberschädigungsparametern (AST, ALT), eingeschränkter Leberfunktion (Ikterus, INR>1,5) und hepatischer Enzephalopathie (HE), ohne vorher zu Grunde liegende Leberschädigung.

Eine klare Abgrenzung des ALV zum akut-auf-chronischen Leberversagen (ACLF, akute Schädigung der Leber bei vorbestehender chronischer Lebererkrankung oder Zirrhose) ist für die Therapie erforderlich.

*Starker Konsens*

*Wann sollte ein Patient mit ALV an ein Lebertransplantationszentrum überwiesen werden?*

##### **Empfehlung 1.1.2.**

Potenziell für die Transplantation geeignete Patienten mit ALV sollen umgehend an ein Transplantationszentrum überwiesen werden.

*Starke Empfehlung, Konsens*

Darüber hinaus sollte bei schwerer akuter Leberschädigung mit hohem Risiko der Entwicklung eines ALV frühzeitig und vor dem Eintreten einer HE Kontakt mit einem Transplantationszentrum aufgenommen werden.

*Empfehlung, Konsens*

### **Kommentar:**

Ein ALV kann abhängig von der Ursache und in jedem individuellen Fall extrem unterschiedlich ablaufen. Dies betrifft den zeitlichen Ablauf bzw. die Dauer, die Ausprägung der HE aber auch das Ausmaß der tatsächlichen Lebergewebsbeschädigung und damit das Letalitätsrisiko<sup>3</sup>. Bezüglich des zeitlichen Verlaufes des ALV existieren verschiedene, in Details voneinander abweichende Definitionen. Eine klinisch-prognostisch gut geeignete Definition unterscheidet das hyperakute Leberversagen (HE innerhalb von 7 Tagen nach Entwicklung des Ikterus) vom akuten Leberversagen (HE innerhalb von 8-28 Tagen nach Beginn des Ikterus) sowie das subakute Leberversagen (Beginn der HE zwischen Woche 5 und 28 nach Auftreten des Ikterus)<sup>4</sup>. Wichtig ist, dass beim hyperakuten Leberversagen auch bei höhergradiger HE noch ein Regenerationspotential besteht, wohingegen bei subakuten Leberversagen schon eine geringgradige HE eine sehr schlechte Prognose anzeigt und frühzeitig erkannt werden muss<sup>5</sup>. Insbesondere eine Verschlechterung der Gerinnungssituation (Anstieg des INR) in Kombination mit steigendem Bilirubin und fallenden Transaminasen sind dringliche Verlegungshinweise. Eine HE ist für eine Listung mit höchster Priorität nicht zwingend erforderlich. Eine exakte und zuverlässige Einschätzung der Situation ist jedoch komplex. Zur adäquaten Versorgung der Patienten, auch bei einer möglichen, plötzlichen Verschlechterung des Zustandes, ist eine intensivmedizinische, stationäre Behandlung und Anbindung an ein Lebertransplantationszentrum notwendig, da eine Lebertransplantation (LT) unter Umständen die einzige kurative Maßnahme darstellen kann.

*Welche diagnostischen Maßnahmen sollen bei potentiellen Transplantationskandidaten mit ALV durchgeführt werden?*

#### **Empfehlung 1.1.3.**

**Bei Patienten mit ALV soll eine umfassende Diagnostik hinsichtlich der Ätiologie (vgl. Tab. 1.1.1) umgehend erfolgen. Eine chronische Lebererkrankung bzw. Leberzirrhose soll zur Abgrenzung eines ACLF ausgeschlossen werden.**

*Starke Empfehlung, Konsens*

**Patienten mit ALV sollten intensivmedizinisch überwacht werden.**

*Empfehlung, Konsens*

**Diagnostik zur Identifikation einer möglichen Infektion sollte regelmäßig erfolgen.**

*Empfehlung, Konsens*

**Bei unklarer Genese des ALV kann eine Leberbiopsie erfolgen. Diese sollte je nach Erfahrung des Zentrums transjugulär oder mini-laparoskopisch erfolgen.**

*Empfehlung offen/Empfehlung, Konsens*

### **Kommentar:**

Die Diagnostik bei Patienten mit ALV, die möglicherweise eine LT erhalten sollen, sollte ein breites Spektrum an Parametern abdecken, um den Zustand so exakt wie möglich einschätzen zu können. Die

empfohlene Diagnostik ist in Tabelle 1.1.2 detailliert aufgeführt. Wichtig ist die Abklärung der Ursache des ALV, da sich diese nicht nur auf die Therapie, sondern auch auf die Prognose und damit auf die Entscheidung für oder gegen eine LT auswirkt<sup>6,7</sup>. Eine Identifikation der Ätiologie sollte nach den EASL Guidelines 2017 erfolgen<sup>8</sup>: Eine toxische Ursache, insbesondere eine medikamentös-induzierte Leberschädigung (z.B. Paracetamol), ist die häufigste Ursache für eine akute Leberinsuffizienz oder ein ALV. Bei Paracetamol-assoziierten ALV (P-ALV) ist die Prognose bei denjenigen Patienten schlechter, die Paracetamol über einen längeren Zeitraum in schädigender Menge eingenommen haben. Diese Patienten entwickeln häufiger ein Multiorganversagen, im Vergleich zu den Patienten, die Paracetamol einmalig in einer toxischen Dosis konsumierten<sup>8</sup>. Neben dem P-ALV existieren zahlreiche weitere Ursachen des ALV, deren Behandlung die Prognose günstig beeinflussen und in vielen Fällen eine Transplantation verhindern kann (Details in Tabelle 1.1.1).

Fundamental ist auch der Ausschluss einer schweren Leberfibrose oder -zirrhose, die bei akuter Dekompensation oder akut-auf-chronischem Leberversagen ein dem ALV ähnliches klinisches Bild annehmen können, sich klinisch und prognostisch jedoch signifikant vom ALV unterscheiden. Ausnahmen hiervon sind eine akute Exazerbation einer Autoimmunhepatitis, eines M. Wilson oder ein Budd-Chiari-Syndrom, bei denen eine vorbestehende (nicht-zirrhose) Leberschädigung die Diagnose eines ALV nicht ausschließen.

Eine Leberbiopsie, die je nach Zentrumsexpertise transjugulär oder mini-laparoskopisch durchgeführt werden kann, kann zum Ausschluss einer Leberzirrhose oder spezifischer, nicht mit einer Transplantation vereinbarer Ursachen eines ALV wie eine Lymphom- oder Karzinominfiltration, hilfreich sein. Die histologische Beurteilung der Regenerationsfähigkeit aus einer Leberbiopsie kann erfolgen und in Einzelfällen die Entscheidung zur Listung unterstützen, der prognostische Stellenwert ist jedoch aufgrund eines möglichen Sampling Errors noch umstritten<sup>9,10</sup>. Eine Leberbiopsie soll in keinem Fall eine mögliche Listung verzögern. Die Bestimmung von AFP kann Hinweise auf eine mögliche Regeneration geben<sup>11</sup>. Aufgrund der vorliegenden Daten kann hierzu jedoch keine generelle Empfehlung gegeben werden.

Ein weiterer essenzieller Punkt ist eine engmaschige Suche nach Infektionen, da diese signifikant zur Letalität beim ALV beitragen und insbesondere beim subakuten ALV eine häufige Ursache der Erstmanifestation der HE darstellen<sup>12</sup>. Hierzu gehören regelmäßige Gewinnung und Kultur von Blut, Sputum oder Trachealsekret, Urin aber auch Serum im Hinblick auf fungale- oder virale Infektionen.

*Welche therapeutischen Maßnahmen sollen bei potentiellen Transplantationskandidaten mit ALV durchgeführt werden?*

#### **Empfehlung 1.1.4.**

**Bei bekannter Ursache des akuten Leberversagens soll eine ursächliche Therapie erfolgen (vgl. Tab. 1.1).**

*Starke Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*



**Unabhängig von der Genese des akuten Leberversagen soll eine Therapie mit i.v. N-Acetylcystein (NAC) erfolgen, solange noch keine HE  $\geq$  III (Ausnahme bei Paracetamolintoxikation) vorliegt.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Eine Plasmapherese-Behandlung kann erwogen werden.**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

**Das Basismanagement soll bei allen Patienten mit einem GCS unter 9 eine Intubation und Analgosedierung beinhalten.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Bei drohendem Hirnödem soll bei allen Patienten auf eine ausreichende Oxygenierung sowie die Einhaltung einer Normovolämie, Normokapnie, Normoglykämie sowie Normothermie geachtet werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Eine arterielle Hypertonie sowie eine Behinderung des venösen Abstroms sollten vermieden werden. Eine invasive Hirndruckmessung kann in ausgewählten Einzelfällen erfolgen.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Bei drohendem Hirnödem kann zusätzlich eine Senkung des Ammoniakspiegels mittels kontinuierlicher Hämodialyse oder anderer geeigneter extrakorporaler Verfahren erfolgen.**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

**Eine generelle Gerinnungssubstitution soll bei Patienten ohne Blutungszeichen nicht durchgeführt werden. Ist eine Gerinnungssubstitution, (z.B. bei Blutung oder notwendiger Intervention) notwendig, soll diese differenziert erfolgen.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Eine generelle prophylaktische antibiotische oder antimykotische Behandlung sollte nicht durchgeführt werden. Die Indikation zur empirischen antiinfektiven Therapie sollte bei Zeichen einer Infektion großzügig gestellt werden, bei längerer intensivmedizinischer Betreuung kann die Therapie um eine antimykotische Komponente erweitert werden.**

*Empfehlung/Empfehlung offen, starker Konsens*

**Patienten mit ALV haben einen erhöhten Ruheumsatz und auf eine ausreichende Kalorienzufuhr (vorzugsweise enteral) soll geachtet werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Die empfohlene Therapie des ALV unterscheidet sich bei Transplantationskandidaten nicht von der generellen Therapie für ALV-Patienten. Um einen Progress des Leberversagens, insbesondere der HE,

zu detektieren sollte eine engmaschige klinische Überwachung erfolgen. Prinzipiell sollte zunächst immer die zu Grunde liegende Erkrankung therapiert werden (vgl. Tabelle 1.1.1). Hierzu verweisen wir auf die entsprechenden Leitlinien zur Behandlung der zu Grunde liegenden Erkrankung.

Die Anwendung von NAC auch bei nicht-Paracetamol induziertem ALV ist mittlerweile in zwei neueren Metaanalysen gut belegt und sollte daher frühzeitig bei Patienten mit HE  $\leq 2$  begonnen werden. Bei einer HE  $\geq 3$  zeigte sich in der Studie von Lee et al. kein Vorteil durch die Therapie mit NAC<sup>13-15</sup>. Das gängige Therapieregime ist in Tabelle 1.1.1 dargestellt. Zu berücksichtigen ist hierbei ein erhöhtes Vorkommen von Übelkeit, Erbrechen und möglichen allergischen Reaktionen. Die genannten Metaanalysen beinhalten auch Studien mit alternativen Therapieregimes mit niedrigeren Dosierungen und ähnlicher Effektivität, z.B.: 100 mg/kg KG bis zur Normalisierung des INR, allerdings bei Kindern. Eine kürzlich erschienene englische Studie applizierte NAC mit 100 mg/kg Körpergewicht über 1 h und dann 200 mg/kg Körpergewicht über 12 Stunden mit gleichbleibender Effektivität und verminderter Rate an Nebenwirkungen, wobei hier erwähnt werden muss, dass das Patientenkollektiv generell aus Patienten mit Paracetamol Überdosierung bestand und nicht nur aus Patienten mit ALV<sup>16</sup>.

Die HE ist ein essentielles Diagnosekriterium des ALV, die mit verändertem Bewusstsein bis hin zum Koma einhergeht; zusätzliche diagnostische Kriterien können Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Asterixis oder Hyperreflexie sein<sup>17</sup>. Da die Diagnose der HE klinisch erfolgt, müssen andere Ursachen der neurologischen Veränderungen (z.B. Hypoglykämie, Hyperkapnie, intrazerebrale Blutung, Krampfanfall etc.) ausgeschlossen werden. Bei Patienten mit ALV droht bei zunehmender Organdysfunktion die Entwicklung eines Hirnödems mit drohender Einklemmung des Hirnstamms und ist somit in erheblichem Maße prognoserelevant. Bei höhergradiger HE sollte daher zur Sicherung der Atemwege eine endotracheale Intubation erfolgen. Klinische Zeichen eines zunehmenden Hirnödems sind z.B. Bradykardie und Hypertonie (Cushing-Reflex), Mydriasis, Erbrechen oder Hyperventilation. Patienten mit akutem oder hyperakutem Leberversagen haben ein erhöhtes Risiko Hirndruck zu entwickeln<sup>4</sup>. Zusätzlich scheinen ein jüngeres Alter, Nierenversagen und Inotropikabedarf sowie ein persistierender Ammoniakspiegel von  $>200 \mu\text{mol/l}$  ein zusätzlicher Risikofaktor zu sein<sup>18</sup>. Die klinische Einschätzung des intrazerebralen Drucks gestaltet sich schwierig. Als Goldstandard gilt die intrakranielle Hirndruckmessung, die jedoch erhebliche Komplikationen wie intrakranielle Blutungen hervorrufen kann, und ist daher nur in ausgewählten Einzelfällen bei Patienten mit erheblichem Risiko in Zentren mit neurochirurgischer Expertise zu nutzen<sup>8, 19, 20</sup>. Als non invasive und daher indirekte Methoden kann sowohl die intrakranielle Dopplersonographie der A. cerebri media<sup>21</sup>, die erhebliche Untersucherabhängige Schwankungen aufweist, aber auch die Messung der Sauerstoffsättigung der V. jugularis interna, die indirekt bei erhöhten Werten auf eine erhöhte intrazerebrale Perfusion rückschließen lässt<sup>22</sup>.

Als therapeutische Maßnahmen kommen primär generelle Maßnahmen zur Vermeidung einer erhöhten intrakraniellen Perfusion in Frage. Hierzu zählen 30°-Oberkörperhochlagerung, Normonatri- und Normoglykämie, die Vermeidung von Fieber und Blutdruckspitzen sowie eine adäquate Sedierung<sup>23</sup>. Zur Behandlung eines kurzfristigen Anstiegs des Hirndrucks kann die Gabe von Mannitol<sup>24</sup> oder hypertoner Natriumlösungen<sup>25</sup> erwogen werden. Die Gabe von Steroiden ist nicht zu empfehlen<sup>24</sup>.

Hypothermie und Hyperventilation können den intrakraniellen Druck zwar verbessern, eine Reduktion der Letalität zumindest durch Hypothermie konnte jedoch nicht gezeigt werden<sup>26, 27</sup>. Bei drohender Herniation ist jedoch eine temporäre Hyperventilation möglich<sup>28</sup>.

Um eine weitere Risikoreduktion zu erreichen, sollte der Ammoniakspiegel gesenkt werden. Zusätzlich zur Standardtherapie (L-Ornithin-L-Aspartat, Lactulose, Rifaximin etc.) kann hier auch über extrakorporale Verfahren eine Senkung des Ammoniaks erreicht werden. Hierzu stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Neben der kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse (CVVHD)<sup>29</sup> kommen hierbei das Molecular Absorbent and Recirculating System (MARS®)<sup>30</sup>, Prometheus®<sup>31</sup>, die Single-Pass-Albumindialyse<sup>32</sup>, das ADVOS®-Verfahren<sup>33</sup>, Cytosorb®<sup>34</sup> und die Hochvolumen-Plasmapherese<sup>35</sup> in Frage. Für Alle Verfahren konnte eine Reduktion des Ammoniaks und anderer hepatischer Exkretionsprodukte nachgewiesen werden. Im Rahmen des ALV konnte jedoch nur für die Plasmapherese eine Verbesserung des Transplantationsfreien Überlebens gezeigt werden<sup>35</sup>. Somit kann die Anwendung der Plasmapherese bei Patienten mit ALV als einziges Letalitätssenkendes Verfahren empfohlen werden. Die anderen Verfahren können in individuellen Fällen bei drohender Hirnstammeinklemmung als Überbrückung bis zur Transplantation angewandt werden<sup>31, 36-39</sup>. Die Anwendung der Citrat-Antikoagulation bei extrakorporalen Verfahren im Rahmen eines Leberversagens kann sicher durchgeführt werden, wie eine neuere Metaanalyse zeigt. Hierbei muss jedoch regelmäßig eine mögliche Citratakkumulation überprüft werden<sup>40</sup>.

Obwohl eine Veränderung der plasmatischen Gerinnung zu den Diagnosekriterien des ALV gehört, sind Blutungen bei diesen Patienten mit ca. 10% eher selten. Ca. 84% dieser Blutungen sind klinisch insignifikante obere gastrointestinale Blutungen, weshalb keine generelle Substitution erfolgen soll<sup>41, 42</sup>. Vielmehr soll bei notwendiger Substitution (z.B. Blutung, Intervention) eine differenzierte Gerinnungsanalyse (z.B. Einzelfaktorenanalyse Faktor XIII, Fibrinogen oder auch mittels Thrombelastographie) erfolgen, um eine gezielte Substitution zu ermöglichen und somit den Einsatz von Gerinnungspräparaten zu minimieren<sup>43</sup>.

Patienten mit ALV sind besonders anfällig für Entwicklung von bakteriellen Infektionen, Sepsis oder eines septischen Schocks und stellen eine der häufigsten Todesursachen bei Patienten mit ALV dar<sup>12, 44</sup>. Infektionen stellen nicht nur ein erhebliches Letalitätsrisiko, sondern können unter Umständen eine Transplantation in Gänze verhindern oder das postoperative Management erheblich erschweren. Nosokomiale Infektionen und Sepsis konnten bei Patienten mit ALV in 60-80% der Fälle nachgewiesen werden<sup>12, 44</sup>. Der Zeitpunkt dieser Infektionen beträgt im Median 10 Tage nach Hospitalisierung und sie werden hauptsächlich von Gram-negativen Bakterien verursacht. Aufgrund der hoch-supportiven Therapie ist auch die Inzidenz von multiresistenten Erregern (VRE oder MRSA) vermehrt<sup>45</sup>, was bei der Wahl einer möglichen antiinfektiven Therapie beachtet werden sollte. Da aufgrund der verminderten Synthese von laborchemisch nachweisbaren Infektionsparametern (C-reaktives Protein, Procalcitonin) die Diagnose einer Infektion oftmals erschwert ist, sollte bei diesen Patienten eine engmaschige klinische Kontrolle aber auch eine regelmäßige mikrobiologische Überwachung durch regelmäßige Abnahme von Urin- und Blutkulturen erfolgen<sup>46</sup>. Eine fortschreitende HE, Fieber oder Leukozytose sind hochsuggestiv für das Vorliegen einer Infektion<sup>45</sup>. In diesen Fällen kann eine antiinfektive Therapie

auch ohne konkreten Pathogen-Nachweis sinnvoll sein. Hierbei sollte neben der Dauer der Hospitalisation auch die lokale Resistenzlage beachtet werden. Bei Patienten mit längerer Liegedauer zeigt sich der Nachweis einer fungalen Infektion in bis zu einem Drittel der Fälle, ebenso können Reaktivierungen von Viruserkrankungen (CMV, VZV) auftreten <sup>47, 48</sup>. Im Falle einer empirischen Therapie sollte daher bei Patienten mit längerer Liegedauer auch eine antifungale-Therapie in Erwägung gezogen werden. Aufgrund der verminderten Hepatotoxizität sollte diese am ehesten mit Anidulafungin erfolgen. Daten hinsichtlich einer Prophylaxe einer Pneumocystis jirovecii Pneumonie existieren nicht.

**Tabelle 1.1.1: Ursachen und mögliche Therapien des ALV.**

Ursache	Therapie	Dosis
Paracetamol	N-Acetylcystein <sup>49, 50</sup>	150 mg/kg KG über 1 h 12,5 mg/kg/h KG über weitere 4 h 6,25 mg/kg/h KG über weitere 67 h
Knollenblätterpilz	Silibinin ggf. Albumindialyse <sup>51</sup>	20-50 mg/kg KG/Tag
Akute Hepatitis B	Entecavir Tenofovir Disoproxil (TDF) Tenofovir-Alafenamid (TAF)	0,5-1 mg/Tag 245mg/Tag 25 mg/Tag
HELLP/AFLP	Entbindung/Seccio	
Autoimmunhepatitis	Prednisolon	1-2 mg i.v./kg KG/Tag
M. Wilson	Siehe Kapitel 1.3.8.1	
Medikamentös-toxisch (DILI)	ggf. Prednisolon ggf. Ursodesoxycholsäure <sup>52</sup>	1-2 mg/kg KG/Tag 15-20 mg/kg KG/Tag
Budd-Chiari-Syndrom	TIPSS, Antikoagulation	
Herpes-simplex-Hepatitis	Aciclovir	3x10 mg/kg KG/Tag i.v.
Akute HEV	ggf. Ribavirin	nach Gewicht bis zu 1200 mg/Tag
Unklare Ursache	N-Acetylcystein	150 mg/kg KG über 1 h

		<p>12,5 mg/kg KG/h über weitere 4 h</p> <p>6,25 mg/kg KG/h über weitere 67 h</p> <p>Alternativen siehe Kommentar</p>
--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Die hier empfohlenen Dosen sind Richtwerte und müssen im Einzelfall adaptiert werden.

*Welche Evaluationsuntersuchungen sollten bei ALV durchgeführt werden?*

**Empfehlung 1.1.5.**

**Die Evaluation bei ALV zur Transplantation soll multidisziplinär an einem Lebertransplantationszentrum erfolgen. Auf Grund des Zeitdrucks bei ALV kann von den üblichen Leistungsuntersuchungen abgewichen werden (vgl. Tab. 1.1.2).**

*Starke Empfehlung/Empfehlung offen, starker Konsens*

**Eine psychosoziale Evaluation soll insbesondere bei Einnahme von Substanzen in suizidaler Absicht so früh wie möglich erfolgen.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Tabelle 1.1.2: Empfohlene diagnostische Verfahren zur Listung zur Lebertransplantation bei Patienten mit ALV. Starker Konsens**

<b>Obligate Diagnostik</b>	<b>Fakultative Diagnostik</b>
<p>Laborchemische Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Blut:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Blutgasanalyse, Differentialblutbild, Elektrolyte, Blutzucker, INR, Quick, PTT, Fibrinogen GOT/ASAT, GPT/ALAT, AP, GGT, LDH, LDL, Bilirubin direkt und indirekt, Ammoniak, Laktat, Gesamteiweiß, Albumin, Cr-P, PCT, Kreatinin, Ferritin, Coeruloplasmin, <math>\alpha</math>-1-Antitrypsin, Immunglobuline, AMA, ANA, Anti-LKM, SLA, SMA</li> </ul> </li> <li>- Urin:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Urinstatus, Urin-Kupfer*</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Blut:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Thrombelastographie, GLDH, Urin-elektrolyte, AFP, Lipase, Cystatin C, Paracetamolspiegel*</li> </ul> </li> <li>- Urin:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Toxikologisches Screening</li> </ul> </li> </ul>

Weitere Blutuntersuchungen: - Virologische Diagnostik auf HAV, HBV, HCV, HEV, EBV, CMV, HSV, VZV, HIV* - Blutgruppenbestimmung	- Virologie ggf. HDV, Adenoviren
Apparative Diagnostik: - Elektrokardiogramm - Sonographie Abdomen mit Farbduplex und/oder - Kontrastmittel-CT Abdomen/Becken - Echokardiographie - cCT (ab HE III oder höher) - Röntgen-Thorax (wenn kein CT-Thorax vorhanden)	- Gastroskopie/Coloskopie - Elektroenzephalographie - Leberbiopsie
Sonstiges: - Psychosoziale Evaluation	

\* Die Befunde dieser Untersuchungen müssen zur Listung nicht zwingend vorliegen, sollten aber angefordert sein

### **Kommentar:**

Der zentrale Aspekt der Evaluation zur Lebertransplantation ist der Ausschluss von Kontraindikation einer Transplantation (Sepsis, Tumorerkrankungen, schwere Hirnschädigung/Einklemmung des Gehirns, psychiatrische Erkrankungen), wobei ein irreversibler Hirnschaden ein definitives Ausschlusskriterium darstellt. Hierzu soll bei einer höhergradigen HE zwingend ein cCT erfolgen. Die Datenlage bezüglich der notwendigen Evaluationsuntersuchungen ist dürftig und basiert daher weitestgehend auf Expertenempfehlungen.

Je nach vorhandener Zeit Stabilität des Patientenzustandes kann die Evaluation entsprechend der in Kapitel 3 gezeigten Untersuchungen ergänzt werden. Sie sollte aber zwingend folgende Punkte beinhalten:

- Eine ausführliche Anamnese, körperliche Untersuchung, Beurteilung des Ernährungsstatus<sup>1</sup>
- Psychosoziale Evaluation
- Apparative Untersuchungen zur Abschätzung des kardialen und pulmonalen Status
- Labormedizinische Untersuchungen (vgl. Tab. 1.1.2)
- Eine Bildgebung von Hals, Thorax, Abdomen und Becken zur Beurteilung der hepatischen Perfusion und Ausschluss einer malignen extrahepatischen Erkrankung
- cCT bei HE  $\geq$  2

Patienten, die anhand der Prognoseabschätzung (s.u.) für eine Lebertransplantation in Frage kommen, sollten zunächst solange das Bewusstsein von einer HE nicht beeinträchtigt ist psychosozial evaluiert werden. Bei der psychosozialen Evaluation sind im Einzelnen als Kriterien zu berücksichtigen<sup>53</sup>:

- Soziale Anamnese inkl. familiäre und Wohnsituation, soziales Netzwerk, soziale Unterstützung
- Berufliche und finanzielle Situation
- Psychosoziale Stressoren
- Aktuelles und früheres Copingverhalten inkl. Krankheitsverarbeitung
- Aktuelle Angst- und depressive Symptomatik
- Präoperative Angst
- Subjektive Krankheitstheorie
- Wissen bzgl. Krankheit und Transplantation
- Risikoeinschätzung bzgl. Transplantation
- Entscheidungsfindung bzgl. Transplantation
- Erwartungen bzgl. Outcome
- Gesundheitsverhalten (Bewegung, Gewichtskontrolle, Schlaf)

Kriterien mit besonderer Relevanz stellen dar:

- Transplantationsmotivation
- Aktuelle und frühere Adhärenz bzgl. Inanspruchnahme med. Behandlung, Medikamenteneinnahme usw.
- Substanzgebrauch (Alkohol, Tabak, andere Suchtmittel) inkl. Suchtanamnese und Suchtbehandlungen (Toxikologisches Screening)
- Aktuelle und frühere psychische Störungen und deren Behandlung
- Aktuelle und frühere Suizidalität und Suizidversuche
- Kognitiver Status inkl. Einwilligungsfähigkeit

Dem Substanzgebrauch kommt hierbei eine besondere Bedeutung bei, denn Patienten mit einer akuten alkoholischen Steatohepatitis weisen eine hohe 6-Monats-Letalität auf, sofern sie nicht auf eine Steroidtherapie ansprechen<sup>54</sup> und die Transplantationsindikation wird im Rahmen des Alkoholkonsums in Frage gestellt. Eine genauere Betrachtung zur alkoholischen Steatohepatitis wird im Kapitel 1.2.3 behandelt.

Die kardiopulmonale Evaluation sollte analog zu den in Kapitel 3 genannten Empfehlungen erfolgen (EKG, Echokardiographie, Röntgenthorax ggf. Herzkatheteruntersuchung). Eine Spirometrie muss nicht zwingend erfolgen, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Untersuchung an sich stark von der Mitarbeit des Patienten abhängig ist und dies häufig der Gesundheitszustand von Patienten mit ALV nicht zulässt.

Um in der Kürze der Zeit eine möglichst gute Diagnostik hinsichtlich extrahepatischer Tumormanifestationen oder chronischer Entzündungen zu erheben ist eine CT-Untersuchung mit

Kontrastmittel von Abdomen und Becken obligat. Je nach Befund des Röntgen-Thorax sollte diese Bildgebung um ein CT-Thorax ergänzt werden. Auch aus chirurgischer Sicht ist die Bildgebung zur OP-Planung obligat. Wie oben beschrieben sollte bei einer höhergradigen HE zusätzlich eine cCT und ein EEG erfolgen, um andere Ursachen einer Vigilanzminderung auszuschließen.

Die in Tabelle 1.1.2 beschriebenen laborchemischen und virologischen Untersuchungen dienen in erster Linie zur Identifizierung der Ursache des ALV. Wie oben beschrieben kann die Bestimmung des Ammoniaks hilfreich sein um das Risiko für ein Hirnödem einzuschätzen<sup>18</sup>. Der Wert der Leberhistologie wird im Rahmen der Transplantationsevaluation zunehmend kritisch gesehen. Das Ausmaß der Nekrose in der gewonnenen Probe bietet keinen sicheren Rückschluss auf die Prognose und das Ausmaß der Nekrose in der restlichen Leber<sup>10</sup>. Wenn, zum Ausschluss einer Leberzirrhose eine Biospie erfolgen muss, sollte diese transjugulär oder mittels Minilaparoskopie erfolgen<sup>9</sup>.

#### *Nach welchen Kriterien werden Patienten mit ALV zur Transplantation ausgewählt?*

##### **Statement 1.1.6.**

**Ein therapierefraktäres Leberversagen in Folge eines M. Wilson, einer Autoimmunhepatitis (AIH-ALV) oder eines Budd-Chiari Syndroms stellt ebenfalls eine Indikation für eine hochdringliche Lebertransplantation dar.**

*Starker Konsens*

##### **Empfehlung 1.1.7.**

**Die Indikation zur Lebertransplantation soll anhand der Dynamik des Krankheitsbildes unter Berücksichtigung von Grad der Enzephalopathie, Progredienz einer Niereninsuffizienz, Aszites oder Organgröße und unter zu Hilfenahme von Prognosescores gestellt werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Für die Prognoseabschätzung hinsichtlich des transplantationsfreien Überlebens sollte die Ätiologie des ALV berücksichtigt werden. Bei Paracetamol induziertem ALV (P-ALV) sollten die Kings-College-Kriterien Anwendung finden, während beim Nicht-Paracetamol induzierten ALV (NP-ALV) der MELD-Score herangezogen werden sollte. In beiden Fällen sollte die Dynamik der Scores in die Therapieentscheidung einfließen.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Parameter wie die Entwicklung einer Thrombopenie, das Serum-Phosphat (beim P-ALV) oder der ALFED-Score können die Beurteilung einer Transplantationsindikation unterstützen.**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

##### **Kommentar:**

Die Auswahl erfolgt letztlich auf Grund einer Risiko-Nutzen-Bewertung anhand verfügbarer klinischer Daten und Scores (z.B.: Kings College Kriterien). Wird ein bestimmter Wert eines Scores überschritten ist das Letalitätsrisiko trotz optimaler Therapie höher als das Letalitätsrisiko der Transplantation. Die einzigen etablierten und international anerkannten Scores sind die Clichy-Kriterien, die Kings College



Kriterien (KCC) und der MELD (Model for end-stage liver disease). Alle drei etablierten Scores sind nicht ideal und bedürfen einer Anpassung / Erweiterung der Parameter. Hierzu fehlt es jedoch an ausreichenden Daten bzw. Studien <sup>55-59</sup>.

Die Clichy-Kriterien wurden bei Patienten mit HBV-assoziiertem ALV entwickelt und sind prädiktiv für eine hohe Mortalität des ALV bei akuter oder reaktivierter Hepatitis B <sup>60</sup>. Für das HBV-assoziierte ALV gelten die Clichy-Kriterien daher als Kriterium für eine hochdringliche Transplantationsindikation.

Die KCC weisen in Meta-Analysen eine Sensitivität von 58-69% und eine Spezifität von 89-95% für einen letalen Verlauf des P-ALV auf <sup>55, 56, 61</sup>. Demgegenüber weist der MELD-Score insbesondere eine niedrigere Spezifität für das P-ALV auf. Beispielsweise fand eine retrospektive Studie von Patienten mit P-ALV eine Sensitivität von 60% und eine Spezifität von 69% bei einem MELD  $\geq 33$  nach Beginn der HE <sup>62</sup>. Eine Meta-Analyse zum Stellenwert des MELD zur Prädiktion eines letalen Verlaufes beim P-ALV fand zwar eine hohe Sensitivität von 80%, jedoch eine nicht ausreichende Spezifität von 53% <sup>56</sup>.

Für das NP-ALV zeigten Meta-Analysen eine Sensitivität von 58-68% und eine Spezifität von 74-82% für die KCC <sup>56</sup>. Mehrere Studien zeigten für das NP-ALV eine Überlegenheit des MELD-Scores gegenüber den KCC. Eine retrospektive Analyse erwachsener und pädiatrischer Patienten mit ALV verschiedener Ätiologien zeigte eine AUROC von 0,95 für den MELD ( $>30$ ) im Vergleich zu 0,74 für die KCC <sup>63</sup>. Eine weitere retrospektive Studie von 144 Patienten mit viral-induziertem ALV zeigte eine AUROC von 0,717 für den MELD ( $\geq 33$ ) im Vergleich zu 0,676 für die KCC <sup>64</sup>. Auch in einer deutschen Studie von Manka et al. bei 108 konsekutiven ALF mit Hauptdiagnosen kryptogen (22%) und medikamentös-toxisch-induziert (nicht Paracetamol) (22%) sowie Paracetamol-induziert (16%) zeigte sich der MELD als bester Prognoseparameter. Die Modifikation des MELD als Na-MELD respektive UKELD zeigte keine Verbesserung des prognostischen Werts in dieser Kohorte <sup>65</sup>. Metaanalytisch bestätigte sich eine relativ hohe Sensitivität von 76% und eine Spezifität von 73% des MELD bei NP-ALV <sup>56</sup>. Insgesamt ist die Dynamik des MELDs wichtiger als der absolute Wert. Zusammenfassend belegt die skizzierte Studienlage eine sehr hohe Spezifität der KCC für das P-ALV sowie eine hohe Spezifität der KCC für das NP-ALV ohne Transplantation zu versterben. Der MELD-Score weist jedoch beim NP-ALF eine höhere Sensitivität bei guter Spezifität auf und ist damit den KCC beim NP-ALV insgesamt überlegen. Da sowohl die KCC als auch der MELD-Score keine optimale Prädiktion der Notwendigkeit einer Transplantation erlauben, kann die Indikationsstellung nicht ausschließlich anhand dieser Scores erfolgen. Generell sollten die Scores engmaschig ermittelt und dynamisch angewendet werden, was die diagnostische Sensitivität und Spezifität verbessern kann

Parameter, die die Indikationsstellung zur Lebertransplantation unterstützen können, sind beispielsweise eine die Entwicklung einer Thrombopenie beim ALV <sup>66</sup> oder – beim P-ALV – ein Serum-Phosphat  $>1,2$  mmol/L an Tag 2 oder 3 nach Paracetamol-Intoxikation <sup>67</sup>. Weiterhin wurden Scores wie das AFLD Model (Ammoniak, Bilirubin, INR, HE  $>$  Grad II an Tag 1-3) <sup>68</sup> oder der ALFSG-Index (HE Grad, Bilirubin, INR, Serumphosphat, Serum-M30-Spiegel; höhere Zuverlässigkeit bei P-ALV im Vergleich zu NP-ALV) <sup>69</sup> entwickelt, deren Sensitivität und Spezifität den KCC und dem MELD

überlegen waren. Die derzeit noch unzureichende Validierung der genannten Variablen und Modelle schränken deren Anwendung jedoch ein, so dass sie lediglich als Unterstützung dienen können.

Ein sehr komplexes Outcome-Modell für P-ALV, das Parameter im zeitlichen Verlauf bewertet, erreicht für die Prognose des 30-Tage Überlebens ohne Transplantation eine AUROC von ca. 0.91 und wurde in mehreren Kohorten validiert (Parameter von Tag 1 (Alter, GCS, art. pH, art. Laktat, Krea, INR, und Vasopressoren-Notwendigkeit) und Tag 2 (INR, Laktat)). Bei Anwendung des Modells auf Patienten, die anhand der KKC für P-ALV lebertransplantiert wurden, ergab sich ein geschätztes 30-Tages Überleben von 51%. Die Autoren folgern daher, dass viele Patienten auch ohne LT mit konservativer Intensivtherapie überleben können und fordern eine Re-Evaluierung der Indikation zur LT beim P-ALV. Dieses Modell soll jedoch explizit nur als zusätzliche Entscheidungshilfe bei vorhandener klinischer Expertise (Transplantationszentrum) angewendet werden. Über eine Webseite können die Parameter von Patienten mit P-ALV eingegeben werden und die individuelle 30-Tage Überlebenschance ermittelt werden <sup>70</sup>.

**Tabelle 1.1.3: Scoring-Systeme für Schwere des akuten Leberversagens/Notwendigkeit zur Transplantation**

Kings' College-Kriterien	Paracetamol-Intoxikation	arterieller pH < 7,25 (unabhängig vom Grad der hepatischen Enzephalopathie)  ODER  2 von 3 der folgenden Kriterien und klinische Verschlechterung:  - INR > 6,5 - Kreatinin > 300 µmol/L (3,4 mg/dl) - hepatische Enzephalopathie Grad 3–4
	andere Ursachen	INR > 6,5 (unabhängig vom Grad der hepatischen Enzephalopathie)  ODER  3 der 5 folgenden Kriterien (unabhängig vom Grad der hepatischen Enzephalopathie):  - Alter < 10 oder > 40 Jahre - Ätiologie: unklar, medikamententoxisch - Intervall Ikterus bis Enzephalopathie > 7 Tage - INR > 3,5

		- Bilirubin > 300 µmol/L (17,5 mg/dl)
Clichy-Kriterien	HBV	hepatische Enzephalopathie Grad III oder IV und <ul style="list-style-type: none"> <li>- Faktor V &lt; 20 % (Alter &lt; 30 Jahre)</li> <li>oder</li> <li>- Faktor V &lt; 30 % (Alter &gt; 30 Jahre)</li> </ul>
MELD		$10 \times (0,957 \times \ln(\text{Serumkreatinin}) + 0,378 \times \ln(\text{Bilirubin}) + 1,12 \times \ln(\text{INR}) + 0,643)$

## 1.2 Indikation bei Leberzirrhose und ACLF

AG-Leitung	Prof. Dr. med. Daniel Seehofer, Leipzig (DGAV)
	Prof. Dr. med. Jonel Trebicka, Frankfurt (DGVS)
AG-Mitglieder	Prof. Dr. med. Susanne Beckebaum, Münster (DGVS)
	Dr. med. Marie-Luise Berres, München (DGVS)
	Prof. Dr. med. Andreas Geier, Würzburg (Gastro-Liga)
	Prof. Dr. med. Alexander L. Gerbes, München (DGVS)
	Dr. med. Christian Jansen, Bonn (DGVS)
	PD Dr. med. Christina Ripoll, Halle (DGVS)
	Prof. Dr. med. Tilman Sauerbruch, Bonn (Gastroliga)
	Prof. Dr. med. Peter Schemmer, Graz (DGAV, DGCH)

### 1.2.1 Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung (Leberzirrhose)

*Wann soll ein Patient mit Zirrhose in einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt und evaluiert werden?*

#### **Empfehlung 1.2.1.**

**Patienten mit einer Leberzirrhose, die generell für eine Lebertransplantation in Frage kommen, sollen spätestens in einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden, wenn entweder der MELD-Score  $\geq 15$  ist oder unabhängig vom MELD-Score, Komplikationen der Zirrhose auftreten (siehe 1.2.2 (MELD <15)).**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Bei Alkohol-assoziierten Lebererkrankungen soll geprüft werden, ob sich im Laufe einer Abstinenzperiode die Erkrankung ohne Transplantation stabilisiert. Bei sehr hohem Letalitätsrisiko ohne Transplantation kann in begründeten Einzelfällen, eine Lebertransplantation auch ohne Abstinenzperiode indiziert sein.**

*Starke Empfehlung/Empfehlung offen, starker Konsens*

**Bei schädlichem Alkoholkonsum, einer Suchterkrankung, und/oder Zweifel an der Adhärenz des Patienten sollte eine psychosoziale Evaluation an den Anfang der Evaluierung gestellt werden und bei hohem Rückfallrisiko die weitere Evaluierung nicht oder gegebenenfalls zu einem späteren Zeitpunkt fortgesetzt werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Die Empfehlung zur Vorstellung im Transplantationszentrum ist unabhängig von der Ätiologie der Leberzirrhose und dem aktuellen MELD-Score, sofern keine offensichtlichen Kontraindikationen vorliegen (vgl. 71, 0). Im Zweifelsfall sollte eine Rücksprache mit dem Transplantationszentrum erfolgen und dokumentiert werden.

Bei Eintreten von Komplikationen der Leberzirrhose kann es zu einer deutlichen Einschränkung der Lebenserwartung kommen<sup>72,73</sup>. Einige Merkmale (z.B. Sarkopenie) sind auch ohne Dekompensation mit eingeschränktem Überleben assoziiert<sup>74</sup>. Eine Erstvorstellung in einem Transplantationszentrum ist daher anzustreben, auch wenn eine Listung zum aktuellen Zeitpunkt nicht immer sinnvoll oder möglich ist. Bei dieser Erstvorstellung kann im Transplantationszentrum ein informatives Gespräch über die Lebertransplantation erfolgen und die weitere Planung im Hinblick auf eine mögliche Transplantation im Sinne eines Shared Decision-Making angestoßen werden. Je nach Progredienz und Stadium der Lebererkrankung können dann gegebenenfalls auch (erste) Evaluierungsuntersuchungen im elektiven Setting eingeleitet werden. Erfolgt keine frühzeitige Vorstellung in einem Transplantationszentrum und kommt ein gewisser Teil der Patienten erst im akut-auf-chronischen Leberversagen (ACLF) erstmalig ins Transplantationszentrum, sind die Möglichkeiten der Evaluierung, der Überprüfung der Adhärenz des Patienten und des Shared-Decision-Making ebenso einschränkt wie die Möglichkeit einer eventuellen Lebendspende-Transplantation im stabilen klinischen Zustand (vgl. 11.)<sup>75</sup>.

Auch Patienten mit einem frühen HCC in Leberzirrhose sollten entsprechend der S3-Leitlinie „Hepatozelluläres Karzinom, Diagnostik und Therapie“<sup>76</sup> in einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden. Dazu gehören unter Würdigung der in 0. genannten Kontraindikationen alle Patienten mit einem HCC in Leberzirrhose und potentiell resektablen bzw. abladierebaren Tumoren, d.h. Patienten im Stadium BCLC 0 bis B<sup>76</sup>.

Liegt eine absolute Kontraindikation (vgl. 0) zur Lebertransplantation vor, ist eine Vorstellung im Transplantationszentrum nicht erforderlich. Bei relativen Kontraindikationen kann eine Entscheidung für oder gegen eine Evaluierung nur nach persönlicher Vorstellung des Patienten im interdisziplinären Kontext an einem Transplantationszentrum getroffen werden. Besteht aus Sicht des behandelnden Arztes eine Kontraindikation, die ohne persönliche Vorstellung des Patienten im Transplantationszentrum zu bewerten ist, empfiehlt sich eine direkte Kontaktaufnahme mit dem Transplantationszentrum. Es empfiehlt sich in diesen Fällen, die Kommunikation mit dem Transplantationszentrum entsprechend zu dokumentieren, zum einen aus medizinischen Gründen, zum anderen auch zur rechtlichen Absicherung des behandelnden Arztes außerhalb eines Transplantationszentrums.

Eine Lebertransplantation sollte bei Patienten mit Leberzirrhose erwogen werden, wenn die Lebenserwartung mit Lebertransplantation höher ist, als die Lebenserwartung der vorliegenden Lebererkrankung unter adäquater konservativer Therapie ohne Transplantation. Außerdem kann eine Lebertransplantation bei Patienten erwogen werden, wenn der Patient eine unzumutbare Einschränkung der Lebensqualität hat, und die Lebensqualität durch die Transplantation deutlich

verbessert werden kann <sup>77</sup>. Die Prognose von Patienten mit Leberzirrhose wird entscheidend durch die Entwicklung einer klinischen Dekompensation und/oder eines hepatozellulären Karzinoms beeinflusst <sup>78</sup>. Die klinische Dekompensation wird durch das Auftreten von Aszites, Aszites-assoziierten Problemen (HRS, SBP), Varizenblutungen, einer HE und/oder eines Ikterus definiert <sup>78</sup>. Patienten, die eine klinische Dekompensation erlitten haben, haben eine mediane Überlebenszeit von etwa 2 Jahren. Im Vergleich haben Patienten mit Leberzirrhose und fehlender aktueller und anamnestischer Dekompensation (kompensierte Erkrankung) eine mediane Überlebenszeit von über 12 Jahren <sup>72</sup>. Daher sollte bei geeigneten Patienten mit Vorliegen einer dekompensierten Leberzirrhose die Möglichkeit einer Lebertransplantation erwogen werden.

Die verbreitete Benutzung des MELD-Scores, einer mathematischen Berechnung aus Kreatinin, INR und Bilirubin, zur Organallokation hat dazu geführt, dass der MELD Score auch als Kriterium zur Transplantationsevaluierung benutzt wird. Bei Patienten mit einem MELD Score unter 15 Punkten kann die Risiko-Nutzen-Abwägung eher zu Ungunsten der Lebertransplantation ausfallen <sup>79</sup>. Trotzdem haben manche dieser Patienten eine schlechte Prognose, die sich meist aus klinischen Komplikationen der Leberzirrhose ergibt <sup>80-83</sup>. Die Abschätzung der Prognose kann durch Verwendung des MELD-Na Scores zwar verbessert werden <sup>84</sup>, die Letalität wird in einigen Fällen jedoch weiterhin unterschätzt <sup>85</sup>. Bei Eintreten einer weiteren Komplikation (z.B HRS), führt dies rasch zu einer Verschlechterung der Prognose <sup>78</sup>. Daher sollte die Listung bei klinischer Dekompensation, auch unabhängig vom MELD-Score zumindest in Erwägung gezogen werden.

Grundsätzlich soll vorher alles unternommen werden, um eine Lebertransplantation zu verzögern oder zu verhindern. Dies beinhaltet die Behandlung der entsprechenden Grunderkrankung (z. B. antivirale Therapie oder Alkoholabstinenz) was zu einer drastischen Verbesserung der Leberfunktion und der Prognose des Patienten/der Patienten führen kann <sup>86-90</sup>. Gleiches gilt für die spezifische Therapie der einzelnen Komplikationen wie eine adäquate sekundäre Prophylaxe der Varizenblutung <sup>91</sup>, die Diuretikatherapie bei Aszites, eine adäquate Sekundärprophylaxe bei SBP und ggf. die Versorgung mit einem TIPS <sup>92-94</sup>. Mehrere dieser Maßnahmen haben Überlebensvorteile gezeigt <sup>93-96</sup>. Die adäquate Behandlung der Komplikationen sollte insbesondere bei Patienten mit mehr als einem Dekompensationsereignis die Lebertransplantationsevaluierung nicht verzögern <sup>78</sup>.

Der Adhärenz des Patienten kommt im langfristigen Verlauf nach Lebertransplantation eine wichtige Bedeutung zu <sup>97-99</sup>. Daher spielt die psychosoziale Bewertung einschließlich der Einschätzung der Adhärenz und gegebenenfalls die Krankheitseinsicht eine wichtige Rolle bei der Evaluierung zur Lebertransplantation. Im Falle einer manifesten Suchterkrankung und/oder von Zweifeln an der Adhärenz des Patienten sollte eine psychosoziale Evaluation an den Anfang der Evaluierung zur Lebertransplantation gestellt werden. Bestätigen sich die Zweifel an der Eignung des Patienten für eine Lebertransplantation, ist der Erfolg der Lebertransplantation gefährdet und eine Fortsetzung der Evaluierung nicht sinnvoll oder erst zu einem späteren Zeitpunkt anzustreben, wenn nach erneuter Evaluation eine ausreichende Adhärenz angenommen wird.

## 1.2.2 Patienten mit einem MELD < 15 Punkte

*Wann besteht bei Patienten mit einem niedrigen MELD-Score (< 15) eine Indikation zur Lebertransplantation?*

### **Empfehlung 1.2.2.**

**Bei schwerwiegenden Komplikationen der Leberzirrhose sollte auch bei einem MELD < 15 die Indikation zur Lebertransplantation geprüft werden (s. Tab. 1.2.1).**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Die Entscheidung über eine Lebertransplantation sollte bei diesen Patienten auf individueller Basis und unter Einbeziehung des Patientenwillens durch die interdisziplinäre Transplantationskonferenz getroffen werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

### **Kommentar:**

Bei niedrigem MELD Score (<15) ist der MELD Score als alleiniger Parameter für die Notwendigkeit einer Lebertransplantation nicht geeignet. Die Vorhersage des Letalitätsrisikos durch den MELD Score und damit die Priorisierung zur Lebertransplantation ist bei hohem MELD meist sehr gut. Dagegen gibt der MELD Score bei niedrigen Werten (<15 bzw. < 18) das zusätzliche Letalitätsrisiko aufgrund von Zirrhose-typischen Komplikationen nicht adäquat wieder<sup>100</sup>. Etwa bei 15-20% der Patienten wird das Letalitätsrisiko unterschätzt<sup>101</sup>. Einige Situationen sind bereits etabliert und von Eurotransplant anerkannt, die sog. standard exceptions (SE), und damit sind die Patienten (z.B. PSC, Zystenleber, HCC) anstatt des MELD mittels SE-MELD gelistet. Allerdings sind viele weitere Situation nicht abgebildet. Hierzu liegen für einzelne Komplikationen wie therapierefraktärer Aszites, schweren Enzephalopathien, eine Hyponatriämie oder einer zunehmenden Sarkopenie belastbare klinische Daten vor. Es gilt hier Patienten zu identifizieren, deren Krankheitsschwere durch den MELD Score nicht ausreichend abgebildet wird. Dies sollte durch einen entsprechenden Expertenkonsens in der interdisziplinären Transplantationskonferenz unter Abwägung der Risiken einer Lebertransplantation und unter Einbeziehung des Patientenwillens geschehen. Das Ziel ist hierbei eine Transplantation, bevor lebensbedrohliche Komplikationen der Zirrhose auftreten<sup>100</sup>.

Neben dem MELD Score wurden in der Vergangenheit verschiedene andere Scores postuliert, da der MELD Score bei niedrigen Werten die Letalität nicht zuverlässig voraussagen kann, wenn sich Komplikationen der Leberzirrhose. (noch) nicht ausreichend auf die Laborwerte auswirken. Auch wenn sich bisher keiner dieser Scores in der Praxis durchgesetzt hat, beinhalten alle Scores ähnliche Parameter. So konnte z.B. beim LIRER-Score nachgewiesen werden, dass die Berücksichtigung von Aszites, Natrium, Albumin, Bilirubin und Nierenfunktion bei niedrigem MELD (<18) besser zur Einschätzung der Letalität geeignet ist, als der alleinige MELD Score<sup>102</sup>. Es ist insgesamt unstrittig, dass neben dem MELD Score weitere Faktoren die Letalität auf der Warteliste maßgeblich beeinflussen. In einer aktuellen Arbeit wurde die Kombination verschiedener Einflussfaktoren untersucht. Es zeigte sich die beste Diskrimination unter Verwendung eines Modells, das den MELD Score (HR 1.09), das Vorhandensein einer hepatischen Enzephalopathie (HR 1.80), Alter (HR 1.02) und die Entwicklung einer Sarkopenie (HR 1.51) beinhaltet<sup>103</sup>. Weitere Modifikationsvorschläge für den

MELD-Score beinhalten die Hinzunahme der Parameter Natrium und Albumin, den sogenannten 5-Variablen MELD, um eine bessere Prädikation der Letalität auf der Warteliste zu erhalten. Die bessere Prädikation ist vor allem bei Patienten mit einem MELD-Score  $< 15$  zu verzeichnen <sup>104</sup>. Ein Zusammenhang zwischen dem Letalitätsrisiko einer Leberzirrhose bei niedrigem MELD Score ist auch für verschiedene weitere Einzelfaktoren belegt (Tabelle 1.2.1).

Eine Lebertransplantation bei niedrigem MELD-Score erfordert immer eine individuelle Entscheidung, da der Überlebensvorteil durch die Transplantation nicht in allen Fällen gegeben ist und im Hinblick auf den Gewinn an Lebensjahren nicht so deutlich ist, wie bei hohem MELD Score <sup>105</sup>. Eine initiale Analyse der UNOS Daten aus dem Jahr 2005 zeigte bei Patienten mit einem MELD-Score von  $\leq 14$  ein geringeres 1-Jahres Überleben nach Lebertransplantation als in einem Kontrollkollektiv ohne Lebertransplantation <sup>79</sup>. Allerdings konnten diese Daten bei Betrachtung eines längeren Nachsorgezeitraums nach der Lebertransplantation nicht bestätigt werden. In einer neueren Analyse des Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR)-Registers von 38 899 Patienten in den USA, die in den Jahren 2001 bis 2006 zur Lebertransplantation gelistet wurden, konnte in allen MELD-Kategorien mit zunehmendem Follow-up ein signifikanter Überlebensvorteil nachgewiesen werden. Dieser Überlebensvorteil konnte im 5-Jahres Follow-up auch bei niedrigem MELD-Score und bis hin zu einem MELD-Score von 9 nachgewiesen werden <sup>105</sup>. Nur in der MELD-Kategorie  $< 9$  konnte kein Überlebensvorteil nach Transplantation mehr nachgewiesen werden. Da es sich um Patienten handelt, die bereits zur Transplantation gelistet wurden, können diese Aussagen nicht generell auf alle Patienten übertragen werden, sondern nur auf die Subgruppe, bei denen eine entsprechende Expertenkonferenz die Indikation zur Transplantation gestellt hat.

Eine vergleichbare, aktuelle Auswertung der SRTR Daten von 74 196 erwachsenen Patienten, die zwischen 2006 und 2016 in den USA für eine alleinige Lebertransplantation gelistet wurden, ergab ebenfalls einen Überlebensvorteil von Patienten, die einen MELD-Score von  $>10$  hatten und transplantiert wurden, verglichen mit der Gruppe die nicht transplantiert wurde. Der Überlebensvorteil war umso höher, je höher der MELD Score war. Lediglich bei sehr niedrigem MELD-Score (6-10 Punkte) fand sich ein signifikant geringeres Überleben nach Lebertransplantation, verglichen mit den Patienten ohne Transplantation <sup>106</sup>.

Ein ähnliches Bild ergab sich auch bei der Auswertung von Patienten, die einer Leber-Lebendspende Transplantation in den USA zugeführt wurden (Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation Cohort). In einem Follow-up Zeitraum von 4,6 Jahren wiesen Patienten, die eine Leber-Lebendspende Transplantation erhielten eine 56% niedrigere Letalität auf (HR=0.44), als Patienten, die auf der Warteliste verblieben und ggf. eine Lebertransplantation über die Warteliste erhielten. Bei Patienten ohne HCC war der Überlebensvorteil durch die (frühzeitige) Lebendspende sowohl in der Kohorte mit niedrigem MELD ( $<15$ , HR=0,39), als auch in der Kohorte mit höherem MELD ( $\geq 15$ , HR 0,42) nachzuweisen. Der Überlebensvorteil war für alle ausgewertete MELD Kategorien (6–10, 11–14, 15–19, und  $\geq 20$ ) konstant mit einer HR von 0,38 bis 0,44 nachweisbar. In dieser Kohorte verstarben von



den Patienten, die keine Transplantation erhielten, 46% während des Follow-up von 4,6 Jahren auf der Warteliste <sup>75</sup>.

Diese und andere Daten belegen, dass auch bei niedrigem MELD Score eine Subgruppe von Patienten eindeutig von einer Lebertransplantation profitiert. Die Subgruppe wurde in diesen US-amerikanischen Auswertungen durch die Listung zur Lebertransplantation definiert. In diesen Arbeiten sind keine genaueren Angaben über die einzelnen Gründe zur Listung angegeben. Insgesamt sind jedoch viele Faktoren bekannt (siehe oben), die auch bei niedrigem MELD Score eine Erhöhung der Letalität mit sich bringen. Dazu gehört z.B. das Stadium der Zirrhose, das vom Vorhandensein und Schweregrad des Aszites und von Varizenblutungen abhängt, und insbesondere bei einem MELD Score <15 ein signifikanter Prädiktor des Letalitätsrisikos ist <sup>107</sup>.

**Tabelle 1.2.1: Indikationen zur Evaluation bei MELD ≤ 15**

Rezidivierender oder refraktärer Aszites	Refraktäre Aszitesbildung, insbesondere in Zusammenhang mit einer Hyponatriämie (< 135 mmol/l) geht zum einen mit einer reduzierten Lebensqualität, zum anderen aber auch mit einer deutlich erhöhten Letalität insbesondere bei niedrigem MELD-Score einher <sup>82, 108</sup> . Eine Analyse der OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network) Daten von 2005 bis 2007 (18.124 Patienten) konnte das zusätzliche Letalitätsrisiko innerhalb von 90 Tagen bei moderatem Aszites und/oder Hyponatriämie über das durch den reinen MELD-Score vorausgesagte Risiko herausarbeiten (HR 1,58) <sup>109</sup> .
Hepatische Enzephalopathie	Der HE scheint unabhängig vom MELD-Score eine wichtige prognostische Bedeutung zuzukommen <sup>110</sup> , sodass die Berücksichtigung der HE zusammen mit dem MELD Score sogar die Allokation von Transplantatlebern verbessern könnte. Anhand von zwei Kohorten wurde ein MELD Score plus 7 Punkte im Falle einer hepatischen Enzephalopathie als prädiktiv für die 6-Monats Letalität gefunden, während bei alleiniger Berücksichtigung des MELD-Scores fast 30% der Patienten hinsichtlich ihrer Dringlichkeit zur Lebertransplantation falsch eingeschätzt wurden <sup>83</sup> .  Es konnte insbesondere auch gezeigt werden, dass das 5 Jahres Überleben bei Patienten mit HE und einem MELD-Score von 10 bis 15 nur 44% betrug und damit geringer war als in der Vergleichsgruppe von Patienten mit einem MELD-Score von 15 oder höher aber ohne Vorhandensein einer HE (5-Jahres Überleben 65%). Noch schlechter war das Überleben bei Vorhandensein beider Faktoren, d.h. bei MELD>15

	und HE, in dieser Gruppe lebten nach 5 Jahren nur noch 16% der Patienten <sup>111</sup> .
Hyponatriämie (<135mmol/l)	Die Entwicklung einer Hyponatriämie konnte in mehreren Analysen als unabhängiger Prädiktor der Letalität auf der Warteliste nachgewiesen werden <sup>112</sup> . Der MELD Natrium Score, der neben dem MELD Score auch das Serum-Natrium berücksichtigt, hat besonders bei niedrigem MELD möglicherweise eine bessere Vorhersagekraft als der MELD-Score. So ergab eine Auswertung der OPTN-Daten, dass die Natriumkonzentration im Serum unabhängig vom MELD-Score mit der Letalität auf der Warteliste korreliert. Bei Abnahme der Serum Natrium Konzentration um eine Einheit nahm die Letalität jeweils um 5% zu, und das in einem Bereich von 125 bis 140 mmol pro Liter. Beim Vergleich mit dem alleinigen MELD Score bedeutet das eine Differenz von bis zu 13 MELD-Punkten hinsichtlich der Prädiktion der Letalität. Auch hier finden sich die Unterschiede lediglich bei Patienten mit niedrigem oder mittlerem MELD-Score, wohingegen die Unterschiede bei einem MELD-Score >30 nicht mehr relevant waren <sup>84</sup> . Trotzdem wird der MELD Natrium Score für die Allokation nur in den USA und Kanada genutzt.
Sarkopenie	Eine Leberzirrhose geht bei fast 70% der Patienten mit Malnutrition und Kachexie einher <sup>113</sup> . Eine Möglichkeit zur Objektivierung stellt die Messung der Querschnittsfläche verschiedener Muskeln auf Höhe des dritten LWK im CT oder MRT dar <sup>114</sup> . Das Vorhandensein einer Sarkopenie geht sowohl bei kompensierter und dekompenzierter Zirrhose mit einer erhöhten Letalität einher, sodass dann andere Prognosefaktoren (z.B. MELD) nur eine geringe Vorhersagekraft haben <sup>74, 115</sup> . Da bisher keine effektiven Interventionen zur Behandlung der Malnutrition bei Patienten mit Leberzirrhose bzw. bei Patienten auf der Warteliste existieren <sup>116, 117</sup> , stellt die Lebertransplantation aktuell die einzige Möglichkeit zur Umkehr dieses Prozesses dar. Patienten mit niedrigem MELD-Score und Sarkopenie erhalten jedoch wahrscheinlich keine ausreichende Priorisierung im rein MELD-basierten Allokationssystem <sup>103</sup> . Insgesamt steht für diese Parameter allerdings eine Validierung in größeren Kollektiven noch aus. Darüber hinaus muss auch die Frage der Ergebnisse nach der Transplantation beantwortet werden, da eine Malnutrition mit einem schlechteren Outcome assoziiert sein kann <sup>118</sup> .

### 1.2.3 Indikation bei akut-auf-chronischem Leberversagen (ACLF) und alkoholischer Steatohepatitis

#### **Definition 1.2.3.**

Das ACLF ist ein Syndrom, das sich bei vorbestehender chronischer Lebererkrankung/Leberzirrhose entwickelt und das durch eine akute Dekompensation (rasche Entwicklung von Aszites, Ikterus, Varizenblutung, einer akuten Episode der hepatischen Enzephalopathie) mit mindestens einem extrahepatischen Organversagen und hoher Kurzzeit-Letalität charakterisiert ist.

*Starker Konsens*

*Wann besteht bei Patienten mit ACLF die Indikation zur Vorstellung an einem Lebertransplantationszentrum sowie zur Evaluation für eine Transplantation und wann nicht mehr?*

#### **Empfehlung 1.2.4.**

Bei Patienten mit ACLF soll bei der Diagnosestellung, insbesondere bei Vorliegen von prognostisch ungünstigen Faktoren, und Fehlen von offensichtlichen Kontraindikationen zur Lebertransplantation, so schnell wie möglich mit einem Lebertransplantationszentrum Kontakt aufgenommen werden oder sie sollen an einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden.

*Starke Empfehlung, Konsens*

Patienten mit ACLF sollen so schnell wie möglich für eine Transplantation evaluiert werden, sofern keine offensichtlichen Kontraindikationen bestehen (siehe 1.2.4).

*Starke Empfehlung, Konsens*

Das Vorliegen eines ACLF Grad 3 sollte nicht als generelle Kontraindikation für eine Evaluation zur Lebertransplantation angesehen werden.

*Empfehlung, Konsens*

#### **Kommentar:**

Die akute klinische Verschlechterung der Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung definiert einen kritischen Zeitraum, sowohl für das Management als auch für die Prognose. Die Entwicklung von Aszites, Ikterus, Varizenblutung, einer akuten Episode der hepatischen Enzephalopathie und/oder akuter bakterielle Infektion definieren die AD und leiten ein neues Kapitel im klinischen Verlauf der Leberzirrhose ein. Das ACLF ist eine besondere Form der AD und ist charakterisiert durch die zusätzliche Entwicklung von Multiorgandysfunktion und hoher Letalität (28-Tage- und 3-Monats-Letalität: 32% bzw. 51%)<sup>119</sup>. Somit kann das ACLF definiert werden als Syndrom, das sich während einer Leberzirrhose entwickelt und das charakterisiert ist durch AD, Organversagen und hohe Letalität<sup>120</sup>.

Die Lebertransplantation ist sicherlich die beste Therapie für Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose. Allerdings soll bei ACLF die Anwendung einer LT sehr genau begutachtet werden. Bislang war die Evaluierung von Patienten mit ACLF zur LT, verglichen mit anderen Indikationen (z.B.

HCC), deutlich weniger häufig, weil Patienten mit ACLF eine sehr hohe Letalität nach der ACLF-Diagnose haben <sup>121</sup>. Die frühe Vorstellung in Transplantationszentren ist daher extrem wichtig. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass Patienten mit ACLF in den USA eine höhere Sterblichkeit auf der Warteliste haben als Patienten mit der höchsten Dringlichkeitsstufe (Status 1A), jedoch mit ähnlicher Letalität nach LT <sup>122</sup>. Diese Daten sprechen für eine besondere Behandlung von Patienten mit ACLF.

Derzeit gibt es weder einen Konsens oder Empfehlungen zur Priorisierung von Patienten mit ACLF zur LT, noch welche Organversagen eine Kontraindikation darstellen oder wie der Verlauf des ACLF zu bewerten ist. Obwohl es nur wenige Daten zur LT bei ACLF gibt, zeigen die vorhandenen Daten aus verschiedenen retrospektiven Analysen und prospektiven Kohortenstudien, dass Patient nach LT eine deutlich geringere 3-Monats Sterblichkeit (ca. 20%) haben als Patienten ohne LT (ca. 70%). Zudem wurden Kriterien diskutiert, bei denen eine LT nicht mehr sinnvoll erscheint. Das wird in einigen Übersichtsarbeiten und Studien mit vier oder mehr Organversagen und einem CLIF-ACLF Score > 64 Punkte sieben Tage nach der Diagnose von ACLF aufgezeigt, wobei diese Patienten eine 100% Letalität in der CANONIC Studie hatten <sup>123</sup>. In einer kleineren, retrospektiven monozentrischen Studie von Umgelter et al. wurden 13 Patienten mit ACLF Grad 3 transplantiert <sup>124</sup>. Die 90- Tage und 1 Jahres-Überlebensraten lagen hierbei mit 62% bzw. 46% deutlich unterhalb der Werte, die klassischerweise für eine Organtransplantation akzeptiert werden. Interessanterweise überlebten insbesondere die Patienten, die nur einen kurzen Intensivaufenthalt vor Transplantation vorwiesen. Auch eine weitere kleinere Studie berichtet von ungünstigen 1 Jahresüberlebensraten von 43,3% bei ACLF Grad 3 nach Transplantation <sup>125</sup>. Eine Studie an drei französischen Zentren in der retrospektiv insgesamt 37 transplantierte Patienten mit ACLF 3 eingeschlossen wurden, zeigte eine Komplikationsrate von 100% in diesem Kollektiv (51,2% bei Patienten ohne ACLF, 76,5% ACLF Grad 1 und 74,3% ACLF Grad 2) sowie eine veränderte Hospitalisierung <sup>126</sup>. Demgegenüber stehen allerdings exzellente 1 Jahres-Überlebensraten nach der Transplantation von 84% versus 7,9% der Nicht-Transplantierten. Diese Überlebensraten waren dabei vergleichbar mit denen der Kontrollpatienten (ohne ACLF 90%, ACLF Grad 1 82.3% und ACLF2 86.2%). Als Prognose limitierende Faktoren konnten dabei aktive gastrointestinale Blutungen, Kontrolle einer Sepsis für weniger als 24h, hämodynamische Instabilität, die ein Gabe von >50µg/min Norepinephrin erforderte, sowie Lungenversagen, definiert als PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 150 mmHg, identifiziert werden. Diese durchaus positiven Daten zur Lebertransplantation bei Patienten mit ACLF Grad 3 werden unterstützt durch die Ergebnisse von Thuluvath et al. <sup>127</sup>. In dieser großen, amerikanischen Multizenterstudie wurden alle erwachsenen Patienten eingeschlossen, die zwischen 2002 und 2016 innerhalb des UNOS zur Lebertransplantation gelistet wurden. 3556 Patienten erfüllten dabei bis zur Transplantation die Definition eines ACLF Grad 3. Patienten mit drei oder mehr Organversagen hatten eine 1 Jahresüberlebensrate zwischen 81 und 84%. Im Vergleich dazu hatten die entsprechenden Patienten, die ohne Transplantation auf der Warteliste verblieben eine fatale Prognose (2-8% nach 1 Monat). Als einziger unabhängiger, negativer Prognosefaktor konnten hier die Notwendigkeit einer mechanischen Ventilation identifiziert werden.

Weitere, insbesondere prospektive Studien müssen hier zeigen, inwieweit bei ACLF 3 Patienten ein Transplantfenster besteht, innerhalb dessen die Lebertransplantation eine sinnhafte Therapieoption

darstellt. Eine schnelle Entscheidungsfindung scheint insbesondere für die Patienten mit ACLF Grad 3 entscheidend. Da die Frage der Adhärenz eine wichtige Frage für die Transplantation ist, sollte hierfür eine Analyse vom sozialen Umfeld, Familienanamnese und/oder Rücksprache mit vorbehandelnden Ärzten erfolgen und eine psychosoziale Evaluation erstellt werden.

Da Infektionen einen wichtigen Trigger bei der Entstehung des ACLF darstellen, haben sich einzelne Studien mit der erfolgreichen Therapie einer bakteriellen Infektion vor LT beschäftigt. Hier zeigen sich ähnliche post-LT Überlebensraten bei allerdings verlängerter Hospitalisierung<sup>128, 129</sup>. Dies gilt ebenfalls bei kontrollierten Infektionen<sup>126, 130</sup>.

Wie bereits oben dargelegt, ist der Verlauf eines ACLF sehr heterogen. Eine tägliche Reevaluation über mindestens 3-7 Tage bis zur Stabilisierung ist daher sinnvoll. Hierzu wurde z.B. basierend auf dem Datensatz der CANONIC Studie der CLIF-C ACLF Score entwickelt, welcher den CLIF-C-OF Score mit den beiden weiteren unabhängigen Parametern Alter und Leukozytenzahl kombinierte. Dadurch wurde eine bessere Einschätzung des weiteren klinischen Verlaufes im Vergleich zu anderen Scoringssysteme wie MELD oder SOFA möglich<sup>131</sup>. Eine größere Studie von Karvellas et al konnte allerdings aktuell keine verbesserte Prädiktion bezüglich der 28-Tage und 90-Letalität für den CLIF-C ACLF im Vergleich zum MELD Score nachweisen<sup>46</sup>.

*Nach welchen Kriterien werden Patienten mit Zirrhose und ACLF zur Transplantation ausgewählt?*

#### **Empfehlung 1.2.5.**

**Patienten mit ACLF Grad 1 und 2 sollten nach Ausschluss von Kontraindikationen für eine Lebertransplantation gelistet werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Nach Diagnosestellung eines ACLF sollte eine tägliche Re-Evaluation des Patienten hinsichtlich des Vorliegens und Schweregrade eines ACLF mittels geeigneter Risiko-Scoringssysteme (z.B. CLIF-C-ACLF Score) bis zur Stabilisierung (mindestens Tag 3-7) und therapeutischen Entscheidungsfindung erfolgen.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Auch bei Patienten mit ACLF Grad 3 (oder CLIF-C ACLF-score < 64) kann eine Lebertransplantation erwogen werden.**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

**Patienten mit ACLF und mehr als drei Organversagen (Grad 3b) oder CLIF-C ACLF-score  $\geq$  64 sollten täglich re-evaluiert werden, und erst bei Rückgang der Organversagen und/oder des ACLF-Grad für eine Lebertransplantation gelistet werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Bei ARDS und/oder Laktatspiegel  $\geq$ 5mmol/l besteht eine erhöhte postoperative Letalität, so dass die Indikation zur Lebertransplantation nur in Einzelfällen gestellt werden sollte.**

*Empfehlung, starker Konsens*

### **Kommentar:**

Die Prognose des ACLF weist grundsätzliche Unterschiede zu der der Leberzirrhose auf. Das hängt auch damit zusammen, dass traditionelle Prognose-Scores wie der MELD-Score zwei Schlüsselemente beim ACLF nur ungenügend oder gar nicht erfasst; nämlich die extrahepatische Organversagen und die systemische Inflammation. Damit sind diese Scores nicht geeignet die Prognose der Patienten mit ACLF vorherzusagen. Der beste bisher verfügbare Score ist der CLIF-C ACLF-Score<sup>131</sup>. Dieser kann bis ca. 75% genau die Prognose vorhersagen.

Vor allem die Patienten mit ACLF 1 und 2 ohne Kontraindikationen würden von einer Aufnahme auf die Warteliste stark profitieren. Auch wenn diese Patienten nach 3-7 Tagen nur noch ein ACLF Grad I oder gar kein ACLF mehr aufweisen, besitzen sie dennoch ohne eine Transplantation ein 6-Monats-Sterblichkeit von ca. 47% und 38% respektive<sup>123</sup>.

In einer sehr großen (>50.000 Patienten), retrospektiven Analyse der UNOS-Datenbank wurde die Verbesserung des Überlebens bei Patienten mit ACLF nach einer Lebertransplantation gezeigt und durch verschiedene Arbeiten bestätigt<sup>120, 123, 126, 132</sup>. Zudem konnte eindeutig, vor allem für die Patienten mit ACLF 3, gezeigt werden, dass das Fenster mit einem guten Ergebnis nach Transplantation ca. 30 Tage nach Listung beträgt. Zusätzlich ist ein gutes Spenderorgan (Donor Risk Index (DRI) >1,7) mit einer guten Prognose nach Transplantation vergesellschaftet. Dagegen wurde in der prospektiven CANONIC-Studie mit mehr als 1300 Patienten gezeigt, dass die Patienten mit ACLF, die innerhalb von 28 Tage nach Diagnosestellung des ACLFs transplantiert werden ein 1-Jahres-Überleben von >80% aufweisen<sup>123</sup>.

Sundaram et al. zeigten ferner, dass die mechanische Ventilation ebenfalls ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Überleben nach Transplantation darstellt. Zusätzlich stellte die schlechtere Organqualität bei diesem Patientenkollektiv einen negativen Faktor dar<sup>121</sup>.

Die tägliche Beurteilung der Dynamik des ACLF ist von größter prognostischer Bedeutung. Insbesondere eine Verbesserung des ACLF-Grades scheint mit einer guten Prognose nach Transplantation assoziiert zu sein. Auch wenn mechanische Ventilation ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  mmHg), unkontrollierte Sepsis und Schock in vielen Studien als ungünstig beschrieben wurden und a priori als Kontraindikationen für eine Transplantation angesehen werden<sup>123, 126</sup>, ist die erfolgreiche intensivmedizinische Behandlung dieser Patienten und die Auflösung dieser Situation mit einem 1-Jahres Überleben von ca. 80% nach Transplantation vergesellschaftet. In der Studie von Artru et al wurden diese Patienten nach ca. 5-7 Tagen mit einem guten Ergebnis transplantiert. Auch in einer deutschen Studie konnte gezeigt werden, dass die Patienten, deren Zustand sich unter intensivmedizinischer Behandlung im Schnitt nach 4 Tagen deutlich besserte, ein deutlich besseres Überleben nach Transplantation zeigten<sup>133</sup>. In einer weiteren retrospektiven Analyse wurde neben dem ARDS noch als zusätzlicher eindeutiger Faktor, das Laktat, vor Transplantation als prognostisch relevant eingestuft<sup>134</sup>.

*Wann sollten Patienten mit Alkoholhepatitis an einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden?*

#### **Empfehlung 1.2.6.**

**Patienten sollten bei Entwicklung eines schweren Verlaufs einer akuten alkoholischen Steatohepatitis so schnell wie möglich an einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden bzw. es sollte eine Kontaktaufnahme erfolgen.**

*Empfehlung, Konsens*

#### **Kommentar:**

Bei der schweren Alkoholhepatitis (SAH) handelt es sich um ein klinisches Syndrom, bei dem eine akute Leberentzündung - meist auf dem Boden einer vorbestehenden Fibrose - einen Ikterus und eine akute hepatische Dekompensation verursacht<sup>135-138</sup>. Üblicherweise liegt eine Hyperbilirubinämie, moderate Transaminasenerhöhung (<400 IU/mL) und eine AST/ALT Ratio >1.5 vor. Bei 80-90% der Patienten sind histologisch die Kriterien einer alkoholischen Steatohepatitis erfüllt und bei ca. 50% der Patienten liegt bereits ein zirrhotischer Leberparenchymbau im Sinne eines ACLFs vor<sup>136, 139, 140</sup>. Bei Patienten mit Alkoholhepatitis (AH) besteht üblicherweise ein hoher Alkoholkonsum (>80 g/d) über mehr als 5 Jahre, wobei intermittierende Abstinenzphasen vorliegen können<sup>136, 139</sup>. Zwecks Abschätzung der Prognose kann die Berechnung des Diskriminationsfaktors nach Maddrey eingesetzt werden<sup>141</sup>. Ein Score-Wert >32 impliziert eine schwere SAH und ein schlechtes Outcome mit einer 1-Monats-Letalität >50% bei Vorliegen einer hepatischen Enzephalopathie<sup>142</sup>. Alternativ können andere prognostische Modelle wie z.B. der Lille Score, der Glasgow Alcoholic Hepatitis Score (GAHS) oder der Age-Bilirubin-INR-Creatinin (ABIC) Score eingesetzt werden<sup>143</sup>.

Bei den meisten Patienten, die eine SAH entwickeln, liegt keine 6-monatige Alkoholkarenz vor. Vielmehr manifestiert sich die SAH meist unter fortgesetztem oder kürzlich zurückliegendem (<60 Tage) Alkoholkonsum<sup>136, 139, 140</sup>. In begründeten Ausnahmefällen kann bei solchen Patienten unter Berücksichtigung der Dringlichkeit und Erfolgsaussicht von der 6-Monats-Regel als Voraussetzung zur Aufnahme in die Warteliste abgewichen werden.

Die 6-Monatsregel basiert nicht auf randomisiert kontrollierten Studien, sondern Expertenmeinungen. Sie wurde 1997 während eines UNOS Meetings als Listungskriterium bei äthyltoxischer Leberzirrhose etabliert<sup>143, 144</sup> und führte international in den letzten zwei Dekaden zunehmend zu kontroversen Diskussionen<sup>145-155</sup>. Durch Implementierung der 6-Monats Regel sollten unnötige Lebertransplantationen im Falle der Verbesserung der Leberfunktion unter Alkoholkarenz vermieden und das Risiko eines Alkoholorückfalls reduziert werden<sup>155</sup>. Allerdings weisen Patienten mit SAH, die auf die konventionellen medikamentösen Therapien nicht ansprechen, eine 6-Monats Letalität von etwa 70-80% auf<sup>156</sup>. Daher wurde weltweit diskutiert, dass Patienten mit therapierefraktärer SAH nach sorgfältiger psychosozialer Evaluation eine Lebertransplantation als einzige lebensrettende Behandlungsoption nicht vorenthalten werden könne. Mathurin et al. haben 2011 erstmals in einer prospektiven Studie bei besonders ausgewählten Patienten mit Steroid-refraktärer AH die Transplantation ohne spezifische Alkoholkarenzperiode evaluiert<sup>156</sup>. Diese Studie bestätigte erstmals

die hohe Effektivität und Sicherheit der Transplantation in diesem Patientenkollektiv mit einem 6-Monats-Überleben von 77% im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe mit einem Überleben von 23% ohne Transplantation. Die Rate an Alkoholrückfällen war mit 12% innerhalb von 3 Jahren nach Transplantation verhältnismäßig gering. Wesentliche Kriterien für die Auswahl der Patienten zur Transplantation waren Erstdekompensation, Einsicht in die Alkohol-assoziierte Erkrankung und ein stabiles soziales Umfeld. Louvet et al. konnten dies in einer kürzlich erschienenen Arbeit auch prospektiv bestätigen. Hier zeigte sich ein 2-Jahres-Überleben von 89,7 % bei Patienten mit Steroid-refraktärer AH ohne Abstinenzperiode im Vergleich zu 28,3% bei Patienten, die nicht für eine frühe Transplantation in Frage kamen. <sup>157</sup>.

Eine aktuelle Studie des American Consortium of Early Liver Transplantation for Alcoholic Hepatitis, an der 12 Zentren in 8 UNOS Regionen beteiligt waren, belegt nochmals eindrucksvoll die hohe Wirksamkeit der raschen Transplantation bei dieser Patientengruppe mit 1- und 3-Jahresüberlebensraten von 94% bzw. 84%, während ohne Transplantation 70% aller Patienten innerhalb von 6 Monaten verstarben. Die Rückfallquote hinsichtlich jeglichen Alkoholkonsums lag dabei bei 10% im 1. Jahr und 17% im 3. Jahr nach Transplantation. In der multivariaten Analyse zeigte sich lediglich ein jüngerer Alter als unabhängiger Risikofaktor für ein erhöhtes Rückfallrisiko <sup>158</sup>.

Abweichend vom deutschen Vorgehen werden bzgl. des Alkoholkonsums seitens US-amerikanischer Transplantationszentren auf das jeweilige Transplantationsprogramm zugeschnittene Vorgaben praktiziert. Gemäß einer kürzlich publizierten Umfrage von Zhu et al. war bei 43% der teilnehmenden US-amerikanischen Lebertransplantationszentren eine Abstinenzperiode unterschiedlicher Dauer bzw. bei nur 26% eine Abstinenzphase von 6 Monaten ein Leistungskriterium <sup>159</sup>. Nach Revision der Empfehlungen der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) im Jahre 2013 und der daraus resultierenden "Lockerung" des Abstinenzkriteriums <sup>160</sup> sowie Rückgang der Indikationen bei HCV-assoziierten Lebererkrankungen wurden in einzelnen Ländern Patienten mit äthyltoxischer Lebererkrankung in zunehmender Anzahl im Transplantationssetting berücksichtigt <sup>161, 162</sup>. Entsprechend zeigte sich in einer retrospektiven UNOS-Datenanalyse unter Einschluss von 74.216 Lebertransplantations-Rezipienten, dass der Anteil an Patienten, die aufgrund einer alkoholinduzierten Lebererkrankung transplantiert wurde, zwischen 2002 und 2012 stabil war, während der Anteil zwischen 2013 und 2015 von 12,4% auf 16,5% kontinuierlich angestiegen war <sup>162</sup>. In der Subgruppe der Patienten mit AH-induzierter Lebererkrankung war ein 1,4-facher Anstieg der Transplantationszahlen zu verzeichnen.

Die Angaben zum Abstinenzverhalten der Patienten mit SAH nach Transplantation variieren in der Literatur erheblich <sup>163</sup>; dieses kann u.a. durch die fehlende Standardisierung des Abstinenzmonitorings und durch unterschiedliche Follow-up Zeiträume nach Transplantation bedingt sein. Lee et al. publizierten Daten aus einer retrospektiven multizentrischen Analyse mit Einschluss von 147 Patienten, die zwischen 2006 und 2017 transplantiert wurden und eine mediane Prätransplant-Abstinenzzeit von nur 55 Tagen aufwiesen <sup>164</sup>. Die kumulative Inzidenz eines gelegentlichen oder dauerhaften Alkoholkonsums betrug nach 3 Jahren 34% (95% CI, 25%-44%) bzw. 17% (95% CI, 10%-27%). In einer US-amerikanischen Kohorte lebertransplantierter Patienten (n=46) mit SAH, die kein



Therapieansprechen auf Steroide aufwiesen und zwischen Oktober 2012 und Juli 2017 transplantiert wurden, zeigten sich nach einem medianen Follow-up von 532 Tagen vergleichbare Alkohol-Rückfallraten wie bei den Kontrollen (n=34) mit Alkoholzirrhose und 6-monatiger Alkoholkarenz <sup>165</sup>.

*Unter welchen Voraussetzungen können Patienten mit Alkoholhepatitis für eine Lebertransplantation gelistet werden?*

#### **Empfehlung 1.2.7.**

**Geeignete Patienten mit akut auf chronischem Leberversagen (ACLF) aufgrund einer schweren Alkoholhepatitis (SAH), die ein therapierefraktäres Leberversagen entwickeln, sollten für eine Lebertransplantation evaluiert werden.**

*Empfehlung, Konsens*

**Die frühe Listung zur Lebertransplantation kann nach einem sorgfältigen interdisziplinären Evaluationsprozess für Einzelfälle, die nicht auf die medizinische Behandlung ansprechen, erfolgen.**

*Empfehlung offen, Konsens*

#### **Kommentar:**

Patienten mit schwerer Alkoholhepatitis und zugrundeliegender Alkohol-assoziiertes Leberzirrhose im Sinne eines "akut auf chronischen" Leberversagens können bei Vorliegen einer 6-monatigen Alkoholkarenz für eine Lebertransplantation gelistet werden <sup>71</sup>.

Das Vorgehen bei einer Alkoholkarenz von weniger als 6 Monaten stimmt mit den Richtlinien der Bundesärztekammer in der aktuellen Version überein <sup>71</sup>. Dabei kann in begründeten Ausnahmefällen (nicht-Ansprechen auf Steroide, Entwicklung, Fortschreiten oder Persistenz eines ACLF) die Transplantationskonferenz unter Berücksichtigung der Dringlichkeit und Erfolgsaussicht von der 6-Monats-Abstinenzregel als Voraussetzung zur Aufnahme in die Warteliste abweichen <sup>71</sup>.

Der Patient muss dabei seitens des Transplantationszentrums der Vermittlungsstelle (Eurotransplant) gemeldet werden und erhält bis zur endgültigen Entscheidung den Status "Nicht-transplantabel (NT)". Die Vermittlungsstelle führt unverzüglich nach Meldung des Patienten ein Auditverfahren durch, bei dem drei in der Lebertransplantation erfahrene Ärzte unabhängig voneinander eine gutachterliche Stellungnahme abgeben. Der Antrag auf Abweichung von der 6-Monats-Regel gilt als bewilligt, wenn alle drei Gutachter der Sachverständigengruppe ein positives Votum abgegeben haben. Die endgültige Entscheidung und Verantwortung für die aktive Listung des Patienten obliegt aber grundsätzlich unabhängig davon dem Transplantationszentrum.

Zur Beurteilung der Dringlichkeit einer Lebertransplantation bei SAH wird von vielen Autoren das Lille-Modell empfohlen. Dieser Algorithmus ermöglicht es, Patienten zu identifizieren, die trotz konservativer Therapie ein Letalitätsrisiko von 70 bis 80% innerhalb der geforderten Abstinenzperiode von 6 Monaten haben <sup>54</sup>.

Erste Serien zur Lebertransplantation bei SAH konnten belegen, dass bei strikter Patientenselektion das Überleben durch eine frühe Transplantation signifikant verbessert werden kann und das Rückfallrisiko bei adäquater Patientenselektion niedrig ist <sup>156</sup>.

Geeignete Patienten wurden neben der medizinischen Einschätzung der Erfolgsaussicht, durch eine günstige psychosoziale Umgebung und günstige Prognose aus suchtmmedizinischer, psychologischer und psychiatrischer Sicht definiert. Die konkreten Anforderungen für die psychosoziale und suchtmmedizinische Eignung in der französischen Pilotserie beinhalteten außerdem:

- erste Episode der alkoholischen Hepatitis
- Konsens des gesamten Behandlungsteams
- keine schweren Co-Morbiditäten
- soziale Integration und supportiver familiärer Hintergrund

Die guten Ergebnisse der französischen Serie konnten auch in zwei amerikanischen Studien bestätigt werden <sup>137, 166</sup>. Dabei lag in allen drei genannten Studien die Rückfallrate nicht höher als bei einer Lebertransplantation aufgrund einer alkoholischen Zirrhose mit vorheriger Einhaltung einer 6-monatigen Abstinenzperiode.

Aufgrund dieser Datenlage wurden Expertenempfehlungen auch in anderen Ländern dahingehend modifiziert, dass eine Lebertransplantation in ausgewählten Fällen bei Erstmanifestation einer therapierefraktären alkoholischen Hepatitis indiziert sein kann <sup>142, 167, 168</sup>. Eine neuere prospektive Arbeit der Gruppe um Louvet und Mathurin bestätigte, dass Patienten nach einer frühen Lebertransplantation bei einer therapierefraktären alkoholischen Hepatitis eine ähnliche Alkohol-Rückfallrate zeigten als die Patienten, die nach einer Abstinenzperiode von 6 Monaten transplantiert wurden <sup>157</sup>.

In den aktuellen Empfehlungen der European Association for the Study of the Liver (EASL) <sup>77, 169</sup>, der AASLD und der American Society of Transplantation (AST) <sup>170</sup> wird seitens der Fachgesellschaften sowie der UNOS die 6-monatige Alkoholkarenz nicht mehr als determinierender Faktor bzw. definitives Listungskriterium herangezogen. Vielmehr soll die Rückfallwahrscheinlichkeit nicht über einen einzelnen Parameter, sondern über die Berücksichtigung verschiedener prädiktiver Faktoren <sup>160, 171, 172</sup> und Alkohol-Rückfall Risiko Scores (Hopkins Psychosocial Scale (HPSS), High Risk Alcohol Relapse (HRAR) Score) verlässlicher beurteilt werden <sup>166</sup>. Prädiktive Faktoren, die berücksichtigt werden, inkludieren den Schweregrad alkoholbezogener und weiterer substanzbezogener Störungen, psychische Komorbiditäten, die soziale und familiäre Unterstützung sowie das Adhärenzverhalten.

*Welche speziellen diagnostischen Maßnahmen sollen bei potentiellen Transplantationskandidaten mit ACLF durchgeführt werden?*

#### **Empfehlung 1.2.8.**

**Aufgrund der Dynamik des Krankheitsbildes kann eine reduzierte Evaluationsdiagnostik analog zur Listung beim akuten Leberversagen durchgeführt werden (vgl. Kapitel 1.1).**

**Empfehlung offen, starker Konsens****Kommentar:**

Um das Organversagen ACLF-spezifisch zu definieren wurde der Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure (CLIF-SOFA) score und der vereinfachte Chronic Liver Failure-Organ Failure Assessment (CLIF-OF) score entwickelt (Tab. 1.2.2).

**Tab. 1.2.2: Tabellarische Darstellung des CLIF-OF Scores. Die grau hinterlegten Felder definieren ein Organversagen. Abkürzungen: FIO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>-Fraktion; INR, international normalized ratio; MAD, mittlerer arterieller Druck; PaO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>-Partialdruck; SpO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>-Sättigung. St**

Organ	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
<b>Leber</b>	Bilirubin < 6 mg/dL	6 ≤ Bilirubin ≤ 12 mg/dL	Bilirubin > 12 mg/dL
<b>Niere</b>	Kreatinin < 2 mg/dL	2 ≤ Kreatinin < 3.5 mg/dL	Kreatinin ≥ 3.5 mg/dL oder Nierenersatzverfahren
<b>Hepatische Enzephalopathie</b>	Grad 0	Grad 1–2	Grad 3-4
<b>Koagulation</b>	INR < 2.0	2.0 ≤ INR < 2.5	INR ≥ 2.5
<b>Zirkulation</b>	MAD ≥ 70 mm Hg	MAD < 70 mm Hg	Vasopressoren
<b>Lunge: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b>	> 300 mmHg	≤ 300 – > 200 mmHg	≤ 200 mmHg
<b>oder</b>			
<b>SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b>	> 357 mmHg	> 214 – ≤ 357 mmHg	≤ 214 mmHg

In diesen Scores sind sechs verschiedene Arten von Organversagen abgebildet: Leber, Nieren, Koagulation, Gehirn, Lunge und Kreislauf. Ein Drittel der Patienten mit einer AD haben bereits oder entwickeln eine ACLF während des gleichen stationären Aufenthaltes. Beide Scores zeigen einen vergleichbaren prädiktiven Wert wie der MELD score, erfassen jedoch viel spezifischer die

Organversagen und dienen der Einteilung des ACLF in Grade (Tab. 1.2.3). In diesem Zusammenhang wird noch einmal betont wie wichtig die Nierenfunktionstörung ist. Auch die hepatische Enzephalopathie (zerebrales Versagen), welche nicht im MELD erfasst wird, spielt eine wichtige Rolle für das Überleben der Patienten.

**Tab. 1.2.3.: Einteilung des akut auf chronischen Leberversagen (ACLF) und die entsprechende 28-Tages Letalität nach <sup>119</sup> Starker Konsens**

Grade der ACLF	Klinische Charakteristika	28-Tage Letalität
Kein ACLF	Kein Organversagen, oder einzelnes nicht-renales Organversagen, Kreatinin < 1.5 mg/dl, kein HE	4,4%
ACLF Grad 1a	Nierenversagen (Kreatinin $\geq$ 2mg/dl)	18,6%
ACLF Grad 1b	einzelnes nicht-renales Organversagen plus Kreatinin 1.5-1.9 mg/dl, und/oder HE I/II	27,7%
ACLF Grad 2	2 Organversagen	32%
ACLF Grad 3a	3 Organversagen	68%
ACLF Grad 3b	> 3 Organversagen	88,9%

Aufgrund der sehr hohen Letalität im Vergleich zu anderen Grunderkrankungen wurde bis vor einiger Zeit bei Patienten mit einer dekompensierten Leberzirrhose die Indikation zur Intensivtherapie eher zurückhaltend gestellt. In den letzten Jahrzehnten konnte durch die verbesserte Behandlung der Komplikationen das Überleben dieser Patienten auf der Intensivstation sukzessive verbessert werden. Auch bei einer hohen Letalität sollten diese Patienten, vor allem bei der Möglichkeit einer Lebertransplantation, großzügig auf eine Intensivstation verlegt werden. Somit ist die Diagnose einer Leberzirrhose kein Grund mehr intensivmedizinische Maßnahmen nicht zu empfehlen.

Die Prävalenz von Infektionen ist in dieser Patientengruppe sehr hoch, und häufig ist die Infektion das präzipitierende Ereignis, welches ein ACLF auslöst und die unkontrollierte bakterielle Infektion wäre eine Kontraindikation für die Transplantation. Vor allem multiresistente Erreger scheinen in 20-40% der nosokomialen Infektionen und in 15% der nicht-nosokomialen Infektion bei dieser Patientengruppe beteiligt zu sein. Deshalb soll gezielt danach gefahndet werden <sup>173</sup>.

Das Vorliegen eines ARDS wurde in vielen Studien als Ausschlusskriterium für die LT diskutiert <sup>123, 126</sup>, allerdings gibt es bis auf eine retrospektive Studie von Michard et al. noch keine Evidenz, dass es wirklich mit einem schlechteren Überleben nach Transplantation assoziiert war <sup>134</sup>. Diese Studie konnte zeigen, dass das Vorliegen eines moderaten ARDS (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>Ratio<200) und zusätzlich eines Laktatwert  $\geq 5$ mmol/l vor einer möglichen Lebertransplantation ein 1-Jahres-Überleben von nur 33% bedingt.

*Welche speziellen therapeutischen Maßnahmen sollen bei potentiellen Transplantationskandidaten mit ACLF durchgeführt werden?*

#### **Empfehlung 1.2.9.**

**Bei potentiellen Transplantationskandidaten mit ACLF sollte eine Therapie der Auslöser des ACLF (z.B. bakterielle Infektion, Hepatitis B-Superinfektion, etc.), des Organversagens sowie begleitender Komplikationen erfolgen.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Wird eine Infektion als Auslöser eines ACLF vermutet, sollten eine frühzeitige mikrobiologische Diagnostik und empirische antimikrobielle Therapie erfolgen.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Eine Substitution mit Frischplasma oder Thrombozytenkonzentraten sollte bei fehlenden Blutungsstigmata nicht erfolgen.**

*Empfehlung, Konsens*

#### **Kommentar:**

In den letzten Jahrzehnten ist durch die verbesserte Behandlung der Komplikationen das Überleben der Zirrhosepatienten auf der Intensivstation sukzessive gestiegen. Auch bei einer hohen Letalität sollten diese Patienten, vor allem bei der Möglichkeit einer Lebertransplantation, großzügig auf eine Intensivstation verlegt werden. Damit stellt die Diagnose einer Leberzirrhose keine Kontraindikation zu intensivmedizinischen Maßnahmen mehr dar <sup>174</sup>.

Patienten mit einer dekompensierten Leberzirrhose haben sehr häufig eine hyperdynamische Zirkulationsstörung mit erhöhtem Herzzeitvolumen, erniedrigtem systemischen und splanchnischen Gefäßwiderstand. Bei Patienten mit ACLF und zirkulatorischem Versagen wäre eine differenzierte Katecholamin- und Volumentherapie wünschenswert. Bei diesen Patienten ist allerdings die hämodynamische Erfassung durch die hyperdynamische Zirkulation und das Missverhältnis zwischen splanchnische und systemische Blutvolumen erschwert. Trotzdem wird empfohlen systematisch

arterielle und zentralvenöse Zugänge zu legen. Minimal-invasive Erfassung der Hämodynamik durch die Methode der Stroke Volume Variation (SVV) und Pulse Pressure Variation (PPV) scheinen jedoch für diese Patienten nicht geeignet. Auch indirekte Marker der Gewebeoxygenierung (z.B. Laktat) sollten mit Vorsicht interpretiert werden, und die Veränderung dieser Werte sind wichtiger als die Absolutwerte. Bei Leberzirrhose sollte der mittlere arterielle Blutdruck (MAP)-Zielwert 60mmHg betragen und der Ziel-Hb eher bei 7-9 g/dl liegen. Hinsichtlich der Volumentherapie besteht bei Leberzirrhose die Option der Anwendung von Kristalloiden (10-20ml/kg Körpergewicht). In letzter Zeit wird die Substitution mit Albumin aufgrund verschiedener positiver Effekte empfohlen, die unabhängig vom kolloidosmotischen Effekt sind. Im Allgemeinen kann die Albumin-Gabe bei Infektionen die Nierenfunktionsstörung verbessern und bei SBP sogar das Überleben. Unter den Vasokonstriktoren ist sicherlich Noradrenalin die erste Wahl, gefolgt von Vasopressin und Terlipressin. Eine Nebenniereninsuffizienz kann mit dem Vorliegen der Leberzirrhose an sich assoziiert sein und nicht nur mit der Entwicklung der ACLF, und ähnlich wie bei den nicht-zirrhosischen Patienten ist die Gabe von Hydrokortison umstritten. Trotzdem wird sie bei septischem Schock und steigendem Vasopressorenbedarf empfohlen <sup>174</sup>.

Ein Akutes Nierenversagen (AKI) kommt häufig bei Patienten mit ACLF vor. Ein AKI ist definiert als ein Anstieg des Kreatinins um mehr als 0,3 mg in 48 Stunden oder alternativ um mehr als 50%. Obwohl das Urinvolumen nicht in die Definition mit einfließt, scheint es ein wichtiger prädiktiver Marker zu sein. Deshalb sollte Oligurie oder Anurie unabhängig vom Kreatininwert als AKI interpretiert werden. Nach dem Absetzen von Diuretika und Nephrotoxischen Substanzen, sollte eine Plasmaexpansion erfolgen. Auch das Fehlen der Antwort auf die Plasmaexpansion macht die Unterscheidung zwischen der akuten Tubulusnekrose (ATN) und dem HRS nicht leicht. Vielleicht können die neulich beschriebenen Biomarker (NGAL, Cystatin C, etc.) im Blut und Urin, als auch das routinemäßig durchgeführtes Urinsediment ein AKI früher diagnostizieren und ggf. dabei helfen zwischen der ATN und dem HRS zu differenzieren. Die Therapie des HRS sollte entsprechend der bestehenden Leitlinien (Octreotide/Midodrin oder Terlipressin mit Albumin) erfolgen und vor allem frühzeitig begonnen werden, da der anfängliche Kreatinin-Wert für das Ansprechen ein Prädiktor ist. Nierenersatzverfahren sollten bei Hyperkaliämie, Hyponatriämie, Azidose und Hypervolämie diskutiert werden. Die kontinuierlichen Verfahren könnten durch die geringere Belastung der Hämodynamik und dem langsameren Anstieg des Serumnatriums bei diesen Patienten geeigneter sein <sup>174</sup>.

Bei der hohen Prävalenz von Infektionen in dieser Patientengruppe sollten Breitspektrum Antibiotika frühzeitig eingesetzt werden, und nach Isolierung der Erreger auf Antibiotikogram-gerechte Therapien umgestellt werden. Vor allem bei Varizenblutungen ist die frühe Antibiotikaphylaxe indiziert, da das Überleben der Patienten dadurch verbessert wird. Ähnlich ist die prophylaktische, therapeutische und sekundär-prophylaktische Antibiotika-Gabe bei Patienten mit refraktärem Aszites und hohem Risiko eine SBP zu entwickeln oder mit stattgehabter SBP in der S2k-Leitlinie Komplikationen der Leberzirrhose <sup>175</sup> empfohlen. Auch Pilzinfektionen sind häufig bei diesen Patienten und sollten bei positiver Blutkultur oder septischen Patienten ohne Besserung nach 48 Stunden Breitbandantibiotika mit Echinocandinen behandelt werden <sup>174</sup>.

Bei einer schweren HE-Episode sollte das Ziel das Vorbeugen der Aspiration sein. Eine Magensonde sollte frühzeitig gelegt werden. Sedativa sollten vermieden werden. Laktulose mit oder ohne Rifaximin, sowie vor allem auf der Intensivstation Polyethylenglykol oral oder L-Ornithin-L-Aspartat i.v. sollten gegeben werden. Der Effekt von Rifaximin ist in diesem Setting nicht untersucht worden, sollte aber in der Sekundärprophylaxe gegeben werden. Die Intubation und mechanische Ventilation sollten in Abhängigkeit der klinischen Situation erfolgen.

Im Rahmen des ACLF ergibt sich aus einem erhöhten INR kein Hinweis auf eine erhöhte Blutungsneigung. Es besteht vielmehr eine Hyperkoagulabilität. Deshalb ist die systematische Gerinnungsoptimierung mit Einzelfaktoren nur bei Nachweis von spontanen Blutungen notwendig <sup>174</sup>.

Studien zu extrakorporalen Leberersatzverfahren werden in verschiedenen Leitlinien (EASL und AASLD) als Negativ-Studien deklariert, allerdings wurden verschiedenen Aspekte nicht berücksichtigt. Zum einen sind diese Studien als endgültige Therapien und nicht zur Überbrückung bis zur LT konzipiert. Dies wurde in der Relief-Studie sehr deutlich, insbesondere war die Anzahl der Sitzungen bis zur LT gering <sup>176</sup>. Zum anderen konnte kürzlich gezeigt werden, dass z.B. die MARS-Therapie vor allem bei ACLF 2 und 3 Patienten mit einem verbesserten Überleben vergesellschaftet war <sup>177</sup>. Weitere Daten weisen auf die Notwendigkeit einer Mindestanzahl von Behandlungen hin, um die Überbrückung zur LT zu gewährleisten <sup>178</sup>. Auch eine Metaanalyse konnte zeigen, dass die bis dato publizierten Studien auf ein verbessertes Überleben bei ACLF hindeuten <sup>179</sup>. Deshalb können extrakorporale Leberunterstützungsverfahren und insbesondere eine Plasmapherese bei Patienten mit einem ACLF als Überbrückung zur Transplantation erwogen werden.

Gute Ergebnisse konnten ebenfalls in Asien mit Lebendspendern für Patienten mit ACLF erreicht werden <sup>180, 181</sup>. Diese Studien zeigten ein ähnliches Ergebnis des Erfolgs der Lebertransplantation wie die Europäischen Kohortenstudien mit Organen von nicht-Lebendspendern.

## 1.2.4 Kontraindikationen

*In welchen Situationen ist eine Lebertransplantation kontraindiziert?*

### Prognose

#### **Empfehlung 1.2.10.**

**Eine Lebertransplantation soll nicht erfolgen, wenn die Überlebenswahrscheinlichkeit und/oder die Lebensqualität mit einer Lebertransplantation geringer sind als ohne eine Lebertransplantation.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Eine Lebertransplantation ist kontraindiziert, wenn ein langfristiges Überleben, eine langfristig ausreichende Transplantatfunktion oder eine verbesserte Lebensqualität mit der Lebertransplantation nicht erreicht werden können. Hierzu gehören Konstellationen wie a) der Patient wird sicherlich vor oder trotz erfolgter Lebertransplantation kurzfristig versterben, b) der Patient hat kein langfristiges Überleben (z. B. durch ein rasches Tumorrezidiv nach erfolgter Lebertransplantation bei einem hepatozellulären Karzinom außerhalb der akzeptierten Kriterien), c) der Patient wird nach erfolgter Lebertransplantation dauerhaft intensivpflichtig oder auf stationäre Behandlung angewiesen bleiben oder d) der Patient wird dauerhaft eine sehr niedrige Lebensqualität aufweisen <sup>182</sup>.

### Infektionen / Infektionsfokus

#### **Empfehlung 1.2.11.**

**Eine unkontrollierte extrahepatische bzw. eine sich erfahrungsgemäß durch Immunsuppression verschlimmernde Infektion, die nicht durch die Transplantation saniert wird, stellt eine absolute Kontraindikation zur Lebertransplantation dar.**

*Starke Konsens*

#### **Kommentar:**

Das Vorhandensein einer aktiven und unkontrollierten bzw. einer erfahrungsgemäß durch Immunsuppression verschlimmernden Infektion stellt eine absolute Kontraindikation hinsichtlich einer Lebertransplantation dar <sup>170, 77</sup>. Die meisten Patienten mit einer Indikation für eine Lebertransplantation ([dekompensierte] Leberzirrhose, akutes Leberversagen) haben aufgrund der Leberdysfunktion ein erhöhtes Infektionsrisiko <sup>183</sup>. Ein entsprechendes Screening hinsichtlich einer bakteriellen/viralen Infektion bzw. einer Pilzinfektion und entsprechender Infektoci soll daher im Rahmen der Transplantationsevaluation und ggf. erneut direkt vor der Lebertransplantation erfolgen (siehe Kapitel 3 und 4) <sup>77, 170, 184</sup>. Neben Bakteriämien und Candidämien treten vor allem Infektion der Haut, der Lunge und der Harnwege in diesem Kontext auf <sup>185-189</sup>. Anschließend muss beurteilt werden, ob die Infektion als kontrolliert bzw. behandelbar oder unkontrolliert bzw. nicht behandelbar einzustufen ist und ob sich hieraus eine relative (eventuell auch nur zeitlich gesehen) oder absolute Kontraindikation ergibt. Eine



unkontrollierte HIV-Infektion und/oder AIDS-definierende Kriterien stellen eine absolute Kontraindikation hinsichtlich einer Lebertransplantation dar<sup>190, 191</sup>. Bei latenter Tuberkulose soll die tuberkulostatische Therapie vor der Lebertransplantation eingeleitet werde, sofern es die Leberfunktion zulässt, ansonsten nach der Transplantation<sup>170</sup>.

An dieser Stelle wird auch auf den Kommentar zu den Kontraindikationen bei schwerwiegenden kardiovaskulären und pulmonalen Erkrankungen bzw. einem Multiorganversagen verwiesen.

## Alter

### **Empfehlung 1.2.12.**

**Das chronologische Alter (auch nicht > 70 Jahre) soll bei Abwesenheit relevanter Komorbiditäten keine absolute Kontraindikation hinsichtlich einer Lebertransplantation darstellen.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Im Rahmen der Transplantationsevaluation sollen jedoch insbesondere bei älteren Patienten (> 65 Jahre) relevante Komorbiditäten ausgeschlossen werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

### **Kommentar:**

Das chronologische Alter an sich (auch nicht > 70 Jahre) stellt bei Abwesenheit relevanter Komorbiditäten keine Kontraindikation hinsichtlich einer Lebertransplantation dar<sup>77, 170</sup>. Das biologische Alter ist in diesem Kontext entscheidender als das chronologische Alter. Im Rahmen der Transplantationsevaluation sollen jedoch insbesondere bei älteren Patienten (> 65 Jahre) relevante Komorbiditäten ausgeschlossen werden. Hierbei sind vor allem kardiovaskuläre Begleiterkrankungen und Malignome zu nennen. Eine Lebertransplantation kann auch bei über 65-jährigen<sup>192-194</sup> bzw. über 70-jährigen erfolgreich durchgeführt werden, sowohl was Überleben, Transplantatfunktion und Lebensqualität angeht<sup>195-199</sup>.

## Malignome

### **Empfehlung 1.2.13.**

**Bei der Transplantationsevaluation soll ein alters- und risiko-adaptiertes Screening auf maligne extrahepatische Erkrankungen durchgeführt werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Maligne extrahepatische Erkrankungen in der Vorgeschichte stellen eine absolute Kontraindikation hinsichtlich einer Lebertransplantation dar, es sei denn sie sind kurativ behandelt und es besteht ein ausreichendes Zeitintervall zur Listung zur Lebertransplantation oder sie haben eine gute Langzeitprognose unter Immunsuppression.**

*Starker Konsens*

**Das notwendige Zeitintervall hängt von der Art und dem Stadium der zuvor kurativ behandelnden Tumorerkrankung ab.**

*Starker Konsens*

**Kommentar:**

Maligne extrahepatische Erkrankung in der Vorgeschichte stellen eine absolute Kontraindikation hinsichtlich einer Lebertransplantation dar, es sei denn sie wurden kurativ behandelt und es besteht ein ausreichendes Zeitintervall zur Listung zur Lebertransplantation<sup>77, 170</sup>. Das notwendige Zeitintervall zwischen der kurativen Tumorthherapie und der Listung zur Lebertransplantation hängt von der Art und dem Stadium der zuvor behandelten Tumorerkrankung ab. Aktuell liegen jedoch keine ausreichend verwertbaren Daten zum optimalen Management von Patienten vor, bei denen eine Indikation zur Lebertransplantation besteht und die eine maligne extrahepatische Erkrankung in der Vorgeschichte haben<sup>77</sup>. Bei den meisten Tumorerkrankungen wird allerdings ein Intervall von 5 Jahren zwischen der kurativen Tumorthherapie und der Listung zur Lebertransplantation als ausreichend angesehen. Betroffene Patienten müssen im Rahmen einer multidisziplinären Einzelfallentscheidung bewertet werden; ein erfahrener Onkologe soll eingebunden sein, um sowohl die Rezidivraten (angestrebt werden < 10% innerhalb von 5 Jahren) unter Immunsuppression als auch das Langzeitüberleben abschätzen zu können<sup>200, 201</sup>. Das Israel Penn International Transplant Tumor Registry (<https://ipittr.uc.edu>) kann bei der Bewertung helfen und sollte entsprechend angefragt werden. Ein Alters- und Risiko-adaptiertes Screening auf maligne extrahepatische Erkrankungen soll Bestandteil der Transplantationsevaluation sein<sup>77</sup>. Eine Koloskopie wird ab dem 50. Lebensjahr empfohlen. Ebenso gehört eine dermatologische Beurteilung zur Transplantationsevaluation, sowie eine gynäkologische Vorstellung inkl. Abstrichuntersuchung und Mammographie bei Frauen und eine Abklärung der Prostata bei Männern. Bei Alkohol- und Nikotinsucht sollte insbesondere auf Malignome in der Lunge, im HNO-Bereich, im Mund- und Rachenbereich, in der Speiseröhre und in der Harnblase geachtet werden<sup>77</sup>.

**Schwerwiegende kardiovaskuläre und pulmonale Erkrankungen bzw. ein Multiorganversagen**

**Empfehlung 1.2.14.**

**Schwerwiegende kardiovaskuläre und pulmonale Erkrankungen bzw. ein Multiorganversagen, die das perioperative Risiko erheblich erhöhen oder den Erfolg der Lebertransplantation insgesamt in Frage stellen, sollen eine absolute Kontraindikation hinsichtlich einer Lebertransplantation darstellen. Diese Erkrankungen sollen im Rahmen der Transplantationsevaluation und ggf. erneut vor der Lebertransplantation ausgeschlossen werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**In Einzelfällen kann bei schwerwiegender kardialer oder pulmonaler Erkrankung eine kombinierte Organtransplantation (Lunge/Leber oder Herz/Leber) erwogen werden.**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

**Kommentar:**

Schwerwiegende kardiovaskuläre und pulmonale Erkrankungen bzw. ein Multiorganversagen, die das perioperative Risiko erheblich erhöhen oder den Erfolg der Lebertransplantation insgesamt in Frage stellen, stellen eine absolute Kontraindikation hinsichtlich einer Lebertransplantation dar<sup>77, 170</sup>. Hierzu wird auch auf die Kapitel 3 und 4 sowie auf das Unterkapitel 1.3.1 zum schwergradigen hepatopulmonalen Syndrom und 1.3.2 zur therapierefraktären portopulmonalen Hypertonie verwiesen. Auch mehrere relative Kontraindikationen können in Summe dazu führen, dass eine absolute Kontraindikation hinsichtlich einer Lebertransplantation besteht. Diese Erkrankungen sollen im Rahmen der Transplantationsevaluation und ggf. erneut vor der Lebertransplantation ausgeschlossen werden. Linecker et al. hat in einem kürzlich veröffentlichten Übersichtsartikel eine Reihe von absoluten und relativen Kontraindikationen in Bezug auf kardiovaskuläre, pulmonale und infektiologische Erkrankungen bzw. ein Multiorganversagen basierend auf der Befragung von 35 US-amerikanischen Transplantationszentren vorgeschlagen, die insbesondere bei sehr schwer erkrankten Patienten (z. B. im Rahmen eines ACLF) kurz vor der Transplantation eine Entscheidungshilfe darstellen können<sup>182, 202</sup>.

**Adipositas**

**Empfehlung 1.2.15.**

**Ein BMI von  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> soll eine besonders kritische Risiko-Nutzen-Abwägung bei der Indikationsstellung zur Lebertransplantation zur Folge haben. Allerdings sollte ein BMI von  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> allein nicht als Kontraindikation für eine Lebertransplantation gewertet werden, sondern im Kontext des Gesamtzustandes des Patienten und unter Berücksichtigung der Komorbiditäten betrachtet werden.**

*Starke Empfehlung/Empfehlung, starker Konsens*

**Kommentar:**

Hierzu wird auch auf die Kapitel 3 und 4 dieser Leitlinie verwiesen. Es ist davon auszugehen, dass die Zahl an übergewichtigen (BMI > 25-29.9 kg/m<sup>2</sup>) und adipösen Patienten (WHO Klasse I: BMI 30-34.9 kg/m<sup>2</sup>, Klasse II: BMI 35-39.9 kg/m<sup>2</sup>, Klasse III: BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>), die für eine Lebertransplantation evaluiert werden in den kommenden Jahren weiter steigen wird<sup>77, 170</sup>. Hierbei muss das Übergewicht/die Adipositas als Teil des metabolischen Syndroms (u.a. arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes mellitus) angesehen werden. Übergewichtige und adipöse Patienten haben historisch gesehen eine erhöhte Rate an postoperativen Infekt komplikationen, Wundheilungsstörungen sowie eine längere Intensiv- und Krankenhausaufenthaltsdauer nach Lebertransplantation<sup>203</sup>. Die neuere Datenlage ist allerdings nicht einheitlich<sup>204, 205</sup>. Es gibt Studien und eine Metanalyse, die bei diesen Patienten weiterhin eine erhöhte Rate an perioperativen Komplikationen und ein kürzeres Langzeitüberleben zeigen<sup>205-207</sup>, während andere Studien hingegen von einem vergleichbarem Transplantat- und Langzeitüberleben<sup>208-213</sup> berichten. Nichtsdestotrotz soll bei allen adipösen Patienten

(BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) eine Gewichtsreduktion angestrebt werden <sup>205</sup>. Adipöse Patienten mit einem BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> sollten im Rahmen der Transplantationsevaluation dezidiert multidisziplinär (Hepatology, Chirurgie, Diätberatung, Anästhesie, Psychiatrie/Psychosomatik) besprochen werden <sup>77</sup>. Ein Diabetes mellitus bzw. eine Dyslipidämie sollte optimal eingestellt sein. Ein BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> soll basierend auf den Daten einer Metaanalyse weiterhin eine relative Kontraindikation hinsichtlich einer Lebertransplantation darstellen <sup>205</sup>.

## Zahnstatus

### **Empfehlung 1.2.16.**

**Eine zahnärztliche Vorstellung soll im Rahmen der Transplantationsevaluation erfolgen.**

*Starker Empfehlung, starker Konsens*

**Bei kariösem Zahnstatus bzw. periodontalen Abszessen sollte in Abhängigkeit vom Ausmaß der infektiösen Foci und der individuellen Leberfunktion bzw. plasmatischen Gerinnungssituation des Patienten im interdisziplinären Kontext eine Entscheidung zur Sanierung vor oder nach einer möglichen Lebertransplantation getroffen werden bzw. bei nicht sanierbarem Infektfocus ggf. eine Kontraindikation zur Lebertransplantation festgestellt werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

### **Kommentar:**

Eine Zahnsanierung kann bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose mit potentiell lebensbedrohlichen Komplikationen einhergehen. Daher sollte die Zahnsanierung nur in enger Absprache mit dem behandelnden Hepatologen / Transplantationschirurgen erfolgen. Kariöse Zähne und dentale Abszesse stellen potentielle Infektfoci und je nach Ausmaß relative bzw. absolute Kontraindikationen hinsichtlich einer Lebertransplantation dar <sup>77, 170</sup>. Potenzielle dentale Infektfoci sollten vor einer Lebertransplantation unter Berücksichtigung der eventuell eingeschränkten plasmatischen Gerinnung/bestehenden Thrombozytopenie saniert werden. Eine zahnärztliche Vorstellung soll im Rahmen der Transplantationsevaluation erfolgen.

**Tabelle 1.2.2: Vorgeschlagene absolute und relative allgemeine Kontraindikationen hinsichtlich einer Lebertransplantation (nach <sup>182, 202</sup>)**

<b>Absolute Kontraindikationen</b>	<b>Relative Kontraindikationen</b>
Multiorganversagen mit 4 oder mehr beteiligten Organen (Leber, Niere, Lunge, Kreislauf, Gehirn, Gerinnung)	Ansteigende Ventilationsunterstützung (FiO <sub>2</sub> $\geq 0.5$ )
Hirnödem mit Einklemmung oder Fehlen der zerebralen Zirkulation	Intestinale Ischämie

Kreislaufversagen, welches 2 Vasopressoren benötigt und das kaum mehr auf eine Dosiserhöhung anspricht	Schwere Frailty aufgrund von Muskelschwund und Malnutrition
Pulmonalarterielle Hypertonie mit einem mittleren pulmonalarteriellen Druck (mPAP) > 50 mmHg, einem mPAP 35-50 mmHg mit erhöhtem pulmonal-vaskulären Widerstand (PVR) > 250 dyn/s/cm <sup>5</sup> oder einem PVR > 400 dyn/s/cm <sup>5</sup>	BMI > 40 kg/m <sup>2</sup>
Schweres Lungenversagen, welches maximale Ventilationsunterstützung benötigt (FiO <sub>2</sub> ≥ 0.8, hoher positiver endexpiratorischer Druck [PEEP] oder extrakorporale Membranoxygenierung [ECMO])	Anhäufung mehrerer schwerer chronischer Komorbiditäten
Persistierende Infektion mit den folgenden Kriterien: septische Bakteriämie/Fungämie, septischer Schock, aktive spontan-bakterielle oder -fungale Peritonitis, invasive Pilzinfektion	schwere/prognoselimitierende Begleiterkrankungen
Nicht-kurativ behandelte extrahepatische Malignome	kurativ behandelte andere Malignome (je nach Tumorart, Stadium und Zeitintervall zur Transplantation)
Keine Gefäßanschlussmöglichkeit für das Transplantat	problematische Anschlussgefäße für das Transplantat
Persistierende schwere/nekrotisierende Pankreatitis	
florider Alkoholabusus ohne Bereitschaft zur Abstinenz oder sonstige schwere Adhärenzprobleme	
Hepatozelluläres Karzinom:	
extrahepatische Tumormanifestationen, makrovaskuläre Gefäßinvasion oder AFP >1.000 ng/ml nach Bridging/Downstaging Therapie	AFP >1.000 ng/ml vor Bridging/Downstaging Therapie
Anhäufung mehrerer relativer Kontraindikationen	

## 1.2.5 Primär hepatische Malignome

### 1.2.5.1 Hepatozelluläres Karzinom

*Wann sollte ein Patient mit einem Hepatozellulären Karzinom an einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden?*

#### **Empfehlung 1.2.17.**

**Patienten mit einem kurativ behandelbarem HCC sollten in einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Patienten mit einem HCC in Zirrhose ohne extrahepatische Manifestation und ohne makrovaskuläre Lebergefäßinvasion (BCLC 0 bis B) für die eine Transplantation grundsätzlich in Frage kommen, sollten zur Mitbetreuung und Indikationsstellung einer Lebertransplantation an einem Transplantationszentrum vorgestellt werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

*Bei welchen Patienten mit HCC ist eine primäre Transplantation sinnvoll?*

#### **Empfehlung 1.2.18.**

**Geeignete Patienten mit Leberzirrhose und einem nicht-resektablen HCC innerhalb der Mailand-Kriterien (BCLC-A/ Unos T2) sollen für eine Lebertransplantation evaluiert werden.**

*Starke Empfehlung, Konsens*

**Auch bei formal resektablen oder grenzwertig resektablen HCC-Befunden in Zirrhose kann innerhalb der Mailand-Kriterien eine Indikation zur Transplantation bestehen, insbesondere, wenn eine portale Hypertension besteht.**

*Empfehlung offen, Konsens*

**Bei Patienten mit HCC ohne bestehende Leberzirrhose sollte nur in Ausnahmefällen eine Lebertransplantation erfolgen.**

*Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Für einen ausführlicheren Hintergrundtext sei an dieser Stelle auf die S3 Leitlinie Hepatozelluläres Karzinom und Cholangiokarzinom verwiesen <sup>76</sup>.

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist der fünfhäufigste Tumor weltweit und die zweithäufigste Ursache für krebisbedingte Todesfälle. Über 90 % aller HCC-Fälle entstehen in einer zirrhotisch umgebauten Leber, die Folge einer langjährigen chronischen Leberschädigung ist. Damit ist die Leberzirrhose jeglicher Genese (chronische Hepatitis B und C, Alkoholmissbrauch, nicht-alkoholische Steatohepatitis etc.) der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung eines HCC.

Als potentiell kurative Therapieoptionen gelten die Leberresektion, die Lebertransplantation, in gewissen Grenzen (Tumoren unter 2 cm) auch lokal-ablativen Verfahren wie die Radiofrequenzablation (RFA). Etwa 30–40 % der Patienten kommen für eine kurative Therapie in Frage und können ein medianes Überleben von über 60 Monaten erreichen. Zu den palliativen Therapieformen zählen die transarterielle Chemoembolisation (TACE) und systemische Therapien, die ein medianes Überleben von 11–20 Monaten erreichen können.

Eine Tumorsektion ist die Therapie der Wahl bei Patienten mit singulärem HCC und guter Leberfunktion ohne Hinweis auf klinisch signifikante portale Hypertension. Die Lebertransplantation für Patienten mit einem auf die Leber begrenzten Tumor ist langfristig wahrscheinlich mit einer günstigeren Prognose verbunden. Mit der Lebertransplantation kann sowohl das HCC als auch die zu Grunde liegende Leberzirrhose therapiert werden. Die Transplantation ist somit die effektivste der verfügbaren Therapieoptionen. Auch hier ist wiederum die Auswahl der geeigneten Kandidaten für den Therapieerfolg entscheidend.

Aufgrund der Komplexität der Therapiealgorithmen und der Patientenauswahl sollten geeignete Patienten mit einem auf die Leber begrenzten HCC in einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden.

Prinzipiell besteht für Patienten mit einem auf die Leber begrenzten HCC die Chance einer kurativen Behandlung durch eine Lebertransplantation. Entscheidend für die Auswahl geeigneter Patienten ist der zu erwartende Vorteil durch die Transplantation im Vergleich zu alternativen Behandlungsstrategien. Neben der onkologischen Prognose sollte auch die Lebenserwartung des Patienten in die Überlegung mit einbezogen werden. Die Lebertransplantation für Patienten mit einem auf die Leber begrenzten Tumor ist langfristig mit den geringsten Rezidivraten und dem besten Gesamtüberleben (> 5 Jahre) verbunden <sup>214, 215</sup>. Durch Fortschritte in der chirurgischen, interventionellen und medikamentösen Therapie können heute bei resektablen Befunden immer bessere Überlebensraten erreicht werden, allerdings finden sich bei allen anderen Therapieformen auch in frühen Tumorstadien (Mailand-Kriterien, Tabelle 1.2.3) innerhalb von 5 Jahren in bis zu 80% der Fälle Rezidive oder Zweittumoren <sup>216, 217</sup>. Die Lebertransplantation ist die einzige Therapieform, bei der sowohl das HCC als auch die zu Grunde liegende Leberzirrhose therapiert werden. Im Stadium BCLC A liegt die Rezidivrate nach Lebertransplantation nur bei etwa 10-12%. Daher resultieren im Langzeitverlauf bei adäquater Patientenselektion auch die besten Überlebensraten. Als etabliertes Standardkriterium für die Indikation zur Lebertransplantation werden in den meisten Ländern, wie auch in Deutschland, die sogenannten Mailand-Kriterien angewendet (vgl. Tabelle 1.2.3) <sup>218</sup>. Daher stellen die Mailand-Kriterien auch in Deutschland die akzeptierte Basis für eine Priorisierung zur Lebertransplantation dar. Bei anhaltender Erfüllung dieser Kriterien wird der entsprechende matchMELD alle 3 Monate hochgestuft. Dies erfolgt aktuell gemäß den Richtlinien der Bundesärztekammer nur, sofern ein solitäres HCC >20 mm und ≤50mm vorliegt, bzw. bis zu 3 Herde > 10 mm und ≤30mm <sup>71</sup>. Herde, die weniger als 10 mm durchmessen, werden für die Klassifizierung dagegen nicht berücksichtigt. Andere Selektionskriterien als die Mailand Kriterien haben derzeit in Deutschland keinen Einfluss auf die Priorisierung der Patienten. Auch Patienten, die die Mailand

Kriterien nicht erfüllen, können und dürfen 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. International liegen große retrospektive Analysen bezüglich einer Ausdehnung der Auswahlkriterien zur Lebertransplantation vor. Dabei stellen die UCSF-Kriterien (University of California, San Francisco) <sup>219</sup> und die up-to-7 Kriterien <sup>220</sup> die am häufigsten verwendeten erweiterten Selektionskriterien (vgl. Tabelle 1.2.3) dar, die – in der Regel nach Downstaging-Therapie (s.u.) - ein nahezu vergleichbares 5-Jahresüberleben wie Patienten innerhalb der traditionellen Mailand Kriterien zeigen.

**Tabelle 1.2.3: Übersicht der gängigsten bildmorphologischen Selektionskriterien zur Lebertransplantation:**

	<b>keine extrahepatischen Manifestationen (cNOM0)</b>		
	<b>keine makrovaskuläre Gefäßinvasion (cV0)</b>		
<b>Kriterien</b>	<b>solitäres HCC</b>	<b>mehrere Tumorknoten</b>	<b>5-JÜ nach LT</b>
Mailand-Kriterien	≤ 5 cm  (BÄK ≥ 2cm und ≤ 5 cm)	max. 3 Herde ≤ 3cm  (BÄK: ≥ 1cm und ≤ 3cm)	> 70 %
up-to-7 Kriterien	≤ 7 cm	Summe aus Durchmesser des größten Tumors (cm) und Anzahl der Tumorknoten ≤ 7	> 70 %
UCSF-Kriterien	≤ 6,5 cm	größter Herd ≤ 4,5 cm  Summe der Durchmesser aller Herde ≤ 8 cm	> 70 %



*Bei welchen Patienten mit HCC ist eine Transplantation nicht mehr sinnvoll?*

**Empfehlung 1.2.19.**

**Bei extrahepatischen Tumormanifestationen und/oder einer makrovaskulären Invasion der Lebergefäße soll eine Lebertransplantation nicht durchgeführt werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Bei einem AFP-Wert >1000 ng/ml sollte keine Indikation zur Transplantation ohne neo-adjuvante Therapie gestellt werden. Bei AFP-Anstieg auf >1000 ng/ml unter Downstaging-/Bridging-Therapie sollte die Transplantation nicht durchgeführt werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Kommentar:**

Für einen ausführlichen Hintergrundtext sei an dieser Stelle auf die S3 Leitlinie Hepatozelluläres Karzinom und Cholangiokarzinom verwiesen <sup>76</sup>.

Es ist bekannt, dass Patienten mit extrahepatischen Tumormanifestationen z.B. in regionalen Lymphknoten oder im Sinne von Fernmetastasen, nach Lebertransplantation ein unverträglich hohes „Rückfallrisiko“ von annähernd 100% haben <sup>221</sup>. Die Überlebensraten sind mit im Median 9 Monaten und 22% nach 5-Jahren schlecht. Daher besteht bei Vorliegen einer extrahepatischen Tumormanifestation eine Kontraindikation zur Lebertransplantation <sup>222</sup>. Ähnliches gilt für eine makrovaskuläre Tumordinfiltration von Lebergefäßen <sup>223</sup>. Bei makrovaskulärer Invasion ohne Downstaging wurden nach Lebertransplantation Rezidivraten von 75% innerhalb von 5 Jahren berichtet <sup>224</sup>, so dass hierdurch ebenfalls eine absolute Kontraindikation für eine Lebertransplantation begründet ist. Insofern müssen diese Konditionen vor einer Listung zur Lebertransplantation durch geeignete Staging-Untersuchungen (CT-Thorax, mehrphasiges MRT der Leber, ggf. Skelettszintigraphie) ausgeschlossen werden.

Neben bildmorphologischen Kriterien werden auch zunehmend Biomarker zur Vorhersage des Rezidivrisikos untersucht. Der einzige HCC-Biomarker, für den bisher eine ausreichende Datengrundlage vorliegt, ist das AFP. Es ist bekannt, dass ein hohes oder rasch ansteigendes AFP mit einer schlechteren postoperativen Prognose bezüglich des HCC-Rezidivrisikos vergesellschaftet ist <sup>225</sup>. So konnte z.B. ein monatlicher AFP-Anstieg größer 15 ng/ml als ungünstiger prognostischer Parameter nachgewiesen werden, ebenso wie AFP-Werte über 500 ng/ml <sup>226</sup> bzw. von mehr als 1000 ng/ml <sup>227</sup>. In einer weiteren Analyse konnte ein AFP > 1000 ng/ml als ein starker präoperativer Surrogatmarker für eine Gefäßinvasion innerhalb der Mailand Kriterien gefunden werden <sup>228</sup>. Der Abfall eines vorher stark erhöhten AFP Wertes auf < 500 ng/ml ist mit einer günstigen Prognose assoziiert, so dass dann eine Transplantation sinnvoll erscheint. So lag die HCC-Rezidivrate in einer Auswertung der UNOS-Datenbank bei 35,0% wenn das AFP bei Transplantation > 1000 ng/ml betrug. Das Rezidivrisiko sank auf 13,3% im Falle eines AFP-Abfalls auf <500 bis 101 g/ml und es sank auf 7,2% wenn das AFP vor der Transplantation auf 100 ng/ml oder weniger abfiel ( $p < 0,001$ ) <sup>229</sup>. Für die Abschätzung der individuellen Prognose unter Berücksichtigung des AFP-Wertes und der bildmorphologischen Kriterien

vor bzw. unter lokoregionärer Therapie kann der Metroticket Rechner (<http://www.hcc-olt-metroticket.org/>) hilfreich sein.

#### **Definitionen 1.2.20.**

**Bridging: neoadjuvante Therapie oder Resektion eines HCC innerhalb der Mailand Kriterien auf der Warteliste.**

*Starker Konsens*

**Downstaging: neoadjuvante Therapie oder Resektion eines HCC außerhalb der Mailand Kriterien mit dem Ziel der Tumorverkleinerung bis zu definierten Selektionskriterien (in der Regel: bis die Mailand Kriterien erreicht sind).**

*Starker Konsens*

*Sollen Patienten mit einem HCC innerhalb der Mailand Kriterien auf der Warteliste behandelt werden (Bridging)?*

#### **Empfehlung 1.2.21.**

**Patienten mit HCC (BCLC A) innerhalb der Mailand-Kriterien sollen eine Bridging Therapie erhalten, sofern es die Leberfunktion zulässt**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Für einen ausführlichen Hintergrundtext sei an dieser Stelle auf die S3 Leitlinie Hepatozelluläres Karzinom und Cholangiokarzinom verwiesen <sup>76</sup>.

Patienten auf der Warteliste haben ein relevantes Risiko für einen Tumorprogress. Das primäre Ziel einer Bridging Therapie ist es, bei Patienten, die sich auf der Warteliste zur Lebertransplantation befinden, einen Tumorprogress und eine damit verbundene Abmeldung von der Warteliste zu vermeiden. Das Risiko für einen Tumorprogress ist innerhalb der Mailand Kriterien von unterschiedlichen Faktoren wie Größe, Anzahl und Differenzierungsgrad des Tumors abhängig. Diese sollten bei der Entscheidung für oder gegen eine Bridging Therapie berücksichtigt und gegen das potentielle peri-interventionelle Risiko abgewogen werden.

Es liegen für das Stadium BCLC-A inzwischen viele retrospektive Auswertungen großer multizentrischer und nationaler Kollektive sowie entsprechende Meta-Analysen vor. Die Studienlage zeigt divergierende Ergebnisse bzgl. des Vorteils einer Bridging-Therapie für Patienten mit HCC in der Gruppe innerhalb der Milan-Kriterien. Dabei ist der Therapieerfolg neo-adjuvanter Therapien im Wesentlichen vom Ansprechen (Responder vs. Non-Responder) abhängig. Mehrere Studien belegen bessere Überlebensraten nach Transplantation bei gutem Therapieansprechen bzw. schlechtere Überlebensraten bei minderem Therapieansprechen <sup>230-234</sup>. Außerdem liefern die meisten Studien Hinweise, dass eine (lokoregionäre) Bridging-Therapie den Tumorprogress verzögert und damit das Risiko einer Abmeldung von der Warteliste signifikant verringert. So ergab eine aktuelle Meta-Analyse ein relatives Risiko für eine HCC-bedingte Abmeldung von der Transplantationswarteliste bei

Anwendung einer lokoregionärer Bridging-Therapie von 0,11 % (95% CI, 0.07-0.17) <sup>235</sup>.

Darüber hinaus kann das Ansprechen auf eine Bridging Therapie ähnlich wie das Downstaging (siehe unten) innerhalb der Mailand Kriterien als ein tumorbiologisches Selektionskriterium verwendet werden und damit zu einer besseren Patientenselektion mit geringerer Rezidivrate beitragen <sup>236</sup>.

Bei Patienten mit einem stark erhöhten AFP (>1000 ng/ml) wird eine Bridging Therapie als obligat angesehen. Aufgrund des sehr hohen Rezidivrisikos sollten diese Patienten nicht ohne neoadjuvante Therapie transplantiert werden, auch dann nicht, wenn sie sich bildmorphologisch innerhalb der Mailand Kriterien befinden und die vermutete Wartezeit < 3 Monate beträgt, z.B. im Falle einer geplanten Lebendspende. Die Bridging-Therapie dient dann weniger der Kontrolle des HCC vor Transplantation als vielmehr einer Patientenselektion im Sinne eines „Test of time“ <sup>226</sup>.

Insgesamt wird von den meisten Autoren und auch in den Leitlinien empfohlen, bei einer zu erwartenden Wartezeit von mehr als 3 bis 6 Monaten, eine Bridgingtherapie zu beginnen, damit der Patient nicht aufgrund eines Tumorprogress von der Warteliste genommen werden muss oder seinen match-MELD verliert <sup>237-239</sup>. Um den Selektionseffekt der Bridging Therapie zu verstärken, werden im UNOS-Allokationssystem seit 2015 sogar nur noch Patienten priorisiert, bei denen die Tumoren mittels Bridgingtherapie für mindestens 6 Monate innerhalb der Mailand Kriterien gehalten werden können.

Aufgrund der aktuell raschen Entwicklung neuer Substanzen für eine systemische Tumortherapie beim Hepatozellulären Karzinom ist in Zukunft möglicherweise auch ein Downstaging mittels Systemtherapie möglich. Derzeit liegen jedoch nur kleinere Studien oder Kombinationsstudien vor, die keine evidenzbasierte Empfehlung für ein Downstaging mittels Systemtherapie zulassen.

#### Wie erfolgt die Bridging-Therapie?

##### **Empfehlung 1.2.22.**

**Für das Bridging sollen Lokalablation, Resektion, oder transarterielle Verfahren (TACE, TARE) eingesetzt werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Vor Beginn einer Bridging-Therapie soll eine Kontaktaufnahme mit einem Transplantationszentrum erfolgen.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

##### **Kommentar:**

Bisher konnte für keine der genannten Methoden ein Vorteil im Rahmen der Bridging-Therapie nachgewiesen werden, so dass die Methodenwahl von Tumorlage, Tumorgröße, Leberfunktion und der lokalen Expertise abhängt.

Vor Einleitung einer Bridging-Therapie ist eine Kontaktaufnahme mit einem Transplantationszentrum erforderlich, um sicherzustellen, dass die prä-interventionelle Bildgebung den Anforderungen der Richtlinien zur Listung an das Kontrastmittel und die dynamischen Phasen genügt <sup>71</sup>, da der Patient

sonst keine Zusatzpunkte (matchMELD) auf der Warteliste erhalten kann. Eine erst nach der Bridgingtherapie erstellte ausreichende Bildgebung wird für die Vergabe der SE Punkte nicht akzeptiert.

*Sollen Patienten mit HCC, die ursprünglich nicht für eine Lebertransplantation infrage kamen, zu einem späteren Zeitpunkt berücksichtigt werden, sofern sie die Transplantationskriterien erfüllen (Downstaging)?*

#### **Empfehlung 1.2.23.**

**Bei geeigneten Patienten mit einem HCC außerhalb der Mailand-Kriterien und innerhalb der UCSF-Kriterien ohne Makrogefäßinvasion oder extrahepatische Manifestationen kann eine Lebertransplantation erfolgen, insbesondere dann, wenn ein Downstaging bis innerhalb der Mailand-Kriterien gelingt.**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

**Außerhalb der UCSF Kriterien kann bei Tumoren ohne extrahepatische Manifestation und ohne Makroinvasion von Gefäßen nach Ansprechen auf eine neo-adjuvante Therapie eine Evaluation zur Lebertransplantation erwogen werden**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

**Für das Downstaging sollen entweder eine Lokalablation, eine Resektion, oder ein transarterielles Verfahren (TACE, TARE) eingesetzt werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Für einen ausführlichen Hintergrundtext sei an dieser Stelle auf die S3 Leitlinie Hepatozelläres Karzinom und Cholangiokarzinom verwiesen <sup>76</sup>.

Patienten außerhalb der Mailand Kriterien weisen insgesamt eine signifikant höhere Rezidivrate und damit ein verringertes Gesamtüberleben nach Lebertransplantation auf. Die Prognose korreliert mit der maximalen Tumorgöße und der Anzahl der Tumorknoten <sup>220</sup>. Sorgfältig ausgewählte Patienten außerhalb der Mailand Kriterien können nach Lebertransplantation jedoch ähnlich gute 5 Jahres Überlebensraten erreichen wie Patienten innerhalb der Mailand Kriterien <sup>227, 240, 241</sup>. In einer prospektiv randomisierten Studie konnte kürzlich gezeigt werden, dass das 5-Jahres Überleben bei Patienten außerhalb der Mailand Kriterien nach erfolgreichem Downstaging bei 77·5% (95% CI 61·9-97·1) im Falle einer Lebertransplantation lag, während in der Kontrollgruppe ohne Lebertransplantation nur noch 31·2% (16·6-58·5) der Patienten 5 Jahre nach Studieneinschluss lebten <sup>242</sup>.

Die Patientenselektion erfolgt dabei in den meisten Analysen durch Ansprechen auf eine neoadjuvante, lokoregionäre Therapie (Downstaging). Weitere Parameter zur Patientenselektion werden evaluiert. Mit Ausnahme des AFP und des Tumorgradings ist die Evidenzlage für die anderen Parameter jedoch nicht ausreichend, so dass zum momentanen Zeitpunkt keine weiteren Parameter für die klinische Routine empfohlen werden können.

Gute Langzeitergebnisse nach erfolgreichem Downstaging mit 5 Jahres-Überlebensraten von 65 – 70% sind vor allem für Patienten innerhalb der "up to seven" (5-Jahres Überlebensrate 71,2% <sup>220</sup> und/oder der UCSF Kriterien (5- Jahres Überlebensrate 72,4%) <sup>219</sup> durch zahlreiche retrospektive Analysen an teilweise großen, multizentrischen Kollektiven belegt. Bei initialer Makroinvasion kann daher nach erfolgreichem Downstaging mit kompletter Response des makroinvasiven Anteils und Normalisierung des AFP (< 10 ng/ml) in Einzelfällen eine Lebertransplantation erwogen werden.

In den meisten Studien wird das Kriterium des Down-Staging so definiert, dass Patienten nach lokoregionärer Therapie die Mailand Kriterien erfüllen <sup>243</sup>. Es existieren jedoch auch Daten, dass ein Therapieansprechen ein günstiger prognostischer Faktor ist, selbst wenn die Mailand Kriterien nicht erfüllt sind. Eine Hilfestellung für die individuelle Prognose eines HCC Patienten vor oder nach neoadjuvanter Therapie kann der Metroticket Rechner (<http://www.hcc-olt-metroticket.org/>) geben <sup>244</sup>.

Bei gutem Ansprechen auf die lokoregionären Therapie kann daher auch dann eine Lebertransplantation erwogen werden, wenn ein Downstaging in die Mailand Kriterien nicht komplett gelingt. Mit zunehmender Tumorlast steigt außerhalb der UCSF Kriterien jedoch das Risiko für ein „Dropout“ auf der Warteliste sowie das Rezidivrisiko nach Lebertransplantation. In einer Intention-to-treat (ITT) Analyse konnte gezeigt werden, dass bei Patienten außerhalb der Mailand-, aber innerhalb der UCSF Kriterien in 84% das Downstaging erfolgreich war, außerhalb der UCSF Kriterien jedoch nur bei 65% ( $p < 0.001$ ). Der Erfolg des Downstagings konnte dabei am besten durch die Summe aus größtem Tumorknoten und Anzahl der Läsionen vorausgesagt werden (HR 0.87;  $p = 0.04$ ) <sup>245</sup>.

In Einzelfällen kann nach effektiver interventioneller oder operativer Therapie eines makrovaskulär infiltrativen HCC bei hepatischem Tumorrezidiv ohne Gefäßinvasion oder aufgrund Verschlechterung der Leberfunktion die Frage nach einer Lebertransplantation gestellt werden. In einer multizentrischen, retrospektiven Fallsammlung konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit HCC und makrovaskulärer Invasion nach erfolgreicher neoadjuvanter Therapie (komplette Remission des gefäßinvasiven Anteils nach TACE, SIRT oder Resektion) nur bei 11% der Patienten ein Rezidiv nach Lebertransplantation auftrat, wenn das AFP vor Transplantation weniger als 10 ng/ml betrug. Daraus resultierte eine 5-Jahres Überlebensraten von 83% bei AFP <10 ng/ml vor der Transplantation. Dagegen fand sich bei Patienten mit einem prä-transplant erhöhten AFP ( $\geq 10$  ng/ml) eine Rezidivrate von 50% und ein 5 Jahres Überleben von nur 33% <sup>246</sup>.

Während der Downstaging Therapie ist auch der AFP-Verlauf zur Einschätzung der Tumorbiologie hilfreich, da es auch hier Hinweise gibt, dass ein Abfall des AFP auf < 100 ng oder sogar im Normbereich (<20 ng/ml) mit einer signifikant besseren Prognose nach Transplantation einhergehen <sup>229</sup>. Es zeichnen sich weitere Parameter ab, die mit schlechteren Chancen für ein Downstaging bzw. einer erhöhten Rezidiv-Wahrscheinlichkeit nach Transplantation assoziiert sind. Hierzu gehören das PET-CT oder eine Tumorbiopsie.

Hinsichtlich der Methode des Downstagings kann aufgrund fehlender direkter Vergleichsstudien wie bei der Bridging Therapie dargelegt (s.o.) keine eindeutige Empfehlung ausgesprochen werden <sup>241</sup>. Sowohl

eine Lokalablation als auch eine chirurgische Resektion, oder transarterielle Verfahren (TACE, TARE) können zum Downstaging effektiv eingesetzt werden <sup>247</sup>. Die Verfahrenswahl wird im interdisziplinären Tumorboard bzw. in der interdisziplinären Transplantationskonferenz festgelegt.

### 1.2.5.2 Cholangiokarzinome

*Wann sollten Patienten mit einem intrahepatischem Cholangiokarzinom (iCCA) für eine Lebertransplantation evaluiert werden?*

#### **Empfehlung 1.2.24.**

**Patienten mit einem intrahepatischem Cholangiokarzinom (iCCA) ohne Leberzirrhose und ohne primär sklerosierende Cholangitis (PSC) sollen nicht für eine Lebertransplantation evaluiert werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Patienten mit einem lokal begrenzten (<2cm) und nicht-resektablem intrahepatischem Cholangiokarzinom (iCCA) in Leberzirrhose können für eine Lebertransplantation evaluiert werden.**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Das Cholangiokarzinom (CCA) ist nach dem HCC der zweithäufigste primäre Lebertumor. Je nach Lokalisation unterscheidet man das extrahepatische (perihiläre oder distale) vom intrahepatischen CCA <sup>248</sup>. Während bei jungen Patienten in Mitteleuropa der wichtigste Risikofaktor des CCA die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist, steigt ansonsten die Inzidenz vor allem mit zunehmendem Alter an und hat vor allem für das intrahepatische CCA (iCCA) in den letzten Jahren signifikant zugenommen <sup>249</sup>.

Das iCCA stellte nach zunächst schlechten Langzeitüberlebensraten in den ersten in den 90er Jahren publizierten Fallserien <sup>250, 251</sup> lange eine Kontraindikation zur Lebertransplantation dar. Spätere retrospektive Auswertungen von Patienten, die ursprünglich wegen eines HCC transplantiert wurden, das sich später als iCCA herausstellte, zeigte für die Gruppe mit kleinen (<2cm) singulären CCA 5-Jahres-Überlebensraten von 65% (vs. 45% bei CCA>2cm oder multifokalen CCA) <sup>252</sup>. Mittlerweile liegt auch eine erste kleine prospektive Serie vor, die sogar für Patienten mit lokal fortgeschrittenem iCCA aber stable-disease von mindestens 6 Monaten unter neoadjuvanter Gemcitabin-basierter Chemotherapie ein 5-Jahres-Überleben von 83% feststellt <sup>253</sup>.

*Wann sollen Patienten mit einem perihilären Cholangiokarzinom (phCCA) für eine Lebertransplantation evaluiert werden?*

**Empfehlung 1.2.25.**

**Bei irresektablem, nicht metastasiertem perihilären Cholangiokarzinom (phCCA), welches die Mayo-Kriterien erfüllt, kann eine Lebertransplantation unter Studienbedingungen erwogen werden.**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

**(Mayo Kriterien: Tumor-Durchmesser < 3 cm, keine LK-Metastasen, keine extrahepatische Erkrankung, keine LK-Metastasen (obligate chirurgische Exploration), histologisch bestätigtes phCCA oder CA19-9 > 100 kU/L mit Vorliegen radiologischer Zeichen einer malignen Stenose).**

*Starker Konsens*

**Kommentar:**

Die Prognose nach Diagnose eines irresektablen phCCA ist äußerst schlecht. In der palliativen Situation konnte selbst durch eine Kombination von Chemotherapie und lokoregionären Verfahren lediglich ein mittleres Überleben von 20 Monaten erzielt werden (im Vergleich zu 10 Monaten nur mit Chemotherapie) <sup>254</sup>. Aber auch bei sorgfältig selektierten und primär als operabel eingeschätzten Patienten wurde nur ein mittleres Überleben von 31,5 bis 34,7 Monaten erreicht <sup>255</sup>. Dabei waren unter anderem der Lymphknotenstatus, der Differenzierungsgrad, die mikrovaskuläre Invasion und das Resektionsstadium unabhängige prognostische Parameter. Von der Mayo-Clinic wurden 2002 erstmals vielversprechende Langzeitüberlebensraten nach Lebertransplantation von Patienten mit nicht resezierbarem aber zuvor neoadjuvant radiochemotherapiertem hilärem CCA publiziert <sup>256</sup> und in späteren Auswertungen der nach diesem Protokoll therapierten selektionierten Patienten wurde ein 5-Jahresüberleben von 82% beschrieben <sup>257</sup>. In Deutschland konnten diese Ergebnisse allerdings einer retrospektiven Befragung an verschiedenen Zentren zufolge nur eingeschränkt reproduziert werden; selbst nach sorgfältiger Patientenselektion ab 1998 konnte nur ein mittleres Überleben von 42 Monaten und ein 5-Jahresüberleben von 48% erzielt werden <sup>258</sup>. Eine aktuellere Auswertung aus europäischen Zentren konnte für hoch-selektierte Patienten (Tumor < 3cm, keine Lymphknoten- oder Fernmetastasen) auch ohne neoadjuvante Chemoradiatio ein 5-Jahresüberleben von 59% feststellen <sup>259</sup>.

Sorgfältig evaluierte Patienten mit lokal begrenztem und nicht resektablem hilären oder intrahepatischem CCA in Zirrhose können – möglichst im Rahmen von für eine Lebertransplantation vorgesehen werden. Die standard-exception-Parameter, die zur Priorisierung zur Lebertransplantation bei Cholangiokarzinom und zur Zuweisung eines MELD-Score (matchMELD) führen, werden von der Bundesärztekammer definiert. Unter den folgenden Voraussetzungen können Patienten mit einem phCCA auf der Warteliste aktuell priorisiert werden <sup>71</sup>:

1. Biliäre Strikturen in der Cholangiographie und Biopsie bzw. Zytologie mit Nachweiseiner Neoplasie (Aneuploidie gilt als Neoplasie),

2. Tumor technisch bzw. auf Grund der Lebererkrankung nicht resektabel
3. Läsion (CT/MRT) < 3 cm im Durchmesser,
4. Keine intra- oder extrahepatischen Metastasen im CT/MRT (Thorax, Abdomen), keine Beteiligung regionaler Lymphknoten (Ausschluss in Laparotomie),
5. Die Transplantation sollte im Rahmen einer prospektiven Studie erfolgen.



### 1.3 Spezielle Indikationen bei anderen Lebererkrankungen und sekundären hepatischen Malignomen

AG-Leitung	Prof. Dr. med. Markus Guba, München (DGAV)
	Priv.-Doz. Dr.med. Tobias Weismüller, Berlin (DGVS)
AG-Mitglieder	PD Dr. med. Valentin Fuhrmann, Duisburg (DGVS)
	PD Dr. med. Iyad Kabar, Münster (DGVS)
	Prof. Dr. med. Andrej Potthoff, Hannover (DGVS)
	Prof. Dr. med. MHAC Elke Roeb, Gießen (DGVS)
	Prof. Dr. med. Marcus-Alexander Wörns, Dortmund (DGVS)

Übersicht: Spezielle Indikationen zur Lebertransplantation:		Kapitel:
1) Pulmonale Folgeerkrankungen:		
	Hepatopulmonales Syndrom (HPS)	1.3.1
	portopulmonale Hypertension	0.
2) andere Lebertumore:		
	Epitheloides Leberhämangioendotheliom	0

	Leberadenomatose	0
	Isolierte Lebermetastasen eines gastroenteropankreatischen Neuroendokrinen Tumors	1.3.5
3) Primär und sekundär sklerosierende Cholangitis:		
	Primär Sklerosierende Cholangitis	1.3.6.1
	Sekundär Sklerosierende Cholangitis	1.3.6.2
4) Zystische Lebererkrankungen:		
	Polyzystische Lebererkrankung	1.3.7.1
	Echinokokkose	0
5) Stoffwechselerkrankungen		
	Morbus Wilson	1.3.8.1
	hereditäre Transthyretin-(TTR)-vermittelte Amyloidose	1.3.8.2
	Primäre Hyperoxalurie	0
	Zystische Fibrose (Mucoviszidose)	0
6) Vaskuläre Erkrankungen		
	Hereditäre Hämorrhagische Teleangiektasien (HHT/M. Osler)	1.3.9.1
	Budd-Chiari Syndrom	0

### 1.3.1 Hepatopulmonales Syndrom (HPS)

*Welche Besonderheiten sind bei der Indikationsstellung zur Lebertransplantation bei Hepatopulmonalem Syndrom zu beachten und existieren spezielle Kontraindikationen?*

#### **Empfehlung 1.3.1.**

**Patienten mit dem Verdacht oder einem nachgewiesenen HPS sollen in einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Geeignete Patienten mit einem schweren HPS (PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg) sollen unabhängig von der Höhe des MELD-Scores für die Lebertransplantation evaluiert werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Mehr als 30 Prozent der Patienten, die für eine Lebertransplantation evaluiert werden, leiden an Atemnot <sup>260</sup>. Das HPS ist definiert als eine Gasaustauschstörung infolge einer intrapulmonalen Gefäßweitstellung sowie intrapulmonaler Shunts bei zugrundeliegender akuter und/oder chronischer Lebererkrankung <sup>261, 262</sup>.

Die diagnostischen Kriterien bestehen aus:

1. Dem Vorhandensein einer akuten und/oder chronischen Lebererkrankung,
2. einer intrapulmonalen Gefäßweitstellung (diagnostiziert mittels Kontrastmittel-echokardiographie und/oder einem Lungenperfusionsscan) und
3. einer Gasaustauschstörung mit einer alveolo-arteriellen Sauerstoffpartialdruckdifferenz (AaDO<sub>2</sub>) > 15 mmHg (bei Pat ab dem 65 Lebensjahr AaDO<sub>2</sub> > 20 mmHG) <sup>261</sup>.

Das HPS wird nach Schweregrad in eine leichtgradige (PaO<sub>2</sub> > 80mmHg), mittelgradige (60mmHg < PaO<sub>2</sub> < 80mmHg) und eine schwergradige Form (PaO<sub>2</sub> < 60mmHg) eingeteilt <sup>261</sup>. Ein schweres HPS (PaO<sub>2</sub> < 60mmHg) besteht bei bis zu 10 % der Patienten mit HPS <sup>263</sup>. Das HPS kommt nicht nur bei Leberzirrhose, sondern auch bei akuten Lebererkrankungen vor und bildet sich nach Normalisierung des Leberversagens wieder zurück <sup>264</sup>. Das HPS ist mit einer deutlich erhöhten Mortalität assoziiert <sup>260, 265</sup>.

Das HPS ist eine progrediente Erkrankung mit Zunahme der Gasaustauschstörung über die Zeit <sup>266</sup>. Es existiert derzeit keine medikamentöse kausale Therapie des HPS <sup>261</sup>. Eine TIPS Anlage ist keine Kontraindikation bei Patienten mit HPS, führt jedoch bezüglich des HPS zu keiner Verbesserung <sup>261, 267</sup>. Eine Langzeitsauerstofftherapie sollte bei Patienten mit PaO<sub>2</sub> < 60mmHg begonnen werden <sup>261, 262</sup>. Bei Patienten mit schwerem HPS kann sich die Gasaustauschstörung nach Lebertransplantation zurückbilden <sup>261, 262, 268</sup>.

### **1.3.2 Portopulmonale Hypertension**

*Welche Besonderheiten sind bei der Indikationsstellung zur Lebertransplantation bei Portopulmonaler Hypertonie zu beachten und existieren spezielle Kontraindikationen?*

#### **Empfehlung 1.3.2.**

**Patienten mit einer nachgewiesenen portopulmonalen Hypertension (PoPH) oder einem Verdacht auf eine PoPH sollen in einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden. Die Diagnose einer PoPH soll mittels Rechtsherzkatheter gesichert werden. Die Schwere der PoPH wird anhand des mittleren Pulmonalarteriendruckes (mPAP) bei erhöhtem pulmonalvaskulärem**

**Widerstand (PVR) wie folgt eingeteilt: leichtgradige PoPH  $25\text{mmHg} \leq \text{mPAP} < 35\text{mmHg}$ , mittelgradige PoPH  $35\text{mmHg} \leq \text{mPAP} < 45\text{mmHg}$ , schwergradige PoPH  $45\text{mmHg} \geq \text{mPAP}$ .**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Eine gezielte medikamentöse Therapie sollte bei allen Patienten mit einer moderaten bzw. schweren PoPH begonnen werden, um den pulmonalarteriellen Druck zu senken.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Jeder Patient mit einer milden PoPH (mit oder ohne medikamentöse Therapie) soll unabhängig von der Höhe des MELD-Scores für die Lebertransplantation evaluiert werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Patienten mit einer mittelgradigen PoPH können für eine Lebertransplantation gelistet werden, falls der mPAP medikamentös unter 35 mmHg gesenkt werden kann.**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

**Patienten mit einer nachgewiesenen schwergradigen PoPH sollen nicht für eine Lebertransplantation gelistet werden. Falls medikamentös der mPAP unter 35 mmHg gesenkt werden kann, kann eine Listung vorgenommen werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Die Portopulmonale Hypertension (PoPH) ist eine präkapilläre pulmonalarterielle Hypertension der Gruppe 1 nach WHO Definition <sup>261</sup>. Die diagnostischen Kriterien bestehen aus:

1. dem Vorhandensein einer portalen Hypertension,
2. einem mittleren pulmonalarteriellen Blutdruck (mPAP) von  $> 25 \text{ mmHg}$ ,
3. einem pulmonalarteriellen Widerstand von  $> 240 \text{ dynes} \cdot \text{sec} / \text{cm}^5$  und
4. einem pulmonalkapillärem Wedge-Druck (links-ventrikulärer enddiastolischer Blutdruck)  $< 15 \text{ mmHg}$

Die PoPH wird nach Schweregrad in eine leichtgradige ( $25\text{mmHg} < \text{mPAP} < 35\text{mmHg}$ ), mittelgradige ( $35\text{mmHg} < \text{mPAP} < 45\text{mmHg}$ ) und eine schwergradige ( $\text{mPAP} > 45 \text{ mmHg}$ ) PoPH eingeteilt <sup>261</sup>. Bei Verdacht auf eine PoPH in der transthorakalen Echokardiographie soll mit einer Rechtsherzkatheteruntersuchung eine invasive Erhebung der pulmonalen Hämodynamik erfolgen <sup>261, 269</sup>.

Das Screening für PoPH soll bei Lebertransplantationskandidaten wiederholt erfolgen, wobei das Untersuchungsintervall nicht klar definiert ist <sup>261</sup>. Der natürliche Verlauf der PoPH ist durch kardiale und hepatologische Komplikationen gezeichnet, beide Funktionen sollten engmaschig überwacht werden <sup>261, 270-272</sup>. Alternative Therapien der portalen Hypertension sollten bei Patienten mit PoPH vorgezogen

werden und Therapien mit Beta-Blockern sollten bei PoPH minimiert und idealerweise beendet werden<sup>261, 273</sup>.

Patienten mit einem mittleren pulmonalarteriellen Blutdruck > 35 mmHg haben ein deutlich erhöhtes perioperatives Morbiditäts- und Letalitätsrisiko<sup>272, 274</sup>. Eine Therapie mit Substanzen, die für eine PAH zugelassen sind, verbessern die Hämodynamik und die funktionelle Belastbarkeit (6-Minuten-Gehtest) der Patienten<sup>261</sup>. Patienten mit einem mittleren pulmonalarteriellen Blutdruck > 35 mmHg sollten daher medikamentös mit verfügbaren PAH-Medikamenten behandelt werden, um den mittleren pulmonalarteriellen Blutdruck unter 35 mmHg zu senken und einen pulmonalvaskulären Widerstand < 400 dynes\*sec/cm<sup>5</sup> zu erreichen<sup>261</sup>. Eine mittelgradige PoPH stellt eine relative Kontraindikation für eine Lebertransplantation dar<sup>261, 275</sup>. Eine schwere PoPH stellt eine absolute Kontraindikation für eine Lebertransplantation dar<sup>261, 275-277</sup>.

### 1.3.3 Epitheloides Leberhämangioendotheliom (HEHE)

*Welche Besonderheiten sind bei der Indikationsstellung zur Lebertransplantation bei epitheloidem Leberhämangioendotheliom zu beachten und existieren spezielle Kontraindikationen?*

#### **Empfehlung 1.3.3.**

**Patienten mit einem HEHE sollten zur Behandlung primär in einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Patienten mit einem primär nicht-resektablen HEHE oder bei einem Rezidiv nach Leberresektion sollten für eine Lebertransplantation evaluiert werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Eine makrovaskuläre Invasion, hiläre Lymphknotenmetastasen sind keine absoluten Kontraindikationen für eine Evaluation zur Lebertransplantation.**

*Starker Konsens*

**Patienten sollen vor Transplantation über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten einen weitgehend stabilen Krankheitsverlauf zeigen.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Das hepatisch-epitheloide Hämangioendotheliom (HEHE) ist ein seltener vaskulärer Tumor, der ein mittleres aggressives Verhalten aufweist. Über 80% der Patienten weisen bei Diagnosestellung bereits einen bi-löbären Befall auf, so dass eine Leberresektion oft nicht mehr möglich bzw. zielführend ist. Die Lebertransplantation bietet, vor allem bei bi-lobärem Befall, die besten Überlebenschancen mit 5-Jahres Überlebensraten um die 80%<sup>278, 279</sup>. Interessanterweise sind aber auch beim Vorhandensein einer extrahepatischen Erkrankung akzeptable 5-Jahres Überlebensraten von bis zu 70% in selektionierten Patienten zu erzielen. In der Registerarbeit von Lai et al. stellten 1) die Makrovaskuläre

Invasion, 2) eine Wartezeit von weniger als 120 Tagen und eine hiläre Lymphknotenmetastasierung, jedoch nicht das Vorhandensein einer extrahepatischen Manifestation unabhängige Risikofaktoren für ein Tumorrezidiv dar<sup>278</sup>. Dennoch gilt das Vorhandensein extrahepatischer Metastasen in Deutschland als Kontraindikation für eine Lebertransplantation. Mit dem Zusammentreffen mehrerer der o.g. Risikofaktoren steigt das Rezidivrisiko erheblich an. Entsprechende Daten hinsichtlich der Wartelistenmortalität bzw. der Wahrscheinlichkeit aufgrund einer Tumorprogression nicht mehr transplantabel zu sein wurden bisher nicht systematisch analysiert, so dass die notwendige Priorisierung dieser Patienten derzeit kaum abzuschätzen ist. Bei HEHE Patienten wurde eine deutlich erhöhte Rate an Leberarterienthrombosen, mit der Notwendigkeit einer Retransplantation beobachtet<sup>279</sup>. Dieser Tatsache (Aktivierung des Gerinnungssystems?) sollte im perioperativen Management der Patienten Rechnung getragen werden.

### 1.3.4 Leberadenomatose (multiple Leberadenome, LA)

*Welche Besonderheiten sind bei der Indikationsstellung zur Lebertransplantation bei Leberadenomatose zu beachten und existieren spezielle Kontraindikationen?*

#### **Empfehlung 1.3.4.**

**Patienten mit multiplen Leberadenomen sollten zur Behandlung primär in einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden**

**Die Evaluation zur Lebertransplantation wird empfohlen bei**

- 1. Patienten mit nicht-resektablen multiplen Leberadenomen, wenn eine maligne Transformation (HCC) in einer Läsion nachgewiesen wurde.**
- 2. Patienten mit nicht-resektablen multiplen Leberadenomen, wenn eine (Hoch)-Risikokonstellation für maligne Transformation (Läsionen >5 cm, männliches Geschlecht, beta-catenin aktiviert mit Exon 3 Mutationen (bex3HCA)) besteht.**
- 3. Patienten mit hohem Adenomblutungsrisiko, das nicht durch operative oder angiographische Verfahren vermindert werden kann**

*Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Multiple Adenome entstehen in einer normalen Leber oder auf dem Boden anderer Leberpathologien wie z.B. bei der Glykogenspeicherkrankheit (GSD). Die Indikation zur Resektion von solitären Adenomen ist im Wesentlichen das Risiko einer Adenomblutung und die mögliche maligne Transformation. Bei multiplen Adenomen kann eine Resektion schwierig, bisweilen unmöglich, sein, weshalb in diesen Fällen eine Lebertransplantation als einzige Behandlungsmöglichkeit bleibt. Ob eine Lebertransplantation notwendig ist oder der Patient weiter beobachtet werden kann, hängt von einer Reihe von mehr oder weniger gut etablierten Risikofaktoren, wie der Adenomgröße und dem biomolekularen Subtyp, ab<sup>280</sup>.

Die Analyse der ELTR Kohorte zeigt, dass Blutungen eine eher seltene Indikation für eine Lebertransplantation waren, und durch moderne angiographisch interventionelle Verfahren diese

Indikation wohl weiter in den Hintergrund treten wird, so dass die maligne Transformation die Hauptindikation zur Transplantation ist. Wenn in einem Adenom ein HCC nachgewiesen wird, ist die Indikation zur Lebertransplantation klar, schwieriger ist die Indikationsstellung, wenn kein HCC nachgewiesen werden kann. Von denjenigen Patienten, die ohne histologische Sicherung transplantiert wurden, konnte auch in der Explant-Pathologie in 85% kein HCC nachgewiesen werden <sup>280</sup>. Als Risikofaktoren für eine maligne Entartung gelten eine Adenomgröße von >5 cm und männliches Geschlecht. Eine molekulare Risikostratifizierung kann bei der Indikationsstellung hilfreich sein. Für Adenome mit Nachweis einer Aktivierung von  $\beta$ -catenin verbunden mit einer Exon 3 Mutationen ( $b^{ex3}HCA$ ) wurde ein deutlich erhöhtes Entartungsrisiko beschrieben <sup>281</sup>.

### 1.3.5 Isolierte Lebermetastasen eines gastroenteropankreatischen Neuroendokrinen Tumors (GEP-NET)

#### **Empfehlung 1.3.5.**

**Aufgrund des nicht gesicherten Überlebensvorteils bei einer Transplantation von Patienten mit auf die Leber begrenzten nicht resektablen Metastasen von GEP-NETs sollte die Indikation zur Transplantation nur im Ausnahmefall gestellt werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Bei Patienten mit nicht-resektablen Metastasen eines GEP-NET G1/G2 kann bei Vorliegen eines stabilen (> 6 Monaten) Krankheitsverlauf und nach Resektion des Primärtumors sowie Ausschluss extrahepatischer Manifestationen eine Evaluation zur Lebertransplantation anhand definierter Kriterien erwogen werden.**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinal Trakts (GEP-NET) sind mit einer Inzidenz von 1,9-5,7 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner/Jahr selten. Die Tumorbiologie und das klinische Verhalten unterscheiden sich bei GEP-NETs deutlich von dementsprechenden gastrointestinalen Karzinomen. Der entscheidende prognostische Faktor für GEP-NETs ist der mitotische Index. Nur Patienten mit einem hohen Differenzierungsgrad G1(KI-67<2%)/G2 (<20%) sind Kandidaten für eine chirurgische Therapie, schlecht differenzierte Tumoren (G3, KI-67 $\geq$ 20%) werden einer Chemotherapie zugeführt <sup>282-284</sup>. Neben der Tumormasse spielt für den klinischen Verlauf von GEP-NET Tumoren die Hormonaktivität eine besondere Rolle. So kann die Klinik dieser Tumoren wesentlich durch die Hormonproduktion und den daraus resultierenden Syndromen beeinflusst werden (Zollinger-Ellison Syndrom, Karzinoid Syndrom, etc.). Gut-differenzierte Tumore zeigen üblicherweise ein relativ langsames Wachstum und werden, vor allem, wenn sie nicht durch Hormon-assoziierte Symptome auffallen, erst spät diagnostiziert. Zu diesem Zeitpunkt haben bereits die Hälfte aller Patienten Lebermetastasen. Viele Patienten weisen schon bei Diagnosestellung einen derart ausgeprägten Leberbefall auf, dass eine kurative Resektion nicht mehr möglich ist. Trotz dieser ausgedehnten Befunde ist ein Überleben, auch

in diesem Stadium, über lange Jahre unter einer konservativen Therapie zum Beispiel mit Somatostatinanaloga möglich<sup>285, 286</sup>. Zur Vermeidung lokaler Komplikationen wie einen Darmverschluss wird auch im metastasierten Stadium die Entfernung des Primärtumors empfohlen<sup>287, 288</sup>. Sofern es der Gesamtzustand des Patienten und die Verteilung der Lebermetastasen eine sichere Leberresektion zulässt, sollte man versuchen die Lebermetastasen vollständig zu entfernen. Eine Leberresektion in kurativer Intention führt zu einer deutlichen Verbesserung des progressionsfreien Überlebens, aber auch des Gesamtüberlebens der Patienten<sup>283</sup>. Bei Hormon-aktiven Tumoren kann zur Symptomkontrolle auch ein Debulking (drastische Reduktion der Tumormasse) von Lebermetastasen Vorteile bringen. Aber selbst nach radikalen Resektionen erleidet ein Großteil der Patienten ein Tumorrezidiv in der Restleber.

Die Lebertransplantation bietet die Möglichkeit einer potentiell kurativen Entfernung von nicht mehr resektablen Lebermetastasen. Jedoch werden auch nach Lebertransplantation hohe Rezidivraten beobachtet, so dass sich grundsätzlich die Frage stellt, ob die Lebertransplantation in dieser Tumorentität ein kuratives oder palliatives Therapiekonzept darstellt. Darüber hinaus ist bei GEP-NETs zu beachten, dass auch unter alternativen Therapieformen ähnlich gute Therapieerfolge erzielt werden, so dass der Vorteil einer Lebertransplantation diskutiert werden muss. Im Endeffekt wird es einzelne Patienten geben, die von einer Transplantation profitieren können. Es gilt diese Patientengruppe zu identifizieren und zum rechten Zeitpunkt einer Transplantation zuzuführen.

In den einzelnen Transplantationszentren wird die Indikation zur Lebertransplantation bei nicht resektablen Lebermetastasen eines GEP-NETs sehr unterschiedlich gesehen. Gerade in Transplantationszentren mit einem angeschlossenen NET Zentrum wird die Indikation zur Lebertransplantation eher kritisch beurteilt und ein Überlebensvorteil angezweifelt.

Derzeit gibt es keine prospektiven, randomisierten Studien, die eine Überlegenheit der Lebertransplantation gegenüber Resektion oder alternativen nicht-chirurgischen Therapien zeigt. In den wenigen vergleichenden Studien, bei denen die Resektion oder ein nicht chirurgisches Therapieverfahren als Vergleichsgruppe herangezogen wurden, war das 5-Jahres Patientenüberleben in beiden Gruppen in etwa gleich; bei einem besseren Rezidiv-freien Überleben in Transplantationspatienten.<sup>289, 290</sup> In den publizierten Fallserien variiert das 5-Jahres Überleben 36-90% und das 5-Jahres Tumor-freies Überleben 17-77% erheblich mit einem medianen 5-Jahres Patientenüberleben von 55% und einem medianen Tumor-freien Überleben von 27%<sup>284, 287, 288, 290-298</sup>. Die hohe Schwankungsbreite der Ergebnisse erklärt sich durch die kleine Fallzahl der Studien, der relative kurzen Nachbeobachtung und einem erheblichen Selektionsbias. Viele Arbeiten berichten jedoch über eine hohe Rezidivrate und eine Vielzahl von frühen Rezidiven. Möglicherweise beschreiben die gängigen Endpunkte das zu untersuchende Patientenkollektiv nur ungenügend. Von S.T. Fan et al. wurde daher vorgeschlagen alternative Endpunkte wie das Überleben nach Diagnose der Lebermetastasen oder das Überleben nach Einsetzen eines unkontrollierbaren Tumorwachstums zu verwenden<sup>299</sup>.



Die bisherigen Ergebnisse der Lebertransplantation bei nicht resektablen Lebermetastasen beziehen sich auf ein individuell selektioniertes Krankengut. Meist wurden die Patienten einer Lebertransplantation nach dem Versagen alternativer Therapieverfahren zugeführt. Als Risikofaktoren für eine hohe Tumorrezidivrate und ein schlechtes Patientenüberleben gelten ein hohes Alter zum Zeitpunkt der Transplantation, ein Tumorreplacement von >50% der Leber, ein hoher Ki-67 Proliferationsindex, ein nicht resezierter Primärtumor, ein Primärtumor der nicht im Abstromgebiet der Pfortader liegt und eine extrahepatische Tumormanifestation<sup>299</sup>. Keiner dieser Prognosefaktoren wurde bisher in einer prospektiven Studie validiert.

### 1.3.6 Primär und sekundär sklerosierende Cholangitis

#### 1.3.6.1 Primär Sklerosierende Cholangitis (PSC)

*Welche Besonderheiten sind bei der Indikationsstellung zur Lebertransplantation bei primär sklerosierender Cholangitis (PSC) zu beachten und existieren spezielle Kontraindikationen?*

##### **Empfehlung 1.3.6.**

**Patienten mit einer PSC sollten an einem Zentrum mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit PSC mitbetreut werden. Spätestens bei Vorliegen von dominanten Strikturen, rezidivierenden Cholangitiden, zunehmender Sarkopenie oder Nachweis dysplastischer Veränderungen sollte eine Vorstellung an einem Transplantationszentrum erfolgen.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Rezidivierende Cholangitiden, therapierefraktärer Ikterus, zunehmende Sarkopenie und der Nachweis dysplastischer Veränderungen im Gallengangsepithel sollten eine aktive Listung zur Folge haben.**

*Empfehlung, starker Konsens*

##### **Kommentar:**

Die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine chronisch progredient verlaufende entzündliche Gallenwegserkrankung, die zu narbigen Strikturen und perlschnurartigen Gallengangserweiterungen sowie letztlich zur biliären Zirrhose und damit zum Leberversagen führen kann. Die Erkrankung wird überwiegend bei jungen (mittleres Alter bei Diagnosestellung: ca. 40 Jahre) und in etwa zwei Dritteln bei männlichen Patienten diagnostiziert. Die Inzidenz liegt bei ca. 1/100.000/Jahr und die Prävalenz bei ca. 10/100.000<sup>300, 301</sup>.

Über ein Drittel der Patienten ist bei Erstdiagnose beschwerdefrei und fällt nur zufällig durch erhöhte Cholestaseparameter auf. Die Diagnose wird durch den Nachweis typischer Gallengangsveränderungen in der Kernspintomographie oder der retrograden Kontrastmitteldarstellung der Gallenwege gestellt. Die Beurteilung der Gallenwege bei PSC stellt dabei selbst für Experten eine Herausforderung dar<sup>302</sup> und sollte daher möglichst durch Radiologen und Gastroenterologen/Hepatologen gemeinsam erfolgen. Die MRT-Bildgebung sollte möglichst den Mindestanforderungen der Internationalen PSC Studiengruppe genügen<sup>303</sup>. Im Verlauf der Erkrankung führen die entzündlich fibrotischen Strikturen der großen und mittleren Gallenwege zur Cholestase und

damit zu häufig schubweise auftretenden Symptomen wie Ikterus, Pruritus und rechtsseitigen Oberbauchschmerzen. Hinzu kommen infektiöse Cholangitiden bis hin zur schweren Cholangiosepsis. Die chronische Besiedelung der Gallenwege mit Bakterien, teilweise auch Pilzen, ist antibiotisch oft nur schwer zu behandeln<sup>189</sup>. Erst in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien und auch nicht bei jedem Patienten kommt es zur biliären Leberzirrhose mit Komplikationen wie Ösophagusvarizen und Aszites. Das Risiko für ein Gallengangskarzinom ist deutlich erhöht und liegt bei etwa 1,5% pro Erkrankungsjahr, d.h. nach 20 Erkrankungsjahren haben bis zu 20% der Patienten ein Gallenwegskarzinom entwickelt<sup>304, 305</sup>. Der Krankheitsverlauf als auch der Zeitpunkt der Erstdiagnose sind bei PSC sehr variabel, so dass manche Patienten bereits wenige Monate bis Jahre nach Diagnosestellung ein Endstadium der Erkrankung aufweisen, andere jedoch über Jahrzehnte weitgehend symptomfrei bleiben. Je nachdem, ob Daten aus Transplantationszentren oder aus großen epidemiologischen Studien herangezogen werden, liegt das mittlere transplantationsfreie Überleben nach Erstdiagnose zwischen 10 und 20 Jahren<sup>304, 305</sup>. Die hauptsächlichen Todesursachen sind das Gallenwegskarzinom (24%-32% der Todesursachen) und das Leberversagen (18% - 29% der Todesursachen)<sup>304, 306</sup>. Die Erkrankung ist aktuell nicht heilbar. Medikamentöse und endoskopische Maßnahmen können den Erkrankungsverlauf allenfalls verlangsamen. Daher ist für einen Teil der Patienten die Lebertransplantation die einzige Therapieoption. In Übereinstimmung mit der Empfehlung 149 der aktuellen S2K-Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen<sup>307</sup> sollten aufgrund der schwierigen individuellen Prognoseabschätzung alle Patienten mit PSC zumindest einmalig in einem Zentrum mit entsprechender Expertise in der Behandlung der PSC, meist einem Transplantationszentrum, vorgestellt werden, um dort die Indikation zur Lebertransplantation mit zu beurteilen.

Obwohl aktuell die Lebertransplantation die einzige kurative Therapieoption bei PSC darstellt, benötigt nicht jeder PSC-Patient eine Transplantation, da der individuelle Krankheitsverlauf und das Ansprechen auf die medikamentösen und/oder endoskopisch-interventionellen Therapien bei PSC sehr variabel sind. Eine Evaluation zur LT sollte wie bei anderen Indikationen erst dann erfolgen, wenn die Lebenserwartung und die Lebensqualität aufgrund der portalen Hypertension, des Leberversagens, einer zunehmenden Sarkopenie, rekurrenter Cholangitiden oder therapierefraktärem Pruritus oder Ikterus soweit eingeschränkt sind, dass eine Lebertransplantation trotz aller hiermit verbunden Risiken mit einer besseren Langzeitprognose einhergeht<sup>308</sup>.

Eine Sondersituation ist der wiederholte Nachweis dysplastischer Veränderungen im Gallengangsepithel oder der Nachweis eines frühen und lokal begrenzten Cholangiokarzinoms; in diesen Situationen konnte laut mehreren skandinavischen und US-amerikanischen Arbeiten durch eine Lebertransplantation die Entstehung eines fortgeschrittenen Malignoms verhindert werden<sup>309-312</sup>. Der biotische resp. bürstenzytologische Nachweis hochgradiger biliärer Dysplasien zeigt mit hoher Spezifität das Vorliegen eines Gallengangskarzinom an und auch bei zytologisch Dysplasieverdacht liegen im Resektat in 20% bereits ein Karzinom und in weiteren 11-20% Dysplasien vor<sup>313, 314</sup>. Aktuell stellt in Deutschland der Nachweis einer Dysplasie allerdings keine Standard-Exception bei PSC dar, so dass, um eine zeitnahe Transplantation zu ermöglichen, das Vorliegen einer „Non-Standard-Exception“ über ein Auditverfahren der Vermittlungsstelle geprüft werden müsste. Alternativ kann in

dieser Situation eine Standard-Exception für das Vorliegen eines Cholangiokarzinoms (siehe Kapitel 1.2) beantragt werden.

Die Haupttodesursachen bei PSC sind das Cholangiokarzinom und das Leberversagen. Daher sollten für eine LT-Priorisierung diese Parameter eingesetzt werden, sobald ein erhöhtes Risiko für mindestens eine dieser Komplikationen vorliegt. Das Vorliegen dominanter Strikturen der Gallenwege ist ein in mehreren Studien gut dokumentierter Risikofaktor für das Cholangiokarzinom wie auch für das Gesamtüberleben<sup>315-317</sup>. Die aktuelle Leitlinie der EASL spricht jedoch nicht mehr von dominanten, sondern von hochgradigen und relevanten Strikturen. Sobald die Strikturen das Lumen der Dd. hepatici oder des D. hepaticus communis um mehr als 75% reduzieren, werden sie als hochgradig bezeichnet. Bei Zeichen einer Cholestase oder bakteriellen Choangitis werden sie als relevant bezeichnet und bedürfen einer endoskopischen Therapie<sup>318</sup>. Der Parameter rezurrente Cholangiosepsis ist hingegen umstritten. Insbesondere geben aktuelle Studien aus den USA aber auch aus Zentren im Eurotransplant-Bereich Hinweise darauf, dass Patienten mit PSC durch die geltenden SE-Kriterien bezüglich der Wartelistenmortalität einen Vorteil gegenüber anderen Patienten auf der Warteliste haben<sup>319-322</sup>. In der individuellen Beratung der Patienten, ob für sie eine Lebertransplantation mittelfristig die einzige Therapieoption ist, ist es wichtig die Prognose der Erkrankung so gut wie möglich abschätzen zu können. Neben der klinischen Einschätzung können daher für die Entscheidung zur Priorisierung und damit die individuelle Einschätzung, dass der MELD-Score bei einem Patienten mit PSC das reale Mortalitätsrisiko nicht widerspiegelt, auch prognostische Parameter und Scores hilfreich sein. Eine Empfehlung für einen bestimmten Score kann kaum gegeben werden. Der Mayo-Risk-Score ist der am längsten verwendete und am besten evaluierte Score, das Amsterdam-Oxford-Model ist aktueller und wurde multizentrisch entwickelt und extern validiert. Der Hannover PSC Score stammt aus einem deutschen Zentrum und spiegelt daher das hiesige Patientenkollektiv besser wider. Auch die anderen in der Tabelle 1.3.1 aufgeführten Parameter (Biochemie/Serologie, Histologie, Bildgebung) sollten in der Gesamtbewertung der Dringlichkeit Berücksichtigung finden.

**Tabelle 1.3.1: Übersicht über verschiedene Scores zur Prognoseabschätzungen bei PSC**  
*Starker Konsens*

<b>Prognoseabschätzung bei PSC:</b>	<b>Referenz:</b>
1) Prognostische Modelle:	
- Mayo Risk Score	323
- Hannover PSC Score	316
- UK-PSC-Score	324
- Amsterdam-Oxford-Model	325
2) Biochemische Parameter:	

- Alkalische Phosphatase	326-329
- ELF-Score	330
- Bilirubin	316, 323, 331
- Immunglobulin G4	332, 333
3) Histologie	334, 335
4) Bildgebung:	
- ERCP	315
- MRT mit MRCP	336
- MR-Elastographie	337
- Vibrations-Elastographie	338

### 1.3.6.2 Sekundär Sklerosierende Cholangitis (SSC)

*Welche Besonderheiten sind bei der Indikationsstellung zur Lebertransplantation bei sekundär sklerosierender Cholangitis (SSC) zu beachten und existieren spezielle Kontraindikationen?*

#### **Empfehlung 1.3.7.**

**Patienten mit einer SSC und fehlenden Therapieoptionen, bei denen keine Kontraindikationen vorliegen, sollten zur Mitbetreuung und Indikationsstellung einer Lebertransplantation an einem Transplantationszentrum vorgestellt werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Patienten die unter Ausschöpfung konservativer und interventioneller Therapiemaßnahmen symptomatisch bleiben (rezidivierende Cholangitiden, Ikterus, Pruritus, Zeichen der hepatischen Dekompensation) sollten für eine Lebertransplantation evaluiert werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

In Abgrenzung zur PSC spricht man von einer sekundär sklerosierenden Cholangitis (SSC), wenn die Ätiologie der Gallengangsveränderungen bekannt ist. Die Ursachen sind dabei vielfältig und umfassen unter anderem mechanisch-obstruktive, infektiöse, toxische, immunologische und ischämische Mechanismen<sup>339, 340</sup>. Morphologisch finden sich Überlappungen mit dem Cholangiogramm bei PSC, und eine sichere Unterscheidung ist im Einzelfall schwierig. Eine Sonderform stellt die SSC dar, die

zunehmend bei kritisch kranken Patienten nach intensivmedizinischer Langzeittherapie beobachtet wird (SSC-CIP) und die oft mit einem besonders rasch progredienten Verlauf einhergeht<sup>341</sup>. Wenn möglich sollte die SSC ursächlich medikamentös und/oder endoskopisch-interventionell behandelt werden. So konnte beispielsweise durch eine endoskopische Entfernung der Cast-Fragmente und naso-biliäre Spülung eine Reduktion der erhöhten Cholestaseparameter erzielt werden; jedoch ist eine Progression der Gallengangssklerosierung auch dadurch vermutlich nicht zu verhindern<sup>342</sup>. Auch der Einsatz von Ursodesoxycholsäure kann den Erkrankungsprogress vermutlich nicht aufhalten, so dass letztlich die Lebertransplantation für einen großen Teil der Patienten die einzige Therapieoption darstellt<sup>341</sup>.

Neben der Leber sind bei der SCC oft auch eine Reihe von anderen Organsystemen durch die zugrundeliegende Pathologie beeinträchtigt, ein Umstand der bei der Empfängerauswahl besondere Berücksichtigung finden sollte. Bei sorgfältiger Empfängerauswahl sind die Ergebnisse nach Lebertransplantation bei SCC Patienten vergleichbar mit anderen Indikationen<sup>343, 344</sup>.

### 1.3.7 Zystische Lebererkrankungen

#### 1.3.7.1 Polyzystische Lebererkrankung (PLD)

*Welche Besonderheiten sind bei der Indikationsstellung zur Lebertransplantation bei polyzystischer Lebererkrankung zu beachten und existieren spezielle Kontraindikationen?*

##### **Empfehlung 1.3.8.**

**Ein Patient mit polyzystischer Lebererkrankung (PLD) der an ausgeprägten abdominellen Beschwerden, Dyspnoe, extremer Müdigkeit leidet, Zeichen der Malnutrition oder portalen Hypertension aufweist, sollte an einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Ein Patient mit einer fortgeschrittenen PLD, die die Lebensqualität in erheblichem Maße einschränkt, sollte für eine Lebertransplantation evaluiert werden, wenn alternative Behandlungsoptionen ausgeschöpft sind.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Zum Ausschluss behandlungsbedürftiger cerebraler Aneurysmen sollte bei diesen Patienten eine MR-Angiographie vor Listung durchgeführt werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

##### **Kommentar:**

Zu den typischen Symptomen bei fortgeschrittener PLD zählen ein abdominelles Druckgefühl, Appetitverlust, Übelkeit, Rückenschmerzen und ein frühes Sättigungsgefühl, was langfristig zu einem nutritiv bedingten Eiweißmangel führt<sup>345-347</sup>. Die Folge ist eine Malnutrition mit Verlust von Muskelmasse und Fettdepots (Sarkopenie). Die Beurteilung des Ernährungszustands ist bereits in

frühen Stadien der PLD von Bedeutung, um rechtzeitig eine Therapieindikation stellen zu können<sup>348</sup>.  
<sup>349</sup>. Traditionelle anthropometrische Parameter wie der Body-Mass-Index und das Körpergewicht sind zur Beurteilung des Ernährungsstatus bei PLD nicht geeignet<sup>350</sup>.

Zu den Behandlungsoptionen der PLD zählen die Sklerotherapie, die transarterielle Embolisation, die Zysten-Fenestration, die Leberteileresektion und die Lebertransplantation. Die Lebertransplantation ist die einzige kurative therapeutische Option bei Patienten mit polyzystischer Lebererkrankung<sup>351</sup>. Die perioperative Morbidität beträgt 40% bis 50%, die Gesamtleblichkeit liegt bei 7% bis 17%<sup>352-355</sup>. In einer US-amerikanischen Transplantationsregisterstudie mit 271 Patienten mit PLD, die zwischen 1988 und 2010 eine Lebertransplantation erhalten haben, konnte im Vergleich zu anderen Transplantationsindikationen ein erhöhtes Letalitätsrisiko bei PLD dokumentiert werden (9% gegenüber 6%,  $p < 0,05$ )<sup>354</sup>. Zu den postoperativen Komplikationen zählen neben hepatobiliären Problemen eine Sepsis durch anfangs unbemerkte Perforationen im Gastrointestinaltrakt, vaskuläre Komplikationen und bei Patienten mit Malnutrition Atemwegskomplikationen<sup>356, 357</sup>. Daher müssen im Rahmen einer Evaluation zur Lebertransplantation potentielle perioperative Risiken berücksichtigt werden, um das Mortalitätsrisiko abschätzen zu können<sup>339, 353, 355</sup>.

Die Prognose von Patienten, die wegen einer PLD lebertransplantiert werden, ähnelt der von Patienten, die aus anderen Gründen transplantiert wurden und ist im Langzeitverlauf sogar noch besser<sup>357, 358</sup>. Das 5-Jahres-Überleben nach Lebertransplantation lag in einer europäischen Transplantationsregisterstudie bei Patienten mit PLD bei 92% und bei anderen Transplantationsindikationen bei 75%<sup>355</sup>.

Ein signifikanter Anteil an Patienten mit PLD erhält eine kombinierte Leber- und Nierentransplantation. Das 1- und 5-Jahres-Überleben bei alleiniger Lebertransplantation liegt bei 93% und 92% und bei kombinierter Leber- und Nierentransplantation bei 86% und 80%<sup>353</sup>. Die höhere Gesamtüberlebensrate bei alleiniger Lebertransplantation scheint im Vergleich zur kombinierten Leber- und Nierentransplantation durch die umfangreichere abdominelle OP sowie die Niereninsuffizienz der Patienten bedingt zu sein. Die kombinierte Leber- und Nierentransplantation desselben Spenders schützt allerdings das Nierentransplantat vor Abstoßung und verbessert das Überleben der Nierentransplantate<sup>359</sup>. Kombinierte Leber- und Nierentransplantationen sollten nur bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz oder Dialyse durchgeführt werden.

Angesichts des Mangels an Leberspendern ist die Lebertransplantation als therapeutische Option sorgfältig abzuwägen, da die PLD nicht grundsätzlich mit einer erhöhten Leber-assoziierten Letalität assoziiert ist und die Syntheseleistung der Leber auch in fortgeschrittenen Fällen häufig normal bleibt. Nach einer Lebertransplantation verbessert sich die Lebensqualität bei 91% der Patienten<sup>360</sup>. Der Zeitpunkt für eine Lebertransplantationsevaluation muss sich daher am Stadium der PLD, der Symptomatik und an den zur Verfügung stehenden therapeutischen Alternativen orientieren. Von einer fortgeschrittenen PLD kann bei massiver Hepatomegalie mit venöser Abflussbehinderung und konsekutiver portaler Hypertension, unterer Einflusstauung, Malnutrition, und einer schwerwiegenden Einschränkung der Lebensqualität ausgegangen werden<sup>361</sup>. Klinisch präsentieren sich die Patienten

dann mit Bauchschmerzen, Hepatomegalie und Aszites<sup>362</sup>. Weiterhin können durch eine untere Einflusstauung Ödeme und Nierenfunktionsverschlechterungen und durch den Volumeneffekt eine Reduktion des Portalflusses beobachtet werden<sup>363</sup>. Patienten mit fortgeschrittener PLD klagen über eine deutliche Einschränkung ihrer Lebensqualität und können alltägliche Aufgaben erschwert bewerkstelligen<sup>360</sup>. Hepatische Komplikationen objektivieren sich durch die massive Hepatomegalie<sup>364, 365</sup>. Minimal-invasive Verfahren, wie die Sklerotherapie oder die Zystenfenestration führen in diesem Krankheitsstadium meist nicht zu einer Verbesserung des subjektiven Beschwerdebildes und haben keinen positiven Einfluss auf den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Die massive Hepatomegalie kann in fortgeschrittenen Stadien zu einer venösen Abflussbehinderung der Leber durch Thrombosen oder Kompression führen (Budd-Chiari-Syndrom). In der Folge kann sich eine portale Hypertension entwickeln, die mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist<sup>127, 363</sup>. Eine Leberteileresektion ist bei Patienten mit einer venösen Abflussbehinderung mit einem erhöhten intraoperativen Blutungsrisiko, und postoperativ mit der Bildung von Aszites und einem Leberversagen assoziiert<sup>366</sup>. Bei fortgeschrittener PLD und fehlenden Behandlungsoptionen ist daher eine Evaluation zur Lebertransplantation anzuraten.

Der Zusammenhang zwischen PLD und zerebralen Aneurysmen ist gut dokumentiert, und etwa 20 % der Patienten mit PLD haben bei der Autopsie nachweisbare zerebrale Aneurysmen. Um einer intrazerebralen Blutung im perioperativen Umfeld vorzubeugen wird ein Screening mittels MRT empfohlen, um Interventions-bedürftige cerebrale Aneurysmen zu entdecken<sup>367</sup>.

Das intrakranielle Aneurysma ist bei der autosomal-dominanten polyzystischen Leber- und Nierenerkrankung häufiger beschrieben (ADPKD), als bei der polyzystischen Lebererkrankung (PCLD)(6-16%)<sup>368-370</sup>. Betrachtet man die PCLD isoliert, existieren nur wenige kleine Studien, die eine Frequenz von 5,3-6% angeben<sup>371, 372</sup>.

### 1.3.7.2 Echinokokkose

*Welche Besonderheiten sind bei der Indikationsstellung zur Lebertransplantation bei Echinokokkose zu beachten und existieren spezielle Kontraindikationen?*

#### **Empfehlung 1.3.9.**

**Ein Patient mit alveolärer Echinokokkose (AE), bei dem die medikamentösen und chirurgischen Therapieoptionen ausgeschöpft sind oder bei dem sich unter Therapie ein Progress der Erkrankung einstellt, sollte an einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Eine Lebertransplantations-Evaluation ist bei einem Patienten mit fortgeschrittener, therapierefraktärer AE-Infektion eine Einzelfallentscheidung und soll im multidisziplinären Konsens getroffen werden. Eine extrahepatische Manifestation stellt keine generelle Kontraindikation für eine Lebertransplantation dar.**

*Starker Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Zu den therapeutischen Optionen zählen die medikamentöse Therapie und die chirurgische Resektion befallener Areale. Die Empfehlungen zur medikamentösen Therapie basieren auf einer schlechten Evidenz, da große kontrollierte Studien fehlen. Sie besteht aus einer Gabe von parasitostatisch wirkenden Benzimidazolen, wie Albendazol und Mebendazol. Die chirurgische Resektion in toto ist die Therapie der ersten Wahl <sup>373</sup>. Die Kombination aus medikamentösen und chirurgischen Resektionsverfahren verbessert die 10-Jahres-Überlebensraten von 6-25% auf 80-83% <sup>374</sup>. Die medikamentöse Therapie sollte für mindestens 2 Jahre nach einer radikalen Resektion fortgesetzt werden und im Falle einer nicht-resektablen Echinokokkose lebenslang fortgeführt werden <sup>374</sup>. Sind diese limitierten Therapieverfahren ausgeschöpft und zeigt der Patient eine nicht kurativ zu behandelnde AE, kann eine Lebertransplantation als Behandlungsoption erwogen werden <sup>375</sup>. In der Literatur existieren nur wenige Fallserien und überwiegend monozentrische, retrospektive Arbeiten zur Lebertransplantation bei AE <sup>356, 376-383</sup>. Die erste europäische multizentrische Studie mit 44 AE-Fällen zeigte ein 5-Jahres-Überleben von 71% und ein 5-Jahres-krankheitsfreies Intervall von 50% nach einer Lebertransplantation <sup>379</sup>. In einer aktuelleren retrospektiven Analyse aus Polen lag das 1-, 5- und 10-Jahres-Überleben nach Lebertransplantation bei 90%, 85% und 75% <sup>382</sup>. Fallserien mit kürzeren Nachbeobachtungszeiten kommen aus China und der Türkei. Die Gesamtüberlebensraten lagen dort zwischen 60 und 80% <sup>377, 380, 381, 384, 385</sup>. Zusammengefasst ist das Gesamtüberleben bei diesem speziellen Patientenkollektiv vergleichbar mit dem 1-Jahres-Überleben von Patienten mit anderen Transplantationsindikationen (80%) <sup>386</sup>.

In Anbetracht des guten medikamentösen Therapieansprechens nicht resezierbarer AE-Läsionen, sollte eine Lebertransplantation nur bei Therapieversagern in Betracht gezogen werden. Weitere Kriterien für eine Evaluation zur Lebertransplantation sind Patienten mit lebensbedrohlichen hepatobiliären Komplikationen der AE (z.B. Gallengangsstrikturen, rezidivierenden Cholangitiden durch



eine hiläre Invasion, eine sekundäre biliäre Zirrhose, gastrointestinale Blutungen durch eine portale Hypertension, Leberabszesse mit septischen Krankheitsverläufen, eine akute V. cava inferior-Thrombose und ein Budd-Chari-Syndrom) <sup>376, 377</sup>.

Eine extrahepatische Manifestation stellt keine absolute Kontraindikation für eine Lebertransplantation dar, vorausgesetzt die extrahepatischen Manifestationen sind mit Benzimidazolen gut kontrollierbar <sup>378</sup>. Lediglich die zerebrale Absiedelung wird von einigen Experten als Kontraindikation angesehen <sup>374, 379</sup>.

Um das Rezidiv-Risiko nach einer Lebertransplantation zu minimieren, ist auf eine kontinuierliche Benzimidazol Behandlung vor und nach Lebertransplantation zu achten und die Dosis der Immunsuppression so niedrig wie nötig zu halten <sup>374, 378, 379, 382</sup>.

### 1.3.8 Stoffwechselerkrankungen im Erwachsenenalter (M. Wilson, familiäre Amyloidpolyneuropathie, primäre Hyperoxalurie, Zystische Fibrose)

#### 1.3.8.1 Morbus Wilson

*Welche Besonderheiten sind bei der Indikationsstellung zur Lebertransplantation bei M. Wilson zu beachten und existieren spezielle Kontraindikationen?*

##### **Empfehlung 1.3.10.**

**Patienten mit Morbus Wilson sollen zur Lebertransplantation bei dekompensierter Zirrhose, bei akuter Dekompensation auch ohne Zirrhose, evaluiert werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Für die Zirrhose-assoziierten Komplikationen eines M. Wilson gelten die gleichen Indikationskriterien wie bei Zirrhosen anderer Ätiologie.**

*Starker Konsens*

**Im Fall von überwiegend neuropsychiatrischer Beteiligung ohne Zirrhose-assoziierte Komplikationen kann im Einzelfall die Indikation zur Lebertransplantation gegeben sein.**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

**Eine Albumindialyse kann im Falle eines akuten Leberversagens infolge eines M. Wilson eingesetzt werden. Hierdurch kann in Einzelfällen eine Lebertransplantation vermieden werden. Alternativ können bis zur Lebertransplantation weitere Nierenersatzverfahren, Plasmapherese oder Plasmaaustausch erfolgen.**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

**Eine medikamentöse Therapie mit Chelatbildner kann erwogen werden. Bei Oligo- bzw. Anurie sollte diese mit einem Nierenersatzverfahren, Albumindialyse bzw. Plasmapherese/Plasmaaustausch kombiniert werden.**

*Empfehlung offen/Empfehlung, starker Konsens*

##### **Kommentar:**

Der Morbus Wilson ist eine seltene genetische Erkrankung des Kupferstoffwechsels mit einem autosomal rezessiven Erbgang. Bei homozygoten Individuen kommt es zu einer Kupferüberbeladung mit Ablagerung in verschiedenen Organen. Die hepatische Manifestation des M. Wilson reicht von der Leberverfettung bis hin zur Leberzirrhose. Auch ein akutes Leberversagen kann als Folge eines M. Wilson auftreten. Diese wird häufig von einer Coombs-negativen hämolytischen Anämie und einem akuten Nierenversagen begleitet <sup>387, 388</sup>.

Typischerweise treten beim M. Wilson extrapyramidale Bewegungsstörungen durch Kupferablagerungen in den Linsenkernen auf, weshalb die Erkrankung auch als hepatolentikuläre Degeneration bezeichnet wird. Ein charakteristisches, jedoch kein obligates, Symptom des M. Wilson stellt der sog. Kaiser-Fleischer-Ring dar. Dabei handelt es sich um bräunliche ringförmige korneale Pigmentierung. Der Kaiser-Fleischer-Ring ist insbesondere bei Verlaufsformen mit überwiegend neuropsychiatrischer Beteiligung anzutreffen. Dabei manifestieren sich neuropsychiatrische Symptome häufiger im Erwachsenenalter, während die hepatische Manifestation früher auftreten kann.

Die Therapie des M. Wilson besteht aus einer kupferarmen Diät sowie der Gabe von Chelatbildnern oder Zink. Bei neuropsychiatrischen Symptomen kann eine symptomatische Therapie mit Antidepressiva sowie Antipsychotika versucht werden. Eine fortgeschrittene Zirrhose, das Versagen der medikamentösen Therapie sowie eine Progression der Erkrankung unter der medikamentösen Therapie stellen Indikationen für eine Lebertransplantation dar. Im Falle eines akuten Leberversagens auf dem Boden eines M. Wilson kann eine Albumindialyse mit dem Ziel einer Kupfer-Elimination eingesetzt werden. Die Datenlage hierfür ist jedoch sehr dünn. Die meiste Erfahrung existiert für das Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS). Erste Erfahrungen mit dem Advanced Organ Support (ADVOS)-System zeigen allerdings, dass weitere Albumindialyseverfahren wirksam sein können. Diese Verfahren dienen häufig als Bridging zur Lebertransplantation <sup>389-393</sup>. Sollte eine Albumindialyse nicht verfügbar sein können alternativ eine Hämodialyse, eine Peritonealdialyse oder eine Hämofiltration durchgeführt werden <sup>394</sup>. Darüber hinaus existieren begrenzte Erfahrungen mit positivem Outcome für Plasmapherese und Plasmaaustausch <sup>395</sup>.

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen für eine medikamentöse Therapie mit Chelatbildnern (D-Penicillinamin bzw. Trientine) für das akute Leberversagen auf dem Boden eines M. Wilson. Da das akute Wilson-induzierte Leberversagen häufig mit Oligo- bzw. Anurie einhergeht und die Chelatbildner die Kupferausscheidung über die Nieren fördern, müssen diese Medikamente häufig mit einem Nierenersatzverfahren, einer Albumindialyse bzw. Plasmaaustausch kombiniert werden <sup>396, 397</sup>.

Patienten nach einer Lebertransplantation bei M. Wilson haben eine sehr gute Prognose mit 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 86% im Erwachsenenalter <sup>398</sup>. Dennoch erscheint eine langanhaltende neurologische Symptomatik nicht rückbildungsfähig und kann sich in Einzelfällen nach Lebertransplantation sogar verschlechtern. Daher ist eine präoperative neuropsychiatrische Evaluation von Transplantationskandidaten im Hinblick auf das neurologische Outcome zu empfehlen <sup>77, 398, 399</sup>. Eine Lebertransplantation kann bei progredienten neurologischen Symptomen trotz ausreichender medikamentöser Kupferelimination erwogen werden. Wichtig ist zu klären, inwieweit eine

neuropsychiatrische Symptomatik oder eine nicht ausreichende Compliance Kontraindikationen für die Transplantation darstellen <sup>400</sup>.

### 1.3.8.2 Die hereditäre Transthyretin-(TTR)-vermittelte Amyloidose

*Welche Besonderheiten sind bei der Indikationsstellung zur Lebertransplantation bei der hereditären Transthyretin-(TTR)-vermittelten Amyloidose zu beachten und existieren spezielle Kontraindikationen?*

#### **Empfehlung 1.3.11.**

**Eine Therapie der hereditären Transthyretin-(TTR)-vermittelte Amyloidose (hATTR) soll frühzeitig und zwar beim Auftreten der ersten Symptome eingeleitet werden. Die Vorstellung an einem Lebertransplantationszentrum sollte bereits bei Diagnosestellung erfolgen.**

*Starke Empfehlung/Empfehlung, starker Konsens*

**Eine Lebertransplantation sollte erst bei Versagen der medikamentösen Therapie erwogen werden. Vor allem sollte die Lebertransplantation vor der Entwicklung einer Kardiomyopathie bzw. einer Augenbeteiligung erfolgen, da diese Manifestationen irreversibel sind. Hierbei sollte eine Domino-Lebertransplantation in jedem Fall erwogen werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Die hereditäre Transthyretin-(TTR)-vermittelte Amyloidose (hATTR-Amyloidose) ist eine seltene autosomal dominant vererbte Erkrankung, die mit Amyloidablagerungen in den unterschiedlichen Organen einhergeht und progredient verläuft. Die Ursache für die hereditäre Amyloidose ist eine Mutation im Transthyretin-Gen (TTR-Gen). Es sind insgesamt mehr als 130 Mutationen beschrieben worden. Die häufigste Mutation führt zu einem Austausch der Aminosäure Valin durch Methionin an Position 30 (Val30Met). Dadurch kommt es in der Leber zur Bildung eines strukturveränderten TTR-Moleküls. Dieses atypische TTR- Molekül führt zur Amyloidablagerungen in den verschiedenen Geweben. Das Amyloid lagert sich vor allem in den peripheren sensomotorischen und autonomen Nerven ab. Außerdem findet man Amyloidablagerungen im Gehirn, in den Nieren, im Herzen, im Magendarmtrakt und im Bindegewebe. Die Klinik wird meist durch eine fortschreitende periphere sensomotorische sowie eine autonome Polyneuropathie bestimmt <sup>401-403</sup>.

Neuere Daten zeigen, dass eine medikamentöse Therapie mit dem neuen TTR-Stabilisator Tafamidis (Zugelassen im Stadium 1 der hATTR-Amyloidose) die Erkrankung in frühen Stadien stabilisieren kann. Ähnliche Ergebnisse konnten für die beiden Oligonukleotide Patisiran und Inotersen, die nach dem Prinzip des Gen-Silencing wirken, ebenfalls gezeigt werden. Beide Präparate sind für Patienten im Stadium 1 und 2 der Erkrankung zugelassen <sup>404, 405</sup>.

Diese Daten rechtfertigen eine primäre medikamentöse Therapie bei symptomatischen Patienten. Sollte es unter der medikamentösen Therapie zu einer Progredienz der Erkrankung kommen, sollten die Patienten für eine Lebertransplantation frühzeitig evaluiert werden. Eine Lebertransplantation sollte bei symptomatischen Patienten so früh wie möglich erwogen werden. Das Überleben nach einer

Lebertransplantation hängt entscheidend vom Zeitpunkt der Transplantation ab. Je früher diese bei symptomatischen Patienten erfolgt, umso besser ist die Prognose nach Lebertransplantation. Dabei scheinen Patienten mit einer Val30Met-Mutation eine bessere Prognose zu haben als Patienten mit sonstigen Mutationen des TTR. In der Literatur werden bei einer Val30Met-Mutation und einer frühzeitigen Transplantation Überlebensraten von über 80% nach 5 Jahren angegeben. Dabei scheinen Patienten mit leichter bzw. milder Symptomatik, die vor dem 50. Lebensjahr einer Lebertransplantation unterzogen werden, die beste Prognose zu haben <sup>401, 403, 406, 407</sup>.

Zu beachten ist, dass eine bereits manifeste Kardiomyopathie durch eine Lebertransplantation nicht verbessert werden kann. Daher ist eine Echokardiographie vor einer Lebertransplantation zur Beurteilung der kardialen Situation und der Operabilität obligat. Hier kann im Einzelfall eine kombinierte Herz-Lebertransplantation erwogen werden. Eine bereits vorhandene Polyneuropathie kann durch die Lebertransplantation zwar stabilisiert werden, bleibt jedoch irreversibel <sup>407</sup>.

In Anbetracht der Tatsache, dass das mutierte TTR-Molekül zwar in der Leber von Patienten mit einer hATTR-Amyloidose produziert wird, jedoch die Leber sonst funktionell gesund bleibt, sollte in jedem Fall eine Domino-Lebertransplantation erwogen werden. Hierbei handelt es sich um eine Leberlebenspende. Zu beachten ist jedoch, dass Empfänger einer Domino-Leber ebenfalls eine hATTR-Amyloidose entwickeln können. Diese kann sich unter Umständen innerhalb der ersten 5-10 Jahre nach der Lebertransplantation manifestieren. Daher sollte diese Option v.a. für Patienten erwogen werden, die ohne eine Transplantation eine sehr schlechte Prognose aufweisen und die durch das MELD-System schlecht abgebildet werden, sodass sie die Wartezeit auf ein reguläres Organangebot voraussichtlich nicht überleben würden <sup>408-410</sup>. Im Falle der Aufnahme von Patienten auf die Warteliste für eine Lebertransplantation erfolgt die Allokation der Patienten anhand der SE-Kriterien entsprechend der Richtlinie der Bundesärztekammer <sup>71</sup>.

### 1.3.8.3 Primäre Hyperoxalurie Typ I

*Welche Besonderheiten sind bei der Indikationsstellung zur Lebertransplantation bei primärer Hyperoxalurie zu beachten und existieren spezielle Kontraindikationen?*

#### **Empfehlung 1.3.12.**

**Patienten mit einer primären Hyperoxalurie Typ I, die nicht auf eine medikamentöse Therapie ansprechen, sollten einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Bei Patienten mit fortgeschrittener Nierenerkrankung sollte eine kombinierte Leber-Nieren-Transplantation erfolgen. Eine alleinige Nierentransplantation ist bei Hyperoxalurie Typ I kontraindiziert.**

*Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Die primäre Hyperoxalurie Typ I ist eine sehr seltene genetische Stoffwechselerkrankung mit einem autosomal rezessiven Erbgang. Die Ursache liegt in einem Defekt der Alanin-Glyoxylat-Aminotransferase in der Leber. Dadurch resultiert eine Beeinträchtigung der Umwandlung von Glyoxalat zu Glycin, was in eine Überproduktion und Akkumulation von Oxalat mit konsekutiver Hyperoxalurie mündet. Oxalat bildet mit Kalzium unlösliche Kalzium-Oxalat-Kristalle, die sich in den verschiedenen Organen (systemische Oxalose) wie Nieren, Herz, Gefäß, ZNS und Haut ablagern. In der Niere führen die Ablagerungen im Gewebe zur Nephrokalzinose mit progredienter Niereninsuffizienz. Zusätzlich kommt es in den ableitenden Harnwegen zur vermehrten Bildung von Kalzium-Oxalat-Steinen. Eine systemische Oxalose mit terminaler Niereninsuffizienz manifestieren sich bei Erwachsenen typischerweise zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr.

Durch eine frühzeitige Substitution von Vitamin B6 (Pyridoxin) kann die Oxalatproduktion signifikant reduziert werden, wobei lediglich bis zu einem Drittel der Patienten auf eine medikamentöse Therapie ansprechen <sup>77, 411-415</sup>.

Da sich der Enzymdefekt in der Leber befindet, kann durch eine Lebertransplantation die primäre Hyperoxalurie Typ I geheilt werden. Wird sie vor Entwicklung einer Niereninsuffizienz bzw. einer systemischen Oxalose durchgeführt, können diese verhindert werden. Bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Nierenschaden besteht die Möglichkeit einer kombinierten Leber-Nieren-Transplantation. Eine bereits bestehende Kardiomyopathie kann ebenfalls durch eine kombinierte Leber-Nieren-Transplantation verbessert werden.

In einer Fallserie, entwickelten alle Domino Lebertransplantatempfänger von einem an Hyperoxalurie Typ I erkrankten Spender ein frühzeitiges postoperatives dialysepflichtiges Nierenversagen. Somit erscheint eine Domino Lebertransplantation im Falle der Hyperoxalurie Typ I kontraindiziert <sup>170, 412, 416-418</sup>.

#### 1.3.8.4 Cystische Fibrose

*Welche Besonderheiten sind bei der Indikationsstellung zur Lebertransplantation bei cystischer Fibrose (CF) zu beachten und existieren spezielle Kontraindikationen?*

##### **Empfehlung 1.3.13.**

**Eine fortgeschrittene Leberzirrhose bei zystischer Fibrose stellt eine Indikation für eine Lebertransplantation dar.**

*Starker Konsens*

**Bei einer FEV1 < 40% sollte eine kombinierte Leber-Lungen-Transplantation evaluiert werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

##### **Kommentar:**

Eine Leberbeteiligung bei der zystischen Fibrose kommt relativ häufig vor. In den meisten Fällen entwickelt sich eine fokal biliäre Fibrose. Die Ursache hierfür liegt in einer hohen Expression vom Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) in den Gallenepithelien<sup>419</sup>. Selten entwickeln die Patienten eine fortgeschrittene Zirrhose. Die pulmonale Manifestation steht meist im Vordergrund (vgl. Kapitel 2).

### 1.3.9 Vaskuläre Erkrankungen

#### 1.3.9.1 Hereditäre Hämorrhagische Teleangiektasien (HHT/M. Osler)

*Welche Besonderheiten sind bei der Indikationsstellung zur Lebertransplantation bei hereditärer hämorrhagischen Teleangiektasien (HHT) beachten und existieren spezielle Kontraindikationen?*

##### **Empfehlung 1.3.14.**

**Patienten mit HHT sollten bei Leberbeteiligung frühzeitig nach Diagnose einer portalen Hypertension, an einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Eine LT sollte als definitive Therapie bei HHT Patienten mit beginnenden Zeichen einer kardialen Beteiligung vor Entwicklung einer Rechtsherzinsuffizienz erwogen werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

##### **Kommentar:**

Eine hepatische Beteiligung ist in bis zu 74% der HHT Patienten mit Gefahr der biliären Ischämie, portalen Hypertension oder des *High output failure* gegeben<sup>420</sup>. *High output failure* ist eine Herzerkrankung, die auftritt, wenn das Herzzeitvolumen aufgrund eines erhöhten peripheren Bedarfs höher als normal ist. Es liegt eine Kreislaufüberlastung vor, die z.B. zum Lungenödem infolge eines erhöhten diastolischen Drucks im linken Ventrikel führen kann. Patienten mit *High output failure* haben in der Regel eine normale systolische Funktion, aber die Symptome einer Herzinsuffizienz.

Die Lebertransplantation ist derzeit die einzige kurative Option für symptomatische Patienten mit Hereditären Hämorrhagischen Teleangiektasien<sup>421</sup>. Die Lebertransplantation sollte daher als radikale und definitive Therapie bei diesen Patienten mit beginnender kardialer Beteiligung und fehlender Ansprache auf medikamentöse Therapie erwogen werden<sup>422</sup>. Damit besteht die Möglichkeit das Rechtsherzversagen durch die LT zu verhindern. Es gibt wenige Hinweise darauf, dass eine arterielle Rekonstruktion von HHT-assoziierten multiplen hepatischen arteriellen Aneurysmen das Risiko von postproceduralen Komplikationen mit minimalen hämodynamischen Veränderungen in der Leber verringern könnte und somit die Notwendigkeit einer Hepatektomie oder Lebertransplantation reduziert<sup>423</sup>. Hinsichtlich eines interventionellen Verschlusses der Teleangiektasien existieren nur Fallserien, weshalb hier keine Empfehlung ausgesprochen werden kann.

Die Indikation zur Lebertransplantation wird kontrovers diskutiert. Leitlinien für Screening und Management müssen noch definiert werden<sup>424</sup>. Insbesondere fehlt es an der Identifikation spezifischer

Risikofaktoren für die Progression zur symptomatischen Phase. Eine Transplantation sollte daher bei Vorliegen lebensbedrohlicher Komplikationen möglichst früh erwogen werden <sup>425</sup>.

### 1.3.9.2 Budd-Chiari-Syndrom

*Welche Besonderheiten sind bei der Indikationsstellung zur Lebertransplantation bei Budd-Chiari-Syndrom zu beachten und existieren spezielle Kontraindikationen?*

#### **Empfehlung 1.3.15.**

**Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom sollten möglichst frühzeitig an einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom und zunehmendem Leberversagen trotz maximaler konservativer Therapie, Rekanalisationsversuchen (PTA) oder TIPS oder bei Entwicklung eines HCCs sollten für eine Lebertransplantation evaluiert werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Bei Patienten mit einem akut auftretenden BCS und akutem Leberversagen soll die Indikation zur hochdringlichen Lebertransplantation gestellt werden, sofern keine Kontraindikationen bestehen.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Das Budd-Chiari-Syndrom (BCS) entsteht durch eine Obstruktion des hepatischen venösen Abflusstraktes von der Höhe der Lebervenen bis zum Eingang der unteren Hohlvene in den rechten Vorhof. Die Hauptmanifestationen des BCS sind Bauchschmerzen, Aszites und Hepatomegalie mit Veränderungen in den biochemischen Lebertests. Die klinischen Präsentationen können jedoch von völlig asymptomatischen Patienten, bei denen nur eine Lebervene okkludiert ist, bis hin zu Patienten mit Leberversagen, seltener auch mit fulminantem Versagen, reichen. Die häufigste Ursache für eine hepatische venöse Abflussbehinderung im Westen ist eine Venenthrombose aufgrund prothrombotischer Zustände, während in der östlichen Welt die membranöse Obstruktion der unteren Hohlvene häufiger auftritt <sup>426</sup>.

Die prothrombotischen Zustände können vererbt werden, wie die Faktor-V-Leiden-Mutation, oder erworben sein, wie myeloproliferative Erkrankungen. Eine differenzierte Thrombophiliediagnostik, ggf hämatoonkologische Einschätzung sollte vor einer geplanten Lebertransplantation erfolgen.

Die Behandlung des BCS wird in der Regel schrittweise angegangen. Da in der Regel eine Thrombophilie vorliegt, wird eine Antikoagulation, in der Regel lebenslang, bei allen Patienten empfohlen, auch nach einer erfolgreichen Lebertransplantation <sup>427</sup>.

Die konservative Therapie der portalen Hypertension korrigiert jedoch nicht die zugrundeliegende Pathophysiologie d.h. die Obstruktion des hepatischen Ausflusstrakts. Hier kann eine Thrombolyse

oder eine Angioplastie versucht werden. Bei Therapieversagen ist die Behandlung der Wahl ein transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS), in so nicht behandelbaren Fällen ein Seit-zu-Seit portokavaler Shunt. Bei Anwendung dieses Stufenschemas wird ein 5-Jahres-Überleben von nahezu 85% erzielt <sup>428</sup>.

Etwa 10%-20% der Patienten mit BCS zeigen trotz konservativer Behandlung, perkutaner Revaskularisierung und TIPS eine fortschreitende Verschlechterung der Leberfunktion. Bei diesen Patienten ist die Transplantation die einzige verbleibende Behandlungsoption. Die Transplantation ist auch die Behandlung der Wahl bei ausgewählten Patienten mit BCS, die ein HCC entwickeln und die die Transplantationskriterien erfüllen <sup>429</sup>. Ein fulminant verlaufendes BCS mit ALV ist selten. Die anfängliche Krankenhausüberlebensrate bei diesen Patienten mit ALV war in der Vergangenheit schlecht (37%-40%) <sup>430</sup>.



## 2 Leitlinie – Kombinierte und Multiviszeral-Transplantation

AG-Leitung	Prof. Dr. med. Frank Lammert, Hannover (DGVS)
	Prof. Dr. med. Andreas Pascher, Münster (DGAV)
AG-Mitglieder	Dr. med. Anja Gäckler, Essen (DGFN)
	Prof. Dr. med. Hans-Georg Lamprecht, Rostock (DGVS)
	PD Dr. med. Arianeb Mehrabi, Heidelberg (DGAV)
	PD Dr. med. Falk Rauchfuß, Jena (DGAV)

### 2.1 Kombinierte Leber-Nieren-Transplantation

*In welcher Situation ist eine kombinierte Leber-Nieren-Transplantation indiziert?*

#### **Empfehlung 2.1.**

**Patienten mit Indikation zur Lebertransplantation und chronischer Nierenkrankheit mit Notwendigkeit von Nierenersatzverfahren können simultan oder sequenziell eine Nierentransplantation erhalten.**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Patienten mit Indikation zur Lebertransplantation und terminaler Niereninsuffizienz können unterschiedlichen Gruppen zugeordnet werden: 1. Patienten mit terminaler Insuffizienz der Leber als auch der Nieren (z.B. polyzystische Leber- und Nierenerkrankung), 2. Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz aufgrund eines hepatisch-bedingten Enzymmangels (z.B. primäre Hyperoxalurie Typ 1), und 3. Patienten mit hepatorenalem Syndrom <sup>431</sup>.

Bei Patienten mit terminaler Insuffizienz der Leber als auch der Nieren sowie bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz aufgrund eines hepatisch-bedingten Enzymmangels besteht bereits aufgrund der Grunderkrankung neben der Indikation zur Lebertransplantation auch die Indikation zur Nierentransplantation. Eine Erholung der Nierenfunktion nach Durchführung einer alleinigen Lebertransplantation ist hierbei nicht zu erwarten.

Die simultane Leber-Nieren-Transplantation ist ein relativ seltenes Verfahren, dass 2018 im Eurotransplant-Raum 52-mal durchgeführt wurde (Leber n=1.535) <sup>432</sup>. Obwohl eine fehlende renale Erholung nach Lebertransplantation mit einem negativem Einfluss auf das Überleben des Lebertransplantats sowie einer erhöhten Mortalität und eingeschränkten Lebensqualität assoziiert ist <sup>433</sup> und es Hinweise für immunologische Vorteile nur eines Spenders beider Organe gibt <sup>431</sup>, wird die simultane Leber-Nieren-Transplantation insbesondere bei Erwachsenen nur in geringem Umfang durchgeführt. Gründe hierfür ergeben sich auch bei Patienten ohne potentielle Erholungsfähigkeit der Nieren nach Lebertransplantation aus der Notwendigkeit, einem möglichen Organverlust im Rahmen

der Frühsterblichkeit nach Lebertransplantation vorzubeugen, auch wenn sich diese durch den zunehmenden Einsatz der Maschinenperfusion der Leber positiv beeinflussen lässt. Die simultane Leber-Nierentransplantation sollte daher insbesondere aufgrund des erhöhten intra- und postoperativen Risikos einem definierten Patientenkollektiv vorbehalten bleiben <sup>434-438</sup>.

Für die bevorzugt durchzuführende sequentielle Transplantation erhalten die gelisteten Patienten nach erfolgreicher alleiniger Lebertransplantation laut Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG einmalig 500 Zusatzpunkte bzw. zweite Priorität im Programm für Empfänger und von Spenderorganen ab 65 Jahre (nach den HU-gelisteten Patienten im Programm für Empfänger und von Spenderorganen ab 65 Jahre) ab dem 90. Tag nach der Lebertransplantation, sofern auch nach der Lebertransplantation durchgehend ein terminaler Nierenfunktionsverlust mit chronischer Dialysepflichtigkeit vorliegt. Wurde ein Patient nicht zur kombinierten Leber-Nierentransplantation gemeldet, kann die Nierentransplantation auch nachträglich erfolgen, sofern bei diesem Patienten bereits vor der Lebertransplantation eine chronische Dialysepflichtigkeit vorlag.

*Wann und wie erfolgt die kombinierte Leber-Nieren-Transplantation bei Patienten mit Zirrhose und hepatorenalem Syndrom?*

#### **Empfehlung 2.2.**

**Patienten mit irreversiblen dialysepflichtigem hepatorenalen Syndrom sollten sequenziell eine Nierentransplantation erhalten.**

*Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Bei Patienten mit akuter Nierenschädigung durch ein hepatorenales Syndrom (HRS Typ 1, HRS-AKI) stellt die Lebertransplantation die optimale Behandlung dar <sup>433</sup>. Die diagnostischen Kriterien für das HRS-1 sind ein absoluter Anstieg des Serumkreatinins  $\geq 0,3$  mg/dl innerhalb von 48 h und/oder eine Urinausscheidung  $\leq 0,5$  ml/kg KG über mindestens 6 h oder ein relativer Kreatininanstieg  $\geq 50\%$  im Vergleich zum Baseline-Kreatinin bei Patienten ohne Schock, ohne nephrotoxische Vormedikation, ohne Nierenerkrankung und inkomplettem Ansprechen auf Volumenexpansion mit 1 g Albumin/kg Körpergewicht <sup>439</sup>. Eine längerfristige Dialysepflichtigkeit vor Lebertransplantation kann als negativer Prädiktor für die Erholung der Nierenfunktion nach Lebertransplantation gewertet werden <sup>440</sup>. Zusätzliche Informationen bezüglich einer möglichen Erholung können sich aus einer Nierenbiopsie ergeben, die aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos im Rahmen der Leberfunktionsstörung nicht verpflichtend gefordert werden sollte und keine Standarddiagnostik darstellt <sup>441</sup>. Aufgrund der potentiellen Erholungsfähigkeit der Nieren nach Lebertransplantation sollten insbesondere Patienten mit HRS sequenziell transplantiert werden. Die Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG gewährt Patienten für eine sequentielle Transplantation nach erfolgreicher alleiniger Lebertransplantation 500 Zusatzpunkte ab dem 90. Tag nach der Lebertransplantation, sofern auch nach der Lebertransplantation durchgehend ein terminaler Nierenfunktionsverlust mit chronischer Dialysepflichtigkeit vorliegt <sup>71</sup>. Der Entwurf der Beschlussempfehlung der Ständigen Kommission Organtransplantation für eine Änderung der Richtlinie sieht hier einen Verzicht auf die bestehende

Grenze von 360 Tagen als Höchstdauer für die Gewährung der Zusatzpunkte vor, da aufgrund klinischer Erfahrungen davon auszugehen ist, dass einerseits ein Teil der Patienten nach Lebertransplantation aufgrund komplizierter Krankheitsverläufe erst deutlich nach dem 90. postoperativen für eine Nierentransplantation geeignet ist und andererseits mit dem aktuellen Mangel an Spenderorganen eine Nierentransplantation nicht sicher bis zum Tag 360 realisierbar ist.

## 2.2 Herz-Leber- bzw. Leber-Lungen-Transplantation

*In welcher Situation ist eine kombinierte Herz-Leber- oder Leber-Lungen-Transplantation indiziert?*

### **Empfehlung 2.3.**

**Kombinierte Herz-Leber- bzw. Leber-Lungen-Transplantationen können, bei schweren Erkrankungen beider Systeme bzw. bei bestimmten Stoffwechselkrankheiten eine Therapiealternative für streng definierte Patienten sein.**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

### **Kommentar:**

Sowohl terminale Herz- als auch Lebererkrankungen, gehen, wenn jeweils das andere Organ erkrankt ist, nach einer alleinigen Transplantation eines der beiden Organe mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher<sup>442-444</sup>. Dennoch sind zwischen 2004 und 2018 im Eurotransplant-Gebiet nur 21 kombinierte Herz-Leber-Transplantationen durchgeführt worden. Auch in den USA sind zwischen 1988 und 2018 lediglich knapp 250 kombinierte Herz-Leber-Transplantationen erfolgt<sup>445</sup>.

Im Wesentlichen lassen sich drei Indikationsgruppen darstellen<sup>445</sup>:

- Stoffwechselkrankheiten

In der Mehrzahl der Fälle handelt sich in dieser Gruppe um Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidosen, die zu einer Polyneuropathie und Kardiomyopathie führt und Patienten mit Hämochromatose bzw. Hypercholesterolemie. Als kausale Therapie dieser Proteinfaltungserkrankung, deren Ursprung in der Leber liegt, gilt die Leber-Transplantation und, bei einer ausgeprägten kardialen Manifestation, die kombinierte Herz-Lebertransplantation.

- Kardiale Erkrankungen, die eine Leberzirrhose zur Folge haben

Diese Gruppe beinhaltet eine Vielzahl an kardialen Erkrankungen, die eine prinzipielle Indikation zur Herztransplantation darstellen, u.a. auch Folgezustände nach Fontan-Operation. Die Lebererkrankung resultiert, wenn denn keine leberspezifische Ursache vorliegt, aus der stauungsbedingten Schädigung des Lebergewebes durch die schlechte Pumpfunktion des rechten Systems, die bis zur Entwicklung einer *Cirrhose cardiaca* führen kann.

- Hepatische Erkrankungen bei Patienten, die ebenfalls an einer terminalen Herzerkrankung leiden

Diese Gruppe beinhaltet in aller Regel Patienten, die eine eigenständige Lebererkrankung neben einer unabhängigen kardialen Diagnose aufweisen.

Im Eurotransplant-Gebiet ist, Stand Oktober 2019, bei intendierten kombinierten Herz-Leber-Transplantation das allokationsführende Organ das Herz. Dies bedeutet, dass die hepatische Grunderkrankung bzw. die Leberfunktion im Sinne des MELD-Scores eine untergeordnete Rolle spielen. Es existiert, analog zu anderen Organkombinationen, zwar die Möglichkeit der Beantragung des ACO-Status (ACO = „Approved Combined Organ“) <sup>71</sup>. Diese Patienten reihen sich allerdings hinter die „High urgency“-Patienten ein, bevor es zu einer Organzuteilung kommt. In den letzten Jahren liegt der Anteil an Herz-Wartelisten-Patienten, die im „High urgency“-Status transplantiert wurden, jedoch konstant > 60 %. Somit profitieren Herz-Leber-Wartelisten-Patienten von dem ACO-Status nur bedingt, bevor es zu einer Organzuteilung kommt.

Trotz des sehr aufwändigen Verfahrens einer kombinierten Herz-Leber-Transplantation sind in den USA sehr gute Langzeitergebnisse mit einem 1-Jahres-Überleben > 80 % und sogar einem 10-Jahres-Überleben > 70 % beschrieben worden <sup>446</sup>. Eine Fallserie aus Bologna beschreibt eine 5-Jahres-Überlebensrate von 82 % <sup>447</sup>. Aufgrund der kleinen Fallzahlen dieser verhältnismäßig seltenen durchgeführten kombinierten Transplantation lassen sich hier jedoch nur bedingt verlässliche Angaben machen, es scheinen jedoch ähnlich gute Überlebensraten wie bei der solitären Transplantation der jeweiligen Organe erreichbar zu sein.

Kombinierte Leber-Lungen-Transplantationen werden noch seltener durchgeführt und sind auf Patienten beschränkt, deren Erkrankung beide Organsysteme in schwerer Form erfasst, bzw. bei denen die Transplantation des Einzelorganes nicht tolerabel ist.

Im Wesentlichen lassen sich drei Indikationsgruppen darstellen <sup>448</sup>:

- Cystische Fibrose mit Lungen- und Leberbeteiligung:  
Häufigste Indikationsgruppe bei schwerer Mitbeteiligung beider Organe
- Alpha-1 Antitrypsin (AAT) Mangel:  
Seltene genetische Erkrankung mit proteolytischer Zerstörung des Lungengewebes und Entwicklung einer Leberzirrhose durch Anreicherung mutierten AATs. Vor Eintreten einer schweren Lungendestruktion kann eine isolierte Lebertransplantation erfolgen.
- Pulmonale Folgen einer Leberzirrhose:  
Seltene Indikationsstellung, wenn die Folgen einer portopulmonalen Hypertonie bzw. eines hepatopulmonalen Syndromes nicht durch die Lebertransplantation alleine gelöst würden.

Die Internationale Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation empfiehlt folgende Kriterien für die Transplantationsevaluation bei cystischer Fibrose <sup>449</sup>:

- Forciertes expiratorisches 1-Sekunden Volumen (FEV1) < 30%
- 6-Minuten-Gehstrecke < 400m
- Entwicklung eines pulmonalen Hypertonus

Eine kombinierte Leber-Lungentransplantation wird zusätzlich bei gleichzeitiger Zirrhose ohne hohen MELD-Score (kein schwerer Aszites, keine Enzephalopathie, keine Hypalbuminämie, INR < 1,8) indiziert. Umgekehrt kann eine schwere hepatische Verlaufsform mit koexistenter Lungenerkrankung ebenfalls eine kombinierte Transplantation rechtfertigen <sup>448</sup>.

Bei Fehlen publizierter Leitlinien zur kombinierten Transplantation bei ATT Defizienz und simultanem Befall beider Organe wurde in einer Studie eruiert, dass in etwa 10% der betroffenen Population eine fortgeschrittene Leberzirrhose aufwies und damit potentiell von der kombinierten Transplantation profitierte <sup>450</sup>.

Die begrenzten Daten zur Erfolgsaussicht stammen aus einer UNOS-OPTN Datenanalyse. Im Risiko-adjustierten Vergleich der Leber-Lungen-Transplantation mit der Patientengruppe der Doppel-Lungentransplantierten ergaben sich vergleichbare 1-Jahres-Überlebensraten <sup>451</sup>.

### 2.3 Kombinierte Leber-Darm- und Multiviszeral-Transplantation

*In welcher Situation ist eine kombinierte Leber-Darm oder Multiviszeral-Transplantation indiziert?*

#### **Empfehlung 2.4.**

**Patienten mit einem chronischen Darmversagen, die eine Intestinal failure associated liver disease (IFALD) entwickeln, sollen frühzeitig an einem spezialisierten Zentrum vorgestellt werden, um die Indikation zur Darm- bzw. kombinierten Leber-Darm-Transplantation zu prüfen.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Ein chronisches Darmversagen (intestinal failure) ist Indikation zur parenteralen Substitution von Flüssigkeit und Volumen sowie Makronährstoffen im Sinne einer parenteralen Ernährung <sup>452</sup>. Eine mögliche Komplikation dieser Organersatztherapie ist die Entwicklung einer eigenständigen Hepatopathie, die als "Intestinal failure associated liver disease" (IFALD) bezeichnet wird <sup>453</sup>. Ein IFALD tritt bei Neugeborenen und Kindern häufiger auf und hat in dieser Gruppe einen schnelleren und schwereren Verlauf. Die Inzidenz des IFALD ist in den letzten Jahren rückläufig, was auf eine verbesserte parenterale Ernährung und eine effektivere Sepsis-Kontrolle zurückgeführt wird.

Es existieren gegenwärtig keine allgemein anerkannte Krankheitsdefinition und keine anerkannten Diagnosekriterien für ein IFALD. Eine ESPEN-Expertengruppe hat folgende Definitionen vorgeschlagen <sup>453</sup>.

- IFALD beschreibt einen Leberschaden im Zusammenhang mit einem Darmversagen als Folge eines oder mehrerer Faktoren, nämlich (aber nicht limitiert auf): parenterale Ernährung in Abwesenheit anderer primärer Leberparenchymschäden (z.B. virale oder autoimmune Hepatitis), anderer hepatotoxischer Faktoren (z.B. Alkohol oder Medikamente) oder einer Galleobstruktion.
- Ein IFALD soll bei Patienten mit einem Darmversagen diagnostiziert werden, wenn erhöhte Leberwerte und/oder radiologisch bzw. histologisch Leberveränderungen nachgewiesen werden

und keine anderen primären Leberparenchymschäden (z.B. virale oder autoimmune Hepatitis), andere hepatotoxischer Faktoren (z.B. Alkohol oder Medikamente) und keine Galleobstruktion besteht. Der Nachweis einer pathologischen Leberhistologie ist nicht obligat für die Diagnose einer IFALD.

Nur bei einem kleinen Teil der Patienten, die Laborveränderungen einer IFALD zeigen, entwickelt sich ein Progress zur Transplantationsindikation. Es fehlt jedoch eine Schweregradeinteilung, die für die Prognoseeinschätzung und die Indikationsstellung zur Transplantation stratifizierend herangezogen werden könnte.

Anhand einzelner nicht-kontrollierter Studien aus Zentren mit besonderer Expertise gelten als Indikation zur Darm- plus Leber-Transplantation, entweder als kombinierte oder als Multiviszeraltransplantation<sup>454</sup>:

- Bilirubin > 100 µmol/l
- Zeichen der portalen Hypertension (in der Regel Splenomegalie oder Stoma-Blutung) plus ggf. Thrombozyten < 150.000/µl.

Der histologische Nachweis einer Zirrhose ist nicht gefordert<sup>454</sup>.

Eine europäische multizentrische Umfrage unter spezialisierten Zentren zeigt ein dreifach erhöhtes Risiko an den Folgen der parenteralen Ernährung zu sterben, wenn ein IFALD anhand der genannten Kriterien besteht<sup>455</sup>. Die Zahl der Transplantationen war in dieser Untersuchung klein, so dass keine zuverlässige Aussage zur Überlegenheit der Transplantation gemacht werden kann.

Eine retrospektive Analyse, in die alle in Großbritannien bei Erwachsenen zwischen 2007 und 2015 durchgeführten Multiviszeraltransplantationen eingingen (n= 60), zeigt ein 1- und 5-Jahres-Überleben nach Multiviszeraltransplantation für die Indikation IFALD von 80% bzw. 20%<sup>456</sup>. Damit war die Indikation IFALD mit dem schlechtesten Langzeiterfolg der Multiviszeraltransplantation verbunden. Ein großes amerikanisches Zentrum, das Erwachsene und Kinder transplantiert, beschreibt ein 2-Jahres-Überleben nach Multiviszeraltransplantation (2/3 Kinder) von 50%<sup>457</sup>. Wegen der sehr schlechten Prognose eines IFALD ohne Transplantation können diese Ergebnisse als Hinweis für eine Überlegenheit der Transplantation im Vergleich zur Nicht-Transplantation herangezogen werden. Diese Ergebnisse der Multiviszeraltransplantation begründen den Empfehlungsgrad ‚Expertenkonsens‘.

Bei Entwicklung eines IFALD, ohne dass die o.g. Grenzen erreicht sind, kann die isolierte Darmtransplantation, die in der Regel zur oralen Autonomie führt und einen besseren Langzeiterfolg hat als die Multiviszeraltransplantation, den Progress der IFALD mit Indikation zur Multiviszeraltransplantation aufhalten. Patienten, die Zeichen eines IFALD entwickeln, sollten daher frühzeitig an einem spezialisierten Zentrum vorgestellt werden, um alle Optionen der Therapie des IFALD auszuschöpfen. Diese umfassen die Umstellung der parenteralen Ernährung, rekonstruktive Chirurgie oder die isolierte Darmtransplantation<sup>452</sup>.

Neben der Indikationsstellung auf dem Boden eines kompliziert verlaufenden chronischen Darmversagens gelten derzeit zwei weitere Indikationsgruppen als gesichert.

Dazu gehören gutartige bindegewebige Tumore der Bauchorgane, insbesondere invasiv wachsende Desmoide, bei denen ein chronisches Darmversagen nach Resektion vorliegt und nur durch eine präemptive Transplantation Tumorfreiheit erreicht werden kann <sup>458</sup>. Gleichsam kann die Indikation einer höhergradigen portomesenterischen Thrombose ohne bisherige Abhängigkeit von parenteraler Ernährung in begründeten Einzelfällen eine Indikation zur präemptiven Darm- bzw. kombinierten Transplantation darstellen <sup>459</sup>.

## 2.4 Kombinierte Leber-Pankreas-Transplantation

*In welcher Situation ist eine kombinierte Leber-Pankreas-Transplantation indiziert?*

### **Empfehlung 2.5.**

**Die kombinierte Leber-Pankreas-Transplantation kann in den seltenen Fällen einer zeitgleich vorliegenden fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankung im Endstadium und einer endokrinen Pankreasinsuffizienz durch syndromale Erkrankungen, operativ bedingten pankreopriven Diabetes oder andere Ursachen eines Diabetes indiziert sein.**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

### **Kommentar:**

Bei der kombinierten Leber- und Pankreastransplantation handelt es sich um ein selten indiziertes und durchgeführtes Transplantationsverfahren, das meist auf Einzelfallentscheidungen beruht. Die Mehrzahl der international publizierten Fälle geht auf das Vorliegen einer chronischen Lebererkrankung mit simultaner endokriner und / oder exokriner Pankreasinsuffizienz bei Mukoviszidose (zystischer Fibrose) ein <sup>460, 461</sup>. Anekdotisch sind kombinierte Lungen-, Leber- und Pankreastransplantationen beschrieben. Zu den noch seltener behandelten syndromalen Erkrankungen, bei denen eine Indikation zu einer kombinierten Leber- und Pankreastransplantation bestehen kann, gehört das Wolcott–Rallison Syndrom (WRS), eine seltene genetische Erkrankung meist von Kindern konsanguiner Eltern, welche zu frühkindlichem Insulin-pflichtigem Diabetes mellitus (IDDM) und oftmals tödlichem Verlauf durch fulminantes Leber- und Nierenversagen führt. Bei den weniger als 70 in der Literatur publizierten Fällen erfolgten Transplantationen nur in individuellen Fällen <sup>462</sup>.

Bei Koinzidenz einer chronischen oder akuten Lebererkrankungen, die per se eine Indikation zur Transplantation darstellt, mit einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 oder nach Pankreatektomie kann ebenfalls einzelfallbezogen eine kombinierte Leber- und Pankreastransplantation erwogen werden <sup>462-465</sup>.

Indikationen für eine kombinierte Leber-Pankreas-Transplantation können zusammenfassend folgende Erkrankungen bzw. Erkrankungskombinationen sein und stellen Einzelfallindikationen dar:

- Mukoviszidose mit simultaner fortgeschrittener Leber- und Pankreaserkrankung (Diabetes mellitus)
- Wolcott–Rallison-Syndrom
- Leberzirrhose mit Indikation zur Lebertransplantation und gleichzeitigem insulinpflichtigen Diabetes mellitus Typ 1
- Leberzirrhose mit Indikation zur Lebertransplantation und gleichzeitigem insulinpflichtigen Diabetes mellitus Typ 2
- Leberzirrhose mit Indikation zur Lebertransplantation und gleichzeitigem insulinpflichtigem pankreopriven Diabetes nach Pankreatektomie
- Andere Leberkrankheiten mit Indikation zur Lebertransplantation (z.B. HCC, Adenomatose, Pfortaderthrombose) und einer der o.g. Ursachen mit Diabetes mellitus



### 3 Leitlinie – Evaluation zur Lebertransplantation und Patienten auf der Warteliste

AG-Leitung	Prof. Dr. med. Felix Braun, Kiel (DTG)
	Prof. Dr. med. Eckart Schott, Berlin (DGVS)
AG-Mitglieder	PD Dr. med. Daniela Eser-Valeri, München (DGPPN)
	Prof. Dr. med. Christian Jung, Düsseldorf (DGK)
	Dr. med. Thorsten Kaiser, Leipzig (DGKL)
	Prof. Dr. med. Andreas Kribben, Essen (DGFN)
	Prof. Dr. med. Andreas G. Schreyer, Brandenburg (DRG)
	Hans-Peter Wohn, Wiesbaden (Leberhilfe, BDO)

*Wie beeinflusst die medizinische Dringlichkeit die Evaluation zur Lebertransplantation?*

#### **Empfehlung 3.1.**

**Bei einer Notfall-Indikation sollen lediglich die zur Meldung relevanten Untersuchungen durchgeführt und eine absolute Kontraindikation bestmöglich ausgeschlossen werden. (vgl. Tabelle 1.1.2)**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Die Indikationsstellungen beinhalten Notfall- und Elektivindikationen. Bei den Notfall-Indikationen ist das Zeitfenster für die Evaluation begrenzt. Die minimalen Kriterien für eine Notfall-Listung sind in Tabelle 1.1.2 (Kapitel 6.1) aufgeführt.

*Wie erfolgt die Evaluation zur Lebertransplantation?*

#### **Empfehlung 3.2.**

**Vor Beginn der Evaluationsuntersuchungen soll beurteilt werden, ob Faktoren bestehen, die die Erfolgsaussichten einer Transplantation beeinträchtigen.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Im Vordergrund der Evaluation steht der Schweregrad der Lebererkrankung. Zudem nehmen weitere Faktoren Einfluss auf die Erfolgsaussicht einer Lebertransplantation:

1. Hat der Patient schwerwiegende Komorbiditäten, die eine erfolgreiche Lebertransplantation ausschließen? Beispiele hierfür sind eine schwerwiegende kardiale oder pulmonale Erkrankung mit einem inakzeptablen perioperativen Risiko.

2. Besteht ein missbräuchlicher Konsum von Alkohol oder Drogen? Bestehen psychosoziale Risikofaktoren die die Erfolgsaussicht der Transplantation gefährden?
3. Können die medizinischen Komorbiditäten und psychosozialen Probleme vor einer Transplantation behandelt und damit der Transplantationserfolg verbessert werden? Gibt es Kontraindikationen wie eine Sepsis, die erfolgreich behandelt werden können, damit eine Transplantation ermöglicht werden kann?

*Welche speziellen Untersuchungen sollen obligat durchgeführt werden?*

### **Empfehlung 3.3.**

**Im Rahmen der Evaluationsuntersuchungen sollen medizinische Komorbiditäten und psychosoziale Faktoren, die den Erfolg einer Transplantation beeinflussen können, erfasst und beurteilt werden.**

*Starke Empfehlung, Konsens*

**Eine Zusammenfassung der obligaten und fakultativen Untersuchungen zeigt Tabelle 3.1.**

*Konsens*

**Patienten mit Übergewicht sollen eine Ernährungsberatung erhalten. Ab Adipositas WHO Grad III (BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) sollten Patienten in ein multimodales Therapiekonzept eingebunden werden. Die Indikation zu einem bariatrischen Eingriff kann geprüft werden.**

*Starke Empfehlung/Empfehlung, starker Konsens*

**Patienten mit einer schweren Kachexie und/oder Sarkopenie sollten eine leitliniengerechte Ernährungstherapie vorzugsweise in Kombination mit Bewegungstherapie erhalten.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Der Faktor „Gebrechlichkeit“ (englisch „frailty“) ist signifikant mit der Wartelisten-Letalität assoziiert. Ein geeigneter Score sollte herangezogen werden, um diesen Parameter zu quantifizieren.**

*Empfehlung, starker Konsens*

### **Kommentar:**

*Der formelle Teil der Evaluation beinhaltet eine Reihe von Untersuchungen, die der Sicherung der Irreversibilität der Lebererkrankung und dem Ausschluss anderer Therapieoptionen als der Transplantation dienen.*

Auch wenn sich die Evaluationsprogramme der Transplantationszentren in ihren Spezifikationen unterscheiden, sollten die folgenden Schlüsselkomponenten enthalten sein (Tabelle 3.1):

- Eine ausführliche Anamnese, körperliche Untersuchung mit risikoadjustierter kardio-pulmonaler Evaluation, Mangelernährungsscreening und Beurteilung des Ernährungsstatus sowie Ausschluss einer malignen extrahepatischen Erkrankung.
- Labormedizinische Untersuchungen

- Apparative Untersuchungen zur Abschätzung des kardialen und pulmonalen Status
- Eine Bildgebung zur Abklärung der Pfortaderdurchgängigkeit und zum Ausschluss eines HCC. Falls ein HCC vorliegt, wird die Transplantationseignung durch Bestimmung der Anzahl und Größe der HCC-Herde (UNOS-Stage) bestimmt (vgl. Kapitel 1.2).
- Psychosoziale Evaluation

Psychosoziale Faktoren beeinflussen den Transplantationserfolg und die Lebensqualität von Organempfängern in erheblichem Maße. Internationale Studien zeigen, dass der Anteil von Patienten mit relevanten psychischen Begleiterkrankungen bei potentiellen Transplantatempfängern mit 25-60%, im Vergleich zur Normalbevölkerung, deutlich erhöht ist <sup>466-468</sup> und affektive Störungen, sowohl die postoperative Lebensqualität einschränken, als auch die postoperative Letalität, signifikant erhöhen <sup>469-475</sup>. Dabei stellen psychische Begleiterkrankungen per se keine absolute Kontraindikation zur Organtransplantation dar, müssen aber hinsichtlich ihrer konkreten Auswirkungen auf Adhärenz und Transplantationserfolg bewertet werden.

Bislang sehen die deutschen Transplantationsrichtlinien eine obligatorische psychosoziale Evaluation vor Lebertransplantation nur bei alkoholindizierter Leberzirrhose vor. Internationale Leitlinien und die Empfehlung der Experten der Kommission Psychologie/Psychosomatik der Deutschen Transplantationsgesellschaft schlagen dagegen eine verbindliche psychosoziale Evaluation aller (Leber-) Transplantationspatienten vor <sup>53</sup>. Vor dem Hintergrund der hohen Relevanz psychosozialer Faktoren stellt die verbindliche systematische Evaluation aller Patienten sicher, dass für den Behandlungserfolg relevante Aspekte nicht nur bei einzelnen Risikogruppen, sondern bei allen Transplantationspatienten vor Aufnahme in die Warteliste berücksichtigt werden kann und damit die Möglichkeit besteht betroffenen Patienten adäquate psychosoziale, psychotherapeutische oder psycho-pharmakologische Therapieoptionen anzubieten.

Die notwendige Bewertung relevanter psychosozialer Risikofaktoren und die Diagnostik der in der Regel komplexen psychischen Störungen können nur durch entsprechend geschulte Fachkräfte erfolgen. Bezüglich standardisierter Untersuchungskriterien wird auf die S3-Leitlinie „Psychosoziale Diagnostik und Behandlung von Patienten vor und nach Organtransplantation (AWMF-Registernummer 051-031)“ verwiesen <sup>476</sup>.

Bei der psychosozialen Evaluation sind im Einzelnen als Kriterien zu berücksichtigen <sup>53</sup>:

- Soziale Anamnese inkl. familiäre und Wohnsituation, soziales Netzwerk, soziale Unterstützung
- Berufliche und finanzielle Situation
- Psychosoziale Stressoren
- Aktuelles und früheres Copingverhalten inkl. Krankheitsverarbeitung
- Aktuelle Angst- und depressive Symptomatik
- Präoperative Angst
- Subjektive Krankheitstheorie

- Wissen bzgl. Krankheit und Transplantation
- Risikoeinschätzung bzgl. Transplantation
- Entscheidungsfindung bzgl. Transplantation
- Erwartungen bzgl. Outcome
- Gesundheitsverhalten (Bewegung, Gewichtskontrolle, Schlaf)

Kriterien mit besondere Relevanz stellen dar:

- Transplantationsmotivation
- Aktuelle und frühere Adhärenz bzgl. Inanspruchnahme medizinischer Behandlung, Medikamenteneinnahme usw.
- Substanzgebrauch (Alkohol, Tabak, andere Suchtmittel) inkl. Suchtanamnese und Suchtbehandlungen
- Aktuelle und frühere psychische Störungen und deren Behandlung
- Aktuelle und frühere Suizidalität und Suizidversuche
- Kognitiver Status inkl. Einwilligungsfähigkeit

Die alkoholische Leberzirrhose, als zweithäufigste Indikation zur Lebertransplantation, nimmt aus psychosozialer Sicht eine Sonderstellung ein. Durch die Lebertransplantation wird bei den betroffenen Patienten zwar die somatische Folgeerkrankung behoben, die zugrundeliegende psychische Störungen bleibt jedoch bestehen. Dabei stellen alkoholbezogene psychische Störungen chronische Erkrankungen dar, die für das medizinische wie psychologische Hilfesystem, aber auch für die Betroffenen selbst eine große Herausforderung bedeuten. In der leitliniengerechten Therapie des abhängigen Alkoholkonsums (ICD10: F10.2) stellt die dauerhafte Alkoholabstinenz das übergeordnete Ziel dar, das auch bei schädlichem Alkoholkonsum (ICD10: F10.1), nach Auftreten von somatischen Folgeschäden, erreicht werden soll <sup>477</sup>. Nach Expertenkonsens sollen dabei im Anschluss an eine möglicherweise notwendige akute Entzugstherapie weiterführende suchtmedizinische Behandlungen zur Abstinenzsicherung angeboten werden. Durch die psychosoziale Betreuung von Wartelistenpatienten mit alkoholisch bedingter Leberschädigung kann die Fortführung suchttherapeutischen Maßnahmen gewährleistet werden.

Patienten mit deutlichem Übergewicht haben wahrscheinlich ein erhöhtes perioperatives Risiko und schlechtere Langzeitüberlebensraten. Registerdaten aus Frankreich für den Zeitraum 2007 – 2017 zeigen, dass der Anteil adipöser und hochgradig adipöser (BMI  $\geq 35$ ) Patienten auf der Warteliste von 20% auf 30% anstieg, diese Patienten aber seltener ein Transplantat erhielten und eine höhere Sterblichkeit auf der Warteliste hatten <sup>478</sup>. In der Studie von Nair et al. stieg insbesondere die kardiovaskuläre Letalität bei Patienten mit einem BMI  $>30$  an, bei Patienten mit einem BMI  $> 35$  bzw.  $> 40$  lag sie bei 28% bzw. 27% gegenüber 16% bei normalgewichtigen Patienten. Das 5-Jahresüberleben war bei Patienten ab BMI 35 signifikant reduziert <sup>206</sup>. Im Gegensatz dazu fand sich in der Studie von Leonard et al. kein Einfluss des Gewichtes auf das Überleben, wenn das Gewicht für das Vorhandensein von Aszites korrigiert wurde. Vorhandensein von Aszites stellte jedoch für sich einen signifikanten prädiktiven Faktor dar: Für jeden Liter Aszites, der intraoperativ entfernt wurde, stieg

die Letalität um 7% <sup>213</sup>. Die größte retrospektive Analyse von Dick et al. belegt schließlich, dass sowohl sehr übergewichtige (BMI $\geq$ 40) als auch untergewichtige (BMI $<$ 18.5) Patienten eine erhöhte Sterblichkeit aufweisen. Bei sehr adipösen Patienten kamen infektiöse und tumorbedingte Todesfälle häufiger vor als in den Kontrollen. Untergewichtige Empfänger verstarben gehäuft an cerebrovaskulären- und Blutungsereignissen. Allerdings lag das Risiko zu sterben für untergewichtige Empfänger (RR 1,19) höher als für sehr übergewichtige Empfänger (RR 1,06) <sup>118</sup>.

Über 70% der Patienten auf der Warteliste weisen eine Mangelernährung und/oder Sarkopenie auf <sup>113, 118</sup>. Hiermit sind auch vermehrte Komplikationen, eine erhöhte Letalität auf der Warteliste, eine erhöhte postoperative Letalität und eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes nach Transplantation assoziiert <sup>479-485</sup>. Deshalb sollte bei allen Patienten mit einer Lebererkrankung ein Mangelernährungsscreening erfolgen <sup>486</sup>. Eine aktuelle Metaanalyse bestätigt, dass Sarkopenie ein wesentlicher prognostischer Faktor für das Überleben nach Transplantation ist <sup>487</sup>. Sarkopenie spielt auch bei adipösen Patienten eine Rolle und stellt einen ungünstigen prognostischen Faktor dar, so dass die Muskelmasse auch bei adipösen Patienten bestimmt werden sollte <sup>488</sup>. Alle Patienten sollten im Rahmen des Evaluierungsprozesses eine Ernährungsanamnese und -beratung erhalten. Zur Wirksamkeit einer Ernährungstherapie in der Vorbereitung zur Transplantation liegen nur drei kontrollierte Studien vor. Zwei zeigen Evidenz für eine Verbesserung von Eiweißstatus, Muskelmasse und -funktion nicht aber der Sterblichkeit <sup>489, 490</sup>. In der dritten Studie zeigte eine immunmodulierende Trinknahrung keinen Vorteil gegenüber einer Standardnahrung <sup>491</sup>.

Da der BMI bei Störungen des Hydratationsstatus (Ödemen, Aszites) wenig aussagekräftig ist, sollte die Körperzusammensetzung und insbesondere die Masse der Muskulatur objektiviert werden <sup>486</sup>. Hierzu eignet sich die Bestimmung des mittels CT in Höhe des 3 LWK bestimmten Skelettmuskelindex (SMI) als repräsentatives Maß der Skelettmuskelmasse des gesamten Körpers <sup>492-494</sup>. In einem anderen Ansatz werden Fläche bzw. Diameter des Musculus psoas verwendet <sup>495</sup>. Im direkten Vergleich zeigte sich jedoch keine bzw. keine zufriedenstellende Übereinstimmung der beiden Methoden <sup>496</sup>Ebadi <sup>497</sup>. Die Verwendung eines einzigen Muskels als Referenz wird daher sehr zurückhaltend gesehen <sup>498</sup>. Neuere Daten zeigen insbesondere einen guten prognostischen Wert des paraspinalen Muskelindex (Muskeldicke der paraspinalen Muskulatur/BMI) <sup>499</sup>. Bei der Bewertung der Muskelmasse sind vor allem Alter und Geschlecht als Einflussgrößen von Bedeutung, weshalb geschlechtsspezifische Cut-Off-Werte beachtet werden müssen. Zusätzlich ist die Ethnizität von Bedeutung, denn bei Asiaten liegt die Muskelmasse etwa 15% unter der von Individuen westlicher Länder <sup>500</sup>. Die Bioimpedanzanalyse erlaubt die Bestimmung des Phasenwinkels (PhA, phase angle), der als ein integrales Maß für Zellmasse und Zellintegrität gilt und somit ein Abbild des ernährungsmedizinisch relevanten metabolischen Status liefert. Bei Patienten mit Zirrhose ist ein niedriger PhA mit einer erhöhten Letalität assoziiert <sup>501-506</sup>. Bei 97 Patienten mit dekompensierter Zirrhose und einer 6-Monats-Letalität von 35% fanden die Untersucher bei einem PhA  $\leq$  5.52° eine 3,4-mal höhere Letalität bzw. eine Verminderung der Letalität um 53% für jedes 1° des PhA <sup>505</sup>. Im direkten Vergleich zeigt der PhA eine vergleichbar gute Vorhersage des Überlebens wie der CT-basierte SMI <sup>506, 507</sup> und eine Überlegenheit gegenüber dem Subjective Global Assessment SGA <sup>508</sup>. Um ein Fortschreiten der Kachexie oder der Sarkopenie

zu verhindern, sollte allen Patienten mit Leberzirrhose eine Spätmahlzeit vor der Nachtruhe empfohlen werden. Dadurch werden längere Nüchternphasen vermieden<sup>509, 510</sup>.

Eine zusätzliche Möglichkeit zur Einschätzung der Kachexie und der Sarkopenie bietet der Liver Frailty Index<sup>511</sup>. Hierbei wird anhand der körperlichen Konstitution (Griffstärke, vom Stuhl aufstehen und Balance) ein Score berechnet, der mit der Letalität assoziiert ist (HR 2,9).

*Welche Spezifischen Aspekte sind bei der kardiopulmonalen Diagnostik zu berücksichtigen?*

#### **Empfehlung 3.4.**

**Neben der kardiologischen Anamnese mit Fokus auf Beschwerdeprofil (Angina pectoris, Belastungsdyspnoe, kardiale Familienanamnese), Risikofaktoren und körperlicher Leistungsfähigkeit sollen ein Ruhe-EKG und eine Echokardiographie erfolgen.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Ein Röntgenthorax und eine Spirometrie sollen bei allen Patienten durchgeführt werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**NT-proBNP, BNP und Troponin sollen bei jeglichem Verdacht auf eine Herzinsuffizienz oder eine kardiale Begleiterkrankung bestimmt werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Eine nicht-invasive Ischämiediagnostik sollte bei jedem Patienten >50 Jahre erfolgen (Stressechokardiographie, Myokardszintigraphie oder Stress-CMR). Analog ist bei Patienten <50Jahre zu verfahren mit >1 kardialen Risikofaktoren. In Absprache mit einem Kardiologen kann der Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung bei niedrigem Risiko dafür durch eine Computertomographie geführt werden.**

*Empfehlung/Empfehlung offen, starker Konsens*

**Bei Patienten mit positivem Stresstest oder einer EF von unter 45% in der Echokardiographie soll eine Herzkatheteruntersuchung erfolgen.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Bei auffälliger Echokardiographie oder hohem klinischen Verdacht auf eine pulmonalarterielle/portopulmonale Hypertonie soll eine weiterführende Abklärung mittels Rechtsherzkatheter erfolgen.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Andere Ursachen der pulmonalen Hypertonie (Lungengerüsterkrankungen, rezidivierende Lungenembolien, Schlafapnoesyndrom) sollen ausgeschlossen werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Eine arterielle Blutgasanalyse und die Berechnung des alveolo-arteriellen Sauerstoffgradienten sollen bei Verdacht auf ein Hepatopulmonales Syndrom erfolgen.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Neben der arteriellen Blutgasanalyse sowie Berechnung des alveolo-arteriellen Sauerstoffgradienten sollte bei Verdacht auf ein hepatopulmonales Syndrom auch eine transthorakale Kontrastmittelechokardiographie mit einem nicht-Lungengängigen Ultraschallkontrastmittel zur Abklärung eines intrapulmonalen Shuntings infolge einer intrapulmonalen Vasodilatation erfolgen.**

*Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Für die Einschätzung des Risikos von Operationen entlang der kardiovaskulären Stratifizierung fällt die Lebertransplantation in die Hochrisikokategorie. Das Ziel der kardiovaskulären Evaluation ist die Erkennung perioperativer Risikofaktoren und der Ausschluss begleitender kardiovaskulärer Erkrankungen, die ein gutes Langzeitergebnis nach Lebertransplantation verhindern. Hierzu soll neben einer gezielten Anamneseerhebung auf Zeichen einer Herzinsuffizienz oder einer koronaren Herzerkrankung bei jedem Patienten ein Ruhe-EKG erfolgen <sup>512</sup>. NT-proBNP/BNP und kardiales Troponin können die Risikoeinschätzung als unabhängige Prädiktoren ergänzen <sup>513-515</sup>. Bei kardialen Vorerkrankungen, entsprechender Anamnese oder klinischen Auffälligkeiten soll eine Echokardiographie erfolgen <sup>516</sup>. Bei mehr als einem kardiovaskulären Risikofaktor (Hypertonus, Hyperlipidämie, Diabetes, Raucher etc.) oder einem Alter >50 Jahre soll eine nicht-invasive Stresstestung (Stressechokardiographie, Myokardszintigraphie oder Stress-CMR) erfolgen. Bei Patienten mit positivem Stresstest oder einer EF von unter 45% in der Echokardiographie soll ein Herzkatheter erfolgen <sup>517</sup>.

Eine portopulmonale Hypertonie wird bei bis zu 8% der Patienten mit Leberzirrhose beschrieben <sup>518</sup>. Eine Erhöhung des mittleren pulmonalarteriellen Drucks auf  $\geq 35$ mmHg ist mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert <sup>519</sup>. Das Ansprechen auf eine Therapie ist ein wichtiger prognostischer Faktor, so dass Patienten mit pulmonaler Hypertonie, die unter Therapie einen Mitteldruck von 35mmHg unterschreiten, für eine LT geeignet sind <sup>518, 520, 521</sup>. In einer aktuellen französischen Kohorte lag die Letalität perioperativ bei 2/23 Patienten. Bei 14/23 (61%) Patienten normalisierte sich der pulmonalarterielle Druck nach Transplantation unter Therapie mit Vasodilatoren, die Kombinationstherapie mit vasoaktiven Substanzen war der einzige prognostische Faktor für ein Ansprechen <sup>522</sup>. Eine zweite französische Kohorte beschreibt Überlebensraten von 80%, 77% und 77% nach 6, 12 und 24 Monaten. Bei 74% der Patienten kam es unter Therapie mit Vasodilatoren zu einem Abfall des pulmonalarteriellen Drucks unter 35mmHg <sup>523</sup>. Eine aktuelle Metanalyse beschreibt eine 1,59-fach erhöhte Letalität im ersten Jahr nach Lebertransplantation, nicht aber in den ersten 30 Tagen <sup>524</sup>.

Da ein erhöhter pulmonalarterieller Druck auch durch Volumenüberladung auftreten kann, dann aber nicht mit einer erhöhten Letalität einhergeht <sup>525</sup>, ist es wichtig, die Ursachen der pulmonalarteriellen Hypertonie exakt abzuklären.

Das hepatopulmonale Syndrom (HPS) kommt bei bis zu 17% aller Patienten mit Zirrhose und bei bis zu 30% der Transplantationskandidaten vor. Da der Schweregrad des HPS nicht mit dem Schweregrad der Leberzirrhose korreliert, kann es für sich eine Indikation für die Lebertransplantation darstellen <sup>266</sup>. Der Schweregrad soll vor LT evaluiert werden, da ein PaO<sub>2</sub> <50mmHg ohne Ansteigen unter Sauerstoffgabe die perioperative Letalität erhöht <sup>526</sup>. Die Verbesserung der respiratorischen Funktion tritt bei nahezu allen Patienten nach Lebertransplantation auf, in der Regel aber erst verzögert. Da die alleinige Bestimmung der peripheren Sauerstoffsättigung im Sitzen insensitiv ist, sollte V.a. ein HPS stets eine arterielle Blutgasanalyse und die Berechnung des alveolo-arteriellen Sauerstoffgradienten (Grenzwert ≥15mmHg bzw. ≥25mmHg bei Patienten ab 65 Jahren) herangezogen werden <sup>527</sup>.

Das Vorhandensein intrapulmonaler Shunts kann durch eine Kontrast-verstärkte Echokardiographie oder eine Szintigraphie mit <sup>99m</sup>Tc –markiertem Macro-aggregiertem Albumin (MAA) nachgewiesen bzw. quantifiziert werden (vgl. Kapitel 1.3).

**Tabelle 3.1: Elektive Evaluation zur Lebertransplantation**

Bereich	Obligatorisch	Fakultativ
Allgemeines	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nachsorge: Aufenthaltsstatus, Nachsorge gesichert (Immunsuppression)</li> <li>Erreichbarkeit: Telefonnummer 24/7</li> <li>Erhebung des Allgemeinzustandes</li> </ul>	
Anästhesiologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prämedikation</li> <li>Beurteilung des Narkose-/OP-Risikos</li> </ul>	
Bildgebung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ultraschall mit Duplex-Sonographie (Pfortaderfluss)</li> <li>CT-Thorax/Abdomen/Becken inkl. triphasisches CT-Leber oder zusätzlich Kontrastgestützte MRT – Leber für Tumordiagnose (LI-RADS, Anlage 1 RiLi BÄK) und Staging</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>cCT-Angio zur Evaluation von Aneurysmen bei polyzystischer Leber- und Nierenerkrankung</li> </ul>
Chirurgie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bestätigung der Transplantationsnotwendigkeit</li> <li>Identifizierung chirurgischer Probleme (abdominelle Voroperation, Pfortaderthrombose =&gt; Anschlussfähigkeit, etc)</li> </ul>	



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diskussion chirurgischer Optionen (ECD, split, Lebendspende, etc.)</li> </ul>	
Ernährung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mangelernährungsscreening</li> <li>• BMI</li> <li>• Ernährungsanamnese</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ernährungsberatung</li> <li>• Strukturierte Ernährungstherapie</li> <li>• Sporttherapie</li> <li>• Gebrechlichkeitsbewertung (Liver Frailty Index, LFI)</li> <li>• Sarkopenie Bewertung (z.B. CT-SMI, PSMI, BIA Phasenwinkel)</li> </ul>
Hepatology	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Feststellung des Schweregrades und der Prognose (Child, MELD)</li> <li>• Sicherung der Diagnose</li> <li>• Therapieoptimierung</li> </ul>	
Immunologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ABO-Status</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HLA-Typisierung</li> <li>• Präformierte lymphozytotoxische Antikörper</li> </ul>
Impfungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tetanus, Pertussis, Diphtherie, (Polio)</li> <li>• Pneumokokken</li> <li>• Influenza</li> <li>• Varizella</li> <li>• Mumps, Masern, Röteln</li> <li>• HAV</li> <li>• HBV</li> <li>• Covid 19</li> </ul>	<p>Patienten, die zur Lebertransplantation gelistet werden, sollen einen vollständigen den aktuellen STIKO-Empfehlungen entsprechenden Impfstatus haben oder nachgeimpft werden <sup>528</sup></p>
Infektiologie	<p>Konsil Zahnarzt OPMG Konsil HNO CT NNH Abstriche auf MRSA, MRGN Überprüfung Impfstatus</p>	
Kardiologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamnese bezüglich Beschwerden, die auf eine kardiovaskuläre Erkrankung hinweisen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kardiale Ischämiediagnostik je nach Indikation</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EKG</li> <li>• TTE mit Erhebung von LV-Funktion, Klappenstatus und zur Abschätzung des pulmonalarteriellen Drucks</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestimmung von BNP/nt-pro-BNP bei anamnestischen V.a. eine Herzinsuffizienz</li> <li>• Rechtsherzkatheter bei V.a. pulmonalarterielle Hypertonie</li> </ul>
<p>Labor</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Definition der Empfehlungsgrade [A B 0] in dieser Übersicht:</li> <li>• A = wahrscheinlich unstrittig (Empfehlung: „soll“ erfolgen)</li> <li>• B = Möglichweise strittig (Empfehlung: „sollte evtl.“ erfolgen)</li> <li>• 0 = Strittig (Empfehlung „kann verzichtet werden“)</li> <li>• Hämatologie             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kleines Blutbild [A]</li> <li>○ Differentialblutbild [A]</li> </ul> </li> <li>• Gerinnungsdiagnostik             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Quick (INR) [A]</li> <li>○ PTT [A]</li> <li>○ Thrombozytenfunktions-diagnostik und von-Willebrand-Syndrom-Diagnostik [A, wenn anamnestisch Hinweise auf hereditäre Blutungsneigung]</li> </ul> </li> <li>• Prognoseabschätzung Lebererkrankung             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ MELD -Score [A]</li> <li>○ INR</li> <li>○ Total Bilirubin</li> <li>○ Kreatinin</li> </ul> </li> <li>• Leberwerte / Cholestaseparameter             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ASAT (GOT) [A]</li> <li>○ ALAT (GPT) [A]</li> <li>○ AP [A]</li> <li>○ gGT [A]</li> <li>○ Total-Bilirubin [A]</li> </ul> </li> <li>• Elektrolyte             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Natrium [A]</li> <li>○ Kalium [A]</li> </ul> </li> </ul>	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Calcium [A]</li> <li>● Entzündungsparameter             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ CRP [A]</li> <li>○ PCT [A]</li> </ul> </li> <li>● Eisenstoffwechsel [A]             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ferritin [A]</li> <li>○ Transferrin [A]</li> <li>○ Transferrinsättigung [A]</li> <li>○ Löslicher Transferrinrezeptor [A]</li> </ul> </li> <li>● Vitamine / Spurenelemente             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vit D [A] (25OH)</li> <li>○ Folsäure [A]</li> <li>○ Vitamin B12 [A]</li> <li>○ Kupferstoffwechsel [A] <sup>529</sup></li> <li>○ Coeruloplasmin [A]</li> <li>○ Kupfer im 24h-Sammelurin [A]</li> </ul> </li> <li>● Endokrinologie             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ HbA1C [A]</li> <li>○ BNP oder nt-pro-BNP [A]</li> </ul> </li> <li>● Proteine / Proteinstoffwechsel             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Albumin [A]</li> <li>○ Serum-Protein-Elektrophorese [A]</li> <li>○ Alpha-1-Antitrypsin [A]</li> </ul> </li> <li>● Urin [A]             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Urinstatus [A]</li> <li>○ Urinsediment [A]</li> </ul> </li> <li>● Tumormarker             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ AFP [A]</li> <li>○ Geschlechtsspezifisch</li> </ul> </li> <li>● Männer &gt;50 Jahre: PSA [B]</li> <li>● Autoantikörper             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Antimitochondrialen Antikörper (AMA) [A]</li> <li>○ Antinukleärer Antikörper (ANA) [A]</li> <li>○ Autoimmunhepatitis-Autoantikörper                 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SMA [A]</li> <li>▪ LKM [A]</li> <li>▪ LC1 [A]</li> <li>▪ SLA [A]</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Phosphat [B]</li> <li>○ IL-6 [B]</li> <li>○ Relatives austauschbares Kupfer (Relative Exchangeable Copper, REC) [B]</li> <li>○ Ammoniak [B]</li> <li>○ Harnstoff [B]</li> <li>○ CA19-9 [B]</li> <li>○ CEA [B]</li> <li>○ Antineutrophile cytoplasmatische Antikörper (ANCA) [B]</li> </ul>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toxikologie             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Drogenscreening im Urin [A]</li> <li>○ ETG im Urin / Haar [A]</li> </ul> </li> <li>• Infektiologie [insg. A]             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hepatitis B, D und C (HBs-Ag, anti-HBc, anti-HCV; wenn HBs-Ag positiv auch HBV-DNA, HBe-AG, anti-HBe, anti-HDV; wenn anti-HCV positiv auch HCV-RNA und ggf. Genotyp)</li> <li>○ Impfstatus für Hepatitis A und B (anti-HAV und anti-HBs)</li> <li>○ HEV</li> <li>○ HIV</li> <li>○ Lues</li> <li>○ VZV IgG</li> <li>○ EBV IgG</li> <li>○ Masern IgG</li> <li>○ Röteln IgG</li> <li>○ Toxoplasmose IgG</li> <li>○ Tbc (Quantiferon / Elispot)</li> <li>○ Anmerkung: Weitere infektiologische Diagnostik kann in Abhängigkeit von Anamnese und Klinik des Patienten notwendig sein (z.B. COVID-19).</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ CDT [B]</li> </ul>
Neurologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Konsil</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cCT</li> <li>• MR-Hirn</li> <li>• Duplex Carotiden</li> </ul>
Onkologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ÖGD</li> <li>• Konsil Urologie (Männer)</li> <li>• PSA (Männer)</li> <li>• Konsil Gynäkologie (Frauen)</li> <li>• Pap Abstrich (Frauen)</li> <li>• Konsil Dermatologie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coloskopie (ab 50. LJ)</li> <li>• Mammographie</li> </ul>
Osteologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Knochendichtemessung</li> <li>• Bestimmung von Calcium und Vitamin D</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Nachweis einer Osteoporose sollte eine Basistherapie mit Vitamin D</li> </ul>

		und Calcium und ggf. Bisphosphonaten nach Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Osteologie <sup>530</sup>
Pneumologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rö. Thorax</li> <li>• Spirometrie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CT Thorax bei strukturellen Lungengerüstveränderungen</li> <li>• Arterielle BGA bei V.a. Hepatopulmonales Syndrom</li> </ul>
Psychosoziale Evaluation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Psychische Störungen</li> <li>• Psychische Störungen durch psychotrope Substanzen</li> <li>• Schädlicher Gebrauch/Abhängigkeit von Alkohol</li> <li>• Adhärenz</li> <li>• Besprechung potentieller psychosozialer Probleme, ausreichender Unterstützung und möglicher Effekte der Transplantation auf das persönliche und soziale Umfeld des Patienten</li> </ul>	
Sozialrechtliche Evaluation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Finanzielle und versicherungstechnische Aspekte</li> <li>• Abschätzung der Kosten der Transplantation und Nachsorge</li> <li>• Hilfe bei der Finanzplanung</li> </ul>	
Tumor-Screening	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mammographie und PAP (bei Frauen)</li> <li>• Gastroskopie/Coloskopie (Alter &gt;50 Jahre oder bei PSC)</li> <li>• Urologisches Screening (bei Männern)</li> </ul>	
Zahnstatus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sanierung von Infektionsherden</li> <li>• Besprechung von Zahnextraktionen mit Hepatologen (cave Blutung)</li> </ul>	

## 4 Leitlinie – Welche Untersuchungen sind bei Patienten auf der Warteliste notwendig?

AG-Leitung Prof. Dr. med. Matthias Glanemann, Homburg (DGAV, DGVS)

Prof. Dr. Dr. med. Frank Tacke, Berlin (DGVS)

AG-Mitglieder Prof. Dr. med. Markus Cornberg, Hannover (DGVS)

PD Dr. med. Daniela Eser-Valeri, München (DGPPN)

Dr. med. Rainer Günther, Kiel (DGIM)

PD Dr. med. habil. Holger Hinrichsen, Kiel (DGVS)

Prof. Dr. med. Andreas Kribben, Essen (DGFN)

PD Dr. med. Richard Taubert, Hannover (DGVS)

### 4.1 Allgemeines

*Welche Grundsätze gelten für Patienten auf der Warteliste?*

#### **Empfehlung 4.1.**

**Der Gesundheitszustand der gelisteten Patienten soll regelmäßig über das Transplantationszentrum und/oder assoziierte Partner erhoben werden; in Abhängigkeit vom individuellen Zustand oder Risikoprofil sollten Evaluationsuntersuchungen wiederholt werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Abhängig vom individuellen Gesundheitszustand und Risikoprofil des Patienten wird es erforderlich, Gesundheitsuntersuchungen auf der Warteliste zu wiederholen bzw. Befunde zu aktualisieren. Dies kann nicht allgemeingültig festgelegt werden. Bei Patienten, die lange auf der Warteliste verbleiben, sind neben regelmäßigen ambulanten Kontrollen in der Transplantationsambulanz (typischerweise alle 3-6 Monate) auch Evaluationsuntersuchungen gezielt zu wiederholen. Dies gilt insbesondere, wenn während der Erstevaluation kontrollbedürftige Befunde erhoben wurden.

*Wie und bei wem erfolgt die Diagnostik zur Feststellung der (eingehaltenen) Alkoholkarenz*

#### **Empfehlung 4.2.**

**Bei Patienten mit alkohol-assoziiertes Lebererkrankung soll die Einhaltung der Alkoholabstinenz regelmäßig überprüft werden, vorzugsweise durch Bestimmung eines Biomarkers.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

### **Kommentar:**

Da sich Patienten auf der Warteliste in einem erheblichen Interessenskonflikt befinden, in dem ein suchttherapeutisch erwünschter offener Umgang mit einem Alkoholrückfall der Befürchtung des Patienten gegenübersteht, dass diese Offenheit zu einer Abmeldung von der Liste führt, sollten zur Abstinenzkontrolle idealerweise unterschiedliche Untersuchungsmethoden (psychosoziale Evaluation, Fremdanamnese, Laborkontrollen) kombiniert werden<sup>531-533</sup>. Untersuchungen haben gezeigt, dass 15%-25% der Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose während der Wartezeit erneut Alkohol konsumieren<sup>533-536</sup>, wobei bei der Diagnosestellung vor allem laborchemische Nachweise relevant sind<sup>531</sup>, da Patienten möglicherweise einen erneuten Alkoholkonsum, aufgrund ihres Interessenkonfliktes zwischen dem Wunsch nach Transplantation versus der suchttherapeutischen erwünschten Offenheit bezüglich eines Rückfalles negieren<sup>531</sup>.

Bei Patienten mit alkohol-assoziiertes Lebererkrankung sind regelmäßige (bei jedem ambulanten Besuch, mindestens aber alle 3 Monate) Kontrollen von Urin-Ethylglucuronid angezeigt. Durch entsprechende Standardisierung des uEthG Nachweisverfahrens (Bestätigung positiver EIA-Tests mittels LC-MS/MS, Mitbestimmung von Urinkreatinin) sowie Definition eines Cut-offs (0,5 mg/l) sollen falsch positive oder falsch negative Befunde ausgeschlossen werden. Zusätzlich können Ethylglucuronid im Haar und Carbohydrate-Deficient Transferrin (CDT) zur Beurteilung herangezogen werden. Phosphatidylethanol (PEth) ist ein direkter nichtoxidativer Metabolit von Ethanol, der z.B. in Blutproben als Marker zur Überwachung des Alkoholkonsums gemessen werden kann<sup>537</sup>. Da die Halbwertszeit von PEth ca. 5 Tage beträgt, kann man damit relevante konsumierte Alkoholmengen über einen Zeitraum von bis zu 28 Tagen nachweisen<sup>538</sup>.

Bei Hinweisen auf fortgesetzten Alkoholkonsum soll eine erneute transplantationsbezogene psychosoziale Diagnostik erfolgen.

*Welche allgemeinen therapeutischen Maßnahmen sollen bei Patienten auf der Warteliste durchgeführt werden?*

### **Empfehlung 4.3.**

**Patienten auf der Warteliste sollten auf Tabakkonsum verzichten und durch strukturierte Entwöhnungsprogramme dabei unterstützt werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

### **Kommentar:**

Tabakkonsum erhöht generell das Risiko für eine Vielzahl von Erkrankungen<sup>539</sup>, verschlechtert den Verlauf von chronischen Lebererkrankungen<sup>540</sup> und steigert die Morbidität und Letalität nach Lebertransplantation<sup>541</sup>. Patienten mit regelmäßigem Tabakkonsum sollten durch das Angebot von Entwöhnungsprogrammen bei dem Verzicht auf Tabakkonsum unterstützt werden.

#### **Empfehlung 4.4.**

**Körperliche Aktivität soll zum Erhalt der Muskelmasse und zur Vermeidung einer hepatischen Osteopathie angeraten werden und kann mit strukturierten Sportprogrammen unterstützt werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Der Verlust von Muskelmasse und Muskelkraft (Sarkopenie) ist mit einer erhöhten Morbidität und Letalität auf der Warteliste assoziiert<sup>542</sup>. Mit im klinischen Alltag einfach durchführbaren Verfahren kann ein valides Assessment der Sarkopenie erfolgen<sup>543</sup>.

In Abhängigkeit vom Stadium der Leberzirrhose kommt es zu kardiozirkulatorischen Veränderungen, die Auswirkungen auf die kardiopulmonale Funktionsfähigkeit haben und die körperliche Leistungsfähigkeit signifikant einschränken können<sup>544</sup>. Bei Patienten mit einer kompensierten Leberzirrhose ist daher eine individuell angepasste körperliche Aktivität anzustreben. Zusammen mit einem Sportmediziner können an das Stadium der Leberzirrhose adaptierte Trainingsprogramme entwickelt und umgesetzt werden<sup>545</sup>.

#### **Empfehlung 4.5.**

**Der Ernährungszustand von Patienten auf der Warteliste sollte regelmäßig evaluiert und bei pathologischem Befund leitliniengerecht therapiert werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

In Abhängigkeit vom Stadium der Leberzirrhose weisen bis zu 50% der Patienten eine Fehl- bzw. Mangelernährung auf. Fehl- und Mangelernährung ist assoziiert mit einer höheren Morbidität und Letalität auf der Warteliste und mit einem schlechteren Outcome nach Transplantation<sup>546</sup>. Es existieren strukturierte Empfehlungen zum Screening, Assessment und Ernährungsmanagement für Patienten mit chronischen Lebererkrankungen<sup>169, 486</sup>, um den Ernährungszustand zu verbessern.

#### **Empfehlung 4.6.**

**Patienten auf der Warteliste zur Lebertransplantation sollte eine psychosoziale Betreuung angeboten werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Internationale Studien zeigen, dass der Anteil von Patienten mit relevanten psychischen Begleiterkrankungen bei potentiellen Transplantatempfängern mit 25%-60%, im Vergleich zur Normalbevölkerung, deutlich erhöht ist<sup>466, 468, 547-549</sup>. Bei Lebertransplantationspatienten wurde in systematischen Reviews eine Prävalenz von bis zu 30% für depressiven Syndrome aufgezeigt<sup>550, 551</sup>.



Dabei stellen psychische Störungen bei Lebertransplantationspatienten einen erheblichen Risikofaktor für Morbidität und Letalität nach Transplantation dar <sup>469-472, 474</sup>.

Aufgrund der Häufigkeit von psychischen Begleiterkrankungen ist eine psychosoziale Betreuung während der Wartezeit notwendig, damit psychische Belastungssymptome oder psychische Störungen frühzeitig identifiziert und therapiert werden können, um somit negative Auswirkungen auf Lebensqualität und Transplantationserfolg zu vermeiden. Diesbezüglich verweisen wir auch auf die S3-Leitlinie „Psychosoziale Diagnostik und Behandlung von Patienten vor und nach Organtransplantation“ (AWMF-Registernummer 051-031) <sup>476</sup>.

Bislang liegen nur einzelne Untersuchungen zu spezifischen psychotherapeutischen Interventionen bei Wartelistenpatienten vor, die jedoch positive Effekt auf die Lebensqualität und den Rückgang psychischer Belastungssymptome bei Lebertransplantationspatienten berichten <sup>552-555</sup>. Somit ist auch bei nicht manifest psychisch erkrankten Wartelistenpatienten davon auszugehen, dass psychosoziale Interventionen die Krankheitsbewältigung positiv beeinflussen, so wie dies auch aus der psychosozialen Behandlung anderer chronisch Schwersterkrankter (z.B: onkologische Patienten) bekannt ist.

#### **Empfehlung 4.7.**

**Patienten mit Alkohol-assoziiertes Lebererkrankung soll eine spezifische, strukturierte psychosoziale Betreuung zur Abstinenzsicherung angeboten werden.**

Starke Empfehlung, starker Konsens

#### **Kommentar:**

Die alkoholische Leberzirrhose, als zweithäufigste Indikation zur Lebertransplantation, nimmt aus psychosozialer Sicht eine Sonderstellung ein. Durch die Lebertransplantation wird bei den betroffenen Patienten zwar die somatische Folgeerkrankung behoben, die zugrundeliegende psychische Störung bleibt jedoch bestehen. Dabei stellen alkoholbezogene psychische Störungen chronische Erkrankungen dar, die für das medizinische wie psychologische Hilfesystem, aber auch für die Betroffenen selbst eine große Herausforderung bedeuten. In der leitliniengerechten Therapie des abhängigen Alkoholkonsums (ICD10: F10.2) stellt die dauerhafte Alkoholabstinenz das übergeordnete Ziel dar, das auch bei schädlichem Alkoholkonsum (ICD10: F10.1), nach Auftreten von somatischen Folgeschäden, erreicht werden soll <sup>477</sup>. Nach Expertenkonsens sollen dabei im Anschluss an eine möglicherweise notwendige akute Entzugstherapie weiterführende suchtmedizinische Behandlungen zur Abstinenzsicherung angeboten werden. Durch die psychosoziale Betreuung von Wartelistenpatienten mit alkoholisch bedingter Leberschädigung kann die Fortführung suchttherapeutischen Maßnahmen überwacht werden. Entsprechende Empfehlungen zur psychosozialen Betreuung von Wartelistenpatienten mit alkoholbedingter Leberschädigung liegen von der amerikanischen, europäischen und italienischen Gesellschaft für Lebererkrankungen sowie der deutschen Gesellschaft für psychosomatische Medizin und ärztliche Psychotherapie (DGPM) und dem deutschen Kolloquium für psychosomatische Medizin (DKPM) vor <sup>170, 476, 556</sup>. Durch die fachspezifische

psychosoziale Betreuung der Patienten wird somit die frühzeitige Diagnose von Alkoholrückfällen und Einleitung geeigneter Suchttherapien ermöglicht<sup>143, 557-559</sup>. Spezifische Suchttherapieangebote für Lebertransplantationspatienten scheinen dabei vor Transplantation erfolgreicher<sup>533, 560, 561</sup>, als Angebote nach Transplantation zu sein.

*Wie soll mit erkennbaren Adhärenzproblemen umgegangen werden?*

#### **Empfehlung 4.8.**

**Bei Auftreten von Adhärenzproblemen während der Wartezeit sollte eine erneute psychosoziale Evaluation zur Identifikation behebbarer Ursachen erfolgen.**

*Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Nach WHO-Definition wird Adhärenz bei chronischen Erkrankungen definiert als „Ausmaß, mit welchem das Verhalten eines Patienten mit den Empfehlungen übereinstimmt, die er von einer Person aus dem Gesundheitsbereich erhalten und mit denen er sich einverstanden erklärt hat“<sup>562</sup>. Bislang liegen keine evidenzbasierten, einheitlichen Bewertungsmaßstäbe vor, ab wann das Verhalten von Transplantationspatienten als non-adhärenz zu definieren ist<sup>563</sup>.

Die Evaluation der Adhärenz von Wartelistenpatienten muss somit in Zusammenschau der Verhaltensweisen des Patienten auf verschiedenen Ebenen der Adhärenz (Gesundheitsverhalten, Beachtung von Verhaltensvorschriften, Nikotinabstinenz, Einhaltung von Kontrollterminen, Einnahme notwendiger Medikamente etc.) multidisziplinär erfolgen.

Dabei wurden sowohl soziodemographische, behandlungs- und krankheitsbedingte Faktoren, als auch Systembedingungen als Risikofaktoren für non-adhärenz Verhalten von Transplantationspatienten identifiziert<sup>556</sup>.

In einer prospektiven Untersuchung an Leber-, Herz- und Lungen-Transplantationspatienten wurden mangelnde Medikamentenadhärenz und fehlende soziale Unterstützung vor Transplantation als prädiktive Faktoren für Non-Adhärenz nach Transplantation identifiziert<sup>473, 564</sup>. Eine Metaanalyse kam dagegen zu dem Ergebnis, dass weniger psychosoziale, als systembedingte und Behandler-assoziierte Faktoren das Risiko von Non-Adhärenz nach Transplantation beeinflussen<sup>565</sup>.

Bei Auftreten von Adhärenzproblemen (z.B. Nichteinhaltung von Terminen, Medikamenten Non-Adhärenz, Nichteinhaltung von Verhaltensvorschriften etc.) kann die psychosoziale Untersuchung zur Abklärung dienen, inwieweit diese Probleme durch behandlungsassoziierte (z.B. unzureichende Aufklärung) oder durch psychische Faktoren (z.B. kognitive Einschränkungen bei hepatischer Enzephalopathie, Antriebslosigkeit bei schwerer depressiver Episode) bedingt sind.

Während behandlungsassoziierte Adhärenzprobleme durch psychoedukative Maßnahmen, in Kombination mit verhaltenstherapeutischen Verfahren, beeinflusst werden können<sup>566-570</sup>, ist bei zugrundeliegenden psychischen Faktoren, die Einleitung psychosozialer und ggf. auch psychopharmakologischer Therapien nötig.

*Welche invasiven Therapieoptionen zur Behandlung der portalen Hypertension können bei Patienten auf der Warteliste durchgeführt werden?*

#### **Empfehlung 4.9.**

**Bei Vorliegen eines therapierefraktären Aszites sollten zunächst (ggfs. repetitive) Parazentesen erfolgen, als Alternative sollte die TIPS-Anlage erwogen werden. Eine prophylaktische TIPS-Anlage zur Prävention eines Aszites oder einer Thrombose der Pfortader soll nicht vorgenommen werden. Zum Einsatz einer implantierbaren Aszitespumpe vor Lebertransplantation kann wegen niedriger Evidenz derzeit keine Empfehlung abgegeben werden.**

*Empfehlung/starke Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Bei Vorliegen eines therapierefraktären Aszites stellt die Parazentese eine unabdingbare diagnostische Maßnahme dar, um Komplikationen (z.B. spontan bakterielle Peritonitis, Peritonealkarzinose) zu erkennen<sup>120</sup>. Zudem kann über eine Parazentese (ggfs. auch repetitiv) eine therapeutische Entlastung erfolgen. Es gibt allerdings keine hochwertigen Studien, die eine Verbesserung der Überlebenschancen auf der Warteliste durch Parazentesen belegen.

Als Alternative zur Parazentese kann die TIPS-Anlage erfolgen, wodurch Punktionen der Bauchhöhle vermieden werden können. Zusätzlich kann hierdurch das Ausmaß einer bestehenden portalen Hypertension gesenkt und damit die Blutungsgefahr reduziert werden. Wegen der Gefahr der Enzephalopathie ist eine sorgfältige Patientenselektion zu empfehlen. Laut einer Analyse des amerikanischen UNOS Registers hatten Patienten mit TIPS ein geringeres Risiko während ihrer Wartezeit zur Lebertransplantation zu versterben als Patienten ohne TIPS<sup>95</sup>. Bei der TIPS-Anlage ist zu beachten, dass der TIPS-Stent mit ausreichendem Abstand zur V. cava inferior bzw. V. portae implantiert wird, um die geplante Lebertransplantation technisch nicht zu behindern.

Eine prophylaktische TIPS-Anlage zur Prävention eines Aszites oder einer Thrombose der Pfortader ist hingegen nicht zu empfehlen. Es wurde zwar die technische Durchführbarkeit bei zirrhotischen Wartelistenpatienten gezeigt, jedoch bestand kein signifikanter Vorteil hinsichtlich des kurz- oder langfristigen Verlaufs nach erfolgter Lebertransplantation<sup>571</sup>. Bei akuter gastrointestinaler Varizenblutung bei portaler Hypertension kann eine TIPS-Anlage als akute Maßnahme zusätzlich zur endoskopischen Behandlung indiziert sein<sup>572</sup>. In Einzelfällen ist eine präemptive TIPS-Anlage bei Hochrisiko-Varizenblutung auch bei Patienten mit Child C Leberzirrhose<sup>573</sup> und ACLF<sup>574</sup> effektiv und sicher.

Eine weitere Alternative zur (repetitiven) Parazentese in der Behandlung des therapierefraktären Aszites ist die Implantation einer automatisierten „low-flow“ Aszitespumpe. Erste Daten zeigen, dass Patienten mit diesem System seltener eine herkömmliche Parazentese benötigen<sup>575</sup>. Auch kann dieses System bei Patienten mit TIPS-Kontraindikation eingesetzt werden, wenngleich mit hoher Komplikationsrate (ca. 70%)<sup>576</sup>. Vergleichsdaten hinsichtlich TIPS versus Aszitespumpe liegen bislang

nicht vor, gänzlich fehlen Daten bei Wartelistenpatienten, so dass diesbezüglich keine Empfehlung ausgesprochen werden kann. Eine einliegende Aszitespumpe stellt keine Kontraindikation für eine Lebertransplantation vor.

Zum Management der Komplikationen der portalen Hypertension sei auf die aktuelle S2k Leitlinie der DGVS „Komplikationen der Leberzirrhose“ verwiesen <sup>175</sup>.

#### **Empfehlung 4.10.**

**Eine Okklusion Portosystemischer Shunts bzw. eine Reduktion eines zuvor angelegten TIPS kann durchgeführt werden, um die klinische Situation des Patienten im Falle einer therapie-refraktären hepatischen Enzephalopathie zu verbessern.**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Eine Shuntokklusion bzw. –reduktion eines zuvor angelegten TIPS oder auch eines (spontanen) splenorenal Shunts kann durchgeführt werden, wenn trotz bestmöglicher Ernährung und medikamentöser Therapie (Rifaximin, Laktulose etc.) eine Therapie-refraktäre Enzephalopathie besteht, was in bis zu 7% der Fälle beobachtet wird. Hiernach verbessern sich Patienten klinisch in 58-76% der Fälle, während bei Nicht-Ansprechen Patienten mit therapie-refraktärer Enzephalopathie bereits kurzfristig versterben <sup>577</sup>.

#### **Empfehlung 4.11.**

**Eine (Teil-)Embolisation der A. lienalis bzw. der Milz bei Hypersplenismus kann bei Patienten auf der Warteliste in ausgewählten Fällen erfolgen.**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Eine Embolisation der A. lienalis bzw. der Milz kann in radiologisch-interventioneller Technik in unterschiedlichem Ausmaß (zentral/peripher) erfolgen. Bei Patienten mit Leberzirrhose konnte gezeigt werden, dass nach teilweiser Milzembolisation eine Verbesserung der Thrombozytenzahl zu verzeichnen war. Ebenfalls konnte eine Verbesserung der Leberfunktion beobachtet werden, vermutlich infolge einer kompensatorischen Zunahme des arteriellen Blutfluß in der A. hepatica und A. mesenterica sup.. Auch konnte in Kombination mit endoskopischer Varizenligatur das Re-Blutungsrisiko aus Varizen reduziert werden. Dabei sollte das Embolisationsvolumen in der Milz 50-70% nicht übersteigen, andernfalls besteht ein erhöhtes Risiko für Komplikationen wie Milzinfarkt/-abszess, bakterielle Peritonitis, Pleuraerguss <sup>578</sup>. Eine klare Empfehlung zum Einsatz bei zirrhatischen Wartelisten-Patienten kann wegen mangelnder Datenlage aber nicht ausgesprochen werden, zudem ist die kausale Therapie der portalen Hypertension bzw. des Hypersplenismus bei diesen Patienten die Transplantation.

*Welche weiteren invasiven Therapieoptionen können bei Patienten auf der Warteliste durchgeführt werden?*

#### **Empfehlung 4.12.**

**Elektive operative Eingriffe sollen bei Patienten mit Zirrhose auf der Warteliste wegen der Gefahr der Leberfunktionsverschlechterung nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Operationen bei Patienten mit Zirrhose sind mit erhöhter Morbidität und erhöhter 30-Tages Letalität assoziiert. Je nach Eingriffsart und Ausmaß der Zirrhose (mit bzw. ohne portale Hypertension) besteht ein bis zu 22,7-fach höheres Letalitätsrisiko gegenüber Patienten ohne Zirrhose<sup>579</sup>.

Bei Patienten auf der Warteliste können Eingriffe in Lokal- oder Regionalanästhesie bei entsprechender Indikation durchgeführt werden. Eingriffe in Vollnarkose sollten jedoch vermieden werden, da bereits durch die Narkose selbst eine Verschlechterung der Leberfunktion eintreten kann<sup>580</sup>.

Eine OP-Indikation stellen beispielsweise symptomatische Hernien (Nabel, Leiste) dar oder die kieferchirurgische Sanierung potentieller Infektionsquellen im Zahn-/Mundbereich vor Transplantation. Diese können während der Wartezeit operativ versorgt werden, wobei eine optimale perioperative Begleitung der Patienten aus internistischer und anästhesiologischer/intensivmedizinischer Sicht vor Ort sichergestellt sein sollte. Dies gilt insbesondere für Patienten mit hohem labMELD oder Child-Pugh C aufgrund Zirrhose-assoziierten Komplikationen (Aszitesbildung, Wundheilungsstörung, Niereninsuffizienz, Blutung). Diese Operationen sollten nach sorgfältiger Planung möglichst im Transplantationszentrum durchgeführt werden.

Die operative Versorgung asymptomatischer Hernien (Nabel, Leiste) im Sinne eines prophylaktischen Eingriffs zur Prävention von Komplikationen wie Einklemmung oder Infektion sollte hingegen nicht erfolgen.

Im Fall einer erforderlich werdenden Cholezystektomie sollte der laparoskopischen gegenüber der offenen Technik wegen der geringeren Komplikations- und Letalitätsrate der Vorzug gegeben werden<sup>581</sup>. Bei Child C Patienten wäre im Sinne der Behandlung von Hoch-Risiko-Patienten alternativ eine perkutane Drainage der Gallenblase möglich<sup>582</sup>.

Elektive orthopädische Eingriffe (Hüft-/Knie- Endoprothetik) sollten während der Wartezeit wegen der erhöhten Komplikationsrate zurückgestellt werden. Werden kardiovaskuläre Eingriffe wegen Aortenaneurysma, KHK oder pAVK in der Wartezeit notwendig, so sollte der Patient zunächst als nicht transplantabel (NT) gelistet und die Rekonvaleszenz abgewartet werden.

#### **Empfehlung 4.13.**

**Patienten mit Adipositas (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) sollte eine Gewichtsnormalisierung empfohlen und unterstützende Maßnahmen zur Modifikation des Lebensstils angeboten werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Kommentar:**

Adipositas (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) ist assoziiert mit metabolischer Fettlebererkrankung, Insulinresistenz, arteriellen Hypertonus, Hyperlipoproteinämie, den entsprechenden klinischen Folgen des metabolischen Syndroms, dem Progress einer Leberfunktionseinschränkung und des Leberstrukturumbaus<sup>583</sup> sowie der Letalität auf der Warteliste und dem Verlauf nach Transplantation<sup>584</sup>. Eine Normalisierung des Körpergewichtes reduziert die Progression des Leberstrukturumbaus, das HCC-Risiko und die mit dem metabolischen Syndrom assoziierte Morbidität und Letalität<sup>585</sup> sowie die Wartelistenletalität<sup>584</sup>.

Modifikationen des Lebensstils wie diätetische Maßnahmen und sportliche Betätigung stellen die Basismaßnahmen zur Gewichtsreduktion dar. Den Betroffenen sollten entsprechend ihres individuellen Bedarfs, mindestens aber ab einem BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, validierte Programme angeboten werden. Der Stellenwert medikamentöser Therapien, chirurgisch-bariatrischer Eingriffe<sup>586</sup> oder endoskopisch-bariatrischer Verfahren ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht abschließend zu beurteilen<sup>587</sup>.

Es existieren aber zunehmend Daten aus strukturierten Programmen, dass durch eine bariatrische Operation bei Patienten auf der Warteliste deutliche Verbesserungen des metabolischen und hepatologischen Krankheitsbildes bis hin zu einer Nicht-Notwendigkeit der Lebertransplantation erreicht werden können<sup>588</sup>. Für den deutschsprachigen Raum stehen entsprechende Studien noch aus.

*Welche laborchemischen Untersuchungen sollten bei Patienten auf der Warteliste regelmäßig erfolgen?*

**Tabelle 4.1: Regelmäßige Kontrolluntersuchungen bei Patienten auf der Warteliste. Starker Konsens**

Untersuchung	Intervall
laborchemische Routinediagnostik <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blutbild (ggf. Differential-Blutbild)</li> <li>• Kreatinin, Harnstoff, Elektrolyte</li> <li>• ALAT, ASAT, AP, GGT, Bilirubin, Albumin, INR</li> </ul>	Bei jeder Vorstellung
MELD-Score: <ul style="list-style-type: none"> <li>• MELD &lt; 10</li> <li>• MELD 11-18</li> <li>• MELD 19-24</li> <li>• MELD &gt; 25</li> </ul>	jährlich alle 3 Monate monatlich wöchentlich
Evaluation des Ernährungsstatus	alle 3 Monate

Alpha Fetoprotein	alle 3-6 Monate
Hepatitis-B-Virus-DNA	alle 3 Monaten bei HBsAg positiven Patienten
Virologische Serumdiagnostik (HBV, HCV, HSV, CMV, VZV, EBV, HIV)	alle 2 Jahre aktualisieren
Inflammationsparameter <ul style="list-style-type: none"> <li>• C-reaktives Protein [A] <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Prognoserelevanz <sup>589</sup></li> </ul> </li> <li>• Procalcitonin [A] <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Letalitätsrisikomarker <sup>590</sup></li> </ul> </li> </ul>	Bei Verdacht auf Infektion
Toxikologie <ul style="list-style-type: none"> <li>• Drogenscreening im Urin</li> <li>• Ethylglucuronid im Urin* [A]</li> </ul>	bei Risikoanamnese oder Verdacht  bei Verdacht, bei Patienten mit ALD bei jeder Vorstellung

\*Massenspektrometrie auf Grund der hohen Spezifität und fehlenden Kreuzreaktivitäten zu bevorzugen. Parallele Bestimmung des Kreatinins im Urin, um unplausible Urinkonzentrationen im Sinne von möglicher Manipulation zu erkennen.

Abkürzungen: ASAT: Aspartat-Aminotransferase, ALAT: Alanin-Aminotransferase, GGT:  $\gamma$ -Glutamyl-Transferase, AP: Alkalische Phosphatase, INR: International normalized ratio, MELD: Model of endstage liver disease, DNA: Desoxyribonukleinsäure, HCV: Hepatitis C Virus, HSV: Herpes simplex Virus, CMV: Cytomegalievirus, VZV: Varizella zoster Virus, EBV: Epstein-Barr-Virus, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, ALD: Alkohol-assoziierte Lebererkrankung.

*Wer soll auf der Warteliste zur Lebertransplantation gegen HBV geimpft werden?*

#### **Empfehlung 4.14.**

**Patienten ohne HBV Infektion mit einem anti-HBs-Konzentration <10 U/l sollen frühestmöglich unter Ausnutzung aller Strategien zur Steigerung des Impfansprechens gegen HBV geimpft werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Bei Patienten mit einer anti-HBs-Konzentration  $\geq 10$  aber <100 U/l sollte eine HBV-Booster-Impfung durchgeführt werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Ein Erfolg der Impfung sollte nach 4-8 Wochen durch Bestimmung der anti-HBs-Konzentration bei Patienten auf der Warteliste zur Lebertransplantation erfolgen.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Kommentar:**

Eine Konzentration der neutralisierenden anti-HBs-Antikörper von  $\geq 10$  U/l verleiht einen Schutz gegen eine HBV-Infektion. Eine anti-HBs-Konzentration von  $>100$  U/l als Kriterium wurde auf einer internationalen Konferenz festgelegt, deren Notwendigkeit wurde aber niemals bewiesen. Jedoch kann die anti-HBs-Konzentration nach Impfung auch wieder abfallen.

Das Impfansprechen nimmt mit Progress der Lebererkrankung ab und liegt bei dem konventionellen Impfschema (3x 20  $\mu$ g i.m zu 0/1/6 Monaten) bei unter 30%. Höhere Impfdosen (40-80  $\mu$ g) und Booster-Impfungen können zu einer signifikanten Steigerung des Impferfolgs führen. Aufgrund der eingeschränkten Impferfolgsraten von Patienten mit Leberzirrhose sollte der Impferfolg überprüft werden <sup>591-593</sup>.

**4.2 Welche Besonderheiten sind bei Patienten mit bestimmten Erkrankungen auf der Warteliste zu berücksichtigen?**

**Statement 4.15.**

**Für die Behandlung der Grundkrankheit bei Patienten auf der Warteliste gelten die in der Tabelle dargestellten Empfehlungen.**

*Starker Konsens*

**Tabelle 4.2: Behandlungsgrundlage ausgewählter Grunderkrankungen von Patienten auf der Warteliste**

<b>Grunderkrankung</b>	<b>Management auf der Warteliste</b>
Hepatitis B (und D)	Dauerhafte antivirale Therapie mit einem hochpotenten Nukleosid/tid-Analogon (ETV, TDF, TAF), auch bei akuter Hepatitis B mit Transplantationsindikation; Bulevirtid ist nicht bei dekompensierter Zirrhose zugelassen
Hepatitis C	DAA Therapie (mit Ziel HCV-Elimination) prüfen, insbesondere bei MELD $\leq 20$
Humanes-Immundefizienz-Virus (HIV)	Dauerhafte antiretrovirale Therapie (mit Ziel vollständiger HIV-Suppression), potentielle Interaktionen mit Immunsuppressiva nach Transplantation berücksichtigen



Vaskuläre Erkrankungen (z.B. Pfortaderthrombose, Budd-Chiari-Syndrom)	Antikoagulation bei Pfortaderthrombose oder Budd-Chiari-Syndrom, sofern keine Kontraindikationen vorliegen; Thromboseausdehnung alle 3 Monate durch Bildgebung kontrollieren
Primär-sklerosierende Cholangitis (PSC)	Regelmäßige Überwachung auf Malignome (Cholestaseparameter alle 3 Monate, MRT / MRCP alle 12 Monate, bei dominanter Gallengangsstenose intensive Abklärung, je nach CED-Status Koloskopie-Intervall), SE-Kriterien prüfen
Hepatopulmonales Syndrom (HPS)	Option einer Sauerstofftherapie prüfen, TIPS und/oder Embolisation von pulmonalen Shunts für Einzelfälle möglich, SE-Kriterien prüfen
Portopulmonale Hypertonie (PPHT)	Vermeidung von Calcium-Kanal-Blockern und Beta-Blockern, regelmäßige Kontrolle des PAP z.B. alle 3 Monate auf der Warteliste (mittlerer PAP $\geq$ 45-50 mmHg ist Kontraindikation für eine Lebertransplantation), SE-Kriterien prüfen
Hepatozelluläres Karzinom (HCC)	Schnittbildgebung (CT, MRT) der Leber alle 3 Monate, CT-Thorax alle 6 Monate, neoadjuvante Therapie (z.B. TACE) als Bridging, SE-Kriterien prüfen
Transthyretin-Amyloidose (hATTR)	Evaluation neuer Therapieoptionen (Tetramerstabilisatoren, siRNA, ASO) auf der Warteliste, Monitoring von Begleiterkrankungen (Herz, Neuropathie), SE-Kriterien prüfen

*Abkürzungen:* ASO: Antisense-Oligonukleotide; CED: chronisch-entzündliche Darmerkrankung; CT: Computertomographie; DAA: direkt antivirale Agenzien; ETV: Entecavir; hATTR: hereditäre Transthyretin-Amyloidose; MRCP: magnetic resonance cholangio-pancreaticography; MRT: Kernspintomographie; PAP: Pulmonalarteriendruck; siRNA: small interfering RNA; TAF: Tenofovir Alafenamid; TACE: transarterielle Chemoembolisation; TDF: Tenofovir

**Kommentar:**

**Hepatitis B und D:** Patienten mit einer dekompensierten Leberzirrhose (Child B/C) sollen aufgrund der Gefahr einer weiteren Verschlechterung der Leberfunktion in der Regel nicht mit Interferon alfa behandelt werden; eine seltene Ausnahme können Patienten mit HBV/HDV-Koinfektion darstellen, die von erfahrenen Behandlern betreut werden. Die Entwicklung einer Resistenz kann zu erhöhten klinischen Komplikationen und zu einem schlechteren Gesamtüberleben führen, sodass primär Nukleosid/tid-Analoga (NA) mit hoher Resistenzbarriere, wie Entecavir und Tenofovir/TDF bzw. TAF, eingesetzt werden sollen.

Alle NA werden renal eliminiert. Daher ist eine Kontrolle des Kreatinins unter der Therapie für die sichere Anwendung notwendig, um ggf. Dosisanpassung vornehmen zu können. Unter einer Therapie mit NA wurden bei dekompensierter Leberzirrhose >MELD 22 Lactatazidosen beschrieben. Bisher gibt es keine publizierten Studien zum Einsatz von Tenofovir-Alafenamid/TAF, das ein besseres Nebenwirkungsprofil als die anderen beiden NA hat, bei dekompensierter Leberzirrhose. Aufgrund der überzeugenden Datenlage für TDF bei Patienten auf der Warteliste kann aber davon ausgegangen werden, dass TAF (ein anderes Prodrug für Tenofovir) ebenfalls eingesetzt werden kann.

Unter Therapie mit NA kann es zu einer Rekompensation der HBV-induzierten Leberzirrhose kommen, sodass im Verlauf eine Reevaluation der Indikation zur Lebertransplantation vorgenommen werden soll [1, 2].

Normalerweise stellt die akute HBV-Infektion keine Indikation zur antiviralen Therapie dar. Die frühzeitig eingeleitete Therapie einer schweren akuten HBV-Infektion kann die Progression zu einem akuten Leberversagen, zur Notwendigkeit einer Lebertransplantation oder zum Tod verhindern. Große Fallserien zeigen, dass bei schwerer akuter HBV sowohl ETV, Tenofovir/TDF als auch Lamivudin bei schwerer akuter HBV eingesetzt werden können. Die Lebertransplantationsleitlinie der EASL empfiehlt aber wie bei chronischer Hepatitis ETV oder TDF als Erstlinientherapie. Zum Einsatz von Tenofovir/TAF bei akuter Hepatitis B fehlen bisher publizierte Studien <sup>77, 594, 595</sup>.

Die Therapie der Wahl einer HBV/HDV-Koinfektion bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose ist Interferon alfa, welches bei Patienten mit einer dekompensierten Leberzirrhose prinzipiell kontraindiziert ist. NA oder Ribavirin haben bei Patienten mit einer HBV/HDV Koinfektion keinen Einfluss auf die HDV-Replikation. Eine Therapie mit NA soll jedoch bei replikativer Komponente des Hepatitis B-Virus in Betracht gezogen werden <sup>594, 595</sup>. Bulevirtid ist konditionell zur Behandlung der HDV-Infektion zugelassen, allerdings nur bei kompensierter Lebererkrankung.

**Hepatitis C:** Eine virämische Hepatitis C-Virusinfektion führt regelhaft zu einer Re-Infektion des Transplantats. Die unbehandelte Re-Infektion des Transplantats führt zu einem geringeren Transplantatüberleben und einer erhöhten Letalität <sup>596</sup>. Daher erscheint es sinnvoll, vor Transplantation eine HCV-Elimination zu erreichen. Patienten mit kompensierter Leberzirrhose sollen gemäß den allgemeinen Empfehlungen zur Therapie der Hepatitis C behandelt werden <sup>597, 598</sup>.

Da sowohl während der Wartezeit auf die Transplantation als auch nach erfolgreicher Transplantation eine Hepatitis C-Therapie möglich ist, soll die Indikation zur Hepatitis C-Therapie bei dekompensierter

Leberzirrhose vor der Transplantation anhand des Nutzens und der Risiken individuell gestellt werden<sup>598-600</sup>. Bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose sind die Heilungsraten geringer als bei Patienten nach erfolgreicher Lebertransplantation<sup>598, 599, 601-603</sup>. Bei Patienten mit einem MELD-Score > 20 sollte die antivirale Therapie vor der Transplantation sehr zurückhaltend gestellt werden<sup>598, 604, 605</sup>.

Für Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose sollen aufgrund der Toxizität keine Proteaseinhibitor-basierten Therapieregime eingesetzt werden<sup>598, 599, 606</sup>.

Patienten mit einer Hepatitis C-Leberzirrhose und einem Leberzellkarzinom sollten wie Patienten ohne ein Leberzellkarzinom behandelt werden.<sup>598</sup>.

Ob eine antivirale Therapie zu einer Abmeldung von der Warteliste führen kann, ist nicht ausgeschlossen, belastbare Daten liegen hierzu noch nicht vor<sup>607-609</sup>.

Die Überwachung von Patienten mit einer Hepatitis C-Virusinfektion soll prinzipiell wie bei Patienten ohne Hepatitis C erfolgen.

Die Hepatitis C ist ein bedeutsamer Risikofaktor für ein hepatozelluläres Karzinom (HCC). Daher sollte ein HCC vor einer LT sonographisch und radiologisch und durch Biomarker ausgeschlossen werden. (Empfehlungsgrad B)

**Humanes-Immundefizienz-Virus (HIV):** Patienten mit einer HIV-Infektion auf der Warteliste für eine Lebertransplantation müssen antiretroviral behandelt sein<sup>170</sup>. Bei dekompensierter Leberzirrhose soll die antiretrovirale Therapie gemäß der potentiellen Hepatotoxizität angepasst werden<sup>190</sup>. Potentielle Arzneimittelinteraktionen mit den Immunsuppressiva nach erfolgreicher Transplantation sollten berücksichtigt werden<sup>170, 190</sup>.

Patienten mit einer Leberzirrhose und HIV-Infektion weisen gehäuft eine Hepatitis B oder C-Virusinfektion auf. Die Therapie der Hepatitis B-Koinfektion erfolgt durch die antiretrovirale Therapie für die HIV-Infektion. Die Therapie der Hepatitis C bei der der HIV-HCV-Koinfektion und dekompensierter Leberzirrhose sollte einer Einzelfallentscheidung unterliegen<sup>610</sup>.

Die Überwachung von Patienten mit einer HIV-Infektion soll prinzipiell wie bei Patienten ohne HIV erfolgen. (Empfehlungsgrad B). Die Kontrolle der erfolgreichen HIV-Therapie soll anhand der HIV-Virämie und der CD4-Zellzahl mindestens vierteljährlich überprüft werden. (Empfehlungsgrad B)

**Vaskuläre Lebererkrankungen:** Patienten auf der Warteliste zur Lebertransplantation sollten regelmäßig alle 6 Monate (bspw. im Rahmen des HCC-Screenings) bzgl. der Entwicklung von Thrombosen im Bereich der Lebergefäße beurteilt werden. Die Pfortaderthrombose (PAT) ist die häufigste Thrombose bei Patienten mit einer Leberzirrhose. Bei Transplantationskandidaten reicht die Prävalenz von 2-23%<sup>611-613</sup>. Das Auftreten einer PAT vor Transplantation hat, nach Adjustierung für die Schwere der Lebererkrankung, keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben vor Lebertransplantation<sup>614, 615</sup>. Das Vorliegen einer PAT zum Zeitpunkt der Transplantation ist jedoch mit einem schlechteren Kurzzeitüberleben und einer höheren Rate an Transplantatversagen nach

Lebertransplantation assoziiert. Das Überleben und die Komplikationsrate nach Lebertransplantation bei einer PAT sind auch von der Art der Pfortader-Rekonstruktion abhängig und besser nach einer End-zu-End-Anastomosierung<sup>336, 614, 615</sup>.

Rekanalisierungsraten einer PAT bei Patienten auf der Warteliste zur Lebertransplantation lagen in Studien zwischen 39 und 42%. Das Absetzen der Antikoagulation ist bei PAT und Leberzirrhose mit einer Rethrombose in 38% der Patienten assoziiert, sodass eine verlängerte Antikoagulationsdauer die Rethromboserate senken soll<sup>613-615</sup>. Fehlplatzierte TIPS können eine Lebertransplantation technisch erschweren, sodass der TIPS so kurz wie möglich in den Pfortaderhauptstamm eingelegt werden und nicht in die Vena cava inferior reichen sollte<sup>614</sup>.

**Primär sklerosierende Cholangitis (PSC):** Bei klinischer Verschlechterung soll eine regelmäßige Überprüfung der Laborwerte (zumindest AP, gGT, GOT/ASAT, GPT/ALAT, Bilirubin) durchgeführt und ggf. weitere Diagnostik veranlasst werden. Bei klinisch stabilem Befund erscheint eine Kontrolle der Laborwerte alle 3 – 6 Monate sinnvoll.<sup>616</sup>

Die PSC ist ein Risikofaktor für ein cholangiozelluläres Karzinom (CCC) und ein hepatozelluläres Karzinom (HCC). Daher sollten ein CCC und ein HCC vor einer Lebertransplantation radiologisch und durch Biomarker ausgeschlossen werden.<sup>77, 617</sup> Zum HCC/CCC-Screening soll alle 6 Monate eine Abdomensonografie (Zeichen der Leberzirrhose, Milzgröße, Gallenwegsveränderungen, Leber Raumforderungen, Gallenblasenpolypen) durchgeführt werden<sup>616</sup>. Eine MRT-Untersuchung kann als Verlaufskontrolle alle 12 – 24 Monate durchgeführt werden. Sie sollte bei einer klinischen Verschlechterung durchgeführt werden.<sup>616</sup> Patienten mit einer dominanten Stenose sollen einer weiteren Abklärung mittels einer MRT, ergänzt um eine MRCP, sowie einer ERCP mit Bürstenzytologie, direkter Cholangioskopie oder Zangenbiopsie zugeführt werden. Die FISH-Analyse kann die diagnostische Aussagekraft der Bürstenzytologie erhöhen<sup>616</sup>. CA19-9 und CEA können zur Überwachung bei Patienten mit PSC zur möglichen Frühdiagnostik eines CCC bestimmt werden<sup>616</sup>.

Gallenblasenpolypen sollten regelmäßig sonografisch überwacht werden. Bei Polypen über 8 mm oder Größenprogredienz besteht ein erhöhtes Karzinomrisiko<sup>616</sup>.

Patienten mit PSC und CED sollten aufgrund des erhöhten Kolonkarzinomrisikos vor und nach Lebertransplantation jährlich koloskopiert werden<sup>77, 616, 618-620</sup>. Bei Patienten mit PSC ohne CED sollte alle 3 – 5 Jahre oder bei Auftreten von Symptomen eine erneute Ileokoloskopie erfolgen, um das Neuaufreten einer CED abzuklären<sup>616</sup>.

**Hepatopulmonales Syndrom (HPS):** Das Screening auf das Vorliegen eines HPS mittels alleiniger Messung der Sauerstoffsättigung (<96%) hat eine niedrige Sensitivität (28%) und sollte daher um eine arterielle Blutgasanalyse und eine Echokardiographie mit Kontrastmittel ergänzt werden<sup>261, 621</sup>.

Bisher konnte keine medikamentöse Therapie eine klare Verbesserung der HPS zeigen. Die supportive Sauerstoffgabe hat nach bisherigem Kenntnisstand keinen Einfluss auf die Prognose des HPS. Eine

Zielsättigung von >88% wird üblicherweise angestrebt, auch wenn allgemein gültige Zielwerte nicht existieren <sup>261</sup>. Eine deutsche Leitlinie zur Langzeit-Sauerstofftherapie ist aktuell in Arbeit.

Der Vorteil einer Senkung des portalen Drucks durch die Anlage eines TIPS ist unsicher und teilweise nur vorübergehend. Eine Embolisation von pulmonalen Shunts verbessert nur selten die Hypoxämie bei Erwachsenen. Bei Kindern kann die Korrektur eines angeborenen portosystemischen Shunts eine HPS heilen <sup>261, 622</sup>.

**Portopulmonale Hypertonie (PPHT):** Es gibt keine einheitlich anerkannten Kriterien, ab welchem pulmonal-arteriellen systolischen Druck (PAP) in der TTE eine Rechtsherzkatheteruntersuchung zur invasiven Druckmessung durchgeführt werden soll. Das Intervall, in dem eine solche TTE wiederholt werden soll, ist unklar <sup>261</sup>.

Aufgrund fehlender Studienlage ist keine Empfehlung bzgl. einer Antikoagulation auch bei vorliegenden Ösophagusvarizen möglich. Calciumkanal-Blocker zeigten keine Wirkung bei PPHT und können potentiell einen portalen Blutdruckanstieg und eine reduzierte Rechtsherzfunktion bewirken. In Patienten mit einem mittleren PAP  $\geq 35$ -40 mmHg kann ein Absetzen der Betablocker die Herzleistung als auch die Belastbarkeit der Patienten steigern <sup>261</sup>.

Medikamente mit beschriebener Wirkung in PPHT sind bspw. Prostaglandinen und deren Analoga, Phosphodiesterase-5-Inhibitoren, Endothelin-Rezeptorantagonisten und Riociguat <sup>77, 261, 270</sup>.

Ab einem mPAP  $\geq 35$  mmHg sollte eine Therapie der PPHT begonnen werden. Patienten mit einem mPAP  $\geq 35$  mmHg sollten darüber informiert werden, dass ihre Erkrankung mit einer erhöhten Letalität und Morbidität assoziiert ist. Ein mPAP  $\geq 45$  mmHg sollte als Kontraindikation für eine Lebertransplantation angesehen werden. Im Gegensatz zum HPS ist die Prognose nach Lebertransplantation auch mit drucksenkender Therapie unklar. Bei erhaltener rechtsventrikulärer Funktion und verbesserter pulmonaler Hämodynamik im Rahmen einer Therapie, kann eine Lebertransplantation in selektierten Patienten erfolgreich durchgeführt werden. Bei einem mPAP  $< 35$  mmHg bestand in Studien keine erhöhte perioperative Letalität bei einer Lebertransplantation. Der prognostische Nutzen einer drucksenkenden Therapie wird in Studien uneinheitlich berichtet <sup>77, 261, 270, 522, 523, 623-626</sup>.

**Hepatozelluläres Karzinom (HCC):** Da für die Indikationsstellung (siehe Kapitel 1.2) besondere Empfehlungen gelten, muss der mögliche Progress des HCC auf der Warteliste regelmäßig durch Schnittbildgebung der Leber (alle 3 Monate) und des Thorax (alle 6 Monate) überwacht werden. Patienten mit HCC auf der Warteliste sollten neoadjuvant behandelt werden, typischerweise mittels lokal-ablativer Verfahren wie der transarteriellen Chemoembolisation (TACE).

**Transthyretin-Amyloidose (hATTR):** Eine LT kann bei Patienten mit hATTR als Domino-LT zur somatischen Gentherapie erwogen werden, sobald klinische Symptome auftreten. <sup>77</sup> Die Indikation zur LT sollte vor dem Hintergrund neuer Therapieoptionen (Tetramerstabilisatoren, siRNA, ASO) kritisch

geprüft werden <sup>405, 627-638</sup>. Bei Vorliegen einer Herzbeteiligung und linksventrikulärer Wanddicke > 12 mm soll eine kombinierte Herz-Leber-Transplantation erwogen werden <sup>71</sup>.

Auf der Warteliste sollen regelmäßige klinische (Anamnese, körperliche Untersuchung), laborchemische (Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte, Blutbild, CRP, Gesamteiweiß, Schilddrüsenwerte, Blutgerinnung, BNP, Urinuntersuchung), neurologische (Nervenleitgeschwindigkeit, Quantitative Sensorische Testung, Kipptischuntersuchung, Herzratenvariabilität, sympathische Hautreaktion und kardiologische (Echokardiogramm, transthorakaler Ultraschall, Kardio-MRT) Untersuchungen, sowie Sonographie-Abdomen Untersuchungen durchgeführt werden <sup>639</sup>.

Die hATTR-Leber soll, wenn möglich, zur Domino-Lebertransplantation verwendet werden. Dominoempfänger können früher als Patienten mit hATTR Symptome einer Polyneuropathie (PNP) entwickeln und sollen daher regelmäßig nach der Transplantation diesbezüglich überwacht werden <sup>627, 640-642</sup>.

Das Outcome nach LT ist in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Mutation (Val30Met early onset) und dem Zustand des Patienten bei LT (mBMI) sehr gut. Ein Voranschreiten der Erkrankung kann verhindert werden. Es gibt jedoch auch Fälle - insbesondere bei Non-Val30Met-Mutationen - in denen die Krankheit auch nach LT weiter progredient verläuft <sup>77, 403, 406-408, 627, 643, 644</sup>.

### 4.3 Abmeldung von der Warteliste

*In welchen Situationen sollte ein Patient von der Warteliste genommen werden?*

#### **Empfehlung 4.16.**

**Ergeben sich bei Patienten auf der Warteliste Kontraindikationen gegen eine Lebertransplantation, so soll der Patient unmittelbar als „nicht transplantabel“ gemeldet oder dauerhaft von der Warteliste abgemeldet werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Bei einer langfristigen Stabilisierung des klinischen Zustandes sollte eine Abmeldung von der Warteliste erwogen werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

In dieser Leitlinie (siehe Kapitel 1.2) sowie in der Richtlinie der Bundesärztekammer <sup>71</sup> werden Kontraindikationen für eine Lebertransplantation definiert, z.B. nicht kurativ behandelte bösartige extrahepatische Erkrankungen, klinisch manifeste oder durch Immunsuppression sich erfahrungsgemäß verschlimmernde Infektionserkrankungen, schwerwiegende Erkrankungen anderer Organe (z.B. schwere Herzinsuffizienz) oder vorhersehbare schwerwiegende operativ-technische Probleme. Selbstverständlich gelten diese Kontraindikationen auch, wenn Patienten diese auf der Warteliste entwickeln bzw. diese nach Listung zur Transplantation erkannt werden. Handelt es sich um

eine passagere Kontraindikation, z.B. eine floride, aber durch Antibiotika behandelbare Infektion, so genügt die unmittelbare Meldung als „nicht transplantabel“ und kann nach entsprechender Rekonvaleszenz wieder zurückgenommen werden.

Gemäß der Richtlinie der Bundesärztekammer sollen Patienten mindestens alle 3 Monate fachärztlich gesehen werden. Wissenschaftliche Evidenz für dieses 3 Monats-Intervall gibt es aktuell nicht, schwerer erkrankte Patienten müssen erfahrungsgemäß häufiger auf das Vorliegen von Komplikationen oder möglichen Kontraindikationen geprüft werden. Retrospektive Daten legen nahe, dass Patienten von erfahrenen Zuweisern, die eng mit dem Zentrum kooperieren, genauso sicher und erfolgreich auf der Warteliste geführt werden können wie durch Konsultationen direkt beim Transplantationszentrum <sup>645</sup>.

#### **Empfehlung 4.17.**

**Entwickeln Patienten auf der Warteliste eine schwere Sarkopenie oder Kachexie, sollten die Erfolgsaussichten einer Lebertransplantation im interdisziplinären Team erneut geprüft werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Sarkopenie (Abbau von Muskelmasse und Muskelkraft) und Mangelernährung bzw. Kachexie wurden in retrospektiven Studien als Risikofaktoren für ein reduziertes Überleben nach Lebertransplantation identifiziert <sup>118, 481-485, 646</sup>. Es existieren klare Empfehlungen zum Ernährungsmanagement und zum körperlichen Training für Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, um den Ernährungszustand und die Leistungsfähigkeit im Alltag zu verbessern <sup>169, 486</sup>. Aus retrospektiven Untersuchungen ist das Transplantationsoutcome besonders schlecht, wenn Patienten mit einem hohen MELD-Score gleichzeitig eine Sarkopenie und/oder Mangelernährung aufweisen <sup>646</sup>. Daher erscheint es gerechtfertigt, bei zunehmender Sarkopenie und/oder Kachexie auf der Warteliste die Indikation zur Lebertransplantation erneut im interdisziplinären Team zu prüfen. Obgleich die prognostische Bedeutung beider Faktoren für die Lebertransplantation klar belegt ist, existieren derzeit keine prospektiven Studien, wie Sarkopenie oder Kachexie entweder für die Priorisierung anzuwenden oder als Ausschluss einer Transplantation einzuschätzen sind <sup>647</sup>. Daher bleibt die eventuelle De-Listung eines Transplantationskandidaten in der Verantwortung des betreuenden Transplantationsteams.

## 5 Leitlinie – Transplantation

AG-Leitung Prof. Dr. med. Gabriele Kirchner, Regensburg (DGVS)

Prof. Dr. med. Steffen Manekeller, Bonn (DGAV)

AG-Mitglieder Dr. med. Christa Flechtenmacher, Heidelberg (DGP, BDP)

Prof. Dr. med. Hauke Heinzow, Trier (DGVS)

Prof. Dr. med. Barbara Sinner, Regensburg (DGAI)

### 5.1 Akzeptanz von Organangeboten

*Welche Spenderkriterien sind bei der Akzeptanz von Organangeboten zu berücksichtigen?*

#### **Empfehlung 5.1.**

**Bei der Akzeptanz von Organangeboten sollten die in Tabelle 5.1 angegebenen Spenderkriterien berücksichtigt werden.**

*Empfehlung, Konsens*

#### **Kommentar:**

Die Spenderkriterien werden anhand der nachfolgenden Empfehlungen ausführlich kommentiert.

**Tabelle 5.1. Bei Organangeboten zu berücksichtigende Spenderkriterien** *Konsens*

Größe
Gewicht
Alter
Anamnese
Organqualität
Ischämie-Zeit
Medikamente
Infektionen / Virusserologie
maligne Erkrankungen
Infektionen
Intensivliegedauer



ET-Donor-Risk-Index

*Welche Organqualität sollte bei Akzeptanz von Organangeboten vorliegen?*

**Statement 5.2.**

**Die Organqualität ist von klar definierten Kriterien abhängig. Es existiert keine klare Grenze zwischen transplantablen und nicht-transplantablen Organen. Wichtig bei der Akzeptanz ist neben der Qualität des Spenderorgans der Zustand des Empfängers. Dieser definiert die Anforderung an die Organqualität.**

*Starker Konsens*

**Kommentar:**

Der ideale Leber-Organspender ist <40 Jahre alt, ist durch ein Trauma verstorben, ist ein hirntoter, herzschlagender Spender, hämodynamisch stabil, ohne makrovesikuläre Steatosis und ohne Infektion oder chronische Krankheit<sup>648</sup>. Daneben gibt es Organe, welche bei erweiterten Spenderkriterien für selektierte Patienten verwendet werden können. Organe mit erweiterten Spenderkriterien (ECD) sind Organe von Patienten mit einem Alter >60 Jahre, maligner Grunderkrankung, Infektion, makrovesikulärer Steatose >30%, nichtherzschlagende Spender (DCD-Organ), Spender mit Hyponatriämie, hämodynamischer Instabilität, längerer kalter Ischämiezeit, Split-Organ und Organe nach Leberlebendspende<sup>649-651</sup>.

**Empfehlung 5.3.**

**Organe von älteren Spendern können bei vorhandener guter Organqualität mit dem erhöhten Risiko für primäres Transplantatversagen und erhöhter Letalität des Empfängers zur Transplantation verwendet werden.**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

**Kommentar:**

Es gibt keine klar definierte obere Altersgrenze für Spenderorgane<sup>652-655</sup>. Mit erhöhtem Spenderalter verringert sich die Überlebensrate für Empfänger und Transplantat<sup>656-658</sup>. Des Weiteren steigt bei älteren Spendern das Karzinomrisiko und somit das Risiko einer unerkannten Übertragung eines Malignoms auf dem Empfänger. Die Verwendung von Organen älterer Spender ist mit einem erhöhten Risiko für primäres Transplantatversagen und gesteigerter Letalität verbunden<sup>659-663</sup>. Es besteht eine erhöhte Thromboserate der Arteria hepatica, eine erhöhte Rate an biliären Komplikationen und eine erhöhte Rate an schweren Ischämie-Reperfusionsschäden<sup>664-667</sup>. Die HCV Reinfektionsrate ist bei erhöhtem Spenderalter gesteigert<sup>668, 669</sup>. Organe älterer Spender haben eine geringere Synthesekapazität und eine limitierte Regenerationsrate<sup>670, 671</sup>. Langzeitkomplikationen sind ein verringertes Patienten- und Transplantatüberleben vor allem bei HCV positiven Empfängern und ischemic type biliary lesions (ITBL)<sup>670-672</sup>. Die Empfänger sind länger hospitalisiert und verursachen höhere Kosten<sup>673</sup>.

#### **Empfehlung 5.4.**

**Eine offensichtlich zirrhotisch umgebaute Spenderleber soll nicht verwendet werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Ebenso sollte eine Leber mit fortgeschrittener Fibrose (portale Fibrose mit ausgedehnter Septenbildung) nicht verwendet werden, selbst wenn noch kein kompletter zirrhotischer Umbau vorliegt.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Eine Leber mit geringer Fibrose (portale Fibrose und portale Fibrose mit nur wenigen Septen) kann verwendet werden.**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Das Ausmaß der Fibrose ist für das Langzeitüberleben des Transplantates von Bedeutung, insbesondere bei Patienten bzw. Spendern mit viraler Hepatitis. Zur Frage des Ausmaßes der Fibrose eines Spenderorgans kann neben der makroskopischen Einschätzung durch den transplantierenden Chirurgen eine perioperative Biopsie mit patho-histologischer Befundung weitergehende Informationen liefern. Die patho-histologische präoperative Beurteilung der Organqualität ist bisher weder in Deutschland noch in anderen Ländern ein verpflichtender Bestandteil des Transplantationsprozesses. Bei Bedarf stehen in Deutschland bundesweit pathologische Institute rund um die Uhr als DSO-Vertragspathologien zur Verfügung, welche unter Schnellschnittbedingungen Biopsien aus dem potentiellen Spenderorgan untersuchen können. Die Beurteilung der Fibrose allein aus chirurgischer Sicht ist insbesondere beim Vorliegen von erweiterten Spenderkriterien schwierig und kann zu einer Unterschätzung des Ausmaßes der Fibrose führen<sup>674</sup>, sodass sich im Zweifelsfall eine pathohistologische Beurteilung empfiehlt. Wird eine solche durchgeführt, soll das Ausmaß der Fibrose berichtet werden in Analogie zu dem Scoring-System, welches bei chronischen Hepatitiden etabliert ist: portale Fibrose, portale Fibrose mit wenigen Septen, portale Fibrose mit ausgedehnter Septenbildung und zirrhotischer Umbau<sup>675-679</sup>. Bei zu kleinen Biopsien kann das Ausmaß der Fibrose patho-histologisch gegebenenfalls überschätzt werden, weil direkt subkapsulär (<0,5 cm) liegende Portalfelder typischerweise breiter sind, sodass das direkt subkapsulär liegende Lebergewebe nicht notwendigerweise repräsentativ für das Gesamtorgan ist. Eine fortgeschrittene Fibrose, welche zu einer Verwerfung des Spenderorgans führt, kann unter Schnellschnittbedingungen jedoch sicher erkannt werden<sup>674</sup>.

Es findet sich nur wenig Literatur zum Ausmaß und zur Bedeutung der Fibrose in Spenderlebern, jedoch Übereinstimmung, dass Organe mit zirrhotischem Umbau ebenso wie Organe mit fortgeschrittener Fibrose (auch wenn diese nicht genau definiert ist) nicht verwendet werden sollen, so zum Beispiel in den Vorgaben des Europarates<sup>680</sup>.

#### **Empfehlung 5.5.**

**Die Kalt-Ischämiezeit soll so kurz wie möglich gehalten werden, wenn kein Maschinenperfusionssystem eingesetzt wird. Diese ist abhängig von der Organqualität und dem Spenderalter. Es gibt keine klar definierte Obergrenze!**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Es gibt keine klare Definition welche maximale Kalt-Ischämiezeit (CIT) nicht überschritten werden sollte<sup>681</sup>. Definiert wird sie als Zeit des Beginns der In-situ Perfusion bis zur Entfernung des Organs aus der Kühlbox<sup>436</sup>. Eine verlängerte CIT ist mit einem schlechteren Ergebnis nach der Transplantation assoziiert<sup>436</sup>. Für jede Stunde CIT über 8 Stunden steigt das bereinigte Risiko eines Transplantatversagens um 2%<sup>681, 682</sup>. Mit jeder Stunde verlängerter CIT erhöht sich das Risiko für Gallengangsstrikturen außerhalb der Anastomose<sup>683, 684</sup>. Bei einer CIT <13 Stunden beträgt das Risiko für ischämische Cholangiopathien 7%, bei einer CIT >13 Stunden 52% und bei einer CIT >15 Stunden 69%<sup>685-688</sup>. Die Schwere des Ischämie-/Reperfusionsschadens ist Abhängig von der Länge der CIT<sup>689</sup>.

Die Warm-Ischämiezeit (WIT) bei Organspende nach Hirntod beginnt bei Platzierung des Organs im Empfänger und endet mit der Reperfusion. Es konnte in Studien herausgearbeitet werden, dass mit längerer WIT das Risiko und der Schweregrad des Ischämie-Reperfusionsschadens zunimmt<sup>690-695</sup>. Auch das Auftreten eines primären Transplantatversagens ist abhängig von der Länge der WIT<sup>696, 697</sup>.

#### **Empfehlung 5.6.**

**Die Dauer des Intensivaufenthaltes des Spenders und vorausgegangene Vasopressorengabe sollten bei der Organannahme berücksichtigt werden, da sie das Transplantatüberleben beeinflussen.**

*Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Frühere UNOS-Daten haben gezeigt, dass Spenderorgane, die einer verlängerten Hypotonie ausgesetzt waren, keine signifikant höhere Rate an Transplantatdysfunktion haben. Jedoch war diese erhöht, wenn die Spender zuvor mit Noradrenalin behandelt wurden<sup>698</sup>.

Der hepatische Blutfluss nimmt mit zunehmender Hypotonie und Verwendung hoher Dosen von Vasopressoren ab und infolgedessen kann es zu ischämischen Leberschäden kommen. In einer retrospektiven Studie mit 365 Patienten konnte häufiger eine frühe Transplantatdysfunktion beobachtet werden, wenn die Spender eine Hypotonie hatten, die auf Dopaminspiegel von mehr als 15 µg/kg/min refraktär war<sup>699</sup>. Die Verwendung von hohen Dosen von Dopamin war jedoch nicht mit einer Transplantatdysfunktion verbunden, wenn der Blutdruck des Spenders über 90 mmHg gehalten wurde. Die kombinierte Gabe von Noradrenalin zusammen mit Dopamin (Dosis >10 µg/kg/min) war in einer anderen Studie mit einem erhöhten Transplantatversagen assoziiert<sup>700</sup>.

In weiteren Studien hatte die Gabe von Dopamin in einer Dosis  $>10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ <sup>701</sup> oder  $>6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ <sup>702</sup> einen negativen Effekt auf die frühe Transplantatfunktion, während eine geringere Dopamindosis von  $4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  keine ungünstigen Effekte auf die Transplantatfunktion aufwies<sup>703</sup>. Andere Faktoren wie Alter und Fettgehalt der Leber könnten in diesen Studien jedoch einen Bias verursacht haben.

In einer weiteren großen retrospektiven Studie<sup>704</sup> wurde u.a. der Einfluss einer Vasopressortherapie des Spenders auf die spätere Transplantatfunktion evaluiert. Eine Dopamin-Infusion mit einer Dosis von mehr als  $15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  war mit einem schlechteren Überleben des Transplantats verbunden. Auf der anderen Seite war die Verabreichung von Noradrenalin mit einem besseren Überleben verbunden. Der potentiell protektive Nutzen einer Noradrenalingabe beim Spender lässt sich vermutlich folgendermaßen erklären: Im Rahmen eines Hirntodes kommt es anfangs zu einer Vasokonstriktion im viszeralem Stromgebiet, gefolgt von einer Vasodilatation, die eine Abnahme des Perfusionsdrucks bewirkt. Dies ist durch ein Absinken der endogenen Noradrenalin Spiegel deutlich unterhalb der Basalspiegel<sup>705</sup> zu erklären, was zu einer Hypoperfusion führen und somit Organschäden verursachen kann.

Briceño *et al*<sup>698</sup> berichteten, dass hohen Dosen von inotropen Arzneimitteln zudem zu einer Zunahme von Konservierungsschäden führen. In einer Studie von Lucidi *et al.* wurden ein hoher Bedarf an inotropen Medikamenten, ein ICU-Aufenthalt  $> 4$  Tage und ein hoher BMI  $> 30$  des Spenders als Risikofaktoren für eine Transplantatdysfunktion genannt<sup>699</sup>.

Die Datenlage zum Einfluss der Dauer des Intensiv Aufenthaltes des Spenders auf die Transplantatfunktion im Spender ist nur spärlich. Eine große retrospektive Studie<sup>699</sup>, die 5150 Lebertransplantationen in Spanien zwischen 1994 und 2001 in Hinblick auf das Überleben des Transplantats in Bezug auf die Eigenschaften des Spenders untersuchte, konnte u.a. zeigen, dass eine kürzere Behandlungszeit des Spenders auf der Intensivstation ( $<6$  Tage) einen signifikanten Einfluss auf das Überleben des Transplantats hatte.

Eine große Studie aus den USA von Burroughs *et al.*, die 10.000 Transplantationen auswertete, konnte ebenfalls im Rahmen einer multivariaten Risikoanalyse ein Intensivaufenthalt  $>5$  Tage des Spenders als Risikofaktor für ein schlechteres Transplantat-Überleben identifiziert werden<sup>706</sup>. Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch in einer Studie mit 3200 Transplantationen an der UCLA (University of California, Los Angeles). In der multivariaten Analyse war ein Krankenhausaufenthalt des Spenders von  $>5$  Tagen mit einer Odds-ratio von 1,3 bzw. 1,5 für ein Transplantatversagen- bzw. mit einer gesteigerten Letalitätsrate verbunden<sup>707</sup>.

Hingegen kam eine kleinere retrospektive Studie aus Deutschland zu gegensätzlichen Ergebnissen. Zwischen Dezember 2001 und Dezember 2004 wurden am Universitätsklinikum Heidelberg 165 Lebertransplantationen durchgeführt, von denen 55% der Transplantate ECD-Kriterien (u.a. Intensivaufenthalt des Spenders  $>7$  Tage) aufwiesen. Weder in der univariaten noch in der multivariablen Analyse konnte ein Einfluss des ECD-Status auf das Transplantatüberleben gezeigt werden<sup>708</sup>. Auch eine kleinere italienische Studie mit 115 Lebertransplantationen, von denen 57

Patienten ein Organ von einem ECD-Spender erhielten, konnte für den Intensivaufenthalt des Spenders in der uni- und multivariaten Analyse keinen Einfluss auf das Allograft- und Empfänger-Überleben detektieren <sup>709</sup>.

**Empfehlung 5.7.**

**Die Maschinenperfusion kann zur Testung der Funktion und zur Verbesserung von marginalen Organen angewendet werden. Dies sollte, wann immer möglich, im Rahmen von klinischen Studien geschehen.**

*Empfehlung offen/Empfehlung, starker Konsens*

**Kommentar:**

Der Ischämie-Reperfusionsschaden hat einen enormen Einfluss auf die Transplantation solider Organe und ist unter anderem mit einer massiven Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen (IL-1, IL-6, TNF-α) sowie einem Anstieg von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS), einer Neutrophileninfiltration und Aktivierung des Komplementsystems als Antwort in der Reperfusion nach vorangegangener kalter Ischämie verbunden. Daraus können, je nach Schweregrad Apoptose und Nekrose resultieren. Eine Möglichkeit diese Reaktionen zu mildern, ist die Organkonservierung durch Maschinenperfusion (MP) <sup>710, 711</sup>. Nach Jahren präklinischer Forschung ist diese Methode in den letzten Jahren in die klinische Praxis eingezogen <sup>712</sup>. Arbeiten zur hypothermen MP zeigen die Möglichkeit derart vorbehandelte Organe mit Erfolg zu transplantieren, ohne jedoch deren Viabilität vor der Transplantation beurteilen zu können <sup>713-715</sup>. Dies ist im Gegensatz dazu bei der normothermen MP möglich. Dabei können auch möglich therapeutische Interventionen durchgeführt werden <sup>716, 717</sup>. Hier sind in den nächsten Jahren erhebliche therapeutische Fortschritte zu erwarten <sup>718</sup>

**5.2 Transmission von Infektionen**

*Wann können Lebern von Spendern mit Hepatitis-B-Virusinfektion verwendet werden?*

**Empfehlung 5.8.**

**Die Leber eines anti-HBc-positiven, HBsAg-negativen Spenders kann transplantiert werden (Tab. 5.2).**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

**Tabelle 5.2: Reaktivierungsprophylaxe nach Transplantation der Leber eines anti-HBc-positiven HBsAg-negativen Spenders. Starker Konsens**

Spenderorgan	Empfänger-Status		Empfehlung
	Anti-HBs	Anti-HBc	

Leber eines anti-HBc-positiven, HBsAg-negativen Spenders	-	-	<p><b>Es soll eine dauerhafte Prophylaxe mit einem Nukleos(t)idanalogen (NA) durchgeführt werden.</b></p> <p><b>Die Prophylaxe soll mit dem Zeitpunkt der LT beginnen.</b></p> <p><b>Eine kombinierte Prophylaxe mit Hepatitis-B-Immunglobulinen (HBIG) plus NA sollte nicht erfolgen.</b></p>
	+	-	<p><b>Es soll eine dauerhafte NA-Prophylaxe durchgeführt werden.</b></p> <p><b>Die Prophylaxe soll mit dem Zeitpunkt der LT beginnen.</b></p>
	-	+	<p><b>Es soll eine dauerhafte NA-Prophylaxe durchgeführt werden.</b></p> <p><b>Die Prophylaxe soll mit dem Zeitpunkt der LT beginnen.</b></p>
	+	+	<p><b>Eine dauerhafte NA-Prophylaxe sollte nicht erfolgen.</b></p> <p><b>Ein regelmäßiges Monitoring von HBsAg und HBV-DNA soll durchgeführt werden (alle 3 Monate im 1. Jahr, danach alle 3-6 Monate).</b></p>

### **Kommentar:**

Die Replikation von HBV in Lebern anti-HBc-positiver Spender nach Transplantation wird in der Literatur als *de novo* HBV-Infektion bezeichnet, obwohl es sich formal um eine Reaktivierung im Hepatozyten handelt. Ohne eine anti-HBV-Prophylaxe nach einer Lebertransplantation beträgt bei isoliert anti-HBc positiven Spender das Risiko für eine *de novo*-HBV-Infektion 75-80% bei einem HBsAg negativen/anti-HBc negativen Empfänger, 15-20% bei einem anti-HBc positiven oder HBsAg positiven Empfänger und 5-10% bei einem anti-HBc positiven/anti-HBs positiven Empfänger <sup>719</sup>. Lebern von HBsAg negativen, anti-HBc positiven Spendern können sicher transplantiert werden. Die Letalität und der Organverlust sind im Vergleich zu einer Lebertransplantation mit einem HBsAg- und anti-HBc-negativen Organ nicht erhöht, aber es besteht das Risiko einer *de novo*-HBV-Infektion, das durch lebenslange antivirale Prophylaxe und regelmäßige Kontrollen stark reduziert werden. Wenn eine *de novo*-HBV-Infektion auftritt, kann die HBV DNA mit NA erfolgreich supprimiert werden <sup>720</sup>.

Cholongitas E et al. <sup>721</sup> analysierten in einem systematischen Review (Zeitraum 1995-2010) die Literatur bezüglich Lebertransplantationen von anti-HBc positiven (HBV-DNA negativen) Organen. Wenn Spenderlebern von anti-HBc positiven Spendern in HBsAg-negative Empfänger transplantiert wurden, wurde bei 149 (18,9%) von 788 Empfängern eine *de novo* HBV-Infektion im Median 24 (5-54) Monate nach der Lebertransplantation beobachtet. Eine Post-Transplant anti-HBV Prophylaxe beeinflusste

diese Rate signifikant: 28,2% (119/422) der Empfänger ohne Prophylaxe und nur 8,2% (30/366) der Empfänger mit Prophylaxe ( $p < 0,001$ ) erlitten eine *de novo* Infektion.

Das Risiko einer *de novo* HBV-Infektion bei HBsAg-negativen Empfängern, welche die Leber eines anti-HBc positiven Spenders ohne HBV-Prophylaxe nach der Transplantation erhielten, ist je nach HBV-Status des Empfängers wie folgt: 47,8 % bei HBV-naiven Empfängern, 13,1 % bei anti-HBc+/anti-HBs- Empfängern, 1,4% bei anti-HBc+/anti-HBs+ Empfängern und 9,7% bei nur anti-HBs+ Empfängern<sup>721</sup>. Wenn die Empfänger eine HBV-Prophylaxe erhielten, sank das Risiko einer *de novo* HBV-Infektion bei HBV-naiven Empfängern von 47,8 % auf 12 %, bei anti-HBc-positiven Empfängern von 15,2% auf 3,4 % und bei ausschließlich anti-HBs-positiven Empfängern von 9,7% auf 0%<sup>721</sup>. Die HBV-Prophylaxe variierte in den einzelnen Studien und basierte entweder auf der Gabe von HBIg und/oder Lamivudin und/oder HBV-Impfung.

Wenn anti-HBs+/anti-HBc+ Patienten ein Organ eines anti-HBc-positiven Spenders erhalten, liegt das Risiko einer *de novo* HBV-Infektion bei  $< 2$  %, so dass auf eine HBV-Prophylaxe verzichtet werden kann. Wenn gegen HBV geimpfte Patienten ein anti-HBc-positives Organ erhalten, liegt das Risiko für eine *de novo* HBV-Infektion bei 10 %, so dass eine HBV-Prophylaxe empfohlen wird.

#### **Empfehlung 5.9.**

**Die Leber eines HBsAg-positiven Spenders kann in einen HBsAg-positiven oder isoliert anti-HBc-positiven Empfänger transplantiert werden (Tab. 5.3). Spender und Empfänger sollen keine Infektion mit dem Hepatitis-D-Virus aufweisen.**

*Empfehlung offen/starke Empfehlung, starker Konsens*

**Tabelle 5.3: Reaktivierungsprophylaxe nach Transplantation der Leber eines HBsAg-positiven Spenders. Starker Konsens**

Spenderorgan	Empfänger-Status		Empfehlung
	HBsAg	Anti-HBc	
Leber eines HBsAg-positiven Spenders	+	+	<p><b>Es soll eine dauerhafte Prophylaxe mit einem Nukleos(t)idanalogen (NA) durchgeführt werden.</b></p> <p><b>Die Prophylaxe soll mit dem Zeitpunkt der LT beginnen.</b></p> <p><b>Die Gabe von Hepatitis-B-Immunglobulinen (HBIg) sollte nicht erfolgen.</b></p>
	-	+	<p><b>Es soll eine dauerhafte NA-Prophylaxe bzw. bis zur HBsAg-Serokonversion durchgeführt werden.</b></p>

			<b>Die Prophylaxe soll mit dem Zeitpunkt der LT beginnen.</b>
--	--	--	---------------------------------------------------------------

**Kommentar:**

Bisher liegen erst wenige Studien zur Lebertransplantation mit HBsAg-positiven Organen vor <sup>722-729</sup>. Die Leber eines HBsAg-positiven Spenders kann in einen HBsAg-positiven Empfänger mit gutem Patientenüberleben transplantiert werden. Der Empfänger darf keine Deltavirus-Co-Infektion haben <sup>722</sup> und soll ein negatives HDV-Antigen, negative IgM anti-HDV Antikörper, negative IgG anti-HDV Antikörper oder mit einem Titer von <1:100 oder unterhalb der Nachweisgrenze des Assays aufweisen. In einer italienischen Studie erhielten 28 von 1408 (2%) der Lebertransplantierten ein HBsAg positives Organ. Von den 28 HBsAg-positiven Spendern waren 21% HBV DNA positiv (75 %) und 7 Patienten waren HBV-DNA negativ. Die Nachbeobachtungszeit betrug 63,7 Monate. Die 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten lagen bei 85,7 %, 82,1 % und 78,4 % und sind vergleichbar mit denen von Patienten, die ein HBsAg-negatives Organ erhielten, wenn das Spenderorgan einen Fibrosegrad von <1 und einen Grading Score von <4 aufwies <sup>722</sup>. Diese Daten belegen, dass eine Lebertransplantation mit einem HBsAg-positiven Organ gute Überlebensraten zeigt. Bei 4 Patienten (14,3 %) wurde eine aktive Hepatitis B histologisch bestätigt. Diese Patienten erhielten Lamivudin und HBIg und die HBV-Reaktivierung (charakterisiert als das Wiederauftreten des HBsAg und der HBV DNA im Serum) trat nach  $2,1 \pm 1,4$  Monaten auf <sup>722</sup>.

Studien haben gezeigt, dass es trotz der Gabe von HBIg (egal ob in einer hohen oder niedrigen Dosierung) immer zu einer HBsAg-Positivität des Empfängers kommt und somit die Gabe von HBIg nicht sinnvoll ist <sup>724, 729-731</sup>. Die Empfänger eines HBsAg-positiven Organs benötigen eine lebenslange antivirale Therapie mit NA. Wenn ein HBsAg-positives Organ in einen isoliert anti-HBc-positiven Empfänger transplantiert wird, kann es selbst nach dem Auftreten von HBsAg-Positivität des Empfängers nach der Transplantation im weiteren Verlauf zu einer HBsAg-Serokonversion kommen <sup>727</sup>.

*Wann können Lebern von Spendern mit Hepatitis-C-Virusinfektion verwendet werden?*

**Empfehlung 5.10.**

**HCV-positive Spenderorgane sollen für HCV-positive Empfänger verwendet werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**HCV-positive Spenderorgane können im Rahmen der erweiterten Spenderkriterien nach Aufklärung des Empfängers auch für HCV-negative Empfänger verwendet werden.**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

**Nach der Lebertransplantation soll eine antivirale Therapie (DAA) des Empfängers durchgeführt werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Kommentar:**



Nicht nur bei HCV-positiven Transplantatempfängern, die ein HCV-positives Organ erhalten, sondern auch bei HCV-positiven Patienten, die ein HCV-negatives Spenderorgan erhalten, tritt regelhaft eine HCV-Infektion der Spenderleber auf <sup>732</sup>. Eine effektive antivirale Therapie der Hepatitis C ist daher post-LT erforderlich. Eine rezurrente Virushepatitis wurde bislang mit einem post-LT aufgetretenen Diabetes mellitus, einer fibrosierenden cholestatischen Hepatitis, einer rezurrenten Leberzirrhose sowie einem reduzierten Transplantat- und Patientenüberleben assoziiert <sup>732</sup>.

Der Organempfänger benötigt nach der Lebertransplantation eine antivirale Therapie mit „direct-acting antiviral agents“ (DAA). Bei Patienten ohne Lebertransplantation ist eine Hepatitis C-Infektion unter Einsatz von DAA in 95-100% der Fälle heilbar. Auch nach einer Lebertransplantation zeigen Kombinationstherapien mit DAA eine hohe Effektivität und ein gutes Sicherheitsprofil <sup>733</sup>. Das Patienten- und Transplantatüberleben zwischen HCV-RNA positiven Empfängern eines HCV-RNA positiven oder eines HCV-RNA negativen Organes ist vergleichbar <sup>734</sup>, sofern ältere Spender und Spender mit einer signifikanten Fibrose (>F2) vermieden werden <sup>735</sup>.

Aufgrund der Organknappheit und der fehlenden künstlichen Ersatzmöglichkeiten werden Möglichkeiten gesucht, den Spenderpool im Erwachsenenbereich zu erweitern. In den USA waren zwischen 2004-2008 5,6% der Organspender HCV positiv <sup>732, 736</sup>. HCV-positive Spenderlebern wurden bisher nur in Ausnahmefällen in HCV-negative Empfänger transplantiert, da post-LT aggressivere Verläufe der Hepatitis C befürchtet wurden. Durch die Verfügbarkeit der sicheren und hocheffizienten antiviralen Therapie mit den DAA werden inzwischen auch Lebertransplantationen von HCV RNA-positiven Organen in HCV-negativen Empfängern erfolgreich durchgeführt <sup>737</sup>. Es wurden UNOS (United Network for Organ Sharing)-Daten von 24.724 Lebertransplantierten im Zeitraum von Januar 2014 bis Dezember 2018 ausgewertet. Insgesamt erhielten 1.358 Empfänger, davon 210 HCV RNA negativ, Organe von HCV-RNA-positiven Spendern. Bei HCV-RNA-positiven Empfängern zeigte sich kein Unterschied im Überleben, ob sie ein HCV RNA-positives (N=1.148) oder HCV RNA-negatives und anti-HCV-negatives Organ (n=6.321) transplantiert bekamen. Wenn hingegen HCV-RNA-negative Empfänger (N=210) ein HCV-RNA-positives Organ erhielten war ihr Überleben etwas geringer (P=0.049) als bei HCV-RNA-positiven Patienten (n=1.148), die ein HCV RNA-positives Organ bekamen. Wenn jedoch die Empfänger- und Spendercharakteristika angepasst wurden, lagen keine signifikanten Unterschiede mehr vor <sup>738</sup>.

Bislang liegen für die Verwendung von HCV-positiven Spenderorganen noch keine prospektiven Studien zu prophylaktischen Therapieregimen oder dem optimalen Zeitpunkt für den Beginn einer antiviralen Therapie vor. In kleinen Fallserien, wurden die Patienten mit DAA erfolgreich behandelt <sup>739-741</sup>. In einer prospektiven, monozentrischen Studie konnte gezeigt werden, dass Lebern von HCV-RNA-positiven Spendern erfolgreich in HCV-RNA-negative Empfänger transplantiert werden können. Im Zeitraum von 18-140 Tagen nach der Lebertransplantation wurde mit der antiviralen DAA-Therapie begonnen. 63% der Patienten erreichten nach 12 Wochen eine virologische Response (SVR 12). Weitere 6 Patienten zeigten eine End-of-Treatment Response, 5 Patienten wurden gerade noch behandelt und ein Patient hatte noch keine Therapie erhalten. Kein HCV-Therapieversagen wurde beobachtet. Es gab in beiden Gruppen keine Unterschiede bezüglich der 30 Tage- und 1-Jahres-Organ-

und -Patientenüberleben, Länge des stationären Aufenthaltes, von Gallenwegs- und Gefäßkomplikationen oder einer CMV-Virämie <sup>742</sup>.

Im seltenen Fall einer DAA-vorbehandelten Spenderleber mit Relapse besteht die Möglichkeit der Übertragung von Resistenz-assoziierten HCV-Varianten (RAVs). In einem solchen Fall sollte schnellstmöglich eine Sequenzierung der RAVs durchgeführt und bei der Auswahl des Therapieregimes die individuelle Resistenzlage beachtet werden. Die Kombinierbarkeit der inzwischen vorliegenden direkt-antiviralen Substanzen macht jedoch ein wiederholtes Therapieversagen äußerst unwahrscheinlich.

HCV-RNA-positive Organe können auch in Empfänger mit einer ausgeheilten Hepatitis C transplantiert werden. Der Organempfänger wird zwar erneut mit dem Hepatitis C Virus infiziert, aber in Fallserien konnte gezeigt werden, dass eine erneute antivirale Therapie mit DAAs erfolgreich zur erneuten Ausheilung der Hepatitis C führte <sup>743, 744</sup>.

#### *Wann können Lebern von Spendern mit HIV-Infektion verwendet werden?*

##### **Empfehlung 5.11.**

**Die Leber eines HIV-positiven Spenders kann nach entsprechender Aufklärung für einen HIV-positiven Empfänger verwendet werden.**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

##### **Kommentar:**

Studien belegen, dass HIV-positive Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberzirrhose von einer Lebertransplantation mit einem HIV-negativen Spenderorgan bezüglich des Überlebens sehr profitieren <sup>745</sup>. Inzwischen haben HIV-positive Empfänger ein ähnliches Überleben wie HIV-negative Empfänger von HIV-negativen Spenderorganen <sup>746</sup>. Bisher gibt es aber noch sehr limitierte Erfahrungen mit HIV-positiven Spenderlebern für HIV-positive Empfänger. Seit 2016 wurde die Verwendung von HIV-positiven Spenderlebern in den USA erlaubt. Eine HIV-Superinfektion (Infektion mit einem zweiten HIV-Stamm) stellt ein wichtiges potentiell Risiko dar <sup>747</sup>. Wenn das Virus des HIV-positiven Spenders eine *Drug Resistance*-Mutation hat, kann ggf. die Virusinfektion beim Empfänger mit der antiretroviralen Therapie nicht mehr kontrolliert werden. Im Jahr 2016 wurde in der Schweiz einem HIV-positiven Empfänger die Leber eines hirntoten HIV-positiven Spenders transplantiert <sup>748</sup> und im gleichen Jahr wurde eine derartige Transplantation in Großbritannien durchgeführt <sup>749</sup>. In Südafrika wurde im Jahr 2017 im Rahmen einer Lebendspende eine Splitleber eines HIV-positiven Spenders in einen HIV-positiven Empfänger transplantiert <sup>750</sup>.

Im Jahr 2017 spendete in Südafrika eine HIV-positive Mutter für ihr HIV-negatives Kind eine linkslaterale Splitleber <sup>751</sup>. Das HIV-negative Kind erhielt präoperativ eine HIV-Prophylaxe. Am 43. Tag nach der Lebertransplantation wurde eine HIV-Serokonversion bei dem Kind nachgewiesen. Ein Abfall der HIV-Antikörper Titer wurde beobachtet und inzwischen sind die Antikörper Titer nicht mehr

nachweisbar. Zu keinem Zeitpunkt war bei dem Kind eine Plasma- oder Zell-assoziierte HIV-1-DNA nachweisbar. Ein Jahr nach der Transplantation ging es der Mutter und dem Kind gut <sup>751</sup>.

*Welche infektiologischen Untersuchungen sind beim Spender vor der Organentnahme durchzuführen?*

#### **Empfehlung 5.12.**

**Potentielle Spender sollten dahingehend evaluiert werden, ob eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer endemischen Infektion, einschließlich geografischer und saisonaler Infektionen, Berufs-, Tier- und Umweltexposition vorliegt.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Das Vorhandensein übertragbarer Krankheiten sollte durch serologische Tests auf Toxoplasmose, Lues (TPHA oder TPPA als Suchtest, FTA-ABS als Bestätigungstest), HIV, HBV (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs), HCV (anti-HCV), CMV und EBV erfolgen.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Beim Verdacht auf eine Infektion beim potentiellen Spender sollten mindestens zwei Blutkulturen angelegt werden. Abhängig vom mutmaßlichen Infektionsfokus sollten zusätzlich weitere mikrobiologische Untersuchungen erfolgen.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Die mikrobiologischen und virologischen Ergebnisse sollen den Transplantationszentren umgehend mitgeteilt werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Falls durch die regionale Verbreitung bestimmter Erreger oder die individuelle Vorgeschichte des potentiellen Spenders angezeigt, sollten entsprechende Untersuchungen auf diesbezüglich relevante Infektionserreger (z. B. Mykobakterien, Viren, Parasiten, endemische Pilze) erfolgen.**

*Empfehlung, starker Konsens*

*Welche Infektionen des Spenders stellen keine bzw. eine Kontraindikation für eine LT dar?*

#### **Empfehlung 5.13.**

**Organe von Spendern mit ausgewählten bakteriellen Infektionen können sicher verwendet werden, wenn eine angemessene Therapie des Spenders vor der Organentnahme und des Empfängers nach der Implantation gewährleistet ist.**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

**Organe von Spendern mit isolierten mykotischen Infektionen können routinemäßig eingesetzt werden.**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

**Transplantate von Spendern mit viraler oder parasitärer Erkrankung sollten entsprechend der Art der Infektion und der Dringlichkeit der Transplantation für den Empfänger verwendet werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Eine klinisch unkontrollierte Sepsis beim potentiellen Organspender stellt eine Kontraindikation zur Organspende dar. Potenzielle Spender mit einer Sepsis, die jedoch hämodynamisch stabil sind und/oder eine kontinuierliche Reduktion einer Vasopressortherapie vorweisen, können für eine Organtransplantation in Betracht gezogen werden.**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

**Die Transplantation einer Leber eines Spenders mit SARS-CoV-2-Infektion kann nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.**

*Empfehlung offen, Konsens*

**Kommentar:**

Eine Lebertransplantation ist nicht ohne Risiko für mikrobielle Infektionen, jedoch sind Spender-assoziierte Transmissionen von Infektionen eine seltene Komplikation der Organtransplantation, die bei < 1% der Transplantationen auftritt, jedoch mit einer erhöhten Morbidität und Letalität assoziiert ist <sup>752-756</sup>.

Das Risiko einer SARS-CoV-2 Infektionsübertragung durch eine Lebertransplantation ist unbekannt. Deshalb sollten alle Spender auf eine SARS-CoV-2 Infektion mittels einer RT-PCR (Polymerase Chain Reaction) getestet werden. Die Testung im morgendlichen Speichel ist hierbei empfindlicher als nasopharyngeale Abstriche <sup>757, 758</sup>.–In Abhängigkeit vom Immunschutz des Empfängers sollten eine passive Immunisierung oder perioperative antivirale diskutiert werden, wie in der S1-Leitlinie zur „Versorgung von Lebertransplantierten während der COVID-19-Pandemie“ dargestellt {Tacke, 2022 #772}.

Eine einheitliche Definition für Donor-assoziierte Infektionen („donor-derived infections“ (DDIs) wurde 2011 im Rahmen einer Consensus Konferenz festgelegt <sup>760</sup>. DDIs lassen sich in die Kategorien „Erwartet“ und „Unerwartet“ unterteilen (Tab. 5.4).

**Tabelle 5.4: Donor-assoziierte Transmission von Infektionen (adaptiert nach <sup>752</sup>) Starker Konsens**

<b>Erwartete Ereignisse</b>	Cytomegalovirus, Epstein-Barr-Virus, HBV, HCV, <i>Toxoplasma gondii</i> , BK Polyomavirus
-----------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------

<b>Unerwartete Ereignisse</b>	<p><b>Viren:</b> Herpes simplex Virus, Adenovirus, HIV, HBV, HCV, HEV, Influenza A/B, Lymphozytisches Choriomeningitis-Virus, Parvovirus B19, Humanes T-Zell lymphotropes Virus 1 und 2, Tollwut, West Nil Virus, Zika Virus, SARS CoV-2</p> <p><b>Pilze:</b> <i>Aspergillus</i> spp., <i>Candida</i> spp., <i>Coccidioides neoformans</i>, <i>Histoplasma capsulatum</i>, <i>Scopulariopsis brevicaulis</i>, Zygomycetes (Mucor), <i>Cryptococcus neoformans</i></p> <p><b>Bakterien:</b> <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Legionella pneumophila</i>, <i>Klebsiella</i> spp., <i>Ehrlichia</i> spp., <i>Serratia</i> spp., <i>Escherichia coli</i>, <i>Veillonella</i> spp., <i>Brucella</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, <i>Nocardia</i> spp., <i>Rickettsia rickettsia</i>, <i>Treponema pallidum</i>, <i>Borrelia</i> spp.</p> <p><b>Parasiten:</b> <i>Babesia microti</i>, <i>Balamuthia mandrillaris</i>, <i>Plasmodium</i> spp., <i>Naegleria fowleri</i>, <i>Toxoplasma gondii</i>, <i>Trypanosoma cruzi</i>, <i>Schistosoma</i> spp., <i>Strongyloides stercoralis</i>, <i>Echinococcus</i> spp.</p>
-------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Beispiele erwarteter DDIs sind latente oder chronische Infektionen, auf die Spender routinemäßig überprüft werden, und die durch den Einsatz einer Prophylaxe gemildert bzw. verhindert werden können (z.B. Cytomegalovirus und Hepatitis-B-Virus). Unerwartete DDIs sind unter anderem Infektionen, bei denen das Screening entweder nicht routinemäßig durchgeführt wird bzw. verfügbar ist und für die eine Chemoprophylaxe nicht vorgesehen ist. Unerwartete DDIs können aber auch trotz routinemäßigem Spenderscreening, wie z.B. HIV oder HCV aufgrund von falsch negativen serologischen Befunden (diagnostische Lücke) auftreten. Das „US Public Health Service (PHS)“ hat im Jahr 2013 ein evidenzbasiertes Instrument veröffentlicht, welches geeignet ist, anhand von Verhaltensfaktoren eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer HCV-, HBV- oder HIV-Infektion beim Spender zu erfassen <sup>761</sup>. Darüber hinaus kann eine Risiko-Klassifizierung in 5 Kategorien (inakzeptables Risiko (R1), akzeptables Risiko (R2), kalkuliertes Risiko (R3), nicht bewertbares Risiko (R4) und Standardrisiko (R5)) vorgenommen werden, um die Sicherheit und die Akzeptanz von Spendern nach Art der Infektionen zu bewerten <sup>762</sup> (Tab. 5.5 im Appendix).

Aktive Infektionen bei Spendern schließen eine Organspende nicht unbedingt aus. Typischerweise manifestieren sich die Infektionen innerhalb der ersten Wochen nach Transplantation <sup>763-765</sup> können jedoch auch Monate später auftreten <sup>766, 767</sup>. In einer Auswertung des „Disease Transmission Advisory Committee“ in den USA von 2008-2012 wurde die Zeit von der Transplantation bis zur Erkennung der übertragenen Infektion analysiert <sup>768</sup>. Fast 80% aller übertragenen Infektionen wurden innerhalb der ersten drei Monate nach der Transplantation erkannt, und drei Viertel davon innerhalb der ersten 30 Tage nach der Transplantation (Tab. 5.6 im Appendix).

Das Ziel des Infektionsscreenings bei potentiellen Spendern ist die Identifizierung von Krankheiten, die den Spenderkandidaten oder den beabsichtigten Empfänger betreffen können<sup>769, 770</sup>. Um das Risiko einer unbeabsichtigten Infektionstransmission zu verringern, sollte eine Evaluation vorausgegangener Infektionen beim Spender und Risikofaktoren für Infektionskrankheiten (z.B. Risiko lokaler endemischer Infektionen oder Reisen in endemische Gebiete) erfolgen und das Bewusstsein für aktuelle Muster geografisch endemischer Infektionen (z.B. Zika-Virus Epidemie 2015/2016 in Lateinamerika oder die weltweite Covid-19 Pandemie 2020) Voraussetzung sein. Für weitere Einzelheiten wird auf den Appendix verwiesen.

Grundsätzlich ist eine Übertragung einer SARS-CoV-2-Infektion durch einen infizierten Spender denkbar, da SARS-CoV-2 RNA in der Leber verstorbener Patienten nachgewiesen werden konnte<sup>771</sup>. Bislang ist jedoch kein Fall einer gesicherten Übertragung von SARS-CoV-2 vom Spender auf einen Lebertransplantatempfänger mit nachfolgender klinischer Symptomatik bekannt. Gemäß aktueller Registerdaten und prospektiver nationaler Register unterscheiden sich die kurzfristigen Ergebnisse der Lebertransplantation nicht in Abhängigkeit des Nachweises von SARS-CoV-2-RNA in den Atemwegen des Spenders<sup>772, 773</sup>.

Auf dieser Grundlage kann die Transplantation einer Leber von einem SARS-CoV-2-positiven Spender unter Abwägung von Nutzen und Risiko als Einzelfallentscheidung erfolgen, vorausgesetzt, der Empfänger ist einverstanden und wurde ausführlich aufgeklärt. Neben der Dringlichkeit der Transplantation und dem Serostatus des Empfängers sollten auch klinische Manifestation und Verlauf der Infektion beim Spender, z.B. anhand von Höhe und Entwicklung der Viruslast, klinische Symptomatik, SARS-CoV-2-assoziierte Organmanifestationen, Vakzinierungsstatus des Spenders und Vorliegen besorgniserregender Varianten erfolgen<sup>774</sup>. In Abhängigkeit vom Immunschutz des Empfängers sollten eine passive Immunisierung oder perioperative antivirale diskutiert werden, wie in der S1-Leitlinie zur Versorgung von Lebertransplantierten während der COVID-19-Pandemie dargestellt<sup>775</sup>.

### 5.3 Transmission von Tumorerkrankungen

*Bei welchen Tumorerkrankungen des Spenders darf die Leber nicht transplantiert werden?*

#### **Empfehlung 5.14.**

**Bei einer vorbekannten oder im Spendeprozess erkannten malignen Tumorerkrankung sollte die Leber nicht transplantiert werden, falls eine der folgenden Situationen vorlag bzw. vorliegt:**

- 1. ein maligner lebereigener Tumor (z. B. Hepatozelluläres Karzinom, Cholangiokarzinom)**
- 2. eine hepatische oder extrahepatische Metastasierung (bei jeder Art von Karzinom oder Sarkomerkrankung)**
- 3. eine Tumorentität mit bekanntermaßen hohem Risiko für unentdeckte Metastasen (z. B. neuroendokrines Karzinom)**
- 4. eine Tumorentität mit bekannt hohem Potential für spätes und aggressives Wiederauftreten (Rezurrenz) bzw. Metastasierung (z.B. malignes Melanom, invasiver Brustkrebs)**

5. eine Tumorentität mit hohem Risiko eines aggressiven Verlaufs trotz adäquater Therapie (z.B. Krebserkrankungen der Speiseröhre, des Magens oder der Bauchspeicheldrüse, Merkelzellkarzinome der Haut aber auch alle Sarkomkrankungen)
6. eine Tumorentität mit bekannter hoher Transmissionsrate und hoher Letalität des Empfängers (z. B. Lungenkrebs, Chorionkarzinom)
7. eine aktive maligne hämatologische Erkrankung (Leukämie, malignes Lymphom, Plasmozytom) (Behandelte akute Leukämien und Lymphome mit einem krankheitsfreien Intervall von 5-10 Jahren können für eine Organspende in Betracht gezogen werden, allerdings mit einem möglichen erhöhten Risiko einer Transmission. Bei einer myeloproliferativer Neoplasie in der Vorgeschichte sollte ein Organ nur mit äußerster Vorsicht für eine Spende akzeptiert werden aufgrund des systemischen und chronischen Charakters der Erkrankung und fehlender Evidenz bezüglich des biologischen Verhaltens im Kontext einer Organtransplantation.)
8. ein Tumor, welcher erst während des Spendeprozesses erkannt wird und unter Schnellschnittbedingungen nicht sicher als benigne eingeordnet bzw. bezüglich des Transmissionsrisikos bewertet werden kann.

*Empfehlung, starker Konsens*

Bei vorbekannten Tumoren des Zentralen Nervensystems (ZNS) des Spenders sollte die Entscheidung für oder gegen eine Lebertransplantation unter Einbeziehung des histologischen Tumortyps, des WHO-Grades und erfolgten Interventionen (Operationen, Shuntanlagen, Chemo- und Radiotherapien) getroffen werden.

*Empfehlung, starker Konsens*

Die Leber von einem Spender mit einem ZNS Tumor WHO Grad I und II kann zur Transplantation verwendet werden. Allgemein gilt für Tumore mit WHO Grad I und II kein oder allenfalls ein minimales Transmissionsrisiko.

*Empfehlung offen, starker Konsens*

Bei Spendern mit ZNS-Tumoren höheren WHO Grades (WHO Grad III und IV) liegt insbesondere nach durchgeführten Interventionen ein unklares Transmissionsrisiko vor. Für eine Einzelfallentscheidung kann auf die Empfehlungen des Europarates <sup>680</sup> bezüglich des Transmissionsrisikos (minimal, intermediär, erhöht) für jede einzelne Tumorentität inklusive WHO Grad zurückgegriffen werden.

*Empfehlung offen, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Die Akzeptanz von Spendern mit bekannter maligner Erkrankung ist in verschiedenen europäischen Ländern sowie weltweit unterschiedlich. Veröffentlichte Empfehlungen <sup>680, 776-779</sup> klassifizieren die verschiedenen Tumorentitäten entsprechend des Risikos einer Übertragung des Tumors auf den Empfänger. Die Klassifizierungen beruhen auf verfügbarer Literatur, nationalen Datensammlungen,

Expertenmeinungen und den Erfahrungen mit Tumorerkrankungen in nicht-transplantierten Patienten. Im Allgemeinen wird davon ausgegangen, dass für ausgewählte, entsprechend aufgeklärte Empfänger Spender akzeptiert werden können, deren Tumorleiden als geheilt gilt nach entsprechender Therapie und adäquater Nachsorge, wenn keinerlei Hinweise auf eine Rekurrenz oder eine Metastasierung vorliegen. Die Wahrscheinlichkeit einer Heilung und das Risiko einer Metastasierung werden bestimmt von der Art des Tumors (Tumorentität einschließlich Grading), dem Stadium der Tumorerkrankung und der erfolgten Therapie. So wird zum Beispiel ein nur sehr geringes Risiko einer Tumorübertragung angenommen von einem Spender mit einem bekannten malignen Tumor, welcher bereits im frühen Krankheitsstadium erkannt und therapiert wurde sowie bei langem krankheitsfreiem Intervall. Es besteht kein internationaler Konsens bezüglich der Länge des krankheitsfreien Intervalls. Verschiedene nationale Empfehlungen geben >5 Jahre oder >10 Jahre an oder raten bei der gleichen Tumorentität und dem gleichen Tumorstadium von einer Organspende ab. Auch bei Tumorentitäten mit bekannt hohem Potenzial für spätes und aggressives Wiederauftreten oder Metastasierung sollten Faktoren wie die Dauer des tumorfreien Intervalls, die ursprüngliche Histologie, das initiale Staging und die vorangegangene Behandlung in die Entscheidungsfindung einbezogen werden.

Der Europarat <sup>680</sup> präsentiert 4 Risikogruppen (siehe Tab. 5.7). In der ersten Gruppe finden sich Spender mit Tumorerkrankungen mit einem minimalen Risiko, analog zu den Empfehlungen aus Italien, den USA und Großbritannien mit einem Transmissionsrisiko <0,1%, mit der Möglichkeit, alle Spenderorgane für alle in Betracht kommenden Empfänger zu verwenden. In der zweiten Gruppe mit geringem bis intermediären Risiko ergibt sich die Empfehlung, den Spender für bestimmte Empfänger zu akzeptieren. In der dritten Gruppe mit hohem Risiko ist die Organspende nur nach Abwägung der besonderen Situation des Empfängers möglich und in der vierten Gruppe mit nicht-akzeptablem Risiko liegt eine Kontraindikation für die Organspende vor.

**Tabelle 5.7.: Internationale Empfehlungen für die Bewertung des Transmissionsrisikos von Spendermalignomen. *Starker Konsens***

<b>CNT/Italien2015</b>	<b>DTAC/USA 2001</b>	<b>SaBTO/UK 2014</b>	<b>Council of Europe 2018</b>
Standard Risiko	Kein signifikantes Risiko	-	-
Vernachlässigbares Risiko	Minimales Risiko (<0,1%)	Minimales Risiko (<0,1%)	<b>Minimales Risiko</b> Donor akzeptabel für alle Organe und alle Empfänger
Akzeptables	Geringes Risiko (0,1-1,0%)	Geringes Risiko (0,1-1,0%)	<b>Geringes bis intermediäres Risiko</b>



Risiko	Intermediäres Risiko (1-10%)	Intermediäres Risiko; nur CNS-Malignome (high grade)	Donor akzeptabel für bestimmte Empfänger (mit besonderem Gesundheitszustand) nach Risiko-Nutzen-Abwägung
	Hohes Risiko (>10%)	Hohes Risiko (>10%)	<b>Hohes Risiko</b> Akzeptanz nur nach Abwägung der besonderen Situation des Empfängers und lebensrettende Transplantation als einzige therapeutische Option, mit ausdrücklicher Patienteneinwilligung
Inakzeptables Risiko	-	Absolute Kontraindikation	<b>Inakzeptables Risiko</b> Absolute Kontraindikation aufgrund aktivem Malignom und/oder Metastasierung
-	Unbekanntes Risiko (nicht äquivalent mit absoluter Kontraindikation)	-	-

Die oben aufgeführten Empfehlungen sind im Einklang mit den Empfehlungen des Europarates <sup>680</sup>. Die Empfehlungen beziehen sich zum einen auf anamnestisch bekannte Tumorerkrankungen des Organspenders, zum anderen auf Tumorerkrankungen, welche erst im Spendeprozess erkannt werden. Fällt bei einem Organspender eine unklare oder malignitätsverdächtige Raumforderung auf, muss diese bezüglich Entität und Dignität abgeklärt werden. Hierfür stehen bundesweit pathologische Institute rund um die Uhr als DSO-Vertragspathologien zur Verfügung, welche unter Schnellschnittbedingungen zu einer Klärung beitragen können. Die Raumforderung sollte –nach Möglichkeit ohne Zerstörung eines potentiellen Spenderorgans- komplett entnommen und unfixiert zur pathologischen Untersuchung übersandt werden zusammen mit wichtigen Informationen zum Spender, einschließlich Angaben zum makroskopischen intraoperativen Bild. In den allermeisten Fällen ist unter Schnellschnittbedingungen eine sichere Aussage zur Tumorentität und Dignität möglich. In besonderen Fällen ist dieses aber nicht möglich. Bei einigen Tumoren, insbesondere bei Tumoren der Weichteile oder des Zentralen Nervensystems, sind Zusatzuntersuchungen nötig, welche erst nach

Formalinfixierung und weiterer Aufarbeitung möglich sind. Somit empfiehlt sich - falls möglich - die Abklärung eines Hirntumors vor Einleitung eines Spendeprozesses bzw. vor Explantation.

*Bei welchen Tumorerkrankungen des Spenders kann die Leber zur Transplantation verwendet werden?*

#### **Empfehlung 5.15.**

**Bei einer vorbekannten oder im Spendeprozess erkannten malignen Tumorerkrankung kann die Leber zur Transplantation verwendet werden, falls eine der folgenden Situationen vorlag bzw. vorliegt:**

- 1. eine maligne, aber lokal begrenzte nicht metastasierungsfähige Erkrankung (Carcinoma in situ bzw. intraepitheliale Neoplasie, z.B. des Gebärmuttermundes oder des Kehlkopfes)**
- 2. eine maligne, lokal begrenzte Erkrankung, welche typischerweise nicht metastasiert (z. B. Basaliom bzw. Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom der Haut sowie einige Tumoren des ZNS).**
- 3. eine wenig aggressive, lokalisierte Tumorerkrankung in frühem Krankheitsstadium, sofern keine Hinweise auf eine Metastasierung vorliegt (z.B. kleine papilläre oder nur minimal-invasive follikuläre Schilddrüsenkarzinome, kleine Nierenzellkarzinome geringen Malignitätsgrades, sowie auf die Prostata beschränkte Prostatakarzinome mit niedrigem Gleason-Score)).**
- 4. eine Tumorerkrankung, aufgrund derer bei langjährigem tumorfreiem Verlauf (>5 Jahre) nicht mit einem Rezidiv oder einer Metastasierung zu rechnen ist (z. B. in frühem Krankheitsstadium operierte kolorektale Karzinome ohne Lymphknotenmetastasen, pT1 oder pT2 und pN0).**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Diese Empfehlung ergibt sich aufgrund des nicht vorhandenen Risikos einer Tumorübertagung auf den Empfänger, bedingt durch das Verhalten dieser Tumoren mit fehlender Metastasierung bzw. nur sehr geringem Metastasierungsrisiko. Der Europarat<sup>680</sup> ordnet die meisten Carcinome in situ der Gruppe 1 mit minimalem Transmissionsrisiko zu, also Carcinome in situ von Zervix uteri, Kolon, Brust (falls G1, also mit geringem Malignitätsgrad), Kehlkopf und Haut. Ausnahmen sind das Carcinoma in situ der Brust von hohem Malignitätsgrad (G3), Carcinoma in situ der Lunge und Melanoma in situ. Diese Tumoren fallen in die Gruppe 2 mit geringem bis intermediären Transmissionsrisiko, weil das Risiko eines bereits invasiven Tumorwachstums höher ist und ein solches möglicherweise übersehen wurde. Basalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome der Haut werden von dem Europarat der Gruppe 1 mit minimalem Metastasierungsrisiko zugeordnet. In der großen Gruppe der ZNS-Tumoren ist der individuelle Tumor zu prüfen unter Beachtung eventuell bereits durchgeführter Eingriffe.

In anderen Ländern und entsprechend den Empfehlungen des Europarates<sup>608</sup> wird auch beim Vorliegen bestimmter maligner Erkrankungen des Spenders eine Transplantation erwogen (entsprechend der Gruppe 2 mit geringem bis intermediären Transmissionsrisiko). Dieses betrifft insbesondere wenig aggressive, lokalisierte Tumorerkrankungen sowie Spender, bei denen die

Tumorerkrankung schon lange zurückliegt und keinerlei Anzeichen für erneute Tumormanifestationen vorliegen. Entsprechend den Vorgaben der DSO führen maligne Tumoren in der Anamnese zu erweiterten Spenderkriterien und müssen im Einzelfall genau hinterfragt und bewertet werden. Aktuell wird ein im Spendeprozess diagnostizierter, nicht kurativ behandelter maligner Tumor (außer Basaliomen und Plattenepithelkarzinomen der Haut und verschiedener ZNS-Tumoren) in Deutschland im Allgemeinen als Kontraindikation für eine Organspende angesehen. Jedoch sollte auch diese Situation im Einzelfall genau hinterfragt und bewertet werden. Sofern eine weitergehende Abklärung des Spenders möglich ist und sich keine Hinweise auf eine Metastasierung ergeben, kann bei einer wenig aggressiven, lokalisierten Tumorerkrankung in frühem Krankheitsstadium eine Lebertransplantation erwogen werden für bestimmte Empfänger unter Risiko-Nutzen-Abwägung.

#### **Empfehlung 5.16.**

**Bei einem vorbekannten Tumor mit potentiell malignem Verhalten kann die Leber zur Transplantation verwendet werden, falls folgende Situation vorliegt:**

- 1. der Tumor hat aufgrund bestimmter Kriterien nur ein äußerst geringes Metastasierungsrisiko und beim Spender ist ein längeres tumorfreies Intervall bekannt. In diese Kategorie fällt eine Untergruppe der Gastrointestinalen Stromatumoren (GIST).**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

GIST sind recht häufige mesenchymale Tumoren und finden sich oft als noch kleine Tumoren in der Magenwandung und/oder im Dünndarm, können aber auch im Colon und Rektum und in anderen Lokalisationen auftreten. Das Risiko einer Progression und Metastasierung korreliert mit der Tumorlokalisation, der Tumorgöße, der Anzahl der Mitosen (Proliferationsaktivität des Tumors) und dem Auftreten einer Ruptur vor oder während der Operation<sup>780</sup>. GIST, welche klein sind (<2 cm), im Magen oder Duodenum liegen, nur wenige Mitosen zeigen (<5%) und bei der operativen Entfernung nicht rupturiert sind, haben nur ein sehr geringes Metastasierungsrisiko. Außer einer operativen Entfernung wird keine weitere Therapie als erforderlich angesehen. Somit kämen Spender mit einer solchen Tumorerkrankung nach längerem tumorfreiem Intervall in Betracht. Entsprechend den Empfehlungen des Europarates<sup>680</sup> sind diese Tumoren der Gruppe 1 mit minimalem Transmissionsrisiko bzw. der Gruppe 2 mit geringem bis intermediären Risiko zuzuordnen. Aus der Literatur ist bei wenigen Spenden nach GIST mit geringem Metastasierungsrisiko keine Transmission berichtet<sup>781</sup>. Ergibt sich die Verdachtsdiagnose eines GISTs erst im Spendeprozess, kann diese Diagnose unter Schnellschnittbedingungen nicht sichergestellt werden, weil hierfür weitergehende, immunhistologische Zusatzuntersuchungen nötig sind. Auch die Bewertung der Mitosen ist unter Schnellschnittbedingungen eingeschränkt.

#### **Empfehlung 5.17.**

**Bei einem beim Spender anamnestisch bekanntem benignen, extrahepatischen Tumor kann die Leber zur Transplantation verwendet werden. Das gleiche gilt, wenn während des Spendeprozesses ein benigner, extrahepatischer Tumor diagnostiziert wird.**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

**Statement 5.18.**

**Bei einem beim Spender anamnestisch bekannter, bereits entfernter und als benigne gesicherten intrahepatischen Raumforderung besteht keine Kontraindikation zu einer Lebertransplantation. Das gleiche gilt, wenn während des Spendeprozesses eine benigne intrahepatische Läsion diagnostiziert wird.**

*Starker Konsens*

**Kommentar:**

Häufige benigne intrahepatische Raumforderungen sind Hämangiome, fokale noduläre Hyperplasien (FNH) aber auch kleine Gallengangsadenome und biliäre Mikrohamartome (von Meyenburg-Komplex), welche typischerweise präoperativ nicht entdeckt werden und erst bei der Organentnahme als kleine subkapsuläre weiß-graue Herde imponieren. Zur Diagnosesicherung sollte – zum Ausschluss einer malignen, möglicherweise metastasierten Tumorerkrankung- eine histopathologische Untersuchung erfolgen. Durch eine Schnellschnittuntersuchung kann die Diagnose gesichert werden<sup>782</sup>. Bei Bedarf stehen bundesweit pathologische Institute rund um die Uhr als DSO-Vertragspathologien für Schnellschnittuntersuchungen zur Verfügung. Bei einer als gutartig gesicherten intrahepatischen Tumorerkrankung, bei der kein Malignisierungspotential bekannt ist, ergeben sich keine Hinweise auf eine Gefährdung des Empfängers.

**Empfehlung 5.19.**

**Bei beim Spender anamnestisch bekanntem, bereits komplett entferntem Hepatozellulären Adenom (HCA) kann eine Lebertransplantation erwogen werden, sofern der Subtyp bekannt ist und keine beta-Catenin-Aktivierung vorliegt sowie in der Restleber keine weiteren HCA-verdächtige Läsionen bestehen.**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

**Wird erst während des Spendeprozesses eine intrahepatische Raumforderung als HCA eingeordnet, ist eine Subtypisierung nicht möglich. Eine Lebertransplantation sollte somit nicht erfolgen.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Kommentar:**

Hepatozelläre Adenome sind eine heterogene Gruppe von Tumoren mit unterschiedlichen Risikofaktoren (z.B. Einnahme von östrogen- oder androgenhaltigen Präparaten, Adipositas) und genetischen Prädispositionen (z.B. Glycogenose Typ 1 und 3). HCAs können singular oder multipel auftreten. Die bisher als eigene Subtypen eingeordneten HCAs (HNF1alpha-inaktiviertes HCA, inflammatorisches HCA, beta-Catenin-aktiviertes HCA, beta-Catenin aktiviertes inflammatorisches HCA, sonic hedgehog HCA und unklassifizierbares HCA entsprechend der aktuellen WHO

Klassifikation von 2019) haben unterschiedliche Charakteristika und klinisch-therapeutische Relevanz. Weitere, in zukünftige WHO-Klassifikationen aufgenommene Subtypen sind zu erwarten. Um eine Lebertransplantation bei anamnestisch bekanntem HCA in Erwägung zu ziehen, sollte der Subtyp bekannt sein und ein multifokales Geschehen mit Malignisierungsrisiko ausgeschlossen sein. Da bei beta-Catenin-aktivierten Tumoren mit bekanntem Malignisierungsrisiko auch nach vollständiger Entfernung das Risiko von kleinen, in der Bildgebung noch unerkannten gleichartigen Tumoren mit entsprechendem Malignisierungsrisiko in der Restleber vorliegt, insbesondere bei entsprechender genetischer Konstellation oder Lebensführung, sollte eine Transplantation eines solchen Organs unabhängig von der Größe des entfernten Tumors oder des Geschlechts des Spenders nicht erfolgen. Während des Spendeprozesses ist unter Schnellschnittbedingungen eine Subtypisierung des HCAs nicht möglich; hierfür sind weitere, zeitaufwendige immunhistologische und gegebenenfalls auch molekularpathologische Zusatzuntersuchungen nötig.

## 5.4 Anästhesiologisches Management

*Wie ist das anästhesiologische Management während der Transplantation?*

### **Empfehlung 5.20.**

**Neben allgemein gültig anästhesiologischen Maßnahmen des Basis- und erweiterten hämodynamischen Monitorings sind Lebertransplantationsspezifisch folgende Maßnahmen notwendig:**

**Es soll eine invasive Blutdruckmessung durchgeführt werden. Der invasive Blutdruck kann an zwei verschiedenen Stellen (z.B. A. radialis und A. femoralis) gemessen werden.**

*Starke Empfehlung/Empfehlung offen, starker Konsens*

**Der Patient soll einen zentralen Venenkatheter und für die Volumensubstitution mindestens einen großlumigen Zugang (periphere Venenverweilkanüle, Dialysekatheter/Shaldon) erhalten.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Bei erforderlicher Erweiterung des hämodynamischen Monitorings sollte ein Pulmonalarterienkatheter und/oder eine transösophageale Echokardiographie verwendet werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Hämodynamische Messverfahren auf der Basis der Pulskonturanalyse sollen nicht verwendet werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Während der LT soll die Körpertemperatur kontinuierlich kontrolliert werden. Maßnahmen zur Aufrechterhaltung der Körpertemperatur sollen intensiv genutzt werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**In der Präparationsphase sollte die Volumensubstitution restriktiv und unter Beachtung von Vorlast- und Nachlastparameter erfolgen.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**In der anhepatischen Phase soll eine differenzierte Volumen- und Katecholamintherapie durchgeführt werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Bei Patienten mit einem akuten Leberversagen sollte ein besonderes Augenmerk auf den Hirndruck und den zerebralen Perfusionsdruck gelegt werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Noradrenalin sollte als Vasokonstriktor der ersten Wahl eingesetzt werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Das Wundblut, das im Rahmen einer LT anfällt, sollte mittels maschineller Autotransfusion aufgearbeitet und bei Bedarf dem Patienten transfundiert werden.**

*Empfehlung, Konsens*

**Kommentar:**

Aus anästhesiologischer Sicht gliedert sich die LT in folgende Abschnitte <sup>783</sup>:

1. *Präparationsphase*: Diese Phase beginnt mit dem Hautschnitt und endet mit dem Ausklemmen der A. hepatica, V. portae, Vv. hepaticae sowie der supra- und intrahepatischen V. cava inferior. Die Präparationsphase kann mit erheblichen Blut- und Aszitesverlusten verbunden sein. <sup>783-785</sup> Die Volumensubstitution sollte restriktiv und unter Beachtung von Vorlast- und Nachlastparametern erfolgen mit dem Ziel, den Blutverlust so gering wie möglich und gleichzeitig eine ausreichende kardiale Vorlast und Füllungsdrucke aufrecht zu halten. Zur intraoperativen Substitution von Humanalbumin existieren keine kontrollierten Studien. Ist keine Transfusion besonders von gefrorenem Frischplasma erforderlich, kann - insbesondere bei Patienten mit hepatorenalem Syndrom - Humanalbumin verabreicht werden. Für die hämodynamische Steuerung sind eine invasive Blutdruckmessung, ein zentralvenöser Katheter (ZVK), mind. ein großlumiger intravenöser Zugang und ggf. ein Pulmonalarterienkatheter (PAK) oder eine transösophageale Echokardiographie (TEE) erforderlich. <sup>783, 785-787</sup>
2. In der *anhepatischen Phase* muss auf Grund des fehlenden Rückstroms bei (partiell) ausgeklemmter V. cava und der damit verbundenen Reduktion der Vorlast um bis zu 50 % mit einem Abfall des Blutdrucks gerechnet werden, der mittels Cava-Clamp Versuch abgeschätzt werden kann. <sup>788, 789</sup> Nebenbei besteht ein verminderter Metabolismus von Laktat, Medikamenten oder pro- und antikoagulatorischen Faktoren, Citrat und eine Beeinträchtigung der Gluconeogenese. <sup>790</sup>
3. Die *Reperfusion* des Transplantats erfolgt durch Eröffnen der V. portae und der V. cava inferior. Hierbei werden zahlreiche Metabolite aus der transplantierten Leber wie z.B. vasoaktive Substanzen, Perfusionslösung oder Thromben in die Blutbahn des Spenders freigesetzt. <sup>791-793</sup> Die Folge sind schwere Hypotension, Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks (PAP), Wedge Drucks (PCWP), Herzrhythmusstörungen, Bradykardie bis hin zur Asystolie.

Das *Postreperfusionssyndrom* ist definiert als Blutdruckabfall um mehr als 30 % in den ersten 5 Minuten nach Reperfusion für mindestens eine Minute und ist mit einer erhöhten perioperativen Morbidität und verlängertem Aufenthalt auf Intensivstation assoziiert. <sup>794-796</sup>

In der *Postreperusionsphase* steht die Aufrechterhaltung des Perfusionsdrucks unter Minimierung der kardialen Vorlast zur Vermeidung eines venösen Rückstaus für das Transplantat sowie die hämodynamische Stabilisierung und der Ausgleich der Homöostase durch gezieltes Elektrolyt- und Gerinnungsmanagement im Vordergrund. <sup>783, 794-796</sup>

#### 5.4.1 Intraoperatives Monitoring und hämodynamisches Management

Zusätzlich zur Lebererkrankung und den spezifischen Begleiterkrankungen muss bei Patienten zur LT mit zahlreichen weiteren v.a. kardiopulmonalen Diagnosen gerechnet werden. <sup>797, 798</sup> Neben den erheblichen hämodynamischen Veränderungen während LT rechtfertigen diese das erweiterte hämodynamische Monitoring. <sup>785, 799, 800</sup> Ein ZVK (zentraler Venenkatheter) ist für die Gabe von Vasopressoren und Inotropika sowie zur Messung des ZVD (zentralen Venendruck), der zentralvenösen Sättigung (ScvO<sub>2</sub>) und der gemischtvenösen Sättigung (SvO<sub>2</sub>) sinnvoll. <sup>785, 799, 801</sup>

Ein PAK erlaubt die Bestimmung des PAP, des HZV (Herzminutenvolumens) des PVR (pulmonalvaskulärer Widerstand) und SVR (systemisch vaskulärer Widerstand). <sup>785</sup> Besonders bei portopulmonaler Hypertension oder pulmonaler Hypertonie soll ein PAK verwendet werden. <sup>783</sup> Zusätzlich oder alternativ kann eine TEE (transösophageale Echokardiographie) verwendet werden, welche allerdings die Bestimmung der PAP und des HZV nicht direkt erlaubt. <sup>786, 787, 802</sup> Für Ösophagusvarizen Grad I und II muss nicht mit einem erhöhten Blutungsrisiko bei der Verwendung eines TEEs gerechnet werden. <sup>802, 803</sup> Hämodynamische Messverfahren, die auf Grundlage der Pulsconturanalyse beruhen (z.B. Picco™-, LiDCO™- oder Flow Trac Vigileo™ System) werden bei LT nicht empfohlen. <sup>804-812</sup>

Maßnahmen zur Aufrechterhaltung der Körpertemperatur sollen intensiv genutzt werden. <sup>783, 813, 814</sup>

In mehreren Studien konnte belegt werden, dass ein restriktives Volumenregime, u.a. orientiert an der kardialen Vorlast, mit einem geringeren Transfusionsbedarf und einem verbesserten Outcome einhergeht. <sup>815-818</sup>

Vasokonstriktor der ersten Wahl ist Noradrenalin. <sup>783</sup> Bei hohem Noradrenalinbedarf kann zusätzlich auch Vasopressin eingesetzt werden. <sup>819</sup> Terlipressin, welches hauptsächlich im Rahmen des HRS eingesetzt wird, verschiebt Blutvolumen aus dem Gastrointestinaltrakt in den Systemkreislauf und verstärkt auf diesem Weg die renale Perfusion. <sup>820</sup> Ob die intraoperative Gabe von Terlipressin bei LT mit einer postoperativen Verbesserung der Nierenfunktion einhergeht, ist nicht sicher geklärt. <sup>821-824</sup>

Die Verwendung der MAT (maschinellen Autotransfusion) ist mit einer Reduktion der Transfusion von Fremdblut auch bei LT und dem damit assoziierten Nebenwirkungen verbunden. <sup>825, 826</sup> Retrospektive Untersuchungen bei HCC zeigen, dass - unter der Voraussetzung, dass der Tumor die Leberkapsel nicht durchbrochen hat und Leukozytenfilter verwendet bzw. das aufbereitete Wundblut bestrahlt wurde

- nach MAT nicht mit einem erhöhten Wiederauftreten des Tumors bzw. Metastasen gerechnet werden muss. <sup>827-832</sup>

#### 5.4.2 Narkose für eine Lebertransplantation

##### **Empfehlung 5.21.**

**Bei Anhalt für ein erhöhtes Aspirationsrisiko sollte eine „Rapid Sequence Induction“ durchgeführt werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Die Anästhesie kann als balancierte Anästhesie mit einem volatilen Anästhetikum aufrechterhalten werden. Während der Lebertransplantation kann die Narkosetiefe mittels BIS (Bispektralindex)-Monitoring überwacht werden.**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

##### **Kommentar:**

Bei Patienten mit Aszites und/oder gastrointestinalen Erkrankungen muss mit einer erhöhten Aspirationsgefahr gerechnet werden.

Für die Aufrechterhaltung der Anästhesie während LT werden in der Regel volatile Anästhetika verwendet, weil sie gegenüber Propofol eine größere hämodynamische Stabilität gewährleisten. <sup>783, 833-836</sup> Sevofluran hat im Vergleich zu Desfluran keinen Einfluss auf die Länge der QTc-Zeit. <sup>834</sup> Patienten mit einem MELD Score > 20 haben in den verschiedenen Phasen der LT einen unterschiedlichen Narkosebedarf. <sup>833, 837-839</sup>

#### 5.4.3 Gerinnungsmanagement während der Lebertransplantation

##### **Empfehlung 5.22.**

**Die Blutgerinnung soll während der LT überwacht werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Die Substitution von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten sollte nach differenzierter Gerinnungsdiagnostik unter Verwendung von INR, Fibrinogen (nach Clauss), PTT und ggf. VET (viskoelastischer Tests) und anhand der klinischen Blutungssituation erfolgen.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Fibrinogen soll bei klinisch relevanter Blutung substituiert werden. Die Ziel-Fibrinogenkonzentration sollte 150-200 mg/dl betragen. Die Substitution sollte unter VET Kontrolle erfolgen.**

*Starke Empfehlung/Empfehlung, starker Konsens*

**PPSB sollte bei klinisch relevanter Blutung in einer Dosis von bis zu 25 IE/kg Körpergewicht eingesetzt werden und sollte mittels VET gesteuert werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*



**FFP sollte bei klinisch relevanter Blutung eingesetzt werden und kann mittels VET gesteuert werden.**

*Empfehlung/Empfehlung offen, starker Konsens*

**Thrombozyten sollen bei klinisch relevanter Blutung transfundiert werden. Die Zielkonzentration sollte 50.000 / $\mu$ l betragen. Die Substitution sollte mittels VET gesteuert werden.**

*Starke Empfehlung/Empfehlung, starker Konsens*

**Auf Grund des großen Risikos für schwere thromboembolische Ereignisse sollte rekombinanter FVIIa nicht während der LT verabreicht werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Antifibrinolytika sollten zur Therapie einer Hyperfibrinolyse verabreicht werden. Antifibrinolytika sollten nicht prophylaktisch verabreicht werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Blutgerinnungsstörungen hängen von der Grunderkrankung und der Schwere der Lebererkrankung ab.<sup>840, 841</sup> Die Veränderungen der Blutgerinnung betreffen die Balance pro- und antikoagulatorischer Gerinnungsfaktoren. Die Konzentration der von der Leber produzierten Gerinnungsfaktoren II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII und XIII und auch der antikoagulatorischen Faktoren wie Protein C und S, Antithrombin III sowie Heparin Cofaktor II und tissue factor pathway inhibitor ist erniedrigt.<sup>841</sup> Die fibrinolytischen Faktoren (Plasminogen, alpha2 Antiplasmin oder Plasmininhibitor, histidin rich glykoprotein, Thrombin, thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor und Faktor XIII) sind ebenfalls erniedrigt.<sup>842, 843</sup> Die nicht in der Leber gebildeten Faktoren VIII und vWF, sowie in geringerem Ausmaß auch der Plasminogen-Aktivator-Inhibitoren (PAI), sind kompensatorisch erhöht.<sup>844-847</sup> Hinzu kommt eine verstärkte Thrombinbildung und eine vermehrte Thrombomodulinresistenz, ein wichtiger Kofaktor der Antikoagulation.<sup>848-851</sup> Der in der Leber gebildete Tissue factor wird bei Lebererkrankungen verstärkt exprimiert und scheint für die Hyperkoagulabilität verantwortlich zu sein.<sup>852, 853</sup>

Ursachen für Thrombozytopenie und –pathie können sein: Portale Hypertension mit Hypersplenismus, verminderte Produktion von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren, knochenmarkstoxische Wirkung und (chronische) Verbrauchskoagulopathie.<sup>854</sup> Häufig findet man trotz Thrombozytopenie eine verstärkte Plättchenaktivität und verstärkte Wirkung des vWF.<sup>855-857</sup> Nach Reperfusion kann die Thrombozytopenie auf Grund von sinusoidaler Sequestration in das Transplantat, Plättchenaggregations- und Verbrauchskoagulopathie-artigen Prozesse verstärkt sein.<sup>858</sup>

Klinisch ist die Blutgerinnung oftmals weit weniger beeinträchtigt, als dies auf Grund der Lebererkrankung suggeriert wird. Dies liegt u.a. an der gesteigerten Expression des vWF (von Willebrand Faktor).<sup>849, 854, 856</sup> Außerdem ist die Konzentration der Metalloproteinase ADAMTS-13 (a desintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains 13), die die Größe und damit den

biologischen Effekt des vWF reguliert, bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose und systemischer Inflammation vermindert.<sup>856</sup> Die gebildeten Blutgerinnsel haben eine veränderte Stabilität und Permeabilität, die mit einer verminderten Auflösung der Gerinnsel assoziiert sein kann.<sup>859</sup>

Die Dysbalance der Blutgerinnung bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist daher nicht nur mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden, sondern kann auch mit einer verstärkten Gerinnung und dem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse vergesellschaftet sein.<sup>849, 854</sup> Ein Phänomen, das im Zusammenhang mit einer schweren Lebererkrankung völlig unterschätzt wird.<sup>854</sup> Dies betrifft besonders Patienten mit cholestatischen Lebererkrankungen oder Patienten mit NASH-Zirrhose.<sup>840</sup>

Während der LT wird die Blutgerinnung weiterhin beeinträchtigt durch<sup>841</sup> einen Anstieg des extrahepatisch produzierten PAI in der anhepatischen Phase, das auf Grund fehlender Leberfunktion nicht metabolisiert wird, eine Verdünnungskoagulopathie v.a. bei größeren Blutverlusten und einen verstärkten Verbrauch von Protein C. Die Überwachung der Blutgerinnung besteht einerseits in Standard-Labortests (Quick bzw. INR, pTT, Fibrinogen, etc.) und ergänzt durch VET, wie TEG (Thrombelastographie) und ROTEM (Rotationsthrombelastometrie).<sup>840, 844, 849, 850, 860-862</sup> In zahlreichen v.a. retrospektiven und einigen wenigen prospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass die Verwendung von VET während LT mit einer Reduktion des Verbrauchs von EK, FFP, Thrombozytenkonzentraten, sowie Gerinnungsfaktoren einhergeht<sup>850, 863-865</sup>. Gleichzeitig kann das Auftreten einer Hyperfibrinolyse schneller und sicherer detektiert werden<sup>866</sup>.

Die Applikation von Fibrinogen erscheint in Studien effektiv, ohne das Thromboserisiko zu erhöhen.<sup>867, 868</sup> Eine prospektive Studie zur Effizienz von PPSB auf den Transfusionsbedarf bei LT (Proton-Trial) war zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinie noch nicht abgeschlossen.<sup>869</sup>

Obwohl in mehreren kleinen Studien die Einmalgabe von rekombinanter FVIIa zur LT mit einer Reduktion des Transfusionsbedarfs einhergeht, konnte in prospektiven randomisierten Untersuchungen kein Benefit gezeigt werden.<sup>870, 871</sup> Allerdings muss mit einer erhöhten Inzidenz schwerer thromboembolischer Ereignisse gerechnet werden.<sup>872</sup>

Eine Hyperfibrinolyse tritt v.a. in der anhepatischen und der Reperfusionsphase auf. Für die Antifibrinolytika  $\epsilon$ -Aminocapronsäure und Tranexamsäure konnte in einer Cochrane Metaanalyse kein Vorteil bezüglich der Transfusion von Erythrozytenkonzentrate, FFP oder Thrombozytenkonzentrate, der 60 Tage-Letalität, sowie der Rate für Retransplantationen oder der Inzidenz von Thrombosen aufgezeigt werden.<sup>862, 873</sup> Die Studienlage für die prophylaktische Gabe von Antifibrinolytika ist uneinheitlich.<sup>874-876</sup> Das Risiko für thromboembolische Ereignisse erscheint bei der prophylaktischen Gabe erhöht.<sup>876-881</sup> Dagegen ist die Applikation von Antifibrinolytika nach Diagnose einer Hyperfibrinolyse nicht mit einer Zunahme thromboembolischer Ereignisse, einer Niereninsuffizienz oder der Letalität vergesellschaftet.<sup>882</sup>

Die niedrigste effektive Dosis der Antifibrinolytika bei LT ist unbekannt. In den meisten Studien wurden Dosierungen von Tranexamsäure 1-2 g Bolus, ggf. gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von bis zu 30mg/kg/h und  $\epsilon$ -Aminocapronsäure: 0,25-2 g, einer Ausweitung der Dosis bis zu 5 oder 10 g

verwendet. <sup>866, 877, 883-885</sup> Allerdings wurde bei Patienten mit Leberversagen auch gezeigt, dass die Plasmakonzentration von  $\epsilon$ -Aminocapronsäure nach Applikation eines 5 mg Bolus und einer Infusion von 1g/h Bolus zu niedrig sind, um eine Hyperfibrinolyse zu hemmen. <sup>886</sup> Grundsätzlich sollte die Gabe eines Antifibrinolytikums nur nach Diagnosebestätigung einer Hyperfibrinolyse durch VET durchgeführt werden. <sup>866, 879, 887, 888</sup>

In Tabelle 5.8 im Appendix sind die aktuellen Empfehlungen zur Gerinnungssubstitution nach Gerinnungstest aufgelistet.

## 6 Leitlinie – Immunsuppression nach Lebertransplantation

AG-Leitung Prof. Dr. med. Hartmut Schmidt, Essen (DGVS)

Prof. Dr. med. Andreas Anton Schnitzbauer, Frankfurt (DGAV)

AG-Mitglieder Dr. med. Elmar Jaeckel, Hannover (DGVS)

### 6.1 Initiale Immunsuppression und Immunsuppression im Langzeitverlauf

*Wie erfolgt die initiale de-novo-immunsuppressive Therapie nach Transplantation?*

#### **Empfehlung 6.1.**

**Die initiale immunsuppressive Therapie soll mit einem Calcineurininhibitor (CNI) durchgeführt werden und kann in Kombination mit einem oder mehreren anderen immunsuppressiven Medikamenten gegeben werden.**

*Starke Empfehlung/Empfehlung offen, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Ein verzögerter Beginn der CNI-Therapie (bis zu 5 Tage) kann erfolgen, wenn eine Induktionstherapie mit IL-2-Rezeptorantagonisten in Kombination mit Mycophenolatmofetil (MMF) und/oder Kortikosteroid durchgeführt wird.**

*Empfehlung offen, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Der Einsatz von Mycophenolat kann erfolgen, um CNI bzw. Steroide einsparen zu können.**

*Empfehlung offen, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Everolimus kann ab Tag 7 nach Lebertransplantation eingesetzt werden. Sirolimus sollte im ersten Monat nach Lebertransplantation vermieden werden.**

*Empfehlung offen/Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Steroide können zwischen 3 und 6 Monaten nach Lebertransplantation bei niedrigem und mittlerem immunologischem Risiko ausgeschlichen werden, um chronische Nebenwirkungen zu reduzieren oder zu vermeiden.**

*Empfehlung offen, Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Ein Drug Monitoring der immunsuppressiven Therapie soll bei CNI und mTOR-Inhibitoren erfolgen.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

#### **Statement 6.2.**

**Eine Induktionstherapie mit IL-2-Rezeptorantagonisten in Kombination mit einem CNI und Mycophenolatmofetil (MMF) kann eine steroid-freie immunsuppressive Therapie ermöglichen, die Reduktion von CNI unterstützen und gleichzeitig wirksam vor akuten Abstoßungen schützen sowie die Nierenfunktion verbessern.**

*Starker Konsens*

### **Kommentar:**

Historisch begründet und auf der Basis der ersten Studien zur immunsuppressiven Therapie wurde seit den 80-iger Jahren eine Dreifachtherapie mit oder ohne Induktionstherapie basierend auf einem Calcineurininhibitor (CNI) mit Ciclosporin oder Tacrolimus empfohlen. Unveröffentlichte Daten aus einer Umfrage an 24 deutschen Transplantationszentren, von denen 19 (79%) antworteten, zeigten, dass die Mehrzahl der Zentren eine initiale Therapie bestehend aus CNI, Induktionstherapie, MMF und Corticosteroid (CS) (n=11), gefolgt von CNI, MMF und CS (n=5) anwendet. In 83% aller Zentren wird dabei Tacrolimus oder eine seiner alternativen Formulierungen als primärer CNI eingesetzt. CNI sind somit die elementare Säule der *de novo* immunsuppressiven Therapie bei lebertransplantierten Patienten. Praktisch alle deutschen und internationalen Zentren verwenden diese gut untersuchten und etablierten Substanzen. Die Mehrzahl setzt hierzu Tacrolimus-basierte Regime in Kombination mit anderen Substanzen ein. In der Literatur zeigt Tacrolimus im Vergleich zu Ciclosporin weniger nephrotoxische Nebenwirkungen, führt zu einem besseren Patienten- und Organüberleben und die Inzidenz an akuten Abstoßungen ist geringer<sup>889-892</sup>. Einmal täglich verabreichte Formulierungen von Tacrolimus sind vielversprechende neuere Entwicklungen, die der zweimaligen Gabe ebenbürtig ist und für den Patienten eine Erleichterung in der Einnahme bietet. Die Compliance wird dadurch erhöht.

Monoklonale Antikörper gegen den IL-2 Rezeptor oder T-Zell depletierende Antikörper können als Induktionstherapie eingesetzt werden, damit eine Reduzierung oder ein verzögerter Einsatz von CNIs und ein Verzicht oder eine zügige Reduktion von Steroiden möglich wird. Calmus et al. zeigten an 199 Patienten, dass der Einsatz von IL-2-Rezeptorantagonisten mit einer gleichzeitigen verzögerten Gabe von CNI erst ab dem 5.postoperativen Tag zu ähnlichen Raten an Patienten-, Organüberleben und akuten Abstoßungsraten führt, wie in der Vergleichsgruppe<sup>893</sup>. In der Studie von Neuberger et al. wurde bei 525 Patienten gezeigt, dass analog zur zuvor genannten Studie, die initiale CNI-Dosierung reduziert werden kann, ohne, dass dies zu einem schlechteren Ergebnis für die Patienten führt<sup>894</sup>. Analog dazu war in der Diamond-Studie ein ähnliches Regime mit retardiertem Tacrolimus im Vergleich zu Tacrolimus hinsichtlich der akuten Abstoßungsraten signifikant besser<sup>895</sup>. Weiterhin führte der Einsatz von IL-2-Rezeptorantagonisten bei reduzierter und verzögert initiiertem Dosierung von Tacrolimus sowohl in der Elite-ReSpect-Studie, als auch in der Diamondstudie zu einer Nierenfunktionsverbesserung. Bei den Studien zu Steroid-freien Protokollen in Kombination mit einer Induktionstherapie zeigte sich vor allem, dass die Hinzunahme von MMF zu einer signifikanten Senkung der akuten Abstoßungsrate führte<sup>896-898</sup>. CNI-Minimierung umfasst eine verzögerte Hinzunahme von CNI nach Transplantation, eine frühe Dosisreduktion und selten ein komplettes Absetzen der CNI. Zusammen mit einer Induktionstherapie und der Hinzunahme von antiproliferativen Substanzen hat sich gezeigt, dass man mit niedrigen Zielspiegeln an CNI eine sichere und effektive immunsuppressive Therapie zur Vermeidung von Nebenwirkungen wie beispielsweise der Nierenfunktionseinschränkung erreichen kann.

Antiproliferative Substanzen hemmen als Purinanaloga den Zellzyklus. Sie kommen bei etwa 50-100% aller *de novo* immunsuppressiven Protokolle zum Einsatz. Azathioprin spielt hierbei in Deutschland praktisch keine Rolle mehr. *De novo* MMF ist effektiv, wenn CNI-Dosisreduktionen angestrebt werden,

um unerwünschte Nebenwirkungen zu vermeiden oder zu reduzieren. In der Elite-ReSpect-Studie an 525 Patient waren die Abstoßungsraten unter einer low-dose CNI+MMF-Therapie nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zu einer Standard-Dosis CNI+MMF-Therapie <sup>894</sup>. In einem RCT von 195 Lebertransplantierten mit führte eine Therapie mit Tacrolimus zu einer signifikant erhöhten Abstoßungsrate im Vergleich zu einer Therapie mit Tacrolimus und MMF (46% vs. 30%, HR 0.59, p=0.02) bei gleichzeitig signifikant verbesserter Nierenfunktion (GFR 90 ml/min vs 78 ml/min, p=0.02) <sup>899, 900</sup>. mTOR-Inhibitoren spielen in der frühen Phase nach Lebertransplantation auf Grund ihres ungünstigen Nebenwirkungsprofils hinsichtlich der Wundheilung keine große Rolle und sollten erst nach etwa einem Monat als zusätzliches immunsuppressives Medikament erwogen werden <sup>901</sup>.

Es gibt keine allgemeingültige Rezeptur zur immunsuppressiven Therapie, die zu allen Situationen, Vorerkrankungen und Indikationen optimal passt. Unter Berücksichtigung des individuellen Infektionsstatus, des kurz- mittelfristigen Verlaufs vor der Transplantation, der Indikation und den potentiellen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, sollte die immunsuppressive Therapie über die verschiedenen Abschnitte nach der Transplantation so individuell wie möglich auf den Patienten zugeschnitten sein. Die oben dargestellten Empfehlungen bieten hierbei eine Bandbreite an sicheren und Evidenz-basierten über Jahrzehnte wissenschaftlich klinisch erprobten und wirksamen Protokollen. Durch die komplexe Vielzahl an Komplikationen und Begleiterkrankungen der Patienten gibt es zahlreiche Ausnahmen, die ein Abweichen von der generellen Basisimmunsuppression nicht nur erlauben, sondern unter Umständen auch erfordern. Hier ist vor allem die Nierenfunktionsstörung initial oder als Folge der Basisimmunsuppression sowie die zahlreichen metabolischen Nebenwirkungen zu nennen. Das metabolische Risiko des Einzelpatienten (Diabetes, Bluthochdruck, kardiovaskuläres Risiko), das Risiko der extrahepatischen Malignome, Autoimmunerkrankungen, ein positives Antikörper Cross-match vor der Transplantation und insbesondere vor Retransplantation und die Möglichkeit der Toleranz sind nur einige wichtige Beispiele <sup>902, 903</sup>.

Auch bei Auftreten von neuropsychiatrischen Symptomen nach Transplantation sollen unerwünschte Wirkungen der Immunsuppressiva als mögliche Ursache berücksichtigt werden <sup>476</sup>.

#### *Wie erfolgt die immunsuppressive Therapie im Langzeitverlauf (Maintenance)?*

##### **Empfehlung 6.3.**

**Die immunsuppressive Therapie im Langzeitverlauf sollte mit einem Calcineurininhibitor durchgeführt werden und kann mit einem oder mehreren anderen immunsuppressiven Medikamenten kombiniert werden.**

*Empfehlung/Empfehlung offen, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Eine Reduktion der Immunsuppression, insbesondere des Calcineurininhibitors und des Steroids, sollte im Langzeitverlauf unter engmaschiger Kontrolle erfolgen.**

*Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Rejektion soll eine Zweifachtherapie aus einem Calcineurininhibitor in Kombination mit einem mTOR-Inhibitor oder einem Antimetaboliten/Steroid eingesetzt werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Ein Absetzen der immunsuppressiven Therapie im Langzeitverlauf sollte außerhalb von klinischen Studien nicht erfolgen.**

*Empfehlung, Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

### **Kommentar:**

In einer Cochrane-Analyse von Rodriguez-Peralvarez et al.<sup>892</sup> von 26 klinischen Studien und einer Gesamtzahl von 3842 Studienpatienten, die sich einer primären Lebertransplantation unterzogen, zeigte sich, dass alle eingeschlossenen Studien ein hohes Risiko an Bias aufwiesen. Die Indikation und der Nachverfolgungszeitraum zeigten ein hoch heterogenes Patientenkollektiv. Am häufigsten wurde Tacrolimus als Kontrollsubstanz eingesetzt. Es gab keinerlei Evidenz, dass unterschiedliche Langzeit immunsuppressive Protokolle einen Unterschied hinsichtlich der Mortalität, des Organverlustes, der unerwünschten Ereignisse, der Nierenfunktions-verschlechterung, einer chronischen Nierenschädigung oder an (behandlungs-bedürftigen) akuten Abstoßungen zeigten<sup>892</sup>. Grundsätzlich kann vermutlich ein kleiner Anteil (20%) an älteren Patienten, die bereits eine länger zurückliegende Lebertransplantation hatten, komplett von der Immunsuppression entwöhnt werden. Gute Protokolle hierzu gibt es dazu nicht. Ein Versuch sollte nur unter strenger klinischer Kontrolle erfolgen. Optimalerweise sollte dies in Begleitung innerhalb von Studienprotokollen erfolgen. Die medikamentöse immunsuppressive Therapie sollte im Langzeitverlauf bei stabilen Patienten ab dem ersten Jahr nach Transplantation auf ein absolut benötigtes Minimum reduziert und überwacht werden, um die Langzeitfolgen zu vermeiden<sup>904, 905</sup>. Ein Weaning der immunsuppressiven Therapie sollte grundsätzlich durch verschiedene zentrumsspezifische Monitoringstrategien erfolgen. Gangbare Methoden sind neben einem laborchemischen Monitoring auch eine Lebersteifigkeitsmessung, die Bestimmung von Donor-spezifischen anti-HLA-Antikörpern und Surveillancebiopsien. Bis zu 70% der Surveillance-Biopsien weisen subklinische Entzündungen auf, die nicht den Banff-Kriterien von 2016 für eine Reduktion der Immunsuppression entsprechen<sup>906</sup>. Daneben weisen bis 25% von Surveillancebiopsien bereits fortgeschrittene Fibrosegrade auf. DSA sind mit dem Vorliegen von Inflammation und Fibrose von Lebertransplantaten assoziiert. Finden sich DSA und eine erhöhte Lebersteifigkeitsmessung, sollten die Immunsuppressiva nicht ohne eine Leberbiopsie reduziert werden.

## **6.2 Immunsuppression bei spezifischen Komorbiditäten und Komplikationen**

*Wie erfolgt die immunsuppressive Therapie bei Nierenfunktionsstörung, metabolischen Erkrankungen und bei unerwünschten Nebenwirkungen und Interaktionen?*

### **Empfehlung 6.4.**

**Die Induktionstherapie mit IL-2-Rezeptorantagonisten und dosisreduzierter bzw. verzögerter Gabe eines *de novo* Calcineurinihibitors kann zur Protektion der Nierenfunktion eingesetzt werden.**

*Empfehlung offen, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Tacrolimus sollte auf Grund des günstigeren Nebenwirkungsprofils bevorzugt gegenüber Ciclosporin eingesetzt werden.**

*Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Eine Calcineurinihibitor-freie Therapie mit MMF oder mit MMF in Kombination mit Steroiden sollte bei Nierenfunktionsstörungen auf Grund der erhöhten Abstoßungswahrscheinlichkeit nicht generell eingesetzt werden.**

*Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Bei Nierenfunktionsstörungen kann Everolimus in Kombination mit Tacrolimus eingesetzt werden. Bei einer frühen Umstellung soll der Calcineurinihibitor langsam reduziert werden.**

*Empfehlung offen/starke Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Bei Vorliegen von Unverträglichkeiten oder Nebenwirkungen wie Posttransplantationsdiabetes oder Polyneuropathie kann Tacrolimus durch Ciclosporin oder mTOR Inhibitoren ersetzt werden.**

*Empfehlung offen, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Steroide sollen bei Vorliegen eines Postransplantationsdiabetes ausgeschlichen werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Bei schweren Nebenwirkungen durch Calcineurinihibitoren, können diese durch mTOR-Inhibitoren in Kombination mit oder ohne MMF ersetzt werden.**

*Empfehlung offen, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**mTOR-Inhibitoren sollten mindestens 7 Tage vor und 6 Wochen nach elektiven operativen Eingriffen pausiert und durch andere Substanzen ersetzt werden, um Wundheilungsstörungen zu vermeiden.**

*Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Bei Patienten mit Sepsis oder septischem Schock im Langzeitverlauf nach Lebertransplantation kann die Immunsuppression pausiert werden und durch einen Hydrokortisonperfusor in der intensivmedizinisch empfohlenen Dosierung ersetzt werden.**

*Empfehlung offen, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Bei Interaktion mit anderen dringend benötigten Medikamenten (z.B. Antibiotika, Antimykotika, antivirale Therapie etc.) soll eine Anpassung der Dosierung der immunsuppressiven Medikamente durch einen in der medikamentösen Therapie spezialisierten Arzt am**



**Transplantationszentrum entsprechend Fachinformationen, existierender Evidenz und unter engmaschiger Spiegelbestimmung der Immunsuppressive erfolgen.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Bei jeder Umstellung auf ein neues Regime oder eine Reduktion der immunsuppressiven Medikamente soll eine engmaschige Abstoßungsüberwachung stattfinden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

### **Kommentar:**

Das Nebenwirkungsprofil der CNI erfordert individuelle Protokolle, die eine Balance zwischen Abstoßungsprophylaxe und der Vermeidung von schweren Komplikationen durch Nebenwirkungen findet. Hierbei sollen insbesondere den Komorbiditäten, Nebenwirkungen und der immunsuppressiven Wirkung Rechnung getragen werden. Verzögerte und reduzierte CNI-Regime in Kombination mit IL-2-Rezeptorantagonisten mit und ohne mTOR-Inhibitoren oder MMF können einen günstigen Einfluss auf die Nierenfunktion haben, ohne das Risiko einer akuten Abstoßung zu erhöhen. Auf Grund der vorliegenden erhöhten Abstoßungsrate unter MMF und/oder mTOR-Inhibitor-basierter immunsuppressiver Therapie sollte die Entscheidung für jeden Patienten individuell getroffen werden<sup>894, 895, 907, 908</sup>. Grundsätzlich konnte gezeigt werden, dass ein verzögerter Beginn einer reduzierten CNI-basierten Therapie um etwa 5 Tage mit Induktion und *de novo* MMF-basierter und steroidfreier Therapie zu einer guten Konservierung bis hin zu einer leichten Verbesserung der Nierenfunktion führen kann<sup>894</sup>. Eine CNI-freie immunsuppressiven Therapie ist nicht zwingend notwendig, um eine gute Langzeitnierenfunktion zu erreichen. Ein CNI, auf Grund seines günstigeren Nebenwirkungsprofils bevorzugt Tacrolimus, sollte als basisimmunsuppressives Medikament eingesetzt werden<sup>889, 890</sup>. Möglicherweise bieten die retardierten Formen hier einen Überlebensvorteil<sup>909</sup>.

Die mTOR-Inhibition *de novo* ist mit einer Vielzahl an Problemen vergesellschaftet. Zum einen gibt es eine in früheren Studien beobachtete Assoziation von Sirolimus mit Leberarterienthrombosen, die sich in späteren Studien nicht für Everolimus bestätigten, und zum anderen kann die Wundheilung unter einer Therapie mit mTOR-Inhibitoren stark reduziert sein<sup>910</sup>. Heute starten die meisten RCT zwischen 30 Tagen bis 3 Monaten nach Lebertransplantation, um diese Majorkomplikationen *a priori* zu vermeiden. Die aktuelle Datenlage zeigt, dass Everolimus in Kombination mit einem CNI sicher gegeben werden kann und dass dies zu einer leicht verbesserten Nierenfunktion 1 Jahr Lebertransplantation führt<sup>911-913</sup>. Die anfänglich beobachtete erhöhte Abstoßungsrate unter mTOR-Monotherapie konnte durch die Kombinationstherapie mit einem CNI und die langsame Reduktion der CNI-Dosis, praktisch eliminiert werden.

Die Nephrotoxizität ist weiter eine der Hauptnebenwirkungen der CNI und geht mit einer relevanten Morbidität in lebertransplantierten Patienten einher. Daher wird nach Möglichkeiten gesucht, eine gute Nierenfunktion zu erhalten oder eine eingeschränkte Nierenfunktion durch Anpassen der immunsuppressiven Therapie zu verbessern. Da CNI das höchste nephrotoxische Potential besitzen, wird in bisherigen Strategien ihre Elimination angestrebt. In zwei unabhängigen Metaanalysen von 10

randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zur frühen <6 Monate und späten >6 Monate Konversion nach Lebertransplantation zeigte sich eine leichte Verbesserung der Nierenfunktion in Patienten (GFR-Anstieg um etwa 10 ml/min), die von CNI auf einen mTOR-Inhibitor, entweder Everolimus oder Sirolimus) umgestellt wurden<sup>892, 908, 913-917</sup>. Ein weiterer Review untersuchte das Potential der Konversion von CNI auf MMF und kam zu ähnlichen Ergebnissen (30). Kritisch und wichtig anzumerken ist, dass die komplette CNI Elimination in praktisch allen Studien mit einer erhöhten Inzidenz der akuten Abstoßung einherging und dass die Hinzunahme von mTOR-Inhibitoren zu einer steigenden Anzahl an unerwünschten Ereignissen führte<sup>918, 919</sup>. Wichtig anzumerken ist, dass die Gefahr für einen Organverlust oder Tod in allen Metaanalysen zwar nicht erhöht war, allerdings auf Grund der zu geringen Datenlage nicht letztlich eingeschätzt werden konnte.

Patienten, die nach 3 Monaten eine stabile Transplantatfunktion aufweisen, sind Kandidaten für eine CNI-Monotherapie im Langzeitverlauf<sup>920</sup>.

Nachteilig wirkt sich die Gabe von Tacrolimus auf einen Posttransplantationsdiabetes aus<sup>890, 921</sup>. Das relative Risiko beträgt hierbei 1,38 im Vergleich zu Ciclosporin und eine Pilotstudie zeigte, dass durch Umstellung von Tacrolimus auf Ciclosporin in 36% der Fälle der neu aufgetretene Diabetes mellitus reversibel war. Die Umstellung von Tacrolimus auf Ciclosporin kann zu einem Verschwinden eines Posttransplantationsdiabetes führen. Die weiteren Nebenwirkungen sollen bei dieser Überlegung in die Entscheidung zur Umstellung mit einbezogen werden. Allerdings zeigt sich, dass bei einer Dyslipidämie unter Ciclosporin die Umstellung auf Tacrolimus zu einer Reduktion derselbigem führt. Grundsätzlich fördern CNI und Steroide Adipositas, Fettleibigkeit und die Entwicklung eines metabolischen Syndroms bei Lebertransplantierten und sollten daher nach Möglichkeit minimiert bzw. im Falle der Steroide ausgeschlichen werden<sup>922-925</sup>.

*Wie erfolgt die immunsuppressive Therapie bei Patienten nach Lebertransplantation bei einem hepatozellulären Karzinom (HCC)?*

#### **Empfehlung 6.5.**

**mTOR-Inhibitoren können zur Rezidivprophylaxe des HCC nach LT eingesetzt werden.**

*Empfehlung offen, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

#### **Kommentar:**

Bis dato ist die SiLVER-Studie, die einzige RCT bezüglich einer gezielten immunsuppressiven Therapie mit mTOR-Inhibitoren bei Patienten mit HCC<sup>926</sup>. Ein systematischer Review von Schnitzbauer et al zeigte, dass es nicht klar ist, ob der Effekt des besseren Gesamtüberlebens auf einer Reduktion der CNI beruht, oder ob mTOR-Inhibitoren durch ihre direkten anti-tumorigenen Eigenschaften zu einem besseren Gesamtüberleben in diesem speziellen Kollektiv führen<sup>927</sup>. Allerdings legen verschiedene retrospektive Arbeiten nahe, dass eine Überimmunsuppression mit CNI zu ungünstigen, das Tumorwachstum begünstigenden Effekten führt<sup>928-930</sup>. Bezüglich des Nutzens bei Patienten, die wegen eines HCC transplantiert werden, konnte gezeigt werden, dass während der ersten 5 Jahre ein deutlicher Nutzen für Patienten mit mTOR-Inhibition besteht<sup>926</sup>. Eine explorative multivariate Analyse

aller Patienten der SiLVER-Studie, konnte darüber hinaus zeigen, dass mTOR-Inhibition mit einem deutlich verbesserten Langzeitüberleben einhergeht und dass dieser Effekt bei allen Patienten ab einer Therapiedauer von mindestens 3 Monaten aufgetreten war (HR: 0.7 (95%-CI: 0.52-0.96, p=0.02) <sup>907</sup>. Die Ergebnisse der RCT SiLVER-Studie (n=518 Patienten) konnten in einem Kollektiv von 192 Patienten, die in einer Observationsstudie unter Everolimustherapie untersucht wurden, nicht bestätigt werden <sup>931</sup>.

#### *Wie erfolgt die immunsuppressive Therapie bei Patienten mit de novo Malignomen?*

##### **Empfehlung 6.6.**

**Patienten mit bösartigen nicht-melanomatösen Hauttumoren, insbesondere Kaposi-Sarkomen, sollen einen mTOR-Inhibitor erhalten.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Patienten mit anderen Hauttumoren und nicht-Haut-Malignomen können zur Rezidivprophylaxe mit einem mTOR-Inhibitor behandelt werden.**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

**Die Basisimmunsuppression sollte bei Patienten mit *de novo*-Malignomen soweit wie möglich reduziert werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

##### **Kommentar:**

Nach Transplantation auftretende Malignome sind eines der Top 3 Mortalitätsrisiken bei soliden Organtransplantatempfängern. Nahezu 50% aller Empfänger werden im Langzeitverlauf ein Malignom entwickeln. Aus diesem Grund ist das frühe Erkennen, also eine stringente Nachsorge von hoher Wichtigkeit für dieses Patientenkollektiv <sup>932</sup>. Allerdings gibt es nur wenig Evidenz dafür, dass eine bestimmte immunsuppressive Therapie einen günstigen Einfluss auf das Auftreten von Malignomen nach einer Lebertransplantation besitzt. Die besten Daten bestehen für nicht-melanomatöse Hauttumoren und das Kaposi-Sarkom, bei denen eine Umstellung auf einen mTOR-Inhibitor bei gleichzeitiger Reduktion der Basisimmunsuppression Vorteile gezeigt hat <sup>933-936</sup>.

#### *Wie erfolgt die immunsuppressive Therapie bei Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen (AIH, PSC, PBC)?*

##### **Empfehlung 6.7.**

**Bei Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen sollte die immunsuppressive Therapie entsprechend den empfohlenen Therapieregime der anderen Erkrankungen erfolgen.**

*Empfehlung, Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Zur Rezidivprophylaxe der PBC kann Ciclosporin gegenüber Tacrolimus bevorzugt eingesetzt werden.**

*Empfehlung offen, Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

### **Kommentar:**

Ein aktueller Review zu immunsuppressiven Strategien aus der Harvardgruppe zeigt, dass es zwei grundsätzliche strategische Herangehensweisen gibt. Obgleich es aus dem Jahr 2019 eine Empfehlung der amerikanischen Assoziation zur Studie von Lebererkrankungen (AASLD) zum graduellen Ausschleichen von Steroiden gibt, werden widersprüchliche Ergebnisse zum Wiederauftreten der Autoimmunhepatitis nach Absetzen von Steroiden publiziert. So werden erfolgreiche sichere Steroidfreie Protokolle genauso publiziert, wie auch Protokolle in denen eine dauerhafte Therapie mit Steroiden (5-10mg/d) sicher und nebenwirkungsarm erfolgen kann<sup>937</sup>. Die Langzeitsteroidtherapie ist mit einer Vielzahl an Komplikationen assoziiert. Die aktuelle Evidenz empfiehlt praktisch nur eine Fortführung einer Steroidtherapie als Rezidivprophylaxe bei Patienten mit einer Autoimmunhepatitis, die in etwa 20-30% wieder auftreten kann<sup>938-940</sup>. Patienten mit einer primären biliären Cholangitis (PBC) zeigten in retrospektiven Analysen einen Vorteil hinsichtlich des PBC-Rezidivs, wenn sie mit Ciclosporin behandelt wurden<sup>941, 942</sup>.

*Welche Nebenwirkungen sind für nach Lebertransplantation zugelassene Immunsuppressiva bekannt? Welche Medikamenteninteraktionen müssen beachtet werden?*

### **Empfehlung 6.8.**

**Interaktionen und potentielle Nebenwirkungen sollen bei der Anpassung der immunsuppressiven Medikation beachtet werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

### **Kommentar:**

Immunsuppressive Medikamente gehen allgemein über alle Substanzgruppen hinweg mit einer Reihe an möglichen Nebenwirkungen einher. Allen gemeinsam ist, dass es zu einer erhöhten Rate an opportunistischen Infektionen kommen kann, dass sie zu Veränderungen im blutbildenden System (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie etc.) führen können und dass sie sehr häufig zu gastrointestinalen Beschwerden führen.

Unter der Therapie mit Calcineurininhibitoren kann es zu einer erhöhten Inzidenz an Malignomen kommen. Allerdings ist hierbei nicht endgültig geklärt, ob es sich dabei um einen substanzspezifischen Effekt oder einen dosis-abhängigen Effekt in der Tumorgenese handelt. Hinsichtlich des Risikoprofils der Nierenschädigung und des Bluthochdrucks scheint Tacrolimus ein etwas günstigeres Nebenwirkungsprofil aufzuweisen als Ciclosporin. Weiterhin ist die Anzahl an akuten Abstoßungen unter Tacrolimus niedriger und das Langzeitüberleben besser. Hinsichtlich einer diabetischen Stoffwechsellage oder der Verschlechterung eines bestehenden Diabetes mellitus ist Tacrolimus als schlechter im Vergleich zu Ciclosporin einzustufen.

Bei den Purinanaloga stehen vor allem die Veränderungen des blutbildenden Systems sowie die abdominalen Symptome im Vordergrund. In Kombination mit CNI oder mTOR-Inhibitoren kann eine Nierenfunktionsstörung abgemildert werden.

Depletierende und nicht-depletierende Antikörper, die in aller Regel in der ersten Phase der Transplantation oder als Ersatzmedikamente bei der steroid-resistenten Abstoßung eingesetzt werden, können mit schweren infektiologischen und anaphylaktischen Nebenwirkungen assoziiert sein.

Der mTOR-Inhibitor Everolimus ist aktuell nur in Kombination mit CNI zugelassen. mTOR-Inhibitoren haben möglicherweise einen Vorteil bei Patienten mit hepatozellulären Karzinomen und können eine Nierenfunktionsstörung abmildern. Problematisch sind mTOR-Inhibitoren hinsichtlich der erhöhten Inzidenz von Wundheilungsstörungen, Bruchlücken und die für den Patienten mit erhöhtem Leidensdruck einhergehenden teils schmerzhaften lokalen Erscheinungen, wie Aphten und Ulzerationen an den Schleimhäuten. Eine ausführliche Aufstellung der Nebenwirkungen erfolgt in der Tabelle 6.1 (Appendix).

Immunsuppressive Medikamente werden in aller Regel nach Zielspiegeln verabreicht (CNI, mTOR, gelegentlich auch Purinanaloga) und über das Cytochrom P450 (3A4)-System verstoffwechselt. Aus diesem Grund ist es erforderlich die Wechselwirkungen mit anderen eingenommenen Medikamenten zu kennen und ggfs. die Dosierung der Immunsuppressiva anzupassen. Dies trifft vor allem auf Medikamente zu, die das Cytochrom P450 entweder aktivieren oder hemmen. Arzneimittel, die zu einer erhöhten Konzentration führen (CYP Inhibitoren) sind hierbei Antibiotika und Antimykotika (v.a. Azole, Makrolide und Fluorchinolone), verschiedene Blutdruckmedikamente und Antiarrhythmika, orale Kontrazeptiva, Gichtmittel und Grapefruitsaft sowie Medikamente zur Behandlung einer HIV-Erkrankung oder HCV-Infektion. Medikamente, die zu einer Erniedrigung der CNI-Konzentration (CYP-Induktoren) führen können, sind Barbiturate und Antiepileptika, Tuberkulostatika, bestimmte Blutdrucksenker und auch pflanzliche Arzneimittel wie Johanniskraut. Weiterhin sollte immer kontrolliert werden, ob die Patienten Medikamente einnehmen, die mit dem Elektrolythaushalt interagieren, den Blutfettstoffwechsel beeinflussen, gegen Sodbrennen eingesetzt werden oder die Nierenfunktion beeinflussen.

## 7 Leitlinie – Diagnostik und Management von postoperativen Komplikationen

AG-Leitung	Dr. med. Cornelius Engelmann, Berlin (DGVS)
	Prof. Dr. med. Ingo Klein, Würzburg (DGAV)
AG-Mitglieder	Prof. Dr. med. Jörg Albert, Stuttgart (DGVS)
	Prof. Dr. med. Hideo Andreas Baba, Essen (DGP, BDP)
	PD Dr. med. Kristina Ringe, Hannover (DRG)
	Prof. Dr. med. Markus A. Weigand, Heidelberg (DGAI)

### 7.1 Vaskuläre Komplikationen

*Was ist der diagnostische Algorithmus bei Verdacht auf vaskuläre Komplikationen?*

#### **Empfehlung 7.1.**

**Bei Verdacht auf Verschluss der Transplantat-Leberarterie (z.B. sprunghafter Anstieg der Lebertransaminasen) soll eine umgehende Duplexsonografie des Transplantates erfolgen.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Bei V. a. venöse Komplikationen sollte eine orientierende Duplexsonografie als Erstliniendiagnostik erfolgen. Zur weiterführenden morphologischen Diagnostik eignen sich die kontrastmittelgestützte Computertomografie gegebenenfalls mit Portografie sowie die MR-Diagnostik.**

*Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Die Leberarterienthrombose stellt den zweithäufigsten Grund für ein frühes Transplantatversagen dar. Die hiermit einhergehende Morbidität und Letalität sind beträchtlich. Bei Vorliegen einer Leberarterienthrombose ist die frühe Diagnose Voraussetzung für eine erfolgreiche Revaskularisierung. Die Duplexsonografie erwies sich in zahlreichen Untersuchungen als probate nichtinvasive Erstliniendiagnostik zur Evaluation der Leberperfusion. Die Sensitivität zum Nachweis eines arteriellen Signals bzw. die Diagnosestellung einer Leberarterienthrombose beträgt bis zu 92%, daneben kann ein erhöhter Widerstandsindex (*resistive index*, RI) auf eine graduelle Verschlechterung der arteriellen Transplantatperfusion hinweisen<sup>943, 944</sup>. Die Durchführung einer Duplexsonographie unmittelbar nach erfolgter Transplantation und mehrfach im weiteren Verlauf kann eine frühzeitige Diagnosestellung ermöglichen und damit wahrscheinlich Transplantatversagen und Letalität reduzieren. Daher wird von den meisten Transplantationszentren eine regelmäßige postoperative Duplexsonographie praktiziert<sup>945</sup>.

Die Duplexsonografie erlaubt darüber hinaus eine schnelle, nichtinvasive Evaluation der portalvenösen Flussgeschwindigkeiten als Hinweis auf Stenosen<sup>946</sup>. Die zusätzliche Verwendung von Kontrastmittelverstärktem Ultraschall (CEUS) erhöht in neueren Studien die Sensitivität und Spezifität veränderter portalvenöser Perfusion<sup>947</sup>. Im Falle einer portalvenösen Minderperfusion bzw. venösen Ausflussobstruktion sollte eine weiterführende Schnittbildgebung mittels MRT-Angiographie oder CT erfolgen, um z. B. das Ausmaß venöser Thrombosen für die weitere Therapieplanung darzustellen<sup>948</sup>.

#### **Empfehlung 7.2.**

**Bei Verdacht auf eine arterielle Minderperfusion des Transplantates in der Duplexsonographie sollte eine CT-Angiographie oder MR-Angiographie zur weiterführenden Diagnostik und Therapieplanung durchgeführt werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Für die Therapieplanung ist eine umfassende Kenntnis der Morphologie (Kinking, Stenose, Lig. arcuatum, Thrombose, Kollateralisierung, Restperfusion) entscheidend. CT- bzw. MR-Angiografie haben in klinischen Untersuchungen eine sehr gute Differenzierung der unterschiedlichen Ursachen einer verminderten arteriellen Leberperfusion gezeigt. Die diagnostische perkutane Angiographie ist für die alleinige Diagnostik mittlerweile von CT- oder MR-Angiographie ersetzt worden, kann jedoch bei hoher Wahrscheinlichkeit einer interventionell zu behandelnden Ursache auch primär in Interventionsbereitschaft durchgeführt werden. Aufgrund der durch die Transplantation erfolgte Modifikation der arteriellen Anatomie ist die CT- oder MR-Angiographie insbesondere für die Planung endovaskulärer Verfahren hilfreich<sup>949, 950</sup>.

*Welche therapeutischen Maßnahmen sollten bei arteriellen Komplikationen erfolgen?*

#### **Empfehlung 7.3.**

**Bei Leberarterienthrombose oder -stenose sollte die endovaskuläre oder chirurgische Revaskularisierung angestrebt werden, entsprechend des klinischen Verlaufs ist im weiteren Verlauf häufig eine Replantation erforderlich. Bei verzögertem Verschluss der Leberarterie ohne klinische oder laborchemische Auslenkung kann ein zunächst abwartendes Verhalten erwogen werden. Blutungen im Bereich der arteriellen Anastomose sollten operativ oder interventionell zum Stillstand gebracht werden.**

*Empfehlung/Empfehlung offen, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Durch Fortschritte im Bereich der interventionellen Radiologie konnte in den letzten Jahren von mehreren Autoren durch die endovaskuläre Revaskularisierung (lokale Lysetherapie, PTA, Stentimplantation) in kleineren Fallserien eine zunehmende Erfolgsrate bei vertretbarem Blutungsrisiko erreicht werden, so dass endovaskuläre Verfahren in vielen Zentren als Erstlinientherapie eingesetzt werden<sup>951-953</sup>. Die chirurgische Revaskularisation kann als Thrombektomie in Kombination mit

Lysetherapie oder als arterielle Rekonstruktion, z.B. auf die Arteria lienalis oder durch aorto-coeliales Interponat, erfolgen. In älteren Serien zeigte sich hier nur in etwa 10% der Fälle eine langfristige Revaskularisation, jedoch konnte durch die unmittelbare Revaskularisation in 30-40% eine kurzfristige Verbesserung des Mehrorganversagens bei akutem Arterienverschluss erreicht werden, die mittelfristig in einigen Fällen in einer ausreichenden arteriellen Kollateralisierung ohne erforderliche Retransplantation resultiert. Die erforderliche Retransplantationsrate beim akuten Leberarterienverschluss wird in unterschiedlichen Studien mit 50-70% angegeben<sup>955, 956</sup>. Bei asymptomatischen Patienten, insbesondere nach mehr als 14 Tagen nach Transplantation, kann ein zunächst abwartendes Verhalten gewählt werden. Jedoch ist mittelfristig ebenfalls in ca. 50% der Fälle aufgrund biliärer Komplikationen eine Retransplantation erforderlich<sup>944</sup>. Bei der Leberarterienstenose sind PTA und Stent Implantation zu bevorzugen<sup>957-959</sup>. Bei Blutungen im Anastomosenbereich oder aus Pseudoaneurysmen stehen neben der chirurgischen Revision der Anastomose auch endovaskuläre Verfahren wie die Stentimplantation oder Embolisation zur Verfügung.

#### *Welche therapeutischen Maßnahmen sollten bei venösen Komplikationen erfolgen?*

##### **Empfehlung 7.4.**

**Bei frühem postoperativem Verschluss der Pfortader durch Kinking oder Torquierung und folgender Thrombose sollte eine unmittelbare chirurgische Revision erfolgen. Bei der Pfortaderstenose oder subakuten Pfortaderthrombose kann eine endovaskuläre Therapie erwogen werden.**

*Empfehlung/Empfehlung offen, starker Konsens*

##### **Kommentar:**

Der unmittelbar postoperative Verschluss der Pfortader stellt in erster Linie eine technische Komplikation dar und geht regelhaft mit einem Mehrorganversagen einher, sodass die chirurgische Revision und Behebung der mechanischen Ursache Vorrang hat<sup>955</sup>. Bei der frühen Pfortaderthrombose (>72 h bis 30 Tage post OP) wird in kleineren Fallserien ein transhepatisches interventionelles Vorgehen mit guten Erfolgsraten befürwortet<sup>960, 961</sup>. Bei der Pfortaderstenose bzw. Anastomosenstriktur der Pfortader wird in mehreren Studien mit kleinerer Fallzahl die endovaskuläre Therapie mit transhepatischem oder transsplenischem Zugang empfohlen, jedoch wird auf die Gefahr einer Kompression der benachbarten hilären Strukturen hingewiesen<sup>962-965</sup>.

#### *Welche Prophylaxe für vaskuläre Komplikationen kann durchgeführt werden?*

##### **Empfehlung 7.5.**

**Bei Vorliegen von Risikofaktoren für eine postoperative arterielle oder venöse Thrombose kann die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern oder die Antikoagulation erfolgen.**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

##### **Kommentar:**



Retrospektive Studien haben sowohl für die Leberarterienthrombose als auch für die Pfortaderthrombose unterschiedliche Risikofaktoren identifizieren können: Das Vorhandensein mehrerer arterieller Anastomosen, arterielle Interponate (iliakales Conduit), Z.n. mehrfacher transarterielle Chemoembolisation und eine angeborene Thrombophilie für arterielle Thrombosen. Für die Pfortaderthrombosen wurden Knickbildung bei überlanger Pfortaderrekonstruktion, portalvenöse Interponate vorbestehende Pfortaderthrombosen mit Thrombektomie im Rahmen der Transplantation, stattgehabte Operationen im Pfortaderstromgebiet, Z.n. Splenektomie, Vorhandensein ausgedehnter portosystemische Kollateralkreisläufe und ein reduziertes Pfortader-Lumen < 5 mm als Risikofaktoren identifiziert. Entsprechend der geringen Fallzahlen liegt für die Antikoagulation bzw. Plättchenaggregationshemmung keine hinreichende Evidenz vor, sie erscheint jedoch insbesondere bei Vorliegen der genannten Risikofaktoren plausibel und kann entsprechend der intraoperativen Evaluation des Blutungsrisikos erwogen werden <sup>955, 966, 967</sup>.

Eine schonende Gewebebehandlung der Gefäße mit Vermeidung von Endothelschädigungen sowie die frühe Ausklemmung des Empfänger-Truncus coeliacus zur Vermeidung von Intima-Dissektionen wird ebenfalls als prophylaktische Maßnahme zur Vermeidung von vaskulären Komplikationen angegeben <sup>955</sup>.

## 7.2 Biliäre Komplikationen

*Was ist der diagnostische Algorithmus bei Verdacht auf biliäre Komplikationen?*

### **Empfehlung 7.6.**

**Bei Anstieg der Cholestaseparameter oder Hinweis auf Galleleckage im Drainagesekret sollte eine weiterführende Diagnostik erfolgen. Entsprechend der klinischerseits vermuteten biliären Komplikation sollte eine (Duplex-)Sonographie, MRT mit MRCP, CT und/oder ERC erfolgen.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Auch bei fehlendem Hinweis auf dominante Gallenwegsstenose in der sonographischen Bildgebung bei ätiologisch unklarem Anstieg der laborchemischen Cholestaseparameter kann eine diagnostische ERC gerechtfertigt sein, da auch bei mechanischer Cholestase intrahepatische Gallenwegserweiterungen fehlen können.**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

### **Kommentar:**

Biliäre Komplikationen sollten als häufig behebbare Ursache einer unmittelbar postoperativen Transplantatfunktionsbeeinträchtigung zeitnah identifiziert und therapiert werden. Anastomosenstrikturen bzw. –leckagen sind die häufigsten postoperativen Komplikationen, v.a. in der Frühphase nach Transplantation. Die Verwendung von Spenderorganen mit erweiterten Spenderkriterien, Split-Organen und Teillebern nach Leberlebendspende sowie von DCD-Organen (außerhalb Deutschlands) erhöht das Risiko biliärer Komplikationen <sup>968</sup>. Ein Anstieg der  $\gamma$ -Glutamyl-Transferase und des Bilirubins innerhalb der ersten 30 Tage nach Transplantation zeigten sich als

effektive laborchemische Indikatoren einer biliären Komplikation <sup>969</sup>. Die (Duplex-)Sonografie als nichtinvasive Erstlinien-Standarddiagnostik kann indirekte Hinweise und direkte Hinweise auf eine Gallengangskomplikation liefern. Indirekter Hinweis auf eine Leckage kann der Nachweis einer Flüssigkeitsansammlung, eines Bilioms sein. Der direkte Nachweis der Leckagestelle gelingt selten. Eine Striktur geht deutlich seltener mit einer deutlichen intrahepatischen Gallenwegsdilatation einher als bei Patienten, die nicht transplantiert worden sind. Damit ist das häufigste indirekte Hinweiskriterium nicht regelhaft vorhanden. Die Stenose direkt sonographisch nachzuweisen, gelingt ebenfalls selten. Dementsprechend wird eine Sensitivität von unter 77% und eine Spezifität von unter 67% für den Nachweis einer Stenose mittels Sonographie angegeben <sup>970</sup>. Damit kann die Sonographie erste orientierende Hinweise auf eine biliäre Komplikation liefern, sie kann allerdings eine Komplikation nicht ausschließen <sup>971, 972</sup>. Daher ist in der Regel bei klinischem Verdacht auf eine behandlungspflichtige biliäre Komplikation eine weiterführende Diagnostik erforderlich. Die MRT/MRCP ist nichtinvasiv und kann Stenosen der bilio-biliären oder biliodigestiven Anastomose oder ein Biliom gut darstellen. Die Sensitivität und Spezifität der MRT für die Detektion von biliären Komplikation nach Lebertransplantation wird in neueren Metaanalysen mit 95% und 92% angegeben <sup>973-975</sup>. Die endoskopisch retrograde (ERCP) oder perkutane Cholangiographie (PTCD) stellt aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität und der unmittelbaren Therapieoption den Goldstandard dar <sup>976, 977</sup>. Im Falle einer bilio-biliären Anastomose kann das Gallenwegssystem mittels ERCP über die Papilla Vateri einfach erreicht werden und sollte der PTCD in diesem Fall vorgezogen werden. Bei Vorliegen einer biliodigestiven Anastomose und Indikation zur Therapie einer biliären Komplikation muss das Vorgehen zwischen einem endoskopisch-retrograden, in der Regel Ballon-Enteroskopie-gestützten, Verfahren und einer PTCD unter Berücksichtigung der lokal vorhandenen Expertise und des klinischen Zustandes des Patienten abgewogen werden. Die CT-Diagnostik findet vorrangig bei Verdacht auf intraabdominelle Flüssigkeitsverhalte oder Abszesse Verwendung und ist zur Detektion von Gallengangskomplikationen hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität der MRT/MRCP und ERCP/PTCD unterlegen <sup>978</sup>.

*Welche therapeutischen Maßnahmen sollten bei einer biliären Leckage erfolgen?*

#### **Empfehlung 7.7.**

**Bei Gallengangsleckagen sollte der Gallefluss nach enteral wiederhergestellt werden, dies sollte interventionell mittels interner oder externer Gallengangsdrainagen oder chirurgisch erfolgen.**

*Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Gallengangsleckagen treten in der Regel in der unmittelbar-postoperativen Phase auf. Eine Gallengangsleckage wird klinisch evident und persistiert ggf. bei zu hohen Druckverhältnissen im biliären Gangsystem. Abhängig von der Größe der Fistel, dem intraduodenalen Druck und dem Druck des Sphinkter Oddi kommt es zu einem Galleausfluss über die Fistel. Das interventionelle Therapieziel ist daher, den Abfluss nach enteral durch Änderung der Druckverhältnisse – etwa durch die Durchtrennung des biliären Sphinkters – und ggf. durch ein Abdichten der Leckagestelle zu erreichen,

wenn dies technisch möglich ist. Es muss zudem berücksichtigt werden, dass in vielen Fällen die Abheilung einer Leckagefistel im späteren Verlauf zu einer biliären Strikturen führen kann. Mittels ERCP sollte bei Vorliegen einer bilio-biliären Anastomose die biliäre Sphinkterotomie zur Druckerniedrigung im Gallenwegssystem durchgeführt werden, wenn dies mit der Blutgerinnung des Patienten vereinbar ist. Alternativ sowie ergänzend kann eine Stenteinlage erfolgen. Bei Leckage an der bilio-biliären Anastomose kann die Einlage einer vollummantelten, selbst-expandierenden Metallendoprothese (fcSEMS) die Abdichtung der Leckage und die Prävention einer Stenosebildung erreichen. Allerdings ist dies ein bisher noch nicht durch ausreichend Langzeiterfahrung abgesichertes Verfahren. In der Regel kann eine Leckage an der bilio-biliären Anastomose erfolgreich interventionell behandelt werden. Bei Vorliegen einer Leckage an der biliodigestiven Anastomose mit Roux-Y Rekonstruktion kann eine PTCD oder eine Ballon-Enteroskopie-gestützte ERCP zur Diagnosesicherung und ggf. Stenteinlage erfolgen, alternativ kann eine operative Einlage einer T-Drainage oder einer transhepatischen Drainage erfolgen<sup>979, 980</sup>. Die therapeutischen Maßnahmen sollten auf einer gemeinsamen, interdisziplinären Entscheidung der Transplantationschirurgie, der interventionellen Endoskopie sowie der Radiologie beruhen.

*Welche therapeutischen Maßnahmen sollten bei einer biliären Anastomosenstenose erfolgen?*

#### **Empfehlung 7.8.**

**Bei Stenose der bilio-biliären Anastomose sollte die endoskopische Therapie mit Dilatation und Stenteinlage erfolgen, alternativ kann eine PTCD-Anlage erfolgen.**

*Empfehlung/Empfehlung offen, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Stenosen im Bereich der Gallenganganastomose sind die häufigste Ursache für postoperative Galleabflusshindernisse. Stenosen treten bereits in den ersten Wochen nach Lebertransplantation, aber auch noch Jahre später auf<sup>981</sup>. Die endoskopische Therapie der bilio-biliären Anastomosenstenose resultiert nach Standard-Lebertransplantation in bis zu 97% und nach Split Lebertransplantation bzw. Leberlebenspende in über 50% der Fälle in einer Ausheilung der Stenose<sup>77, 982-985</sup>. Das Rezidiv einer endoskopischen Therapie kann in vielen Fällen erneut endoskopisch behandelt werden. Als Standardtherapie kann die mit jedem Stentwechsel zunehmenden Anzahl von Plastikstents gesehen werden, die bis zum Erreichen des Diameters des kleineren D. Choledochus kombiniert eingelegt werden. Einige Zentren kombinieren eine hydrostatische Ballondilatation mit der Stenteinlage. Die Ballondilatation in der unmittelbaren postoperativen Phase muss im Einzelfall gegen das Risiko einer möglichen Verletzung der frischen Anastomose abgewogen werden. Eine alleinige Ballondilatation kann nicht empfohlen werden<sup>986</sup>.

Zuletzt haben mehrere Zentren selbst-expandierende Metallstents (cSEMS) zur Behandlung der Anastomosenstenose erfolgreich eingesetzt und in randomisierten<sup>987-989</sup> und nicht-randomisierten Studien<sup>990, 991</sup> untersucht. Hierbei zeigt sich, dass die cSEMS Therapie ähnlich erfolgreich wie die Therapie mit Plastikstents ist, dass aber weniger endoskopische Eingriffe erforderlich werden. Das Stent-Design scheint Einfluss auf die erfolgreiche Therapie zu haben<sup>992, 993</sup>. Derzeit kann aber für die

Wahl des Stents (Plastikstents gegenüber selbstexpandierenden Metallstents) keine endgültigen Empfehlungen abgegeben werden. Bei erschwerter endoskopischer Zugangsmöglichkeit (biliodigestive Anastomose, Leberlebendspende) ist der perkutane Zugang über PTCD mit Steigerung des Drainagedurchmessers oder ein Ballon-Enteroskopie-gestütztes Verfahren, bei Therapieversagen die operative Neuanlage mit biliodigestiver Anastomose zu erwägen <sup>977, 994-997</sup>.

*Welche therapeutischen Maßnahmen sollten bei einem ischämischen Gallengangsschaden erfolgen?*

#### **Empfehlung 7.9.**

**Ischämische Gallengangsstrikturen [non-anastomotic strictures/ischemic type biliary lesions (ITBL)] sollten durch endoskopische Dilatation und Stenteinlage bzw. durch PTCD behandelt werden. Bei therapierefraktären Gallengangsstrikturen und rezidivierenden Cholangitiden oder einem progredienten Leberversagen sollte die Retransplantation erwogen werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Obwohl die Ätiologie von biliären Strikturen innerhalb der Transplantatleber, proximal der Gallenganganastomose nicht eindeutig geklärt ist, werden sie generell als ischämische Gallengangsschäden (ischemic type biliary lesions, ITBL) bezeichnet, die in bis zu 15% der Fälle nach Standard Lebertransplantation und bis zu 30% der Fälle nach Leberlebendspende und Split Lebertransplantation auftreten <sup>998, 999</sup>. Es kann zu multiplen Strikturen der intrahepatischen Gallenwege, zu einer Bildung sogenannter biliärer Casts, d.h. abgestoßenen nekrotischen Gallenwegsepithelien und Gallesequester, sowie zur Bildung von Sludge und Steinen kommen. Die Strikturen werden mittels hydrostatischer Ballondilatation und ggf. Stenteinlage behandelt, die Casts werden interventionell entfernt. Wahrscheinlich ist in Analogie zur interventionellen Therapie der PSC bei multiplen Strikturen nur eine kurzzeitige Stenteinlage sinnvoll oder es sollte auf eine Stenteinlage verzichtet werden, um infektiöse Komplikationen zu vermeiden. Die Therapie der ITBL wird von den meisten Autoren gegenüber der Therapie bei Anastomosenstrikturen als prognostisch ungünstiger bewertet. Die Therapiedauer ist in den meisten Untersuchungen gegenüber der Therapiedauer bei Anastomosenstrikturen verlängert und erfordert häufigere Interventionen <sup>1000</sup>. Die Erfolgsrate der endoskopischen Therapie ist mit 50-75% nach Standard Lebertransplantation und 25-33% nach Teillebertransplantation ebenfalls deutlich gegenüber der Therapie der Anastomosenstrikturen reduziert <sup>1001-1005</sup>. In therapierefraktären Fällen ist aufgrund rezidivierender Cholangitiden und intrahepatischer Abszesse oder eines progredienten Leberversagens in ca. 50% eine Retransplantation erforderlich <sup>1006</sup>.

### **7.3 Primäre Nichtfunktion und frühe Transplantatdysfunktion**

*Was ist der diagnostische Algorithmus bei primärer Nichtfunktion und früher Transplantatdysfunktion?*

#### **Empfehlung 7.10.**

**Bei der frühen Transplantatdysfunktion sollten Differentialdiagnosen primär vaskuläre und biliäre Komplikationen sowie medikamentös-toxischen und virale Infektionen (CMV, ggf. HBV**

**und HCV) ausgeschlossen werden. Bleibt die Ursache unklar, sollte eine Leberbiopsie zum Ausschluss einer Rejektion erfolgen.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Im Falle einer primären Nichtfunktion sollte aufgrund des rasch progressiven Verlaufes mit Indikation zur umgehenden Retransplantation die Leberbiopsie als nachrangig betrachtet werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Empfänger von Spenderorganen mit erweiterten Spenderkriterien sollten engmaschig hinsichtlich einer frühen Transplantatdysfunktion überwacht werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Zur Detektion von Risikokandidaten für eine primäre Nichtfunktion kann die intraoperative Leberbiopsie nach Reperfusion erfolgen (Nullbiopsie).**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Die frühe Transplantatdysfunktion hat einen negativen Einfluss auf das Transplantat- und Patientenüberleben und sollte daher rechtzeitig diagnostiziert und therapiert werden. Die Definition und Klassifikation ist aufgrund von zahlreichen in der Literatur verwendeten Kriterien unscharf und im klinischen Gebrauch fließend <sup>1007</sup>.

#### **Kasten 7.1 Diagnostische Hinweise für Transplantatdysfunktion und primäre Nichtfunktion.**

Transplantatdysfunktion: fehlender Abfall der Transaminasen nach der Transplantation in Verbindung mit Zeichen der eingeschränkten Organfunktion wie erhöhtem Laktat, erhöhtem Bilirubin, Störung der plasmatischen Gerinnung, Anurie und/oder Aszites.

Primäre Nichtfunktion: droht dieser Zustand der Transplantatdysfunktion ohne Transplantation innerhalb kurzer Zeit zum Tode zu führen, liegt eine primäre Nichtfunktion vor <sup>1007</sup>.

Die Inzidenz der frühen Dysfunktion liegt zwischen 5,2% und 36,3%, die der primären Nichtfunktion zwischen 0,9% und 7,2% <sup>1008</sup>. Entsprechend der Richtlinien der Bundesärztekammer für die Indikation zur HU Listung ist das Zeitfenster zum Auftreten der primären Nichtfunktion nach initialer Transplantation auf 14 Tage festgelegt. Diese Kriterien decken sich nicht zwangsläufig mit der klinischen Definition für die in der Literatur zum Teil wesentlich kürzere Zeitfenster von 5-7 Tagen verwendet werden <sup>1007</sup>. Das histologische Bild ist gekennzeichnet durch ausgedehnte Nekrosen und Hämorrhagien sowie durch hepatozytäre Schwellung, kanalikuläre Cholestase, Kongestion und neutrophile Infiltration. Trotzdem der eigentliche Pathomechanismus ungeklärt ist, gleicht das histologische Bild einer ausgedehnten Ischämie-/Reperfusionsschädigung <sup>1009</sup>. Andere Ursachen einer Transplantatdysfunktion wie virale Infektionen/Reaktivierung (CMV, HBV, HCV) sowie vaskuläre und

biliäre Komplikationen sollten durch die entsprechende Labordiagnostik sowie Sonographie und ggf. Kontrastmittel-Computertomographie identifiziert werden <sup>667, 1010</sup>.

Die Unterteilung in die frühe Dysfunktion und primäre Nichtfunktion hat einen Einfluss auf das diagnostische Vorgehen. Die primäre Nichtfunktion zeigt einen rasch progredienten Verlauf mit Multi-Organversagen, der ohne umgehende Retransplantation tödlich endet <sup>1007</sup>. Die Leberbiopsie bei Patienten im kritischen Zustand mit eingeschränkter Gerinnung stellt einen Risikofaktor für die notwendige Transplantation dar und sollte vermieden werden. Zudem ist die Relevanz für das therapeutische Vorgehen aufgrund des protrahierten Verlaufes eingeschränkt. Demgegenüber zeigt die frühe Dysfunktion einen klinisch milderen Verlauf. Zum Ausschluss einer Rejektion kann in dieser Situation eine Leberbiopsie erwogen werden. In retrospektiven Analysen wurden Risikoprofile für eine Transplantatdysfunktion erstellt. Organe von Spendern mit erweiterten Spenderkriterien <sup>650, 1011</sup>, insbesondere ein hohes Spenderalter (>70 Jahre) <sup>658, 1012, 1013</sup>, eine höhergradige Transplantatverfettung <sup>1014-1016</sup> sowie eine lange kalte Ischämiezeit (>10 Stunden) <sup>707, 1017</sup> bedingen ein höheres Risiko für dessen Entstehung. Empfänger dieser Organe sollten daher engmaschig überwacht werden. Zudem kann die histologische Beurteilung einer nach Reperfusion gewonnenen Leberbiopsie (Nullbiopsie) Aufschluss über das Risiko einer Transplantatdysfunktion geben. In einer retrospektiven Arbeit wurden 377 Biopsien ausgewertet und mit dem Outcome des Spenderorgans korreliert. Nekrosen, Steatosis und Infiltrationen mononukleärer Zellen stellten ein Risikofaktor für die Entwicklung einer primären Transplantatdysfunktion dar <sup>1018</sup>.

*Welche therapeutischen Interventionen sollten bei der primären Nichtfunktion und der Transplantatdysfunktion erfolgen?*

#### **Empfehlung 7.11.**

**Bei der frühen Transplantatdysfunktion ohne vollständigen Funktionsverlust sollten zugrundeliegende Ursachen der Transplantatdysfunktion wie Rejektionen oder vaskuläre und biliäre Komplikationen behandelt werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Bei prolongiertem Verlauf einer Transplantatdysfunktion kann eine Retransplantation erfolgen.**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

**Bei der primären Nichtfunktion mit fulminantem Verlauf sollte der Patient frühzeitig zur Retransplantation vorbereitet werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Komplikationen wie Rejektionen, virale Infektionen sowie biliäre und arterielle Komplikationen können früh nach der Transplantation eine Transplantatdysfunktion hervorrufen <sup>1007, 1010</sup> und sollten daher zielgerichtet behandelt werden. Das histologische Bild der eigentlichen frühen Transplantatdysfunktion/primären Nichtfunktion entspricht dem eines Ischämie-/Reperfusionsschadens <sup>1007</sup>. Abgesehen von einer Retransplantation gibt es hierfür keine kausale Behandlungsoption.

Therapieansätze mit Prostaglandinderivaten <sup>1019, 1020</sup>, Nitroxid (NO) Inhalation <sup>1021, 1022</sup> oder verbesserter Organperfusion <sup>1023-1025</sup> haben in (prä)-klinischen Studien einige wenige positive Ergebnisse geliefert, sind aufgrund der zum Teil widersprüchlichen Datenlage jedoch nicht in die klinische Praxis übernommen worden. Die Kriterien für eine Retransplantation sind über die Richtlinien der Bundesärztekammer festgelegt. Patienten mit einer primären Nichtfunktion können in der dringlichsten Kategorie (*high urgency*) gelistet werden (Richtlinien zur Organtransplantation gem. §16 Abs. 1 S. 1 Nrm. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation). Kriterien für die Entscheidung zur Retransplantation können u.a. sein: Peak AST  $\geq 3000$  IU/L, persistierende INR  $\geq 2.5$ , Serum-Lactat  $\geq 4$  mmol/L, Gesamtbilirubin  $\geq 10$  mg/dL (ELIAC REPORT 6/2018 als Grundlage für ‚high-urgency‘ Audits im Eurotransplant Gebiet). Das Transplantat und Patientenüberleben nach Retransplantation aufgrund einer primären Nichtfunktion unterscheidet sich dabei nicht von anderen Ursachen der Retransplantation <sup>1010</sup>

## 7.4 Abstoßungsreaktionen

*Was ist der diagnostische Algorithmus bei Verdacht auf eine Rejektion?*

### **Empfehlung 7.12.**

**Bei Verdacht auf eine Rejektion sollen durch Labordiagnostik und Sonographie Differentialdiagnosen ausgeschlossen und die Rejektion sollte durch eine Leberbiopsie bestätigt werden.**

*Starke Empfehlung/Empfehlung, starker Konsens*

**Bei Verdacht auf eine Antikörper-vermittelte Rejektion sollten die Bestimmung von Donor-spezifischen Antikörpern und die C4d-Färbung der Leberbiopsie erfolgen.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Bei Patienten mit Gallenwegskomplikationen und zusätzlichen Zeichen eines Transplantatschadens kann die Bestimmung von donor-spezifischen Antikörpern sowie die Leberbiopsie zum Ausschluss einer Antikörper-vermittelten Rejektion erwogen werden.**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

### **Kommentar:**

Die Rate der akuten und chronischen Abstoßungsreaktionen hat durch effektive immunsuppressive Therapieregime deutlich abgenommen und variiert zwischen 7% und 40% <sup>1026-1030</sup>. Abstoßungsreaktionen sind, abgesehen von späten Stadien mit Transplantatdysfunktion, asymptomatisch und werden in der Regel durch abnormale Laborwerte (Transaminasen, ALP, Bilirubin) detektiert. Es kann zwischen einer akuten und einer chronischen Rejektion sowie zwischen der T-Zell vermittelten (TCMR) und Antikörper-vermittelten Rejektion (AMR) unterschieden werden. Ductopene Rejektionen werden in der Regel den chronischen TCMR zugeordnet. Eine Sonderform ist die Plasmazellreiche Rejektion oder De-Novo Autoimmunhepatitis, die klinisch dem Bild einer TCMR ähnelt <sup>1031</sup>. Die akute TCMR zeichnet sich im Wesentlichen durch einen Anstieg der Transaminasen (ALT,

AST) aus. Die akute AMR zeigt ein ähnliches paraklinisches Bild mit erhöhten Transaminasen und Prothrombinzeit, zum Teil aber auch reduzierte Thrombozytenwerte<sup>1032</sup>. Für die ductopene Rejektion ist ein cholestatisches Bild mit erhöhter GGT, AP sowie Bilirubin typisch. Aufgrund der zahlreichen Differentialdiagnosen (Tabelle 7.1) sollte die Diagnostik immer eine Sonographie zum Ausschluss von Gallenwegs- und Gefäßkomplikationen sowie eine Labordiagnostik zum Ausschluss von Infektionen (bspw. CMV, virale Hepatitiden (inklusive Hepatitis E), HSV, VCV, EBV) enthalten. Donor-spezifische Antikörper (DSA) sollten bei Verdacht auf humorale Rejektion bestimmt werden.

**Tabelle 7.1: Differenzialdiagnosen der akuten und chronischen Rejektionen nach<sup>1026</sup>. Starker Konsens**

Kategorie	Ätiologie	Zeitpunkt nach Transplantation
Chirurgische Komplikationen	Thrombose der Arteria hepatica Biliäre Komplikationen	Früh nach Lebertransplantation Zeitlich unabhängig
Rejektionen	T-Zell vermittelte Rejektion (TCMR), Chronische Rejektion (CR), Antikörper vermittelte Rejektion (AMR), Plasmazell-reiche Rejektion ( <i>de novo</i> AIH)	TCMR: In der Regel innerhalb der ersten 3 Monate nach OLT, späte TCMR: zwischen 3-6 Monate CR: Monate bis Jahre nach OLT AMR: Zu jedem Zeitpunkt nach OLT <i>De novo</i> AIH: Monate bis Jahre nach OLT
Infektionen	Cytomegalovirus, Epstein-Barr-Virus, Herpes-Simplex-Virus, Varicella-Zoster-Virus, Hepatitis-E-Virus	Häufung in den ersten Monaten nach OLT
Rekurrenz der Grunderkrankung	HBV, HCV, NASH, AIH, PBC, PSC	Im Allgemeinen >1 Jahr nach OLT, virale Erkrankungen können auch frühzeitig rekurren

Es gibt bisher keine verlässlichen non-invasiven Marker zur Prädiktion der Abstoßungsreaktion. Da die Diagnose einer Rejektion nur histologisch sichergestellt werden kann, sollte eine Leberbiopsie durchgeführt werden. Die histologischen Kriterien verschiedener Rejektionsformen werden über die Banff Kriterien definiert<sup>1026, 1033, 1034</sup>. Die Durchführung der Leberbiopsie obliegt den hausinternen Standards einzelner Zentren. Die Mindestanforderung an die Leberbiopsie sind fünf Portalfelder auf 2 Schnittstufen<sup>1032, 1034</sup>. Die typische histologische Trias der TCMR besteht aus einer gemischtzelligen (Lymphozyten, Neutrophile, Eosinophile) portalen Inflammation, Gallengangsschaden und subendothelialer Entzündungsreaktion der Pfortadergefäße und terminalen hepatischen Venen<sup>1026, 1033, 1034</sup>. Jedes dieser Kriterien kann entsprechend der Ausprägung mit einem Punktwert zwischen 1-3



belegt werden. Die Summe der Punkte bildet den „Rejektions Aktivitäts Index“ (RAI), dessen Stadien von „keine Abstoßung“ (0-1 Punkte) bis „schwere Rejektion“ (7-9 Punkte) reicht <sup>1033</sup>. Das histologische Bild der späten akuten TCMR gleicht der frühen Form, nur dass es zur zentralen Perivenulitis und Nekrose, weniger Gallengangsschaden und mehr infiltrierende Histozyten, Lymphozyten und Plasmazellen kommt <sup>1033, 1035</sup>. Eine wesentliche Differenzialdiagnose der späten zellulären Rejektion ist die plasmazellreiche Abstoßung, welche früher auch als *de-novo*-Autoimmunhepatitis bezeichnet wird <sup>1033</sup>.

Die Diagnose der akuten AMR benötigt den Nachweis „hochtitriger“ Donor-spezifischer Antikörpern, den Ausschluss alternativer Ursachen, den Nachweis von C4d im Lebergewebe und einen mikrovaskulären Gefäßschaden <sup>1036</sup>. Die Relevanz der akuten AMR nach Lebertransplantation ist jedoch limitiert, da mit den oben genannten Kriterien die Inzidenz bei 0,3-2% liegt <sup>1037-1039</sup>.

Die chronische Rejektion betrifft etwa 2% bis 5% aller Lebertransplantate und ist pathogenetisch eine unzureichend definierte Form der Abstoßung <sup>1031</sup>, die sowohl zelluläre als auch humorale Mechanismen beinhalten kann <sup>1036</sup>. Die typischen histologischen Kriterien sind eine obliterative Arteriopathie und Ductopenie <sup>1026, 1033</sup>. Die ductopene Erscheinungsform, welche auch als Vanishing bile duct Syndrom bezeichnet wird, ist in aller Regel mit Donor-spezifischen Antikörpern und somit der AMR assoziiert <sup>1040-1042</sup>. Während die akute AMR durch die direkte pro-inflammatorische Wirkung der DSA (endotheliale Inflammation) bedingt wird, ist die ductopene wahrscheinlich auf einen indirekten Mechanismus zurückzuführen. Die Endothelitis und Mikrovaskulitis reduziert die Zahl der kapillaren Gefäße, wodurch Gallenwege destruiert werden <sup>1043</sup>. Auch für die chronische AMR gilt der Nachweis von DSA in Verbindung mit dem Nachweis von C4d und Ausschluss anderer Ursachen für einen Transplantatschaden als pathognomonisch <sup>1037, 1044</sup>. Jedoch ist der allgemeine Stellenwert der DSA nach Lebertransplantation weiterhin umstritten. Trotzdem DSA zur Diagnose einer AMR vorliegen müssen, gibt es bisher keine belastbaren Ergebnisse zu Grenzwerten des Titers <sup>77</sup>. Die Diagnose der humoralen Rejektion sollte daher immer im gesamten klinischen Kontext erfolgen und sich nicht allein auf das Vorhandensein von DSA stützen. Die Bestimmung von präformierten Antikörpern in der Routine und ohne klinischen/histologischen Hinweis auf eine Rejektion wird unverändert als kritisch gesehen, da, im Gegensatz zur Nierentransplantation, die Spezifität und Sensitivität für die Entwicklung einer Abstoßungsreaktion niedrig ist <sup>77, 1036</sup>.

Bei untypischen Gallenwegsveränderungen kann die Indikation zur Leberbiopsie dann gestellt werden, wenn diese mit anderen Zeichen einer Rejektion, bspw. erhöhten Transaminasen, verbunden sind und daher eine AMR ausgeschlossen werden sollte. Die Wertigkeit der isolierten C4d Färbung bei Gallenwegsveränderungen ist eingeschränkt, da Gallenwegsobstruktionen falsch positive Befunde hervorrufen können <sup>1036</sup>.

*Wie sollte eine zelluläre Rejektion behandelt werden?*

#### **Empfehlung 7.13.**

**Die Basisimmunsuppression sollte im Falle von akuten zellulären Abstoßungen angehoben werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Steroide sollen im Falle einer moderaten oder schweren akuten zellulären Abstoßung (Banff RAI>2) als Bolustherapie so früh wie möglich über 3 Tage verabreicht werden und sind Mittel der ersten Wahl.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Das Therapieansprechen sollte primär anhand der Laborparameter evaluiert werden. Eine Kontrollbiopsie sollte dann durchgeführt werden, wenn innerhalb von 5-7 Tagen keine signifikante Reduktion der Transaminasen verzeichnet werden konnte.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Bei steroid-resistentem Verlauf kann die Gabe von Antithymozytenglobulin (ATG) erfolgen.**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

**Kommentar:**

Die TCMR hat bei guter Behandlung keinen Einfluss auf das Transplantatüberleben<sup>1026</sup>. Das therapeutische Ansprechen der späten TCMR sowie der AMR ist deutlich geringer und erklärt deren negativen Einfluss auf das Transplantat- und Patientenoutcome<sup>1045</sup>. Leichte Abstoßungsreaktionen können mitunter nur durch eine Erhöhung der basalen immunsuppressiven Therapie ausreichend behandelt werden<sup>923</sup>. Hierfür gibt es allerdings keine prospektiven Studien, welche die Wirksamkeit der Therapie belegen. Die Therapie der ersten Wahl für die akute TCMR ist eine Steroidstoßtherapie. Initial sollten 500-1000 mg täglich für ein bis drei Tage verabreicht und anschließend rasch schrittweise reduziert werden<sup>1046, 1047</sup>. Es gibt allerdings nur eine prospektiv randomisierte Studie, in welcher zwei typische Steroid Dosierungsschemata verglichen werden. Insgesamt 38 Patienten erhielten entweder einmalig 1000 mg Methylprednisolon gefolgt von einer raschen Dosisreduktion bis 20 mg innerhalb von sechs Tagen verglichen mit drei Tagen 1000 mg Methylprednisolon. Die Behandlung in Gruppe A erwies sich als effizienter (Ansprechraten 83.3% vs. 50.5%) und zeigte weniger infektiöse Komplikationen 55% vs. 90%<sup>1047, 1048</sup>. Retrospektive Arbeiten unterstreichen die hinreichende Effektivität der Steroidstoßtherapie bei der akuten TCMR<sup>1048</sup>. Das Therapieansprechen sollte primär klinisch überwacht werden. Eine Kontrollbiopsie sollte dann durchgeführt werden, wenn innerhalb von fünf bis sieben Tagen keine signifikante Reduktion der Transaminasen verzeichnet werden konnte. Hierbei geht es darum zu beurteilen, ob es sich um eine persistierende Abstoßung oder eine alternative Ursache eines Leberschadens handelt<sup>1031</sup>. Ca. 10 % aller Abstoßungen zeigen einen Steroid-resistenten Verlauf<sup>1049</sup>. In diesem Fall kann eine Therapie mit Antithymozytenglobulin oder einem IL-2-Rezeptor-Antagonisten, z.B. Basiliximab, erwogen werden. Allerdings liegen für die Therapieoptionen der steroidresistenten T-Zell vermittelten Abstoßungsreaktion nur retrospektive Beschreibungen mit geringer Fallzahl vor<sup>1049-1053</sup>.

### Wie sollte eine Antikörper-vermittelte Rejektion behandelt werden?

#### **Empfehlung 7.14.**

**Zur Prävention der Entwicklung von Donor-spezifischen HLA Alloantikörpern (DSA), welche mit der Entstehung einer antikörper-vermittelten Rejektion assoziiert sein können, sollte die Indikation zur Gabe von Blutprodukten vor allem vor der Transplantation sehr zurückhaltend gestellt werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Als Alternative zur Thrombozytentransfusion sollte vor elektiven Eingriffen die Korrektur der Thrombozytenwerte durch den Einsatz von Thrombopoetinrezeptoragonisten erwogen werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Milde Antikörper-vermittelte Rejektionen sollen wie akute zelluläre Abstoßungen behandelt werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Moderate und schwere Antikörper-vermittelte Abstoßungen können mit Plasmapherese ggf. in Kombination mit i.v.-Immunglobulinen oder B-Zell-depletierenden Antikörper wie Rituximab sowie Bortezomib oder Eculizumab behandelt werden.**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Die Gabe von Blutprodukten erhöhte das Risiko für DSA <sup>1054</sup>. Es sollte daher vor der Transplantation die Gabe von Blutprodukten zurückhaltend betrachtet werden. Zum Ausgleich der Thrombozytopenie vor elektiven Eingriffen stehen jetzt zwei Thrombopoetinrezeptoragonisten (Avatrombopaq und Lusutrombopaq) zur Verfügung. Hierdurch kann die Zahl der peri-interventionellen Transfusionen sowie Notfallinterventionen zur Blutungsbehandlung reduziert werden <sup>1055, 1056</sup>

Für die Behandlung der Antikörper-vermittelten Rejektion kann eine Kombination aus Steroidstoßtherapie, Rituximab und Plasmapherese erfolgen. Der Evidenzgrad geht hier aufgrund der fehlenden systemischen Analysen nicht über die Expertenmeinung hinaus <sup>1036</sup>. Bei Gallenwegskomplikationen ohne klinische Hinweise auf einen zusätzlichen parenchymatösen Transplantatschaden, hat der Nachweis von DSA keine therapeutische Konsequenz. Eine Therapie über die endoskopische Diagnostik und Therapie hinaus, ist bisher nicht evaluiert <sup>77, 1044</sup>.

### **7.5 Prophylaxe, Diagnostik und Therapie früher postoperativer Infektionen**

Der Zeitrahmen, in dem Infektionen nach einer Lebertransplantation auftreten, kann vereinfacht in eine frühe Phase (bis zu vier Wochen nach der Transplantation) und eine späte Phase eingeteilt werden. Eine Übersicht über die häufigsten Erreger bietet Tabelle 7.2.

#### **Tabelle 7.2: Infektionen nach Lebertransplantation nach zeitlichem Auftreten. *Starker Konsens***

<b>Frühe postoperative Infektionen nach Lebertransplantation</b> (→ Kapitel 7.5)	<b>Infektionen im Langzeitverlauf nach Lebertransplantation</b> (→ Kapitel 8.2)
<b>Bakterielle Infektionen</b>	
Gram-negative Bakterien, MRE (→ Kapitel 7.5.2)  Gram-positive Bakterien, MRSA, VRE (→ Kapitel 7.5.2)  <i>Clostridioides difficile</i> (→ Kapitel 7.5.2)	Latente Tuberkulose (→ Kapitel 8.2.6)
<b>Pilzinfektionen</b>	
<i>Candida</i> spp. (→ Kapitel 7.5.3)  <i>Aspergillus</i> spp. (→ Kapitel 7.5.3)	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (→ Kapitel 8.2.7)
<b>Virusinfektionen</b>	
CMV (→ Kapitel 8.2.1)  EBV-Primärinfektionen (→ Kapitel 8.2.2)  HSV-Reaktivierung (→ Kapitel 8.2.4)	Herpesviren (CMV, EBV, VZV, HSV) (→ Kapitel 8.2.1 - 8.2.4)  HBV (→Kapitel 9.2.1)  HCV (→Kapitel 9.2.2)  HEV (→ Kapitel 8.2.5)

Im Folgenden werden die Prophylaxe, Diagnostik und Therapie früher bakterieller und fungaler Infektionen dargestellt.

*Welches sind die allgemeinen Empfehlungen zur Behandlung von postoperativen Infektionen?*

#### **Empfehlung 7.15.**

**Bei Verdacht auf eine frühe postoperative Infektion sollte bei lebertransplantierten Patienten eine Erregerdiagnostik erfolgen, d.h. Gewinnung von Blut - und Urinkulturen sowie ggf. Trachealsekret, intraabdominellen Abstrichen und Galle.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Bei Verschlechterung der Organfunktion und/oder Verschlechterung der laborchemischen Parameter des lebertransplantierten Patienten sollten bildgebende Verfahren (Duplex-Sonographie, CT-Diagnostik, MRCP/MRT, ERCP) zur weiteren Diagnostik durchgeführt werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

### **Kommentar:**

Infektionen stellen eine häufige Komplikation bei der Lebertransplantation dar. Frühe postoperative Infektionen sind eine relevante Ursache für Morbidität und Letalität von Organempfängern. Die Inzidenz wird in der Literatur mit 31-83% innerhalb der ersten drei Monate angegeben und ist die Todesursache in 4-53% aller lebertransplantierten Patienten <sup>77, 1057</sup>. Frühe Infektionen entstehen häufig durch technische Probleme im Rahmen der Lebertransplantation (Blutungen, Strikturen, Leckagen, Verletzungen des Transplantats) oder durch eine Reaktivierung bereits bestehender Infektionen des Empfängers oder durch das Spenderorgan. Latente Virusinfektionen mit HSV und CMV (→ Kapitel 8.2.2), sowie die Kolonisation mit multiresistenten bakteriellen Erregern (VRE, MRSA) und Pilzen (*Candida* spp., *Aspergillus* spp.) stellen hier besondere Risiken dar. Daneben spielt in der frühen Phase nach Transplantation die Exposition gegenüber nosokomialen Erregern eine Rolle. Dazu zählen Infektionen durch zentrale Venenkatheter, Aspiration und Wundinfektionen <sup>763, 1058, 1059</sup>. Das Erregerspektrum umfasst auch hier häufig multi-resistente Organismen. *Clostridioides* (früher *Clostridium*) *difficile* Infektionen treten ebenfalls auf <sup>1060-1062</sup>.

Bei Verdacht auf eine frühe postoperative Infektion bei einem lebertransplantierten Patienten sollten die individuelle infektiologische Anamnese des Patienten (abgelaufene Infektionen, latente Infektionen, Kolonisation mit multiresistenten Erregern), bereits durchgeführte antimikrobielle Therapie, sowie die Intensität der Immunsuppression beachtet werden <sup>923, 1063</sup>.

Die Erregerdiagnostik durch die Abnahme geeigneter Probenmaterialien darf zu keiner wesentlichen Verzögerung bei der Therapie führen. Bei Blutkulturen sollten immer mindestens zwei Blutkultursets (bestehend aus aerober und anaerober Flasche) abgenommen werden <sup>1064</sup>. Detaillierte Angaben zu geeigneten Entnahme- und Transportmethoden für Blutkulturproben sind in anderen Leitlinien enthalten <sup>1065-1067</sup>. Eine ausführliche Übersicht über diagnostische Prozeduren, notwendiges mikrobiologisches Material sowie die zu beachtende Präanalytik der einzelnen Proben bei Verdacht auf eine Infektion der Atemwege beim immunsupprimierten Patienten bieten die Tabellen der IDSA Guideline zur mikrobiologischen Diagnostik <sup>1068</sup>

Es gibt keine Evidenz für ein spezifisches diagnostisches Vorgehen bei einer klinischen Verschlechterung des lebertransplantierten Patienten. Die AASLD empfehlen die Durchführung eines bildgebenden Verfahrens zur weiteren Diagnostik „in Abhängigkeit der laborchemischen Konstellation der Leberfunktionstests“ <sup>923</sup>. Laborchemische Marker wie CRP, PCT und IL-6 sind als Marker für Infektionen bei immunsupprimierten, transplantierten Patienten nicht gut evaluiert. Trotzdem besitzen sie in vielen Transplantationszentren einen festen Stellenwert in der laborchemischen Diagnostik von Infektionen.

#### **Empfehlung 7.16.**

**Wird eine antiinfektive Therapie bei immunsupprimierten Transplantatempfängern durchgeführt, soll auf potentielle Medikamenteninteraktionen mit den Immunsuppressiva und auf potentielle Medikamententoxizität durch Interaktion geprüft werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Eine Medikamententoxizität bei organtransplantierten Patienten zeigt sich oft durch Interaktion am hepatischen Cytochrom P450 3A (CYP3A4) Enzymsystem, aber auch in Form unerwünschter Nebenwirkungen. Das Interaktionspotential häufig angewendeter Medikamente in der Therapie transplantierten Patienten ist in zahlreichen Studien untersucht und belegt worden <sup>923, 1058, 1069-1071</sup>.

#### **Empfehlung 7.17.**

**Die empirische Therapie einer postoperativen Infektion bei lebertransplantierten Patienten sollte so früh wie möglich durchgeführt werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Eine begonnene Therapie sollte zeitnah hinsichtlich ihrer Effektivität und der Ergebnisse der mikrobiologischen Diagnostik evaluiert werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Die zeitnahe Durchführung, Evaluation und ggf. Anpassung einer empirischen antiinfektiven Therapie sind heute etablierte, in vielen Leitlinien empfohlene Prinzipien <sup>1064, 1072-1074</sup>. Das immunsupprimierte Kollektiv organtransplantierten Patienten stellt eine Gruppe mit hohem Risiko für Infektionen dar. Dies gilt insbesondere in den ersten Wochen nach der Transplantation, wenn die Immunsuppression am stärksten ist.

## 7.5.1 Bakterielle Infektionen

*Welches sind die allgemeinen Empfehlungen zur Prophylaxe und Behandlung von bakteriellen Infektionen?*

### **Empfehlung 7.18.**

**Die Wahl des Antibiotikums zur perioperativen Antibiotikaphylaxe und empirischen Antibiotikatherapie bakterieller abdomineller Infektionen sollte unter Berücksichtigung der lokalen Resistenzsituation und individueller Risikofaktoren erfolgen.**

*Empfehlung, starker Konsens*

### **Kommentar:**

Die Durchführung einer perioperativen Antibiotikaphylaxe senkt allgemein das Risiko einer chirurgischen Wundinfektion<sup>1057</sup>. Die Auswahl des passenden Antibiotikums, der Zeitabstand zum Beginn der chirurgischen Hautinzision sowie die Dauer der Gabe des Medikaments sind essentiell für eine effektive perioperative Prophylaxe. Das lokale und Patienten-eigene Resistenzprofil sind ebenfalls für die Wahl des passenden Antibiotikums ausschlaggebend<sup>1057, 1075</sup>.

Häufige bakterielle Komplikationen nach Lebertransplantation umfassen Infektionen durch Gram-negative Bakterien wie *Escherichia coli*, *Enterobacter* und *Pseudomonas*, aber auch multi-resistente Erreger (MRE) wie Vancomycin-resistente Enterokokken, Methicillin-resistente Staphylokokken, ESBL, sowie Carbapenem-resistente *Klebsiella pneumoniae*-Stämme (KPC)<sup>1063, 1076</sup>.

Mehrere international anerkannte Richtlinien zur antiinfektiven Therapie intraabdomineller Infektionen sprechen sich klar für eine Therapie unter Berücksichtigung des epidemiologischen Resistenzprofils des behandelnden Zentrums und unter Abwägung des individuellen Risikos des Patienten aus<sup>1072, 1074, 1077</sup>.

Die S2k-Leitlinie „Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen - Update 2018“ der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. empfiehlt für die Behandlung der sekundären, postoperativen Peritonitis, bei der ein chirurgisch oder interventionell behandlungsbedürftiges Krankheitsbild vorliegt und es sich meist um antimikrobiell vorbehandelte Patienten handelt, die Gabe von Antibiotika mit einem breiten Wirkungsspektrum wie Imipenem/Cilastatin, Meropenem, Ertapenem, Tigecyclin und Fosfomycin um das bei der postoperativen Peritonitis häufig selektionierte Erregerspektrum mit abzudecken. Mit Ceftolozan/Tazobactam und Ceftazidim/Avibactam in Kombination mit Metronidazol stehen seit einiger Zeit auch neue Medikamente mit Wirkung bei MRE für diese Indikation zur Verfügung<sup>1072</sup>. Bei einer tertiären Peritonitis, bei der eine chirurgische Sanierung des Erregers nicht möglich ist, dieser intraabdominell verbleibt und die Patienten oft unter Immunsuppression stehen, findet sich häufig ein ähnliches Erregerspektrum wie bei der sekundären Peritonitis. Für die Therapie stehen auch hier die oben aufgelisteten Antibiotika zu Verfügung.

*Welche therapeutische Konsequenz hat eine bereits bestehende Kolonisation mit multiresistenten bzw. nosokomialen Erregern?*

#### **Empfehlung 7.19.**

**Die empirische antibiotische Therapie früher postoperativer bakterieller Infektionen sollte mit Substanzen durchgeführt werden, die wirksam gegenüber multiresistenten Erregern (MRE) sind, mit denen der Patient kolonisiert ist.**

*Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Bei Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten und solchen, die bereits transplantiert worden sind, besteht ein erhöhtes Risiko für eine Kolonisation durch MRE<sup>1078</sup>. Diese Patienten sind oft kritisch krank, sie sind häufig wiederkehrend und über einen längeren Zeitraum hospitalisiert, vermehrt Breitspektrum-Antibiotika und invasiven Maßnahmen zur Therapie ausgesetzt, leiden unter Organdysfunktionen und sind immunsupprimiert<sup>1063, 1079</sup>. Dennoch gibt es nur wenig Literatur zur antiinfektiven Prophylaxe bzw. Therapie bei diesen Patienten. Im Allgemeinen stellt die bakterielle Kolonisation durch MRE bei einem Transplantatempfänger keine Kontraindikation für eine Transplantation dar, auch wenn diese mit einem erhöhten Infektionsrisiko assoziiert ist<sup>1080</sup>.

Prospektive Studien und eine Meta-Analyse mit insgesamt 24 eingeschlossenen Arbeiten von 2014 konnten beispielsweise zeigen, dass eine bestehende Kolonisation mit methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA) oder Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) ein erhöhtes Risiko darstellt, postoperativ eine Infektion durch diese Pathogene zu erleiden. Für VRE-Träger besteht eine erhöhte Letalität<sup>1078, 1081</sup>. Gleiches scheint für Träger von ESBL-produzierenden Enterobacterales (ESBL-E) zu gelten. Dubinsky-Pertsov und Kollegen konnten in einer prospektiven Kohortenstudie mit 3600 Patienten zeigen, dass ESBL-E-Träger ein mehr als doppelt so hohes Risiko für eine Wundinfektion nach einem kolorektalen chirurgischen Eingriff besaßen, als Patienten ohne ESBL-E Besiedelung<sup>1082</sup>.

Auch wenn die derzeitige Datenlage keine klare, evidenzbasierte Empfehlung zulässt, so erscheint es doch sinnvoll, bereits im Rahmen der perioperativen Antibiotikaphylaxe MRE wie MRSA und VRE bei kolonisierten Patienten mitzuerfassen, sofern es sich um einen Eingriff mit hohem Risiko wie eine Lebertransplantation handelt<sup>1057</sup>. Aguado und Kollegen empfehlen in Bezug auf Empfänger von Organtransplantaten, die mit ESBL-produzierenden *Enterobacterales* kolonisiert sind, eine spezifische Prophylaxe und, im Falle einer Infektion, eine empirische Therapie, die diese Erreger mit abdeckt<sup>1080</sup>.

Die *Surgical Infection Society* und die *Infectious Diseases Society of America* empfehlen seit 2010 bei Verdacht auf eine intraabdominelle Infektion bei Patienten mit einem "hohen Risiko" für eine Infektion durch VRE, wie beispielsweise bei Empfängern einer Lebertransplantation oder VRE-kolonisierten Patienten mit einem hepatobiliären Infektionsfokus, die Gabe von Antibiotika mit breitem, auch VRE erfassenden Antibiotika, wie beispielsweise Linezolid oder Daptomycin<sup>1074</sup>. Die WSES 2017 Guidelines für das Management intraabdomineller Infektionen empfehlen, die Gabe von Linezolid oder Daptomycin



bei Patienten mit einer abgelaufenen Enterokokken Infektion oder einer bestehenden Kolonisation, bei Patienten, die vor kurzem Vancomycin erhielten, sowie bei immunsupprimierten Patienten und Patienten mit längeren Aufenthalten im Überwachungsbereich „in Betracht zu ziehen“<sup>1077</sup>.

Eine präoperative Kolonisation mit ESBL-E geht mit einem erhöhten Risiko für eine postoperative ESBL-E Infektion innerhalb der ersten vier Monate einher<sup>1083</sup>. Aguado und Kollegen empfehlen bei moderater Evidenz die Durchführung einer empirischen Therapie, die ESBL-produzierenden Enterobacteriales mit abdeckt, sofern bei Empfängern von Organtransplantaten eine ESBL-E-Kolonisation bekannt ist und der Verdacht auf eine Infektion besteht<sup>1080</sup>.

## 7.5.2 Pilzinfektionen

*Welche Diagnostik, Prophylaxe und Therapie von Candidainfektionen nach Lebertransplantation sollte durchgeführt werden?*

### **Empfehlung 7.20.**

**Bei einem hohen Risiko für eine Infektion durch Candida-Spezies sollte eine Prophylaxe durchgeführt werden.**

*Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Bei Verdacht auf eine invasive Pilzinfektion durch Candida-Spezies sollte eine Erregerdiagnostik anhand von Kulturen insbesondere aus sterilen Materialien erfolgen.**

*Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Eine empirische Therapie für Infektionen durch Candida-Spezies sollte bei lebertransplantierten Patienten bei hinreichendem Verdacht auf eine invasive Pilzinfektionen gemäß den gemeinsamen Empfehlungen der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft (DMyKG) und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG)<sup>1084</sup> erfolgen.**

*Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

### **Kommentar:**

Fungämien oder Peritonitiden durch *Candida albicans* und nicht-*albicans* *Candida* Spezies (*C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*) sind häufige Verursacher einer frühen invasiven Infektion nach Lebertransplantation<sup>77, 1085</sup>.

Der Vorteil einer Prophylaxe mit Fluconazol scheint sich vorrangig auf eine Reduktion von *Candida albicans*-Infektionen und eine Reduktion der durch *Candida albicans*-bedingten Letalität auszuwirken<sup>1086-1088</sup>. Demgegenüber steht ein erhöhter Nachweis von nicht-*albicans* *Candida* Infektionen bei diesen Patienten im Sinne einer pharmakologischen Selektion. Resistenzentwicklungen, Medikamenteninteraktionen und Medikamenten-assoziierte Toxizität durch antifungale Medikamente dürfen bei der Entscheidung zur Durchführung einer Prophylaxe nicht außer Acht gelassen werden<sup>1089</sup>. Eine tabellarische Auflistung der unterschiedlichen Antimykotika und ihres jeweiligen Wirkspektrums, der Applikationsformen, Medikamenteninteraktionen und unerwünschten Arzneimittelwirkungen, sowie

der laut Fachinformation der Hersteller zugelassenen Indikation bietet die Übersichtsarbeit von Lilienfeld-Toal *et al.* von 2019 <sup>1090</sup>.

Die AASLD empfiehlt in ihrer Leitlinie von 2012 eine Candida Prophylaxe für erwachsene Lebertransplantationsempfänger mit den folgenden Risikofaktoren: Länger andauernde oder wiederholte Operationen, Retransplantation, Nierenversagen mit Dialysetherapie, erhöhter Transfusionsbedarf, Patienten, bei denen eine Choledochojejunostomie durchgeführt wurde, sowie eine bereits präoperativ bestehende Kolonisation mit Candida oder eine Eisenüberladung der Leber <sup>923</sup>. Eine ausführliche Übersicht über alle in der Literatur untersuchten Risikofaktoren bietet die Übersichtsarbeit von Senzolo und Kollegen <sup>1091</sup>. Die EASL empfiehlt eine Candida Prophylaxe bei lebertransplantierten Patienten „innerhalb der ersten Monate“ ohne Berücksichtigung des individuellen Risikos <sup>77</sup>.

Die American Society of Transplantation (AST) empfiehlt in ihren aktualisierten Leitlinien von 2019 eine gezielte Prophylaxe gegen Candida sofern ein oder mehrere Risikofaktoren für eine invasive Candidainfektion vorliegen <sup>1092</sup>. Zusätzlich zu den von der AASLD genannten Risikofaktoren werden auch ein MELD Score von  $\geq 30$  Punkten, biliäre Leckagen und die Leberlebendspende als solche aufgeführt. Es ist unklar, ob sich bei mehreren Risikofaktoren ein additiver Effekt zeigt. Einige dieser Risikofaktoren erhöhen auch das Risiko für eine Infektion mit *Aspergillus* spp. (siehe Tab. 7.4). Die AST empfiehlt auf der Basis von Expertenmeinungen Fluconazol für die Dauer von bis zu vier Wochen zur „first-line“ Candida Prophylaxe. Als Alternative können Echinocandine, wie beispielsweise Micafungin, Caspofungin oder Anidulafungin, oder liposomales Amphotericin B für bis zu vier Wochen eingesetzt werden. Micafungin und Anidulafungin erzielten in prospektiven Studien <sup>1093, 1094</sup> eine mit Fluconazol vergleichbar effektive Reduktion invasiver Pilzinfektionen. Darüber hinaus traten im Rahmen der gezielten Prophylaxe mit den beiden Echinocandinen weniger Kolonisationen bzw. Infektionen mit *Aspergillus* spp. auf. Echinocandine oder liposomales Amphotericin B sollten dann verwendet werden, wenn bei einem Patienten Risikofaktoren für eine Infektion mit *Aspergillus* spp. (Tab. 7.3 und 7.4) oder nicht-albicans *Candida* spp. vorliegen <sup>1092</sup>. Die Echinocandine Micafungin und Anidulafungin bieten den Vorteil, dass für sie keine klinisch relevante Medikamenteninteraktion mit Calcineurininhibitoren beschrieben ist und sie im Gegensatz zu liposomalem Amphotericin B nicht nephrotoxisch sind. Die Gabe von Caspofungin verringerte bei gesunden Probanden die Plasmakonzentration von Tacrolimus um ein Viertel. Der Hersteller empfiehlt daher ein Monitoring der Plasmakonzentration von Tacrolimus und entsprechende Dosisanpassungen, sofern beide Substanzen zeitgleich angewendet werden (Fachinformation des Herstellers).

Die European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) empfiehlt eine antifungale Prophylaxe bei Lebertransplantatempfängern, die *Candida* spp. und *Aspergillus* spp. erfasst, sofern ein „major“ (Retransplantation, akutes Leberversagen, MELD Score  $\geq 30$  Punkte, dialysepflichtige Niereninsuffizienz) oder zwei „minor“ Risikofaktoren (MELD Score 20-30 Punkte, Split-Lebertransplantation, Leberlebendspende, Choledochojejunostomie, erhöhter Transfusionsbedarf, Niereninsuffizienz [CrCl  $< 50$  ml/min], multifokale Kolonisation mit *Candida* spp., wiederholte Operationen/Interventionen) bei den Patienten vorliegen <sup>1095</sup>. Die ESCMID spricht sich für die

Verwendung von wahlweise Echinocandinen oder liposomalem Amphotericin B oder Amphotericin B Lipid Komplex aus.

Es scheint vertretbar zu sein, lebertransplantierten Patienten mit niedrigem Risiko für eine invasive Pilzinfektion keine antifungale Prophylaxe zu verabreichen.

Tritt eine invasive Infektion mit *Candida* auf, so ist die definitive Diagnosestellung schwierig. Blutkulturen und invasive Nachweise unter sterilen Bedingungen galten lange Zeit als Goldstandard für die Diagnose, auch wenn beiden Verfahren in der Literatur eine Sensitivität von ca. 50% oder weniger für den Nachweis einer *Candida* Infektion zugesprochen wird<sup>1096, 1097</sup>. Die Mehrheit der Candidämien kann erfolgreich mit Blutkulturen nachgewiesen werden. Ein Erregernachweis mit Identifikation auf Speziesebene sowie eine *in vitro* Empfindlichkeitstestung sollten bei allen systemischen Infektionen durchgeführt werden<sup>1084</sup>. Zu beachten ist, dass der kulturelle oder mikroskopische Nachweis von *Candida* aus nicht-sterilen Proben, wie zum Beispiel Atemwegsmaterial nicht auf eine invasive Infektion hinweist<sup>1098</sup>. Für die serologische Diagnostik werden *Candida*-Antigen/Antikörper-Nachweise in aktuellen Leitlinien aufgrund der unzureichenden Studienlage nicht empfohlen<sup>1090</sup>. Beta-D-Glucan (BDG) ist Bestandteil der Zellwände von Pilzen und nicht spezifisch für *Candida*. Wird BDG im Serum nachgewiesen, so deutet dies auf eine invasive Pilzinfektion hin<sup>1099</sup>. Sensitivität und Spezifität von BDG-Tests variieren in Abhängigkeit der untersuchten Patientenkollektive und der verwendeten Testsysteme<sup>1100</sup>. Der positive Vorhersagewert (PPV) der Untersuchung ist gering, der negative Vorhersagewert (NPV) beträgt jedoch über 90%<sup>1084</sup>. BDG kann daher zum Ausschluss einer Pilzinfektion herangezogen werden<sup>1101, 1102</sup>.

Die Behandlung einer invasiven Infektion mit *Candida* spp. (Tab. 7.3) umfasst die Gabe antifungaler Medikamente und die Reduktion der immunsuppressiven Therapie. Die Empfehlungen in der Literatur<sup>923, 1084, 1092, 1095, 1096</sup> für den Einsatz von Antimykotika unterscheiden sich je nach Erreger, Lokalisation, Resistenzspektrum und Erfahrung des jeweiligen Transplantationszentrums. Die Therapieempfehlungen für organ- bzw. lebertransplantierte Patienten entsprechen den Empfehlungen für alle Patienten mit Verdacht auf eine invasive Pilzinfektion, da große prospektive, randomisierte Studien überwiegend heterogene Gruppen von Patienten einschließen.

Bei kritisch-kranken oder neutropenen Patienten empfehlen sich Echinocandine wie Caspofungin, Micafungin oder Anidulafungin als Antimykotika der ersten Wahl<sup>1084, 1092, 1095, 1096, 1103-1107</sup>. Bei klinischer Stabilisierung des Patienten, negativen Blutkulturen und bei entsprechender Suszeptibilität des Erregers ist eine Deeskalation der Therapie nach fünf bis sieben Tagen auf Fluconazol oral möglich<sup>1092</sup>. Eine Alternative zur Therapie mit Echinocandinen stellt liposomales Amphotericin B unter Beachtung des Nebenwirkungsprofils (Hepatotoxizität, Nephrotoxizität) dar<sup>1084, 1092</sup>. Bei klinisch stabilen Patienten ohne vorhergehende Exposition zur Azolen kann unter Beachtung von Resistenzen Fluconazol oral gegeben werden<sup>1092</sup>.

Die Mindestbehandlungsdauer einer Candidämie beträgt zwei Wochen nach Ende der Blutstrominfektion<sup>1096</sup>, ist aber unter Immunsuppression ggf. deutlich länger<sup>1090</sup>. Die Abnahme von

Blutkulturen sollte alle 48-72h durchgeführt werden, bis die Infektion nicht mehr im Blutstrom nachgewiesen werden kann. Zentrale Gefäßzugänge sollten entfernt werden<sup>1084, 1092, 1095</sup>. Patienten, bei denen dies „aus sehr zwingendem Grund“<sup>1084</sup> nicht möglich ist, sollten aufgrund der *in vitro* Wirksamkeit gegen Biofilme mit einem Echinocandin oder mit liposomalem Amphotericin B behandelt werden<sup>1090, 1095</sup>. Darüber hinaus sollte bei allen Patienten mit einer Candidämie eine Fundoskopie des Augenhintergrunds zum Ausschluss von Komplikationen wie einer Endophthalmitis erfolgen<sup>1092</sup>. Eine Candidämie-assoziierte Endokarditis stellt eine seltene, jedoch häufig unerkannte Komplikation dar<sup>1108</sup>. Ein Befall der Herzklappen kann mit Hilfe der transthorakalen oder transösophagealen Echokardiographie verifiziert werden<sup>1109</sup>. Eine chronisch disseminierte Candidose wird über mindestens acht bis zwölf Wochen, zum Teil mehrere Monate bis zur Rückbildung der Läsionen behandelt<sup>1096</sup>.

**Tabelle 7.3: Gezielte Prophylaxe und Therapie einer Candidainfektion. Starker Konsens**

<b>Gezielte Prophylaxe einer Candidainfektion</b>	
Bei Vorliegen eines oder mehrerer Risikofaktoren <sup>923, 1110</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Länger andauernde oder wiederholte Operationen</li> <li>- Retransplantation</li> <li>- Nierenversagen mit Dialysetherapie</li> <li>- Choledochojejunostomie</li> <li>- Kolonisation mit Candida</li> <li>- Eisenüberladung der Leber</li> <li>- Hoher Transfusionsbedarf</li> <li>- MELD Score <math>\geq 30</math> Punkte</li> <li>- Biliäre Leckage</li> <li>- Leberlebendspende</li> </ul>	<u>Erstlinien-Prophylaxe:</u> Fluconazol  <u>Bei Fluconazol-Resistenz oder gleichzeitig bestehendem Risiko für eine Aspergillusinfektion<sup>1095</sup>:</u> Echinocandine (Micafungin, Caspofungin, Anidulafungin)  <u>Alternative:</u> Liposomales Amphotericin B
<b>Therapie einer Candidainfektion</b>	
Nachgewiesene invasive Candidainfektion einschließlich Candidämie	<u>Erstlinien-Therapie<sup>1084, 1092, 1095, 1096</sup>:</u> Bei kritisch-kranken oder neutropenen Patienten: Initiale Therapie mit einem Echinocandin.  Deeskalation bei klinischer Stabilisierung, negativen Blutkulturen und bei Suszeptibilität des Erregers auf Fluconazol oral möglich.

	<p>Bei klinisch stabilen Patienten ohne vorhergehende Exposition zu Azolen unter Beachtung von Resistenzen: Therapie mit Fluconazol.</p> <p><u>Alternative:</u> Nach Resistenztestung: Liposomales Amphotericin B.</p> <p>Mindesttherapiedauer bis zwei Wochen über das Ende der Candidämie hinaus.</p> <p>Mindesttherapiedauer der disseminierten Candidose: 8-12 Wochen, ggf. länger.</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

*Welche Diagnostik, Prophylaxe und Therapie von Aspergillusinfektionen sollte nach Lebertransplantation durchgeführt werden?*

#### **Empfehlung 7.21.**

**Bei lebertransplantierten Patienten mit einem hohen Risiko für invasive Pilzinfektion durch *Aspergillus* kann eine entsprechende Prophylaxe durchgeführt werden.**

*Empfehlung offen, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Bei Verdacht auf eine invasive Pilzinfektion durch *Aspergillus* spp. sollte bei lebertransplantierten Patienten eine Diagnostik anhand von Galaktomannan (*Aspergillus*-Antigen) aus der bronchoalveolären Lavage und/oder im Blut, mittels Kulturen und Bildgebung erfolgen.**

*Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Bei Verdacht auf eine invasive Pilzinfektion durch *Aspergillus* spp. sollte eine empirische antifungale Therapie gemäß aktueller Leitlinien, z.B. der *American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice (AST IDCOP)*<sup>1110</sup> oder der *European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases/European Confederation of Medical Mycology/European Respiratory Society (ESCMID-ECMM-ERS)*<sup>1111</sup> erfolgen.**

*Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

#### **Kommentar:**

*Aspergillus* spp. können lebensbedrohliche Infektionen bei immunsupprimierten Patienten verursachen. Etwa 1-8% aller lebertransplantierten Patienten entwickeln eine invasive Aspergillusinfektion<sup>1085, 1112</sup>. Risikofaktoren, die für eine invasive Aspergillose in den ersten drei Monaten nach Lebertransplantation prädisponieren, sind ein MELD-Score von  $\geq 30$  Punkten vor Transplantation, ein fulminantes Leberversagen, wiederholte intraabdominelle oder intrathorakale Operationen, eine Retransplantation, eine Choledochojejunostomie, sowie ein postoperatives Nierenversagen – insbesondere, wenn eine Dialysetherapie erforderlich wird<sup>1110, 1111</sup>. CMV-Infektionen bergen das Risiko einer *Aspergillus* spp. Infektion im Langzeitverlauf nach Lebertransplantation<sup>1110</sup>.

Weitere, auf der Grundlage klinischer Erfahrungen und Expertenmeinungen definierte Risikofaktoren stellen die intensivstationäre Behandlung von Patienten oder eine Therapie mit Kortikosteroiden zwei bis vier Wochen vor einer Lebertransplantation, sowie die intraoperative Massivtransfusion von Erythrozytenkonzentraten (>15 Einheiten) dar<sup>1091, 1111</sup>.

Eine routinemäßige Prophylaxe gegen Infektionen durch *Aspergillus* spp. kann bei lebertransplantierten Patienten auf Basis der derzeitigen Datenlage nicht empfohlen werden<sup>1110</sup>. Stattdessen wird eine „gezielte Prophylaxe“ für Patienten mit dem weiter oben aufgeführten Risikoprofil (Tab. 7.3 und 7.4) durch die AASLD, die ESCMID, die ESCMID/ECMM/ERS, die EASL und zuletzt auch durch die AST empfohlen<sup>77, 923, 1095, 1110, 1111</sup>.

Sowohl die ESCMID/ECMM/ERS, als auch die AST sprechen sich in ihren aktuellen Leitlinien für den Einsatz von Echinocandinen oder liposomalem Amphotericin B zur „gezielten Prophylaxe“ aus<sup>1110, 1111</sup>. Beide Medikamente sind in Deutschland vom Hersteller nicht zur Prophylaxe einer Aspergillusinfektion zugelassen, werden aber im klinischen Alltag im Sinne eines „off-label“ Gebrauchs zu diesem Zweck eingesetzt. Die AST empfiehlt darüber hinaus auch Voriconazol<sup>1110, 1111</sup>. Zu beachten ist hierbei das bereits weiter oben erwähnte Interaktionspotential von Azolen mit mTOR-Inhibitoren und insbesondere mit Calcineurininhibitoren<sup>1113</sup>.

Eine frühe und definitive Diagnose und der frühzeitige Beginn einer antifungalen Therapie sind entscheidend für die erfolgreiche Behandlung einer invasiven Aspergillose. Darüber hinaus sollte, wenn möglich, die immunsuppressive Medikation des Patienten reduziert und eine operative Sanierung des Infektionsfokus durchgeführt werden<sup>1095, 1110, 1114</sup>. Eine invasive Infektion mit *Aspergillus* spp. manifestiert sich in der Mehrheit der Fälle pulmonal<sup>1095</sup>. Die Diagnose kann an Hand der Kriterien der EORTC/MSG (European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group) gestellt werden<sup>1115</sup>. Die Kriterien basieren auf Patienten eigenen Risikofaktoren, einer Schnittbildgebung (CT/MRT) und dem Erregernachweis<sup>1115</sup>. Für den direkten oder indirekten Erregernachweis von *Aspergillus* spp. stehen die Mikroskopie, sowie kulturelle, serologische und molekulare Verfahren zur Verfügung<sup>1090, 1095, 1110, 1111, 1115</sup>.

Die Herausforderung bei einem Erregernachweis aus nicht-sterilen Materialien besteht darin, zwischen einer Kolonisation und einer invasiven Infektion durch *Aspergillus* spp. zu unterscheiden<sup>1089</sup>. Besteht der Verdacht auf eine invasive Pilzinfektion durch *Aspergillus* spp., sollte, ergänzend zu einer Schnittbildgebung, der Nachweis von Galactomannan (Aspergillus-Antigen) aus der bronchoalveolären Lavage (BAL) oder im Blut (Serum, Plasma) erfolgen<sup>1110, 1111</sup>. Der Nachweis von Galactomannan in Flüssigkeiten (Blut, Bronchialsekret, Liquor), insbesondere in der BAL, weist eine höhere Sensitivität bei der Diagnostik einer invasiven Aspergillose auf, als der Nachweis mit Hilfe von Kulturen<sup>1111</sup>. Beta-D-Glucan im Serum oder in der BAL ist nicht spezifisch für *Aspergillus* spp., deutet aber auf eine invasive Pilzinfektion hin. Es sollte nicht allein zur Diagnostik einer invasiven Aspergillose verwendet werden<sup>1110</sup>.

Zur Therapie der invasiven Aspergillose empfehlen internationale Leitlinien<sup>1095, 1110, 1111, 1114</sup> die Gabe von Voriconazol (Erstlinientherapie) oder Isavuconazol. Ein Monitoring der Plasmaspiegel von Voriconazol und etwaiger gleichzeitig verabreichter Calcineurininhibitoren sowie entsprechende Dosisanpassungen der Medikamente sollten durchgeführt werden<sup>1095, 1110</sup>. Alternativ zur Therapie mit Voriconazol oder Isavuconazol, z.B. bei Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen oder zur Vermeidung einer Medikamenteninteraktion, kann liposomales Amphotericin B verwendet werden (Tab. 7.4)<sup>1095, 1110, 1111</sup>.

Eine Empfehlung für den routinemäßigen Einsatz einer Kombinationstherapie (z.B. Voriconazol plus Echinocandin) kann auf Grund der unzureichenden Datenlage nicht gegeben werden<sup>1090, 1095, 1110</sup>.

In Abhängigkeit von der klinischen Entwicklung des Patienten beträgt die Therapiedauer sechs bis zwölf Wochen<sup>1110, 1114</sup>. Frühestens zwei Wochen nach Beginn einer antifungalen Therapie kann eine CT-radiologische Verlaufskontrolle durchgeführt werden<sup>1114</sup>. Auch die Veränderung des Galactomannan-Titers unter Therapie gibt Auskunft über den Verlauf<sup>1090</sup>.

**Tabelle 7.4: Gezielte Prophylaxe und Therapie einer Aspergillusinfektion. Starker Konsens**

<b>Gezielte Prophylaxe einer Aspergillusinfektion</b>	
<p>Bei Vorliegen eines oder mehrerer Risikofaktoren<sup>1110, 1111</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Retransplantation</li> <li>- Akutes Leberversagen</li> <li>- MELD Score <math>\geq 30</math> Punkte</li> <li>- Nierenversagen mit Dialysetherapie (zum Zeitpunkt der Transplantation oder bis 7d danach)</li> <li>- Wiederholte intraabdominelle oder intrathorakale Operationen</li> <li>- Intensivmedizinische Behandlung oder Kortikosteroidtherapie 2-4 Wochen vor Transplantation</li> <li>- Transfusion von <math>&gt;15</math> Erythrozytenkonzentraten</li> <li>- Im Langzeitverlauf: Infektion mit CMV, Kreatinin <math>&gt;3,3</math> g/dl</li> </ul>	<p><u>Erstlinien-Prophylaxe</u><sup>1110, 1111</sup>:</p> <p>Echinocandin* (z.B. Micafungin, Caspofungin, Anidulafungin) oder Voriconazol für 14-21 Tage.</p> <p><u>Alternativ:</u></p> <p>Liposomales Amphotericin B*</p>

\* Echinocandine und liposomales Amphotericin B sind in Deutschland vom Hersteller nicht zur Prophylaxe einer Aspergillusinfektion zugelassen, werden aber im klinischen Alltag im Sinne eines „off-label“ Gebrauchs zu diesem Zweck eingesetzt.

### Therapie einer Aspergillusinfektion

Invasive Aspergillose

Erstlinien-Therapie <sup>1110,1111:</sup>  
Voriconazol oder Isavuconazol.  
  
Therapiedauer 6-12 Wochen  
  
Alternative:  
Liposomales Amphotericin B



## 8 Leitlinie – Nachsorge – Der Patient im Langzeitverlauf nach Transplantation

AG-Leitung	Prof. Dr. med. Hans Jürgen Schlitt, Regensburg (DGAV)
	Prof. Dr. med. Martina Sterneck, Hamburg (DGVS)
AG-Mitglieder	Prof. Dr. med. Tony Bruns, Aachen (DGVS)
	Prof. Dr. med. Christoph Lübbert, Leipzig (DGI)
	Jutta Riemer, Bretzfeld (Lebertransplantierte Deutschland)
	Prof. Dr. med. Christian Rupp, Heidelberg (DGVS)
	Prof. Dr. med. Andreas G. Schreyer, Brandenburg (DRG) (& AG 3)
	Prof. Dr. med. Katharina Stauer, Wien (DGVS)

### 8.1 Allgemeine Prinzipien der Nachsorge

*Wie und wann sollten Patienten nachbetreut werden?*

#### **Empfehlung 8.1.**

**Die Frequenz der Vorstellungstermine am Lebertransplantationszentrum soll vom Zentrum in Abhängigkeit vom Abstand zur LT, Komplikationen der Grunderkrankung und Komorbiditäten festgelegt werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Ziel der Nachsorge ist die Überwachung der Transplantatfunktion, Vermeidung bzw. frühzeitige Diagnose und das Management der aufgetretenen Komplikationen durch die immunsuppressive Therapie sowie Förderung der Therapieadhärenz durch Schulung des Patienten. Die höchste Letalität und Morbidität besteht im ersten Jahr nach Lebertransplantation, so dass hier eine engmaschige Überwachung notwendig ist <sup>386</sup>. Außerdem ändern sich die Ursachen für Transplantatversagen und Mortalität im Verlauf der Zeit nach Transplantation, was bei der Nachsorge Berücksichtigung finden sollte. Während zunächst die Verhinderung einer T-Zell vermittelten Abstoßung durch optimale Einstellung der immunsuppressiven Therapie sowie infektiologische Komplikationen im Vordergrund stehen, sind der Fokus der Nachsorge im Langzeitverlauf die Erkennung metabolischer Komplikationen, die Prävention von *de novo* Malignomen, die rationale Therapie von Infektionen, die Erkennung von Rezidiven der Grunderkrankung sowie von späten akuten und von chronischen ductopenen Rejektionen.

Frequenz und Umfang der in Tab. 8.1 vorgeschlagenen Nachsorgeuntersuchungen sollen individuell in Abhängigkeit von Genese der Lebererkrankung, Komorbiditäten und aufgetretenen Komplikationen

angepasst werden. Generell sollten ambulant bis circa 3 Monate nach Transplantation zunächst wöchentliche Laboruntersuchungen erfolgen, einschließlich Transaminasen und Cholestaseparametern, CNI-/mTOR-Talspiegel, Blutbild, Nierenwerte, Blutzucker, bis eine stabile Situation erreicht ist. Danach können die Kontrollen auf 2, 4 und schließlich 6 - wöchige Abstände im 1. Jahr verlängert werden. Lebenslang empfiehlt sich ein Monitoring alle 3 Monate.

Nach Lebertransplantation können gehäuft depressive Störungen, Angststörungen, Anpassungsstörungen, akute Belastungsreaktionen und posttraumatische Belastungsstörungen auftreten. Bezüglich der Diagnostik und Therapie psychischer Komorbiditäten wird auf die S3-Leitlinie „Psychosoziale Diagnostik und Behandlung von Patienten vor und nach Organtransplantation“ verwiesen <sup>476</sup>.

#### *Wie sollten die immunsuppressive Therapie und Adhärenz überwacht werden?*

##### **Empfehlung 8.2.**

**Die immunsuppressive Therapie soll regelmäßig überwacht und ggf. an veränderte klinische Situationen angepasst werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Blutspiegelmessungen sollen bei entsprechenden Medikamenten (CNI, mTOR-Inhibitoren) regelmäßig erfolgen – im langfristigen Verlauf mindestens alle 3 Monate, im frühen postoperativen Verlauf und bei besonderen klinischen Situationen (z.B. Durchfall, neue Komedikation durch CYP3A4-beeinflussende Medikamente) häufiger, ggf. bis zu mehrfach pro Woche.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Die Patienten sollen frühzeitig nach Transplantation und wiederholt im ambulanten Verlauf auf das Risiko von Über- oder Unterimmunsuppression hingewiesen werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Auf eine Adhärenz der Patienten bezüglich der regelmäßigen und adäquaten Einnahme der immunsuppressiven Medikamente soll durch geeignete Maßnahmen geachtet werden. Dazu sollen Patienten wiederholt auf die Notwendigkeit einer möglichst optimal dosierten und kontinuierlichen immunsuppressiven Therapie hingewiesen werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

##### **Kommentar:**

Die Auswahl bzw. die Kombination der verwendeten immunsuppressiven Medikamente kann sowohl von Patient zu Patient, wie auch in Abhängigkeit von der Zeit nach Transplantation variieren und sich verändern, ebenso die Dosis bzw. die gewünschten Blutspiegel einzelner Medikamente. Hierfür müssen individuell die entsprechenden Medikamente bzw. Medikamentenkombinationen, ihre Dosis und ggf. Zielspiegel festgelegt und im Verlauf der Zeit angepasst werden. Es müssen regelmäßige Kontrollen des Patienten erfolgen, zum einen zur Messung der Blutspiegel bestimmter Medikamente

(v.a. bei CNI und mTOR-Inhibitoren), zum anderen bezüglich möglicher spezifischer Nebenwirkungen, die ggf. eine Dosis-Anpassung oder eine Umstellung von immunsuppressiven Medikamenten erforderlich machen. Ziel ist es, eine – situationsangemessen – adäquate immunsuppressive Therapie sicherzustellen und dabei Nebenwirkungen der Medikamente (Nephrotoxizität, Malignomrisiko, metabolisches Syndrom etc.) möglichst zu minimieren. Um dies zu erreichen, ist eine regelmäßige Überwachung der Patienten in angemessenen Zeitintervallen (siehe oben) notwendig. Dies ist vom Transplantationszentrum durchzuführen bzw. in enger Kooperation mit betreuenden Ärzten außerhalb des Zentrums sicherzustellen.

Einen Messparameter für eine „optimale“ Immunsuppression gibt es bisher nicht. Daher wird die geeignete immunsuppressive Therapie für jeden Patienten abhängig von verschiedenen Kriterien (u.a. Grunderkrankung, Begleiterkrankungen, Nebenwirkungs-Risiken, Zeit nach Transplantation etc.) individuell vom Transplantationszentrum festgelegt. Um die Langzeitmorbidity als Folge der Immunsuppression zu reduzieren, sollte die immunsuppressive Therapie im Verlauf soweit möglich individuell minimiert werden <sup>1116, 1117</sup>. Eine Unterimmunsuppression ist aber andererseits mit einem deutlich erhöhten Risiko einer akuten oder chronischen Abstoßung des transplantierten Organs assoziiert. Dagegen geht eine Überimmunsuppression mit einem erhöhten Infektionsrisiko und vielseitigen anderen, nicht-immunologischen Nebenwirkungen der immunsuppressiven Medikamente einher. Um dies individuell optimiert zu erreichen, werden für bestimmte Medikamente (v.a. CNI und mTOR-Inhibitoren) Zielspiegel bzw. Zielkorridore für die angestrebten Blutspiegel festgelegt, deren Einhaltung sichergestellt werden muss. Hierzu sind Blutspiegelkontrollen dieser Medikamente erforderlich. Abhängig von der klinischen Situation können dabei sinnvolle Zeitabstände zwischen mehrmals pro Woche (insbesondere früh nach Transplantation) bis 1x pro 3 Monate (>1-2 Jahre nach Transplantation) variieren.

Aufgrund der Abhängigkeit der Resorption und des Abbaus der CNI und der mTOR-Inhibitoren von zahlreichen Faktoren wie

- der Transplantatfunktion
- der Einnahme von Medikamenten mit CYP 3A4 bzw. P-Glykoprotein Inhibition oder Induktion
- der Ernährung in Bezug auf Fettgehalt, Genuss bestimmter Gewürze und Früchte wie beispielsweise Grapefruit, Pampelmuse, Cranberries, Kurkuma, Ingwer, Johanneskraut u.a.,
- Diarrhoe, Emesis
- Hypoalbuminämie
- Anämie

sollten bei Veränderungen wie Infektionen, Narkosen, Diarrhoen, Veränderung der Ernährungsgewohnheiten, Einnahme neuer Medikamente, Umstellung auf immunsuppressive Generika stets zusätzliche Kontrollen erfolgen <sup>1118, 1119</sup>. Zu beachten ist auch, dass bei durch infektiöse Enteritiden bedingten Diarrhoen die Bioverfügbarkeit von Tacrolimus und CSA steigt. Dies ist vermutlich durch die geringere intestinale Suppression von P-Glykoprotein und CYP3A4-Aktivität bedingt <sup>1120-1122</sup>. Das Risiko eines Nierenversagens wird damit nicht nur durch Exsikkose, sondern auch durch steigende

Tacrolimus-Exposition erhöht. Dagegen ist dies bei Diarrhoe anderer Genese, wie beispielsweise einer *Clostridioides difficile*-assoziierte Colitis, nicht der Fall <sup>1122</sup>. Ein engmaschiges Monitoring ist somit unbedingt notwendig.

Auch sollten Patienten grundsätzlich über mögliche Interaktionen von anderen Medikamenten mit Immunsuppressiva sensibilisiert werden, da zusätzliche Medikamente ggf. von Hausärzten verschrieben werden, denen diese Interaktionen nicht immer bekannt sind. Patienten sollten in diesen Fällen den Hausarzt bzw. auch die Apotheke bitten, sich zu informieren oder ggf. mit dem Transplantationszentrum Rücksprache zu halten, ob ein bestimmtes Medikament problemlos gegeben werden kann. Für derartige Informationen an Patienten sind neben der persönlichen Information Broschüren gut geeignet.

Auf eine hohe Adhärenz der Patienten bezüglich der regelmäßigen und adäquaten Einnahme der immunsuppressiven Medikamente ist durch geeignete Maßnahmen, wie u.a. eine stabile, kontinuierliche Arzt-Patienten Bindung und wiederholte Schulungen, zu achten. Dies gilt in besonderem Maße für adoleszente Patienten bei der Transition vom Pädiater <sup>1123, 1124</sup> in den „Erwachsenen-Bereich“ der Nachsorge.

Hinweise, die für den behandelnden Arzt eine nicht adäquate Adhärenz vermuten lassen, sind z.B.

- stark schwankende Blutspiegel bei wiederholten Messungen
- fehlende Adhärenz bei der Einnahme anderer Medikamente
- fehlendes Therapieansprechen
- wiederholte Terminabsage bzw. Nichtwahrnehmung von Nachsorgeterminen

Die rechtzeitige Identifikation von Patienten mit reduzierter Therapieadhärenz und consequente multimodale Interventionen unter Einbeziehung des Pflegepersonals, von Psychologen/Psychosomatikern und ggf. der Familie sind von hoher Relevanz <sup>556</sup>. Zusätzlich kann auch die Kontaktaufnahme zu Selbsthilfegruppen (Lebertransplantierte Deutschland e V., Bundesverband der Organtransplantierten e. V.) empfohlen werden, damit der Patient weitere Unterstützung und Information zur Relevanz der Adhärenz von Betroffenen erhält.

*Mit welcher Labormethodik sollte die Bestimmung der Blutkonzentration der CNI und mTOR-Inhibitoren erfolgen?*

### **Empfehlung 8.3.**

**Konzentrationen (Talspiegel) der Immunsuppressiva sollen aus Vollblut mit einem standardisierten und kalibrierten Testsystem in einem entsprechend zertifizierten Labor analysiert werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

### **Kommentar:**

Für die Bestimmung der Blutspiegel immunsuppressiver Medikamente, insbesondere für das routinemäßig durchzuführende Monitoring der Blutspiegel der CNI Ciclosporin und Tacrolimus wie auch

der mTOR-Inhibitoren Sirolimus und Everolimus, stehen verschiedene Arten von Assays zur Verfügung<sup>1125, 1126</sup>. Ausgangsmaterial für die routinemäßigen Blutspiegelmessungen soll dabei Vollblut sein. Unterschiedliche Labors verwenden oft unterschiedliche Assays, wobei als „Goldstandard“ die Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS) gilt, die die parallele Messung unterschiedlicher Immunsuppressiva zur gleichen Zeit erlaubt. Viele Labors verwenden jedoch (verschiedene) Immuno-Assays zur Bestimmung: hier sind v.a. die Enzyme-Multiplied Immunoassay Technique (EMIT), der Electro-Chemiluminescence Immunoassay (ECLIA) sowie der Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMIA) zu nennen.

Da insbesondere die verschiedenen immunologischen Assays gegenüber dem LC-MS/MS um bis zu 30 % variierende Messergebnisse liefern können, sollten die Untersuchungen bei einzelnen Patienten möglichst im gleichen Labor erfolgen. Alternativ sind die potentiellen Mess-Schwankungen in die Interpretation der Befunde im Einzelfall mit einzubeziehen. Auch ist bei Patienten im Langzeitverlauf, die mit relativ niedrigen Tagesdosen von CNI oder mTOR-Inhibitoren behandelt werden, die untere Messgrenze der verschiedenen Assays zu berücksichtigen, bei Tacrolimus z.B. insbesondere in Bereichen unterhalb 3 ng/ml.

Falls Proben zur Messung verschickt werden, so besteht (z.B. für Tacrolimus) eine adäquate Stabilität der Vollblutproben für etwa 14 Tage bei 22°C oder 4°C bzw. für bis zu einem Jahr bei -20°C bis -70°C.

*Welche Laboruntersuchungen sollten in der Nachsorge durchgeführt werden?*

#### **Empfehlung 8.4.**

**In der Nachsorge nach Lebertransplantation soll jährlich eine umfangreiche Laboruntersuchung einschließlich metabolischer Parameter, wie Glukose-, Lipid- und Knochenstoffwechsel und erforderlicher Impftiter erfolgen.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Das langfristige Überleben von Patienten nach Lebertransplantation ist außer durch die Rekurrenz der Grundkrankheit wesentlich durch Komplikationen der immunsuppressiven Therapie bestimmt<sup>1116, 1117, 1127</sup>. In einer retrospektiven Untersuchung aus Berlin mit 313 Patienten mit 20-jährigen Verlaufsdaten nach Lebertransplantation waren Infektionen mit 21%, *de novo* Malignome mit 20% und kardiovaskuläre Ereignisse mit 15% die häufigsten nicht-Leber-bezogenen Todesursachen<sup>1117</sup>. Die Häufigkeit von kardiovaskulären Komplikationen nach Transplantation nimmt in den letzten Jahren tendenziell weiter zu, mitbedingt durch die Transplantation zunehmend älterer Patienten, NASH als häufigere Transplantationsindikation, die längere Überlebenszeit nach Transplantation und dem allgemeinen gesellschaftlichen Trend<sup>1128, 1129</sup>. Nach einer Metaanalyse von 12 Studien liegt das 10-Jahresrisiko eines kardiovaskulären Ereignisses bei etwa 14%<sup>1130</sup>. Dies ist auf das zunehmend häufigere, sog. *Post Transplant* Metabolische Syndrom (PTMS), einer Kombination aus Adipositas, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und Hypertonus zurückzuführen, welches über die Hälfte der langzeittransplantierten Patienten betrifft<sup>1128, 1131, 1132</sup>. In der Berliner Langzeituntersuchung über 20

Jahre nach Lebertransplantation lag die Prävalenz von arteriellem Hypertonus bei 85%, von Diabetes mellitus bei 28%, Hyperlipidämie bei 48% und Adipositas bei 45% <sup>1117</sup>.

Die Morbidität nach Lebertransplantation wird weiterhin wesentlich durch eine progrediente Niereninsuffizienz bedingt. Ursächlich ist neben der Therapie mit CNI auch insbesondere die Transplantation von Patienten mit hohem MELD Score, die zumeist bereits vor Transplantation eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen.

Mindestens jährlich, je nach Risikofaktoren auch deutlich häufiger, sollte daher bei Langzeittransplantierten zusätzlich zur Überwachung der Leberfunktion auch ein Laborscreening auf metabolische Komplikationen, einschließlich Zucker- und Lipidstoffwechsel erfolgen (Tab 8.1). In die therapeutische Einstellung des metabolischen Syndroms sollte stets ein Transplantationsmediziner einbezogen werden, um eine Umstellung der immunsuppressiven Therapie zu erwägen, sowie in der Wahl der Medikation transplantationspezifische Faktoren sowie die Komedikation mit zu berücksichtigen. Des Weiteren kann eine ausgedehntere Kontrolle der Nierenparameter, wie in Tab 1 angegeben, sinnvoll sein. Schließlich sollte die jährliche *Surveillance* auch ein *Screening* auf *de novo* Malignome und eine Kontrolle des Impfstatus beinhalten (Tab. 8.1).

**Tab. 8.1: Laboruntersuchungen in der Routine-Nachsorge nach Lebertransplantation. Starker Konsens**

	Häufigkeit nach LT	Kommentar/Indikation (I)
<i>Routineuntersuchungen</i>		
<b>BB/Kleine Laborchemie*</b>	Bis 3 Mo. 1-2 wöchentlich	Bei Leukopenie häufiger
	3.-6. Mo.: alle 2-4 Wo.	I ggf. CRP nach Indikation
<b>Tal-Spiegel CNI/mTOR-Inhibitoren</b>	6.-12.Mo. alle 4-6 Wo	
	Ab 2. Jahr: alle 3 Monate	
<b>Diff. BB und erweiterte Laborchemie*</b>	jährlich und nach Indikation	I: ggf. CRP nach Indikation
<i>Mikrobiologische Untersuchungen</i>		
<b>CMV PCR (quantitativ)</b>	Bis 6 Mo. ggf. wöchentlich bei präemptivem Monitoring je nach Risikostatus	Zur Frequenz der Testung siehe 8.2.1.
	Bis 12 Mo. präemptives Monitoring alle 2-4 Wochen nach erfolgter Prophylaxe	I: Fieber, respiratorische Symptome, erhöhte Transaminasen etc.

	im Langzeitverlauf nach Indikation	
<b>EBV-PCR</b>	jährlich bei EBV (-) Patienten  Nach Indikation	I: z. B Fieber, erhöhte Leberwerte
<b>Impftiter: HAV-/HBV-Serologie</b>	HBV etwa jährlich je nach Titerhöhe	Ggf. weitere Impftiterkontrollen erwägen z.B. Diphtherie, Pertussis, Tetanus
<b>Anti-HBs /HBsAg/ HBV-PCR</b>	Ca. alle 3 Monate bei Indikation	I: Kontrolle unter antiviraler Medikation bzw. HBIG
<i>Stoffwechsel-Screening/Kontrolle</i>		
<b>Diabetesscreening mit Nüchtern BZ/HbA1c</b>	alle 3 Mo im 1. Jahr, dann jährlich  zusätzliche Kontrollen nach Indikation	
<b>Triglyceride/LDL/HDL Cholesterin</b>	alle 3 Mo im 1. Jahr sowie unter mTOR- Inhibitoren/ bei KHK/ bei Lipidsenkender Therapie  sonst jährlich oder nach Indikation	I: Steatosis hepatis
<b>TSH</b>	jährlich	In Abhängigkeit von Röntgenkontrastmittel-gabe auch häufiger
<b>Phosphat, Bicarbonat, Parathormon 1,25-OH Vitamin D3</b>	alle 3 Monate bei >CKD 3	I: Niereninsuffizienz
<b>Albumin/Kreatinin im Spontanurin</b>	alle 3 Monate unter mTOR-Inhibitoren  sonst nach Indikation	
<b>Urin-Stix</b>	Jährlich und nach Indikation	
<b>Vitamin D3</b>	alle 3 Mo im 1. Jahr oder unter Substitution bei Osteopenie/Osteoporose	Substitution auf > 30 mg/dl

	sonst jährlich	
<b>Knochen-AP/ Osteocalcin</b>	jährlich  bei Osteoporose oder spezifischer Therapie ggf. häufiger	
<i>Screening auf Malignome</i>		
<b>AFP</b>	alle 6 Monate für 3-5 Jahre im Rahmen der HCC Nachsorge und bei Patienten mit Re-Zirrhose im Transplantat	Bei AFP-positivem HCC prä LT
<b>PSA/ Urin auf Erythrozyten/ Urinzytologie</b>	jährlich bei Männern > 45 Jahre	
<i>Sonstige Laboruntersuchungen</i>		
<b>uEtG</b>	bei Patienten mit alkohol-assoziiertes Zirrhose nach Indikation	I: V.a. Alkoholkonsum
<b>IgG</b>	alle 3 Mo bei Patienten mit Autoimmunhepatitis	
<b>DSA</b>	nach Indikation	I: V.a. humorale Rejektion, Unklare Leberwerterhöhung
<b>Vitamin B12, Folsäure Ferritin, Transferrin- Sättigung</b>	nach Indikation	I: Anämie

<sup>1</sup>Kleine Laborchemie: AST, ALT, GGT, Alkalische Phosphatase, Bilirubin, Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff, Blutzucker. <sup>2</sup>Erweiterte Laborchemie: LDH, Albumin, Protein, Eiweißelektrophorese, IgG, IgA, IgM, Creatinkinase, Harnsäure, Amylase, ggf. indirektes Bilirubin, INR, Fibrinogen

*Welchen Stellenwert hat ein DSA-Screening im Verlauf?*

#### **Statement 8.5.**

**Die Rolle Donor-spezifischer HLA-Alloantikörper (DSA) bei akuten und chronischen Antikörper-vermittelten Abstoßungen ist noch nicht hinreichend untersucht.**

*Starker Konsens*



#### **Empfehlung 8.6.**

**Eine Bestimmung der DSA sollte individuell nach klinischer Situation, beispielsweise bei V.a. humorale Rejektion, unklarer Transplantatdysfunktion oder bei Verdacht auf fehlende Therapieadhärenz des Patienten erfolgen.**

*Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Für die klinische Bedeutung eines routinemäßigen Screenings auf Donor-spezifische Antikörper (DSA) im Verlauf nach Lebertransplantation besteht derzeit keine klare Evidenz.

DSA nach Lebertransplantation – insbesondere ihre Entstehung *de novo* – können aber ein Hinweis auf eine humorale Immunantwort gegen das Transplantat sein. Dabei können die Antikörper gegen HLA-Antigene <sup>1133</sup> oder auch gegen nicht-HLA-Antigene <sup>1134</sup> gerichtet sein. Bei gleichzeitig bestehenden histologischen Hinweisen und Leberfunktionsstörungen kann insbesondere der Nachweis von HLA Klasse 2 Antikörpern die Diagnose einer humoralen Abstoßung untermauern <sup>1033</sup>. Bei klinisch stabilen Patienten ohne histologisch-morphologische Veränderungen im Transplantat können jedoch ebenfalls DSA vorliegen, ohne dass sie eine belegbare pathologische Bedeutung haben <sup>1135</sup>. Das Vorhandensein von *de novo* DSA ist jedoch klinisch mit einer erhöhten Rate von akuten Abstoßungen, Gallengangskomplikationen und Fibrose sowie einem schlechteren Überleben assoziiert <sup>1136-1141</sup>). Es gibt bisher allerdings keine klaren Hinweise, dass ein routinemäßiges Screening von DSA nach Lebertransplantation notwendig ist. Im Falle einer Leberdysfunktion oder bei Vorliegen histologischer Veränderungen kann ihre Bestimmung jedoch sinnvoll sein, um Hinweise auf ein möglicherweise vorliegendes immunologisches Geschehen zu erhalten. Auch kann möglicherweise das Auftreten von *de novo* DSAs Klasse 2 ein Hinweis auf eine Unterimmunsuppression bzw. schlechte Therapieadhärenz des Patienten sein <sup>1142</sup>. Somit sollte bei Patienten mit DSA Klasse 2 im Langzeitverlauf eine Reduktion der Immunsuppression nur erfolgen, wenn in einer Protokollbiopsie eine subklinische Abstoßung ausgeschlossen wurde <sup>1143</sup>.

*Mit welchen bildgebenden Verfahren und wie häufig sollte das Transplantat routinemäßig überwacht werden?*

#### **Empfehlung 8.7.**

**Die Transplantatbeschaffenheit und -perfusion sollte in Abhängigkeit von Grunderkrankung und den zuvor aufgetretenen Komplikationen regelmäßig mittels Duplex–Sonographie überwacht werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Die Abstände der Untersuchungen sollten individuell durch das Transplantationszentrum festgelegt werden, jedoch sollte eine Duplex–Sonographie mindestens einmal jährlich und ggf. engmaschiger im ersten Jahr erfolgen.**

*Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Nach orthotoper Lebertransplantation können in verschiedenen Zeitintervallen nach Transplantation unterschiedliche Gefäßkomplikationen auftreten. An der A. hepatica können thrombotische Ereignisse auftreten. An der anastomosierten Pfortader treten Pfortaderstenosen, (nicht) okkludierende Thrombosen oder Flussumkehr auf. An der V. cava inferior kann es (infra- oder suprahepatisch) zu Anastomosenstenosen oder (nicht) okklusiven Stenosen kommen. Zusätzlich können in den Lebervenen Stenosen oder Thrombosen entstehen. Eine zeitnahe Diagnose ist zur Vermeidung weiterer Komplikationen essentiell.

Belastbare systematische Studien zum optimalen Intervall der post-LT Kontrollen liegen nicht vor. Daher sollte individuell, insbesondere in Abhängigkeit von Art der Anastomose, operativen Besonderheiten bzw. Komplikationen entschieden werden, wie häufig bildgebende Kontrollen nötig sind.

Thrombosen der A. hepatica (HAT) sind vor allem initial nach Transplantation ein Problem <sup>1144</sup>, können aber auch jederzeit danach noch auftreten. Basierend auf der zeitlichen Verteilung dieser verschiedenen vaskulären Komplikationen soll daher insbesondere in den ersten 3 Monaten nach Transplantation eine regelmäßige Überwachung gewährleistet sein <sup>1145</sup>.

Auch nach den ersten 3 Monaten können noch vaskuläre Komplikationen nach Lebertransplantationen neu auftreten. Die Studie von Abbasoglu et al. <sup>1146</sup> kam bei der Nachuntersuchung von 780 Patienten zum Ergebnis, dass der Median für das Auftreten von Stenosen bei 100 Tagen lag. Systematische Arbeiten für die optimalen Zeitintervalle nach Transplantation liegen dabei nicht vor <sup>1147</sup>.

*Welche Bildgebung sollte bei klinischem oder laborchemischem Verdacht auf eine Transplantatdysfunktion erfolgen?*

#### **Empfehlung 8.8.**

**Bei klinischem und laborchemischem Verdacht auf Komplikationen (z.B. erhöhte Aminotransferasen, alkalische Phosphatase, Bilirubin) soll zum Ausschluss von Gefäßstenosen, Thrombosen, oder Gallengangskomplikationen unverzüglich eine Bildgebung der Leber sowie der Lebergefäße und des Gallengangs systems durchgeführt werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Initial sollte ein Ultraschall mit Duplexsonographie erfolgen. Bei unklarem Befund sollte eine weiterführende Diagnostik (biphasisches KM-CT, MRT mit KM, MRCP, ggf. ERC) erfolgen.**

*Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Der diagnostische Algorithmus bei einer Transplantatdysfunktion im Langzeitverlauf entspricht prinzipiell dem im perioperativen Verlauf. Dies ist in Kapitel 7 im Detail ausgeführt. Insbesondere im ambulanten Bereich im Langzeitverlauf stellt der Ultraschall mit Doppler-Ultraschall zunächst die am wenigsten invasiven und schnell verfügbaren Techniken dar <sup>1145</sup>. Bei unklarem Befund sollte das aus anderen medizinischen Bereichen bewährte Schema der weiteren Bildgebung, je nach Expertise und

Verfügbarkeit meist zunächst die Computertomographie <sup>1148</sup> gefolgt von MRT und/oder MRCP durchgeführt werden. Als weitere etablierte Diagnostik stellt das biphasische Kontrastmittel-CT mit Darstellung der portalvenösen und arteriellen Phase ein sehr stabiles und minimal invasives diagnostisches Verfahren dar, das mit hoher Sensitivität und Spezifität Stenosen und Thrombosen detektiert <sup>1148-1150</sup>. Weiterhin steht die MRT ggf. mit MRCP zur Darstellung der Gallengänge zur Verfügung <sup>923, 1151</sup>. Eine ERC sollte in der Regel für eine therapeutische Intervention reserviert bleiben.

*Welche Besonderheiten sollten bei der Ernährung und im häuslichen Umfeld beachtet werden?*

#### **Empfehlung 8.9.**

**Zur Beratung von Patienten und Angehörigen bezüglich der Reduktion von Infektionsrisiken im häuslichen Umfeld (Lebensmittel, Schimmelpilzinfektionen, Infektionserkrankungen von Haushaltsmitgliedern, Tierkontakte) sollten die Hinweise aus den Empfehlungen der KRINKO genutzt werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Eine qualifizierte Ernährungsberatung sollte regelmäßig durchgeführt werden.**

*Empfehlung, Konsens*

**Eine keimarme Ernährung kann empfohlen werden.**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

**Auf Grapefruit und Johanniskraut soll aufgrund von Interaktionen mit Immunsuppressiva verzichtet werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Allgemeine Hinweise zur Nahrungsmittelhygiene sollten beachtet werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Nikotinabstinenz soll empfohlen werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Minimierung des Alkoholkonsums soll generell empfohlen werden. Bei Patienten mit alkohol-assoziiertes Zirrhose als zugrunde liegende Lebererkrankung soll Alkoholabstinenz empfohlen.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Zur individuellen Beratung kann die Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (RKI) „Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten“ Abschnitt 5 „Infektionsrisiken im häuslichen Umfeld“ herangezogen werden <sup>1152</sup>. Diese dienen insbesondere dazu, Patienten und enge Kontaktpersonen zur Erkennung von Hygienerisiken im Haushalt zu befähigen.

Des Weiteren ist eine frühzeitige Schulung der lebertransplantierten Patienten betreff Ernährung zu empfehlen, um nahrungsmittelinduzierte Infektionen, Interaktion von Nahrungsmitteln mit CNI oder mTOR-Inhibitoren sowie das Auftreten von metabolischen Komplikationen zu reduzieren.

Obgleich es keine gesicherten Untersuchungen hierfür in der Literatur gibt, ist anzunehmen, dass bei immunsupprimierten Patienten lebensmittelinduzierte Infektion häufiger auftreten und dann zu schwereren Komplikationen führen. Generelle Empfehlungen zur „keimarmen Ernährung“ sowie Hygienemaßnahmen bei immunsupprimierten Patienten sind in Anlehnung an die Empfehlung des RKI und den Leitlinien der Fachgesellschaft für hämatologische und onkologische Erkrankungen zusammengefasst <sup>1153</sup>. Der Genuss von rohen bzw. ungenügend gekochten Eiern, Fleisch und Fisch sowie Rohmilchprodukte kann zu lebensmittelassoziierten Infektionen mit z.B. Salmonellen, Campylobacter, Shigellen, Yersinien, Lamblien und auch opportunistischen Krankheitserregern wie *Listeria monocytogenes*, Vancomycin-resistenten Enterokokken, *Toxoplasma gondii* und Fadenpilzen führen.

Der Genuss von mit Edelschimmel hergestellten Lebensmitteln (Schimmelkäse, Kefir) scheint unkritisch. Auch eine Aspergilluskontamination durch Nüsse oder Gewürze ist von untergeordneter Relevanz. Dagegen sollten Patienten auf das Risiko von akuter Nahrungsmittelintoxikation durch *Staphylococcus aureus* Infektion bei Konsum von nicht mehr ganz frischen Lebensmitteln hingewiesen werden. Im Allgemeinen lassen sich Speisen mit ungekochten, ungeschälten Gemüse, Obst und Salat zu Hause sicher frisch zubereiten, während der Genuss in Restaurants, Kantinen und an Salatbars eher kritisch zu sehen ist <sup>1153</sup>. Desweiteren sollte aufgrund des Risikos für eine Infektion mit dem Hepatitis-E-Virus auf das Risiko des Konsums von ungenügend gegartem Wild- und Schweinefleisch bzw. geräucherten Wurstprodukten hingewiesen werden. Zur Prophylaxe einer Hepatitis-A-Virus-Infektion empfiehlt sich ggf. eine Impfung. Vor Reisen in Ländern mit niedrigerem Hygienestandard ist es empfehlenswert, Patienten zu schulen, dass ausschließlich gut gekochte und geschälte Lebensmittel am besten aus eigener Herstellung gegessen werden sowie Wasser nur aus Flaschen konsumiert wird. Zusätzlich empfiehlt es sich, den Patienten Rifaximin als „Standby Medikation“ bei Reisediarrhoen zu rezeptieren.

Weiterhin muss Berücksichtigung finden, dass zahlreiche Lebensmittel mit dem Abbau von CNI und mTOR-Inhibitoren interagieren und zu relevanten Schwankungen in der Bioverfügbarkeit führen können, wie oben bereits näher ausgeführt. Besonders relevant ist Grapefruit, welche als Inhibitor von CYP 3A4 zu höherer CNI Exposition führt und Johanneskraut, welches den gegenteiligen Effekt hat.

Als metabolische Folge des operativen Traumas im Rahmen der Transplantation kommt es zu einem erheblichen Verlust an Gesamtkörpereiwweiß. Dieser Verlust betrifft hauptsächlich die Skelettmuskulatur und konnte auch in den 12 Monaten nach LT nicht wieder aufgefüllt werden <sup>1154</sup>. Auf funktioneller Ebene ist die Glukoseaufnahme und -metabolisierung in der Skelettmuskulatur bei Patienten nach LT noch längerfristig beeinträchtigt <sup>1155</sup>. Eine weitere Studie zeigte, dass es nach LT zu einem Verlust an Körperzellmasse kommt, der auch 24 Monate nach LT noch nicht ausgeglichen ist bei gleichzeitig jedoch zunehmender Fettmasse <sup>1156</sup>. Nach erfolgreicher Transplantation sollte der prolongierten und oft inkompletten metabolischen Restitution von Eiweißstatus und Sarkopenie Rechnung getragen

werden durch eine frühe kombinierte ernährungs- und sportmedizinische Rehabilitation mit dem Ziel einer zügigen und nachhaltigen Erholung von Eiweißstatus und Muskelfunktion <sup>1157</sup>.

Zusätzlich sollten transplantierte Patienten, insbesondere im Alter über 50 Jahren auf das Risiko metabolischer Komplikationen wie Adipositas, Diabetes mellitus, Hyperurikämie, Hyperlipidämie bereits initial nach Transplantation hingewiesen werden, um die Ernährung entsprechend des individuellen Risikos zu steuern. Auf Nikotinkonsum soll verzichtet werden, da Nikotin das Risiko für *de novo*-Malignome ebenso wie das kardiovaskuläre Risikoprofil unter Immunsuppressiva deutlich erhöht.

#### *Welchen Stellenwert haben Protokollbiopsien?*

##### **Empfehlung 8.10.**

**Protokollbiopsien können mit dem Ziel der Individualisierung des immunsuppressiven Managements erfolgen.**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

##### **Kommentar:**

Die Rationale für die Überwachung des Lebertransplantats mittels Leberbiopsien besteht in der Identifikation histologischer Veränderungen des Transplantats und einer möglichen individuellen Anpassung der immunsuppressiven Therapie. Ein Nachteil von Protokollbiopsien sind mögliche Komplikationen der invasiven Probengewinnung, wobei schwerwiegende Komplikationen auch in großen Kohortenstudien sehr selten sind <sup>1158-1160</sup>. Bisher liegen die meisten Daten zum möglichen Nutzen einer Protokollbiopsie nach Lebertransplantation bei pädiatrischen Patienten vor. Hierbei konnten in der Mehrzahl der Patienten bereits ein Jahr nach Lebertransplantation signifikante histologische Veränderungen trotz normwertiger Leberfunktion und unauffälligen biochemischen Serummarkern nachgewiesen werden <sup>1161</sup>. Die klinische Bedeutung dieser histologischen Veränderungen ist ungewiss. Obwohl viele pädiatrische Zentren regelmäßige Leberbiopsien nach Lebertransplantation durchführen, haben sich bisher kaum nützliche Anwendungen für die Anpassung der Therapie ergeben. Ein Zentrum steigerte die Immunsuppression in Abhängigkeit des Ausmaßes der Hepatitis und Fibrose nach Lebertransplantation, wodurch eine Reduktion der Hepatitis 5 Jahre nach Lebertransplantation erreicht werden konnte. Der Einfluss auf die Fibrose war allerdings geringer <sup>1162</sup>. Die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf erwachsene Patienten ist unklar. Im Gegensatz zu erwachsenen Patienten spielt bei pädiatrischen Patienten die Rekurrenz der Grunderkrankung in der Transplantatleber nur eine untergeordnete Rolle <sup>1163, 1164</sup>. Die häufigsten histologischen Veränderungen, die in pädiatrischen Patienten auch in seriellen histologischen Studien nachgewiesen werden konnten, sind Zeichen einer idiopathischen Posttransplantations-Hepatitis <sup>1165-1167</sup>. Darüber hinaus zeigen sich noch häufig Zeichen der Fettleberhepatitis und biliäre Veränderungen, z.B. dukuläre Reaktionen. Die Häufigkeit und der Schweregrad dieser chronischen Hepatitis nehmen im Laufe der Zeit zu, wobei etwa die Hälfte der Patienten mit diesen inflammatorischen Veränderungen nach zehn Jahren eine Brückenfibrose oder Zirrhose entwickelt haben. Mehrere Studien in pädiatrischen Patienten konnten eine signifikante Assoziation dieser inflammatorischen Veränderungen und einer zunehmenden Fibrosierung der Transplantatleber nachweisen. Es bestehen einige Hinweise, dass

diese Inflammation durch eine verstärkte Immunsuppression vermindert werden kann und damit möglicherweise eine Fibrose verhindert werden kann. Andere Studien konnten weitere Ursachen einer Transplantatfibrose unabhängig von einer Hepatitis oder der immunsuppressiven Therapie nachweisen. Hierbei konnten insbesondere Risikofaktoren für ischämische biliäre Komplikationen (z.B. lange kalte Ischämiezeit) als Ursache identifiziert werden <sup>1167, 1168</sup>. Bei Erwachsenen konnte die Infektion mit dem Hepatitis-E-Virus als weitere Ursache für eine chronische Hepatitis des Lebertransplantats mit fortschreitender Fibrose nachgewiesen werden <sup>1169</sup>.

Für erwachsene Patienten liegen einige retrospektive Analysen einzelner Transplantationszentren vor, die Protokollbiopsien zu unterschiedlichen Zeitpunkten untersucht haben. Eine Studie untersuchte Protokollbiopsien, welche 10 Jahre nach Lebertransplantation bei 143 Patienten gewonnen wurde, die zwischen den Jahren 1985 bis 1990 transplantiert worden waren. Hierbei konnten in 80% der Fälle histologische Auffälligkeiten nachgewiesen werden. Auch hier hatten die Blutwerte keinen Anhalt für eine Schädigung der Transplantatleber angezeigt. In 24% der Patienten fanden sich zehn Jahre nach Transplantation Zeichen einer chronischen Rejektion. In 49% der Fälle konnte eine teils deutliche Ductopenie nachgewiesen werden. In der Mehrzahl der Fälle hatte der Fibrosegrad im Laufe der Zeit zugenommen. Die Autoren schlussfolgern, dass aufgrund der hohen Prävalenz histologischer Veränderungen auch späte Protokollbiopsien gerechtfertigt sein können, um eine Therapieanpassung vorzunehmen und eine nicht-lineare Fibroseprogression besser detektieren zu können. Allerdings waren in dieser Studie etwa ein Drittel der Patienten mit chronischer Virushepatitis eingeschlossen worden, für die zu diesem Zeitpunkt nur eingeschränkte Therapieoptionen für die Grunderkrankungen zur Verfügung standen. In diesen Patienten mag die chronische Virusinfektion eine wesentliche Ursache der Fibrosierung nach Lebertransplantation gewesen sein <sup>1170</sup>.

In einer weiteren Studie wurden Protokollbiopsien 10, 15 und 20 Jahre nach Lebertransplantation in 91 Patienten analysiert und mit 56 lebertransplantierten Patienten ohne entsprechende Biopsien verglichen. Es zeigten sich histologische Auffälligkeiten in über 90 % der Lebertransplantate nach 20 Jahren. Diese Veränderungen konnten durch Laborwerte und nicht-invasive Verfahren nur unzuverlässig nachgewiesen werden. Aufgrund der Leberhistologie wurde häufiger eine Steigerung der Immunsuppression veranlasst im Vergleich zu Patienten ohne eine Leberhistologie (15/91 vs. 2/56,  $p = 0.017$ ). Dagegen erfolgte seltener eine Reduktion der immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit Protokollbiopsien im Vergleich zu Patienten, die nur mittels Laborwerten und nicht-invasiver Verfahren überwacht wurden (14/91 vs. 20/56,  $p = 0.008$ ) <sup>1171</sup>.

In einer retrospektiven Studie wurden 187 lebertransplantierte Patienten untersucht, die Protokollbiopsien zwischen den Jahren 2000 bis 2006 erhalten hatten. Die Patienten hatten zum Zeitpunkt der Biopsie normwertige Blutwerte. Nur bei 24 % der Patienten fanden sich keine oder nur unbedeutende histologischen Auffälligkeiten. In den übrigen Patienten fanden sich teils deutliche histologische Veränderungen des Lebertransplantats, wobei eine idiopathische chronische Hepatitis (33%) der häufigste Befund war. Die Ergebnisse der Protokollbiopsien führten zu einer Anpassung oder Umstellung der Immunsuppression bei 76 (40,6%) Patienten <sup>1172</sup>.

Eine Studie mit Protokollbiopsien in den ersten fünf Jahren nach Lebertransplantation in 254 Patienten verglich Patienten mit HCV mit nicht-HCV Patienten. Das Ausmaß histologischer Veränderungen nahm während der ersten fünf Jahre zu und war bei HCV-Patienten signifikant schwerwiegender im Vergleich zu Nicht-HCV-Patienten <sup>1173</sup>.

In einer retrospektiven Studie mit 496 Leberbiopsien bei 312 Patienten wurden 108 Protokollbiopsien entnommen. Eine Therapieanpassung aufgrund histologischer Befunde in diesen Biopsien erfolgte nur bei 14% der Patienten im Vergleich zu 52% der Patienten, die eine Leberbiopsie aufgrund einer vermuteten Abstoßung erhielten. Der Einfluss auf Transplantat- oder Empfängerüberleben wurde in dieser Studie nicht untersucht <sup>1160</sup>.

In einer jüngst veröffentlichten Untersuchung bei 211 erwachsenen Lebertransplantatempfängern wurde die Immunsuppression nach Ergebnis einer Protokollbiopsie nach dem ersten postoperativen Jahr modifiziert. Dabei wurde insgesamt die Immunsuppression bei 69 Patienten reduziert. Dies führte nicht zu einer erhöhten Abstoßungsrate und war mit einer Verbesserung der Nierenfunktion assoziiert <sup>1174</sup>.

Zusammenfassend bestehen somit gute Anhaltspunkte, dass Protokollbiopsien geeignet sind histologische Veränderungen auch bei normwertigen Leberfunktionswerten zu identifizieren, welche zu einer Fibrose oder Zirrhose des Lebertransplantats führen können. Eine unauffällige Leberhistologie mag hingegen eine wichtige Entscheidungshilfe für eine Reduktion der immunsuppressiven Therapie sein <sup>1175</sup>. Hierdurch könnten langfristige Komplikationen der Immunsuppressiva (z.B. Beeinträchtigung der Nierenfunktion) vermieden werden. Der klinische Nutzen einer durch Protokollbiopsien adaptierten Immunsuppression nach Lebertransplantation muss jedoch in randomisierten kontrollierten Studien verifiziert werden.

#### *Welchen Stellenwert hat die transiente Elastographie als nicht-invasive Maßnahme?*

#### **Empfehlung 8.11.**

**Die transiente Elastographie kann als ergänzende Untersuchung zur Evaluation des Transplantats herangezogen werden.**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Für einen routinemäßigen Einsatz der transienten Elastographie im Verlauf nach Lebertransplantation besteht derzeit keine sichere Evidenz. Die transiente Elastographie (TE, Fibroscan) ist eine einfache und nicht-invasive Methode zur Bestimmung des Fibrosegrades der Leber. Die Progression der Fibrose bis hin zur Re-Zirrhose in der Transplantatleber ist der Hauptgrund für einen Organverlust, weshalb eine möglichst frühe Diagnose wünschenswert ist. Neben zahlreichen Untersuchungen bei Patienten mit viraler Lebererkrankung wurde der Fibroscan auch bei lebertransplantierten Patienten evaluiert. Ein erhöhter BMI kann die Validität des Tests negativ beeinflussen und kann bei adipösen Patienten eine Limitation darstellen <sup>1176</sup>. Mehrere monozentrische Studien mit synchronen Leberbiopsien und TE

Messungen konnten eine gute Korrelation des Fibrosegrades nachweisen, sowohl für Patienten mit viraler, als auch nicht-viraler Leberzirrhose. Die Leberbiopsie und die TE waren serologischen Markern hinsichtlich der Detektion einer schweren Fibrose oder Re-Zirrhose in der Transplantatleber überlegen. Während alle Studien den möglichen Nutzen der TE für den Nachweis einer schwerwiegenden Fibrose in der Transplantatleber hervorheben, wird die Frage, ob die TE eine Leberbiopsie ersetzen kann, unterschiedlich bewertet <sup>1177-1179</sup>. Diese Ergebnisse konnten bereits auch in einzelnen prospektiven monozentrischen Studien verifiziert werden. In Abhängigkeit der Ätiologie der zugrundeliegenden Lebererkrankungen konnten unterschiedliche Grenzwerte für die TE definiert werden, die zuverlässig eine fortgeschrittene Fibrose sowohl bei viralen, als auch nicht-viralen lebertransplantierten Patienten anzeigt <sup>1180</sup>. Eine andere Arbeitsgruppe untersuchte TE Messungen, die parallel zu Leberbiopsien in lebertransplantierten Patienten mit nicht-viraler Lebererkrankung durchgeführt worden waren. Sie konnte Grenzwerte für die TE definieren, die mit hoher Sensitivität und Spezifität das Vorliegen einer schwerwiegenden Schädigung des Lebertransplantats vorhersagen können <sup>1181</sup>. Hierdurch könnten Patienten identifiziert werden, die einer weiterführenden Abklärung mittels Leberbiopsie bedürfen. Auch das Ausmaß der Steatose nach Lebertransplantation wurde mittels TE untersucht, allerdings bisher nur mit serologischen Fibrosemarkern korreliert <sup>1182</sup>. Die TE wurde auch in Bezug auf eine akute Rejektion nach Lebertransplantation in mehreren monozentrischen Studien retrospektiv <sup>1183</sup> und in einer monozentrischen Studie auch prospektiv evaluiert. Patienten mit einer histologisch gesicherten Abstoßung wurden mit lebertransplantierten Patienten ohne Abstoßung verglichen. Leberbiopsie und TE wurden in allen Patienten durchgeführt. Patienten mit einer milden Abstoßung hatten eine signifikant geringere Lebersteifigkeit im Vergleich zu Patienten mit moderater oder schwerer Abstoßung. Die Lebersteifigkeit nahm unter der Rejektionstherapie kontinuierlich ab. Die TE erlaubte hierbei eine gute Unterscheidung zwischen einer milden oder moderaten/ schweren Abstoßungsreaktion (AUC 0.924) <sup>1184</sup>.

Die bisher vorliegenden Daten erlauben keine eindeutige Empfehlung für den regelmäßigen Einsatz der TE zur Überwachung von lebertransplantierten Patienten. Die Datenlage rechtfertigt aber die TE als nicht-invasive Methode zur erweiterten Überwachung des Lebertransplantats. Als ergänzende Untersuchung kann die TE daher zur Evaluation des Lebertransplantats herangezogen werden.

## 8.2 Tumorscreening

*Wie häufig und auf welche Weise sollte das Tumorscreening erfolgen?*

### **Empfehlung 8.12.**

**Die Art und Intervalle zur Durchführung von Tumorscreening-Untersuchungen nach Lebertransplantation sollen in Abhängigkeit vorhandener Risikofaktoren und Grunderkrankungen erfolgen.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

### **Kommentar:**



*De novo* Malignome stellen die häufigste Todesursache im Langzeitverlauf mehr als 5 Jahre nach Lebertransplantation dar <sup>1185</sup>. Die kumulative Inzidenz von Tumoren liegt bei 35% nach 15 Jahren im Vergleich zu 9% in einer nicht transplantierten Population <sup>1186</sup>. Beobachtungsstudien haben ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko für solide Tumore und ein 30-fach erhöhtes Risikos für nicht melanozytäre Hauttumore bei Lebertransplantierten im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung gezeigt <sup>1187</sup>. In einer asiatischen Registeranalyse von über 89.000 lebertransplantierten Patienten lag das Risiko für die Entwicklung non Nicht-Haut Malignomen sogar 11-fach höher als in der Normalbevölkerung. Dabei unterschied sich das relative Risiko für unterschiedliche Tumore erheblich.

Das Risiko für das Auftreten von Malignomen steigt generell mit der Länge des Follow-ups *post transplantationem* und liegt in Studien zwischen 19% und 34 % nach 10 bis 15 Jahren. Das standardisierte Inzidenzverhältnis, also die Malignominzidenz bei Lebertransplantierten im Verhältnis zur Inzidenz in der Normalbevölkerung, ist in Tabelle 8.2 angegeben <sup>1188</sup>. Ursachen der erhöhten Inzidenz von Malignomen sind einerseits die direkte Reduktion der Immunantwort durch Immunsuppressiva ebenso wie das häufigere Auftreten von viralen Infekten mit onkogenem Potential (EBV, HPV, HHV6/HHV8). Am häufigsten treten nicht-melanozytäre Hauttumore und PTLDs auf <sup>1187, 1188</sup>. Risikofaktoren für das Auftreten von Hauttumoren sind Alter über 40 Jahre, männliches Geschlecht, heller Hauttyp, Sonnenexposition sowie Nikotinkonsum und früherer Alkoholabusus. Dagegen treten PTLD am häufigsten bei EBV-negativen Patienten und bei Erwachsenen im Alter von über 50 Jahren auf. Patienten mit anamnestischem Alkoholabusus und Nikotinkonsum haben ein besonders hohes Risiko für Tumore des oberen Gastrointestinaltrakts, des HNO-Bereichs sowie für Bronchialkarzinome. Des weiteren besteht für Patienten mit PSC mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) ein besonders hohes Risiko für ein kolorektales Karzinom <sup>1188-1190</sup>.

**Tabelle 8.2. Standardisiertes Inzidenzverhältnis von *de novo*-Malignomen solider Organe oder hämatologischer Genese bei erwachsenen lebertransplantierten Patienten ohne Berücksichtigung von Hauttumoren.**

	<b>Standardisiertes Inzidenzverhältnis</b>	<b>95%-Konfidenzintervall</b>
PTLD/Lymphom	52,90	49,69 - 56,12
Leukämie	5,16	3,82 - 6,50
Kaposi-Sarkom	53,35	32,29 - 83,11
Hirntumoren	11,59	8,77 - 14,41
Nierenzellkarzinom	8,71	7,16 - 10,26
Uteruskarzinom	1,89	1,35 - 2,56

Ovarialkarzinom	3,05	2,11 - 4,27
Hodenkarzinom	1,46	0,58 - 3,00
Ösophaguskarzinom	22,69	27,16 - 18,22
Magenkarzinom	10,90	8,25 - 13,55
Dünndarmkarzinom	14,44	9,52 - 20,97
Pankreaskarzinom	12,08	9,99 - 14,17
Larynxkarzinom	19,29	14,67 - 23,92
Kopf-/Halstumore	61,59	52,33 - 70,85
Schilddrüsenkarzinom	4,09	2,96 - 5,51
Harnblasenkarzinom	5,80	4,71 - 6,89
Mammakarzinom	4,00	3,49 - 4,51
Prostatakarzinom	2,34	2,09 - 2,60
Kolorektales Karzinom	7,61	6,77 - 8,45
Bronchialkarzinom	13,77	12,83 - 14,71
<b>Gesamt</b>	<b>11,55</b>	<b>11,23 - 11,88</b>

Quelle: Zhou J et al. <sup>1188</sup>

Das Auftreten eines *de novo*-Malignoms nach Lebertransplantation hat einen deutlichen Einfluss auf die Überlebensprognose, und die Prognose ist in der Regel schlechter als in der Allgemeinbevölkerung <sup>1191</sup>. Eine eventuell erforderliche Anpassung der Immunsuppression beim Auftreten eines *de novo* Malignoms wird in Kapitel 6 diskutiert.

Trotz des eindeutig erhöhten Risikos für maligne Tumore nach Lebertransplantation gibt es bisher aber keine validen Daten, und damit auch keine Empfehlungen für eine generelles engmaschigeres Screening als in der Normalbevölkerung. Die Basis der Empfehlung ist die Einhaltung sämtlicher empfohlener Tumorscreening Untersuchungen, regelmäßige Nutzung von Sonnenschutzcreme mit hohem Lichtschutzfaktor sowie Verzicht auf Nikotin und Alkohol. Unter sorgsamer Beachtung der individuellen Risikofaktoren - wie oben diskutiert - sollten aber ggf. zusätzliche Screening-Untersuchungen erfolgen, wie in Tab. 8.3 aufgeführt.

**Tab. 8.3: Empfohlenes Tumorscreening bei Lebertransplantatempfängern. Starker Konsens**

<b>Tumor-screening</b>	<b>Indikation</b>	<b>Art der Vorsorge</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Kommentar</b>
<b>Hautkrebs</b>	Alle LT Empfänger > 1 Jahr post LT	Screening durch ausgebildeten Hausarzt oder Dermatologen	Alle 6-12 Monate	Empfehlung zur Nutzung von Sonnencremes mit hohem Lichtschutz-faktor  Kopfbedeckung, ggf. Kleidung
<b>GynäkologischeVorsorge</b>	Alle weibl. LT Empfänger > 18 Jahre	Cervix Inspektion und Abstrich mit HPV Testung	Jährlich  je nach HPV Status Häufigkeit anzupassen	HPV Impfung diskutieren
<b>Mammakarzinom</b>	Alle weiblichen LT Empfänger > 30 Jahre	Abtasten der Brust und Anleitung zur Eigenuntersuchung (ab 30 Jahren)  Sonographie (ca. ab 40 Jahren)  Mammographie (ab ca. 40 Jahren)	Jährlich  Mammographie ggf. nur alle 2 Jahre	Berücksichtigung der Familien-anamnese  Ggf. Testung auf BRCA Mutationen
<b>Urologische Vorsorge</b>	Alle männlichen LT Empfänger > 45 Jahre	Urologische Untersuchung  Urinstix  PSA  Rektale Untersuchung  Sonographie der Prostata	jährlich	

<b>Kolonkarzinom</b>	Alle LT Empfänger  > 50 Jahre  Alle LT Empfänger mit CED	Vorsorgekoloskopie	Alle 5 Jahre  Bei CED jährlich	Berücksichtigung der Familienanamnese
<b>Tumore des Oropharynx</b>	Individuell bei Patienten mit Alkohol und Nikotinabusus	HNO-Vorstellung	jährlich	
<b>Ösophagus-/Magenkarzinom</b>	Individuell bei Patienten mit Alkohol und Nikotinabusus	ÖGD	jährlich	

Grundsätzlich sollte Art und Häufigkeit des Screenings individuell je nach vorliegenden Risikofaktoren angepasst werden. Abkürzungen: CED: chronisch entzündliche Darmerkrankung; ÖGD: Ösophagogastroduodenoskopie

### 8.3 Diagnostik und Therapie von Langzeitfolgen der Immunsuppression

*Wie sollte die Diagnostik und Therapie von Langzeitfolgen der Immunsuppression erfolgen?*

#### 8.3.1 Niereninsuffizienz im Langzeitverlauf nach Lebertransplantation

##### **Empfehlung 8.13.**

**Die Nierenfunktion soll in regelmäßigen Abständen durch die Bestimmung des Serum-Kreatinins, sowie einer schätzungsweisen Berechnung der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) z.B. mittels Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) – Formel überprüft werden. Zusätzlich sollte die Messung der Albumin/Kreatinin-Ratio aus dem Spontanharn zumindest einmal jährlich durchgeführt werden.**

*Starke Empfehlung/Empfehlung, starker Konsens*

**Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte eine Reduktion der CNI durchgeführt werden. Eine Umstellung auf eine CNI-freie Immunsuppression kann erfolgen.**

*Empfehlung/Empfehlung offen, starker Konsens*

**Auf eine optimale Einstellung von Blutdruck und Blutzucker soll geachtet werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Bei Patienten mit dialysepflichtiger chronischer Niereninsuffizienz sollte eine Nierentransplantation erwogen werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Die Mehrheit der Patienten nach Lebertransplantation sind von einer akuten oder chronischen Niereninsuffizienz betroffen. Seit Einführung der MELD-basierten Organallokation hat die Prävalenz der Niereninsuffizienz insgesamt noch zugenommen <sup>1192</sup>. In bis zu 78% der Patienten kommt es postoperativ zum Auftreten einer akuten Niereninsuffizienz, welche mit einer erhöhten Letalität, sowie einem erhöhten Risiko für eine terminale Niereninsuffizienz einhergeht <sup>1193-1195</sup>. Im Langzeit-Verlauf nach Lebertransplantation entwickeln bis zu 85% der Patienten eine chronische Niereninsuffizienz in Abhängigkeit der Definition für Niereninsuffizienz, sowie der Länge des Beobachtungszeitraums <sup>1196, 1197</sup>. Das kumulative Risiko einer fortgeschrittenen dialyse-pflichtigen Niereninsuffizienz oder Nierentransplantation liegt zwischen 5% und 8% innerhalb der ersten 10 Jahre nach Transplantation <sup>1198, 1199</sup>. Mit einer chronischen Niereninsuffizienz mit einer gemessenen glomerulären Filtrationsrate (GFR) <30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ist zudem ein signifikant erhöhtes Letalitätsrisiko vergesellschaftet <sup>1196</sup>.

Das Auftreten einer chronischen Niereninsuffizienz nach Lebertransplantation ist zumeist multifaktoriell. Zu den Risikofaktoren zählen eine vorbestehende Nierenerkrankung, peri-operative akute Nierenschädigung, Calcineurin-Inhibitor-basierte Immunsuppression, arterielle Hypertonie, Diabetes, Atherosklerose, sowie Nicht-Alkoholische Steatohepatitis (NASH) <sup>1198, 1200-1203</sup>. Daher ist es erforderlich, regelmäßig nach entsprechenden Risikofaktoren, wie z.B. arterielle Hypertonie und Diabetes, zu screenen und diese zeitnah zu therapieren (siehe auch Kapitel Kardiovaskulär und Diabetes).

Zur Detektion und Surveillance einer chronischen Niereninsuffizienz nach Lebertransplantation sollte neben regelmäßigen Bestimmungen des Serum-Kreatinins (S-Krea) zusätzlich eine Schätzung der Glomerulären Filtrationsrate (eGFR), z.B. mittels der Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) - Formel, oder Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) - Formel durchgeführt werden <sup>923, 1196, 1202, 1204</sup>. Eine mögliche Proteinurie sollte durch die Messung der Protein-/ oder auch Albumin/Kreatinin Ratio aus Spontanharn zumindest einmal jährlich erfasst werden, <sup>1205, 1206</sup> bei Patienten unter mTOR-Inhibitoren ggf. häufiger. Bei Patienten mit arterieller Hypertonie und/oder Diabetes mellitus sollte zur Früherkennung einer Nierenbeteiligung stets eine Albumin/Kreatinin-Ratio bestimmt werden, welche eine noch höhere Sensitivität als die Protein/Kreatinin-Ratio aufweist <sup>1206</sup>.

Um eine Entstehung bzw. Aggravierung einer bestehenden chronischen Niereninsuffizienz zu vermeiden, sollte neben der Therapie bekannter obengenannter kardiovaskulärer Risikofaktoren, eine Anpassung der Immunsuppression erwogen werden <sup>1207</sup>. Wie in Kapitel 6 ausgeführt, kann präventiv bei *de novo* transplantierten Patienten ein nephroprotektives immunsuppressives Therapieschema eingesetzt werden. Sowohl durch Induktionstherapie mit Anti-Thymozyten-Globulin oder Anti-IL-2-Rezeptor-Antagonisten (wie Basiliximab oder Daclizumab) mit verzögertem Einsatz von Calcineurin-Inhibitoren <sup>894, 1208, 1209</sup> wie auch durch eine niedrig dosierte CNI im Rahmen einer Dualtherapie mit

Everolimus<sup>911, 913, 914, 1210, 1211</sup>, Mycophenolsäure (MPA)/Mycophenolat-Mofetil (MMF)<sup>918, 1212</sup> oder auch Azathioprin<sup>892</sup> konnte in Studien eine Verbesserung der Nierenfunktion gegenüber dem frühzeitigen und hochdosierten Einsatz von Calcineurininhibitoren erzielt werden.

Auch im Langzeitverlauf kann eine Umstellung auf eine niedrig dosierte oder CNI-freie Immunsuppression erfolgen. Allerdings zeigen Studien einen geringeren Benefit je später die Umstellung erfolgt und je mehr Kofaktoren die Niereninsuffizienz verursachen. Außerdem zeigen einige Studien ein erhöhtes Abstoßungsrisiko nach Absetzen der Calcineurininhibitoren.

So ist die Datenlage zur Konversion von einem CNI auf Sirolimus hinsichtlich der Nierenfunktion kontrovers<sup>917, 1213-1215</sup>. Eine Meta-Analyse aus 2010 kam zu dem Schluss, dass die durch eine Umstellung auf Sirolimus erzielbare Verbesserung der Nierenfunktion nicht signifikant ist<sup>1216</sup>. Auch für eine Konversion von einem Calcineurin-Inhibitor auf Everolimus (+/- MMF) ist im Langzeitverlauf der positive Effekt auf die Nierenfunktion weniger gut belegt<sup>1217, 1218</sup>. Eine MPA/MMF-Monotherapie kann aufgrund signifikant erhöhter Abstoßungsraten generell nicht empfohlen werden<sup>918</sup>. Zusammenfassend sind somit im Langzeitverlauf die potentiellen Vorteile für die Nierenfunktion gegenüber den Risiken für die Transplantatfunktion bei Reduktion oder Absetzen der CNI sorgfältig abzuwägen. Dies sollte stets in Absprache mit dem Transplantationszentrum und nach entsprechender Aufklärung des Patienten über die Risiken der Umstellung erfolgen. Hierbei sollte auch die fehlende Zulassung von Sirolimus für lebertransplantierte Patienten Berücksichtigung finden sowie die Zulassung von Everolimus nur in Kombination mit Tacrolimus und Kortikosteroiden.

Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz, welche eine Nierentransplantation erhalten, profitieren von einer signifikanten Reduktion der Letalität<sup>1219, 1220</sup>, so dass bei lebertransplantierten Patienten mit einer fortgeschrittenen chronischer Niereninsuffizienz eine Nierentransplantation erwogen werden sollte.

### 8.3.2 Kardiovaskuläre Erkrankungen nach Lebertransplantation

#### **Empfehlung 8.14.**

**Um schwerwiegende kardiovaskuläre Komplikationen nach Lebertransplantation zu verhindern, soll eine effiziente und prompte Therapie von modifizierbaren Risikofaktoren in Form von Lebensstiländerung, medikamentösen Therapien und Modifikation der Immunsuppression erfolgen.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Es sollte ein normaler systemischer Blutdruck gemäß der europäischen Bluthochdruckleitlinie angestrebt werden. Als medikamentöse Therapie sollten in erster Linie Calcium-Kanal-Blocker der Dihydropyridin-Klasse, sowie ACE-Hemmer bzw. ATII-Blocker eingesetzt werden. Auch Beta-Blocker und direkte Renin-Antagonisten können eingesetzt werden.**

*Empfehlung/Empfehlung offen, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Nikotinkarenz, eine gesunde, ausgewogene Ernährung, sowie ausreichende Bewegung sollen angestrebt werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Kommentar:**

Patienten nach Lebertransplantation weisen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komorbiditäten, sowie eine damit assoziierte erhöhte Letalität auf <sup>444, 1201, 1221, 1222</sup>. Das 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (CVE) nach Lebertransplantation lag in einer umfassenden Meta-Analyse bei 13,6%. Gleichzeitig war das Risiko für CVEs um 64% größer als in einer nicht-transplantierten Kontrollpopulation <sup>1130</sup>. In einer rezenten europäischen, retrospektiven Kohortenstudie traten nach 5 Jahren in 20% der Patienten CVEs auf <sup>1223</sup>. In einer etwas älteren, US-amerikanischen Studie ergaben sich 13,7% kardiovaskulär bedingte Todesfälle nach 5 Jahren <sup>1190</sup>.

Als Risikofaktoren für das Auftreten von CVEs konnten u.a. Alter, männliches Geschlecht, kardiovaskuläre Erkrankungen vor Transplantation, Rauchen, Diabetes, arterielle Hypertonie, chronische Niereninsuffizienz, Dyslipidämie (erhöhtes small dense low-density lipoprotein (sdLDL)), sowie alkoholische und metabolische Lebererkrankungen identifiziert werden <sup>1190, 1223-1225</sup>.

Zwischen 20% und 82% der Patienten nach Lebertransplantation sind von einer arteriellen Hypertension betroffen <sup>1224, 1226, 1227</sup>. Vor allem Calcineurin-Inhibitor-basierte Immunsuppression, Steroide, chronische Niereninsuffizienz, und Adipositas sind Risikofaktoren hierfür <sup>1130, 1221, 1226</sup>. Der optimale Blutdruck bei Patienten nach Lebertransplantation wurde bis dato nicht untersucht, kann jedoch vermutlich entsprechend der allgemeinen Europäischen Empfehlungen der European Society of Cardiology und der European Society of Hypertension angenommen werden <sup>1228, 1229</sup>. Diese empfehlen einen Ziel-Blutdruck von <140/90 mmHg, bzw. von <130/80 mmHg bei Patienten, die eine weitere Blutdrucksenkung gut tolerieren.

Als erste therapeutische Maßnahme sollte eine individualisierte Lebensstilmodifikation im Sinne einer Gewichtsreduktion, sportlicher Betätigung und ggf. Salzrestriktion im Vordergrund stehen <sup>1228</sup>. Kann der Blutdruck hiermit nicht ausreichend gesenkt werden, oder besteht bereits eine kardiovaskuläre Erkrankung, sollte eine medikamentöse Therapie initiiert werden. Hierfür sollten in erster Linie Calcium-Kanal-Blocker der Dihydropyridin-Klasse (v.a. Amlodipin) eingesetzt werden <sup>1230</sup>. Auch  $\beta$ -Blocker, kombinierte  $\alpha$ - $\beta$ -Blocker (cave: Tacrolimus-Interaktion) können angewandt werden <sup>1230</sup>. Angiotensin-Converting Enzyme (ACE)- Hemmer bzw. Angiotensin II (ATII)- Blocker sollten als Erstlinien-Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus, chronischer Niereninsuffizienz und/oder signifikanter Proteinurie eingesetzt werden <sup>1230</sup>. Allerdings ist v.a. in Kombination mit Tacrolimus das Risiko einer Hyperkaliämie erhöht. Zusätzlich kann der Einsatz von Diuretika erforderlich sein. Zu beachten ist, dass entsprechend epidemiologischer Untersuchungen aus Dänemark unter Hydrochlorothiazid ein erhöhtes Risiko für nicht-melanozytäre Hautmalignome besteht <sup>1231</sup>. Insbesondere bei Risikopatienten sollten daher andere Präparate bevorzugt eingesetzt werden. Des Weiteren kann eine Reduktion der CNI-Dosis bzw. eine Umstellung auf mTOR-Inhibitoren erwogen werden, sowie eine Reduktion oder Absetzen der Steroide durchgeführt werden <sup>1232, 1233</sup>.

Patienten sollten ermutigt werden, regelmäßig eine Selbstmessung des Blutdrucks durchzuführen. Der Blutdruck sollte i.R. der Ambulanzvisiten regelmäßig kontrolliert werden. Im Falle einer arteriellen Hypertonie sollte ein Screening für Hypertensions-mediierte Organschäden durchgeführt werden (Basis-Screening: 12-Kanal-EKG, Protein/Kreatinin- bzw. Albumin/Kreatinin-Ratio im Urin, S-Kreatinin und eGFR, Fundoskopie; Detailliertes Screening: Echokardiographie, Carotis-Vertebralis-Doppler-Sonographie, Abdomen-Sonographie inkl. Doppler-Sonographie der Nierenarterien) <sup>1228, 1229</sup>.

### 8.3.3 Metabolisches Syndrom nach Lebertransplantation

#### 8.3.3.1 Hyperlipidämie

##### **Empfehlung 8.15.**

**Die Messung der Nüchtern-Blutfettwerte Gesamt-Cholesterin, High Density Lipoprotein (HDL), Low Density Lipoprotein (LDL) und Triglyzeride soll zumindest einmal jährlich erfolgen.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Sofern Lebensstilmodifikation und Ernährungsumstellung zur Reduktion einer Hypercholesterinämie nicht den gewünschten Therapieerfolg erbringen, sollte eine Statin-Therapie mit vorzugsweise Pravastatin, Fluvastatin oder alternativ mit niedrig dosiertem Atorvastatin oder Rosuvastatin eingesetzt werden. Sofern hiermit keine ausreichende Kontrolle zu erzielen ist, kann eine Therapieerweiterung mit Ezetimib erfolgen.**

*Empfehlung/Empfehlung offen, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Bei Hypertriglyceridämie können Omega-3-Fettsäuren und Fibrate eingesetzt werden.**

*Empfehlung offen, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Bei therapierefraktärer Hyperlipidämie kann eine Anpassung der Immunsuppression erfolgen.**

*Empfehlung offen, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

##### **Kommentar:**

Dyslipidämie ist ein wichtiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen nach Lebertransplantation und betrifft etwa 40% bis 66% der Patienten <sup>925, 1190</sup>. Kürzlich wurde in einer Beobachtungsstudie gezeigt, dass v.a. auch sdLDL einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse nach Lebertransplantation darstellen und dem herkömmlichen LDL als prädiktiver Faktor überlegen ist <sup>1224</sup>.

Immunsuppressiva wie Calcineurin-Inhibitoren, mTOR-Inhibitoren und Steroide sind neben höherem Alter, Übergewicht bzw. Adipositas, sowie genetischen Faktoren eine Hauptursache für das Auftreten einer Hyperlipidämie nach Lebertransplantation <sup>1234-1236</sup>.

Eindeutige Grenzwerte, ab welchen behandelt werden soll, sind im Lebertransplantations-Setting nicht vorhanden. Es wird auf die aktuellen Richtlinien der European Society of Cardiology verwiesen <sup>1237</sup>. Diese empfehlen als Erstlinientherapie die Gabe von Statinen. Bei Patienten nach Lebertransplantation muss hier allerdings bedacht werden, dass 3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-Coenzym A (HMG-CoA) Reduktase – Inhibitoren via CYP3A4 signifikante Interaktionen mit Calcineurin-Inhibitoren aufweisen, welche mit einem deutlich erhöhten Risiko für Rhabdomyolyse einhergehen <sup>1238, 1239</sup>. Daher sollten



hydrophile Statine wie Pravastatin und Fluvastatin bevorzugt eingesetzt werden, da diese nicht via CYP 3A4 metabolisiert werden <sup>1240</sup>. Atorvastatin (maximal Dosis 10mg/Tag) oder auch Rosuvastatin (maximal 5mg/Tag) können aufgrund der nicht so stark ausgeprägten Interaktion mit CNI und mTOR-Inhibitoren in ggf. reduzierterer Tagesdosis verordnet werden.

Wenn maximal mögliche Statin-Dosen nicht ausreichen, um das gewünschte Behandlungsziel zu erreichen, wird die zusätzliche Gabe von Ezetimib empfohlen. In der Sekundärprophylaxe werden Proproteinkonvertase Subtilisin Kexin Typ 9 (PCSK9) – Inhibitoren zusätzlich zu Statinen und Ezetimib empfohlen, wenn damit das Behandlungsziel nicht erreicht wurde <sup>1237</sup>. Hierzu muss allerdings erwähnt werden, dass sowohl zu Ezetimib als auch zu PCSK9-Inhibitoren derzeit noch keine Daten bei transplantierten Patienten vorliegen.

Zur Behandlung der isolierten Hypertriglyceridämie können zudem Omega-3-Fettsäuren und Fibrate erwogen werden <sup>1237</sup>.

In therapierefraktären Fällen sollte letztlich eine Anpassung der Immunsuppression erwogen werden <sup>923, 1234</sup>. Grundsätzlich kann eine Reduktion der Calcineurininhibitor- bzw. mTOR-Inhibitor Dosis zugunsten des Einsatzes von MMF erwogen werden. Auch die Umstellung von Ciclosporin auf Tacrolimus kann eine Dyslipidämie verbessern <sup>1241, 1242</sup>. Der klinische Benefit einer Umstellung von mTOR-Inhibitoren auf Tacrolimus aufgrund einer Dyslipidämie zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos ist derzeit nicht gesichert <sup>1243</sup>.

### 8.3.3.2 Adipositas/Gewichtskontrolle

#### **Empfehlung 8.16.**

**Patienten mit Übergewicht oder Adipositas sollen eine Diätberatung erhalten und zu regelmäßigem Sport ermutigt werden, am besten im Rahmen medizinischer Gewichtsreduktionsprogramme.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**In Patienten mit morbidem Adipositas (BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>), oder schwerer Adipositas (BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>) und Adipositas-assoziierten Begleiterkrankungen ohne Ansprechen auf Gewichtsreduktionsprogramme kann ein bariatrisch-metabolischer Eingriff erwogen werden.**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Übergewicht und Bewegungsarmut sind nicht nur mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko, sondern auch hepatischen Risiken verbunden <sup>1244-1246</sup>. Transplantierte haben ein erhebliches Risiko für die Entwicklung von Übergewicht, Adipositas, metabolischem Syndrom sowie den damit einhergehenden Komorbiditäten <sup>1247-1253</sup>.

Gewichtszunahme nach Lebertransplantation ist häufig und findet v. a. in den ersten 6 Monaten nach Transplantation statt <sup>1244</sup>. Im Schnitt kommt es zu einer Gewichtszunahme von etwa 4,8 bis 9,5 kg innerhalb von 3 Jahren <sup>1248, 1254</sup>. Nach 3 Jahren sind etwa 31% der Patienten von einer Adipositas (BMI

>30 kg/m<sup>2</sup>) betroffen <sup>1247, 1248</sup>. Risikofaktoren für Gewichtszunahme sind Alter >50 Jahre und chronische Lebererkrankung als Indikation zur Lebertransplantation <sup>1248</sup>. In einer niederländischen Kohortenstudie hatten Patienten, die 12 Monate nach Transplantation adipös waren, ein doppelt so hohes Mortalitätsrisiko wie normalgewichtige <sup>1255</sup>. In der prospektiven Schweizer Kohorte hatten 21% der transplantierten Patienten eine neu aufgetretene Adipositas innerhalb der 6-jährigen Nachbeobachtungszeit und bei 1/3 der Patienten kam es zu einem kardiovaskulären Ereignis. Dabei hatten Patienten mit einer neu aufgetretenen Adipositas ein fast dreifach höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse <sup>1244</sup>. Eine Analyse des US-Transplantationsregisters zeigte an Daten von 61677 transplantierten Patienten, dass höheres Alter, männliches Geschlecht, BMI des Empfängers und eine Sirolimus-basierte Immunsuppression unabhängige Prädiktoren für die Entwicklung eines neuen Diabetes mellitus waren. Dabei war ein neu aufgetretener Diabetes mit einem schlechteren 10-Jahresüberleben verbunden <sup>1256</sup>. Aufgrund der steigenden Prävalenz von MASH bei Patienten auf der Warteliste muss auch mit einer Zunahme an metabolischen Komplikationen in der Transplantationsnachsorge gerechnet werden.

Transplantierte Patienten weisen häufig eine disproportionale Zunahme der Fettmasse bei gleichzeitig bestehender Sarkopenie auf <sup>1154, 1156, 1257-1259</sup>; diese metabolische Dysfunktion sollte in der Rehabilitation berücksichtigt werden. Die Konstellation der sarkopenen Adipositas stellt eine Herausforderung dar, der durch eine Physiotherapie und Ernährungsberatung integrierendes postoperatives Rehabilitationskonzept begegnet werden sollte, um die bereits vor LT existenten metabolischen Folgen der chronischen Lebererkrankung gezielt zu adressieren <sup>1258, 1260-1267</sup>. Zu beachten ist, dass unter veränderter Diät sich die Resorption der CNI ändern kann, so dass hier zusätzlich Kontrollen des Talspiegels erfolgen sollten.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus kann zur Gewichtsreduktion die Verordnung von GLP1-Rezeptor Agonisten (z.B. Liraglutid) oder auch SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine) erwogen werden, die sich bei nicht-transplantierten Patienten günstig auf das kardiovaskuläre Risiko auswirken <sup>1268, 1269</sup>. Daten zu Patienten nach Lebertransplantation fehlen jedoch.

Die Indikation zur Bariatrischen Chirurgie bei adipösen Patienten mit BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> sollte entsprechend der S3 Leitlinie Chirurgie der Adipositas und metabolischen Erkrankungen erfolgen <sup>1270-1272</sup>. Bei lebertransplantierten Patienten sollte ein ggf. erhöhtes operatives und perioperatives Risiko in Betracht gezogen werden. In kleinen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass eine laparoskopische Sleeve-Gastrektomie technisch ohne erhöhtes operatives Risiko durchführbar war, allerdings mit längerem Krankenhausaufenthalt postoperativ verbunden war <sup>1273, 1274</sup>. Im Langzeitverlauf kam es ebenfalls, wie bei nicht transplantierten Patienten, zur Reduktion des BMIs <sup>1273, 1274</sup>. Eine möglicherweise post-operativ veränderte Resorption der Immunsuppression sollte bedacht werden <sup>1275</sup> und ein regelmäßiges Monitoring der Talspiegel erfolgen

### 8.3.3.3 NAFLD/NASH

#### **Empfehlung 8.17.**

**Bei Verdacht auf rezidivierende oder *de novo*-NAFLD/NASH sollte eine Sonographie durchgeführt werden. Ergänzend kann eine transiente Elastographie mit Bestimmung des Controlled Attenuation Parameter (CAP) erfolgen.**

*Empfehlung/Empfehlung offen, starker Konsens*

**Zur Bestätigung einer NAFLD/NASH und zum Ausschluss anderer Ursachen sollte eine Leberbiopsie durchgeführt werden. Zu nicht-invasiven Biomarkern ist derzeit aufgrund fehlender Datenlage keine evidenzbasierte Empfehlung möglich.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Zur Therapie der *de novo*-NAFLD/NASH bzw. rezidivierenden NAFLD/NASH soll in erster Linie eine Lebensstilmodifikation erfolgen.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Begleiterkrankungen wie Adipositas, arterielle Hypertonie, Insulinresistenz/Diabetes mellitus, Dyslipidämie und Hyperurikämie sollten regelmäßig erfasst und mit geeigneten Maßnahmen kontrolliert werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Die medikamentöse Therapie der NASH soll anhand aktueller Leitlinien DGVS erfolgen.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

### **Kommentar:**

Die Inzidenz der NAFLD hat seit den 1990er Jahren deutlich zugenommen, sodass sie aktuell die häufigste chronische Lebererkrankung mit einer Prävalenz von 25% weltweit darstellt<sup>1276, 1277</sup>. Bei einem Großteil der Patienten mit NAFLD ist dieser Teil eines metabolischen Syndroms, und geht sowohl prä- als auch posttransplant mit einem erhöhten kardiovaskulären und Malignom-Risiko einher<sup>1278, 1279</sup>. Das Langzeit-Überleben von Patienten nach Lebertransplantation für NAFLD/NASH ist in einer aktuellen ELTR-Analyse vergleichbar mit anderen Indikationen<sup>1280</sup>. In einer Analyse von UNOS-Daten lag das Transplantat-Überleben nach 10 Jahren bei 61% und war damit ähnlich wie bei Patienten, welche aufgrund einer alkohol-assoziierten Leberzirrhose transplantiert wurden (59%), war jedoch signifikant schlechter als in anderen Indikationen (PSC, PBC, AIH und HBV: 74%, 71%, 67% bzw. 71%)<sup>1275</sup>.

Bei bis zu 40% bzw. 78% der Patienten kommt es 5 Jahre bzw. 10 Jahre nach Transplantation zum Auftreten einer NAFLD-Rezidiv<sup>1281-1283</sup>. Bei bis zu 20%, bzw. 44% kommt es nach 5 bzw. 10 Jahren zu einem Auftreten einer *de novo* NAFLD<sup>1283</sup>. Eine aktuelle Meta-Analyse (17 Studien, 2.378 Patienten) beschreibt sogar Raten von 82%, bzw. 78%  $\geq$  5 Jahre nach Transplantation für rezidivierende NAFLD, sowie *de novo* NAFLD<sup>1284</sup>. Die Raten für NASH-Rezidiv, bzw. *de novo* NASH lagen bei 38% bzw. 17%.

Die Risikofaktoren für eine NAFLD-Rezidiv sind Hypertriglyceridämie nach Transplantation sowie hoher BMI vor und nach Transplantation<sup>1282</sup>. Risikofaktoren für eine *de novo* NAFLD sind hoher

BMI/Gewichtszunahme, mTOR-Inhibitor-basierte Immunsuppression, Metabolisches Syndrom/Diabetes mellitus Typ II, Steatose im Transplantat, Alkohol-assoziierte Leberzirrhose als Transplant-Indikation, sowie Hepatitis-C-Virus-Infektion<sup>1285, 1286</sup>. Daten zu medikamentöser Therapie der NASH post-transplant liegen nicht vor und müssen unter Berücksichtigung von Medikamenten-Wechselwirkungen mit der Immunsuppression erfolgen<sup>1287</sup>. Entsprechend der aktuellen Daten bei nichttransplantierten Patienten kann eine Therapie mit Glitazonen, Vitamin E oder Ursodeoxycholsäure erwogen werden. Diesbezüglich verweisen wir auf die S2k Leitlinie zur nicht alkoholischen Fettlebererkrankung (PMID 26167698).

Um modifizierbare Risikofaktoren möglichst einzuschränken, sollte darauf geachtet werden, die Gewichtszunahme in den ersten 6 bis 12 Monaten nach Transplantation und damit das Auftreten von Übergewicht und Adipositas nach Transplantation möglichst gering zu halten (siehe auch Abschnitt Adipositas). Des Weiteren ist die Prävention bzw. Therapie von Diabetes, Hypertonie und Dyslipidämie zur Vermeidung kardiovaskulärer Events von hoher Relevanz (siehe entsprechende Kapitel).

Zum Screening bzw. zur Surveillance einer rekurrenten oder *de novo* NAFLD erwies sich eine Kombination aus ALT und Ultraschalluntersuchung als effizient: eine ALT <40 IU/l in Kombination mit einem fehlendem Hinweis auf eine Steatose im Ultraschall ergab einen Negativen Prädiktiven Wert von 100% für den histologischen Nachweis einer rekurrenten NASH<sup>1288</sup>. Daten zu nicht-invasiven Biomarkern, sowie zur nicht-invasiven Fibrosemessung mittels Elastographie-Verfahren zur Diagnose einer NAFLD/NASH nach LT fehlen weitestgehend<sup>1289</sup>.

#### 8.3.3.4 Diabetes mellitus

##### **Empfehlung 8.18.**

**Zur frühzeitigen Diagnostik eines Diabetes mellitus nach Lebertransplantation sollten der Nüchtern-Blutzucker und der HbA1c-Wert im ersten Jahr nach LT alle 3 Monate, danach einmal jährlich bestimmt werden. In unklaren Fällen und zur Diagnose einer gestörten Glukosetoleranz sollte ein oraler Glucosetoleranz-Test angewendet werden.**

*Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Bei bereits bekanntem Diabetes mellitus ist ein Blutzucker-Selbstmonitoring empfohlen, welches alle 3 Monate vom behandelnden Arzt unter Einbeziehung des HbA1c-Wertes überprüft werden sollte.**

*Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Bei Patienten mit Diabetes mellitus sollte entsprechend der nationalen Versorgungsleitlinie ein regelmäßiges Screening auf Begleiterkrankungen, inklusive Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie und Fußläsionen sowie eine Einschätzung des mikro- und makrovaskulären Gesamtrisikos erfolgen. Es sollten jährlich die Albumin/Kreatinin-Ratio im Urin und die Blutfettwerte überprüft werden.**

*Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Alle Patienten mit Diabetes mellitus sollen eine Ernährungsumstellung und Lebensstilmodifikation (Sport, Gewichtsreduktion bei Übergewicht bzw. Adipositas) erhalten.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Arterielle Hypertonie und Dyslipidämie sollen adäquat therapiert sein.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Im Falle einer Hochdosis-Steroidtherapie sollte als effektivste und sicherste Behandlung Insulin eingesetzt werden.**

*Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Die medikamentöse Therapie des Diabetes soll entsprechend der Leitlinien erfolgen. Metformin sollte als Therapie erster Wahl bei Typ 2 Diabetes unter Berücksichtigung der Nierenfunktion nach LT eingesetzt werden.**

*Starke Empfehlung/Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Eine Anpassung bzw. Umstellung der Immunsuppression kann zur Verbesserung der Stoffwechsellage erfolgen, v.a. bei schlechter Blutzucker-Kontrolle.**

*Empfehlung offen, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

#### **Kommentar:**

Bis zu 42% der Patienten nach Lebertransplantation sind von einem neu diagnostizierten Diabetes mellitus betroffen<sup>921, 1290-1292</sup>. Hierbei kann es sich um einen tatsächlich neu aufgetretenen Diabetes nach Transplantation (*New Onset of Diabetes After Transplantation*, NODAT) handeln, oder aber um einen Diabetes, der bereits vor Transplantation bestand, aber erst danach diagnostiziert wurde. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, wurde 2014 im Rahmen eines internationalen Konsensus-Meetings zu Diabetes nach Nierentransplantation der Begriff Post-Transplant Diabetes Mellitus (PTDM) wieder aufgegriffen und dem Begriff NODAT bevorzugt<sup>1293</sup>. Der Begriff PTDM umfasst somit sowohl NODAT, als auch vorbestehenden Diabetes, welcher erst nach Transplantation diagnostiziert wurde. Zudem ist es erforderlich, PTDM von einer transienten Hyperglykämie, einer reduzierten peripheren Glukosetoleranz, sowie bereits vor der Transplantation bekannten Diabetes zu unterscheiden<sup>1293, 1294</sup>.

Eine einheitliche Empfehlung zur Definition des PTDM nach Lebertransplantation besteht bis dato nicht, die vorliegenden diagnostischen Richtlinien zu Patienten nach Nierentransplantation, sowie zu nicht transplantierten Patienten können jedoch vermutlich weitestgehend auf das Lebertransplantations-Setting angewendet werden<sup>1293, 1295</sup>.

Risikofaktoren für das Auftreten eines PTDM nach Lebertransplantation sind u.a. höheres Alter, sowohl des Spenders als auch des Empfängers, höherer BMI, Hepatitis C, Steatose bzw. Diabetes des Spenders, Immunsuppression mit Tacrolimus und Steroiden, sowie eine hohe Gesamtdosis an Steroiden im ersten Jahr nach Transplantation<sup>1292, 1296-1298</sup>.

Patienten mit reduzierter peripherer Glukosetoleranz, sowie PTDM haben eine signifikant erhöhte kardiovaskuläre Letalität<sup>1130, 1290</sup>. Um Langzeitfolgen zu vermeiden, ist es erforderlich, die Diagnose möglichst frühzeitig zu stellen. Hierfür sollten Nüchtern-Blutzucker (Cut-off: 5,6 mmol/l = 100 mg/dl), sowie HbA1c (Cut-off: 6,5%) im ersten Jahr nach LT alle 3 Monate kontrolliert werden, danach einmal jährlich<sup>1293, 1295</sup>. Bei bereits bekanntem Diabetes mellitus sollte ein Blutzucker-Monitoring durch den Patienten erfolgen, sowie eine HbA1c Bestimmung alle 3 Monate vom behandelnden Arzt. Hierbei ist zu bedenken, dass der HbA1c-Wert im Rahmen einer Anämie falsch niedrig sein kann<sup>1294, 1299</sup>. Der orale Glukosetoleranztest (oGTT) kann additiv erfolgen und detektiert eine prädiabetische Stoffwechsellage und einen neu auftretenden Diabetes häufiger als Nüchtern-Blutzuckermessung alleine, ist jedoch mit einem größeren zeitlichen Aufwand verbunden.

Um diabetische Komplikationen zu vermeiden bzw. frühzeitig zu erkennen, sollten entsprechend der nationalen Versorgungsleitlinie ([www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de](http://www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de)) oder internationalen Empfehlungen<sup>1295, 1300-1302</sup> jährliche Screening-Untersuchungen auf das Vorliegen einer Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie und Fußläsionen durchgeführt werden sowie eine Einschätzung des mikro- und makrovaskulären Gesamtrisikos erfolgen. Zusätzlich sollte jährlich die Albumin/Kreatinin-Ratio im Urin bestimmt werden, eine regelmäßige Blutdruckmessung durchgeführt werden, sowie die Blutfettwerte überprüft werden.

Zur Therapie wird für alle Patienten eine Ernährungsumstellung und Lebensstilmodifikation (Sport, Gewichtsreduktion bei Übergewicht bzw. Adipositas) empfohlen<sup>1295, 1300, 1302, 1303</sup>. Arterielle Hypertonie und Dyslipidämie sollten adäquat therapiert sein<sup>1295, 1300, 1303</sup>.

Nach Reduktion/Absetzen der Steroide im Verlauf nach Lebertransplantation wird die zuvor benötigte Insulindosis zumeist geringer und orale Antidiabetika können eingesetzt werden. Die Therapie des Diabetes soll entsprechend der Leitlinien für nicht transplantierte Patienten erfolgen. Die Wahl der Medikation richtet sich nach Therapieziel, kardiovaskulärem Risikoprofil, Gewicht, Alter und anderen Faktoren. Die Erstlinientherapie für Typ 2 Diabetes ist in der Regel Metformin unter Berücksichtigung der Nierenfunktion und Kontraindikationen. Metformin kann bis zu einer GFR von 30 ml/min eingesetzt werden. Alternativ können Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1)-Analoga (z.B. Liraglutid) und Natrium-Glucose Cotransporter Typ 2 (SGLT-2)-Inhibitoren (z.B. Empagliflozin) eingesetzt werden<sup>1302, 1304-1306</sup>. Für Derivate beider Substanzgruppen wurde ein günstiger Einfluss auf kardiovaskuläre Morbidität und Letalität sowie Niereninsuffizienz beschrieben sowie eine Gewichtsreduktion. Allerdings sind bei den GLP-1-Analoga Medikamenteninteraktionen mit den CNI und mTOR-Inhibitoren zu berücksichtigen sowie vermehrte Harnwegsinfektionen und genitale Infektionen unter den SGLT-2-Inhibitoren. Des Weiteren können auch Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitoren, Glitazone oder heutzutage seltener Sulfonylharnstoffe eingesetzt werden<sup>1302</sup>. Detaillierte Daten zur Wirksamkeit und langfristigen Sicherheit der Substanzen speziell nach Lebertransplantation liegen allerdings noch nicht vor<sup>1293, 1303, 1307</sup>.

Eine Anpassung der Immunsuppression sollte, vor allem bei schlechter Blutzucker-Kontrolle durchgeführt werden (Reduktion bzw. Ausschleichen der Steroide, Umstellung von Tacrolimus auf eine

andere Basisimmunsuppression), sofern dies nicht das Transplantat-Überleben beeinträchtigt<sup>921, 1307, 1308</sup>

## 8.4 Osteoporose

### **Empfehlung 8.19.**

**Patienten mit Osteopenie oder Osteoporose sollten eine jährliche Knochendichtemessung erhalten. Bei allen Patienten mit normaler Knochendichte sollte alle 2 bis 3 Jahre eine Knochendichtemessung erfolgen. In weiterer Folge sollte das Screening entsprechend der vorhandenen Risikofaktoren erfolgen.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Alle Patienten mit Osteopenie bzw. Risikofaktoren für Osteopenie/Osteoporose (z.B. vorbestehende Osteopenie/Osteoporose, Langzeit-Steroid-Therapie) sollten eine Prophylaxe mit Vitamin D3 erhalten, sowie eine calciumreiche Ernährung (1000 mg Calcium pro Tag) und sollen zu regelmäßiger sportlicher Betätigung angehalten werden.**

*Empfehlung/starke Empfehlung, starker Konsens*

**Eine Therapie mit Bisphosphonaten sollte bei Patienten mit Osteoporose oder Prednisolontherapie >7,5 mg/die über > 3 Monate bei T-Score < -1,5 erfolgen. Alternativ kann der monoklonale Antikörper Denosumab eingesetzt werden.**

*Empfehlung/Empfehlung offen, starker Konsens*

### **Kommentar:**

Sowohl Leberzirrhose per se als auch immunologisch–cholestatiche Lebererkrankungen im Besonderen stellen Risikofaktoren für eine verminderte Knochendichte dar<sup>1309-1313</sup>. Etwa 12% bis 53% der Patienten weisen bereits vor der Transplantation eine Osteoporose auf<sup>1309-1314</sup>. Nach der Transplantation kommt es v.a. in den ersten drei bis 12 Monaten zu einer weiteren Abnahme der Knochendichte, unabhängig von einer vorbestehenden Osteopenie/Osteoporose, welche mit einem erhöhten Frakturrisiko einhergeht<sup>1311, 1315-1317</sup>. Erst danach kommt es wiederum zu einem Anstieg der Knochendichte<sup>1311, 1315-1317</sup>. Im ersten Jahr nach Transplantation ist somit das Risiko für pathologische Frakturen, v.a. im Bereich der lumbalen Wirbelsäule und Rippen, signifikant erhöht<sup>1313</sup>. Osteoporose und pathologische Frakturen gehen zudem mit einer Einschränkung der Lebensqualität v.a. bei Langzeit-transplantierten Patienten einher<sup>1318, 1319</sup>.

Risikofaktoren für Osteoporose sind verminderte Knochendichte vor Transplantation, Calcineurin-Inhibitoren (Ciclosporin > Tacrolimus), Steroidtherapie, weibliches Geschlecht, höheres Alter, geringerer BMI, und Nierenfunktionsstörungen<sup>1311, 1320, 1321</sup>. Klinische Daten zum Einfluss von mTOR-Inhibitoren auf die Knochendichte nach solider Organtransplantation sind nur limitiert vorhanden. Daten aus dem onkologischen Bereich, sowie post Nierentransplantation legen einen günstigen Einfluss auf die Knochendichte nahe<sup>1322-1324</sup>.

Zur Prophylaxe einer Osteopenie/Osteoporose fehlen ebenso explizite Daten zu Patienten nach Lebertransplantation. Ungeachtet dessen, sollte auf regelmäßige sportliche Betätigung, sowie eine ausreichende Calcium-Zufuhr von 1000mg bis 1200mg/Tag und Vitamin-D-Versorgung (25-OH-Vitamin D >30 ng/ml) geachtet werden <sup>1325, 1326</sup>.

Patienten mit Osteopenie bzw. Risiko für eine Osteopenie/Osteoporose sollten eine ausreichende Calcium-/Vitamin D - Supplementation erhalten <sup>77, 923</sup>. Bei Störungen der Calciumhomöostase sollte eine Calciumsupplementation mittels Calciumgluconat/-citrat erfolgen (Schinke T Nat Med 2009). Des weiteren sollten Steroide nur so gering und kurz wie möglich eingesetzt werden und Protonenpumpeninhibitoren nach Möglichkeit abgesetzt werden <sup>1327, 1328</sup>.

Die Therapie der Osteoporose nach Lebertransplantation beinhaltet eine suffiziente Calcium- und Vitamin D Supplementation, sowie Bisphosphonate <sup>1329-1337</sup>. Entsprechend der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern, Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (2018) sollte auch dann ein Bisphosphonat in Kombination mit Calcium- und Vitamin D-Supplementation angeboten werden, wenn eine Prednisolontherapie  $\geq 7,5$  mg/d über  $\geq 3$  Monate verabreicht wird und ein T-Score  $\leq -1,5$ , oder eine oder mehrere niedrigtraumatische Wirbelkörperfrakturen oder multiple periphere Frakturen ( $> 3$ ) vorliegen. Daten, wann bei lebertransplantierten Patienten eine Indikation zur Bisphosphonattherapie besteht und ob möglicherweise auch eine prophylaktische Therapie sinnvoll ist, fehlen jedoch bisher. Entsprechend einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse ist eine orale Bisphosphonattherapie effektiv und eine intravenöse Behandlung nicht überlegen <sup>1338</sup>.

Eine wirksame Alternative zu Bisphosphonaten stellt der monoklonale Antikörper Denosumab sowie Teriparatid, ein rekombinantes Fragment von Parathormon, dar. Beide Substanzen wurde bisher bei lebertransplantierten Patienten nicht systematisch untersucht, die vorliegenden Daten u.a. in Kollektiven nach Nierentransplantation sind jedoch vielversprechend <sup>1339, 1340</sup>.

## 8.5 Diagnostik und Therapie von Infektionen nach Lebertransplantation

### 8.5.1 CMV Infektion

#### **Empfehlungen 8.20.**

**Lebertransplantierte mit erhöhtem Risiko einer CMV-Erkrankung, die keine CMV-Prophylaxe erhalten, sollten ein regelmäßiges Monitoring mittels quantitativen Nukleinsäuretests (CMV qPCR) im Blut, Plasma oder Serum erhalten und bei signifikantem Anstieg der Viruslast präemptiv behandelt werden.**

*Empfehlung, Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Bei Hochrisikokonstellation (seropositiver Spender und seronegativer Empfänger) kann eine Chemoprophylaxe einer CMV-Infektion mit Ganciclovir/Valganciclovir über 3 bis 6 Monate erfolgen.**

*Empfehlung offen, Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*



**Bei Risikokonstellation (seropositiver Empfänger) kann die Chemoprophylaxe einer CMV-Infektion mit Valganciclovir über eine Dauer von 3 Monaten erfolgen.**

*Empfehlung offen, Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Bei Behandlung einer Abstoßungsreaktion mit intensivierter Immunsuppression kann eine CMV-Prophylaxe mit Valganciclovir erfolgen.**

*Empfehlung offen, Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

### **Kommentar:**

Infektionen mit dem Cytomegalovirus (CMV) gehören zu den bedeutendsten opportunistischen Infektionen bei Patienten nach Lebertransplantation. In Abhängigkeit vom Serostatus können primäre CMV-Infektionen (Replikation bei zuvor seronegativem Organempfänger) und CMV-Rekurrenz (CMV-Replikation bei seropositivem Organempfänger) unterschieden werden. CMV-Rekurrenz ist das Ergebnis der endogenen Reaktivierung von Patienten mit latenter Infektion oder der exogenen Reinfektion mit einem abweichenden Virusstamm<sup>1341</sup>. Während die CMV-Infektion den Nachweis viraler Nukleinsäuren oder Proteine in Körperflüssigkeiten oder Geweben bezeichnet, ist die CMV-Erkrankung durch klinische Symptome, z.B. als mononukleoseartiges Syndrom (Allgemeinsymptome, Fieber, Leukozytopenie) und/oder gewebsinvasive Erkrankung mit Endorganschaden (Hepatitis, gastrointestinale Ulzera, Pneumonie), gekennzeichnet.

Risikofaktoren für CMV-Infektion nach Lebertransplantation sind Transplantation des Organes eines seropositiven Spenders in einen seronegativen Empfänger (S+E-), der keine humorale oder zelluläre Immunität aufweist (Hochrisikokonstellation), Art und Intensivität der medikamentösen Immunsuppression (insb. Rejektionsepisoden), Wirtsfaktoren (junges Alter, Komorbiditäten, Neutropenie) und der Nachweis von HHV-6 oder HHV-7<sup>1342, 1343</sup>. Während seronegative Empfänger eines CMV-negativen Spenders (S-E-), ein geringes Risiko für die Entwicklung einer CMV-Infektion aufweisen, zählen seropositive Empfänger zur mittleren Risikogruppe. Strategien zur Prophylaxe einer CMV-Infektion und CMV-Erkrankung umfassen die antivirale Chemoprophylaxe oder das CMV-Monitoring mittels Nukleinsäuretests mit präemptiver Therapie bei Viruslastanstieg. In Abwesenheit einer antiviralen Prophylaxe treten CMV-Infektionen vor allem innerhalb der ersten 3 Monate nach Lebertransplantation auf, unter antiviraler Prophylaxe verschiebt sich die CMV-Primärinfektion bei seronegativen Transplantatempfängern zeitlich nach hinten und erreicht einen Höhepunkt 3 Monate nach Beendigung der antiviralen Prophylaxe<sup>1344, 1345</sup>. Aktuell tritt die verzögerte CMV-Infektion deutlich häufiger als die frühe CMV-Infektion auf und ist mit signifikanter Letalität und Morbidität assoziiert<sup>1343</sup>.

Nach aktuell gültiger S2k-Leitlinie „Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie“<sup>1346</sup> wird noch folgendes Vorgehen zur Prophylaxe und präemptiven Therapie von CMV-Infektionen/–Erkrankungen bei erwachsenen Lebertransplantierten empfohlen: Bei Hochrisikokonstellation (CMV S+/E-) sollte nach Lebertransplantation eine antivirale Chemoprophylaxe über 3-6 Monaten, bei Risikokonstellation (CMV E+) über 3 Monate erfolgen. Bei Hochrisiko- und Risikopatienten, die keine antivirale Prophylaxe erhalten, sollte alternativ dann aber

eine präemptive Strategie verfolgt werden, d.h. eine regelmäßige Kontrolle auf CMV-Virämie mittels quantitativer PCR aus Blut, Plasma oder Serum erfolgen, um Patienten mit nachweisbarer Replikation noch vor Entwicklung einer symptomatischen Erkrankung behandeln zu können. Dies trifft vor allem im ersten Jahr zu. Wurde eine 6-monatige Prophylaxe durchgeführt, kann im Monat 6-12 nach Transplantation eine qPCR auf CMV ein- (bis zwei-)mal im Monat durchgeführt werden. Wurde eine 3-monatige Prophylaxe durchgeführt, kann im Monat 3-6 eine qPCR auf CMV zweimal, im Monat 6-12 einmal pro Monat durchgeführt werden.

Eine kürzlich veröffentlichte multizentrische amerikanische Studie an 205 CMV-negativen Lebertransplantatempfängern mit CMV-positiven Donoren zeigte nun aber, dass die präemptive Therapiestrategie gegenüber einer antiviralen Prophylaxe in Bezug auf das Auftreten eines CMV-Syndroms oder einer CMV-Erkrankung mit Organmanifestation innerhalb von 12 Monaten überlegen war <sup>1347</sup>. Aus diesem Grund ist anders als noch in der S2K Leitlinie Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten empfohlen, die präemptive Therapiestrategie aktuell als mindestens gleichwertig gegenüber einer Prophylaxe bei Hochrisikopatienten zu betrachten. Allerdings soll dann eine wöchentliche Bestimmung der CMV-DNA mittels qPCR in den ersten drei Monaten und eine monatliche Bestimmung in den Monaten 4-6 erfolgen.

Schwellenwerte für den Beginn einer präemptiven Therapie sind schlecht definiert; ein bestätigter Anstieg der CMV-DNA um mindestens Faktor 3 (0,5 log<sub>10</sub>-Stufen) in zwei aufeinanderfolgenden Proben wurde als biologisch relevant vorgeschlagen <sup>1348</sup>. Als absolute Schwellenwerte einer CMV-DNA-ämie, die eine Therapieeinleitung rechtfertigen, wurden Konzentrationen zwischen 80 und 1000 Kopien/ml vorgeschlagen, jedoch weist der niedrig-virämische Nachweis von CMV-DNA einen geringen positiven prädiktiven Wert bezüglich der Entwicklung einer CMV-Erkrankung auf <sup>1349, 1350</sup>.

Patienten, die wegen Rejektion mit hochdosierten Steroiden oder mit T-Zell-depletierenden Antikörpern behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko einer CMV-Erkrankung und sollten eine antivirale Prophylaxe erhalten oder es sollte eine präemptive Überwachungsstrategie implementiert werden. Eine Dauer der Prophylaxe von 6 Wochen wurde vorgeschlagen <sup>1348, 1351</sup>.

Die Verwendung von leukozytendepletierten Erythrozytenkonzentraten zur Verringerung des Risikos einer Übertragung von leukozytenassoziierten Viren wie EBV oder CMV erscheint sinnvoll <sup>1352, 1353</sup>. In Deutschland sind allogene Erythrozytenkonzentrate gemäß den Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten nur noch leukozytendepletiert zugelassen.

Im Langzeitverlauf nach Lebertransplantation treten selten spontan CMV-Neuinfektionen oder Reaktivierungen auf. Ein routinemäßiges Screening ist nicht notwendig. Allerdings sollte bei klinischem Verdacht, insbesondere bei unklarem Fieber mit und ohne Erkältungssymptomatik, unklaren Diarrhoen, unklarer Hepatitis ebenso wie im Zusammenhang mit anderen schweren bakteriellen oder viralen Infektionen stets eine CMV Diagnostik mit qPCR aus Serum, BAL, Stuhl oder Biopsiematerial erfolgen und ggf. eine Therapie in die Wege geleitet werden. Besonders gefährdet sind Patienten unter Abstoßungstherapien, Chemotherapie oder mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

### 8.5.2 EBV-Infektion

#### **Empfehlung 8.21.**

**Eine kausale antivirale Therapie der EBV-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankungen steht nicht zur Verfügung, so dass bei nachgewiesener EBV-Virämie eine Modifikation der immunsuppressiven Therapie (unter regelmäßiger Kontrolle der EBV-DNA) erfolgen sollte.**

*Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Die lymphoproliferative Erkrankung nach Transplantation (PTLD) ist häufig das Resultat einer *de novo* Infektion mit EBV, z.B. durch Leukozyten im Organ eines seropositiven Spenders, oder der Reaktivierung einer latenten EBV-Infektion<sup>1354</sup>. Obwohl die EBV-induzierte Transformation und Immortalisierung von B-Zellen den Hauptmechanismus bei der Entwicklung von EBV-assoziierten PTLD darstellt, weisen bis zu 21% aller Patienten mit PTLD einen fehlenden EBV-Nachweis in Biopsien trotz Verwendung sensitiver Methoden wie in-situ-Hybridisierung auf<sup>1355</sup>. Die kumulative PTLD-Inzidenz bei erwachsenen Lebertransplantierten beträgt etwa 1% innerhalb von 5 Jahren und Risikofaktoren umfassen EBV-Primoinfektion das Ausmaß der Immunsuppression, insbesondere die Verwendung von T-Zell-depletierenden Substanzen<sup>1356</sup> und Alter des Patienten. In einzelnen Analysen konnte eine CMV-Erkrankung als Risikofaktor für die Entwicklung einer PTLD bei seronegativen Organempfängern herausgearbeitet werden<sup>1357</sup>, während dies in anderen Arbeiten nicht repliziert werden konnte<sup>1358, 1359</sup>. Ebenfalls kontrovers diskutiert werden Calcineurininhibitoren, Hepatitis C-Infektion und EBV-assoziierte Virulenzfaktoren<sup>1360</sup>. Chronisch hochvirämische Patienten nach Lebertransplantation mit EBV-DNAämie >16.000 Kopien/ml oder >200 Kopien pro 10<sup>5</sup> mononukleäre Zellen stellen keine gesicherten Risikopopulationen für die Entwicklung einer PTLD dar<sup>1361</sup>.

Patienten mit PTLD weisen oft unspezifische Symptome wie Gewichtsverlust, Fieber, Nachtschweiß, Abgeschlagenheit, Halsschmerzen oder gastrointestinale Beschwerden auf und bedürfen einer ausführlichen klinischen Untersuchung insbesondere der Lymphknotenstationen, der Leber und Milzgröße, der Haut und des Rachenringes. Im Gegensatz zu anderen Non-Hodgkin-Lymphomen weisen Patienten mit PTLD häufig extranodale Manifestationen, z.B. gastrointestinal, hepatisch oder zentralnervös, auf<sup>1362</sup>.

Nach aktueller S2k-Leitlinie „Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie“<sup>1346</sup> wird ein virologisches Monitoring nur bei Risikokonstellation für EBV-Primoinfektion (S+E-) empfohlen. Dies sollte mit qPCR aus EDTA-Blut-/Plasma oder Serum monatlich in den ersten sechs Monaten nach Transplantation sowie in Monaten 9 und 12 nach Transplantation erfolgen; bei der zusätzlichen Transplantation intestinaler Organe (Pankreas und Dünndarm) jedoch monatlich über das gesamte erste Jahr. Ein virologisches Monitoring bei erwachsenen EBV-seropositiven Transplantatempfängern sollte nur bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren wie T-Zell-Depletion erfolgen. Bei nachweisbarer Viruslast kann neben der Reduktion der Immunsuppression eine präemptive Gabe (Val-)Aciclovir oder (Val-)Ganciclovir erwogen werden.

Eine Meta-Analyse von 31 Studien konnte allerdings keinen Vorteil für einen prophylaktischen oder präemptiven Einsatz von Virostatika nachweisen <sup>1363</sup>.

Die Diagnose einer EBV-assoziierten PTLD beruht auf dem Nachweis von EBV-DNA mittels RNA-in-situ-Hybridisierung als sensitivste Methode. Alternativ können EBV-Proteine (EBNA-1, EBNA-2, LMP-1, BZLF1) im Gewebe mittels Immunhistochemie nachgewiesen werden. Die EBV-PCR aus Gewebe sollte nicht erfolgen, da hier nicht von einer Kontamination durch zirkulierende B-Zellen unterschieden werden kann <sup>1361</sup>.

### 8.5.3 VZV Infektion

#### **Empfehlung 8.22.**

**Eine medikamentöse Prophylaxe einer VZV-Infektion kann routinemäßig nicht empfohlen werden.**

*Empfehlung offen, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Lebertransplantierte mit unsicherer oder fehlender Varizellen-Immunität und Exposition gegenüber VZV (1 Stunde in einem Raum, face-to-face-Kontakt, Haushaltskontakt) sollten eine postexpositionelle Gabe von VZV-Immunglobulin (VZIG) möglichst früh innerhalb von 3 Tagen (max. 10 Tagen) nach Exposition ggf. in Kombination mit (Val-)Aciclovir erhalten.**

*Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Die Therapie der VZV-Infektion sollte entsprechend der Leitlinie S2k-Leitlinie „Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie“ <sup>1346</sup> primär mit Aciclovir, bei lokalisierten Infektionen mit (Val-)Aciclovir erfolgen.**

*Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

#### **Kommentar:**

Immunsupprimierte Patienten mit durchgemachten Varizellen, haben ein erhöhtes VZV-Reaktivierungsrisiko. Die Häufigkeit eines Herpes Zoster nach Lebertransplantation beträgt 10% innerhalb von 3 Jahren. Identifizierte Risikofaktoren für einen Herpes Zoster nach Lebertransplantation sind älteres Patientenalter und Therapie mit MMF und Azathioprin <sup>1364, 1365</sup>.

Nach Expertenkonsens der S2k-Leitlinie „Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie“ <sup>1346</sup> wird eine antivirale Prophylaxe nicht empfohlen, kann jedoch bei Patienten mit Herpes Zoster in der Vorgeschichte, die kein Valganciclovir im Rahmen einer CMV-Prophylaxe erhalten, für 3(-6) Monate nach Transplantation mit (Val-)Aciclovir erfolgen. Ein virologisches Monitoring ist aufgrund der eindeutigen klinischen Symptomatik nicht erforderlich.

**Lebertransplantierte mit unsicherer oder fehlender Varizellen-Immunität und Exposition gegenüber VZV (1 Stunde in einem Raum, face-to-face-Kontakt, Haushaltskontakt) sollten möglichst früh innerhalb von 3 Tagen (bis zu max. 10 Tagen) nach Exposition eine Postexpositionsprophylaxe mit VZV-Immunglobulin (VZIG) erhalten. Ist diese nicht verfügbar,**

**kann eine Behandlung mit Aciclovir (oder Valaciclovir) über 7 Tage innerhalb von 7-10 Tagen nach Exposition durchgeführt werden.**

Die Therapie der VZV-Infektion sollte entsprechend der Leitlinie S2k-Leitlinie primär mit Aciclovir erfolgen, bei lokalisierten Infektionen kann mit (Val-)Aciclovir oral therapiert werden. Alternativ kann Famciclovir oder auch Off-label Brivudin eingesetzt werden. Bei Auftreten von VZV-Resistenzen bzw. fehlendem Therapieansprechen über mehr als 10 Tage sollte eine Therapie mit Foscarnet erwogen werden. Eine weitere Therapieoption ist der Off-Label-Einsatz von Cidofovir. Bei schwer verlaufenden Infektionen sollte stets eine Reduktion der immunsuppressiven Therapie erwogen werden.

#### 8.5.4 HSV-Infektion

##### **Empfehlung 8.23.**

**Die Therapie der HSV-Infektion sollte laut S2k-Leitlinie „Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie“<sup>1346</sup> mit (Val)aciclovir erfolgen. Eine antivirale Prophylaxe kann bei Lebertransplantierten erfolgen, die wiederholte HSV-1 oder HSV-2-Infektionen (Reaktivierungen) erleiden.**

*Empfehlung/Empfehlung offen, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

##### **Kommentar:**

Bei Patienten nach Lebertransplantation besteht ein erhöhtes Risiko für HSV-Reaktivierungen. Diese treten in der Regel früh innerhalb des ersten Monats nach Organtransplantation auf und können selten als systemische Infektion mit lebensbedrohlicher HSV-Hepatitis einhergehen<sup>1366, 1367</sup>. Weitere Manifestationen umfassen neben den klassischen vesikulären Befunden, ulzerierend-nekrotisierende Mukositis, HSV-Pneumonitis und HSV-Keratitis.

Laut S2k-Leitlinie „Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie“ ist ein virologisches Monitoring auf HSV bei Lebertransplantierten nicht erforderlich. Der HSV-Serostatus des Empfängers sollte jedoch vor Transplantation erhoben werden. Eine antivirale Prophylaxe wird durch die Experten unter Federführung der Fachgesellschaft Gesellschaft für Virologie e.V. (GfV) derzeit nicht empfohlen, da das Risiko schwer verlaufender HSV-Erkrankungen durch Virusreaktivierung gering ist, und im Falle des Auftretens von Erkrankungen gute therapeutische Optionen bestehen. Eine antivirale Prophylaxe kann jedoch bei häufigen bzw. schweren HSV-Reaktivierungen erfolgen. Einige Experten und Internationale Leitlinien empfehlen jedoch aufgrund der schwerwiegenden Konsequenzen einer HSV-Reaktivierung nach Lebertransplantation den Einsatz einer antiviralen Prophylaxe über 1 Monat nach Transplantation bei HSV-seropositiven Patienten, die keine CMV-Prophylaxe erhalten<sup>1368, 1369</sup>.

Die Therapie der HSV-Infektion sollte entsprechend der Leitlinie S2k-Leitlinie primär mit Aciclovir erfolgen, bei lokalisierten Infektionen kann Val-Aciclovir eingesetzt werden. Bei fehlendem Therapieansprechen über 10 Tage bzw. Nachweis von Resistenzen sollte eine Therapie mit Foscarnet erfolgen, alternativ kann Off-Label Cidofovir oder Brivudin eingesetzt werden. Bei schwer verlaufenden Infektionen sollte weiterhin eine Reduktion der immunsuppressiven Therapie erwogen werden.

### 8.5.5 HEV-Infektion

#### **Empfehlung 8.24.**

**Die virologische Diagnostik auf eine Infektion mit dem Hepatitis-E-Virus sollte bei klinischem Verdacht primär die quantitative Bestimmung von HEV-RNA mittels RT-PCR im Plasma/Serum und im Stuhl umfassen.**

*Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Bei Diagnose einer HEV-Infektion sollte nach Möglichkeit die immunsuppressive Therapie reduziert werden.**

*Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Bei akuter HEV-Infektion mit schwerem Verlauf (Ikterus, Koagulopathie) oder HEV-Infektion mit extrahepatischen Manifestationen kann eine frühe Therapie mit Ribavirin durchgeführt werden.**

*Empfehlung offen, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Bei chronischer HEV-Infektion mit persistierender Virämie (>3 Monate) sollte eine Therapie mit Ribavirin über 3 Monate unter regelmäßigem Monitoring der HEV-RNA im Serum/Plasma und im Stuhl durchgeführt werden. Bei Persistenz von HEV kann eine Verlängerung der Therapie auf 6 Monate erfolgen.**

*Empfehlung/Empfehlung offen, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

#### **Kommentar:**

Patienten nach Lebertransplantation haben im Falle einer Exposition ein deutlich höheres Risiko für die Entwicklung einer chronischen Infektion mit dem Hepatitis-E-Virus (HEV) <sup>1370</sup>. Bei immunsupprimierten Patienten wird die autochthone HEV-Infektion analog zum nicht-immunsupprimierten Menschen in der Regel durch den Konsum von unzureichend erhitztem Muskelfleisch oder Innereien von Hausschwein, Wild oder Muscheln akquiriert. Eine sichere thermische Inaktivierung besteht bei Erhitzung auf 71 °C über 20 Minuten <sup>1371</sup>. Übertragungen über HEV-RNA-positive Blutprodukte oder Spenderlebern sind jedoch auch möglich <sup>1372, 1373</sup>. Akute Infektionen mit HEV verlaufen beim transplantierten Patienten mit Immunsuppression in der Regel anikterisch und asymptomatisch. Fatigue ist das am häufigsten auftretende Symptom und die Transaminasen sind oft nur gering erhöht <sup>1370</sup>. Extrahepatische Manifestationen umfassen neurologische (Guillain-Barré Syndrom, Fazialisparese, Neuralgische Schulteramyotrophie), renale (membranöse und membranoproliferative Glomerulonephritiden) und hämatologische (Thrombopenie, aplastische Anämie) Komplikationen sowie Pankreatitis und Myositis. Etwa 60% der Organtransplantierten entwickeln eine chronische Infektion, die mit rascher Fibroseentwicklung assoziiert sein kann <sup>1374, 1375</sup>. Risikofaktoren für eine fehlende Ausheilung einer akuten HEV-Infektion bei Transplantatempfängern sind der Einsatz von Tacrolimus im Gegensatz zu Ciclosporin und niedrige Lymphozytenkonzentrationen <sup>1370</sup>.

Gemäß aktueller Leitlinie der EASL zur Diagnostik und Therapie der Hepatitis-E-Infektion wird eine Testung auf Hepatitis E bei allen immunsupprimierten Patienten mit unerklärt auffälligen Transaminasen und/oder Cholestaseparametern sowie bei neuralgischer Schulteramyotrophie,

Guillain-Barré Syndrom oder Encephalitis/Myelitis empfohlen <sup>1376</sup>. Bei immunkompromittierten Patienten sollte die Diagnose in erster Linie mittels Nukleinsäuretests auf HEV-RNA im Serum oder Plasma und wenn möglich im Stuhl erfolgen, da serologische Tests häufig unzuverlässig sind <sup>1377</sup>. Der Nachweis von HEV-RNA über einen Zeitraum von mehr als 3 Monaten zeigt zumeist eine chronische Hepatitis E Infektion an <sup>1378</sup>, auch wenn in einzelnen Fällen gezeigt werden konnte, dass auch nach über 3 Monaten Infektionsdauer noch eine spontane Ausheilung möglich ist <sup>1379</sup>. Bei Immunkompetenten konnten sogar in Einzelfällen Viruspersistenz-Dauern von über 6 Monaten gefolgt von spontaner Ausheilung beobachtet werden <sup>1372</sup>.

Reduktion der Immunsuppression kann bei etwa einem Drittel der Patienten zu einer Ausheilung einer chronischen HEV-Infektion innerhalb von 3 Monaten führen <sup>1370, 1374</sup>. Niedrigere Dosen von Calcineurininhibitoren und mTOR-Inhibitoren tragen zur Viruselimination bei, während Mycophenolat entsprechend in vitro Daten die Virusreplikation hemmen kann <sup>1380</sup>. Eine singuläre retrospektive Studie zeigte, dass Patienten unter Mycophenolat möglicherweise seltener eine chronische HEV-Infektion entwickelten <sup>1381</sup>. Bei Patienten mit nach 3 Monaten weiterhin nachweisbarer HEV-RNA in Serum/Plasma und/oder Stuhl, kann eine Ribavirin Monotherapie über 3 weitere Monate erfolgen. Diese Empfehlung basiert auf retrospektiven Fallserien <sup>1382-1385</sup>, daher können optimale Dosis und Therapiedauer aktuell nicht sicher beurteilt werden. Die frühe Viruskinetik mit Abfall der Viruslast nach 7 Tagen Therapie um absolut 0,5 Log<sub>10</sub>-Stufen oder relativ 15% Log<sub>10</sub>-Stufen ist mit Ausheilung assoziiert <sup>1386, 1387</sup>. Einige Experten empfehlen darüber hinaus die monatliche HEV-RNA-Bestimmung unter Reduktion der Immunsuppression und unter Ribavirintherapie <sup>1388</sup>.

Bei HEV-Relapse nach Ribavirintherapie empfiehlt die Leitlinie der Europäischen Fachgesellschaft derzeit eine 6-monatige Therapie und eine Therapie mit pegyliertem Interferon bei non-Respondern <sup>1376</sup>. Die Rolle von Sofosbuvir und Zink bei Non-Respondern ist noch nicht abschließend geklärt. Eine aktuelle Studie zeigte, dass Sofosbuvir als Monotherapie keinen Stellenwert hat und nur fraglich in Kombination mit Ribavirin bei einigen Fällen zur Ausheilung führt <sup>1389</sup>.

Eine frühzeitige Behandlung mit Ribavirin kann in bestimmten Fällen einer akuten HEV-Infektion z. B. bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Ikterus, Koagulopathie) oder extrahepatischen Manifestationen, in Betracht gezogen werden, obwohl die Evidenz für diese Empfehlung derzeit begrenzt ist und lediglich auf retrospektiven Fallserien beruht <sup>1390, 1391</sup>.

### 8.5.6 Latente Tuberkulose

#### **Empfehlung 8.25.**

**Die Therapie einer latenten Tuberkulose (LTBI) (Chemoprävention) beim lebertransplantierten Patienten sollte mit Isoniazid (INH) über 9 Monate erfolgen.**

*Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Bei Patienten vor geplanter bzw. nach Organtransplantation sollte wegen der notwendigen iatrogenen Immunsuppression eine präventive Chemotherapie bei Vorliegen einer latenten Tuberkulose unbedingt

erwogen werden <sup>1392</sup>, da eine aktive Tuberkulose nach Transplantation häufig schwer zu diagnostizieren ist und eine hohe Letalität aufweist <sup>1393</sup>. Die Entscheidung ob eine Therapie der latenten Tuberkulose vor oder nach der Transplantation erfolgen soll, hängt wesentlich von dem Stadium der Lebererkrankung vor der Transplantation und der zu erwartenden Wartezeit auf eine Transplantation ab. Nach der Transplantation sollte die INH-Prophylaxe erst dann initiiert werden, wenn eine stabile Transplantatfunktion vorliegt.

Vor Einleitung der präventiven Chemotherapie ist eine aktive Tuberkulose, die eine Kombinationstherapie mit mehreren antimykobakteriellen Substanzen erfordern würde, klinisch sowie mit Durchführung eines Röntgen Thorax bzw. CT Thorax auszuschließen <sup>1394</sup>.

Nach der S2k-Leitlinie „Tuberkulose im Erwachsenenalter“, AWMF-Registernummer 020–019, gültig bis 30.06.2021 <sup>1394</sup> stehen grundsätzlich vier unterschiedliche Schemata zur Behandlung einer LTBI zur Auswahl, von denen keines im Vergleich zu den anderen hinsichtlich seiner Wirksamkeit eindeutig überlegen ist. Die höchste Evidenz hinsichtlich der Wirksamkeit der präventiven Therapie zeigen randomisierte kontrollierte Studien für Therapieschemata mit 9-12 Monaten INH oder 3-4 Monaten Rifampicin (RMP) plus INH <sup>1395, 1396</sup>.

Allerdings sollte eine Therapie mit Rifampicin nach der Transplantation vermieden werden, da Rifampicin als starker CYP3A4 Induktor zu einem sehr starken Abfall der CNI-Exposition führt, wodurch Abstoßungsreaktionen provoziert werden können. Die meisten Erfahrungen liegen ohnehin mit einer INH-Monotherapie vor. Da es keine direkten Vergleichsstudien (6 vs. 9 vs. 12 Monate) gibt, basiert die Äquivalenzprüfung dieser Behandlungsdauern auf einer Re-Analyse früher Daten aus den 1950er und 60er Jahren, die eine Therapiedauer von 9 Monaten für eine optimale Protektion bei Immunkompetenten favorisiert <sup>1397</sup>. Zur Beurteilung der Wirksamkeit der präventiven Therapie mit INH liegen in ausreichender Zahl kontrollierte Studien vor, die in jeweils einer Cochrane-Metaanalyse für HIV-positive wie für HIV-negative Patienten analysiert wurden <sup>1398</sup>. Die Anzahl der chemopräventiv zu behandelnden Personen, um eine Tuberkulose zu verhindern (NNT, number needed to treat), liegt bei Immunkompetenten zwischen 30 und 89 und bei Immungeschwächten zwischen 14 und 80 <sup>1399</sup>.

### 8.5.7 *Pneumocystis jirovecii*

#### **Empfehlung 8.26.**

**Bei lebertransplantierten Patienten kann eine *Pneumocystis jirovecii*-Prophylaxe erfolgen. Die Dauer richtet sich nach dem Risikoprofil und dem Grad der Immunsuppression.**

*Empfehlung offen, Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

#### **Kommentar:**

Der Routineeinsatz von Trimethoprim-Sulfamethoxazol zur Prophylaxe von *Pneumocystis jirovecii* hat die Inzidenz von Pneumonien durch *Pneumocystis* nach Organtransplantationen fast vollständig eliminiert <sup>1400</sup>. Die kumulative Inzidenz bei Patienten nach Lebertransplantation beträgt 1,0 bis 6,1 pro 1000 Patientenjahre und sechs von sieben Fällen treten nach dem Ende der Prophylaxe auf <sup>1401, 1402</sup>. Patienten erhalten je nach Dosis der Tablette einmal täglich oder dreimal wöchentlich eine Tablette



Trimethoprim-Sulfamethoxazol, sofern keine Allergie gegen Sulfonamide bestehen. Alternativ kann eine inhalative Therapie mit Pentamidin erfolgen. Insbesondere bei Patienten mit Leukopenie kann alternativ auch eine Atovaquon-Prophylaxe erfolgen. Die Dauer der Prophylaxe richtet sich nach der Stärke der immunsuppressiven Therapie. In der Regel wird eine Prophylaxe für 3-6 Monate oder längerfristig bei aufgrund von Komorbiditäten intensivierter immunsuppressive Therapie, z.B. mit 4 Substanzen, durchgeführt.

## 8.6 Impfeempfehlungen

*Welche Impfungen sollen nach der Transplantation erfolgen?*

### **Empfehlung 8.27.**

**Der Impfstatus von Lebertransplantationskandidaten und Haushaltskontaktpersonen soll entsprechend der Impfeempfehlungen vor Transplantation kontrolliert und sollte ggf. vervollständigt werden. Indikations- und Auffrischimpfungen sollen entsprechend den allgemeinen Impfeempfehlungen der STIKO erfolgen.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Impfungen mit Lebendimpfstoffen sollten nach Lebertransplantation in der Regel vermieden werden.**

*Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Eine Vakzinierung mit Totimpfstoffen sollte (mit Ausnahme von Influenza und SARS-CoV-2) - aufgrund reduzierter Effektivität- innerhalb der ersten 3 bis 6 Monate nach Lebertransplantation vermieden werden.**

*Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Zur Überprüfung des Impferfolges bei Lebertransplantierten sollten zirkulierende spezifische Antikörper („Impftiter“) genutzt werden.**

*Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

### **Kommentar:**

Da das Ansprechen auf Impfungen unter der immunsuppressiven Therapie reduziert ist, sollten Grundimmunisierungen wenn immer möglich vor Transplantation durchgeführt werden. Impfungen mit Totimpfstoffen sollten bis spätestens 2 Wochen, Impfungen mit Lebendimpfstoffen spätestens 4 Wochen (Varizellen: 6 Wochen) vor Organtransplantation abgeschlossen sein. Entsprechend nationaler und internationaler Empfehlungen sollte eine Vakzinierung mit Totimpfstoffen (mit Ausnahme von Influenza) in der Phase der stärkeren Immunsuppression wenn möglich innerhalb der ersten 3 bis 6 Monate nach Organtransplantation vermieden werden <sup>1403-1405</sup>. Impfungen mit Lebendimpfstoffen nach Lebertransplantation sollten in der Regel vermieden werden, können aber nach individueller Risikoabschätzung erwogen werden <sup>1405</sup>.

Die in Tabelle 8.4 dargestellten Empfehlungen sind den allgemeinen Impfeempfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) <sup>1406</sup>, dem Grundlagenpapier „Impfen bei Immundefizienz“ <sup>1407</sup> und den im Expertenkonsens erstellten Anwendungshinweisen „Impfen bei hämatologischen und onkologischen Erkrankungen (antineoplastische Therapie, Stammzelltransplantation), Organtransplantation und Asplenie“ <sup>1405</sup> entnommen.

Eingeschränkte Impfantworten sind bei Impfungen gegen Hepatitis B, Pneumokokken und Poliomyelitis (IPV) beschrieben <sup>1408, 1409</sup>. Für eine verbesserte Impfeffektivität kann die Impfung mit einem Hochdosis- oder AS04-adjuvantierten Hepatitis-B-Impfstoff als off-label Einsatz frühestens 6 Monate nach Lebertransplantation erwogen werden <sup>1405, 1410</sup>. Zur Überprüfung des Impferfolges bei Lebertransplantierten können zirkulierende spezifische Antikörper („Impftiter“) genutzt werden. Mit Ausnahme der jährlichen Überwachung der Anti-HBs-Titer bei Lebertransplantationsempfängern besteht jedoch kein Konsens über die Interpretation der Ergebnisse oder die Implikation bezüglich erneuter Impfung <sup>1403</sup>. Impfungen mit Totimpfstoffen sollen nicht aus Sorge vor Transplantatabstoßung ausgelassen werden <sup>1403</sup>.

**Tabelle 8.4.: Empfohlene Indikationsimpfungen und Auffrischimpfungen nach Lebertransplantation bei Erwachsenen gemäß STIKO-Empfehlungen und Anwendungshinweisen\* <sup>1405, 1407</sup>. *Starker Konsens***

Erkrankung / Erreger	Indikation	Derzeitige Empfehlung nach STIKO
<b>Indikationsimpfungen nach Lebertransplantation (Erwachsene)</b>		
Hepatitis A	Alle Patienten nach Lebertransplantation	Eine vor Transplantation nicht erfolgte Grundimmunisierung soll nachgeholt werden. Auffrischimpfungen sollen gemäß Fachinformation erfolgen.
Hepatitis B	Alle Patienten nach Lebertransplantation	Eine vor Transplantation nicht erfolgte Grundimmunisierung soll nachgeholt werden. Der anti-HBs-Titer soll nach Transplantation jährlich bestimmt werden und bei Titer <100 U/l eine Auffrischimpfung gegen HBV mit Titerkontrolle 4-8 Wochen nach Impfung erfolgen.
Herpes Zoster	Patienten nach Lebertransplantation	Eine Immunisierung mit dem adjuvantierten Herpes-zoster-Totimpfstoff sollte bei allen immunsupprimierten Patienten ab 50 Jahren gemäß STIKO-Empfehlungen erfolgen (2 Dosen im Abstand von 2 bis 6 Monaten). Darüber hinaus wird sie im Expertenkonsens

		bei VZV-Seropositivität im Altern zwischen 18 und 50 Jahren empfohlen (Expertenkonsens*, off-label Einsatz).
Influenza	Alle Patienten nach Lebertransplantation	<p>Eine Impfung mit dem quadrivalenten Tot-Impfstoff soll jährlich möglichst im Herbst erfolgen. Dies ist auch innerhalb der ersten 6 Monate nach Lebertransplantation möglich.</p> <p>Für eine bessere Impfeffektivität bei Lebertransplantierten kann die saisonale Influenzaimpfung mit zwei Impfstoffdosen im Abstand von 4 Wochen gegeben werden (Expertenkonsens*, off-label Einsatz).</p> <p>Bei Patienten im Alter <math>\geq 60</math> Jahre sollte mit dem hochdosierten inaktivierten tetravalenten Spaltimpfstoff (60 <math>\mu</math>g Hämagglutinin/Stamm) einmalig geimpft werden</p>
Pneumokokken	Alle Patienten nach Lebertransplantation	Falls vor Transplantation nicht erfolgt, sollte eine sequenzielle Pneumokokkenimpfung mit dem 13-valenten Konjugatimpfstoff (PCV13) gefolgt vom 23-valentem Polysaccharidimpfstoff (PPSV23) nach 6–12 Monaten durchgeführt werden. Falls zuvor PPSV23 geimpft wurde, beträgt der Mindestabstand zu PCV13 ein Jahr. Eine Auffrischimpfung mit PPSV23 sollte alle 6 Jahre erfolgen.
Meningokokken	Alle Patienten nach Lebertransplantation	Die Impfung mit dem ACWY-Konjugat-Impfstoff und einem MenB-Impfstoff wird empfohlen (falls noch nicht erfolgt). Auffrischimpfungen nach 5 Jahren sollten ggf. in Betracht gezogen werden.
SARS-CoV-2	Alle Patienten nach Lebertransplantation	Die Art des Impfstoffs und die Intensität der Immunsuppression sollten gemäß aktueller Empfehlungen (S1-Leitlinie) berücksichtigt werden.
<b>Auffrischimpfungen nach Lebertransplantation (Erwachsene)</b>		

Tetanus/ Diphtherie/ Pertussis/ Poliomyelitis	Auffrischungsimpfungen von Standardimpfungen	Auffrischimpfungen gegen Tetanus und Diphtherie sollen alle 10 Jahre erfolgen. Dies soll einmalig als Auffrischimpfung mit TdaP, bzw. als TdaP-IPV erfolgen.
<b>Weitere Indikationsimpfungen nach Lebertransplantation (Erwachsene)</b>		
Haemophilus influenzae Typ b (Hib)	Bei anatomischer oder funktioneller Asplenie	Eine einmalige Impfung wird empfohlen (falls noch nicht erfolgt).
Frühsommer- Meningoenzephalitis (FSME)	Bei Lebertransplantierten, die in FSME- Risikogebieten zecken- exponiert sind	Falls keine Impfung vor Transplantation durchgeführt wurde und die Indikation besteht, sollte ein erweitertes Grundimmunisierungsschema mit einer zusätzlichen vierten Impfstoffdosis angewendet werden (Expertenkonsens*, off- label Einsatz).

Wenn die Verabreichung von Impfstoffen gemäß Anwendungshinweisen außerhalb des von den Zulassungsbehörden genehmigten Gebrauchs (*off-label-use*) erfolgt, ist die vorherige umfassende Aufklärung und Beratung des Patienten über Nutzen und Risiken und eine ausführliche Dokumentation in der Patientenakte erforderlich.

Bei gesunden immunkompetenten Haushaltskontaktpersonen von Lebertransplantierten sollte der Impfstatus entsprechend der STIKO-Empfehlungen vervollständigt und aktualisiert werden. Dies gilt insbesondere für die jährliche Vakzinierung mit einem inaktivierten quadrivalenten Impfstoff gegen Influenza. Lebendimpfungen von immunkompetenten Haushaltskontaktpersonen von Lebertransplantierten gegen Mumps, Masern und Röteln sind ohne Gefahr für den Transplantatempfänger möglich <sup>1411</sup>. Da Impfviruzellen in seltenen Fällen bei Immunkompetenten auftreten und theoretisch übertragen werden können, wird eine Kontaktsperre von Transplantierten zu VZV-Geimpften bei Auftreten eines Exanthems bis zum Abklingen empfohlen <sup>1405</sup>.

### **Empfehlung 8.28.**

**Bei erwachsenen Organtransplantationsempfängern kann eine Impfung gegen HPV erfolgen.**

*Empfehlung offen, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

### **Kommentar:**

Patienten nach Organtransplantation weisen ein erhöhtes Risiko für Humane Papillomaviren (HPV)-assoziierte Karzinome wie Vulva-, Penis-, Anal-, Zervix- und Oropharynxkarzinome auf <sup>1412, 1413</sup>. Zusätzlich wurden deutlich erhöhte Raten von Condylomata accuminata durch HPV-Niedrigrisiko-Typen (HPV-Typen 6/11) nach Organtransplantation beschrieben <sup>1414</sup>. In Deutschland stehen derzeit

zwei Impfstoffe zum Schutz vor einer Infektion mit humanen Papillomviren (HPV) zur Verfügung, ein bivalenter (HPV-Typen 16/18) und ein nonavalenter (HPV-Typen 6/11/16/18) Impfstoff. Zur Reduktion von HPV-assoziierten Tumoren wird von der STIKO derzeit eine generelle Impfung gegen HPV für Jungen und Mädchen im Alter von 9 bis 14 Jahren empfohlen<sup>1406</sup>. Der Impferfolg sinkt nach Beginn eines sexuell aktiven Lebens erheblich ab und ist darüber hinaus bei Organtransplantationsempfängern häufig suboptimal<sup>1415</sup>. Verschiedene internationale Leitlinien empfehlen die HPV-Impfung bei erwachsene Transplantationsempfängern bis 26 oder 45 Jahren<sup>1415</sup>. Der Impferfolg ist jedoch eingeschränkt, wenn vor Impfung eine Infektion mit gegen die zu impfenden HPV-Typen stattgefunden hat. Die STIKO hat zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung noch keine Empfehlung zur HPV-Indikationsimpfung bei immunsupprimierten Personen, die das 18. Lebensjahr vollendet haben, publiziert<sup>1416</sup>.

## 8.7 Kontrazeption

*Welche Form der Kontrazeption sollte erfolgen?*

### **Empfehlung 8.29.**

**Fragen nach Kinderwunsch bzw. Kontrazeption sollen bereits früh im Verlauf nach einer Transplantation mit den Patienten/Patienten besprochen werden.**

*Starker Empfehlung, starker Konsens*

**Vor- und Nachteile der verschiedenen Kontrazeptionsformen sollen besprochen werden. Eine hormonelle Kontrazeption kann angewandt werden.**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

### **Kommentar:**

Bei vielen Patienten mit einer fortgeschrittenen Lebererkrankung liegt oft ein gestörter Zyklus und ggf. eine Amenorrhoe vor. In den Monaten nach einer Transplantation setzt meist ein regulärer Zyklus wieder ein, so dass wieder die Möglichkeit (bzw. das Risiko) einer Schwangerschaft besteht<sup>1417</sup>. Bei etwa 30 % der Patienten ist das bereits 3 Monate nach LT der Fall, bei den meisten innerhalb von 10 Monaten<sup>1418</sup>. Die Patienten müssen daher frühzeitig über diese Situation informiert werden, um ggf. Maßnahmen zur Kontrazeption ergreifen zu können.

Es gibt kaum Evidenz bezüglich der sichersten und effizientesten Kontrazeption nach Lebertransplantation. Es gibt jedoch keine Hinweise für Sicherheits- oder Effizienzbedenken für besondere Kontrazeptions-Methoden. Dies betrifft auch die hormonelle Kontrazeption, die somit ohne relevant erhöhte Risiken anwendbar ist<sup>1419</sup>.

## 8.8 Schwangerschaft und Stillzeit

*Was ist in der Schwangerschaft und Stillzeit zu beachten?*

### **Empfehlung 8.30.**

**Bei einer geplanten oder bestehenden Schwangerschaft soll die Immunsuppression auf Feto- und Embryotoxizität geprüft und angepasst werden. Während Calcineurin-Inhibitoren und Azathioprin gegeben werden können, sollen Mycophenolatderivate am besten schon vor Konzeption bei weiblichen und männlichen Patienten abgesetzt werden.**

*Starker Empfehlung, starker Konsens*

**Aufgrund eines möglicherweise veränderten Medikamenten-Metabolismus sollten während der Schwangerschaft die Blutspiegel der Immunsuppressiva und die Transplantatfunktion engmaschig kontrolliert werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Während einer Schwangerschaft sollte ein engmaschiges Monitoring bezüglich schwangerschaftsinduzierter Hypertonie und Schwangerschafts-Diabetes und Präeklampsie erfolgen.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Bei Komplikationen der Schwangerschaft soll ein enger Austausch zwischen Gynäkologen/ Geburtshelfern und Transplantations-Medizinern erfolgen.**

*Starker Empfehlung, starker Konsens*

**Das Stillen des Kindes unter immunsuppressiver Therapie der Mutter mit Ciclosporin, Tacrolimus, Azathioprin und/oder Steroiden kann den nach bisher vorliegenden Daten vermutlich ohne relevantes Risiko für das Kind erfolgen.**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

### **Kommentar:**

Bei Schwangerschaftswunsch soll die Medikation der Patienten, inklusive der immunsuppressiven Medikation betreff möglicher Feto- und Embryotoxizität geprüft und ggf. angepasst werden. Für eine Weiterführung der Calcineurin-Inhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus) und auch für Azathioprin bestehen keine eindeutigen Hinweise für negative Effekte während einer Schwangerschaft. Insbesondere für den Einsatz von Tacrolimus, Ciclosporin und Azathioprin bestehen inzwischen Erfahrungen bei über 1000 lebertransplantierten Patienten<sup>1420-1422</sup>. Für mTOR-Inhibitoren existieren bisher kaum Erfahrungen und im Einzelfall sollte eine Nutzen-Risikoabwägung erfolgen. Allerdings haben Studien bei Tieren einen reproduktionstoxischen Effekt gezeigt. Kortikosteroide können das Risiko für Schwangerschaftskomplikationen wie Diabetes und Hypertonie erhöhen, haben jedoch keine direkt negativen Effekte auf den Fötus. Eine Therapie mit Mycophenolatderivaten soll dagegen am besten bereits 3 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft von weiblichen und männlichen Patienten abgesetzt werden und während der gesamten Schwangerschaft nicht erfolgen, da eine deutlich erhöhte Rate von Fehlgeburten<sup>1423</sup> und Missbildungen beim Kind beschrieben wurden<sup>1424, 1425</sup>. Die Fachinformation empfiehlt auch Männern, die Mycophenolatderivate einnehmen, eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden, da nicht bekannt ist, inwieweit genotoxische Effekte auf die Spermio-genese auszuschließen sind und/oder relevante Mycophenolat-Übertragung auf Partnerinnen

stattfinden. Publierte Kohortenstudien ergaben bislang keine eindeutigen Hinweise für eine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit oder des Schwangerschaftsverlaufs durch eine väterliche Exposition gegenüber Mycophenolatderivaten <sup>1426, 1427</sup>.

In der Schwangerschaft, insbesondere im letzten Trimenon ist unter Therapie mit CNI und mTOR-Inhibitoren zu beachten, dass es durch hormonelle und metabolische Umstellungen zu Veränderungen der Blutspiegel kommen kann. Daher ist ein Monitoring des Talspiegels dieser Medikamente – insbesondere bei Patienten, die schon lange transplantiert sind und bei denen bei lange Zeit stabilen Blutspiegeln routinemäßige Kontrollen relativ selten erfolgen – in engmaschigeren Abständen (z.B. zunächst alle 4 Wochen, in den letzten Wochen der Schwangerschaft alle 1-2 Wochen) sinnvoll, um relevante Spiegelabweichungen zu vermeiden. Damit soll sichergestellt werden, dass es während der Schwangerschaft nicht zu einem erhöhten Abstoßungsrisiko oder zu erhöhten Nebenwirkungen der Immunsuppression kommt <sup>1428</sup>.

Da die üblicherweise verwendeten immunsuppressiven Medikamente das Risiko einer Hypertonie und eines Diabetes beinhalten, ist das Risiko dieser Komplikationen während einer Schwangerschaft prinzipiell erhöht. Ein engmaschiges Monitoring der CNI-Talspiegel ist daher sinnvoll, um eine zu hohe Exposition zu vermeiden <sup>1429</sup>. Grundsätzlich ist eine Schwangerschaft nach Lebertransplantation als Risikoschwangerschaft zu betrachten. Das Risiko von einem Abort liegt in Untersuchungen zwischen 0,5% und 33,3%. Ferner lag in einer großen Metaanalyse das Risiko für eine Frühgeburt bei durchschnittlich 32% <sup>1420-1422</sup>. Das Risiko einer Abstoßungsreaktion ist während der Schwangerschaft bei regelmäßigem Monitoring der CNI Talspiegel nicht erhöht, sofern regelmäßig eine Anpassung der immunsuppressiven Medikation erfolgt. Insbesondere bei Patienten mit vorbestehendem Hypertonus und Niereninsuffizienz ist ein engmaschiges Monitoring bezüglich des Auftretens einer Präeklampsie erforderlich. In einer großen Meta-Analyse von 19 Studien mit insgesamt 1290 Schwangerschaften trat bei 16% der Patienten eine Präeklampsie auf <sup>1421</sup>. Ein regelmäßiges Screening auf Proteinurie und regelmäßige Blutdruckkontrollen, am besten in Form von Eigenmessung der Patienten, sind daher empfehlenswert. Des Weiteren ist eine regelmäßige Überwachung der Plazentadurchblutung sowie Wachstum des Kindes notwendig. Eine enge Kooperation zwischen dem Gynäkologen und Transplantationsmediziner ist daher wünschenswert.

Das Stillen der Kinder durch organtransplantierte Mütter unter immunsuppressiver Therapie wurde lange Zeit für problematisch erachtet. Eine Reihe von Studien und Fallberichten konnte jedoch zeigen, dass die transplazentare Exposition des Kindes *in utero* durch die Medikamente deutlich größer ist als die enterale Exposition über die Muttermilch. Die Daten, die derzeit für Ciclosporin, Tacrolimus, Azathioprin und Steroide vorliegen, lassen kein relevantes Risiko für das Kind durch das Stillen erkennen. Daher kann unter diesen Medikamenten das Stillen des Kindes vermutlich risikolos erfolgen. Für Mycophenolsäure, Everolimus, Sirolimus und Belatacept liegen hingegen keine ausreichenden Daten vor.

## 9 Leitlinie – Rezidiv der Grunderkrankung – Therapie und Prophylaxe

AG-Leitung	Prof. Dr. med. Christoph Berg, Tübingen (DGVS)
	Prof. Dr. med. Ulf Neumann, Aachen (DGAV)
AG-Mitglieder	Prof. Dr. med. Hideo Andreas Baba, Essen (DGP, BDP)
	Prof. Dr. Anil Batra, Tübingen (DGPPN)
	PD Dr. med. Daniela Eser-Valeri, München (DGPPN)
	Dr. med. Gero Moog, Kassel (DGVS)
	Prof. Dr. med. Johannes Vermehren, Wiesbaden (DGVS)
	Prof. Dr. med. Oliver Witzke, Essen (DGI)

### 9.1 Autoimmune Lebererkrankungen

#### 9.1.1 Diagnostik bei Verdacht auf Rekurrenz einer autoimmunen Lebererkrankung

##### **Statement 9.1.**

**Alle autoimmunen Lebererkrankungen (AIH, PBC und PSC) können in Abhängigkeit von der Zeit nach Lebertransplantation mit unterschiedlicher Häufigkeit rekurren.**

*Starker Konsens*

##### **Kommentar:**

Autoimmune Lebererkrankungen weisen generell gute 1- und 5-Jahresüberlebensraten mit 90% und 70-85% nach Lebertransplantation auf<sup>1430</sup>. Unabhängig davon gilt aber auch als gesichert, dass es bei allen autoimmunen Lebererkrankungen zu einer Rekurrenz der Grunderkrankung nach Lebertransplantation kommen kann. Die Häufigkeit einer Rekurrenz ist sehr variabel und wird je nach Studie bzw. Zeitraum nach Lebertransplantation (1-10 Jahre) für eine Rekurrenz der autoimmunen Hepatitis (rAIH) mit 7-42%, für eine Rekurrenz der primär biliäre Cholangitis (rPBC) mit 10-42% und für eine Rekurrenz der PSC (rPSC) mit 8-60% angegeben<sup>1431-1433</sup>.

##### **Empfehlung 9.2.**

**Die Diagnosestellung bei Verdacht auf eine rekurrende autoimmune Lebererkrankung sollte jeweils mittels der gleichen diagnostischen Algorithmen und Kriterien wie bei Erstdiagnose der Erkrankung vor Lebertransplantation erfolgen.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Für die Diagnosestellung sollten Risikofaktoren, die mit einer Rekurrenz der jeweiligen autoimmunen Lebererkrankung verbunden sind, mitberücksichtigt werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*



**Protokollbiopsien zur Erkennung einer frühen Rekurrenz einer autoimmunen Hepatitis können durchgeführt werden.**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

**Kommentar:**

Für die Diagnosestellung einer rekurrenden autoimmunen Lebererkrankung nach Lebertransplantation existieren keine gültigen Algorithmen oder Kriterien. So ist zum Beispiel der alleinige Nachweis von für die jeweilige Erkrankung typischen Autoantikörpern nach Transplantation häufig unspezifisch und durch die immunsuppressive Therapie alteriert, gleiches gilt für histologische oder laborchemische Befunde<sup>1432</sup>. Das Fehlen eindeutiger Diagnosekriterien, verbunden mit meist monozentrisch erhobenen Daten, erklärt zumindest zum Teil die in der Literatur sehr unterschiedlich angegebenen Häufigkeiten für eine Rekurrenz von AIH, PBC oder PSC nach Transplantation (Tab. 9.1). Da durch eine Rekurrenz der Grunderkrankung nicht nur die Lebensqualität, sondern auch das Organ- und Patientenüberleben ungünstig beeinflusst wird<sup>1434, 1435</sup>, muss der frühzeitigen Erkennung eines Rezidivs allerdings entsprechende Aufmerksamkeit geschenkt werden. Bei fehlenden spezifischen Diagnosekriterien für das Rezidiv nach Transplantation, sollte die Diagnose nicht anders als wie vor der Lebertransplantation, zum Beispiel mittels derer in der S2k Leitlinie „Autoimmune Lebererkrankungen“ festgelegten Algorithmen und Kriterien<sup>307, 307</sup>, erfolgen. Für die Diagnosestellung kann eventuell die Prüfung auf das Vorliegen von Risikofaktoren, die eine posttransplant Rekurrenz der jeweiligen autoimmunen Lebererkrankung begünstigen können, hilfreich sein (Tab. 9.1).<sup>1431, 1432</sup> . Einschränkend dazu ist allerdings zu erwähnen, dass in der Literatur die Risikofaktoren für eine Rekurrenz zum Teil sehr kontrovers dargestellt sind, vor allem bezüglich der Auswahl der immunsuppressiven Therapie nach LT oder auch hinsichtlich des Stellenwerts eines HLA Mismatch zwischen Spender und Empfänger.

Eine generelle Empfehlung zur Entnahme von Protokollbiopsien zur frühzeitigen Diagnosestellung einer rekurrenden autoimmunen Lebererkrankung nach Transplantation kann bei diesbezüglich fehlender Datenlage und unklarer klinischer Relevanz nicht gegeben werden. Einige Arbeitsgruppen favorisieren die Durchführung von Protokollbiopsien für die Diagnose einer rekurrenden autoimmunen Hepatitis, da sich Leberwertveränderungen oder klinische Symptome erst im späteren Krankheitsverlauf präsentieren können<sup>307, 1436, 1437</sup>. Ob tatsächlich eine klinische Konsequenz aus einer histologisch gestellten Diagnose einer rAIH bei ansonsten fehlenden klinischen Zeichen abgeleitet werden kann ist bisher unklar, so dass Protokollbiopsien, z. B. nach 3 und 5 Jahren post LT (z. B. bei Kumulation diverser Risikofaktoren für eine rAIH) diskutiert werden können. Grundsätzlich nimmt die Leberbiopsie bei erhöhten Transaminasen post LT zur Differenzierung zwischen einer Rekurrenz der Grunderkrankung oder auch einer Abstoßungsreaktion einen wichtigen Stellenwert ein.

**Tabelle 9.1: Diagnosekriterien für rekurrente autoimmune Lebererkrankungen.**

<b>Rekurrente PBC (10-42%)</b>	<b>Rekurrente AIH (7-42%)</b>	<b>Rekurrente PSC (8-60%)</b>

<b>Allgemein anerkannte Kriterien für die Diagnosestellung*/**</b>		
<p>LT wegen einer PBC</p> <p>plus</p> <p>Typische Histologie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lymphoplasmazelluläre Infiltrate</li> <li>- Epitheloidzellgranulome</li> <li>- Gallengangsveränderungen</li> </ul> <p>plus</p> <p>Erhöhte Cholestaseparameter</p> <p>plus</p> <p>Persistenz von AMA</p> <p>plus</p> <p>Erhöhte IgM-Spiegel</p>	<p>LT wegen einer AIH</p> <p>plus</p> <p>Typische Histologie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Interface Hepatitis</li> <li>- Perivenuläre lymphoplasmazelluläre Infiltrate</li> <li>- „Pseudo-Rosetting“ der Hepatozyten</li> </ul> <p>plus</p> <p>Erhöhte Transaminasen</p> <p>plus</p> <p>Erhöhte IgG-Spiegel</p> <p>plus</p> <p>Signifikante Auto-Antikörper Titer (ANA, SMA, LP/SLA, LKM1)</p>	<p>LT wegen einer PSC</p> <p>plus</p> <p>Typische Veränderungen in der Cholangiographie (MRCP/ERCP)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- intra- u./o. extrahepatische Gallengangsstrikturen bzw. -irregularitäten</li> </ul> <p>plus</p> <p>Histologie mit Zeichen der fibrösen Cholangitis u./o. fibro-obliterative Läsionen mit oder ohne Duktopenie, biliäre Fibrose oder Zirrhose</p>
<b>Auswahl möglicher Risikofaktoren für eine Rekurrenz (nach <sup>1431, 1432</sup>)</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Jüngerer Alter zum Zeitpunkt der LT</li> <li>- Höheres Empfängeralter</li> <li>- Gebrauch von Tacrolimus (?)</li> <li>- Signifikante Cholestase und GPT&gt;50 U/l nach jeweils 3 und 6 Monaten post LT</li> <li>- IgM &gt;554 mg/dl</li> <li>- Mismatch bzgl. Geschlecht (Spender / Empfänger)</li> <li>- Mismatch im HLA-DR Locus (?)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausmaß der entzündlichen Aktivität im Explantat</li> <li>- Hohe IgG Spiegel vor LT</li> <li>- Beendigung der Steroidtherapie post LT</li> <li>- Gebrauch von Mycophenolat Mofetil (?)</li> <li>- Mismatch im HLA-DR Locus (?)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Männliches Geschlecht</li> <li>- Mismatch bzgl. Geschlecht (Spender / Empfänger)</li> <li>- Vorhandensein bzw. Aktivität einer Colitis ulcerosa (CU) und/oder Erfordernis einer Steroidtherapie der CU &gt;3 Mon. post LT</li> <li>- AP Erhöhung &gt;2x oberer Normwert (+/-</li> </ul>

		Bilirubinerhöhung) 3 Monate post LT - Mismatch im HLA-A Locus (?)
--	--	----------------------------------------------------------------------------

### 9.1.2 Autoimmunhepatitis (AIH)

*Wie erfolgt die Behandlung eines Rezidivs der Autoimmunhepatitis nach Transplantation?*

#### **Empfehlung 9.3.**

**Bei Vorliegen eines AIH-Rezidivs nach Transplantation sollte primär eine Intensivierung der Immunsuppression durch Erhöhung der bestehenden Steroiddosis bzw. Wiederansetzen von Steroiden erfolgen.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Mit dem Ziel der steroidfreien Remission sollte die Basisimmunsuppression intensiviert oder durch die Gabe von Mycophenolatmofetil oder Azathioprin modifiziert werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Für die Therapie einer Rekurrenz einer AIH nach Lebertransplantation existieren keine randomisierten Studien, die eine eindeutige Empfehlung zulassen. Die meisten Autoren favorisieren allerdings eine Intensivierung oder den Neubeginn einer Steroidtherapie bei gesichertem Rezidiv. Sollte dies nicht ausreichen, so wird allgemein eine zusätzliche oder in der Dosis angepasste Therapie mit Mycophenolatmofetil oder Azathioprin empfohlen<sup>307, 1431, 1432, 1438</sup>. Hierbei zu berücksichtigen ist selbstverständlich das bereits bestehende immunsuppressive Therapieregime zum Zeitpunkt der Rekurrenz. Die initiale Steroidtherapie (Prednisolon 40-60 mg /Tag) sollte analog zur Behandlung einer AIH vor LT durch ein wöchentliches Tapering bis zu einer niedrigen Erhaltungsdosis reduziert bzw. im Verlauf ausgeschlichen werden. Dies sollte in Abhängigkeit zum Verlauf des Abfalls der Transaminasen erfolgen. Je nach individuellem Verlauf der Rekurrenz kann in einzelnen Fällen eine niedrige Prednisolondosis zwischen 5 bis 10 mg / Tag als Erhaltungstherapie erforderlich sein. Die Azathioprin-Therapie sollte initial in einer Dosis mit 1-2 mg/kg/Tag, die Mycophenolatmofetil-Therapie mit 2 g /Tag erfolgen. Weitere mögliche Anpassungen der immunsuppressiven Therapie umfassen den Austausch von Tacrolimus gegen Ciclosporin und vice versa. Ferner kann auch der CNI durch einen mTOR Inhibitor ersetzt werden<sup>307</sup>.

### 9.1.3 Primär biliäre Cholangitis (PBC)

*Wie erfolgt die Behandlung eines Rezidivs der PBC nach Transplantation?*

#### **Empfehlung 9.4.**

**Eine Prophylaxe der PBC-Rekurrenz nach Lebertransplantation sollte mit Ursodeoxycholsäure erfolgen.**

*Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Bei Vorliegen eines PBC-Rezidivs nach Lebertransplantation soll eine Therapie mit Ursodeoxycholsäure erfolgen, wenn bisher keine Prophylaxe durchgeführt wurde.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Bei inkompletter Response sollte eine Zweitlinientherapie in Analogie zur PBC beim nicht-transplantierten Patienten erfolgen.**

*Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

#### **Kommentar:**

Neuere Studiendaten weisen darauf hin, dass eine prophylaktische Therapie mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) nach LT das Risiko einer Rekurrenz der PBC wie auch gemeinsame Endpunkte für Letalität, Transplantatverlust und Rekurrenz reduzieren könnte<sup>942, 1439</sup>. In der bisher größten internationalen retrospektiven Kohortenstudie zur Frage einer Prävention der rPBC nach LT zeigte sich zudem, dass unter der Prophylaxe mit UDCA in Kombination mit dem Immunsuppressivum Ciclosporin das beste Outcome für die Patienten erreicht wurde<sup>942</sup>, was eventuell die Gabe von Ciclosporin gegenüber anderen Immunsuppressiva zur Prävention einer rPBC nach LT favorisieren könnte. Bei der rPBC können unter einer Therapie mit UDCA Verbesserungen der Leberwerte bis hin zu Normalisierungen beobachtet werden. Ob die Therapie der rPBC mit UDCA auch einen signifikanten Vorteil im Hinblick auf die histologische Progression, das Überleben oder die Verhinderung einer Retransplantation bedeutet, konnte in bisherigen Studien nicht eindeutig gezeigt werden<sup>307, 1440, 1441</sup>. Bei insgesamt kleinen Fallzahlen, häufig retrospektivem Charakter der Studien, fehlender Randomisierung und insgesamt selten auftretendem Ereignis einer Retransplantation nach rPBC sind die vorliegenden Daten in Ihrer Aussagekraft allerdings stark limitiert, so dass bei der rPBC auch im Hinblick auf ein günstiges Nutzen- / Risikoprofil eine Therapie mit UDCA begonnen werden soll.

Der Farnesoid X-Rezeptor Agonist Obeticholsäure (OCA) ist seit 2016 in Europa für die Therapie der PBC in Kombination mit UDCA bei nicht ausreichendem Ansprechen auf eine alleinige Therapie mit UDCA zugelassen<sup>1442</sup>. Auch für eine Therapie der PBC mit Bezafibrat, einem PPAR Liganden, weisen inzwischen mehrere Studien einen günstigen Effekt einer Kombinationstherapie mit UDCA auf<sup>1443-1445</sup>. Bisher existieren allerdings weder für OCA, noch für Fibrate Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie der rPBC nach LT. Aus theoretischen Überlegungen heraus sollte somit in den Einzelfällen einer aktiv verlaufenden Rekurrenz einer PBC nach LT, die unter UDCA kein biochemisches / histologisches Ansprechen zeigt, eine Kombinationstherapie mit OCA unter

engmaschiger Überwachung unter anderem der Immunsuppressivaspiegel (bisher keine Interaktionen bekannt / geprüft) eingeleitet werden, unter der Vorstellung das Transplantatüberleben zu verbessern. Die Therapie mit OCA sollte auch nach LT analog zu der geltenden Zulassung erfolgen. Gleichgerichtete Überlegungen lassen sich für die Kombinationstherapie mit Bezafibrat anstellen, wobei auch hier auf Interaktionen mit der Immunsuppression und insbesondere auf die Nierenfunktion geachtet werden sollte <sup>1444</sup>. Bei der Anwendung von Bezafibrat ist zudem zu beachten, dass diese Substanz nicht für die Therapie der PBC zugelassen ist.

#### 9.1.4 Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)

##### *Wie erfolgt die Behandlung eines Rezidivs der PSC nach Transplantation*

###### **Empfehlung 9.5.**

**Bei Vorliegen eines PSC-Rezidivs nach Lebertransplantation kann eine Therapie mit Ursodeoxycholsäure durchgeführt werden.**

*Empfehlung offen, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Das Management dominanter biliärer Strikturen einer rekurrenten PSC nach Lebertransplantation sollte interdisziplinär und individuell entschieden werden.**

*Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Bei Rekurrenz einer PSC und Vorliegen einer aktiven CED kann eine Kolektomie in Erwägung gezogen werden.**

*Empfehlung offen, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Bei Vorliegen einer aktiven CED und Rekurrenz einer PSC, die zu einer erneuten Transplantationsindikation geführt hat, sollte eine Kolektomie wenn möglich vor oder während einer erneuten Lebertransplantation durchgeführt werden.**

*Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

###### **Kommentar:**

Es existiert derzeit keine spezifische Therapie für ein PSC-Rezidiv nach LT. Mit einer Therapie der PSC mit UDCA (15-20 mg/kg/Tag) vor LT lässt sich eine Verbesserung der Laborwerte erreichen, allerdings wurde bisher kein positiver Effekt auf das (transplantatfreie) Überleben nachgewiesen <sup>307, 1446</sup>. Aus theoretischen Überlegungen heraus kann auch in der Situation einer rPSC nach LT eine Behandlung mit UDCA (13-15 mg/kg/KG) diskutiert werden, zumal das Nutzen-/Risikoprofil einer Behandlung mit UDCA als insgesamt günstig anzusehen ist. Im Falle eines Auftretens dominanter biliärer Strikturen bei Patienten mit einer rPSC und / oder klinischen Zeichen einer Cholestase und /oder Cholangitis sollten unter Berücksichtigung der Situation der Gallenganganastomose („End-zu-End“ oder „biliodigestiv“) interdisziplinär individuelle Behandlungskonzepte entwickelt werden. Diese umfassen die Möglichkeit zu einer endoskopischen Dilatation mit oder ohne Stenting, die perkutane Drainage wie auch beispielsweise die operative Neuanlage einer biliodigestiven Anastomose <sup>307, 1447, 1448</sup>. Im Regelfall sollte

begleitend zu einer Intervention an den Gallengängen eine prophylaktische Antibiotikatherapie durchgeführt werden <sup>307</sup>.

In einer von der „International PSC Study Group“ durchgeführten umfangreichen Auswertung zum natürlichen Verlauf der PSC, zeigt sich ein Zusammenhang zwischen einer begleitend zur PSC koexistierenden Colitis ulcerosa (CU) und dem steigenden Risiko einer progressiven Lebererkrankung, der Notwendigkeit einer Lebertransplantation wie auch einer insgesamt erhöhten Letalität <sup>305</sup>. Die Bedeutung der Leber-Darm-Achse wurde kürzlich in einer Untersuchung zum Darmmikrobiom bei Patienten mit PSC dargestellt, in der eine intestinale Dysbiose mit der Pathogenese der PSC in Verbindung gebracht werden konnte, allerdings unabhängig von dem Vorliegen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung <sup>1449</sup>. In den zumeist retrospektiven Beobachtungsstudien zeigt die Kolektomie einen überwiegend protektiven Effekt auf eine rPSC nach LT, sofern die Kolektomie vor oder zum Zeitpunkt der Lebertransplantation durchgeführt wurde <sup>1450-1452</sup>. Auch wenn die Evidenz für eine generelle Empfehlung zur Kolektomie im Zusammenhang mit einer PSC mit koexistenter chronisch entzündlicher Darmerkrankung vor oder zum Zeitpunkt einer LT derzeit noch schwach ist, so sollte doch insbesondere im Setting einer aktiv verlaufenden Colitis ulcerosa und Rekurrenz der PSC nach Transplantation die Möglichkeit einer Kolektomie mit dem Ziel einer Protektion der transplantierten Leber in Erwägung gezogen werden. Sofern das Rezidiv der PSC gemeinsam mit einer aktiv verlaufenden CED bereits zu einem fortgeschrittenen Leberschaden mit der Notwendigkeit einer Relistung zur LT geführt hat, sollte im Hinblick auf die vorliegende Studienlage zur bestmöglichen Protektion der neuen Leber eine Kolektomie wenn möglich vor oder während der erneuten LT durchgeführt werden <sup>1453</sup>.

### 9.1.5 Indikation zur Retransplantation bei Rekurrenz einer autoimmunen Lebererkrankung

#### **Empfehlung 9.6.**

**Bei Vorliegen einer fortgeschrittenen Transplantatdysfunktion oder einer erneuten Zirrhose, die durch ein Rezidiv einer autoimmunen Lebererkrankung verursacht wurde, soll die Indikation zur Retransplantation geprüft werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Bei Vorliegen einer erneuten Zirrhose bzw. Transplantatdysfunktion, verursacht durch die Rekurrenz einer autoimmunen Lebererkrankung, gilt die Retransplantation als eine allgemein anerkannte und grundsätzlich geeignete Therapieoption, sofern andere konservative bzw. interventionelle Therapiemaßnahmen ausgeschöpft sind <sup>307, 1431, 1432</sup>.

## 9.2 Hepatitis B und Hepatitis C

### 9.2.1 Hepatitis B

*Wie erfolgen Rezidiv-Prophylaxe und Behandlung eines Rezidivs der Virushepatitis B nach Transplantation?*

### **Empfehlung 9.7.**

**Die Rezidiv-Prophylaxe und Therapie eines Rezidivs einer Hepatitis-B-Virusinfektion nach Lebertransplantation soll nach denen in der S3 Leitlinie zur "Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion"<sup>592</sup> festgelegten Empfehlungen erfolgen:**

**Eine Reinfektionsprophylaxe ist bei Patienten mit HBV-Infektion obligat und soll initial mit einer Kombination aus einem hoch-potenten Nukleos(t)id-Analogen (NA) plus Hepatitis B-Immunglobulin (HBIG) erfolgen.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Die Prophylaxe soll in der anhepatischen Phase der Lebertransplantation beginnen und die HBIG Dosierung anhand der Anti-HBs-Konzentrationen titriert werden. Ein Anti-HBs-Spiegel von 100 IU/l sollte nicht unterschritten werden.**

*Starke Empfehlung/Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Bei Patienten mit NA-Resistenz zum Zeitpunkt der Lebertransplantation soll die Prophylaxe mit einem gegen die resistente HBV-Variante wirksamen NA in Kombination mit HBIG durchgeführt werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Eine Umstellung auf eine alleinige orale Prophylaxe mit einem potenten NA unter Verzicht auf HBIG kann im Verlauf nach LT bei ausreichender Adhärenz und stabil HBsAg-negativen Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko erfolgen.**

*Empfehlung offen, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Eine aktive HBV-Impfung kann unter Fortführung der Prophylaxe im Langzeitverlauf nach LT versucht werden.**

*Empfehlung offen, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Bei bestätigter HBV-Reinfektion soll die HBIG-Therapie beendet werden und eine dauerhafte antivirale Therapie mit einem potenten NA (ETV, TDF, TAF) durchgeführt werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

### **Kommentar:**

In aktualisierten S3-Leitlinie zur „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion“ wird ausführlich auf das Thema der Prophylaxe wie auch auf die Diagnostik und Therapie eines Rezidivs der Hepatitis B nach Lebertransplantation eingegangen<sup>592</sup>.

## **9.2.2 Hepatitis C**

*Wie erfolgt die Behandlung eines Rezidivs der Virushepatitis C nach Transplantation?*

### **Empfehlung 9.8.**

**Die Behandlung eines Rezidivs einer Hepatitis-C-Virusinfektion nach Lebertransplantation soll nach denen in der S3 Leitlinie zur „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion“<sup>597</sup> festgelegten Empfehlungen erfolgen.**

**Bei Patienten mit Transplantatversagen infolge einer HCV-Re-Infektion soll eine Retransplantation erwogen werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Eine Indikation zur antiviralen Therapie soll für alle Patienten, die nach Transplantation HCV RNA positiv sind, evaluiert werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Bei Patienten mit hoher postoperativer Entzündungsaktivität und Risikofaktoren für eine rasche Fibroseprogression sollte eine präemptive antivirale Therapie initiiert werden.**

*Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Bei der fibrosierenden cholestatischen Hepatitis (FCH) soll aufgrund des hohen Risikos eines Transplantatverlusts unmittelbar eine antivirale Behandlung eingeleitet werden. Dabei ist die Indikationsstellung zur Therapie unabhängig von der Zeitdauer zwischen LT und Auftreten der FCH.**

**Die antivirale Therapie der Hepatitis C nach Lebertransplantation soll entsprechend den allgemeinen Empfehlungen zur Therapie, unter Berücksichtigung von Interaktionen, Komorbiditäten und der Verträglichkeit ausgewählt werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Die antivirale Therapie sollte auch bei unklarer differenzialdiagnostischer Abgrenzung zwischen Hepatitis-C-Rekurrenz und einer akuten Abstoßungsreaktion in Erwägung gezogen werden.**

*Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

#### **Kommentar:**

In der S3 Leitlinie zur „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion“ von 2018 wird detailliert auf das Management einer Hepatitis-C-Virusinfektion nach Lebertransplantation eingegangen<sup>597</sup>.

### **9.3 Hepatozelluläres Karzinom (HCC) / Cholangiokarzinom (CCA)**

*Welche spezifischen Maßnahmen sind nach der Transplantation eines Patienten mit HCC/CCA erforderlich?*

#### **Empfehlung 9.9.**

**Hohe postoperative Talspiegel an Calcineurininhibitoren (Tacrolimus: >10 ng/ml bzw. Ciclosporin: >150 ng/ml) sollten vermieden werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*



**mTOR-Inhibitoren können zur Rezidivprophylaxe des HCC frühestens 1 Monat nach Lebertransplantation begonnen werden und sollten gegenüber der Gabe von Antimetaboliten sowie zur Reduktion von Calcineurininhibitoren bevorzugt eingesetzt werden.**

*Empfehlung offen/Empfehlung, starker Konsens*

### **Kommentar:**

Das Tumorrezidiv stellt das bedeutendste Problem hinsichtlich des Langzeitüberlebens nach stattgehabter Transplantation bei HCC/CCA dar. Das Screening auf ein Tumorrezidiv (HCC/CCA) nach Transplantation sollte individuell mittels Abdomen-Sonographie und / oder Computertomographie und / oder Kernspintomographie in Abhängigkeit von dem bereits vor Transplantation zu erwartenden Tumorrezidivrisiko erfolgen, wobei die Tumornachsorge analog der HCC/CCA Leitlinie<sup>954</sup> nach den allgemeinen Empfehlungen der HCC-Nachsorge erfolgen sollte. Hierbei ist analog zum Vorgehen einer Tumorresektion in nicht-zirrhotoscher Leber ein Nachsorgezeitraum von 5 Jahren zu empfehlen. Eine pragmatische Empfehlung zur Nachsorge beinhaltet 3-monatige bildgebende Kontrollen im ersten Jahr, 6-monatige im zweiten und jährliche ab dem dritten Jahr bis zu 5 Jahren nach Resektion. Ergänzend kann, vor allem bei klinischem Verdacht auf ein Tumorrezidiv, eine Bestimmung von Tumormarkern (AFP, Ca19-9) erfolgen. Bei dem Screening auf ein Tumorrezidiv sollte bedacht werden, dass das Rezidiv nicht selten primär außerhalb der Leber auftritt, vermutlich dann als bereits vor Transplantation angelegte Micrometastase.

Zur Reduktion des Rezidivrisikos suggerieren die verfügbaren vorklinischen und klinischen Daten eine Reduktion der pro-karzinogenen Calcineurininhibitoren (CNI) zu Gunsten der anti-karzinogenen mTOR-Inhibitoren. Keine Evidenz für eine pro-karzinogene Wirkung liegt bei Antimetaboliten und Interleukin-2-Rezeptorantagonisten (IL2RA), wohingegen T-zell-depletierende Substanzen (ATG/OKT3) das Rezidivrisiko potentiell erhöhen könnten<sup>929, 1454, 1455</sup>.

Die aktuelle Literatur wird ausgiebig durch die neuen Guidelines des Asian Liver Transplant Network<sup>1456</sup> zusammengefasst. Es liegen mehrere retrospektive Arbeiten vor, die eine Erhöhung des Rezidivrisikos durch hohe postoperative Spiegel an CNI zeigen<sup>928, 929, 1454</sup>. Eine Reihe von Kohortenstudien und hierauf aufbauende Meta-Analysen legen einen Vorteil vom mTOR-Inhibitor/CNI-Regimen gegenüber reinen CNI Regimen hinsichtlich des Rezidivrisikos nahe<sup>1457</sup>. Weiterhin liegen drei randomisierte Studien die primär den Effekt von mTOR-Inhibitoren auf die Nierenfunktion untersuchen und sekundär eine numerisch niedrigere Inzidenz des HCC Rezidivs aufzeigen vor<sup>911, 914, 917</sup>. Die beste Evidenz bietet der speziell auf die Fragestellung konzipierte SiLVER Trial, in der über 500 Patienten in ein mTOR-Inhibitor-freies Regime bzw. Regime unter Verwendung von Sirolimus randomisiert wurden<sup>926</sup>. Im Gesamt-Follow-Up der Studie zeigten sich ein numerisch besseres Rezidiv-freies (RFS) (70% vs. 65%) sowie Gesamtüberleben (OS) (75% vs. 68%) in der mTOR-Inhibitor-Gruppe, jedoch ohne statistische Signifikanz zu erreichen. In der ebenso durchgeführten Intervallauswertung war das RFS bis zum 3. Jahr und das OS bis zum 5. Jahr nach Transplantation in der mTOR-Inhibitor-Gruppe statistisch signifikant besser als in der Kontrollgruppe. Der größte Benefit zeigte sich im niedrig-risiko Kollektiv (Transplantation innerhalb des Milan-Kriteriums) und bei jüngeren Patienten (Alter < 60 Jahre).

Die Transplantation beim CCA ist aktuell nur unter Studienbedingungen möglich oder es liegt ein postoperativer Zufallsbefund im Explantat vor. Eine evidenz-basierte Empfehlung hinsichtlich der Immunsuppression ist aktuell nicht möglich. Pathomechanistisch kann jedoch von einer teilweisen Übertragbarkeit der Empfehlungen zum HCC ausgegangen werden.

#### 9.4 Nicht alkoholische Fettlebererkrankung

*Wie erfolgt die Behandlung eines Rezidivs der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung nach Transplantation?*

##### **Empfehlung 9.10.**

**Zum Nachweis eines Wiederauftretens einer nicht alkoholischen Fettleber im Transplantat sowie zur sicheren Einschätzung des Fibrosegrades und auch zum Ausschluss einer anderen Ursache einer Leberwerterhöhung sollte bei einer unklaren Erhöhung der Transaminasen eine Leberbiopsie erfolgen.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Bezüglich der Prävention eines Rezidivs einer nicht alkoholischen Fettleber nach Lebertransplantation sollte eine exzessive Gewichtszunahme vermieden werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Patienten mit einer nicht alkoholischen Fettlebererkrankung nach einer Lebertransplantation sollten zu körperlicher Aktivität motiviert werden und eine kalorienreduzierte, fettarme Ernährung einhalten.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Ein Diabetes mellitus und eine arterielle Hypertonie sollten auch nach Lebertransplantation entsprechend der europäischen Hypertonie-Leitlinie konsequent behandelt werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

##### **Kommentar:**

Die nicht alkoholische Fettleber ist die häufigste Ursache einer chronischen Lebererkrankung in der westlichen Welt <sup>1458, 1459</sup>. Ungefähr 25 % der Patienten entwickeln eine nicht alkoholische Fettleberhepatitis [Malik]. Die NASH induzierte Leberzirrhose ist heute eine der führenden Indikationen für eine Lebertransplantation <sup>1460, 1461</sup>. Bezogen auf die Prognose dieser Patienten nach einer Lebertransplantation gibt es nur wenige retrospektive Untersuchungen. Malik et al. verglichen die Prognose von Patienten, die mit einer NASH bedingte Leberzirrhose transplantiert wurden mit Patienten die wegen anderer Ursachen (PBC, PSC, Alkohol bedingte Zirrhose, HCV) transplantiert wurden. Hier zeigte sich kein Unterschied in der 5 Jahres Letalität. Allerdings war die Frühletalität gegenüber der Vergleichsgruppe auf Grund erhöhter Infektionsraten erhöht <sup>1462</sup>. Andere Untersuchungen zeigten eine erhöhte Letalität der Patienten mit einer nicht alkoholischen Fettleber nach einer Lebertransplantation <sup>1459</sup>. Insgesamt muss man auf Grund der erhöhten Co-Morbiditätsrate

bei Patienten mit einer nicht alkoholischen Fettleber nach einer Transplantation mit einer erhöhten Letalität rechnen <sup>1459, 1463</sup>.

Das erneute Auftreten einer nicht alkoholischen Fettleber oder einer Fettleberhepatitis ist ebenso wie das de novo Auftreten nach einer Lebertransplantation häufig <sup>1282</sup>. Die Häufigkeit liegt in den untersuchten Kollektiven zwischen <10% während der ersten 6 Monate nach LT und annähernd 100% nach 10 Jahren <sup>1460, 1461, 1464</sup>. Hier stellen die verwendeten Immunsuppressiva möglicherweise eine begleitende Ursache dar. Steroide und Tacrolimus können einen Typ 2 Diabetes verursachen, Sirolimus und Everolimus begünstigen eine Hypertriglyceridämie und sowohl Ciclosporin als auch Tacrolimus können zur Blutdruckerhöhung beitragen <sup>923, 1464, 1465</sup>. Weitere Risikofaktoren für eine erneute Entwicklung einer Leberverfettung sind ein erhöhter BMI vor und nach der LT, ein Diabetes mellitus Typ 2, eine arterielle Hypertonie, eine Hyperlipidämie und auch der Nachweis einer vorbestehenden initialen Steatose im Lebertransplantat wird als Ursache diskutiert <sup>923, 1282, 1462</sup>. Vor allem der BMI und das Auftreten einer Hypertriglyceridämie sind als Prädiktoren bezüglich der Entwicklung einer Steatosis im Transplantat zu sehen <sup>1286</sup>. In diesem Zusammenhang ist vor allem die Kumulation bestimmter Risikofaktoren bei Patienten nach einer Lebertransplantation als ursächlich zu nennen, wozu unter anderem auch ein inaktiver Lebensstil mit geringer körperlicher Aktivität und eine fettreiche und Kohlenhydrat betonte Ernährung im Sinne einer „western type diet“ dazugehören <sup>923</sup>. Die zunehmende Leberverfettung im Transplantat kann mit einer Transaminasenerhöhung einhergehen, was die Differenzierung zu anderen Ursachen der Transaminasenerhöhung nach Lebertransplantation schwierig macht und häufig eine Leberbiopsie zur Abklärung erfordert <sup>1466</sup>. Die Ausbildung einer nicht alkoholischen Fettleber im Transplantat kann zu einer mehr oder weniger aktiven Steatohepatitis führen, dennoch ist die Entwicklung einer höhergradigen Fibrose oder einer Zirrhose im Transplantat eher selten <sup>1462</sup>. Die vorhandenen Daten erlauben keine eindeutige Aussage bezüglich der Auswahl immunsuppressiver Therapien um das Risiko des Wiederauftretens einer nicht alkoholischen Fettleber zu minimieren, der zurückhaltende Einsatz von Steroiden scheint jedoch ein relevanter Faktor zu sein <sup>923</sup>. Die Behandlung und das Management der NAFLD nach Lebertransplantation kann sich grundsätzlich an den Empfehlungen der DGVS S2k Leitlinie „nicht-alkoholische Fettlebererkrankungen“ orientieren <sup>1467</sup>.

## 9.5 Hämochromatose

*Welche spezifischen Maßnahmen sind nach der Transplantation eines Patienten mit Hämochromatose erforderlich?*

### **Statement 9.11.**

**Eine erneute Eisenakkumulation in der transplantierten Leber bei Patienten mit einer Hämochromatose ist selten.**

*Starker Konsens*

### **Empfehlung 9.12.**

**Eine Eisendepletionstherapie sollte nach einer LT nur dann wiederaufgenommen werden, wenn sich eine signifikante Erhöhung der Eisenkonzentration im Lebergewebe und/oder Zeichen einer signifikanten Eisenüberladung im Blut nachweisen lassen.**

*Empfehlung, starker Konsens*

### **Kommentar:**

In Einzelfällen wurde die Lebertransplantation eines Spenders mit Hämochromatose in einen Empfänger ohne Eisenstoffwechselerkrankung beschrieben. Dabei kam es in der Folgezeit zu einer zunehmenden Eisenüberladung <sup>1468</sup>.

Die hereditäre Hämochromatose ist insgesamt eine seltene Ursache für eine Lebertransplantation <sup>1469</sup>. Die meisten Fälle einer hereditären Hämochromatose sind mit einer Genmutation im HFE Gen assoziiert. Dabei sind zwei Genmutationen für die überwiegende Mehrheit (85%) aller Fälle einer phänotypischen hereditären Hämochromatose verantwortlich: Die homozygote C282Y Mutation und die compound heterozygote Mutation C282Y/H63D <sup>1470</sup>. Frühere Untersuchungen zeigten eine Tendenz zu einer erhöhten 5-Jahres Letalität bei Patienten mit der Diagnose Hämochromatose, wobei diese Daten aus der Zeit vor der Einführung der Genmutationstestung auf hereditäre Hämochromatose stammen, so dass sich in diesen Kohorten viele Patienten mit anderen Ursachen einer Eisenüberladung in der Leber fanden <sup>1471</sup>. Bei den nachgewiesenen Todesursachen waren Infektionen (bakteriell, mykotisch und viral) sowie kardiovaskuläre Komplikationen am häufigsten <sup>1469, 1472</sup>. Die Eisenkonzentration im Lebergewebe scheint mit einem niedrigeren Langzeitüberleben nach einer LT assoziiert zu sein <sup>1469</sup>. Dies ist auch bei anderen Lebererkrankungen als unabhängiger Risikofaktor nachzuweisen. Zusammengefasst erscheint nur dann eine neuerliche Eisendepletionstherapie nach LT sinnvoll, wenn Befunde erhoben werden können, die eine signifikante Eisenüberladung der Leber zum Beispiel mittels Biopsie, Bildgebung (MRT) oder entsprechenden Markern im Blut (Ferritin, Transferrinsättigung) bestätigen.

De Sousa und Porto zeigten eine Reihe von Veränderungen in der T Zell vermittelten Immunität bei Patienten mit einer Hämochromatose <sup>1473</sup>. Dies könnte, zusammen mit der Immunsuppression, die erhöhte Infektionsneigung nach einer LT erklären. In neueren Studien wird allerdings das beobachtete schlechte Outcome der Patienten mit Hämochromatose nach LT relativiert <sup>1474</sup>, so dass für Patienten nach einer LT wegen einer Hämochromatose keine über das übliche Maß hinausgehende Empfehlungen zur Infektionsprophylaxe oder Überwachung hinsichtlich kardiovaskulärer oder maligner Komplikationen ausgesprochen werden können.

## **9.6 M. Wilson**

*Welche spezifischen Maßnahmen sind nach der Transplantation eines Patienten mit M. Wilson erforderlich?*

### **Empfehlung 9.13.**

**Nach Lebertransplantation wegen eines M. Wilson soll keine generelle weitere Kontrolle des Kupfermetabolismus oder eine weitere Therapie mit Chelatbildnern oder Zink erfolgen.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Da neurologische Komplikationen eines M. Wilson auch nach LT fortbestehen können, sollten diese Patienten weiter in neurologischer Betreuung verbleiben.**

*Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Die Lebertransplantation ist die Methode der Wahl für Patienten mit M. Wilson, bei denen ein akutes Leberversagen die Erstmanifestation der Erkrankung darstellt<sup>399, 1475</sup>. Auch für Patienten mit bekanntem M. Wilson, bei denen die Therapie mit einem Kupferchelator versagt oder sich eine Leberzirrhose entwickelt hat, stellt die Lebertransplantation eine geeignete und effektive Therapie dar<sup>1476</sup>.

Die LT korrigiert den Kupfermetabolismus, so dass es zu einer Normalisierung des Coeruloplasmins sowie zu einer Reduktion bzw. Normalisierung der Kupferausscheidung im Urin innerhalb von 6-9 Monaten nach LT kommt<sup>399, 1477, 1478</sup>. Eine vorbestehende neurologische Symptomatik kann sich nach der LT deutlich verbessern, allerdings sind auch Verläufe beschrieben, bei denen die neurologische Symptomatik persistiert oder sogar verschlechtert, so dass neurologische Kontrollen bei Patienten mit vor LT bereits bestehender neurologischer Symptomatik auch nach LT fortgeführt werden sollten<sup>1479-1482</sup>. Insgesamt sind aber die 1- und 5-Jahres Überlebensraten nach LT wegen einem M. Wilson exzellent<sup>399, 1475</sup>.

### **9.7 Alkohol-assoziierte Lebererkrankung / Alkoholische Steatohepatitis**

*Welche spezifischen Maßnahmen sind nach der Transplantation eines Patienten mit alkoholischer Lebererkrankung erforderlich?*

#### **Empfehlung 9.14.**

**Patienten, die aufgrund einer alkohol-assoziierten Lebererkrankung transplantiert werden sollen zur Beibehaltung einer Alkoholabstinenz motiviert werden. Hierzu sollte ihnen eine psychiatrische bzw. suchtmmedizinische Weiterbetreuung angeboten werden.**

*Starke Empfehlung/Empfehlung, starker Konsens*

**Patienten mit alkoholassoziierter Lebererkrankung sollte etwaiger Alkoholkonsum regelmäßig erfasst und dokumentiert werden. Bei Verdacht auf einen erneuten Alkoholkonsum nach Lebertransplantation können Alkoholbiomarker eingesetzt werden.**

*Empfehlung/Empfehlung offen, starker Konsens*

**Patienten, die aufgrund einer alkohol-assoziierten Lebererkrankung lebertransplantiert wurden, sollen bei erneutem Alkoholkonsum ein fachspezifisches psychiatrisch/suchtmmedizinisches Angebot zur Nachbetreuung erhalten.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Patienten mit Rezidiv einer alkohol-assoziierten Lebererkrankung nach LT sollen eine fachspezifische psychiatrisch/suchtmedizinische Einschätzung zur Prognose, der Adhärenz und des Rückfallrisikos erhalten, sofern die Indikation zu einer erneuten Lebertransplantation grundsätzlich besteht.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Eine absolute Alkoholabstinenz stellt leitliniengemäß die wesentliche Zielsetzung bei Alkoholabhängigkeit und bei schädlichem Gebrauch, nach Eintreten alkohol-assoziierten Lebererkrankungen, dar <sup>77, 923, 1483, 1484</sup>. In aktuellen Metaanalysen betrug die Rückfallrate nach Lebertransplantation 20-26% <sup>1485, 1486</sup>. Somit ist das Alkoholrückfallrisiko deutlich geringer, als dies aus suchtmedizinischen Untersuchungen bekannt ist. Allerdings weisen diejenigen Patienten, die erneut Alkohol konsumieren, häufig ein schädliches Konsummuster auf, das auch noch Jahre nach Transplantation auftreten kann <sup>534, 1485, 1487-1490</sup>. Insbesondere psychische Begleiterkrankungen scheinen das Rückfallrisiko zu erhöhen. Durch die längerfristige psychosoziale Betreuung der Patienten nach Transplantation kann eine frühzeitige Diagnose eines Rückfalles gewährleistet werden. Alkoholbiomarker wie Ethylglucuronid können ergänzend bestimmt werden <sup>1491, 1492</sup>. Daten des Europäischen Lebertransplantationsregisters und einzelner Studien zeigen, dass das Gesamtüberleben der Patienten, die wegen einer alkoholischen Leberzirrhose transplantiert wurden, in den ersten 5 Jahren vergleichbar zu anderen Indikationen oder sogar besser ist <sup>923, 1493, 1494</sup>. Im Langzeitverlauf steigt die Letalität bei nichtabstinenten Patienten jedoch signifikant an <sup>1485, 1495, 1496</sup>. Dementsprechend unterstreichen auch diese Daten die Bedeutung einer langfristigen psychosozialen Unterstützung der Patienten, zumal bei Patienten mit alkohol-assoziierten Lebererkrankung soziale Probleme und Suizide nach Transplantation doppelt so häufig zum Tode führen, wie bei Patienten mit virusbedingter oder kryptogener Zirrhose <sup>1493</sup>.

## **9.8 Budd-Chiari Syndrom**

*Welche spezifischen Maßnahmen sind nach der Transplantation eines Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom (BCS) erforderlich?*

### **Empfehlung 9.15.**

**Aufgrund deutlich erhöhter Raten thrombotischer Gefäßkomplikationen bei Patienten, die aufgrund eines BCS transplantiert wurden, soll eine lebenslange Antikoagulation frühzeitig eingeleitet werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

**Da die zugrundeliegende Gerinnungsstörung bei Budd-Chiari Syndrom (BCS) nur in einzelnen Fällen durch eine Transplantation korrigiert wird, sollen Patienten bei entsprechender Grunderkrankung lebenslang hämatologisch/hämostaseologisch mitbetreut werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens (Enthaltungen aufgrund von COI)*

#### **Kommentar:**

In den westlichen Ländern liegt die Inzidenz des primären BCS bei circa 1/2,5 Millionen Einwohnern/Jahr<sup>1497, 1498</sup>. Eine Subgruppe (ca. 10-20%) der Patienten mit BCS weisen eine progressive Verschlechterung der Leberfunktion trotz konservativer Therapie und Revaskularisationsversuchen (TIPS/ Rekanalisierung / Stenting / Thrombolysen) auf. Die Lebertransplantation ist bei diesen Patienten die einzige effiziente Behandlungsoption. Auch für ausgewählte Patienten mit chronischem BCS und HCC in Leberzirrhose, die sich innerhalb der Transplantationskriterien befinden, stellt die Lebertransplantation die Therapie der Wahl dar<sup>429, 1499</sup>. In seltenen Fällen (<1%) ist die Präsentation von BCS mit einem akuten, fulminanten Leberversagen verbunden<sup>1500</sup>. Ausschlaggebend für das Überleben der Patienten ist die adäquate und frühzeitige Antikoagulation, sobald die Diagnose des BCS gestellt wurde. Die Antikoagulation sollte unabhängig von einer leberfunktionsbedingten Verlängerung von INR / Prothrombinzeit erfolgen<sup>612</sup>. Die bei BCS häufig vorliegende hämatologische Grunderkrankung und Hyperkoagulabilität scheint nach einer Lebertransplantation mit einem erhöhten Risiko von Gefäßkomplikationen assoziiert zu sein<sup>1497</sup>. Angesichts der multifaktoriellen Ätiologie des BCS in Patienten, deren zugrunde liegende Hyperkoagulabilität im Regelfall (Ausnahme ist z. B. die erbliche Thrombophilie) durch die Lebertransplantation nicht korrigierbar ist, besteht die Indikation zur Weiterführung der lebenslangen Antikoagulation nach Transplantation<sup>429, 612</sup>. Eine europäische Studie zeigte vergleichbare Raten von Blutungen als Komplikation der Antikoagulation und Thrombosen nach Transplantation für BCS; jedoch lag die Letalität der Patienten mit Blutungskomplikationen bei 7%, während die Letalität nach thrombotischen Ereignissen 40,7% betrug<sup>1501</sup>. Zu der Wahl der Antikoagulation nach LT existieren keine Studien. Die Antikoagulationstherapie sollte sich somit pragmatisch an den Gegebenheiten vor und nach Transplantation ausrichten, wobei in der frühen Phase nach LT eine Behandlung mit Heparinen in therapeutischer Dosierung (unfraktioniert oder niedermolekular) im Hinblick auf die postoperative Situation und Steuerbarkeit sinnvoll erscheinen, wohingegen meist nach Ablauf der ersten 4 Wochen nach LT eine Behandlung mit Marcumar oder auch einem neuen bzw. direkten oralen Antikoagulans (NOAK bzw. DOAK) möglich sind<sup>1502</sup>. Das Outcome der Lebertransplantation für BCS wurde in mehreren großen retrospektiven Untersuchungen bewertet. Hier wurden gute bis exzellente 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 71% und 89% berichtet<sup>429, 1501, 1503, 1504</sup>.

## 9.9 Echinokokkosen

*Welche spezifischen Maßnahmen sind nach der Transplantation eines Patienten mit Echinokokkose erforderlich?*

### **Empfehlung 9.16.**

**Patienten, die aufgrund einer Echinokokkose lebertransplantiert werden, sollen peri- und postoperativ eine Behandlung mit einem Imidazol-Derivat erhalten.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Zur frühzeitigen Erkennung einer Rezidivierung der Echinokokkose sollen Patienten nach Transplantation ein regelmäßiges Monitoring mittels bildgebender Verfahren erhalten.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

### **Kommentar:**

Infektionen durch Echinokokken können zu zystischen (*Echinococcus granulosus*, Hundebandwurm) oder diffus alveolären (*Echinococcus multilocularis*, Kleiner Fuchsbandwurm) Leberläsionen führen. In einigen Fällen ist eine extrahepatische Beteiligung (Peritoneum, Lungen, Gehirn) nachweisbar. Neben der medikamentösen Therapie bevorzugt mit Albendazol (Mebendazol ist wegen geringerer systemischer Wirksamkeit nicht primär empfohlen) stehen operative und interventionelle Therapien zur Verfügung<sup>1505, 1506</sup>. Die irresektable alveolare Echinokokkose stellt eine seltene Indikation für eine Lebertransplantation dar. Dabei kann sich manchmal erst intraoperativ zeigen, dass der Befund nicht komplett resektabel ist<sup>376, 378, 379, 1507, 1508</sup>. Die Erkenntnisse zum postoperativen Vorgehen stammen in der Regel aus Fallserien, Daten aus kontrollierten randomisierten Studien liegen nicht vor<sup>376, 379</sup>. Zur Behandlung möglicher extrahaptischer Manifestationen sowie zur Vermeidung einer Rekurrenz wird in der Literatur eine prä- und postoperative Behandlung mit einem Imidazol-Derivat (in der Regel Albendazol) empfohlen. Die meisten Autoren empfehlen die medikamentöse Behandlung auch in Fällen, in denen aus dem präoperativen und operativen Befund eine kurative Resektion angenommen werden kann. Trotz dieser Maßnahmen wird in den verschiedenen Fallserien eine weite Spanne von Rezidivraten von bis zu 50% berichtet<sup>376, 379, 1505, 1508</sup>. Es ist davon auszugehen, dass die medikamentöse Behandlung bei Rekurrenz den Progress der Läsionen reduzieren kann. Neben der medikamentösen Behandlung stehen auch wieder interventionelle und operative Verfahren zur Verfügung, um möglichst eine komplette Sanierung der *Echinococcus*-Läsionen zu erzielen<sup>378</sup>. Ein intensives Screening bzgl. *Echinococcus*-Manifestationen wird insbesondere empfohlen, wenn postoperativ keine medikamentöse Behandlung erfolgt oder die medikamentöse Behandlung nach einem Zeitraum von 2 Jahren bei Rezidivfreiheit abgesetzt wird<sup>376, 378, 379, 1508</sup>.

Da die Lebertransplantation im Zusammenhang mit einer (meist alveolären) Echinokokkose nach wie vor eine Rarität darstellt, existieren keine Studien bzw. klaren Empfehlungen zur Dauer der medikamentösen Therapie und bildgebenden Überwachung der Patienten nach LT. Diese richtet sich, wie oben erwähnt, auch stark nach den postoperativen Gegebenheiten. Aus Sicht der meisten Experten sollte eine (prophylaktische) Behandlung mit Imidazol-Derivaten (bevorzugt Albendazol als Dauertherapie) zumindest über 2 Jahre nach LT fortgeführt werden. Je nach klinischen Befunden (u.a. aktuelle Schnittbildgebung) muss dann interdisziplinär mit einem in der Therapie der Echinokokkose erfahrenen Behandler bzw. Infektiologen über das Absetzen oder die Fortführung der Therapie individuell entschieden werden. Sofern sich in den 2 Jahren unter der Therapie keine klinischen bzw. bildgebenden Hinweise für ein Rezidiv der Echinokokkose ergeben haben und auch die operative Maßnahme (LT) eine komplette Sanierung der Echinokokkose nahelegte, kann ggf. ein Versuch unternommen werden das Imidazol-Derivat abzusetzen. In der Folge sollten zumindest noch für weitere 2 Jahre eine regelmäßige Bildgebung (CT oder MRT und Abdomen-Ultraschall alternierend alle 3 Monate) analog zur bildgebenden Überwachung in den ersten 2 Jahren nach LT durchgeführt werden.



## 10 Leitlinie – Retransplantation im Langzeitverlauf

AG-Leitung	Prof. Dr. med. Hauke Lang, Mainz (DGAV, DGVS) Prof. Dr. med. Pavel Strnad, Aachen (DGVS)
AG-Mitglieder	PD Dr. med. Beate Appenrodt, Köln (DGVS) Prof. Dr. med. Martina Sterneck, Hamburg (DGAV, DGVS) PD Dr. med. Robert Sucher, Leipzig (DGAV)

### Wann ist die Indikation für eine Retransplantation gegeben?

#### **Empfehlung 10.1.**

**Bei Patienten mit Transplantatversagen aufgrund einer erneuten Leberzirrhose sowie therapierefraktären vaskulären oder biliären Komplikationen sollte die Möglichkeit einer Retransplantation frühzeitig diskutiert werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Obwohl die Retransplantation (Re-LT) im Vergleich zur initialen Transplantation mit einem schlechteren Überleben einhergeht<sup>1509</sup>, sollte sie bei Transplantatversagen als einzige kurative Option in Betracht gezogen werden. Im Vergleich zur frühen Re-LT weist die späte Re-LT etwas bessere Überlebensraten auf<sup>1509</sup>. Pädiatrische Re-LT weisen bessere Outcomes als adulte Re-LT auf<sup>1510</sup>. Etwa die Hälfte der späten Re-LT sind durch Rekurrenz der Grunderkrankung sowie chronische Abstoßung bedingt, 40% werden wegen biliären und/oder vaskulären Komplikationen notwendig<sup>386</sup>. Bei den letzteren sind insbesondere Thrombosen der Arteria hepatica zu nennen, die häufig zu ischämischen Gallengangveränderungen führen<sup>1511</sup>. Neben der Listung aufgrund des jeweiligen MELD-Scores können hier *standard exception* Punkte bei Vorliegen von biliärer Sepsis sowie persistenter hepatischer Dysfunktion angewendet werden. Bei beiden Indikationen werden transplantations-assoziierte Komplikationen besonders berücksichtigt. Da hohe MELD-Scores mit einem schlechten Outcome einhergehen, soll die Evaluation frühzeitig stattfinden<sup>1510</sup>.

### Wie soll die Evaluation und die Vorgehensweise bei einer Retransplantation aussehen?

#### **Empfehlung 10.2.**

**Die Evaluation für eine späte Re-LT sollte prinzipiell analog der Evaluation für die erste LT durchgeführt werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Für Re-LT sollten möglichst keine Organe mit hohem Risikoscore verwendet werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Es wurden zahlreiche prognostische Scores zur Indikation oder Risiko der postoperativen Sterblichkeit entwickelt, diese sind aber noch nicht ausreichend validiert und sollen nicht zur Indikationsstellung zur Re-LT herangezogen werden.**

**Starke Empfehlung, starker Konsens**

**Kommentar:**

Die Evaluation der Patienten für Re-LT hängt vom Zeitpunkt der erneuten Transplantation ab. Wenn die erste LT nur kurze Zeit (<6 Monate) zurückliegt, ist eine abgekürzte Evaluation möglich. Dagegen sollte bei Patienten >1 Jahr nach LT eine komplette Evaluation angestrebt werden, die auch das erhöhte Risiko der Tumorentwicklung unter Immunsuppression sowie die komplexe Anatomie berücksichtigt. Die technische Schwierigkeit der Re-LT liegt an möglichen vorliegenden Narbenbildung sowie an der eventuellen Notwendigkeit von komplexen vaskulären sowie biliären Rekonstruktionen, die mit einem höheren Bedarf an Bluttransfusionen einhergehen können<sup>1512, 1513</sup> können. Daher erscheint es sinnvoll, eine Re-LT an erfahrenen Zentren durchzuführen, da eine höhere Anzahl der LTs mit einem besseren Outcome zu assoziieren scheint<sup>1510, 1514</sup>.

Einige Autoren betrachten einen labMELD >25 und ein Alter >65 Jahre als eine (relative) Kontraindikation für die späte Re-LT<sup>1510</sup>. Dies gilt in einem noch stärkeren Maße für die zweite Re-LT, die mit schlechteren Überlebensraten als die erste Re-LT einhergeht<sup>386</sup>

Neben den Empfänger-Kriterien (hohes MELD und Alter, schlechter Allgemeinzustand) gibt es auch eine klare Assoziation zwischen Hochrisiko-Spendern (Alter >60 Jahre, DCD-Spender, extended criteria spender) und einem schlechten Outcome der Re-LT<sup>1510</sup>. Dementsprechend sollten bei Retransplantationen möglichst optimale Organe verwendet werden. Diese Forderung steht jedoch im Widerspruch zu der Maßgabe, Patienten bereits bei einem relativ niedrigen MELD zu transplantieren. Daher sollte die Möglichkeit einer standard exception MELD bei Re-LT sorgfältig evaluiert werden und ggf. auch non-standard exception-Verfahren in Betracht gezogen werden.

**Empfehlung 10.3.**

**Eine HLA-Typisierung kann bei Retransplantation und immunologischer Risikokonstellation erfolgen.**

*Empfehlung offen, starker Konsens*

**Kommentar:**

Die Rolle donor-spezifischer HLA-Alloantikörper (DSA) bei akuten und chronischen Antikörpervermittelten Abstoßungen ist noch nicht hinreichend geklärt<sup>1515</sup>. In einer Studie mit 139 Patienten und Re-LT war das Vorkommen von HLA-Antikörpern der Klasse 1 mit einem schlechteren Transplantat-Überleben assoziiert<sup>(1516)</sup>. Dagegen fand eine andere Studie keine Assoziation zwischen Donorspezifischen Antikörpern und einem Transplantat-Versagen bei zweiter Lebertransplantation<sup>1517</sup>.

*Welche Kontraindikationen bestehen für eine Retransplantation?*

**Statement 10.4.**

**Die Rekurrenz der Grunderkrankung stellt keine Kontraindikation für eine Re-LT dar.**

**Die Kontraindikationen für eine Retransplantation im Langzeitverlauf bestehen analog zur Ersttransplantation.**

*Starker Konsens*

**Kommentar:**

Etwa 20% der späten Re-LT (d.h. LT >30 Tage nach der initialen Transplantation) sind durch Rekurrenz der Grunderkrankung bedingt <sup>386</sup>. Die Prognose hängt dabei von Ätiologie der Grunderkrankung ab. Während eine Re-LT bei Hepatitis C früher wegen schlechter Prognose kontrovers diskutiert wurde, werden in der Ära der direkten antiviralen Medikamente gute Überlebensraten erreicht <sup>1518</sup>. Auch bei Patienten mit Rekurrenz einer PSC wurden gute Überlebensraten beschrieben, diese ähnelten den bei initialer LT erreichten Raten <sup>1519</sup>. Im Gegensatz dazu ist eine Re-LT bei Patienten mit einer NASH-Zirrhose mit schlechteren Überlebensraten assoziiert. Dies liegt vermutlich daran, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Re-LT älter sind und zahlreiche Komorbiditäten sowie einen schlechten Performance Status aufweisen <sup>1520</sup>.

Das Alkohol-assoziierte Transplantatversagen stellt zwar keine grundsätzliche Kontraindikation für eine Retransplantation dar, die Indikation ist hier jedoch besonders streng zu stellen. Als Mindestanforderung sollten die Kriterien erfüllt werden, die bei der initialen Transplantation gefordert werden. Eine ausführliche psychiatrische Evaluation bezüglich des erneuten Rückfallrisikos ist erforderlich.

*Welche Besonderheiten sind bei der Nachsorge von Patienten nach Retransplantation zu berücksichtigen?*

**Statement 10.5.**

Patienten nach Retransplantation haben ein erhöhtes Risiko für Pilzinfektionen.  
*Starker Konsens*

**Kommentar:**

Die schlechteren Überlebensraten nach Retransplantation sind unter anderem auf erhöhte Infektionsraten zurückzuführen. Hier wurde insbesondere das gehäufte Vorkommen von Aspergillus-Infektionen berichtet <sup>1521, 1522</sup>. Dementsprechend wird in der aktuellen EASL-Leitlinie bei Re-LT-Patienten eine Prophylaxe gegen Aspergillus empfohlen <sup>77</sup>. Zusätzlich wird in den ersten Monaten nach Re-LT eine Candida-Prophylaxe empfohlen, da diese die Mortalität aufgrund von Pilzinfektionen senkt. Fluconazol stellt hier die am meisten verwendete Substanz dar <sup>77</sup>. Zur weiterführenden Diskussion zu spezifischen Aspekten der Prophylaxe wird auf Kapitel 7.5.3 dieser Leitlinie verwiesen.

## 11 Leitlinie – Leberlebendspende

AG-Leitung	Prof. Dr. med. Utz Settmacher, Jena (DGAV)
	Prof. Dr. med. Martin-Walter Welker, Frankfurt/Main (DGVS)
AG-Mitglieder	Prof. Dr. (TR) Yesim Erim, Erlangen (DTG, DKPM, DGPM)
	Prof. Dr. med. Silvio Nadalin, Tübingen (DTG, DGAV)
	PD Dr. med. Kristina Ringe, Hannover (DRG) (& AG 7)
	Dr. med. Hans-Michael Tautenhahn, Jena (DGAV)
	Dr. med. Christian Wilms, Münster (DGVS)

### Wann besteht die Indikation zur Leberlebendspende (LLS)?

#### **Empfehlung 11.1.**

**Die Indikation zur Lebertransplantation soll unabhängig von der gewählten Strategie (postmortale Spende, Leberlebendspende) gestellt werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Eine Evaluation zur Leberlebendspende sollte auf der Grundlage der rechtlichen Rahmenbedingungen dann angeboten werden, wenn eine Organallokation über eine postmortale Spende nicht in einer der Indikation zur Lebertransplantation angemessenen Zeit zu erwarten ist. Dies kann auch Erkrankungen einschließen, bei denen prinzipiell die Möglichkeit einer Priorisierung auf der Warteliste gegeben ist, die mutmaßliche Wartezeit aber einen ungünstigen Verlauf bei Verzicht auf eine Leberlebendspende erwarten lässt.**

*Empfehlung, starker Konsens*

#### **Kommentar:**

Eine Leberlebendspende ist sowohl aus medizinischen als auch rechtlichen Gründen nur zulässig, wenn bei dem potentiellen Empfänger eine Indikation zur Lebertransplantation besteht. Eine Erweiterung der Indikationsstellung zur Lebertransplantation sollte deshalb außerhalb von Studien nicht erfolgen (ggf. beantragter Heilversuch). Da aufgrund der im Einzelfall nicht kalkulierbaren Wartezeit ein individuell ungünstiger Verlauf auch bei gegebenen Voraussetzungen für eine Priorisierung auf der Warteliste nicht auszuschließen ist, sollte jeder Patient über die Möglichkeit einer Leberlebendspende informiert und auf Grundlage seiner individuellen Situation beraten werden.

Es lassen sich keine spezifischen Indikationen identifizieren, aufgrund derer eine der Strategien (Lebendspende versus post mortem-Spende) eindeutig zu favorisieren wäre. So war das Transplantatüberleben für verschiedene Lebergrunderkrankungen des Empfängers vergleichbar zwischen Leberlebend – und post mortem-Spende <sup>1523-1536</sup>. Allerdings kann eine Verwandtenspende bei hereditären Erkrankungen ungünstig sein und sollte unter Berücksichtigung des spezifischen

genetischen Hintergrunds des potentiellen Spenders geplant werden<sup>1477, 1537</sup>. Bei Vorliegen eines Malignoms beim Empfänger sollte die Lebertransplantation in einem Tumorboard als sinnvolle onkologische Therapie unter Berücksichtigung des individuellen Verlaufs unabhängig von der Modalität der Transplantation bestätigt werden<sup>75, 1538-1542</sup>.

In einer vergleichenden Studie zur psychosozialen Belastung bei Leberlebenspende bei HCC und ACLF ergaben sich in der präoperativen Situation eine signifikant reduzierte Lebensqualität der Leberlebenspender, die sich jedoch drei Monate später der Norm angeglichen hatte. Aus psychosomatischer Sicht sollten Spender in dieser Konstellation besonders ausführlich aufgeklärt und betreut werden, die Verbesserung der Lebensqualität im Verlauf spricht jedoch für die Akzeptabilität der Lebendorganspende auch in diesem Format<sup>1543</sup>.

#### *Wie wird die LLS vorbereitet?*

##### **Empfehlung 11.2.**

**Die Organspende soll freiwillig, das heißt ohne finanziellen und ohne psychosozialen Druck, erfolgen.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Dies sollte sowohl im psychosomatisch/psychologisch/psychiatrischen Konsil als auch in der somatisch-medizinischen Dokumentation festgehalten werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Jeder Leberlebenspender soll zu Beginn des Evaluationsprozesses über den Nutzen und die Risiken der Spende aufgeklärt werden und hierbei auch über den Spontanverlauf der Krankheit des Empfängers.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Fachärztliche spezialisierte Hilfe auf somatischem und psychosomatischem Gebiet sollte im weiteren Verlauf der Leberlebenspende bei Bedarf für psychologische Begleitung und Hilfe zur Verfügung stehen und psychosozial versierte Ärzte und Psychologen sollten zum Transplantationsteam gehören.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Die Aufklärung des Spenders und des Empfängers sollten unabhängig voneinander erfolgen, um eine Beeinflussung sicher auszuschließen.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Spender und Empfänger sollen in getrennten Einzelgesprächen psychosozial evaluiert werden. Nach Ermessen des Untersuchers sollte ein zusätzliches gemeinsames Gespräch erfolgen.**

*Starke Empfehlung/Empfehlung, starker Konsens*

**Nach abgeschlossener Evaluation des Spenders soll vor der Durchführung der Spender-Operation durch eine geeignete Kommission die Freiwilligkeit zur Spende überprüft und**

**Organhandel ausgeschlossen werden. Die Zusammensetzung der Kommission obliegt dem Landesrecht. Liegt ein positives Votum vor, soll eine Meldung sowohl des Spenders (nach erfolgter Spenderoperation) als auch des Empfängers bei EUROTRANSPLANT (als Lebendspende) unter Vorlage des geforderten kompletten Datensatzes erfolgen.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Nach der vollständigen Evaluation von Spender und Empfänger und formaler Machbarkeit der Transplantation soll eine erneute Vorstellung und Abstimmung in der interdisziplinären Transplantationskonferenz erfolgen. Wird eine potentielle Spende nicht realisiert, sollte der potentielle Spender dennoch durch das Transplantationsteam betreut werden.**

*Starke Empfehlung/Empfehlung, starker Konsens*

**Es soll mit besonderer Sorgfalt darauf geachtet werden, dass neben dem medizinischen auch das psychosoziale Risiko nicht über das bei einem derartigen Eingriff erwartbare Risiko ansteigt.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Es sollte ein Zentrum-spezifisches Protokoll zur Durchführung des Leberlebendspendeprozesses vorhanden sein.**

*Empfehlung, starker Konsens*

### **Kommentar:**

Organlebendspender stellen eine besonders zu schützende Gruppe dar, da es sich um gesunde Personen handelt, die ohne eigene medizinische Indikation einem chirurgischen Eingriff unterzogen werden. Es sollte dem Spender zu jedem Zeitpunkt ermöglicht werden, seine Bereitschaft zur Spende ohne Angabe von Gründen zurückzuziehen, ohne dass ihm hierdurch ein Nachteil entsteht.

Das Transplantationsgesetz, ergänzt durch entsprechende Landesgesetze zur Ausführung des Transplantationsgesetzes, regelt den rechtlichen Rahmen einer Organlebendspende. Es gilt das Subsidiaritätsprinzip bei einer Leberlebendspende gegenüber einer post mortem-Spende<sup>1544</sup>. Auch aufgrund des Risikos somatischer und psychosomatischer Kurz- und Langzeitkomplikationen des Spenders sollte eine postmortale Spende bevorzugt gegenüber einer Leberlebendspende zum Einsatz kommen<sup>1545-1547</sup>. Wissenschaftlich ist dies begründet durch die Morbidität der Operation<sup>1548-1554</sup>. Die Spendermortalität ist mit < 1% gering, aufgrund der altruistischen Natur der Spende aber dennoch zu berücksichtigen<sup>1548-1554</sup>. Die somatische Morbidität betrifft Gallengangskomplikationen, sowie Wundinfektionen und Blutungen<sup>1548-1554</sup>. In seltenen Fällen kann der Spender ein chronisches Leberversagen entwickeln<sup>1555</sup>. In einer Studie betrug die Rate postoperativer Leberdysfunktionen etwa 12%<sup>1556</sup>. Bei unterschiedlich langer Rekonvaleszenz konnten in einer Studie alle Spender zu ihrem früheren, alltäglichen Leben zurückkehren<sup>1553</sup>.

Zudem ist gesetzlich der Personenkreis definiert, der für eine Lebendspende berücksichtigt werden darf (Verwandte ersten oder zweiten Grades, Ehegatten, eingetragene Lebenspartner, Verlobte oder

andere Personen, die dem Spender in besonderer persönlicher Verbundenheit nahestehen), und auf volljährige Personen begrenzt.

Da aufgrund der Möglichkeit eines frühen Transplantatversagens auch bei einer Leberlebendspende der potentielle Empfänger bei Eurotransplant zu registrieren ist, sind auch in Bezug auf Indikationen und Kontraindikationen die Vorgaben der Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation zu beachten.

Die Aufklärung des potentiellen Spenders über den Nutzen und die Risiken der Teilorganspende hat nicht zuletzt einen juristischen Hintergrund. Der Spender hat durch die Organspende keinen primären gesundheitlichen Nutzen, sondern dieser ergibt sich aus der Verbesserung der Lebensqualität und/oder Chance auf einen Gewinn an Lebenszeit für den Empfänger, mit dem der Spender verbunden ist. Daher sollte die Aufklärung auch enthalten, dass der Nutzen des Spenders durch einen ungünstigen klinischen Verlauf des Empfängers entfallen kann. In zumindest einer Studie war die Lebensqualität schlechter bei Spendern, wenn der korrespondierende Empfänger einen schlechten klinischen Krankheitsverlauf hatte im Vergleich zu einem positiven Verlauf<sup>1557</sup>. Weiterhin soll die Aufklärung die Information enthalten, dass ein relevantes Risiko einer somatischen und psychosomatischen Langzeitmorbidity des Spenders, aber auch hinsichtlich sozialer Nachteile besteht<sup>53, 1558, 1559</sup>. Deswegen sind höchste Anforderungen an die Aufklärung zu stellen<sup>1560</sup>. Das Mehraugenprinzip mit einem nicht an der Lebendspende direkt beteiligtem Arzt ist in diesem ethisch komplizierten Gebiet zwingend erforderlich.

Nach ärztlicher Einschätzung muss die Eignung des Spenders gewährleistet sein. Zum einen darf der potentielle Spender „nicht über das Operationsrisiko hinaus gefährdet oder über die unmittelbaren Folgen der Entnahme hinaus gesundheitlich schwer beeinträchtigt“ werden. Zum anderen muss nach ärztlicher Einschätzung das avisierte Organ oder Teilorgan geeignet sein, dass „Leben dieses Menschen zu erhalten oder bei ihm eine schwerwiegende Krankheit zu heilen, ihre Verschlimmerung zu verhüten oder ihre Beschwerden zu lindern“.

Ein den Evaluationsprozess begleitendes Protokoll, welches auf das Spender/Empfänger Paar und das Zentrum abgestimmt ist, hilft den Prozess zu formalisieren und transparent zu gestalten. Die vorhandene Literatur erlaubt keine Leitlinienempfehlung zu diesem Protokoll. Folgendes Vorgehen wird analog der Empfehlungen zur Lebendnierenspende aber als sinnvoll erachtet (Tab. 11.1)<sup>1561</sup>. Gleichzeitig wird bzgl. der psychosomatischen Beurteilung auf die S3-Leitlinie „Psychosoziale Diagnostik und Behandlung von Patienten vor und nach Organtransplantation“ AWMF-Register Nr. 021/029 hingewiesen<sup>476</sup>.

**Tabelle 11.1 Checkliste Evaluation Leberlebendspende. *Starker Konsens***

Evaluationsunterlagen von Spender und Empfänger
Schriftliche Einwilligungserklärung von beiden Seiten.

Festlegung des Nachsorge- Procedere – (für 3 Jahre gesetzlich vorgeschrieben, sollte danach auf freiwilliger Basis fortgeführt werden)
Besonderheiten, die während der Evaluation zu Tage getreten sind, und der Umgang mit diesen Informationen
Therapiealternativen für den Empfänger in Abwägung zu den Gefahren der Lebendspende
Dokumentation einer Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO)-konformen Dokumentation
Gewährleistung von Ansprechpartnern für medizinisch, psychische und soziale Belange (Fachärzte für Hepatologie/ Transplantationschirurgie/ psychosomatische Medizin und Psychotherapie oder Psychologen mit entsprechender Spezialisierung)
Dokumentation einer ausreichenden Bedenkzeit für Spender- und Empfängerseite

#### *Wie erfolgt die Evaluation des Spenders?*

##### **Empfehlung 11.3.**

**Die Evaluationsuntersuchungen des Spenders sollen stufenweise in aufsteigender Invasivität der Maßnahmen erfolgen.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Die somatische Evaluation soll Erkrankungen ausschließen bzw. detektieren, die das Operations- und Narkoserisiko über ein nicht vermeidbares Restrisiko erhöhen.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Der Lebendspender sollte eine umfassende Aufklärung über das chirurgische Vorgehen vor der psychosozialen Evaluation erhalten. Dabei soll im Besonderen die Erfolgsaussicht des jeweiligen Empfängers beschrieben werden. Darüber hinaus sollen dem Spender häufige Komplikationen nach einer Lebendorganspende einschließlich psychosomatischer Erkrankungen mitgeteilt werden.**

*Empfehlung/starke Empfehlung, starker Konsens*

**Es soll bei jedem Organlebendspender eine umfassende psychosoziale Evaluation durchgeführt werden, die eine Beurteilung einschließt, in welchem Ausmaß die Aufklärung kognitiv nachvollzogen und das Für und Wider für die eigene Entscheidung überprüft wurden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Es sollen im Rahmen der Aufklärung mögliche psychosoziale Komplikationen benannt werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Der Spender soll bezüglich seiner psychischen Eignung und der Bewältigungsmöglichkeiten in Bezug auf den durch die Leberteileresektion ausgelösten Beschwerden einschließlich psychosomatischer Symptome untersucht werden.**



*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Für die psychosoziale Evaluation nicht-deutschsprachiger Organlebendspender sollen unabhängige Dolmetscher herangezogen werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

### **Kommentar:**

Ziel der Evaluation ist die Erfassung des individuellen medizinischen Risikos für den potentiellen Spender, die Bewertung von Größe und Funktion des prospektiven Leberrestvolumens beim Spender und Bewertung von Größe und Funktion des perspektivischen Transplantates für den Empfänger.

Um die Gefährdung durch Evaluationsuntersuchungen zu minimieren, gebietet sich eine Gliederung der Spenderevaluationsuntersuchungen von niedriger zu höherer Invasivität. Inhalt des Erstgesprächs soll die Vermittlung rechtlicher und medizinischer Grundsätze sowie Risiken der Leberlebendspende sowie die Alternative der postmortalen Lebertransplantation sein. Im Rahmen der ersten Stufe sollen allgemeingültigen Vorraussetzungen (Alter, Einwilligungsfähigkeit, Verwandtschaftsgrad anhand von Personenstandsdocumente) geprüft werden <sup>53</sup>. Eine ausführliche Beschreibung der psychischen Risikofaktoren für den Spender findet sich in Kapitel 7.1.4. Risikofaktoren für eine ungünstige Veränderung der langfristigen psychosozialen Gesundheit nach Organlebendspende der S3 Leitlinie „Psychosoziale Diagnostik und Behandlung von Patienten vor und nach Organtransplantation“ <sup>476</sup>.

Zum aktuellen Zeitpunkt existiert weder national noch international eine einheitliche Definition, welche nicht-invasive, bzw. invasive somatische Diagnostik erforderlich bzw. welche Fachdisziplinen im Rahmen der Leberlebendspender-Evaluation involviert sein sollten. Die in Tab. 11.2 gegebenen Empfehlungen müssen dementsprechend an die individuellen Konstellationen von Spender, Empfänger und Zentrum adaptiert werden <sup>1552, 1562-1580</sup>.

Ein Hautkrebsscreening wird aktuell für die Allgemeinbevölkerung nicht empfohlen und wird deswegen auch als spezifische Maßnahme im Rahmen der Spenderevaluation nicht empfohlen <sup>1581</sup>.

Für den Spender besteht eine relevante psychosomatische Morbidität <sup>1582, 1583</sup>. In einer Studie gaben 10,3% der Spender an, sich besser als vor der Spende zu fühlen, während 78,5% keine Änderung Angaben und 11,2% eine Verschlechterung <sup>1582</sup>. Die prospektive in USA und Kanada erfolgte multizentrische Kohortenstudie A2ALL-2 <sup>1583</sup> und eine in Indien durchgeführte unizentrische prospektive Kohortenstudie <sup>1584</sup> berichten Ergebnisse über die psychischen Belastungen zu mehreren Messzeitpunkten im Langzeitverlauf. Die Studien zeigen, dass eine klinische psychische Diagnose ein Jahr nach dem Spendeereignis selten zu stellen ist. Jedoch sind bei einer Gruppe von ca. 10% der Spender eine gedrückte Stimmungslage, bei ca. 6 % eine schwere Depression und bei 6% eine Angststörung nach der Leberteilresektion festzustellen gewesen. Schwerwiegende Angst war in einer prospektiven Kohortenstudie und zu einem Messzeitpunkt signifikant häufiger als in der Allgemeinbevölkerung<sup>1583</sup>. Klinisch relevante Schmerzen und Fatigue wurden nach der Leberteilresektion von ca. 20 % der Spender berichtet und nahmen in den meisten Studien innerhalb

des ersten Halbjahres signifikant ab. Zu keinem Zeitpunkt war die Häufigkeit von Schmerzen oder Fatigue höher als bei der Allgemeinbevölkerung. Die emotionale Lebensqualität veränderte sich nicht signifikant und lag über dem Durchschnittswert der Allgemeinbevölkerung; jedoch gaben etwa 10 % der Spender zu einem Zeitpunkt nach der Spende an, der Lebendorganspende nicht mehr zustimmen zu wollen <sup>1548-1550</sup>.

Die psychosomatische Evaluation soll fachärztlich durch mit den Besonderheiten der Lebendspende vertrauten Ärzten erfolgen

Die Qualifikation, ob eine psychosomatische Evaluation vor Leberlebendspende eigenverantwortlich erfolgen kann oder unter Supervision erfolgen muss, wird auf die S3-Leitlinie Psychosoziale Diagnostik und Behandlung von Patientinnen und Patienten vor und nach Organtransplantation – AWMF-Register Nummer 051-031 verwiesen.

Im psychosomatischen/psychologischen Evaluationsgespräch soll die Beziehung zwischen Empfänger und Spender untersucht werden. Hierbei soll die intrinsische Motivation des Spenders für die Leberlebendspende evaluiert werden. Es soll des Weiteren auf emotionale oder wirtschaftliche Abhängigkeit von Spender und Empfänger voneinander geachtet werden. Die Prüfung des Verwandtschaftsgrades – im Besonderen bei ausländischen Spender-Empfänger-Paaren – ist nicht Aufgabe der psychosozialen Evaluation <sup>53, 1585-1587</sup>.

Die konkrete intrafamiliäre Dynamik („Co-Abhängigkeit“) soll bei der Beurteilung der Entscheidungsfreiheit des potentiellen Spenders berücksichtigt werden. Ein zusätzliches gemeinsames Gespräch des Empfängers und des Spenders sollte beim Vorliegen einer alkoholbedingten Lebererkrankung des Empfängers unbedingt stattfinden. Allerdings wurde in einer Arbeit eine geringere Rate eines nach Transplantation wieder aufgenommenen Alkoholkonsums nach Leberlebendspende im Vergleich zur post mortem-Spende beschrieben <sup>1588</sup>

**Tabelle 11.2 Stufenweise Evaluation des Spenders zur Leberlebendspende. Konsens**

<b>Stufe 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Erstgespräch durch Arzt der Hepatologie/Gastroenterologie und/oder Transplantationschirurgie</li> <li>- Anamnese und körperliche Untersuchung des Spenders</li> <li>- Orientierende Laboruntersuchung (Blutgruppe, Hepatitis-Serologie, HIV-Test, Kreatinin, Bilirubin, GPT im Serum)</li> <li>- Bestimmung Größe und Gewicht von Spender und Empfänger</li> <li>- Sonographie Abdomen/Leber und Leberelastographie mit nicht-invasiver Abschätzung von Steatosis hepatis und Fibrose</li> </ul>
<b>Stufe 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Differenzierte Labordiagnostik (siehe 1.)</li> <li>- Kardiopulmonale Abklärung (siehe 2.)</li> <li>- Ggf. Endoskopie (ÖGD, Koloskopie) (siehe 3.)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Darstellung der Anatomie der Spenderleber mit Gallengangsanatomie und hepatische/viszerale Gefäßversorgung (kontrastmittelgestützte-MRT+MRCP, kontrastmittelgestützte 3-Phasen Computertomographie) (siehe 4.)</li> <li>- Geschlechtsspezifische Abklärung (Gynäkologie, Urologie) (siehe 5.)</li> </ul>
<b>Stufe 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lebervolumetriebestimmung (siehe 7.)</li> <li>- Zweitgespräch durch Arzt der Hepatologie/Gastroenterologie und Transplantationschirurgie</li> <li>- Psychosoziale Evaluation</li> <li>- ggf. Leberbiopsie (siehe 6.)</li> <li>- Aufklärung Anästhesie und Transplantationschirurgie</li> </ul>

1. Aufgrund des potentiell erhöhten thrombembolischen Risikos im Rahmen der Leberteilresektion sollten eine Thrombophiliediagnostik sowie ein Ausschluss bekannter Risikofaktoren für thrombembolische Ereignisse erfolgen. Diese kann folgende Labordiagnostik umfassen: Protein C, Protein S, Antithrombin III, Faktor-V-Leiden-Mutation, Prothrombinmutationen, Homocystein, Faktor VIII, Cardiolipin- und Anti-Phospholipid-Antikörper <sup>1564, 1566, 1570, 1573</sup>.
2. Zum Ausschluss pulmonaler oder kardiovaskulärer Risikofaktoren bzw. Erkrankungen sollten ein EKG und Belastungs-EKG, eine Echokardiographie, ein Duplex der extrakraniellen, hirnversorgenden Gefäße, ein Röntgen Thorax und eine Ergospirometrie zum Ausschluss pulmonaler oder kardiovaskulärer Risikofaktoren bzw. Erkrankungen erfolgen <sup>1552, 1563, 1571, 1573, 1576, 1578</sup>.
3. Zum Ausschluss einer Erkrankung des Gastrointestinaltraktes können bei Spendern aller Altersgruppen eine Ösophagogastroduodenoskopie und eine Koloskopie erfolgen. Eine Koloskopie sollte bei potentiellen Spendern ab dem 50. Lebensjahr (Frauen 50.-55. Lebensjahr) erfolgen. Bei positiver familiärer Kolonkarzinomanamnese (Angehörigen 1. Grades) sollte eine Koloskopie ab dem 40. Lebensjahr, bzw. 10 Jahre vor dem Erkrankungsbeginn erfolgen <sup>1568, 1589, 1590</sup>.
4. Vor der Entscheidung über eine Leberteilresektion im Rahmen einer geplanten Leberlebenspende sollen zur Bestimmung der Leberanatomie, der Gefäß- und der Gallengangsanatomie eine kontrastmittelverstärkte CT und eine MRT mit MRCP erfolgen <sup>1568, 1574, 1579, 1580, 1591</sup>.
5. Bei Spenderinnen sollte eine gynäkologische Vorstellung mit Genitaluntersuchung auf Gebärmutterhalskrebs (PAP-Abstrich) ab dem 20. Lebensjahr, eine Brustuntersuchung ab dem 30. Lebensjahr und eine Mammographie ab dem 50. Lebensjahr erfolgen <sup>1592, 1593</sup>. Bei Spendern sollte eine urologische Vorstellung mit Genital-, Prostata- und Tastuntersuchung der inguinalen Lymphknoten sowie einer PSA Bestimmung ab dem 45. Lebensjahr erfolgen <sup>1514</sup>.
6. Unabhängig vom Typus der Leberteilresektion sollte eine diagnostische perkutane Leberbiopsie bei potentiellen Spendern erfolgen, wenn
  - der potentielle Spender Verwandter 1. Grades ist und beim Empfänger eine genetisch assoziierte Hepatopathie vorliegt und eine humangenetische Testung des potentiellen

Spenders nicht klären kann, ob ein erhöhtes Risiko bei oder eine Kontraindikation gegen die geplante Lebendspende vorliegt.

- die CAP-Messung mit >248 dB/m erhöht ist
- die Fibroscanmessung mit >7 kPa erhöht ist
- ein BMI >28 kg/m<sup>2</sup> vorliegt
- die Leberenzyme abnormal sind oder serologisch ein positives Anti-HBc mit negativem HBsAg bei dem potentiellen Spender nachweisbar ist.

Bei avisierter Spende des rechten Leberlappens kann unabhängig von o.g. Risikofaktoren eine perkutane Leberbiopsie erfolgen<sup>1569, 1572, 1575, 1577, 1594</sup>. Eine Leberbiopsie als prinzipiell komplikatives Verfahren sollte möglichst erst nach der psychosomatischen Evaluation stattfinden.

7. Zur Beurteilung des prospektiven Leberrestvolumens des Spenders und des Transplantat/Körpergewichtsverhältnisses des Empfängers (GBWR) sollte eine Computertomographie gestützte Volumetrie der Leber insgesamt erfolgen und das geplante Resektat und das verbleibende Restgewebe separat betrachtet werden<sup>1562, 1565, 1567</sup>.

#### Wie erfolgt die Nachsorge des Spenders?

##### **Empfehlung 11.4.**

**Jedes Transplantationszentrum, welches Leberlebendspenden durchführt, soll einen personalisierten, strukturierten Nachsorgeplan für die Spender vorhalten. Dieser Nachsorgeplan sollte sowohl die Untersuchungen als auch die Zeitpunkte für die Untersuchungen beinhalten und bereits vor der Spende vorliegen.**

*Starke Empfehlung/Empfehlung, starker Konsens*

**Die Nachsorge des Spenders soll für 3 Jahre mindestens einmal jährlich nach der Leberlebendspende erfolgen. Die Nachsorgeuntersuchungen sollen zeitlich unlimitiert durch das Transplantationszentrum angeboten werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Im Rahmen der Nachsorge sollte die Teilnahme an allgemein empfohlenen Vorsorgeprogrammen thematisiert werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Eine psychosoziale Nachsorge soll jedem Spender angeboten werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

##### **Kommentar:**

Organlebendspender sind prä- und postoperativ mit körperlichen, psychischen und sozialen Belastungen konfrontiert. Diese sollen in der präoperativen Evaluation und der postoperativen Nachsorge berücksichtigt werden. Besonders relevante Belastungsbereiche sind Depressivität, Angst, Fatigue und Schmerzen, Auseinandersetzung mit der Operationsnarbe. Hieraus ergibt sich auch eine

besondere Verpflichtung zur Nachsorge durch das Transplantationszentrum. Dies schließt realisierte und nicht realisierte Lebendspenden ein <sup>1559, 1582-1584, 1595</sup>. Ein strukturierter Nachsorgeplan nach Lebendspende trägt zur Qualitätssicherung bei und stellt eine unabdingbare Voraussetzung dar, um die notwendigen und individuell angepassten Untersuchungen einzuhalten <sup>1561</sup>. Analog wird dies für eine Leberlebendspende als sinnvoll erachtet. Die Akzeptanz des Nachsorgeplans kann wahrscheinlich verbessert werden, wenn dieser bereits Teil der initialen ärztlichen Aufklärung ist.

Im TPG ist nach §8 geregelt, dass sich auch die Organspender im Rahmen einer Lebendspende zu einer strukturierten Nachsorge verpflichten. Die Inhalte der Nachsorge nach Leberlebendspende sind nicht in prospektiven Studien evaluiert. In Tabelle 11.3 sind die im Sinne einer guten klinischen Praxis zu empfehlenden Inhalte des Nachsorgeplans nach Leberlebendspende zusammengefasst <sup>1596</sup>. Die Häufigkeit der Nachsorge richtet sich nach dem klinischen Verlauf der Leberlebendspende; es soll aber mindestens eine jährliche Nachsorge erfolgen. Die Empfehlung zu einer mindestens jährlichen Nachsorge leitet sich aus allgemeinen Empfehlungen für Vorsorgeuntersuchungen der Allgemeinbevölkerung ab. Prämisse sollte es sein, mögliche Gesundheitsprobleme des Spenders ob mit der Teilorganspende zusammenhängend oder nicht, frühzeitig aufzudecken und zu behandeln. Hierbei sollten auch allgemeine Vorsorge-/Früherkennungsmaßnahmen (z.B. Koloskopie zur Darmkrebsvorsorge) angesprochen werden. Des Weiteren soll auch der Impfstatus, unter Berücksichtigung der aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission des Robert Koch-Instituts, eruiert und ggf. Impfungen aufgefrischt werden <sup>1597</sup>.

Aufgrund der Häufigkeit psychosomatischer Komplikationen nach Leberlebendspende sollte auch eine psychosomatische Nachsorge erfolgen. Im Rahmen der Nachsorge sollten psychodiagnostische Instrumente zur Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität eingesetzt werden. Bei Bedarf sollten postoperativ psychosoziale Interventionen in dem jeweiligen Transplantationszentrum angeboten und von den Zentren durch entsprechend ausgebildeten Personals (ärztlicher-psychologischer Psychotherapeut) vorgehalten werden <sup>1598</sup>.

**Tabelle 11.3 Nachsorge nach Leberlebendspende. Starker Konsens**

Nicht-invasive Blutdruckmessung
Gewichtsbestimmung und BMI-Berechnung
Laboruntersuchung einschließlich Alanin-Aminotransferase, Alkalische Phosphatase, Gamma-Glutamyltransferase, Gesamtbilirubin, Kreatinin (jeweils Serum), geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, Blutbild, Quick/International Normalized Ratio, partielle Thromboplastinzeit
Sonographie Abdomen mit Gefäßstatus Leber
Psychosoziales Screening und ggf. psychosomatische Vorstellung („Mental Health Professional“).
Aktives Angebot von Unterstützung bei somatischen, psychosomatischen und sozialen Problemen

*Welche Kontraindikation bzw. Limitationen gibt es bei der Leberlebendspende?*

**Empfehlung 11.5.**

**Erkrankungen des Spenders, die das Operations- und Narkoserisiko über ein nicht vermeidbares Restrisiko erhöhen, sollen als Kontraindikation diskutiert werden. Werden Kontraindikationen als temporär und/oder therapierbar eingeschätzt, sollten dem Spender geeignete therapeutische Maßnahmen angeboten oder zumindest über diese informiert werden.**

*Starke Empfehlung/Empfehlung, starker Konsens*

**Übertragbare Erkrankungen des Spenders sollten als Kontraindikation gewertet werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Maligne Erkrankungen des Spenders mit relevantem Risiko einer Metastasierung sollen als Kontraindikation gewertet werden. Für Einzelheiten wird auf Kapitel 5 dieser Leitlinie verwiesen.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Das Lebensalter des potentiellen Spenders sollte in der Nutzen-Risiko-Abwägung einer geplanten Leberlebendspende berücksichtigt werden**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Die Höhe des labMELD beim potentiellen Organempfänger sollte bei der Evaluation der Leberlebendspende als Therapieoption mitberücksichtigt werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Das transplantierte Lebergewebe sollte 0,8% des Körpergewichts des Empfängers insbesondere bei hohem labMELD des Empfängers nicht unterschreiten, da sonst die Gefahr eines postoperativen Leberversagens deutlich erhöht ist.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Für den Spender sollten mindestens 30% des Gesamtlebervolumens erhalten bleiben.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Das Vorliegen psychiatrischer, respektive psychosomatischer Erkrankungen mit möglicher Beeinträchtigung der Fähigkeit, eine freiwillige Entscheidung zur Lebendspende zu treffen, bzw. eventuelle Komplikationen zu verarbeiten, soll als Kontraindikation zur Leberlebendspende gewertet werden.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Kommentar:**

Limitationen auf Spenderseite können sich sowohl aus einer Gefährdung des Spenders als auch des Empfängers ergeben. In einer retrospektiven Analyse einer prospektiv geführten Datenbank an 100 konsekutiven Leberlebendtransplantationen wurde bei 100/429 (23,3%) der potentiellen Spender die Spende realisiert. Die Ablehnungsgründen lagen in 204/429 (47,6%) auf Spender- und in 110/429 (25,6%) auf Empfängerseite<sup>1599</sup>. Dem Schutz des Spenders kommt bei der Planung und Durchführung

einer Lebertransplantation mit Lebendspende größte Bedeutung zu. Eine Gefährdung des Spenders, die über das immanente Operations- und Narkoserisiko hinausgeht, erscheint nicht vertretbar. Im Einzelfall kann es erforderlich sein, dies gegen das Selbstbestimmungsrecht des Spenders abzuwägen. Der Nutzen des Spenders ist zudem untrennbar mit dem Nutzen für den Empfänger verbunden. Hieraus ergibt sich, dass eine Lebendspende bei als hoch eingeschätzter perioperativer Mortalität des Empfängers der Grundlage entbehrt.

Die Komplikationsrate der Spender im Kurz- und Langzeitverlauf bei Spendern ist relevant<sup>1558, 1599-1604</sup> und war in einer Arbeit mit Analyse von 449 Erwachsenen-Leberlebendspenden an 42 nordamerikanischen Zentren signifikant höher in Zentren, die weniger als zehn im Vergleich zu Zentren, die mehr als 10 Leberlebendtransplantation im Jahr durchführten<sup>1605</sup>. Relative Kontraindikationen sollten deswegen in Zentren mit geringer Anzahl an Leberlebendtransplantationen pro Jahr entsprechend gewichtet werden. Die Entscheidung, ob das immanente Operations- und Narkoserisiko individuell aufgrund der Begleiterkrankungen erhöht ist, soll interdisziplinär beurteilt werden.

Übertragbare Erkrankungen des Spenders, die mit einer relevanten Morbidität und Mortalität einhergehen und/oder für die keine spezifische Therapieoptionen verfügbar ist, stellen im allgemeinen eine Kontraindikation gegen eine Lebendspende dar<sup>1606</sup>. Die Übertragung einer Infektion auf den Empfänger in Kombination mit der notwendigen Immunsuppression kann zum einen die gespendete Teilleber gefährden und zum anderen zu lebensgefährlichen systemischen Infektionen bis hin zur fulminanten Sepsis beim Empfänger führen mit einer hohen Mortalitätsrate<sup>1596, 1606</sup>. Zur Problematik von HBV- und HCV-positiven Organen wird auf den entsprechenden Abschnitt in dieser Leitlinie verwiesen. Aufgrund des Risikos der Übertragung einer malignen Erkrankung, sollten maligne Erkrankungen des Spenders mit relevantem Risiko einer Metastasierung als Kontraindikation gewertet werden.

Obwohl die Datenlage nicht vollständig konklusiv ist, scheint ein höheres Spenderalter mit einer erhöhten Empfängermorbidität und -mortalität assoziiert. Das Lebensalter des potentiellen Spenders sollte deswegen als unabhängiger Risikofaktor in die Gesamtbewertung in der Nutzen-Risiko-Abwägung einer geplanten Leberlebendspende berücksichtigt werden<sup>1607-1610</sup>.

Ein hoher MELD-Score > 18, in einer Studie > 35, war in verschiedenen Analysen mit einer erhöhten Morbidität des Empfängers und längerer intensivmedizinischer Behandlung assoziiert, nicht aber mit einer erhöhten Mortalität gegenüber einer post mortem-Spende. Es ist aber zu berücksichtigen, dass diese Daten an Zentren mit hohen Zahlen an Leberlebendtransplantationen und überwiegend außereuropäisch erhoben wurden, so dass die Ergebnisse nicht die Situation in Deutschland reflektieren. Auch bei nicht vergleichbarer Mortalität zwischen Lebend- und post mortem-Spende ist zu berücksichtigen, dass Morbidität und Mortalität mit Höhe des präoperativen MELD-Werts ansteigen. Es lässt sich aus der Datenlage aber kein absoluter MELD-Grenzwert festlegen, ab dem das Mortalitätsrisiko so hoch ist, dass die Gefährdung des potentiellen Spenders nicht vertretbar erscheint. Zudem steigt aber mit Anstieg des MELD-Werts die Chance auf eine Allokation eines postmortalen Spenderorgans über das MELD-System. Die Höhe des MELD-Werts des potentiellen Empfängers

sollte deswegen in der Gesamtbewertung kritisch berücksichtigt werden. Insbesondere ist das Risiko für den Spender im Falle intraoperativer Komplikationen des Empfängers zu bedenken <sup>1611</sup>. Ein erniedrigtes Serumnatrium stellt einen eigenen Risikofaktor für postoperative Komplikationen dar <sup>1612-1619</sup>.

Die wesentlichen technischen und chirurgischen Limitationen ergeben sich zum einen aus der Masse des funktionellen Leberparenchyms sowie aus der Leberperfusion und der Anatomie der Gallenwege. Um ein ausreichendes Leberparenchymvolumen sowohl für Spender als auch Empfänger zu gewährleisten, muss präoperativ eine genaue Evaluation von Parenchymqualität, -quantität und Parenchymperfusion des Spenders erfolgen. Multizentrische Studien haben als kritische Masse an zu transplantierendem Lebergewebe von mindestens 0,8% des Körpergewichts ermittelt. Bei einer Masse unterhalb von 0,8% des Körpergewichts ist die Gefahr eines „small-for-size“-Syndroms signifikant erhöht, assoziiert mit einer deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität des Empfängers <sup>1620-1623</sup>. In Einzelfällen kann auf Basis Einzelfallentscheidung bei einer Masse zwischen 0,5% und 0,8% ein differenziertes Vorgehen gewählt werden <sup>1624</sup>. Obgleich gezeigt wurde, dass auch eine Spende mit einem Restlebervolumen kleiner als 30-35% des Gesamtlebervolumens möglich ist, sollte aus Gründen des Spenderschutzes ein Gesamtlebervolumens von mindestens 30% erhalten bleiben <sup>1620-1623, 1625, 1626</sup>.

Limitationen können sich zudem aus Situationen ergeben, in denen keine freiwillige und informierte Entscheidung über die Lebendspende möglich sind. Diese können in Erkrankungen des Spenders oder der Erwartungshaltung des (familiären) Umfelds begründet sein <sup>1558, 1560, 1587, 1627-1629</sup>. Psychosoziale Risikofaktoren können so ausgeprägt sein, besonders wenn sie in Kombination auftreten, dass sogar der Verzicht auf eine Lebendspende erwogen werden sollte. Folgende Konstellationen sollten gemäß hierbei besonders berücksichtigt werden: Notfallsituationen, Spender im jungen Erwachsenenalter, Erwachsene Kinder als Spender für die Eltern, emotionale Abhängigkeit des Spenders vom Empfänger, anhaltende Ambivalenz bzgl. der Spendeentscheidung, psychische Vorerkrankungen mit gravierenden psychosozialen Beeinträchtigungen oder prolematischer Substanzkonsum <sup>476</sup>

Die überwiegende Mehrzahl der Spender bereut die Entscheidung zur Spende auch im Langzeitverlauf nicht <sup>1529</sup>. Hierbei ist aber auch die Selektion bei realisierten Spenden zu berücksichtigen. Die Lebensqualität ist bei Spendern mit postoperativen Komplikationen sowie bei ungünstigem Verlauf des Empfängers niedriger als bei Fehlen dieser Komplikationen <sup>1557, 1623, 1630-1633</sup>.

*Welche Besonderheiten müssen bei der Auswahl der Spender-Empfänger Kombination beachtet werden?*

#### **Empfehlung 11.6.**

**Insbesondere bei der Evaluation für eine Leberlebendspende zwischen genetisch Verwandten sollte auf hereditäre Stoffwechselstörungen geachtet werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*



**Zu Beginn des Evaluationsprozesses sollen die Blutgruppen von Spender und Empfänger bestimmt werden. Kommen mehrere gleichwerte Spender in Frage, ist die Blutgruppenkompatibilität ermöglichende Konstellation zu bevorzugen.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

**Bei Blutgruppeninkompatibilität soll eine zusätzliche Aufklärung über die erhöhten Risiken für den Empfänger erfolgen.**

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

### **Kommentar:**

Gegenüber dem Risiko einer genetisch determinierten Lebererkrankung durch eine Leberlebendspende, steht die signifikant verringerte Rate an Abstoßungen nach einer Leberlebendspende von genetisch verwandten Individuen. Vor- und Nachteile sollten individuell, eventuell unter Hinzunahme einer humangenetischen Beratung mit Spender und Empfänger besprochen werden. Insbesondere muss ein eventuelles Risiko des Spenders unter Würdigung des genetischen Hintergrunds beachtet werden <sup>1477, 1537, 1634</sup>.

Aufgrund des bestehenden Organmangels und der gewachsenen Erfahrung mit der Lebendspende wurden die Spenderkriterien in den letzten zwei Jahrzehnten kontinuierlich erweitert. Neben anatomischen Variationen und deren Rekonstruktion ist die ABO-inkompatible Lebendspende eine Möglichkeit den Spenderpool zu erweitern <sup>1635</sup>. Ohne eine entsprechende Vorbehandlung des Empfängers ist das Organüberleben signifikant schlechter als bei einer ABO-kompatiblen Lebertransplantation <sup>1636-1642</sup>. Eine Vorbehandlung des Empfängers ist notwendig, um das Überleben zu verbessern und die Komplikationen nach einer ABO-inkompatiblen Transplantation gering zu halten <sup>1643, 1644</sup>.

*Welche Chirurgisch-technischen Aspekte sind bei der Leberlebendspende zu beachten?*

### **Empfehlung 11.7.**

**Ein BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> sollte als relative, aber nicht als absolute Kontraindikation für eine Leberlebendspende betrachtet werden.**

*Empfehlung, starker Konsens*

**Abdominelle Voroperationen und anatomische Varianten der vaskulären Versorgung bzw. des biliären Systems des Spenders sollen bei der Indikationsstellung berücksichtigt werden, da sie ein erhöhtes operatives Risiko bedingen können.**

*Starker Empfehlung, starker Konsens*

### **Kommentar:**

Mehrere, jedoch retrospektive und monozentrische Studien haben ein erhöhtes Morbiditäts- aber auch Mortalitätsrisiko bei Spendern mit einem BMI über 30 kg/m<sup>2</sup> gezeigt <sup>1584, 1645-1647</sup>. Weitere, ebenfalls retrospektive, monozentrische Studien zeigten hingegen, dass die Erweiterung des Spenderpools bei

Patienten mit einem BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ohne Erhöhung der postoperativen Morbidität oder Mortalität möglich ist <sup>1594, 1648</sup>. Ein BMI des Spenders  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> sollte deswegen als relative Kontraindikation gewertet werden.

Vorangegangene Eingriffe am oberen Gastrointestinaltrakt komplizieren die Leberlebendspende; es wurden jedoch auch erfolgreiche und unkomplizierte Leberlebendspenden z.B. nach Sleeve-Gastrektomie beschrieben <sup>1649</sup>. Die Variation der arteriellen Versorgung der Leber umfasst 10 Typen. Hinzu kommen eine Vielzahl an anatomischen Varianten des Pfortadersystems und der venösen Leberdrainage sowie ebenfalls eine Vielzahl an Gallengangsvariationen sowohl extra- als auch intrahepatisch. Gallengangsanomalien stellen keine prinzipielle Kontraindikation gegen eine Leberlebendspende dar <sup>1650</sup>. Unbestritten bleibt jedoch ein höheres Risiko für den Organempfänger, welches, je nach Komplexität der anatomischen Variation und der damit verbundenen notwendigen Rekonstruktionen, ansteigt <sup>1651-1653</sup>. Rechte Splits haben zudem ein erhöhtes Morbiditätsrisiko für den Spender <sup>1551, 1554</sup>.

## 12 Literatur

1. Lammert F, Lynen Jansen P, Lerch MM. Weissbuch Gastroenterologie 2020/2021: De Gruyter, 2019.
2. OCEBM Levels of Evidence Working Group = Jeremy Howick ICJLL, Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson. OCEBM Levels of Evidence Working Group\*. "The Oxford Levels of Evidence 2". 2011.
3. Dechene A, Sowa JP, Gieseler RK, et al. Acute liver failure is associated with elevated liver stiffness and hepatic stellate cell activation. *Hepatology* 2010;52:1008-16.
4. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993;342:273-5.
5. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, et al. Acute liver failure. *Lancet* 2010;376:190-201.
6. Bechmann LP, Jochum C, Kocabayoglu P, et al. Cytokeratin 18-based modification of the MELD score improves prediction of spontaneous survival after acute liver injury. *J Hepatol* 2010;53:639-47.
7. Bernal W. Biomarkers for risk assessment in paracetamol hepatotoxicity. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:76-77.
8. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, Clinical practice guidelines p, Wendon J, et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017;66:1047-1081.
9. Dechene A, Sowa JP, Schlattjan M, et al. Mini-laparoscopy guided liver biopsy increases diagnostic accuracy in acute liver failure. *Digestion* 2014;90:240-7.
10. Donaldson BW, Gopinath R, Wanless IR, et al. The role of transjugular liver biopsy in fulminant liver failure: relation to other prognostic indicators. *Hepatology* 1993;18:1370-6.
11. Schmidt LE, Dalhoff K. Alpha-fetoprotein is a predictor of outcome in acetaminophen-induced liver injury. *Hepatology* 2005;41:26-31.
12. Rolando N, Philpott-Howard J, Williams R. Bacterial and fungal infection in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996;16:389-402.
13. Shrestha DB, Budhathoki P, Sedhai YR, et al. N-acetyl cysteine versus standard of care for non-acetaminophen induced acute liver injury: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol* 2021;24:100340.
14. Walayat S, Shoab H, Asghar M, et al. Role of N-acetylcysteine in non-acetaminophen-related acute liver failure: an updated meta-analysis and systematic review. *Ann Gastroenterol* 2021;34:235-240.
15. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009;137:856-64, 864 e1.
16. Pettie JM, Caparrotta TM, Hunter RW, et al. Safety and Efficacy of the SNAP 12-hour Acetylcysteine Regimen for the Treatment of Paracetamol Overdose. *EClinicalMedicine* 2019;11:11-17.
17. Shawcross DL, Wendon JA. The neurological manifestations of acute liver failure. *Neurochem Int* 2012;60:662-71.
18. Bernal W, Hall C, Karvellas CJ, et al. Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology* 2007;46:1844-52.
19. Anand AC, Nandi B, Acharya SK, et al. Indian National Association for the Study of Liver Consensus Statement on Acute Liver Failure (Part-2): Management of Acute Liver Failure. *J Clin Exp Hepatol* 2020;10:477-517.
20. Wendon JA, Larsen FS. Intracranial pressure monitoring in acute liver failure. A procedure with clear indications. *Hepatology* 2006;44:504-6.
21. Larsen FS, Strauss G, Moller K, et al. Regional cerebral blood flow autoregulation in patients with fulminant hepatic failure. *Liver Transpl* 2000;6:795-800.
22. Krishnamoorthy V, Beckmann K, Mueller M, et al. Perioperative estimation of the intracranial pressure using the optic nerve sheath diameter during liver transplantation. *Liver Transpl* 2013;19:246-9.
23. Helbok R, Olson DM, Le Roux PD, et al. Intracranial pressure and cerebral perfusion pressure monitoring in non-TBI patients: special considerations. *Neurocrit Care* 2014;21 Suppl 2:S85-94.

24. Canalese J, Gimson AE, Davis C, et al. Controlled trial of dexamethasone and mannitol for the cerebral oedema of fulminant hepatic failure. *Gut* 1982;23:625-9.
25. Klinck J, McNeill L, Di Angelantonio E, et al. Predictors and outcome impact of perioperative serum sodium changes in a high-risk population. *Br J Anaesth* 2015;114:615-22.
26. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2013;369:2197-206.
27. Bernal W, Murphy N, Brown S, et al. A multicentre randomized controlled trial of moderate hypothermia to prevent intracranial hypertension in acute liver failure. *J Hepatol* 2016;65:273-9.
28. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. S1-Leitlinie Intrakranieller Druck (ICP). 2017.
29. Cardoso FS, Gottfried M, Tujios S, et al. Continuous renal replacement therapy is associated with reduced serum ammonia levels and mortality in acute liver failure. *Hepatology* 2018;67:711-720.
30. Lai WK, Haydon G, Mutimer D, et al. The effect of molecular adsorbent recirculating system on pathophysiological parameters in patients with acute liver failure. *Intensive Care Med* 2005;31:1544-9.
31. Evenepoel P, Laleman W, Wilmer A, et al. Detoxifying capacity and kinetics of prometheus--a new extracorporeal system for the treatment of liver failure. *Blood Purif* 2005;23:349-58.
32. Karvellas CJ, Gibney N, Kutsogiannis D, et al. Bench-to bedside review: current evidence for extracorporeal albumin dialysis systems in liver failure. *Crit Care* 2007;11:215.
33. Fuhrmann V, Weber T, Roedl K, et al. Advanced organ support (ADVOS) in the critically ill: first clinical experience in patients with multiple organ failure. *Ann Intensive Care* 2020;10:96.
34. Tomescu D, Popescu M, David C, et al. Haemoadsorption by CytoSorb(R) in patients with acute liver failure: A case series. *Int J Artif Organs* 2021;44:560-564.
35. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial. *J Hepatol* 2016;64:69-78.
36. Kribben A, Gerken G, Haag S, et al. Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology* 2012;142:782-789 e3.
37. Tsiptotis E, Shuja A, Jaber BL. Albumin Dialysis for Liver Failure: A Systematic Review. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015;22:382-90.
38. Stutchfield BM, Simpson K, Wigmore SJ. Systematic review and meta-analysis of survival following extracorporeal liver support. *Br J Surg* 2011;98:623-31.
39. Saliba F, Camus C, Durand F, et al. Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2013;159:522-31.
40. Zhang W, Bai M, Yu Y, et al. Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in liver failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2019;23:22.
41. Habib M, Roberts LN, Patel RK, et al. Evidence of rebalanced coagulation in acute liver injury and acute liver failure as measured by thrombin generation. *Liver Int* 2014;34:672-8.
42. Stravitz RT, Ellerbe C, Durkalski V, et al. Bleeding complications in acute liver failure. *Hepatology* 2018;67:1931-1942.
43. De Pietri L, Bianchini M, Montalti R, et al. Thrombelastography-guided blood product use before invasive procedures in cirrhosis with severe coagulopathy: A randomized, controlled trial. *Hepatology* 2016;63:566-73.
44. Rolando N, Harvey F, Brahm J, et al. Fungal infection: a common, unrecognised complication of acute liver failure. *J Hepatol* 1991;12:1-9.
45. Karvellas CJ, Pink F, McPhail M, et al. Predictors of bacteraemia and mortality in patients with acute liver failure. *Intensive Care Med* 2009;35:1390-6.
46. Karvellas CJ, Garcia-Lopez E, Fernandez J, et al. Dynamic Prognostication in Critically Ill Cirrhotic Patients With Multiorgan Failure in ICUs in Europe and North America: A Multicenter Analysis. *Crit Care Med* 2018;46:1783-1791.
47. Limaye AP, Kirby KA, Rubinfeld GD, et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA* 2008;300:413-22.
48. Lopez Roa P, Hill JA, Kirby KA, et al. Coreactivation of Human Herpesvirus 6 and Cytomegalovirus Is Associated With Worse Clinical Outcome in Critically Ill Adults. *Crit Care Med* 2015;43:1415-22.

49. Stravitz RT, Sanyal AJ, Reisch J, et al. Effects of N-acetylcysteine on cytokines in non-acetaminophen acute liver failure: potential mechanism of improvement in transplant-free survival. *Liver Int* 2013;33:1324-31.
50. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009;137:856-64, 864.e1.
51. Wittebole X, Hantson P. Use of the molecular adsorbent recirculating system (MARS) for the management of acute poisoning with or without liver failure. *Clin Toxicol (Phila)* 2011;49:782-93.
52. Wree A, Dechene A, Herzer K, et al. Steroid and ursodesoxycholic Acid combination therapy in severe drug-induced liver injury. *Digestion* 2011;84:54-9.
53. Kroncke S, Greif-Higer G, Albert W, et al. [Psychosocial Evaluation of Transplant Patients - Recommendations for the Guidelines for Organ Transplantation]. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2018;68:179-184.
54. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007;45:1348-54.
55. Craig DG, Ford AC, Hayes PC, et al. Systematic review: prognostic tests of paracetamol-induced acute liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1064-76.
56. McPhail MJ, Farne H, Senvar N, et al. Ability of King's College Criteria and Model for End-Stage Liver Disease Scores to Predict Mortality of Patients With Acute Liver Failure: A Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:516-525 e5; quiz e43-e45.
57. McPhail MJ, Wendon JA, Bernal W. Meta-analysis of performance of King's College Hospital Criteria in prediction of outcome in non-paracetamol-induced acute liver failure. *J Hepatol* 2010;53:492-9.
58. Du WB, Pan XP, Li LJ. Prognostic models for acute liver failure. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010;9:122-8.
59. Wlodzimirow KA, Eslami S, Chamuleau RA, et al. Prediction of poor outcome in patients with acute liver failure-systematic review of prediction models. *PLoS One* 2012;7:e50952.
60. Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology* 1986;6:648-51.
61. Bailey B, Amre DK, Gaudreault P. Fulminant hepatic failure secondary to acetaminophen poisoning: a systematic review and meta-analysis of prognostic criteria determining the need for liver transplantation. *Crit Care Med* 2003;31:299-305.
62. Schmidt LE, Larsen FS. MELD score as a predictor of liver failure and death in patients with acetaminophen-induced liver injury. *Hepatology* 2007;45:789-96.
63. Yantorno SE, Kremers WK, Ruf AE, et al. MELD is superior to King's college and Clichy's criteria to assess prognosis in fulminant hepatic failure. *Liver Transpl* 2007;13:822-8.
64. Dhiman RK, Jain S, Maheshwari U, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) and King's College Hospital criteria. *Liver Transpl* 2007;13:814-21.
65. Manka P, Bechmann LP, Tacke F, et al. Serum sodium based modification of the MELD does not improve prediction of outcome in acute liver failure. *BMC Gastroenterol* 2013;13:58.
66. Stravitz RT, Ellerbe C, Durkalski V, et al. Thrombocytopenia Is Associated With Multi-organ System Failure in Patients With Acute Liver Failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:613-620 e4.
67. Schmidt LE, Dalhoff K. Serum phosphate is an early predictor of outcome in severe acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology* 2002;36:659-65.
68. Kumar R, Shalimar, Sharma H, et al. Prospective derivation and validation of early dynamic model for predicting outcome in patients with acute liver failure. *Gut* 2012;61:1068-75.
69. Rutherford A, King LY, Hynan LS, et al. Development of an accurate index for predicting outcomes of patients with acute liver failure. *Gastroenterology* 2012;143:1237-1243.
70. Bernal W, Wang Y, Maggs J, et al. Development and validation of a dynamic outcome prediction model for paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:217-225.
71. Bundesärztekammer. Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG. *Dtsch Arztebl International* 2019;116:175-.
72. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217-31.
73. Sheiner P, Gish RG, Sanyal A. Model for end-stage liver disease (MELD) exception for portal hypertensive gastrointestinal bleeding. *Liver Transpl* 2006;12:S112-3.

74. Kang SH, Jeong WK, Baik SK, et al. Impact of sarcopenia on prognostic value of cirrhosis: going beyond the hepatic venous pressure gradient and MELD score. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;9:860-870.
75. Berg CL, Merion RM, Shearon TH, et al. Liver transplant recipient survival benefit with living donation in the model for endstage liver disease allocation era. *Hepatology* 2011;54:1313-21.
76. Voesch S, Bitzer M, Blodt S, et al. [Not Available]. *Z Gastroenterol* 2022;60:e131-e185.
77. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee. *EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation*. *J Hepatol* 2016;64:433-485.
78. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1180-93.
79. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, et al. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:307-13.
80. Said A, Williams J, Holden J, et al. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol* 2004;40:897-903.
81. Huo TI, Lin HC, Wu JC, et al. Limitation of the model for end-stage liver disease for outcome prediction in patients with cirrhosis-related complications. *Clin Transplant* 2006;20:188-94.
82. Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology* 2004;40:802-10.
83. Lucidi C, Ginanni Corradini S, Abraldes JG, et al. Hepatic encephalopathy expands the predictivity of model for end-stage liver disease in liver transplant setting: Evidence by means of 2 independent cohorts. *Liver Transpl* 2016;22:1333-42.
84. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008;359:1018-26.
85. Atiemo K, Skaro A, Maddur H, et al. Mortality Risk Factors Among Patients With Cirrhosis and a Low Model for End-Stage Liver Disease Sodium Score ( $\leq 15$ ): An Analysis of Liver Transplant Allocation Policy Using Aggregated Electronic Health Record Data. *Am J Transplant* 2017;17:2410-2419.
86. Marot A, Henrion J, Knebel JF, et al. Alcoholic liver disease confers a worse prognosis than HCV infection and non-alcoholic fatty liver disease among patients with cirrhosis: An observational study. *PLoS One* 2017;12:e0186715.
87. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521-31.
88. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584-93.
89. Mira JA, Rivero-Juarez A, Lopez-Cortes LF, et al. Benefits from sustained virologic response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients with compensated cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2013;56:1646-53.
90. Pessione F, Ramond MJ, Peters L, et al. Five-year survival predictive factors in patients with excessive alcohol intake and cirrhosis. Effect of alcoholic hepatitis, smoking and abstinence. *Liver Int* 2003;23:45-53.
91. Gotz M, Anders M, Biecker E, et al. [S2k Guideline Gastrointestinal Bleeding - Guideline of the German Society of Gastroenterology DGVS]. *Z Gastroenterol* 2017;55:883-936.
92. Gerbes AL, Labenz J, Appenrodt B, et al. [Updated S2k-Guideline "Complications of liver cirrhosis". German Society of Gastroenterology (DGVS)]. *Z Gastroenterol* 2019;57:611-680.
93. Salerno F, Camma C, Enea M, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2007;133:825-34.
94. Bureau C, Thabut D, Oberti F, et al. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts With Covered Stents Increase Transplant-Free Survival of Patients With Cirrhosis and Recurrent Ascites. *Gastroenterology* 2017;152:157-163.
95. Berry K, Lerrigo R, Liou IW, et al. Association Between Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt and Survival in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:118-23.
96. Kang SH, Lee YB, Lee JH, et al. Rifaximin treatment is associated with reduced risk of cirrhotic complications and prolonged overall survival in patients experiencing hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:845-855.
97. Benson AA, Rowe M, Eid A, et al. Pre-liver transplant psychosocial evaluation predicts post-transplantation outcomes. *Psychol Health Med* 2018;23:788-796.

98. Maldonado JR, Sher Y, Lolak S, et al. The Stanford Integrated Psychosocial Assessment for Transplantation: A Prospective Study of Medical and Psychosocial Outcomes. *Psychosom Med* 2015;77:1018-30.
99. Telles-Correia D, Barbosa A, Mega I, et al. Psychiatric and psychosocial predictors of medical outcome after liver transplantation: a prospective, single-center study. *Transplant Proc* 2011;43:155-7.
100. Liver EAftSot. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol* 2016;64:433-485.
101. Kamath PS, Kim WR, Advanced Liver Disease Study G. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007;45:797-805.
102. Biselli M, Dall'Agata M, Gramenzi A, et al. A new prognostic model to predict dropout from the waiting list in cirrhotic candidates for liver transplantation with MELD score <18. *Liver Int* 2015;35:184-91.
103. van Vugt JLA, Alferink LJM, Buettner S, et al. A model including sarcopenia surpasses the MELD score in predicting waiting list mortality in cirrhotic liver transplant candidates: A competing risk analysis in a national cohort. *J Hepatol* 2018;68:707-714.
104. Myers RP, Tandon P, Ney M, et al. Validation of the five-variable Model for End-stage Liver Disease (5vMELD) for prediction of mortality on the liver transplant waiting list. *Liver Int* 2014;34:1176-83.
105. Sharma P, Schaubel DE, Guidinger MK, et al. Effect of pretransplant serum creatinine on the survival benefit of liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15:1808-13.
106. Luo X, Leanza J, Massie AB, et al. MELD as a metric for survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 2018;18:1231-1237.
107. Wedd J, Bambha KM, Stotts M, et al. Stage of cirrhosis predicts the risk of liver-related death in patients with low Model for End-Stage Liver Disease scores and cirrhosis awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20:1193-201.
108. Macdonald S, Jepsen P, Alrubaiy L, et al. Quality of life measures predict mortality in patients with cirrhosis and severe ascites. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:321-330.
109. Somsouk M, Kornfield R, Vittinghoff E, et al. Moderate ascites identifies patients with low model for end-stage liver disease scores awaiting liver transplantation who have a high mortality risk. *Liver Transpl* 2011;17:129-36.
110. Ham J, Gish RG, Mullen K. Model for end-stage liver disease (MELD) exception for hepatic encephalopathy. *Liver Transpl* 2006;12:S102-4.
111. Ampuero J, Simon M, Montoliu C, et al. Minimal hepatic encephalopathy and critical flicker frequency are associated with survival of patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2015;149:1483-9.
112. Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, et al. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:32-9.
113. Cruz RJ, Jr., Dew MA, Myaskovsky L, et al. Objective radiologic assessment of body composition in patients with end-stage liver disease: going beyond the BMI. *Transplantation* 2013;95:617-22.
114. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol (1985)* 2004;97:2333-8.
115. Tandon P, Ney M, Irwin I, et al. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: its prevalence and independent prognostic value. *Liver Transpl* 2012;18:1209-16.
116. Langer G, Grossmann K, Fleischer S, et al. Nutritional interventions for liver-transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012:CD007605.
117. Ferreira LG, Anastacio LR, Correia MI. The impact of nutrition on cirrhotic patients awaiting liver transplantation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:554-61.
118. Dick AA, Spitzer AL, Seifert CF, et al. Liver transplantation at the extremes of the body mass index. *Liver Transpl* 2009;15:968-77.
119. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426-37, 1437 e1-9.
120. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:406-460.

121. Sundaram V, Jalan R, Wu T, et al. Factors Associated with Survival of Patients With Severe Acute-On-Chronic Liver Failure Before and After Liver Transplantation. *Gastroenterology* 2019;156:1381-1391 e3.
122. Sundaram V, Shah P, Wong RJ, et al. Patients With Acute on Chronic Liver Failure Grade 3 Have Greater 14-Day Waitlist Mortality Than Status-1a Patients. *Hepatology* 2019;70:334-345.
123. Gustot T, Fernandez J, Garcia E, et al. Clinical Course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology* 2015;62:243-52.
124. Umgelter A, Lange K, Kornberg A, et al. Orthotopic liver transplantation in critically ill cirrhotic patients with multi-organ failure: a single-center experience. *Transplant Proc* 2011;43:3762-8.
125. Levesque E, Winter A, Noorah Z, et al. Impact of acute-on-chronic liver failure on 90-day mortality following a first liver transplantation. *Liver Int* 2017;37:684-693.
126. Artru F, Louvet A, Ruiz I, et al. Liver transplantation in the most severely ill cirrhotic patients: A multicenter study in acute-on-chronic liver failure grade 3. *J Hepatol* 2017;67:708-715.
127. Thuluvath PJ, Thuluvath AJ, Hanish S, et al. Liver transplantation in patients with multiple organ failures: Feasibility and outcomes. *J Hepatol* 2018;69:1047-1056.
128. Sun HY, Cacciarelli TV, Singh N. Impact of pretransplant infections on clinical outcomes of liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2010;16:222-8.
129. Lin KH, Liu JW, Chen CL, et al. Impacts of pretransplant infections on clinical outcomes of patients with acute-on-chronic liver failure who received living-donor liver transplantation. *PLoS One* 2013;8:e72893.
130. Bertuzzo VR, Giannella M, Cucchetti A, et al. Impact of preoperative infection on outcome after liver transplantation. *Br J Surg* 2017;104:e172-e181.
131. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2014;61:1038-47.
132. Finkenstedt A, Nachbaur K, Zoller H, et al. Acute-on-chronic liver failure: excellent outcomes after liver transplantation but high mortality on the wait list. *Liver Transpl* 2013;19:879-86.
133. Huebener P, Sterneck MR, Bangert K, et al. Stabilisation of acute-on-chronic liver failure patients before liver transplantation predicts post-transplant survival. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:1502-1510.
134. Michard B, Artzner T, Lebas B, et al. Liver transplantation in critically ill patients: Preoperative predictive factors of post-transplant mortality to avoid futility. *Clin Transplant* 2017;31.
135. Daswani R, Kumar A, Sharma P, et al. Role of liver transplantation in severe alcoholic hepatitis. *Clin Mol Hepatol* 2018;24:43-50.
136. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2018;69:154-181.
137. Im GY, Kim-Schluger L, Shenoy A, et al. Early Liver Transplantation for Severe Alcoholic Hepatitis in the United States--A Single-Center Experience. *Am J Transplant* 2016;16:841-9.
138. Singal AK, Duchini A. Liver transplantation in acute alcoholic hepatitis: Current status and future development. *World J Hepatol* 2011;3:215-8.
139. Crabb DW, Bataller R, Chalasani NP, et al. Standard Definitions and Common Data Elements for Clinical Trials in Patients With Alcoholic Hepatitis: Recommendation From the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. *Gastroenterology* 2016;150:785-90.
140. Szabo G. More than meets the eye: Severe alcoholic hepatitis can present as acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2018;69:269-271.
141. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978;75:193-9.
142. Testino G, Burra P, Bonino F, et al. Acute alcoholic hepatitis, end stage alcoholic liver disease and liver transplantation: an Italian position statement. *World J Gastroenterol* 2014;20:14642-51.
143. Marroni CA, Fleck AM, Jr., Fernandes SA, et al. Liver transplantation and alcoholic liver disease: History, controversies, and considerations. *World J Gastroenterol* 2018;24:2785-2805.
144. Lucey MR, Brown KA, Everson GT, et al. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Transplantation* 1998;66:956-62.
145. Barosa R, Teixeira C, Pinto J, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis - are we exploring all the tools? *Liver Int* 2017;37:1407-1408.
146. Fung JY. Liver transplantation for severe alcoholic hepatitis-The CON view. *Liver Int* 2017;37:340-342.



147. Godfrey EL, Stribling R, Rana A. Liver Transplantation for Alcoholic Liver Disease: An Update. *Clin Liver Dis* 2019;23:127-139.
148. Kubiliun M, Patel SJ, Hur C, et al. Early liver transplantation for alcoholic hepatitis: Ready for primetime? *J Hepatol* 2018;68:380-382.
149. Lee BP, Terrault NA. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis: moving from controversy to consensus. *Curr Opin Organ Transplant* 2018;23:229-236.
150. Lucey MR. Liver transplantation for severe alcoholic hepatitis- The PRO view. *Liver Int* 2017;37:343-344.
151. Stroh G, Rosell T, Dong F, et al. Early liver transplantation for patients with acute alcoholic hepatitis: public views and the effects on organ donation. *Am J Transplant* 2015;15:1598-604.
152. Thursz M, Allison M. Liver transplantation for alcoholic hepatitis: Being consistent about where to set the bar. *Liver Transpl* 2018;24:733-734.
153. Wu T, Morgan TR, Klein AS, et al. Controversies in early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *Ann Hepatol* 2018;17:759-768.
154. Zhu J, Hussaini T, Yoshida EM. Early liver transplant for severe alcoholic hepatitis: establishing a new frontier by ignoring the rule? *Ann Transl Med* 2018;6:411.
155. Chandok N, Aljawad M, White A, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease among Canadian transplant centres: a national study. *Can J Gastroenterol* 2013;27:643-6.
156. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1790-800.
157. Louvet A, Labreuche J, Moreno C, et al. Early liver transplantation for severe alcohol-related hepatitis not responding to medical treatment: a prospective controlled study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7:416-425.
158. Im GY, Cameron AM, Lucey MR. Liver transplantation for alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2019;70:328-334.
159. Zhu J, Chen PY, Frankel M, et al. Contemporary Policies Regarding Alcohol and Marijuana Use Among Liver Transplant Programs in the United States. *Transplantation* 2018;102:433-439.
160. Deltenre P, Marot A, Moreno C. Outcomes After Early Liver Transplantation for Patients With Severe Alcoholic Hepatitis: Additional Evidence From a Meta-analysis. *Gastroenterology* 2019;156:285-286.
161. Antonini TM, Guillaud O, Dumortier J, et al. Impact of a first study of early transplantation in acute alcoholic hepatitis: Results of a nationwide survey in french liver transplantation programs. *Liver Transpl* 2018;24:841-844.
162. Kling CE, Perkins JD, Carithers RL, et al. Recent trends in liver transplantation for alcoholic liver disease in the United States. *World J Hepatol* 2017;9:1315-1321.
163. Lim JK, Keeffe EB. Liver transplantation for alcoholic liver disease: current concepts and length of sobriety. *Liver Transpl* 2004;10:S31-8.
164. Lee BP, Mehta N, Platt L, et al. Outcomes of Early Liver Transplantation for Patients With Severe Alcoholic Hepatitis. *Gastroenterology* 2018;155:422-430 e1.
165. Weeks SR, Sun Z, McCaul ME, et al. Liver Transplantation for Severe Alcoholic Hepatitis, Updated Lessons from the World's Largest Series. *J Am Coll Surg* 2018;226:549-557.
166. Lee BP, Chen PH, Haugen C, et al. Three-year Results of a Pilot Program in Early Liver Transplantation for Severe Alcoholic Hepatitis. *Ann Surg* 2017;265:20-29.
167. Addolorato G, Bataller R, Burra P, et al. Liver Transplantation for Alcoholic Liver Disease. *Transplantation* 2016;100:981-7.
168. Graziadei I, Zoller H, Fickert P, et al. Indications for liver transplantation in adults : Recommendations of the Austrian Society for Gastroenterology and Hepatology (OGGH) in cooperation with the Austrian Society for Transplantation, Transfusion and Genetics (ATX). *Wien Klin Wochenschr* 2016;128:679-690.
169. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol* 2019;70:172-193.
170. Martin P, DiMartini A, Feng S, et al. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology* 2014;59:1144-65.
171. Deltenre P, Marot A, Dubois M, et al. Assessment of the risk of alcohol relapse following liver transplantation for alcoholic hepatitis using a meta-analysis approach. *J Hepatol* 2018;68:1322-1323.

172. Lee BP, Vittinghoff E, Hsu C, et al. Predicting Low Risk for Sustained Alcohol Use After Early Liver Transplant for Acute Alcoholic Hepatitis: The Sustained Alcohol Use Post-Liver Transplant Score. *Hepatology* 2019;69:1477-1487.
173. Fernandez J, Acevedo J, Wiest R, et al. Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis. *Gut* 2018;67:1870-1880.
174. Nadim MK, Durand F, Kellum JA, et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. *J Hepatol* 2016;64:717-35.
175. Gerbes AL, Labenz J, Appenrodt B, et al. [Updated S2k-Guideline "Complications of liver cirrhosis". German Society of Gastroenterology (DGVS)]. *Z Gastroenterol* 2019;57:611-680.
176. Banares R, Nevens F, Larsen FS, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology* 2013;57:1153-62.
177. Gerth HU, Pohlen M, Tholking G, et al. Molecular Adsorbent Recirculating System Can Reduce Short-Term Mortality Among Patients With Acute-on-Chronic Liver Failure-A Retrospective Analysis. *Crit Care Med* 2017;45:1616-1624.
178. Banares R, Ibanez-Samaniego L, Torner JM, et al. Meta-analysis of individual patient data of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: focus on treatment intensity. *Therap Adv Gastroenterol* 2019;12:1756284819879565.
179. Shen Y, Wang XL, Wang B, et al. Survival Benefits With Artificial Liver Support System for Acute-on-Chronic Liver Failure: A Time Series-Based Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2506.
180. Moon DB, Lee SG, Kang WH, et al. Adult Living Donor Liver Transplantation for Acute-on-Chronic Liver Failure in High-Model for End-Stage Liver Disease Score Patients. *Am J Transplant* 2017;17:1833-1842.
181. Yadav SK, Saraf N, Choudhary NS, et al. Living Donor Liver Transplantation for Acute-on-Chronic Liver Failure. *Liver Transpl* 2019;25:459-468.
182. Linecker M, Krones T, Berg T, et al. Potentially inappropriate liver transplantation in the era of the "sickest first" policy - A search for the upper limits. *J Hepatol* 2018;68:798-813.
183. Ekpanyapong S, Reddy KR. Infections in Cirrhosis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2019;17:254-270.
184. Fischer SA, Lu K, Practice ASTIDCo. Screening of donor and recipient in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13 Suppl 4:9-21.
185. Cheruvattath R, Balan V. Infections in Patients With End-stage Liver Disease. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:403-11.
186. Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:26-42.
187. Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993;18:353-8.
188. Lenz P, Conrad B, Kucharzik T, et al. Prevalence, associations, and trends of biliary-tract candidiasis: a prospective observational study. *Gastrointest Endosc* 2009;70:480-7.
189. Kulaksiz H, Rudolph G, Kloeters-Plachky P, et al. Biliary candida infections in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2006;45:711-6.
190. Fox AN, Vagefi PA, Stock PG. Liver transplantation in HIV patients. *Semin Liver Dis* 2012;32:177-85.
191. Baccarani U, Adani GL, Bragantini F, et al. Long-term outcomes of orthotopic liver transplantation in human immunodeficiency virus-infected patients and comparison with human immunodeficiency virus-negative cases. *Transplant Proc* 2011;43:1119-22.
192. Cross TJ, Antoniadis CG, Muiesan P, et al. Liver transplantation in patients over 60 and 65 years: an evaluation of long-term outcomes and survival. *Liver Transpl* 2007;13:1382-8.
193. Adani GL, Baccarani U, Lorenzin D, et al. Elderly versus young liver transplant recipients: patient and graft survival. *Transplant Proc* 2009;41:1293-4.
194. Grat M, Kornasiewicz O, Grat K, et al. Short and long-term outcomes after primary liver transplantation in elderly patients. *Pol Przegl Chir* 2013;85:581-8.
195. Aduen JF, Sujay B, Dickson RC, et al. Outcomes after liver transplant in patients aged 70 years or older compared with those younger than 60 years. *Mayo Clin Proc* 2009;84:973-8.
196. Lipshutz GS, Hiatt J, Ghobrial RM, et al. Outcome of liver transplantation in septuagenarians: a single-center experience. *Arch Surg* 2007;142:775-81; discussion 781-4.
197. Oezcelik A, Dayangac M, Guler N, et al. Living Donor Liver Transplantation in Patients 70 Years or Older. *Transplantation* 2015;99:1436-40.

198. Taner CB, Ung RL, Rosser BG, et al. Age is not a contraindication for orthotopic liver transplantation: a single institution experience with recipients older than 75 years. *Hepatol Int* 2012;6:403-7.
199. Krenzien F, Krezdorn N, Morgul MH, et al. The elderly liver transplant recipients: anxiety, depression, fatigue and life satisfaction. *Z Gastroenterol* 2017;55:557-563.
200. Hurtova M, Decaens T, Laurent A, et al. [Liver transplantation for hepatocellular carcinoma and for patients with pre-existing cancers]. *Presse Med* 2009;38:1272-80.
201. Benten D, Sterneck M, Panse J, et al. Low recurrence of preexisting extrahepatic malignancies after liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:789-98.
202. Charpentier KP, Mavanur A. Removing patients from the liver transplant wait list: A survey of US liver transplant programs. *Liver Transpl* 2008;14:303-7.
203. Hakeem AR, Cockbain AJ, Raza SS, et al. Increased morbidity in overweight and obese liver transplant recipients: a single-center experience of 1325 patients from the United Kingdom. *Liver Transpl* 2013;19:551-62.
204. Barone M, Viggiani MT, Avolio AW, et al. Obesity as predictor of postoperative outcomes in liver transplant candidates: Review of the literature and future perspectives. *Dig Liver Dis* 2017;49:957-966.
205. Barone M, Viggiani MT, Losurdo G, et al. Systematic review with meta-analysis: post-operative complications and mortality risk in liver transplant candidates with obesity. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:236-245.
206. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *Hepatology* 2002;35:105-9.
207. Hillingso JG, Wettergren A, Hyoudo M, et al. Obesity increases mortality in liver transplantation-the Danish experience. *Transpl Int* 2005;18:1231-5.
208. Schlansky B, Naugler WE, Orloff SL, et al. Higher Mortality and Survival Benefit in Obese Patients Awaiting Liver Transplantation. *Transplantation* 2016;100:2648-2655.
209. Giorgakis E, Tedeschi M, Bonaccorsi-Riani E, et al. The Effect of Recipient Body Mass Index and Its Extremes on Survival and Graft Vascular and Biliary Complications After Liver Transplantation: A Single Center Retrospective Study. *Ann Transplant* 2017;22:611-621.
210. Tanaka T, Renner EL, Selzner N, et al. The impact of obesity as determined by modified body mass index on long-term outcome after liver transplantation: Canadian single-center experience. *Transplant Proc* 2013;45:2288-94.
211. LaMattina JC, Foley DP, Fernandez LA, et al. Complications associated with liver transplantation in the obese recipient. *Clin Transplant* 2012;26:910-8.
212. Werneck M, Afonso RC, Coelho GR, et al. Obese and nonobese recipients had similar need for ventilatory support after liver transplantation. *Transplant Proc* 2011;43:165-9.
213. Leonard J, Heimbach JK, Malinchoc M, et al. The impact of obesity on long-term outcomes in liver transplant recipients-results of the NIDDK liver transplant database. *Am J Transplant* 2008;8:667-72.
214. Yang A, Ju W, Yuan X, et al. Comparison between liver resection and liver transplantation on outcomes in patients with solitary hepatocellular carcinoma meeting UNOS criteria: a population-based study of the SEER database. *Oncotarget* 2017;8:97428-97438.
215. Krenzien F, Schmelzle M, Struecker B, et al. Liver Transplantation and Liver Resection for Cirrhotic Patients with Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Long-Term Survivals. *J Gastrointest Surg* 2018;22:840-848.
216. Cherqui D, Laurent A, Mocellin N, et al. Liver resection for transplantable hepatocellular carcinoma: long-term survival and role of secondary liver transplantation. *Ann Surg* 2009;250:738-46.
217. Eguchi S, Kanematsu T, Aii S, et al. Recurrence-free survival more than 10 years after liver resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2011;98:552-7.
218. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.
219. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33:1394-403.
220. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:35-43.
221. Pichlmayr R. Is there a place for liver grafting for malignancy? *Transplant Proc* 1988;20:478-82.

222. Roayaie S, Schwartz JD, Sung MW, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplant: patterns and prognosis. *Liver Transpl* 2004;10:534-40.
223. Shetty K, Timmins K, Brensinger C, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma validation of present selection criteria in predicting outcome. *Liver Transpl* 2004;10:911-8.
224. Lee HW, Song GW, Lee SG, et al. Patient Selection by Tumor Markers in Liver Transplantation for Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Liver Transpl* 2018;24:1243-1251.
225. Berry K, Ioannou GN. Serum alpha-fetoprotein level independently predicts posttransplant survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2013;19:634-45.
226. Vibert E, Azoulay D, Hoti E, et al. Progression of alphafetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a critical factor. *Am J Transplant* 2010;10:129-37.
227. Yao FY, Mehta N, Flemming J, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology* 2015;61:1968-77.
228. Hameed B, Mehta N, Sapisochin G, et al. Alpha-fetoprotein level > 1000 ng/mL as an exclusion criterion for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria. *Liver Transpl* 2014;20:945-51.
229. Mehta N, Dodge JL, Roberts JP, et al. Alpha-Fetoprotein Decrease from > 1,000 to < 500 ng/mL in Patients with Hepatocellular Carcinoma Leads to Improved Posttransplant Outcomes. *Hepatology* 2019;69:1193-1205.
230. Otto G, Schuchmann M, Hoppe-Lotichius M, et al. How to decide about liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: size and number of lesions or response to TACE? *J Hepatol* 2013;59:279-84.
231. Lai Q, Avolio AW, Graziadei I, et al. Alpha-fetoprotein and modified response evaluation criteria in solid tumors progression after locoregional therapy as predictors of hepatocellular cancer recurrence and death after transplantation. *Liver Transpl* 2013;19:1108-18.
232. Mazzaferro V. Squaring the circle of selection and allocation in liver transplantation for HCC: An adaptive approach. *Hepatology* 2016;63:1707-17.
233. Lee DD, Samoylova M, Mehta N, et al. The mRECIST Classification Provides Insight into Tumor Biology for Patients With Hepatocellular Carcinoma Awaiting Liver Transplantation. *Liver Transpl* 2019;25:228-241.
234. Mehta N, Dodge JL, Grab JD, et al. National Experience on Down-Staging of Hepatocellular Carcinoma Before Liver Transplant: Influence of Tumor Burden, Alpha-Fetoprotein, and Wait Time. *Hepatology* 2020;71:943-954.
235. Kulik L, Heimbach JK, Zaiem F, et al. Therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2018;67:381-400.
236. Oligane HC, Close ON, Xing M, et al. Bridging locoregional therapy: Longitudinal trends and outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. *Transplant Rev (Orlando)* 2017;31:136-143.
237. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69:182-236.
238. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012;13:e11-22.
239. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018;67:358-380.
240. Mehta N, Heimbach J, Harnois DM, et al. Validation of a Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant (RETREAT) Score for Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplant. *JAMA Oncol* 2017;3:493-500.
241. Chapman WC, Garcia-Aroz S, Vachharajani N, et al. Liver Transplantation for Advanced Hepatocellular Carcinoma after Downstaging Without Up-Front Stage Restrictions. *J Am Coll Surg* 2017;224:610-621.
242. Mazzaferro V, Citterio D, Bhoori S, et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:947-956.
243. Lei J, Wang W, Yan L. Downstaging advanced hepatocellular carcinoma to the Milan criteria may provide a comparable outcome to conventional Milan criteria. *J Gastrointest Surg* 2013;17:1440-6.

244. Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, et al. Metroticket 2.0 Model for Analysis of Competing Risks of Death After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2018;154:128-139.
245. Sinha J, Mehta N, Dodge JL, et al. Are There Upper Limits in Tumor Burden for Down-Staging of Hepatocellular Carcinoma to Liver Transplant? Analysis of the All-Comers Protocol. *Hepatology* 2019;70:1185-1196.
246. Assalino M, Terraz S, Grat M, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma after successful treatment of macrovascular invasion - a multi-center retrospective cohort study. *Transpl Int* 2020;33:567-575.
247. Parikh ND, Yopp A, Singal AG. Controversies in criteria for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2016;32:182-8.
248. Goldaracena N, Gorgen A, Sapisochin G. Current status of liver transplantation for cholangiocarcinoma. *Liver Transpl* 2018;24:294-303.
249. von Hahn T, Ciesek S, Wegener G, et al. Epidemiological trends in incidence and mortality of hepatobiliary cancers in Germany. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:1092-8.
250. Goldstein RM, Stone M, Tillery GW, et al. Is liver transplantation indicated for cholangiocarcinoma? *Am J Surg* 1993;166:768-71; discussion 771-2.
251. Ringe B, Wittekind C, Bechstein WO, et al. The role of liver transplantation in hepatobiliary malignancy. A retrospective analysis of 95 patients with particular regard to tumor stage and recurrence. *Ann Surg* 1989;209:88-98.
252. Sapisochin G, Facchiuto M, Rubbia-Brandt L, et al. Liver transplantation for "very early" intrahepatic cholangiocarcinoma: International retrospective study supporting a prospective assessment. *Hepatology* 2016;64:1178-88.
253. Lunsford KE, Javle M, Heyne K, et al. Liver transplantation for locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma treated with neoadjuvant therapy: a prospective case-series. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:337-348.
254. Gonzalez-Carmona MA, Bolch M, Jansen C, et al. Combined photodynamic therapy with systemic chemotherapy for unresectable cholangiocarcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:437-447.
255. Kimura N, Young AL, Toyoki Y, et al. Radical operation for hilar cholangiocarcinoma in comparable Eastern and Western centers: Outcome analysis and prognostic factors. *Surgery* 2017;162:500-514.
256. Sudan D, DeRoover A, Chinnakotla S, et al. Radiochemotherapy and transplantation allow long-term survival for nonresectable hilar cholangiocarcinoma. *Am J Transplant* 2002;2:774-9.
257. Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, et al. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2005;242:451-8; discussion 458-61.
258. Kaiser GM, Sotiropoulos GC, Jauch KW, et al. Liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma: a German survey. *Transplant Proc* 2008;40:3191-3.
259. Mantel HT, Westerkamp AC, Adam R, et al. Strict Selection Alone of Patients Undergoing Liver Transplantation for Hilar Cholangiocarcinoma Is Associated with Improved Survival. *PLoS One* 2016;11:e0156127.
260. Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, et al. Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates. *Gastroenterology* 2008;135:1168-75.
261. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. *Transplantation* 2016;100:1440-52.
262. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, et al. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004;24:861-80.
263. Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut* 2002;51:853-9.
264. Fuhrmann V, Madl C, Mueller C, et al. Hepatopulmonary syndrome in patients with hypoxic hepatitis. *Gastroenterology* 2006;131:69-75.
265. Schenk P, Schoniger-Hekele M, Fuhrmann V, et al. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2003;125:1042-52.
266. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1122-9.

267. Martinez-Palli G, Drake BB, Garcia-Pagan JC, et al. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on pulmonary gas exchange in patients with portal hypertension and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol* 2005;11:6858-62.
268. Gupta S, Castel H, Rao RV, et al. Improved survival after liver transplantation in patients with hepatopulmonary syndrome. *Am J Transplant* 2010;10:354-63.
269. Raevens S, Colle I, Reyntjens K, et al. Echocardiography for the detection of portopulmonary hypertension in liver transplant candidates: an analysis of cutoff values. *Liver Transpl* 2013;19:602-10.
270. Cartin-Ceba R, Halank M, Ghofrani HA, et al. Riociguat treatment for portopulmonary hypertension: a subgroup analysis from the PATENT-1/-2 studies. *Pulm Circ* 2018;8:2045894018769305.
271. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, et al. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991;100:520-8.
272. Le Pavec J, Souza R, Herve P, et al. Portopulmonary hypertension: survival and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:637-43.
273. Provencher S, Herve P, Jais X, et al. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology* 2006;130:120-6.
274. Condino AA, Ivy DD, O'Connor JA, et al. Portopulmonary hypertension in pediatric patients. *J Pediatr* 2005;147:20-6.
275. Starkel P, Vera A, Gunson B, et al. Outcome of liver transplantation for patients with pulmonary hypertension. *Liver Transpl* 2002;8:382-8.
276. Prager MC, Cauldwell CA, Ascher NL, et al. Pulmonary hypertension associated with liver disease is not reversible after liver transplantation. *Anesthesiology* 1992;77:375-8.
277. Ramsay MA, Simpson BR, Nguyen AT, et al. Severe pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl Surg* 1997;3:494-500.
278. Lai Q, Feys E, Karam V, et al. Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma and Adult Liver Transplantation: Proposal for a Prognostic Score Based on the Analysis of the ELTR-ELITA Registry. *Transplantation* 2017;101:555-564.
279. Brahmabhatt M, Prenner S, Bittermann T. Liver Transplantation for Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma Is Facilitated by Exception Points With Acceptable Long-term Outcomes. *Transplantation* 2020;104:1187-1192.
280. Chiche L, David A, Adam R, et al. Liver transplantation for adenomatosis: European experience. *Liver Transpl* 2016;22:516-26.
281. Nault JC, Paradis V, Cherqui D, et al. Molecular classification of hepatocellular adenoma in clinical practice. *J Hepatol* 2017;67:1074-1083.
282. Salazar R, Wiedenmann B, Rindi G, et al. ENETS 2011 Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors: an update. *Neuroendocrinology* 2012;95:71-3.
283. Schott M, Kloppel G, Raffel A, et al. Neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:305-12.
284. Lehnert T. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine carcinoma: an analysis of 103 patients. *Transplantation* 1998;66:1307-12.
285. Pape UF, Perren A, Niederle B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology* 2012;95:135-56.
286. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2012;95:157-76.
287. Le Treut YP, Gregoire E, Belghiti J, et al. Predictors of long-term survival after liver transplantation for metastatic endocrine tumors: an 85-case French multicentric report. *Am J Transplant* 2008;8:1205-13.
288. Rosenau J, Bahr MJ, von Wasielewski R, et al. Ki67, E-cadherin, and p53 as prognostic indicators of long-term outcome after liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. *Transplantation* 2002;73:386-94.
289. Frilling A, Li J, Malamutmann E, et al. Treatment of liver metastases from neuroendocrine tumours in relation to the extent of hepatic disease. *Br J Surg* 2009;96:175-84.
290. Nguyen NT, Harring TR, Goss JA, et al. Neuroendocrine Liver Metastases and Orthotopic Liver Transplantation: The US Experience. *Int J Hepatol* 2011;2011:742890.

291. Le Treut YP, Delpero JR, Dousset B, et al. Results of liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A 31-case French multicentric report. *Ann Surg* 1997;225:355-64.
292. Le Treut YP, Gregoire E, Klempnauer J, et al. Liver transplantation for neuroendocrine tumors in Europe-results and trends in patient selection: a 213-case European liver transplant registry study. *Ann Surg* 2013;257:807-15.
293. Sher LS, Levi DM, Wechsler JS, et al. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors: Outcomes and prognostic variables. *J Surg Oncol* 2015;112:125-32.
294. Gedaly R, Daily MF, Davenport D, et al. Liver transplantation for the treatment of liver metastases from neuroendocrine tumors: an analysis of the UNOS database. *Arch Surg* 2011;146:953-8.
295. Olausson M, Friman S, Herlenius G, et al. Orthotopic liver or multivisceral transplantation as treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *Liver Transpl* 2007;13:327-33.
296. Frilling A, Malago M, Weber F, et al. Liver transplantation for patients with metastatic endocrine tumors: single-center experience with 15 patients. *Liver Transpl* 2006;12:1089-96.
297. Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: how to select patients for liver transplantation? *J Hepatol* 2007;47:460-6.
298. Nobel YR, Goldberg DS. Variable Use of Model for End-Stage Liver Disease Exception Points in Patients With Neuroendocrine Tumors Metastatic to the Liver and Its Impact on Patient Outcomes. *Transplantation* 2015;99:2341-6.
299. Fan ST, Le Treut YP, Mazzaferro V, et al. Liver transplantation for neuroendocrine tumour liver metastases. *HPB (Oxford)* 2015;17:23-8.
300. Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, et al. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2018;391:2547-2559.
301. Weismuller TJ, Wedemeyer J, Kubicka S, et al. The challenges in primary sclerosing cholangitis--aetiopathogenesis, autoimmunity, management and malignancy. *J Hepatol* 2008;48 Suppl 1:S38-57.
302. Zenouzi R, Liwinski T, Yamamura J, et al. Follow-up magnetic resonance imaging/3D-magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with primary sclerosing cholangitis: challenging for experts to interpret. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:169-178.
303. Schramm C, Eaton J, Ringe KI, et al. Recommendations on the use of magnetic resonance imaging in PSC-A position statement from the International PSC Study Group. *Hepatology* 2017;66:1675-1688.
304. Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, et al. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2013;58:2045-55.
305. Weismuller TJ, Trivedi PJ, Bergquist A, et al. Patient Age, Sex, and Inflammatory Bowel Disease Phenotype Associate With Course of Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology* 2017;152:1975-1984 e8.
306. Claessen MM, Vleggaar FP, Tytgat KM, et al. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2009;50:158-64.
307. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie V-uS, Deutsche Gesellschaft für Innere M, Deutsche MCCuV, et al. [Practice guideline autoimmune liver diseases - AWMF-Reg. No. 021-27]. *Z Gastroenterol* 2017;55:1135-1226.
308. Martin EF, Levy C. Timing, Management, and Outcomes of Liver Transplantation in Primary Sclerosing Cholangitis. *Semin Liver Dis* 2017;37:305-313.
309. Andersen IM, Fosby B, Boberg KM, et al. Indications and Outcomes in Liver Transplantation in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis in Norway. *Transplant Direct* 2015;1:e39.
310. Boberg KM, Jepsen P, Clausen OP, et al. Diagnostic benefit of biliary brush cytology in cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2006;45:568-74.
311. Boyd S, Vannas M, Jokelainen K, et al. Suspicious brush cytology is an indication for liver transplantation evaluation in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2017;23:6147-6154.
312. Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM, et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology* 2012;143:88-98 e3; quiz e14.
313. von Seth E, Ouchterlony H, Dobra K, et al. Diagnostic performance of a stepwise cytological algorithm for biliary malignancy in primary sclerosing cholangitis. *Liver Int* 2019;39:382-388.
314. Boyd S, Tenca A, Jokelainen K, et al. Screening primary sclerosing cholangitis and biliary dysplasia with endoscopic retrograde cholangiography and brush cytology: risk factors for biliary neoplasia. *Endoscopy* 2016;48:432-9.

315. Ponsioen CY, Reitsma JB, Boberg KM, et al. Validation of a cholangiographic prognostic model in primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy* 2010;42:742-7.
316. Tischendorf JJ, Hecker H, Kruger M, et al. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: A single center study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:107-14.
317. Rudolph G, Gotthardt D, Kloeters-Plachky P, et al. In PSC with dominant bile duct stenosis, IBD is associated with an increase of carcinomas and reduced survival. *J Hepatol* 2010;53:313-7.
318. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2022;77:761-806.
319. Goet JC, Hansen BE, Tieleman M, et al. Current policy for allocation of donor livers in the Netherlands advantages primary sclerosing cholangitis patients on the liver transplantation waiting list-a retrospective study. *Transpl Int* 2018;31:590-599.
320. Goldberg DS, Camp A, Martinez-Camacho A, et al. Risk of waitlist mortality in patients with primary sclerosing cholangitis and bacterial cholangitis. *Liver Transpl* 2013;19:250-8.
321. Staufer K, Kivaranovic D, Rasoul-Rockenschaub S, et al. Waitlist mortality and post-transplant survival in patients with cholestatic liver disease - Impact of changes in allocation policy. *HPB (Oxford)* 2018;20:916-924.
322. Umgelter A, Hapfelmeier A, Kopp W, et al. Disparities in Eurotransplant liver transplantation wait-list outcome between patients with and without model for end-stage liver disease exceptions. *Liver Transpl* 2017;23:1256-1265.
323. Kim WR, Therneau TM, Wiesner RH, et al. A revised natural history model for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc* 2000;75:688-94.
324. Goode EC, Clark AB, Mells GF, et al. Factors Associated With Outcomes of Patients With Primary Sclerosing Cholangitis and Development and Validation of a Risk Scoring System. *Hepatology* 2019;69:2120-2135.
325. de Vries EM, Wang J, Williamson KD, et al. A novel prognostic model for transplant-free survival in primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2018;67:1864-1869.
326. Al Mamari S, Djordjevic J, Halliday JS, et al. Improvement of serum alkaline phosphatase to <1.5 upper limit of normal predicts better outcome and reduced risk of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2013;58:329-34.
327. Lindstrom L, Hultcrantz R, Boberg KM, et al. Association between reduced levels of alkaline phosphatase and survival times of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:841-6.
328. Rupp C, Rossler A, Halibasic E, et al. Reduction in alkaline phosphatase is associated with longer survival in primary sclerosing cholangitis, independent of dominant stenosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1292-301.
329. Stanich PP, Bjornsson E, Gossard AA, et al. Alkaline phosphatase normalization is associated with better prognosis in primary sclerosing cholangitis. *Dig Liver Dis* 2011;43:309-13.
330. de Vries EMG, Farkkila M, Milkiewicz P, et al. Enhanced liver fibrosis test predicts transplant-free survival in primary sclerosing cholangitis, a multi-centre study. *Liver Int* 2017;37:1554-1561.
331. Broome U, Olsson R, Loof L, et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996;38:610-5.
332. Benito de Valle M, Muller T, Bjornsson E, et al. The impact of elevated serum IgG4 levels in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Liver Dis* 2014;46:903-8.
333. Zhou T, Lenzen H, Dold L, et al. Primary sclerosing cholangitis with moderately elevated serum-IgG4 - characterization and outcome of a distinct variant phenotype. *Liver Int* 2021;41:2924-2933.
334. de Vries EM, de Krijger M, Farkkila M, et al. Validation of the prognostic value of histologic scoring systems in primary sclerosing cholangitis: An international cohort study. *Hepatology* 2017;65:907-919.
335. de Vries EM, Verheij J, Hubscher SG, et al. Applicability and prognostic value of histologic scoring systems in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2015;63:1212-9.
336. Hibi T, Nishida S, Levi DM, et al. When and why portal vein thrombosis matters in liver transplantation: a critical audit of 174 cases. *Ann Surg* 2014;259:760-6.
337. Eaton JE, Dzyubak B, Venkatesh SK, et al. Performance of magnetic resonance elastography in primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:1184-90.



338. Corpechot C, Gaouar F, El Naggar A, et al. Baseline values and changes in liver stiffness measured by transient elastography are associated with severity of fibrosis and outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2014;146:970-9; quiz e15-6.
339. Adam R, Hoti E. Liver transplantation: the current situation. *Semin Liver Dis* 2009;29:3-18.
340. Rueemmele P, Hofstaedter F, Gelbmann CM. Secondary sclerosing cholangitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:287-95.
341. Gudnason HO, Bjornsson ES. Secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol* 2017;10:105-111.
342. Gelbmann CM, Rummele P, Wimmer M, et al. Ischemic-like cholangiopathy with secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1221-9.
343. Kirchner GI, Scherer MN, Obed A, et al. Outcome of patients with ischemic-like cholangiopathy with secondary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:471-8.
344. Voigtlander T, Jaeckel E, Lehner F, et al. Liver transplantation for critically ill patients with secondary sclerosing cholangitis: Outcome and complications. *Liver Transpl* 2015;21:1295-9.
345. Chauveau D, Fakhouri F, Grunfeld JP. Liver involvement in autosomal-dominant polycystic kidney disease: therapeutic dilemma. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1767-1775.
346. Fouque D, Pelletier S, Mafra D, et al. Nutrition and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011;80:348-57.
347. Toigo G, Aparicio M, Attman PO, et al. Expert Working Group report on nutrition in adult patients with renal insufficiency (part 1 of 2). *Clin Nutr* 2000;19:197-207.
348. Cnossen WR, te Morsche RH, Hoischen A, et al. Whole-exome sequencing reveals LRP5 mutations and canonical Wnt signaling associated with hepatic cystogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:5343-8.
349. Temmerman F, Missiaen L, Bammens B, et al. Systematic review: the pathophysiology and management of polycystic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:702-13.
350. Wong MY, McCaughan GW, Strasser SI. An update on the pathophysiology and management of polycystic liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;11:569-581.
351. Everson GT, Taylor MR, Doctor RB. Polycystic disease of the liver. *Hepatology* 2004;40:774-82.
352. Aussilhou B, Doufle G, Hubert C, et al. Extended liver resection for polycystic liver disease can challenge liver transplantation. *Ann Surg* 2010;252:735-43.
353. Drenth JP, Chrispijn M, Nagorney DM, et al. Medical and surgical treatment options for polycystic liver disease. *Hepatology* 2010;52:2223-30.
354. Gedaly R, Guidry P, Davenport D, et al. Peri-operative challenges and long-term outcomes in liver transplantation for polycystic liver disease. *HPB (Oxford)* 2013;15:302-6.
355. van Keimpema L, Nevens F, Adam R, et al. Excellent survival after liver transplantation for isolated polycystic liver disease: an European Liver Transplant Registry study. *Transpl Int* 2011;24:1239-45.
356. Chandok N, Uhanova J, Marotta P. Clinical outcomes of liver transplantation for polycystic liver disease: a single center experience. *Ann Hepatol* 2010;9:278-81.
357. Ogawa K, Fukunaga K, Takeuchi T, et al. Current treatment status of polycystic liver disease in Japan. *Hepatol Res* 2014;44:1110-8.
358. Dios-Barbeito S, Dominguez-Bastante M, Moreno-Navas A, et al. Multicentric Study of the Andalusian Experience in Polycystic Liver Disease as Indication for Liver Transplantation. *Transplant Proc* 2018;50:613-616.
359. Dumontet E, Danger R, Vagefi PA, et al. Peripheral phenotype and gene expression profiles of combined liver-kidney transplant patients. *Liver Int* 2016;36:401-9.
360. Kirchner GI, Rifai K, Cantz T, et al. Outcome and quality of life in patients with polycystic liver disease after liver or combined liver-kidney transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1268-77.
361. Schnelldorfer T, Torres VE, Zakaria S, et al. Polycystic liver disease: a critical appraisal of hepatic resection, cyst fenestration, and liver transplantation. *Ann Surg* 2009;250:112-8.
362. Uddin W, Ramage JK, Portmann B, et al. Hepatic venous outflow obstruction in patients with polycystic liver disease: pathogenesis and treatment. *Gut* 1995;36:142-5.
363. Torres VE, Rastogi S, King BF, et al. Hepatic venous outflow obstruction in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1994;5:1186-92.
364. Swenson K, Seu P, Kinkhabwala M, et al. Liver transplantation for adult polycystic liver disease. *Hepatology* 1998;28:412-5.
365. Qian Q. Isolated polycystic liver disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010;17:181-9.

366. Barbier L, Ronot M, Aussilhou B, et al. Polycystic liver disease: Hepatic venous outflow obstruction lesions of the noncystic parenchyma have major consequences. *Hepatology* 2018;68:652-662.
367. Geevarghese SK, Powers T, Marsh JW, et al. Screening for cerebral aneurysm in patients with polycystic liver disease. *South Med J* 1999;92:1167-70.
368. Ecdar T, Schrier RW. Cardiovascular abnormalities in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:221-8.
369. Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, et al. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2011;10:626-36.
370. Xu HW, Yu SQ, Mei CL, et al. Screening for intracranial aneurysm in 355 patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Stroke* 2011;42:204-6.
371. Hoevenaren IA, Wester R, Schrier RW, et al. Polycystic liver: clinical characteristics of patients with isolated polycystic liver disease compared with patients with polycystic liver and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Liver Int* 2008;28:264-70.
372. Qian Q, Li A, King BF, et al. Clinical profile of autosomal dominant polycystic liver disease. *Hepatology* 2003;37:164-71.
373. Buttenschoen K, Carli Buttenschoen D, Gruener B, et al. Long-term experience on surgical treatment of alveolar echinococcosis. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394:689-98.
374. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop* 2010;114:1-16.
375. Kern P, Menezes da Silva A, Akhan O, et al. The Echinococcoses: Diagnosis, Clinical Management and Burden of Disease. *Adv Parasitol* 2017;96:259-369.
376. Aliakbarian M, Tohidinezhad F, Eslami S, et al. Liver transplantation for hepatic alveolar echinococcosis: literature review and three new cases. *Infect Dis (Lond)* 2018;50:452-459.
377. Aydinli B, Ozturk G, Arslan S, et al. Liver transplantation for alveolar echinococcosis in an endemic region. *Liver Transpl* 2015;21:1096-102.
378. Bresson-Hadni S, Blagosklonov O, Knapp J, et al. Should possible recurrence of disease contraindicate liver transplantation in patients with end-stage alveolar echinococcosis? A 20-year follow-up study. *Liver Transpl* 2011;17:855-65.
379. Koch S, Bresson-Hadni S, Miguet JP, et al. Experience of liver transplantation for incurable alveolar echinococcosis: a 45-case European collaborative report. *Transplantation* 2003;75:856-63.
380. Li F, Yang M, Li B, et al. Initial clinical results of orthotopic liver transplantation for hepatic alveolar echinococcosis. *Liver Transpl* 2007;13:924-6.
381. Ozdemir F, Ince V, Barut B, et al. Living donor liver transplantation for *Echinococcus Alveolaris*: single-center experience. *Liver Transpl* 2015;21:1091-5.
382. Patkowski W, Kotulski M, Remiszewski P, et al. Alveococcosis of the liver - strategy of surgical treatment with special focus on liver transplantation. *Transpl Infect Dis* 2016;18:661-666.
383. Qu B, Guo L, Sheng G, et al. Management of Advanced Hepatic Alveolar Echinococcosis: Report of 42 Cases. *Am J Trop Med Hyg* 2017;96:680-685.
384. Pan GD, Yan LN, Li B, et al. Liver transplantation for patients with hepatic alveolar echinococcosis in late stage. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2004;3:499-503.
385. Xia D, Yan LN, Li B, et al. Orthotopic liver transplantation for incurable alveolar echinococcosis: report of five cases from west China. *Transplant Proc* 2005;37:2181-4.
386. Adam R, Karam V, Delvart V, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol* 2012;57:675-88.
387. Roberts EA, Schilsky ML, American Association for Study of Liver D. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2008;47:2089-111.
388. Stremmel W. [Diagnostic characteristics of acute hepatic failure in fulminant Wilson's disease]. *Z Gastroenterol* 1992;30:162.
389. Kreymann B, Seige M, Schweigart U, et al. Albumin dialysis: effective removal of copper in a patient with fulminant Wilson disease and successful bridging to liver transplantation: a new possibility for the elimination of protein-bound toxins. *J Hepatol* 1999;31:1080-5.
390. Lui CC, Chen CL, Cheng YF, et al. Recovery of neurological deficits in a case of Wilson's disease after liver transplantation. *Transplant Proc* 1998;30:3324-5.
391. Medici V, Mirante VG, Fassati LR, et al. Liver transplantation for Wilson's disease: The burden of neurological and psychiatric disorders. *Liver Transpl* 2005;11:1056-63.

392. Sen S, Felldin M, Steiner C, et al. Albumin dialysis and Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS) for acute Wilson's disease. *Liver Transpl* 2002;8:962-7.
393. Huber W, Henschel B, Schmid R, et al. First clinical experience in 14 patients treated with ADVOS: a study on feasibility, safety and efficacy of a new type of albumin dialysis. *BMC Gastroenterol* 2017;17:32.
394. Hamlyn AN, Gollan JL, Douglas AP, et al. Fulminant Wilson's disease with haemolysis and renal failure: copper studies and assessment of dialysis regimens. *Br Med J* 1977;2:660-3.
395. Kiss JE, Berman D, Van Thiel D. Effective removal of copper by plasma exchange in fulminant Wilson's disease. *Transfusion* 1998;38:327-31.
396. Kido J, Matsumoto S, Momosaki K, et al. Plasma exchange and chelator therapy rescues acute liver failure in Wilson disease without liver transplantation. *Hepatol Res* 2017;47:359-363.
397. Durand F, Bernuau J, Giostra E, et al. Wilson's disease with severe hepatic insufficiency: beneficial effects of early administration of D-penicillamine. *Gut* 2001;48:849-52.
398. Arnon R, Annunziato R, Schilsky M, et al. Liver transplantation for children with Wilson disease: comparison of outcomes between children and adults. *Clin Transplant* 2011;25:E52-60.
399. Catana AM, Medici V. Liver transplantation for Wilson disease. *World J Hepatol* 2012;4:5-10.
400. Schumacher G, Platz KP, Mueller AR, et al. Liver transplantation: treatment of choice for hepatic and neurological manifestation of Wilson's disease. *Clin Transplant* 1997;11:217-24.
401. Herlenius G, Wilczek HE, Larsson M, et al. Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: results from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. *Transplantation* 2004;77:64-71.
402. Moini M, Mistry P, Schilsky ML. Liver transplantation for inherited metabolic disorders of the liver. *Curr Opin Organ Transplant* 2010;15:269-76.
403. Yamashita T, Ando Y, Okamoto S, et al. Long-term survival after liver transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy. *Neurology* 2012;78:637-43.
404. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:22-31.
405. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012;79:785-92.
406. Okamoto S, Wixner J, Obayashi K, et al. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: impact on Swedish patients' survival. *Liver Transpl* 2009;15:1229-35.
407. Plante-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol* 2011;10:1086-97.
408. Llado L, Baliellas C, Casasnovas C, et al. Risk of transmission of systemic transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation. *Liver Transpl* 2010;16:1386-92.
409. Stangou AJ, Heaton ND, Hawkins PN. Transmission of systemic transthyretin amyloidosis by means of domino liver transplantation. *N Engl J Med* 2005;352:2356.
410. Takei Y, Gono T, Yazaki M, et al. Transthyretin-derived amyloid deposition on the gastric mucosa in domino recipients of familial amyloid polyneuropathy liver. *Liver Transpl* 2007;13:215-8.
411. Bobrowski AE, Langman CB. The primary hyperoxalurias. *Semin Nephrol* 2008;28:152-62.
412. Cochat P, Fargue S, Harambat J. Primary hyperoxaluria type 1: strategy for organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2010;15:590-3.
413. Danpure CJ, Lumb MJ, Birdsey GM, et al. Alanine:glyoxylate aminotransferase peroxisome-to-mitochondrion mistargeting in human hereditary kidney stone disease. *Biochim Biophys Acta* 2003;1647:70-5.
414. van Woerden CS, Groothoff JW, Wanders RJ, et al. Primary hyperoxaluria type 1 in The Netherlands: prevalence and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:273-9.
415. Watts RW. The clinical spectrum of the primary hyperoxalurias and their treatment. *J Nephrol* 1998;11 Suppl 1:4-7.
416. Bergstralh EJ, Monico CG, Lieske JC, et al. Transplantation outcomes in primary hyperoxaluria. *Am J Transplant* 2010;10:2493-501.
417. Jamieson NV, European PHITSG. A 20-year experience of combined liver/kidney transplantation for primary hyperoxaluria (PH1): the European PH1 transplant registry experience 1984-2004. *Am J Nephrol* 2005;25:282-9.
418. Saner FH, Treckmann J, Pratschke J, et al. Early renal failure after domino liver transplantation using organs from donors with primary hyperoxaluria type 1. *Transplantation* 2010;90:782-5.
419. Sakiani S, Kleiner DE, Heller T, et al. Hepatic Manifestations of Cystic Fibrosis. *Clin Liver Dis* 2019;23:263-277.

420. Dupuis-Girod S, Chesnais AL, Ginon I, et al. Long-term outcome of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic involvement after orthotopic liver transplantation: a single-center study. *Liver Transpl* 2010;16:340-7.
421. Coremans L, Van den Bossche B, Colle I. Hepatic involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) or Rendu-Osler Weber syndrome. *Acta Gastroenterol Belg* 2015;78:319-26.
422. Felli E, Addeo P, Faitot F, et al. Liver transplantation for hereditary hemorrhagic telangiectasia: a systematic review. *HPB (Oxford)* 2017;19:567-572.
423. Ozawa H, Ohki T, Kanaoka Y, et al. Open arterial reconstruction of multiple hepatic artery aneurysms in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e5430.
424. Muller YD, Oppliger R, Breguet R, et al. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: to transplant or not to transplant - is there a right time for liver transplantation? *Liver Int* 2016;36:1735-1740.
425. Lerut J, Orlando G, Adam R, et al. Liver transplantation for hereditary hemorrhagic telangiectasia: Report of the European liver transplant registry. *Ann Surg* 2006;244:854-62; discussion 862-4.
426. Menon KV, Shah V, Kamath PS. The Budd-Chiari syndrome. *N Engl J Med* 2004;350:578-85.
427. Janssen HL, Garcia-Pagan JC, Elias E, et al. Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel. *J Hepatol* 2003;38:364-71.
428. Valla DC. Budd-Chiari syndrome/hepatic venous outflow tract obstruction. *Hepatol Int* 2018;12:168-180.
429. Khan F, Armstrong MJ, Mehrzad H, et al. Review article: a multidisciplinary approach to the diagnosis and management of Budd-Chiari syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:840-863.
430. Plessier A, Valla DC. Budd-Chiari syndrome. *Semin Liver Dis* 2008;28:259-69.
431. Grenda R, Kalicinski P. Combined and sequential liver-kidney transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 2018;33:2227-2237.
432. Eurotransplant. Yearly statistics overview Eurotransplant 2018: Eurotransplant, 2019.
433. Puri V, Eason J. Simultaneous Liver-Kidney Transplantation. *Curr Transplant Rep* 2015;2:297-302.
434. Grant L, Tujios S, Singal AG. Outcomes of simultaneous liver-kidney transplantation: implications for patient selection. *Curr Opin Organ Transplant* 2018;23:264-270.
435. Pham PT, Lunsford KE, Bunnapradist S, et al. Simultaneous liver-kidney transplantation or liver transplantation alone for patients in need of liver transplantation with renal dysfunction. *Curr Opin Organ Transplant* 2016;21:194-200.
436. Thuluvath PJ, Guidinger MK, Fung JJ, et al. Liver transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant* 2010;10:1003-19.
437. Blok JJ, Putter H, Rogiers X, et al. Combined effect of donor and recipient risk on outcome after liver transplantation: Research of the Eurotransplant database. *Liver Transpl* 2015;21:1486-93.
438. Kocabayoglu P, Husen M, Witzke O, et al. Morbidity and Mortality Rounds in Liver Transplantation. *Visc Med* 2016;32:272-277.
439. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, et al. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol* 2019;71:811-822.
440. Northup PG, Argo CK, Bakhru MR, et al. Pretransplant predictors of recovery of renal function after liver transplantation. *Liver Transpl* 2010;16:440-6.
441. Chopra A, Cantarovich M, Bain VG. Simultaneous liver and kidney transplants: optimizing use of this double resource. *Transplantation* 2011;91:1305-9.
442. Chokshi A, Cheema FH, Schaeffle KJ, et al. Hepatic dysfunction and survival after orthotopic heart transplantation: application of the MELD scoring system for outcome prediction. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:591-600.
443. Lebray P, Varnous S, Pascale A, et al. Predictive value of liver damage for severe early complications and survival after heart transplantation: A retrospective analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2018;42:416-426.
444. Patel SS, Lin FP, Rodriguez VA, et al. The relationship between coronary artery disease and cardiovascular events early after liver transplantation. *Liver Int* 2019;39:1363-1371.
445. Zhao K, McLean RC, Hoteit MA, et al. Combined Heart and Liver Transplant: Indication, Patient Selection, and Allocation Policy. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2019;13:170-175.
446. Beal EW, Mumtaz K, Hayes D, Jr., et al. Combined heart-liver transplantation: Indications, outcomes and current experience. *Transplant Rev (Orlando)* 2016;30:261-8.

447. Careddu L, Zanfi C, Pantaleo A, et al. Combined heart-liver transplantation: a single-center experience. *Transpl Int* 2015;28:828-34.
448. Yager A, Khorsand S, Chokshi R, et al. Combined Thoracic and Abdominal Organ Transplantation: Special Considerations. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2020;24:84-95.
449. Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1-15.
450. Morer L, Choudat L, Dauriat G, et al. Liver Involvement in Patients With PiZZ-Emphysema, Candidates for Lung Transplantation. *Am J Transplant* 2017;17:1389-1395.
451. Yi SG, Lunsford KE, Bruce C, et al. Conquering combined thoracic organ and liver transplantation: indications and outcomes for heart-liver and lung-liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2018;23:180-186.
452. Lamprecht G, Pape UF, Witte M, et al. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. in Zusammenarbeit mit der AKE, der GESKES und der DGVS. *Aktuelle Ernährungsmedizin* 2014;39:e57-e71.
453. Lal S, Pironi L, Wanten G, et al. Clinical approach to the management of Intestinal Failure Associated Liver Disease (IFALD) in adults: A position paper from the Home Artificial Nutrition and Chronic Intestinal Failure Special Interest Group of ESPEN. *Clin Nutr* 2018;37:1794-1797.
454. Hawksworth JS, Desai CS, Khan KM, et al. Visceral transplantation in patients with intestinal-failure associated liver disease: Evolving indications, graft selection, and outcomes. *Am J Transplant* 2018;18:1312-1320.
455. Pironi L, Joly F, Forbes A, et al. Long-term follow-up of patients on home parenteral nutrition in Europe: implications for intestinal transplantation. *Gut* 2011;60:17-25.
456. Rutter CS, Amin I, Russell NK, et al. Adult Intestinal and Multivisceral Transplantation: Experience From a Single Center in the United Kingdom. *Transplant Proc* 2016;48:468-72.
457. Tzakis AG, Kato T, Levi DM, et al. 100 multivisceral transplants at a single center. *Ann Surg* 2005;242:480-90; discussion 491-3.
458. Lauro A, Marino IR, Iyer KR. Pre-emptive Intestinal Transplant: The Surgeon's Point of View. *Dig Dis Sci* 2017;62:2966-2976.
459. Vianna RM, Mangus RS, Kubal C, et al. Multivisceral transplantation for diffuse portomesenteric thrombosis. *Ann Surg* 2012;255:1144-50.
460. Mekeel KL, Langham MR, Jr., Gonzalez-Perralta R, et al. Combined en bloc liver pancreas transplantation for children with CF. *Liver Transpl* 2007;13:406-9.
461. Usatin DJ, Perito ER, Posselt AM, et al. Under Utilization of Pancreas Transplants in Cystic Fibrosis Recipients in the United Network Organ Sharing (UNOS) Data 1987-2014. *Am J Transplant* 2016;16:1620-5.
462. Tzakis AG, Nunnellely MJ, Tekin A, et al. Liver, pancreas and kidney transplantation for the treatment of Wolcott-Rallison syndrome. *Am J Transplant* 2015;15:565-7.
463. Pirenne J, Deloose K, Coosemans W, et al. Combined 'en bloc' liver and pancreas transplantation in patients with liver disease and type 1 diabetes mellitus. *Am J Transplant* 2004;4:1921-7.
464. Kornberg A, Kupper B, Barthel E, et al. Combined en-bloc liver-pancreas transplantation in patients with liver cirrhosis and insulin-dependent type 2 diabetes mellitus. *Transplantation* 2009;87:542-5.
465. Fridell JA, Vianna R, Mangus RS, et al. Addition of a total pancreatectomy and pancreas transplantation in a liver transplant recipient with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Clin Transplant* 2008;22:681-4.
466. DiMartini A, Crone C, Fireman M, et al. Psychiatric aspects of organ transplantation in critical care. *Crit Care Clin* 2008;24:949-81, x.
467. Erim Y, Beckmann M, Klein C, et al. [Psychosomatic aspects of organ transplantation]. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2013;63:238-46; quiz 247-9.
468. Schulz K, Kroencke S. Psychosocial challenges before and after organ transplantation. *Transplant Research and Risk Management* 2015:13.
469. Dew MA, Rosenberger EM, Myaskovsky L, et al. Depression and Anxiety as Risk Factors for Morbidity and Mortality After Organ Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation* 2015;100:988-1003.
470. Corruble E, Barry C, Varescon I, et al. Report of depressive symptoms on waiting list and mortality after liver and kidney transplantation: a prospective cohort study. *BMC Psychiatry* 2011;11:182.

471. Corruble E, Barry C, Varescon I, et al. Depressive symptoms predict long-term mortality after liver transplantation. *J Psychosom Res* 2011;71:32-7.
472. DiMartini A, Dew MA, Chaiffetz D, et al. Early trajectories of depressive symptoms after liver transplantation for alcoholic liver disease predicts long-term survival. *Am J Transplant* 2011;11:1287-95.
473. Dobbels F, Vanhaecke J, Dupont L, et al. Pretransplant predictors of posttransplant adherence and clinical outcome: an evidence base for pretransplant psychosocial screening. *Transplantation* 2009;87:1497-504.
474. Rogal SS, Landsittel D, Surman O, et al. Pretransplant depression, antidepressant use, and outcomes of orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2011;17:251-60.
475. Rosenberger EM, Dew MA, Crone C, et al. Psychiatric disorders as risk factors for adverse medical outcomes after solid organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2012;17:188-92.
476. De Zwaan M, Unverzagt S, Noehre M. S3-Leitlinie Psychosoziale Diagnostik und Behandlung von Patienten vor und nach Organtransplantation. Volume AWMF Reg. 051-031, 2022.
477. und DGfP, Psychotherapie Pu, Nervenheilkunde (DGPPN), et al. S3-Leitlinie. "Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen"; AWMF-Register Nr. 076-001. 2020.
478. Delacote C, Favre M, El Amrani M, et al. Morbid obesity increases death and dropout from the liver transplantation waiting list: A prospective cohort study. *United European Gastroenterol J* 2022;10:396-408.
479. Bhanji RA, Takahashi N, Moynagh MR, et al. The evolution and impact of sarcopenia pre- and post-liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:807-813.
480. DiMartini A, Cruz RJ, Jr., Dew MA, et al. Muscle mass predicts outcomes following liver transplantation. *Liver Transpl* 2013;19:1172-80.
481. Selberg O, Bottcher J, Tusch G, et al. Identification of high- and low-risk patients before liver transplantation: a prospective cohort study of nutritional and metabolic parameters in 150 patients. *Hepatology* 1997;25:652-7.
482. Dharancy S, Lemyze M, Boleslawski E, et al. Impact of impaired aerobic capacity on liver transplant candidates. *Transplantation* 2008;86:1077-83.
483. Englesbe MJ, Patel SP, He K, et al. Sarcopenia and mortality after liver transplantation. *J Am Coll Surg* 2010;211:271-8.
484. Tsien C, Garber A, Narayanan A, et al. Post-liver transplantation sarcopenia in cirrhosis: a prospective evaluation. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1250-7.
485. Bernal W, Martin-Mateos R, Lipcsey M, et al. Aerobic capacity during cardiopulmonary exercise testing and survival with and without liver transplantation for patients with chronic liver disease. *Liver Transpl* 2014;20:54-62.
486. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr* 2019;38:485-521.
487. Kahn J, Wagner D, Homfeld N, et al. Both sarcopenia and frailty determine suitability of patients for liver transplantation-A systematic review and meta-analysis of the literature. *Clin Transplant* 2018;32:e13226.
488. Kamo N, Kaido T, Hamaguchi Y, et al. Impact of sarcopenic obesity on outcomes in patients undergoing living donor liver transplantation. *Clin Nutr* 2019;38:2202-2209.
489. Le Cornu KA, McKiernan FJ, Kapadia SA, et al. A prospective randomized study of preoperative nutritional supplementation in patients awaiting elective orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 2000;69:1364-9.
490. Plank LD, McCall JL, Gane EJ, et al. Pre- and postoperative immunonutrition in patients undergoing liver transplantation: a pilot study of safety and efficacy. *Clin Nutr* 2005;24:288-96.
491. Plank LD, Mathur S, Gane EJ, et al. Perioperative immunonutrition in patients undergoing liver transplantation: a randomized double-blind trial. *Hepatology* 2015;61:639-47.
492. Mourtzakis M, Prado CM, Lieffers JR, et al. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008;33:997-1006.
493. Prado CM, Birdsall LA, Baracos VE. The emerging role of computerized tomography in assessing cancer cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care* 2009;3:269-75.
494. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CM, et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:166-73, 173 e1.
495. Durand F, Buyse S, Francoz C, et al. Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography. *J Hepatol* 2014;60:1151-7.

496. Rutten IJG, Ubachs J, Kruitwagen R, et al. Psoas muscle area is not representative of total skeletal muscle area in the assessment of sarcopenia in ovarian cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017;8:630-638.
497. Ebadi M, Wang CW, Lai JC, et al. Poor performance of psoas muscle index for identification of patients with higher waitlist mortality risk in cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;9:1053-1062.
498. Baracos VE. Psoas as a sentinel muscle for sarcopenia: a flawed premise. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017;8:527-528.
499. Engelmann C, Schob S, Nonnenmacher I, et al. Loss of paraspinal muscle mass is a gender-specific consequence of cirrhosis that predicts complications and death. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:1271-1281.
500. Kim SE, Kim DJ. Sarcopenia as a prognostic indicator of liver cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2022;13:8-10.
501. Selberg O, Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur J Appl Physiol* 2002;86:509-16.
502. Peres WA, Lento DF, Baluz K, et al. Phase angle as a nutritional evaluation tool in all stages of chronic liver disease. *Nutr Hosp* 2012;27:2072-8.
503. Ruiz-Margain A, Macias-Rodriguez RU, Duarte-Rojo A, et al. Malnutrition assessed through phase angle and its relation to prognosis in patients with compensated liver cirrhosis: a prospective cohort study. *Dig Liver Dis* 2015;47:309-14.
504. Belarmino G, Gonzalez MC, Torrinhas RS, et al. Phase angle obtained by bioelectrical impedance analysis independently predicts mortality in patients with cirrhosis. *World J Hepatol* 2017;9:401-408.
505. Saueressig C, Glasenapp JH, Luft VC, et al. Phase Angle Is an Independent Predictor of 6-Month Mortality in Patients With Decompensated Cirrhosis: A Prospective Cohort Study. *Nutr Clin Pract* 2020;35:1061-1069.
506. Ruiz-Margain A, Xie JJ, Roman-Calleja BM, et al. Phase Angle From Bioelectrical Impedance for the Assessment of Sarcopenia in Cirrhosis With or Without Ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:1941-1949 e2.
507. Viertel M, Bock C, Reich M, et al. Performance of CT-based low skeletal muscle index, low mean muscle attenuation, and bioelectric impedance derived low phase angle in the detection of an increased risk of nutrition related mortality. *Clin Nutr* 2019;38:2375-2380.
508. Plauth M, Sulz I, Viertel M, et al. Phase Angle Is a Stronger Predictor of Hospital Outcome than Subjective Global Assessment-Results from the Prospective Dessau Hospital Malnutrition Study. *Nutrients* 2022;14.
509. Plauth M. [Nutrition and liver failure]. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2013;108:391-5.
510. Plauth M, Schütz T, Pirlich M, et al. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES, der AKE und der DGVS. *Aktuelle Ernährungsmedizin* 2014;39:e1-e42.
511. Lai JC, Covinsky KE, McCulloch CE, et al. The Liver Frailty Index Improves Mortality Prediction of the Subjective Clinician Assessment in Patients With Cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2018;113:235-242.
512. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014;35:2383-431.
513. Karthikeyan G, Moncur RA, Levine O, et al. Is a pre-operative brain natriuretic peptide or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurement an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes within 30 days of noncardiac surgery? A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1599-606.
514. Weber M, Luchner A, Seeberger M, et al. Incremental value of high-sensitive troponin T in addition to the revised cardiac index for peri-operative risk stratification in non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2013;34:853-62.
515. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014;35:2383-431.
516. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and

- chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-2200.
517. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407-477.
  518. Ashfaq M, Chinnakotla S, Rogers L, et al. The impact of treatment of portopulmonary hypertension on survival following liver transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:1258-64.
  519. Swanson KL, Wiesner RH, Nyberg SL, et al. Survival in portopulmonary hypertension: Mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups. *Am J Transplant* 2008;8:2445-53.
  520. Fix OK, Bass NM, De Marco T, et al. Long-term follow-up of portopulmonary hypertension: effect of treatment with epoprostenol. *Liver Transpl* 2007;13:875-85.
  521. Hollatz TJ, Musat A, Westphal S, et al. Treatment with sildenafil and treprostinil allows successful liver transplantation of patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Liver Transpl* 2012;18:686-95.
  522. Reymond M, Barbier L, Salame E, et al. Does Portopulmonary Hypertension Impede Liver Transplantation in Cirrhotic Patients? A French Multicentric Retrospective Study. *Transplantation* 2018;102:616-622.
  523. Savale L, Sattler C, Coilly A, et al. Long-term outcome in liver transplantation candidates with portopulmonary hypertension. *Hepatology* 2017;65:1683-1692.
  524. Huang B, Shi Y, Liu J, et al. The early outcomes of candidates with portopulmonary hypertension after liver transplantation. *BMC Gastroenterol* 2018;18:79.
  525. DeMartino ES, Cartin-Ceba R, Findlay JY, et al. Frequency and Outcomes of Patients With Increased Mean Pulmonary Artery Pressure at the Time of Liver Transplantation. *Transplantation* 2017;101:101-106.
  526. Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ, et al. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology* 2003;37:192-7.
  527. Raevens S, Rogiers X, Geerts A, et al. Outcome of liver transplantation for hepatopulmonary syndrome: a Eurotransplant experience. *Eur Respir J* 2019;53.
  528. Danziger-Isakov L, Kumar D, Practice ASTIDCo. Vaccination in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13 Suppl 4:311-7.
  529. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 2003;23:139-42.
  530. Guanabens N, Pares A. Liver and bone. *Arch Biochem Biophys* 2010;503:84-94.
  531. Dimartini AF, Dew MA. Monitoring alcohol use on the liver transplant wait list: therapeutic and practical issues. *Liver Transpl* 2012;18:1267-9.
  532. Hempel JM, Greif-Higer G, Kaufmann T, et al. Detection of alcohol consumption in patients with alcoholic liver cirrhosis during the evaluation process for liver transplantation. *Liver Transpl* 2012;18:1310-5.
  533. Weinrieb RM, Van Horn DH, Lynch KG, et al. A randomized, controlled study of treatment for alcohol dependence in patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2011;17:539-47.
  534. DiMartini A, Dew MA, Day N, et al. Trajectories of alcohol consumption following liver transplantation. *Am J Transplant* 2010;10:2305-12.
  535. Webzell I, Ball D, Bell J, et al. Substance use by liver transplant candidates: an anonymous urinalysis study. *Liver Transpl* 2011;17:1200-4.
  536. Carbonneau M, Jensen LA, Bain VG, et al. Alcohol use while on the liver transplant waiting list: a single-center experience. *Liver Transpl* 2010;16:91-7.
  537. Nguyen VL, Haber PS, Seth D. Applications and Challenges for the Use of Phosphatidylethanol Testing in Liver Disease Patients (Mini Review). *Alcohol Clin Exp Res* 2018;42:238-243.
  538. Hakim F, Wiart JF, Menard O, et al. [Phosphatidylethanol blood analysis]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2019;77:638-644.
  539. Corbett C, Armstrong MJ, Neuberger J. Tobacco smoking and solid organ transplantation. *Transplantation* 2012;94:979-87.
  540. Altamirano J, Bataller R. Cigarette smoking and chronic liver diseases. *Gut* 2010;59:1159-62.
  541. Leithead JA, Ferguson JW, Hayes PC. Smoking-related morbidity and mortality following liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:1159-64.
  542. Duarte-Rojo A, Ruiz-Margain A, Montano-Loza AJ, et al. Exercise and physical activity for patients with end-stage liver disease: Improving functional status and sarcopenia while on the transplant waiting list. *Liver Transpl* 2018;24:122-139.
  543. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48:16-31.



544. Deibert P, König D, Becker G, et al. Physical Activity in Case of a Underlying Liver Disease. *German Journal of sports medicine* 2010;61:201-207.
545. Trivedi HD, Tapper EB. Interventions to improve physical function and prevent adverse events in cirrhosis. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2018;6:13-20.
546. Mazurak VC, Tandon P, Montano-Loza AJ. Nutrition and the transplant candidate. *Liver Transpl* 2017;23:1451-1464.
547. Benzing C, Krezdorn N, Hinz A, et al. Mental Status in Patients Before and After Liver Transplantation. *Ann Transplant* 2015;20:683-93.
548. Sacco P, Sultan S, Tuten M, et al. Substance Use and Psychosocial Functioning in a Sample of Liver Transplant Recipients with Alcohol-Related Liver Disease. *Transplant Proc* 2018;50:3689-3693.
549. Santos GG, Goncalves LC, Buzzo N, et al. Quality of life, depression, and psychosocial characteristics of patients awaiting liver transplants. *Transplant Proc* 2012;44:2413-5.
550. Mullish BH, Kabir MS, Thursz MR, et al. Review article: depression and the use of antidepressants in patients with chronic liver disease or liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:880-92.
551. Mohamed S, Sabki ZA, Zainal NZ. Depression and psychosocial correlates of liver transplant candidates: a systematic review. *Asia Pac Psychiatry* 2014;6:447-53.
552. Ramirez P, Febrero B, Martinez-Alarcon L, et al. Benefits of Group Psychotherapy in Cirrhotic Patients on the Liver Transplant Waiting List. *Transplant Proc* 2015;47:2382-4.
553. Bailey DE, Jr., Hendrix CC, Steinhauser KE, et al. Randomized trial of an uncertainty self-management telephone intervention for patients awaiting liver transplant. *Patient Educ Couns* 2017;100:509-517.
554. Sharif F, Mohebbi S, Tabatabaee HR, et al. Effects of psycho-educational intervention on health-related quality of life (QOL) of patients with chronic liver disease referring to Shiraz University of Medical Sciences. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:81.
555. Gross CR, Kreitzer MJ, Thomas W, et al. Mindfulness-based stress reduction for solid organ transplant recipients: a randomized controlled trial. *Altern Ther Health Med* 2010;16:30-8.
556. Neuberger JM, Bechstein WO, Kuypers DR, et al. Practical Recommendations for Long-term Management of Modifiable Risks in Kidney and Liver Transplant Recipients: A Guidance Report and Clinical Checklist by the Consensus on Managing Modifiable Risk in Transplantation (COMMIT) Group. *Transplantation* 2017;101:S1-S56.
557. Addolorato G, Mirijello A, Leggio L, et al. Liver transplantation in alcoholic patients: impact of an alcohol addiction unit within a liver transplant center. *Alcohol Clin Exp Res* 2013;37:1601-8.
558. Heyes CM, Schofield T, Gribble R, et al. Reluctance to Accept Alcohol Treatment by Alcoholic Liver Disease Transplant Patients: A Qualitative Study. *Transplant Direct* 2016;2:e104.
559. Marroni CA. Management of alcohol recurrence before and after liver transplantation. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015;39 Suppl 1:S109-14.
560. Erim Y, Bottcher M, Schieber K, et al. Feasibility and Acceptability of an Alcohol Addiction Therapy Integrated in a Transplant Center for Patients Awaiting Liver Transplantation. *Alcohol Alcohol* 2016;51:40-6.
561. Attilia ML, Lattanzi B, Ledda R, et al. The multidisciplinary support in preventing alcohol relapse after liver transplantation: A single-center experience. *Clin Transplant* 2018;32:e13243.
562. Organization WH. Adherence to long-term therapies: evidence for action. In: Sabaté E, ed. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42682>: WHO, 2003.
563. Burra P, Germani G, Gnoato F, et al. Adherence in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2011;17:760-70.
564. De Geest S, Burkhalter H, Bogert L, et al. Describing the evolution of medication nonadherence from pretransplant until 3 years post-transplant and determining pretransplant medication nonadherence as risk factor for post-transplant nonadherence to immunosuppressives: the Swiss Transplant Cohort Study. *Transpl Int* 2014;27:657-66.
565. Dew MA, DiMartini AF, De Vito Dabbs A, et al. Rates and risk factors for nonadherence to the medical regimen after adult solid organ transplantation. *Transplantation* 2007;83:858-73.
566. Klein A, Otto G, Kramer I. Impact of a pharmaceutical care program on liver transplant patients' compliance with immunosuppressive medication: a prospective, randomized, controlled trial using electronic monitoring. *Transplantation* 2009;87:839-47.
567. Berben L, Dobbels F, Kugler C, et al. Interventions used by health care professionals to enhance medication adherence in transplant patients: a survey of current clinical practice. *Prog Transplant* 2011;21:322-31.

568. Dobbels F, De Bleser L, Berben L, et al. Efficacy of a medication adherence enhancing intervention in transplantation: The MAESTRO-Tx trial. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:499-508.
569. de Oliveira PC, Mucci S, Silva ESV, et al. Assessment of Factors Related to Adherence to Treatment in Liver Transplantation Candidates. *Transplant Proc* 2016;48:2361-2365.
570. Borella V, Germani G, Lazzaro S, et al. Psychoeducational Intervention To Improve Patient Adherence after Liver Transplantation. *Liver Transplantation* 2010;16:229.
571. D'Avola D, Bilbao JI, Zozaya G, et al. Efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunt to prevent total portal vein thrombosis in cirrhotic patients awaiting for liver transplantation. *Transplant Proc* 2012;44:2603-5.
572. Gotz M, Anders M, Biecker E, et al. [S2k Guideline Gastrointestinal Bleeding - Guideline of the German Society of Gastroenterology DGVS]. *Z Gastroenterol* 2017;55:883-936.
573. Hernandez-Gea V, Procopet B, Giraldez A, et al. Preemptive-TIPS Improves Outcome in High-Risk Variceal Bleeding: An Observational Study. *Hepatology* 2019;69:282-293.
574. Kumar R, Kerbert AJC, Sheikh MF, et al. Determinants of mortality in patients with cirrhosis and uncontrolled variceal bleeding. *J Hepatol* 2021;74:66-79.
575. Bureau C, Adebayo D, Chalret de Rieu M, et al. Alfapump(R) system vs. large volume paracentesis for refractory ascites: A multicenter randomized controlled study. *J Hepatol* 2017;67:940-949.
576. Solbach P, Honer Zu Siederdisen C, Wellhoner F, et al. Automated low-flow ascites pump in a real-world setting: complications and outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30:1082-1089.
577. Taylor AG, Kolli KP, Kerlan RK, Jr. Techniques for Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Reduction and Occlusion. *Tech Vasc Interv Radiol* 2016;19:74-81.
578. Ahuja C, Farsad K, Chadha M. An Overview of Splenic Embolization. *AJR Am J Roentgenol* 2015;205:720-5.
579. de Goede B, Klitsie PJ, Lange JF, et al. Morbidity and mortality related to non-hepatic surgery in patients with liver cirrhosis: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26:47-59.
580. Johnson KM, Newman KL, Green PK, et al. Incidence and Risk Factors of Postoperative Mortality and Morbidity After Elective Versus Emergent Abdominal Surgery in a National Sample of 8193 Patients With Cirrhosis. *Ann Surg* 2021;274:e345-e354.
581. Agresta F, Campanile FC, Vettoretto N, et al. Laparoscopic cholecystectomy: consensus conference-based guidelines. *Langenbecks Arch Surg* 2015;400:429-53.
582. Gutt C, Jenssen C, Barreiros AP, et al. [Updated S3-Guideline for Prophylaxis, Diagnosis and Treatment of Gallstones. German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) and German Society for Surgery of the Alimentary Tract (DGAV) - AWMF Registry 021/008]. *Z Gastroenterol* 2018;56:912-966.
583. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. *J Hepatol* 2019;70:531-544.
584. Spengler EK, O'Leary JG, Te HS, et al. Liver Transplantation in the Obese Cirrhotic Patient. *Transplantation* 2017;101:2288-2296.
585. European Association for the Study of the L, European Association for the Study of D, European Association for the Study of O. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388-402.
586. Idriss R, Hasse J, Wu T, et al. Impact of Prior Bariatric Surgery on Perioperative Liver Transplant Outcomes. *Liver Transpl* 2019;25:217-227.
587. Kumar N, Choudhary NS. Treating morbid obesity in cirrhosis: A quest of holy grail. *World J Hepatol* 2015;7:2819-28.
588. Sharpton SR, Terrault NA, Posselt AM. Outcomes of Sleeve Gastrectomy in Obese Liver Transplant Candidates. *Liver Transpl* 2019;25:538-544.
589. Cervoni JP, Amoros A, Banares R, et al. Prognostic value of C-reactive protein in cirrhosis: external validation from the CANONIC cohort. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:1028-34.
590. Chirapongsathorn S, Bunraksa W, Chaiprasert A, et al. Adding C-reactive protein and procalcitonin to the model of end-stage liver disease score improves mortality prediction in patients with complications of cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:726-732.
591. Aggeletopoulou I, Davoulou P, Konstantakis C, et al. Response to hepatitis B vaccination in patients with liver cirrhosis. *Rev Med Virol* 2017;27.
592. Cornberg M, Sandmann L, Protzer U, et al. [Not Available]. *Z Gastroenterol* 2021;59:691-776.

593. Gutierrez Domingo I, Pascasio Acevedo JM, Alcalde Vargas A, et al. Response to vaccination against hepatitis B virus with a schedule of four 40-mug doses in cirrhotic patients evaluated for liver transplantation: factors associated with a response. *Transplant Proc* 2012;44:1499-501.
594. Cornberg M, Sandmann L, Protzer U, et al. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion – (AWMF-Register-Nr. 021-11). *Z Gastroenterol* 2021;59:691-776.
595. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. *EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection*. *J Hepatol* 2017;67:370-398.
596. Garcia-Retortillo M, Fornis X, Feliu A, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:680-7.
597. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, et al. [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis-C-virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection - AWMF-Register-No.: 021/012]. *Z Gastroenterol* 2018;56:756-838.
598. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. *EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018*. *J Hepatol* 2018;69:461-511.
599. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, et al. [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis-C-virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection - AWMF-Register-No.: 021/012]. *Z Gastroenterol* 2018;56:756-838.
600. Foster GR, Irving WL, Cheung MC, et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016;64:1224-31.
601. Foster GR, Irving WL, Cheung MC, et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016;64:1224-31.
602. Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016;65:741-747.
603. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med* 2015;373:2618-28.
604. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, Clinical Practice Guidelines Panel C, representative EGB, et al. *EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series(☆)*. *J Hepatol* 2020;73:1170-1218.
605. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, et al. [Not Available]. *Z Gastroenterol* 2020;58:1110-1131.
606. Wedemeyer H, Craxi A, Zuckerman E, et al. Real-world effectiveness of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+/-dasabuvir+/-ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: A meta-analysis. *J Viral Hepat* 2017;24:936-943.
607. Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C virus infection after viral eradication: outcome after delisting: a European study. *Journal of Hepatology* 2017;66:S39-S40.
608. Belli LS, Berenguer M, Rockenschaub SR, et al. Impact of Direct Anti-Viral Agents on Inactivation/De-Listing of Liver Transplant Candidates Listed for Decompensated C Cirrhosis: A European Study. *Journal of Hepatology* 2016;64:S153.
609. Ruiz I, Feray C, Pawlotsky JM, et al. Patient with decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis delisted for liver transplantation after successful sofosbuvir-based treatment. *Liver Transpl* 2015;21:408-9.
610. Shaffer AA, Durand CM. Solid Organ Transplantation for HIV-Infected Individuals. *Curr Treat Options Infect Dis* 2018;10:107-120.
611. de Franchis R, Baveno VIF. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743-52.
612. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee. *EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver*. *J Hepatol* 2016;64:179-202.
613. Loffredo L, Pastori D, Farcomeni A, et al. Effects of Anticoagulants in Patients With Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2017;153:480-487 e1.
614. Chen H, Turon F, Hernandez-Gea V, et al. Nontumoral portal vein thrombosis in patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2016;22:352-65.

615. Valla DC, Cazals-Hatem D. Vascular liver diseases on the clinical side: definitions and diagnosis, new concepts. *Virchows Arch* 2018;473:3-13.
616. Ringe B, Weimann A, Lamesch P, et al. Liver transplantation as an option in patients with cholangiocellular and bile duct carcinoma. *Cancer Treat Res* 1994;69:259-75.
617. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011;54:374-85.
618. Singh S, Loftus EV, Jr., Talwalkar JA. Inflammatory bowel disease after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1417-25.
619. Mouchli MA, Singh S, Boardman L, et al. Natural History of Established and De Novo Inflammatory Bowel Disease After Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:1074-1081.
620. Rao BB, Lashner B, Kowdley KV. Reviewing the Risk of Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease After Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:269-276.
621. Forde KA, Fallon MB, Krowka MJ, et al. Pulse Oximetry Is Insensitive for Detection of Hepatopulmonary Syndrome in Patients Evaluated for Liver Transplantation. *Hepatology* 2019;69:270-281.
622. Tsauo J, Zhao H, Zhang X, et al. Changes in arterial oxygenation after portal decompression in Budd-Chiari syndrome patients with hepatopulmonary syndrome. *Eur Radiol* 2019;29:3273-3280.
623. DuBrock HM, Goldberg DS, Sussman NL, et al. Predictors of Waitlist Mortality in Portopulmonary Hypertension. *Transplantation* 2017;101:1609-1615.
624. Legros L, Chabanne C, Camus C, et al. Oral pulmonary vasoactive drugs achieve hemodynamic eligibility for liver transplantation in portopulmonary hypertension. *Dig Liver Dis* 2017;49:301-307.
625. Sithamparanathan S, Nair A, Thirugnanasothy L, et al. Survival in portopulmonary hypertension: Outcomes of the United Kingdom National Pulmonary Arterial Hypertension Registry. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:770-779.
626. Ueno T, Hiwatashi S, Saka R, et al. Pulmonary Arterial Pressure Management Based on Oral Medicine for Pediatric Living Donor Liver Transplant With Portopulmonary Hypertension. *Transplant Proc* 2018;50:2614-2618.
627. Vollmar J, Schmid JC, Hoppe-Lotichius M, et al. Progression of transthyretin (TTR) amyloidosis in donors and recipients after domino liver transplantation-a prospective single-center cohort study. *Transpl Int* 2018;31:1207-1215.
628. Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:2658-67.
629. Waddington Cruz M, Amass L, Keohane D, et al. Early intervention with tafamidis provides long-term (5.5-year) delay of neurologic progression in transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy. *Amyloid* 2016;23:178-183.
630. Sekijima Y, Tojo K, Morita H, et al. Safety and efficacy of long-term diflunisal administration in hereditary transthyretin (ATTR) amyloidosis. *Amyloid* 2015;22:79-83.
631. Obici L, Cortese A, Lozza A, et al. Doxycycline plus tauroursodeoxycholic acid for transthyretin amyloidosis: a phase II study. *Amyloid* 2012;19 Suppl 1:34-6.
632. Goldberg AC. Novel therapies and new targets of treatment for familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2010;4:350-6.
633. Ackermann EJ, Guo S, Booten S, et al. Clinical development of an antisense therapy for the treatment of transthyretin-associated polyneuropathy. *Amyloid* 2012;19 Suppl 1:43-4.
634. Robinson R. RNAi therapeutics: how likely, how soon? *PLoS Biol* 2004;2:E28.
635. Coelho T, Adams D, Silva A, et al. Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2013;369:819-29.
636. Kurosawa T, Igarashi S, Nishizawa M, et al. Selective silencing of a mutant transthyretin allele by small interfering RNAs. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;337:1012-8.
637. Suhr OB, Coelho T, Buades J, et al. Efficacy and safety of patisiran for familial amyloidotic polyneuropathy: a phase II multi-dose study. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:109.
638. Benson MD, Kluge-Beckerman B, Zeldenrust SR, et al. Targeted suppression of an amyloidogenic transthyretin with antisense oligonucleotides. *Muscle Nerve* 2006;33:609-18.
639. Rocken C, Ernst J, Hund E, et al. [Interdisciplinary guidelines on diagnosis and treatment for extracerebral amyloidoses--published by the German Society of Amyloid Diseases ([www.amyloid.de](http://www.amyloid.de))]. *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131:S45-66.

640. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:11-21.
641. Bolte FJ, Schmidt HH, Becker T, et al. Evaluation of domino liver transplantations in Germany. *Transpl Int* 2013;26:715-23.
642. Antonini TM, Lozeron P, Lacroix C, et al. Reversibility of acquired amyloid polyneuropathy after liver retransplantation. *Am J Transplant* 2013;13:2734-8.
643. Ohya Y, Okamoto S, Tasaki M, et al. Manifestations of transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy: long-term follow-up of Japanese patients after liver transplantation. *Surg Today* 2011;41:1211-8.
644. Gustafsson S, Ihse E, Henein MY, et al. Amyloid fibril composition as a predictor of development of cardiomyopathy after liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis. *Transplantation* 2012;93:1017-23.
645. Tai D, Dhar A, Yusuf A, et al. The Royal Free Hospital 'hub-and-spoke network model' delivers effective care and increased access to liver transplantation. *Public Health* 2018;154:164-171.
646. Kalafateli M, Mantzoukis K, Choi Yau Y, et al. Malnutrition and sarcopenia predict post-liver transplantation outcomes independently of the Model for End-stage Liver Disease score. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017;8:113-121.
647. Stirnimann G, Ebadi M, Tandon P, et al. Should Sarcopenia Increase Priority for Transplant or Is It a Contraindication? *Curr Gastroenterol Rep* 2018;20:50.
648. Routh D, Naidu S, Sharma S, et al. Changing pattern of donor selection criteria in deceased donor liver transplant: a review of literature. *J Clin Exp Hepatol* 2013;3:337-46.
649. Ghinolfi D, Marti J, De Simone P, et al. Use of octogenarian donors for liver transplantation: a survival analysis. *Am J Transplant* 2014;14:2062-71.
650. Attia M, Silva MA, Mirza DF. The marginal liver donor--an update. *Transpl Int* 2008;21:713-24.
651. Busuttil RW, Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:651-63.
652. Kim DY, Moon J, Island ER, et al. Liver transplantation using elderly donors: a risk factor analysis. *Clin Transplant* 2011;25:270-6.
653. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant* 2006;6:783-90.
654. Hoofnagle JH, Lombardero M, Zetterman RK, et al. Donor age and outcome of liver transplantation. *Hepatology* 1996;24:89-96.
655. Washburn WK, Johnson LB, Lewis WD, et al. Graft function and outcome of older (> or = 60 years) donor livers. *Transplantation* 1996;61:1062-6.
656. Singhal A, Sezginsoy B, Ghuloom AE, et al. Orthotopic liver transplant using allografts from geriatric population in the United States: is there any age limit? *Exp Clin Transplant* 2010;8:196-201.
657. Nardo B, Masetti M, Urbani L, et al. Liver transplantation from donors aged 80 years and over: pushing the limit. *Am J Transplant* 2004;4:1139-47.
658. Busquets J, Xiol X, Figueras J, et al. The impact of donor age on liver transplantation: influence of donor age on early liver function and on subsequent patient and graft survival. *Transplantation* 2001;71:1765-71.
659. Park Y, Hirose R, Coatney JL, et al. Ischemia-reperfusion injury is more severe in older versus young rat livers. *J Surg Res* 2007;137:96-102.
660. Okaya T, Blanchard J, Schuster R, et al. Age-dependent responses to hepatic ischemia/reperfusion injury. *Shock* 2005;24:421-7.
661. Bednarz B, Jaxa-Chamiec T, Maciejewski P, et al. Efficacy and safety of oral L-arginine in acute myocardial infarction. Results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled ARAMI pilot trial. *Kardiol Pol* 2005;62:421-7.
662. Moore DE, Feurer ID, Speroff T, et al. Impact of donor, technical, and recipient risk factors on survival and quality of life after liver transplantation. *Arch Surg* 2005;140:273-7.
663. Marino IR, Doyle HR, Aldrighetti L, et al. Effect of donor age and sex on the outcome of liver transplantation. *Hepatology* 1995;22:1754-62.
664. Jimenez-Romero C, Clemares-Lama M, Manrique-Municio A, et al. Long-term results using old liver grafts for transplantation: sexagenarian versus liver donors older than 70 years. *World J Surg* 2013;37:2211-21.
665. Grazi GL, Cescon M, Ravaioli M, et al. A revised consideration on the use of very aged donors for liver transplantation. *Am J Transplant* 2001;1:61-8.
666. Strasberg SM, Howard TK, Molmenti EP, et al. Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1994;20:829-38.

667. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation--a multivariate analysis. *Transplantation* 1993;55:807-13.
668. Uemura T, Nikkel LE, Hollenbeak CS, et al. How can we utilize livers from advanced aged donors for liver transplantation for hepatitis C? *Transpl Int* 2012;25:671-9.
669. Berenguer M, Prieto M, San Juan F, et al. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology* 2002;36:202-10.
670. Wall WJ, Mimeault R, Grant DR, et al. The use of older donor livers for hepatic transplantation. *Transplantation* 1990;49:377-81.
671. DeBaakey ME, Lawrie GM, Glaeser DH. Patterns of atherosclerosis and their surgical significance. *Ann Surg* 1985;201:115-31.
672. Lue A, Solanas E, Baptista P, et al. How important is donor age in liver transplantation? *World J Gastroenterol* 2016;22:4966-76.
673. Showstack J, Katz PP, Lake JR, et al. Resource utilization in liver transplantation: effects of patient characteristics and clinical practice. NIDDK Liver Transplantation Database Group. *JAMA* 1999;281:1381-6.
674. Lo IJ, Lefkowitz JH, Feirt N, et al. Utility of liver allograft biopsy obtained at procurement. *Liver Transpl* 2008;14:639-46.
675. Flechtenmacher C, Schirmacher P, Schemmer P. Donor liver histology--a valuable tool in graft selection. *Langenbecks Arch Surg* 2015;400:551-7.
676. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996;24:289-93.
677. Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. *Am J Surg Pathol* 1995;19:1409-17.
678. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-9.
679. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513-20.
680. European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care, European Committee on Organ Transplantation. Guide to the quality and safety of organs for transplantation. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, 2018.
681. Feng S, Lai JC. Expanded criteria donors. *Clin Liver Dis* 2014;18:633-49.
682. Silberhumer GR, Rahmel A, Karam V, et al. The difficulty in defining extended donor criteria for liver grafts: the Eurotransplant experience. *Transpl Int* 2013;26:990-8.
683. Burroughs AK, Sabin CA, Rolles K, et al. 3-month and 12-month mortality after first liver transplant in adults in Europe: predictive models for outcome. *Lancet* 2006;367:225-32.
684. Guichelaar MM, Benson JT, Malinchoc M, et al. Risk factors for and clinical course of non-anastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:885-90.
685. Fisher A, Miller CH. Ischemic-type biliary strictures in liver allografts: the Achilles heel revisited? *Hepatology* 1995;21:589-91.
686. Rosser BG, Gores GJ. Liver cell necrosis: cellular mechanisms and clinical implications. *Gastroenterology* 1995;108:252-75.
687. Theilmann L, Kuppers B, Kadmon M, et al. Biliary tract strictures after orthotopic liver transplantation: diagnosis and management. *Endoscopy* 1994;26:517-22.
688. Hasselgren PO. Prevention and treatment of ischemia of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1987;164:187-96.
689. Heidenhain C, Pratschke J, Puhl G, et al. Incidence of and risk factors for ischemic-type biliary lesions following orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 2010;23:14-22.
690. Sirivatanauksorn Y, Taweerutchana V, Limsrichamrern S, et al. Recipient and perioperative risk factors associated with liver transplant graft outcomes. *Transplant Proc* 2012;44:505-8.
691. Miyamoto S, Polak WG, Geuken E, et al. Liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. A comparison of conventional and piggyback techniques in adults. *Clin Transplant* 2004;18:686-93.
692. Platz KP, Mueller AR, Schafer C, et al. Influence of warm ischemia time on initial graft function in human liver transplantation. *Transplant Proc* 1997;29:3458-9.
693. Clavien PA, Harvey PR, Strasberg SM. Preservation and reperfusion injuries in liver allografts. An overview and synthesis of current studies. *Transplantation* 1992;53:957-78.
694. Morimoto T, Kusumoto K, Isselhard W. Impairment of grafts by short-term warm ischemia in rat liver transplantation. *Transplantation* 1991;52:424-31.
695. Cisneros C, Guillen F, Gomez R, et al. Analysis of warm ischemia time for prediction of primary nonfunction of the hepatic graft. *Transplant Proc* 1991;23:1976.

696. Lattanzi B, Ott P, Rasmussen A, et al. Ischemic Damage Represents the Main Risk Factor for Biliary Stricture After Liver Transplantation: A Follow-Up Study in a Danish Population. *In Vivo* 2018;32:1623-1628.
697. Buis CI, Verdonk RC, Van der Jagt EJ, et al. Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation, part 1: Radiological features and risk factors for early vs. late presentation. *Liver Transpl* 2007;13:708-18.
698. Briceno J, Marchal T, Padillo J, et al. Influence of marginal donors on liver preservation injury. *Transplantation* 2002;74:522-6.
699. Lucidi V, Lemye AC, Baire L, et al. Use of marginal donors for liver transplantation: a single-center experience within the Eurotransplant patient-driven allocation system. *Transplant Proc* 2007;39:2668-71.
700. Saidi RF. Utilization of expanded criteria donors in liver transplantation. *Int J Organ Transplant Med* 2013;4:46-59.
701. Reddy S, Zilvetti M, Brockmann J, et al. Liver transplantation from non-heart-beating donors: current status and future prospects. *Liver Transpl* 2004;10:1223-32.
702. Saab S, Chang AJ, Comulada S, et al. Outcomes of hepatitis C- and hepatitis B core antibody-positive grafts in orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:1053-61.
703. Benck U, Jung M, Kruger B, et al. Donor Dopamine Does Not Affect Liver Graft Survival: Evidence of Safety From a Randomized Controlled Trial. *Liver Transpl* 2018;24:1336-1345.
704. Cuende N, Miranda B, Canon JF, et al. Donor characteristics associated with liver graft survival. *Transplantation* 2005;79:1445-52.
705. Herijgers P, Leunens V, Tjandra-Maga TB, et al. Changes in organ perfusion after brain death in the rat and its relation to circulating catecholamines. *Transplantation* 1996;62:330-5.
706. Gordon Burroughs S, Busuttil RW. Optimal utilization of extended hepatic grafts. *Surg Today* 2009;39:746-51.
707. Cameron AM, Ghobrial RM, Yersiz H, et al. Optimal utilization of donor grafts with extended criteria: a single-center experience in over 1000 liver transplants. *Ann Surg* 2006;243:748-53; discussion 753-5.
708. Schemmer P, Nickkholgh A, Hinz U, et al. Extended donor criteria have no negative impact on early outcome after liver transplantation: a single-center multivariate analysis. *Transplant Proc* 2007;39:529-34.
709. Gruttadauria S, Vizzini G, Biondo D, et al. Critical use of extended criteria donor liver grafts in adult-to-adult whole liver transplantation: a single-center experience. *Liver Transpl* 2008;14:220-7.
710. Chouchani ET, Pell VR, Gaude E, et al. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS. *Nature* 2014;515:431-435.
711. Martins RM, Teodoro JS, Furtado E, et al. Recent insights into mitochondrial targeting strategies in liver transplantation. *Int J Med Sci* 2018;15:248-256.
712. Watson CJE, Jochmans I. From "Gut Feeling" to Objectivity: Machine Preservation of the Liver as a Tool to Assess Organ Viability. *Curr Transplant Rep* 2018;5:72-81.
713. Dutkowski P, Schlegel A, de Oliveira M, et al. HOPE for human liver grafts obtained from donors after cardiac death. *J Hepatol* 2014;60:765-72.
714. Guarrera JV, Henry SD, Chen SW, et al. Hypothermic machine preservation attenuates ischemia/reperfusion markers after liver transplantation: preliminary results. *J Surg Res* 2011;167:e365-73.
715. van Rijn R, Karimian N, Matton APM, et al. Dual hypothermic oxygenated machine perfusion in liver transplants donated after circulatory death. *Br J Surg* 2017;104:907-917.
716. Dengu F, Abbas SH, Ebeling G, et al. Normothermic Machine Perfusion (NMP) of the Liver as a Platform for Therapeutic Interventions during Ex-Vivo Liver Preservation: A Review. *J Clin Med* 2020;9.
717. Nasralla D, Coussios CC, Mergental H, et al. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature* 2018;557:50-56.
718. Eshmuminov D, Becker D, Bautista Borrego L, et al. An integrated perfusion machine preserves injured human livers for 1 week. *Nat Biotechnol* 2020;38:189-198.
719. Prieto M. Antibody to hepatitis B core antigen-positive grafts: not perfect but no longer marginal. *Liver Transpl* 2009;15:1164-8.
720. Bohorquez HE, Cohen AJ, Girgrah N, et al. Liver transplantation in hepatitis B core-negative recipients using livers from hepatitis B core-positive donors: a 13-year experience. *Liver Transpl* 2013;19:611-8.

721. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: a systematic review. *J Hepatol* 2010;52:272-9.
722. Ballarin R, Cucchetti A, Russo FP, et al. Long term follow-up and outcome of liver transplantation from hepatitis B surface antigen positive donors. *World J Gastroenterol* 2017;23:2095-2105.
723. Choi Y, Choi JY, Yi NJ, et al. Liver transplantation for HBsAg-positive recipients using grafts from HBsAg-positive deceased donors. *Transpl Int* 2013;26:1173-83.
724. Jeng LB, Thorat A, Yang HR, et al. Successful use of hepatitis B surface antigen-positive liver grafts - an effective source for donor organs in endemic areas: a single-center experience. *Ann Transplant* 2015;20:103-11.
725. Li Z, Hu Z, Xiang J, et al. Use of hepatitis B surface antigen-positive grafts in liver transplantation: a matched analysis of the US National database. *Liver Transpl* 2014;20:35-45.
726. Loggi E, Conti F, Cucchetti A, et al. Liver grafts from hepatitis B surface antigen-positive donors: A review of the literature. *World J Gastroenterol* 2016;22:8010-6.
727. Loggi E, Micco L, Ercolani G, et al. Liver transplantation from hepatitis B surface antigen positive donors: a safe way to expand the donor pool. *J Hepatol* 2012;56:579-85.
728. Wei L, Chen D, Zhang B, et al. Long-term outcome and recurrence of hepatitis B virus following liver transplantation from hepatitis B surface antigen-positive donors in a Chinese population. *J Viral Hepat* 2018;25:1576-1581.
729. Yu S, Yu J, Zhang W, et al. Safe use of liver grafts from hepatitis B surface antigen positive donors in liver transplantation. *J Hepatol* 2014;61:809-15.
730. Franchello A, Ghisetti V, Marzano A, et al. Transplantation of hepatitis B surface antigen-positive livers into hepatitis B virus-positive recipients and the role of hepatitis delta coinfection. *Liver Transpl* 2005;11:922-8.
731. Fung J, Chan SC, Cheung C, et al. Oral nucleoside/nucleotide analogs without hepatitis B immune globulin after liver transplantation for hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 2013;108:942-8.
732. Ellingson K, Seem D, Nowicki M, et al. Estimated risk of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infection among potential organ donors from 17 organ procurement organizations in the United States. *Am J Transplant* 2011;11:1201-8.
733. Sugawara Y, Hibi T. Direct-acting agents for hepatitis C virus before and after liver transplantation. *Biosci Trends* 2018;11:606-611.
734. Northup PG, Argo CK, Nguyen DT, et al. Liver allografts from hepatitis C positive donors can offer good outcomes in hepatitis C positive recipients: a US National Transplant Registry analysis. *Transpl Int* 2010;23:1038-44.
735. Khapra AP, Agarwal K, Fiel MI, et al. Impact of donor age on survival and fibrosis progression in patients with hepatitis C undergoing liver transplantation using HCV+ allografts. *Liver Transpl* 2006;12:1496-503.
736. Kucirka LM, Namuyinga R, Hanrahan C, et al. Provider utilization of high-risk donor organs and nucleic acid testing: results of two national surveys. *Am J Transplant* 2009;9:1197-204.
737. Cotter TG, Paul S, Sandikci B, et al. Increasing Utilization and Excellent Initial Outcomes Following Liver Transplant of Hepatitis C Virus (HCV)-Viremic Donors Into HCV-Negative Recipients: Outcomes Following Liver Transplant of HCV-Viremic Donors. *Hepatology* 2019;69:2381-2395.
738. Thuluvath PJ, Bruno DA, Alukal J, et al. Use of HCV-Positive Livers in HCV-Negative Recipients. *Am J Gastroenterol* 2020;115:1045-1054.
739. Bethea E, Arvind A, Gustafson J, et al. Immediate administration of antiviral therapy after transplantation of hepatitis C-infected livers into uninfected recipients: Implications for therapeutic planning. *Am J Transplant* 2020;20:1619-1628.
740. Kapila N, Menon KVN, Al-Khallowi K, et al. Hepatitis C Virus NAT-Positive Solid Organ Allografts Transplanted Into Hepatitis C Virus-Negative Recipients: A Real-World Experience. *Hepatology* 2020;72:32-41.
741. Ting PS, Hamilton JP, Gurakar A, et al. Hepatitis C-positive donor liver transplantation for hepatitis C seronegative recipients. *Transpl Infect Dis* 2019;21:e13194.
742. Anwar N, Kaiser TE, Bari K, et al. Use of Hepatitis C Nucleic Acid Test-Positive Liver Allografts in Hepatitis C Virus Seronegative Recipients. *Liver Transpl* 2020;26:673-680.
743. Campos-Varela I, Agudelo EZ, Sarkar M, et al. Use of a hepatitis C virus (HCV) RNA-positive donor in a treated HCV RNA-negative liver transplant recipient. *Transpl Infect Dis* 2018;20.
744. Willuweit K, Canbay A, Gerken G, et al. Liver transplantation from HCV RNA-positive donors in the era of interferon-free HCV therapeutics: a re-examination of the situation. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2017;63:55-61.



745. Locke JE, Durand C, Reed RD, et al. Long-term Outcomes After Liver Transplantation Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Recipients. *Transplantation* 2016;100:141-6.
746. Sawinski D, Goldberg DS, Blumberg E, et al. Beyond the NIH Multicenter HIV Transplant Trial Experience: Outcomes of HIV+ Liver Transplant Recipients Compared to HCV+ or HIV+/HCV+ Coinfected Recipients in the United States. *Clin Infect Dis* 2015;61:1054-62.
747. Redd AD, Quinn TC, Tobian AA. Frequency and implications of HIV superinfection. *Lancet Infect Dis* 2013;13:622-8.
748. Calmy A, van Delden C, Giostra E, et al. HIV-Positive-to-HIV-Positive Liver Transplantation. *Am J Transplant* 2016;16:2473-8.
749. Hathorn E, Smit E, Elsharkawy AM, et al. HIV-Positive-to-HIV-Positive Liver Transplantation. *N Engl J Med* 2016;375:1807-1809.
750. Botha J, Fabian J, Etheredge H, et al. HIV and Solid Organ Transplantation: Where Are we Now. *Curr HIV/AIDS Rep* 2019;16:404-413.
751. Botha J, Conradie F, Etheredge H, et al. Living donor liver transplant from an HIV-positive mother to her HIV-negative child: opening up new therapeutic options. *AIDS* 2018;32:F13-F19.
752. Fishman JA, Grossi PA. Donor-derived infection--the challenge for transplant safety. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:663-72.
753. Green M, Covington S, Taranto S, et al. Pediatrics and donor-derived disease transmission: The US OPTN experience. *Pediatr Transplant* 2018;22.
754. Ison MG, Grossi P, Practice ASTIDCo. Donor-derived infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13 Suppl 4:22-30.
755. Ison MG, Nalesnik MA. An update on donor-derived disease transmission in organ transplantation. *Am J Transplant* 2011;11:1123-30.
756. Karuthu S, Blumberg EA. Common infections in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:2058-70.
757. Rao M, Rashid FA, Sabri F, et al. Comparing Nasopharyngeal Swab and Early Morning Saliva for the Identification of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2021;72:e352-e356.
758. Teo AKJ, Choudhury Y, Tan IB, et al. Saliva is more sensitive than nasopharyngeal or nasal swabs for diagnosis of asymptomatic and mild COVID-19 infection. *Sci Rep* 2021;11:3134.
759. Boettler T, Marjot T, Newsome PN, et al. Impact of COVID-19 on the care of patients with liver disease: EASL-ESCMID position paper after 6 months of the pandemic. *JHEP Rep* 2020;2:100169.
760. Garzoni C, Ison MG. Uniform definitions for donor-derived infectious disease transmissions in solid organ transplantation. *Transplantation* 2011;92:1297-300.
761. Seem DL, Lee I, Umscheid CA, et al. Excerpt from PHS guideline for reducing HIV, HBV and HCV transmission through organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13:1953-62.
762. Nanni Costa A, Grossi P, Gianelli Castiglione A, et al. Quality and safety in the Italian donor evaluation process. *Transplantation* 2008;85:S52-6.
763. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007;357:2601-14.
764. Iwamoto M, Jernigan DB, Guasch A, et al. Transmission of West Nile virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med* 2003;348:2196-203.
765. Theodoropoulos N, Ison MG. Current issues in transplant infectious diseases. *Curr Infect Dis Rep* 2013;15:453-4.
766. Ison MG, Hager J, Blumberg E, et al. Donor-derived disease transmission events in the United States: data reviewed by the OPTN/UNOS Disease Transmission Advisory Committee. *Am J Transplant* 2009;9:1929-35.
767. MacEwen CR, Ryan A, Winearls CG. Donor transmission of *Cryptococcus neoformans* presenting late after renal transplantation. *Clin Kidney J* 2013;6:224-7.
768. Green M, Covington S, Taranto S, et al. Donor-derived transmission events in 2013: a report of the Organ Procurement Transplant Network Ad Hoc Disease Transmission Advisory Committee. *Transplantation* 2015;99:282-7.
769. Len O, Garzoni C, Lumbreras C, et al. Recommendations for screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation and to minimize transmission of donor-derived infections. *Clin Microbiol Infect* 2014;20 Suppl 7:10-8.
770. Morris MI, Fischer SA, Ison MG. Infections transmitted by transplantation. *Infect Dis Clin North Am* 2010;24:497-514.
771. Chornenkyy Y, Mejia-Bautista M, Brucal M, et al. Liver Pathology and SARS-CoV-2 Detection in Formalin-Fixed Tissue of Patients With COVID-19. *Am J Clin Pathol* 2021;155:802-814.

772. Goldman JD, Pouch SM, Woolley AE, et al. Transplant of organs from donors with positive SARS-CoV-2 nucleic acid testing: A report from the organ procurement and transplantation network ad hoc disease transmission advisory committee. *Transpl Infect Dis* 2023;25:e14013.
773. Montiel Villalonga P, Martinez-Alpuente I, Fernandez-Ruiz M, et al. Transplantation of organs from SARS-CoV-2-positive donors: Preliminary experience from Spain. *Transpl Infect Dis* 2023;25:e14008.
774. BÄK. Empfehlungen der Bundesärztekammer zur Organspende bei positivem SARS-CoV-2 Befund des potentiellen Spenders, 2022.
775. Tacke F, Cornberg M, Sterneck M, et al. [Not Available]. *Z Gastroenterol* 2022;60:1678-1698.
776. Nalesnik MA, Woodle ES, Dimaio JM, et al. Donor-transmitted malignancies in organ transplantation: assessment of clinical risk. *Am J Transplant* 2011;11:1140-7.
777. ONd ONdTT. Documento de consenso sobre los criterios para prevenir la transmisión de enfermedades neoplásicas en la donación de órganos. [www.ont.es/infesp/Paginas/DocumentosDeConsenso.aspx](http://www.ont.es/infesp/Paginas/DocumentosDeConsenso.aspx), 2019.
778. SaBTO (Advisory Committee on the Safety of Blood TaO. Transplantation of organs from deceased donors with cancer or a history of cancer. [www.odt.nhs.uk/transplantation/guidance-policies/sabto](http://www.odt.nhs.uk/transplantation/guidance-policies/sabto), 2014.
779. Services UDoHH. Organ Procurement and Transplantation Network <https://optn.transplant.hrsa.gov/governance/policies>
780. Group ESESNW. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii21-6.
781. Fiaschetti P, Pretagostini R, Stabile D, et al. The use of neoplastic donors to increase the donor pool. *Transplant Proc* 2012;44:1848-50.
782. Mogler C, Flechtenmacher C, Schirmacher P, et al. [Frozen section diagnostics in visceral surgery. Liver, bile ducts and pancreas]. *Pathologe* 2012;33:413-23.
783. Steadman RH. Anesthesia for liver transplant surgery. *Anesthesiol Clin North Am* 2004;22:687-711.
784. Cywinski JB, Alster JM, Miller C, et al. Prediction of intraoperative transfusion requirements during orthotopic liver transplantation and the influence on postoperative patient survival. *Anesth Analg* 2014;118:428-437.
785. Rudnick MR, Marchi LD, Plotkin JS. Hemodynamic monitoring during liver transplantation: A state of the art review. *World J Hepatol* 2015;7:1302-11.
786. Dalia AA, Flores A, Chitilian H, et al. A Comprehensive Review of Transesophageal Echocardiography During Orthotopic Liver Transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018;32:1815-1824.
787. Feltracco P, Biancofiore G, Ori C, et al. Limits and pitfalls of haemodynamic monitoring systems in liver transplantation surgery. *Minerva Anestesiol* 2012;78:1372-84.
788. Levi DM, Pararas N, Tzakis AG, et al. Liver transplantation with preservation of the inferior vena cava: lessons learned through 2,000 cases. *J Am Coll Surg* 2012;214:691-8; discussion 698-9.
789. Vieira de Melo PS, Miranda LE, Batista LL, et al. Orthotopic liver transplantation without venovenous bypass using the conventional and piggyback techniques. *Transplant Proc* 2011;43:1327-33.
790. Hannaman MJ, Hevesi ZG. Anesthesia care for liver transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2011;25:36-43.
791. Kork F, Rimek A, Andert A, et al. Visual quality assessment of the liver graft by the transplanting surgeon predicts postreperfusion syndrome after liver transplantation: a retrospective cohort study. *BMC Anesthesiol* 2018;18:29.
792. Bezinover D, Kadry Z, McCullough P, et al. Release of cytokines and hemodynamic instability during the reperfusion of a liver graft. *Liver Transpl* 2011;17:324-30.
793. Zhang L, Tian M, Sun L, et al. Association Between Flushed Fluid Potassium Concentration and Severe Postreperfusion Syndrome in Deceased Donor Liver Transplantation. *Med Sci Monit* 2017;23:5158-5167.
794. Siniscalchi A, Gamberini L, Bardi T, et al. Post-reperfusion syndrome during orthotopic liver transplantation, which definition best predicts postoperative graft failure and recipient mortality? *J Crit Care* 2017;41:156-160.
795. Siniscalchi A, Gamberini L, Laici C, et al. Post reperfusion syndrome during liver transplantation: From pathophysiology to therapy and preventive strategies. *World J Gastroenterol* 2016;22:1551-69.

796. Jun IG, Kwon HM, Jung KW, et al. The Impact of Postreperfusion Syndrome on Acute Kidney Injury in Living Donor Liver Transplantation: A Propensity Score Analysis. *Anesth Analg* 2018;127:369-378.
797. Raval Z, Harinstein ME, Skaro AI, et al. Cardiovascular risk assessment of the liver transplant candidate. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:223-31.
798. Moller S, Bendtsen F. The pathophysiology of arterial vasodilatation and hyperdynamic circulation in cirrhosis. *Liver Int* 2018;38:570-580.
799. Arnal D, Garutti I, Perez-Pena J, et al. Radial to femoral arterial blood pressure differences during liver transplantation. *Anaesthesia* 2005;60:766-71.
800. Esmat Gamil M, Pirenne J, Van Malenstein H, et al. Risk factors for bleeding and clinical implications in patients undergoing liver transplantation. *Transplant Proc* 2012;44:2857-60.
801. Dahmani S, Paugam-Burtz C, Gauss T, et al. Comparison of central and mixed venous saturation during liver transplantation in cirrhotic patients: a pilot study. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:714-9.
802. Vetrugno L, Barnariol F, Bignami E, et al. Transesophageal ultrasonography during orthotopic liver transplantation: Show me more. *Echocardiography* 2018;35:1204-1215.
803. Pantham G, Waghray N, Einstadter D, et al. Bleeding risk in patients with esophageal varices undergoing transesophageal echocardiography. *Echocardiography* 2013;30:1152-5.
804. Della Rocca G, Costa MG, Chiarandini P, et al. Arterial pulse cardiac output agreement with thermodilution in patients in hyperdynamic conditions. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;22:681-7.
805. Della Rocca G, Costa MG, Pompei L, et al. Continuous and intermittent cardiac output measurement: pulmonary artery catheter versus aortic transpulmonary technique. *Br J Anaesth* 2002;88:350-6.
806. Nissen P, Van Lieshout JJ, Novovic S, et al. Techniques of cardiac output measurement during liver transplantation: arterial pulse wave versus thermodilution. *Liver Transpl* 2009;15:287-91.
807. Sakka SG, Kozieras J, Thuemer O, et al. Measurement of cardiac output: a comparison between transpulmonary thermodilution and uncalibrated pulse contour analysis. *Br J Anaesth* 2007;99:337-42.
808. Rodig G, Prasser C, Keyl C, et al. Continuous cardiac output measurement: pulse contour analysis vs thermodilution technique in cardiac surgical patients. *Br J Anaesth* 1999;82:525-30.
809. Hadian M, Kim HK, Severyn DA, et al. Cross-comparison of cardiac output trending accuracy of LiDCO, PiCCO, FloTrac and pulmonary artery catheters. *Crit Care* 2010;14:R212.
810. Krejci V, Vannucci A, Abbas A, et al. Comparison of calibrated and uncalibrated arterial pressure-based cardiac output monitors during orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2010;16:773-82.
811. Biais M, Nouette-Gaulain K, Cottenceau V, et al. Cardiac output measurement in patients undergoing liver transplantation: pulmonary artery catheter versus uncalibrated arterial pressure waveform analysis. *Anesth Analg* 2008;106:1480-6, table of contents.
812. Biancofiore G, Critchley LA, Lee A, et al. Evaluation of an uncalibrated arterial pulse contour cardiac output monitoring system in cirrhotic patients undergoing liver surgery. *Br J Anaesth* 2009;102:47-54.
813. Sun Y, Jia LL, Yu WL, et al. The changes of intraoperative body temperature in adult liver transplantation: A retrospective study. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2018;17:496-501.
814. Hall TH, Dhir A. Anesthesia for liver transplantation. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2013;17:180-94.
815. Zhang XL, Wang WJ, Wang WJ, et al. Effectiveness and safety of controlled venous pressure in liver surgery: a systematic review and network meta-analysis. *Biomed Res Int* 2015;2015:290234.
816. Feng ZY, Xu X, Zhu SM, et al. Effects of low central venous pressure during preanhepatic phase on blood loss and liver and renal function in liver transplantation. *World J Surg* 2010;34:1864-73.
817. Wang B, He HK, Cheng B, et al. Effect of low central venous pressure on postoperative pulmonary complications in patients undergoing liver transplantation. *Surg Today* 2013;43:777-81.
818. Sahmeddini MA, Janatmakan F, Khosravi MB, et al. Restricted Crystalloid Fluid Therapy during Orthotopic Liver Transplant Surgery and its Effect on Respiratory and Renal Insufficiency in the Early Post-operative Period: A Randomized Clinical Trial. *Int J Organ Transplant Med* 2014;5:113-9.

819. Mukhtar A, Dabbous H. Modulation of splanchnic circulation: Role in perioperative management of liver transplant patients. *World J Gastroenterol* 2016;22:1582-92.
820. Mukhtar A, Salah M, Aboulfetouh F, et al. The use of terlipressin during living donor liver transplantation: Effects on systemic and splanchnic hemodynamics and renal function. *Crit Care Med* 2011;39:1329-34.
821. Fayed N, Refaat EK, Yassein TE, et al. Effect of perioperative terlipressin infusion on systemic, hepatic, and renal hemodynamics during living donor liver transplantation. *J Crit Care* 2013;28:775-82.
822. McCormick PA, Donnelly C. Management of hepatorenal syndrome. *Pharmacol Ther* 2008;119:1-6.
823. Won YJ, Kim HJ, Lim BG, et al. Effect of Perioperative Terlipressin on Postoperative Renal Function in Patients Who Have Undergone Living Donor Liver Transplantation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Transplant Proc* 2015;47:1917-25.
824. Kandil MA, Abouelenain KM, Alsebaey A, et al. Impact of terlipressin infusion during and after live donor liver transplantation on incidence of acute kidney injury and neutrophil gelatinase-associated lipocalin serum levels: A randomized controlled trial. *Clin Transplant* 2017;31.
825. Pinto MA, Chedid MF, Sekine L, et al. Intraoperative cell salvage with autologous transfusion in liver transplantation. *World J Gastrointest Surg* 2019;11:11-18.
826. Donohue CI, Mallett SV. Reducing transfusion requirements in liver transplantation. *World J Transplant* 2015;5:165-82.
827. Akbulut S, Kayaalp C, Yilmaz M, et al. Effect of autotransfusion system on tumor recurrence and survival in hepatocellular carcinoma patients. *World J Gastroenterol* 2013;19:1625-31.
828. Han S, Kim G, Ko JS, et al. Safety of the Use of Blood Salvage and Autotransfusion During Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg* 2016;264:339-43.
829. Liang TB, Li DL, Liang L, et al. Intraoperative blood salvage during liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: efficiency of leukocyte depletion filters in the removal of tumor cells. *Transplantation* 2008;85:863-9.
830. Liang TB, Li JJ, Li DL, et al. Intraoperative blood salvage and leukocyte depletion during liver transplantation with bacterial contamination. *Clin Transplant* 2010;24:265-72.
831. Bundesärztekammer. Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie). 2017.
832. Zhang FJ, Yang JT, Tang LH, et al. Effect of X-ray irradiation on hepatocarcinoma cells and erythrocytes in salvaged blood. *Sci Rep* 2017;7:7995.
833. Toprak HI, Sahin T, Aslan S, et al. Effects of desflurane and isoflurane on hepatic and renal functions and coagulation profile during donor hepatectomy. *Transplant Proc* 2012;44:1635-9.
834. Min JJ, Lee J, Lee HC, et al. A Comparison of the Effects of Sevoflurane and Desflurane on Corrected QT Interval Prolongation in Patients Undergoing Living Donor Liver Transplantation: A Prospective Observational Study. *Transplant Proc* 2016;48:96-101.
835. Beck-Schimmer B, Bonvini JM, Schadde E, et al. Conditioning With Sevoflurane in Liver Transplantation: Results of a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Transplantation* 2015;99:1606-12.
836. Ko JS, Gwak MS, Choi SJ, et al. The effects of desflurane and sevoflurane on hepatic and renal functions after right hepatectomy in living donors\*. *Transpl Int* 2010;23:736-44.
837. Baron-Stefaniak J, Gotz V, Allhutter A, et al. Patients Undergoing Orthotopic Liver Transplantation Require Lower Concentrations of the Volatile Anesthetic Sevoflurane. *Anesth Analg* 2017;125:783-789.
838. Hasanin AS, Mahmoud FM, Yassen KA. Entropy-guided end-tidal desflurane concentration during living donor liver transplantation. *Saudi J Anaesth* 2013;7:399-403.
839. Kang JG, Ko JS, Kim GS, et al. The relationship between inhalational anesthetic requirements and the severity of liver disease in liver transplant recipients according to three phases of liver transplantation. *Transplant Proc* 2010;42:854-7.
840. Bezinover D, Dirkmann D, Findlay J, et al. Perioperative Coagulation Management in Liver Transplant Recipients. *Transplantation* 2018;102:578-592.
841. Hartmann M, Szalai C, Saner FH. Hemostasis in liver transplantation: Pathophysiology, monitoring, and treatment. *World J Gastroenterol* 2016;22:1541-50.
842. Stein SF, Harker LA. Kinetic and functional studies of platelets, fibrinogen, and plasminogen in patients with hepatic cirrhosis. *J Lab Clin Med* 1982;99:217-30.
843. Leebeek FW, Klufft C, Knot EA, et al. Histidine-rich glycoprotein is elevated in mild liver cirrhosis and decreased in moderate and severe liver cirrhosis. *J Lab Clin Med* 1989;113:493-7.

844. Saner FH, Gieseler RK, Akiz H, et al. Delicate balance of bleeding and thrombosis in end-stage liver disease and liver transplantation. *Digestion* 2013;88:135-44.
845. Hollestelle MJ, Geertzen HG, Straatsburg IH, et al. Factor VIII expression in liver disease. *Thromb Haemost* 2004;91:267-75.
846. Leebeek FW, Klufft C, Knot EA, et al. A shift in balance between profibrinolytic and antifibrinolytic factors causes enhanced fibrinolysis in cirrhosis. *Gastroenterology* 1991;101:1382-90.
847. Tripodi A. Hemostasis in Acute and Chronic Liver Disease. *Semin Liver Dis* 2017;37:28-32.
848. Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M, et al. Thrombin generation in plasma from patients with cirrhosis supplemented with normal plasma: considerations on the efficacy of treatment with fresh-frozen plasma. *Intern Emerg Med* 2012;7:139-44.
849. Tripodi A, Anstee QM, Sogaard KK, et al. Hypercoagulability in cirrhosis: causes and consequences. *J Thromb Haemost* 2011;9:1713-23.
850. Mallett SV, Chowdary P, Burroughs AK. Clinical utility of viscoelastic tests of coagulation in patients with liver disease. *Liver Int* 2013;33:961-74.
851. Lisman T, Bakhtiari K, Pereboom IT, et al. Normal to increased thrombin generation in patients undergoing liver transplantation despite prolonged conventional coagulation tests. *J Hepatol* 2010;52:355-61.
852. Kopec AK, Luyendyk JP. Coagulation in liver toxicity and disease: role of hepatocyte tissue factor. *Thromb Res* 2014;133 Suppl 1:S57-9.
853. Villa E, Camma C, Marietta M, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012;143:1253-1260 e4.
854. Warnaar N, Molenaar IQ, Colquhoun SD, et al. Intraoperative pulmonary embolism and intracardiac thrombosis complicating liver transplantation: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2008;6:297-302.
855. Lisman T, Adelmeijer J, de Groot PG, et al. No evidence for an intrinsic platelet defect in patients with liver cirrhosis--studies under flow conditions. *J Thromb Haemost* 2006;4:2070-2.
856. Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, et al. Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology* 2006;44:53-61.
857. Fayed NA, Abdallah AR, Khalil MK, et al. Therapeutic rather than prophylactic platelet transfusion policy for severe thrombocytopenia during liver transplantation. *Platelets* 2014;25:576-86.
858. Nakanuma S, Miyashita T, Hayashi H, et al. Extravasated Platelet Aggregation in Liver Zone 3 Is Associated With Thrombocytopenia and Deterioration of Graft Function After Living-Donor Liver Transplant. *Exp Clin Transplant* 2015;13:556-62.
859. Hugenholtz GC, Macrae F, Adelmeijer J, et al. Procoagulant changes in fibrin clot structure in patients with cirrhosis are associated with oxidative modifications of fibrinogen. *J Thromb Haemost* 2016;14:1054-66.
860. Haas T, Fries D, Tanaka KA, et al. Usefulness of standard plasma coagulation tests in the management of perioperative coagulopathic bleeding: is there any evidence? *Br J Anaesth* 2015;114:217-24.
861. Mallett SV. Clinical Utility of Viscoelastic Tests of Coagulation (TEG/ROTEM) in Patients with Liver Disease and during Liver Transplantation. *Semin Thromb Hemost* 2015;41:527-37.
862. Gurusamy KS, Pissanou T, Pikhart H, et al. Methods to decrease blood loss and transfusion requirements for liver transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2011:CD009052.
863. De Pietri L, Ragusa F, Deleuterio A, et al. Reduced Transfusion During OLT by POC Coagulation Management and TEG Functional Fibrinogen: A Retrospective Observational Study. *Transplant Direct* 2016;2:e49.
864. Kang YG, Martin DJ, Marquez J, et al. Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg* 1985;64:888-96.
865. Bedreli S, Sowa JP, Gerken G, et al. Management of acute-on-chronic liver failure: rotational thromboelastometry may reduce substitution of coagulation factors in liver cirrhosis. *Gut* 2016;65:357-8.
866. Abuelkasem E, Lu S, Tanaka K, et al. Comparison between thrombelastography and thromboelastometry in hyperfibrinolysis detection during adult liver transplantation. *Br J Anaesth* 2016;116:507-12.
867. Kirchner C, Dirkmann D, Treckmann JW, et al. Coagulation management with factor concentrates in liver transplantation: a single-center experience. *Transfusion* 2014;54:2760-8.

868. Huang WT, Cang WC, Derry KL, et al. Four-Factor Prothrombin Complex Concentrate for Coagulopathy Reversal in Patients With Liver Disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017;23:1028-1035.
869. Arshad F, Ickx B, van Beem RT, et al. Prothrombin complex concentrate in the reduction of blood loss during orthotopic liver transplantation: PROTON-trial. *BMC Surg* 2013;13:22.
870. Planinsic RM, van der Meer J, Testa G, et al. Safety and efficacy of a single bolus administration of recombinant factor VIIa in liver transplantation due to chronic liver disease. *Liver Transpl* 2005;11:895-900.
871. Lodge JP, Jonas S, Jones RM, et al. Efficacy and safety of repeated perioperative doses of recombinant factor VIIa in liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:973-9.
872. Mannucci PM, Franchini M. Recombinant factor VIIa as haemostatic therapy in advanced liver disease. *Blood Transfus* 2013;11:487-90.
873. Badenoch A, Sharma A, Gower S, et al. The Effectiveness and Safety of Tranexamic Acid in Orthotopic Liver Transplantation Clinical Practice: A Propensity Score Matched Cohort Study. *Transplantation* 2017;101:1658-1665.
874. Kong HY, Wen XH, Huang SQ, et al. Epsilon-aminocaproic acid improves postrecirculation hemodynamics by reducing intraliver activated protein C consumption in orthotopic liver transplantation. *World J Surg* 2014;38:177-85.
875. Dalmau A, Sabate A, Acosta F, et al. Tranexamic acid reduces red cell transfusion better than epsilon-aminocaproic acid or placebo in liver transplantation. *Anesth Analg* 2000;91:29-34.
876. Mangus RS, Kinsella SB, Fridell JA, et al. Aminocaproic Acid (amicar) as an alternative to aprotinin (trasyolol) in liver transplantation. *Transplant Proc* 2014;46:1393-9.
877. Gologorsky E, De Wolf AM, Scott V, et al. Intracardiac thrombus formation and pulmonary thromboembolism immediately after graft reperfusion in 7 patients undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2001;7:783-9.
878. Makwana J, Paranjape S, Goswami J. Antifibrinolytics in liver surgery. *Indian J Anaesth* 2010;54:489-95.
879. Planinsic RM, Hilmi IA, Sakai T. Prevention of intracardiac/pulmonary thrombosis during liver transplantation. *Anesth Analg* 2006;103:1329.
880. Sakai T, Matsusaki T, Dai F, et al. Pulmonary thromboembolism during adult liver transplantation: incidence, clinical presentation, outcome, risk factors, and diagnostic predictors. *Br J Anaesth* 2012;108:469-77.
881. Ramsay MA, Randall HB, Burton EC. Intravascular thrombosis and thromboembolism during liver transplantation: antifibrinolytic therapy implicated? *Liver Transpl* 2004;10:310-4.
882. Nicolau-Raducu R, Ku TC, Ganier DR, et al. Epsilon-Aminocaproic Acid Has No Association With Thromboembolic Complications, Renal Failure, or Mortality After Liver Transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016;30:917-23.
883. Thompson MA, Redden DT, Glueckert L, et al. Risk Factors Associated with Reoperation for Bleeding following Liver Transplantation. *HPB Surg* 2014;2014:816246.
884. Schofield N, Sugavanam A, Thompson K, et al. No increase in blood transfusions during liver transplantation since the withdrawal of aprotinin. *Liver Transpl* 2014;20:584-90.
885. Leon-Justel A, Noval-Padillo JA, Alvarez-Rios AI, et al. Point-of-care haemostasis monitoring during liver transplantation reduces transfusion requirements and improves patient outcome. *Clin Chim Acta* 2015;446:277-83.
886. Quach T, Tippens M, Szlam F, et al. Quantitative assessment of fibrinogen cross-linking by epsilon aminocaproic acid in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2004;10:123-8.
887. Trzebicki J, Flakiewicz E, Kosieradzki M, et al. The use of thromboelastometry in the assessment of hemostasis during orthotopic liver transplantation reduces the demand for blood products. *Ann Transplant* 2010;15:19-24.
888. Gorlinger K. [Coagulation management during liver transplantation]. *Hamostaseologie* 2006;26:S64-76.
889. Haddad EM, McAlister VC, Renouf E, et al. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2006:CD005161.
890. McAlister VC, Haddad E, Renouf E, et al. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis. *Am J Transplant* 2006;6:1578-85.
891. Muduma G, Saunders R, Odeyemi I, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Tacrolimus versus Cyclosporin as Primary Immunosuppression After Liver Transplant. *PLoS One* 2016;11:e0160421.

892. Rodriguez-Peralvarez M, Guerrero-Misas M, Thorburn D, et al. Maintenance immunosuppression for adults undergoing liver transplantation: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD011639.
893. Calmus Y, Kamar N, Gugenheim J, et al. Assessing renal function with daclizumab induction and delayed tacrolimus introduction in liver transplant recipients. *Transplantation* 2010;89:1504-10.
894. Neuberger JM, Mamelok RD, Neuhaus P, et al. Delayed introduction of reduced-dose tacrolimus, and renal function in liver transplantation: the 'ReSpECT' study. *Am J Transplant* 2009;9:327-36.
895. Trunecka P, Klempnauer J, Bechstein WO, et al. Renal Function in De Novo Liver Transplant Recipients Receiving Different Prolonged-Release Tacrolimus Regimens-The DIAMOND Study. *Am J Transplant* 2015;15:1843-54.
896. Eason JD, Nair S, Cohen AJ, et al. Steroid-free liver transplantation using rabbit antithymocyte globulin and early tacrolimus monotherapy. *Transplantation* 2003;75:1396-9.
897. Klintmalm GB, Washburn WK, Rudich SM, et al. Corticosteroid-free immunosuppression with daclizumab in HCV(+) liver transplant recipients: 1-year interim results of the HCV-3 study. *Liver Transpl* 2007;13:1521-31.
898. Otero A, Varo E, de Urbina JO, et al. A prospective randomized open study in liver transplant recipients: daclizumab, mycophenolate mofetil, and tacrolimus versus tacrolimus and steroids. *Liver Transpl* 2009;15:1542-52.
899. Boudjema K, Camus C, Saliba F, et al. Reduced-dose tacrolimus with mycophenolate mofetil vs. standard-dose tacrolimus in liver transplantation: a randomized study. *Am J Transplant* 2011;11:965-76.
900. Nashan B, Saliba F, Durand F, et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of mycophenolate mofetil in combination with standard-dose or reduced-dose tacrolimus in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2009;15:136-47.
901. Asrani SK, Wiesner RH, Trotter JF, et al. De novo sirolimus and reduced-dose tacrolimus versus standard-dose tacrolimus after liver transplantation: the 2000-2003 phase II prospective randomized trial. *Am J Transplant* 2014;14:356-66.
902. Herzer K, Strassburg CP, Braun F, et al. Selection and use of immunosuppressive therapies after liver transplantation: current German practice. *Clin Transplant* 2016;30:487-501.
903. McCaughan GW, Sze KC, Strasser SI. Is there such a thing as protocol immunosuppression in liver transplantation? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;9:1-4.
904. de la Garza RG, Sarobe P, Merino J, et al. Trial of complete weaning from immunosuppression for liver transplant recipients: factors predictive of tolerance. *Liver Transpl* 2013;19:937-44.
905. Londono MC, Rimola A, O'Grady J, et al. Immunosuppression minimization vs. complete drug withdrawal in liver transplantation. *J Hepatol* 2013;59:872-9.
906. Demetris AJ, Bellamy CO, Gandhi CR, et al. Functional Immune Anatomy of the Liver-As an Allograft. *Am J Transplant* 2016;16:1653-80.
907. Schnitzbauer AA, Filmann N, Adam R, et al. mTOR Inhibition Is Most Beneficial After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Active Tumors. *Ann Surg* 2020;272:855-862.
908. Schnitzbauer AA, Sothmann J, Baier L, et al. Calcineurin Inhibitor Free De Novo Immunosuppression in Liver Transplant Recipients With Pretransplant Renal Impairment: Results of a Pilot Study (PATRON07). *Transplantation* 2015;99:2565-75.
909. Adam R, Karam V, Delvart V, et al. Improved survival in liver transplant recipients receiving prolonged-release tacrolimus in the European Liver Transplant Registry. *Am J Transplant* 2015;15:1267-82.
910. Dunkelberg JC, Trotter JF, Wachs M, et al. Sirolimus as primary immunosuppression in liver transplantation is not associated with hepatic artery or wound complications. *Liver Transpl* 2003;9:463-8.
911. Fischer L, Klempnauer J, Beckebaum S, et al. A randomized, controlled study to assess the conversion from calcineurin-inhibitors to everolimus after liver transplantation--PROTECT. *Am J Transplant* 2012;12:1855-65.
912. Nashan B, Schemmer P, Braun F. Early everolimus-facilitated reduced tacrolimus in liver transplantation: Results from the randomized HEPHAISTOS trial. *Liver transplant off publ am assoc study liver dis int liver transplant soc*. Published online september 15, 2021.
913. Sterneck M, Kaiser GM, Heyne N, et al. Long-term follow-up of five yr shows superior renal function with everolimus plus early calcineurin inhibitor withdrawal in the PROTECT randomized liver transplantation study. *Clin Transplant* 2016;30:741-8.

914. De Simone P, Nevens F, De Carlis L, et al. Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in de novo liver transplant recipients: a randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2012;12:3008-20.
915. Glover TE, Watson CJ, Gibbs P, et al. Conversion From Calcineurin to Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors in Liver Transplantation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Transplantation* 2016;100:621-9.
916. Tang CY, Shen A, Wei XF, et al. Everolimus in de novo liver transplant recipients: a systematic review. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2015;14:461-9.
917. Teperman L, Moonka D, Sebastian A, et al. Calcineurin inhibitor-free mycophenolate mofetil/sirolimus maintenance in liver transplantation: the randomized spare-the-nephron trial. *Liver Transpl* 2013;19:675-89.
918. Schlitt HJ, Barkmann A, Boker KH, et al. Replacement of calcineurin inhibitors with mycophenolate mofetil in liver-transplant patients with renal dysfunction: a randomised controlled study. *Lancet* 2001;357:587-91.
919. Schmeding M, Kiessling A, Neuhaus R, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in liver transplantation: 5-year follow-up of a prospective randomized trial. *Transplantation* 2011;92:923-9.
920. Lerut J, Mathys J, Verbaandert C, et al. Tacrolimus monotherapy in liver transplantation: one-year results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Surg* 2008;248:956-67.
921. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, et al. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2004;4:583-95.
922. Cassiman D, Roelants M, Vandenplas G, et al. Orlistat treatment is safe in overweight and obese liver transplant recipients: a prospective, open label trial. *Transpl Int* 2006;19:1000-5.
923. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl* 2013;19:3-26.
924. Schnitzbauer AA, Zuelke C, Graeb C, et al. A prospective randomised, open-labeled, trial comparing sirolimus-containing versus mTOR-inhibitor-free immunosuppression in patients undergoing liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2010;10:190.
925. Watt KD, Charlton MR. Metabolic syndrome and liver transplantation: a review and guide to management. *J Hepatol* 2010;53:199-206.
926. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zulke C, et al. Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial. *Transplantation* 2016;100:116-25.
927. Schnitzbauer AA, Schlitt HJ, Geissler EK. Influence of immunosuppressive drugs on the recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a gap between basic science and clinical evidence. *Transplantation* 2011;91:1173-6.
928. Vivarelli M, Cucchetti A, La Barba G, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma under calcineurin inhibitors: reassessment of risk factors for tumor recurrence. *Ann Surg* 2008;248:857-62.
929. Vivarelli M, Cucchetti A, Piscaglia F, et al. Analysis of risk factors for tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: key role of immunosuppression. *Liver Transpl* 2005;11:497-503.
930. Vivarelli M, Dazzi A, Zanello M, et al. Effect of different immunosuppressive schedules on recurrence-free survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation* 2010;89:227-31.
931. Rodriguez-Peralvarez M, Guerrero M, Barrera L, et al. Impact of Early Initiated Everolimus on the Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation. *Transplantation* 2018;102:2056-2064.
932. Geissler EK. Post-transplantation malignancies: here today, gone tomorrow? *Nat Rev Clin Oncol* 2015;12:705-17.
933. Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R, et al. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2014;349:g6679.
934. Lebbe C, Garbe C, Stratigos AJ, et al. Diagnosis and treatment of Kaposi's sarcoma: European consensus-based interdisciplinary guideline (EDF/EADO/EORTC). *Eur J Cancer* 2019;114:117-127.
935. Stallone G, Schena A, Infante B, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2005;352:1317-23.



936. Yanik EL, Siddiqui K, Engels EA. Sirolimus effects on cancer incidence after kidney transplantation: a meta-analysis. *Cancer Med* 2015;4:1448-59.
937. Barba Bernal R, Medina-Morales E, Goyes D, et al. Management of Autoimmune Liver Diseases after Liver Transplantation. *Transplantation* 2021;2:162-182.
938. Campsen J, Zimmerman MA, Trotter JF, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis and the success of aggressive corticosteroid withdrawal. *Liver Transpl* 2008;14:1281-6.
939. Jain A, Kashyap R, Marsh W, et al. Reasons for long-term use of steroid in primary adult liver transplantation under tacrolimus. *Transplantation* 2001;71:1102-6.
940. Milkiewicz P, Hubscher SG, Skiba G, et al. Recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Transplantation* 1999;68:253-6.
941. Montano-Loza AJ, Hansen BE, Corpechot C, et al. Factors Associated With Recurrence of Primary Biliary Cholangitis After Liver Transplantation and Effects on Graft and Patient Survival. *Gastroenterology* 2019;156:96-107 e1.
942. Corpechot C, Chazouilleres O, Belnou P, et al. Long-term impact of preventive UDCA therapy after transplantation for primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2020;73:559-565.
943. Pareja E, Cortes M, Navarro R, et al. Vascular complications after orthotopic liver transplantation: hepatic artery thrombosis. *Transplant Proc* 2010;42:2970-2.
944. Piardi T, Lhuire M, Bruno O, et al. Vascular complications following liver transplantation: A literature review of advances in 2015. *World J Hepatol* 2016;8:36-57.
945. Cavallari A, Vivarelli M, Bellusci R, et al. Treatment of vascular complications following liver transplantation: multidisciplinary approach. *Hepatogastroenterology* 2001;48:179-83.
946. Huang TL, Cheng YF, Chen TY, et al. Doppler ultrasound evaluation of postoperative portal vein stenosis in adult living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2010;42:879-81.
947. Lee SJ, Kim KW, Kim SY, et al. Contrast-enhanced sonography for screening of vascular complication in recipients following living donor liver transplantation. *J Clin Ultrasound* 2013;41:305-12.
948. Girometti R, Pancot M, Como G, et al. Imaging of liver transplantation. *Eur J Radiol* 2017;93:295-307.
949. Frongillo F, Liroso MC, Nure E, et al. Diagnosis and Management of Hepatic Artery Complications After Liver Transplantation. *Transplant Proc* 2015;47:2150-5.
950. Sadick M, Diehl SJ, Lehmann KJ, et al. Evaluation of breath-hold contrast-enhanced 3D magnetic resonance angiography technique for imaging visceral abdominal arteries and veins. *Invest Radiol* 2000;35:111-7.
951. Hejazi Kenari SK, Zimmerman A, Eslami M, et al. Current state of art management for vascular complications after liver transplantation. *Middle East J Dig Dis* 2014;6:121-30.
952. Abdelaziz O, Hosny K, Amin A, et al. Endovascular management of early hepatic artery thrombosis after living donor liver transplantation. *Transpl Int* 2012;25:847-56.
953. Zhang H, Qian S, Liu R, et al. Interventional Treatment for Hepatic Artery Thrombosis after Liver Transplantation. *J Vasc Interv Radiol* 2017;28:1116-1122.
954. Voesch S, Bitzer M, Blodt S, et al. S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome - Version 2.0 - Juni 2021, AWMF-Registernummer: 032-053OL. *Z Gastroenterol* 2022;60:e131-e185.
955. Duffy JP, Hong JC, Farmer DG, et al. Vascular complications of orthotopic liver transplantation: experience in more than 4,200 patients. *J Am Coll Surg* 2009;208:896-903; discussion 903-5.
956. Mourad MM, Liossis C, Gunson BK, et al. Etiology and management of hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20:713-23.
957. Rajakannu M, Awad S, Ciaccio O, et al. Intention-to-treat analysis of percutaneous endovascular treatment of hepatic artery stenosis after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2016;22:923-33.
958. Le L, Terral W, Zea N, et al. Primary stent placement for hepatic artery stenosis after liver transplantation. *J Vasc Surg* 2015;62:704-9.
959. Goldsmith LE, Wiebke K, Seal J, et al. Complications after endovascular treatment of hepatic artery stenosis after liver transplantation. *J Vasc Surg* 2017;66:1488-1496.
960. Kensinger CD, Sexton KW, Baron CM, et al. Management of portal vein thrombosis after liver transplantation with a combined open and endovascular approach. *Liver Transpl* 2015;21:132-4.
961. Bhattacharjya T, Olliff SP, Bhattacharjya S, et al. Percutaneous portal vein thrombolysis and endovascular stent for management of posttransplant portal venous conduit thrombosis. *Transplantation* 2000;69:2195-8.

962. Ohm JY, Ko GY, Sung KB, et al. Safety and efficacy of transhepatic and transsplenic access for endovascular management of portal vein complications after liver transplantation. *Liver Transpl* 2017;23:1133-1142.
963. Shin MH, Moon DB, Lee SG, et al. Portal vein stenting as a significant risk factor for biliary stricture in adult living donor liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2016;15:480-486.
964. Funaki B, Rosenblum JD, Leef JA, et al. Percutaneous treatment of portal venous stenosis in children and adolescents with segmental hepatic transplants: long-term results. *Radiology* 2000;215:147-51.
965. Shibata T, Itoh K, Kubo T, et al. Percutaneous transhepatic balloon dilation of portal venous stenosis in patients with living donor liver transplantation. *Radiology* 2005;235:1078-83.
966. Sakamoto Y, Harihara Y, Nakatsuka T, et al. Rescue of liver grafts from hepatic artery occlusion in living-related liver transplantation. *Br J Surg* 1999;86:886-9.
967. Kyoden Y, Tamura S, Sugawara Y, et al. Portal vein complications after adult-to-adult living donor liver transplantation. *Transpl Int* 2008;21:1136-44.
968. Akamatsu N, Sugawara Y, Hashimoto D. Biliary reconstruction, its complications and management of biliary complications after adult liver transplantation: a systematic review of the incidence, risk factors and outcome. *Transpl Int* 2011;24:379-92.
969. Dunham DP, Aran PP. Receiver operating characteristic analysis for biliary complications in liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1997;3:374-8.
970. Hussaini SH, Sheridan MB, Davies M. The predictive value of transabdominal ultrasonography in the diagnosis of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Gut* 1999;45:900-3.
971. Potthoff A, Hahn A, Kubicka S, et al. Diagnostic value of ultrasound in detection of biliary tract complications after liver transplantation. *Hepat Mon* 2013;13:e6003.
972. Uzochukwu LN, Bluth EI, Smetherman DH, et al. Early postoperative hepatic sonography as a predictor of vascular and biliary complications in adult orthotopic liver transplant patients. *AJR Am J Roentgenol* 2005;185:1558-70.
973. Xu J, Ye Y, Zhang H, et al. Diagnostic and Prognostic Value of Serum Interleukin-6 in Colorectal Cancer. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2502.
974. Kinner S, Schubert TB, Said A, et al. Added value of gadoxetic acid-enhanced T1-weighted magnetic resonance cholangiography for the diagnosis of post-transplant biliary complications. *Eur Radiol* 2017;27:4415-4425.
975. Garg B, Rastogi R, Gupta S, et al. Evaluation of biliary complications on magnetic resonance cholangiopancreatography and comparison with direct cholangiography after living-donor liver transplantation. *Clin Radiol* 2017;72:518 e9-518 e15.
976. Roos FJM, Poley JW, Polak WG, et al. Biliary complications after liver transplantation; recent developments in etiology, diagnosis and endoscopic treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017;31:227-235.
977. Villa NA, Harrison ME. Management of Biliary Strictures After Liver Transplantation. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2015;11:316-28.
978. Sureka B, Bansal K, Rajesh S, et al. Imaging panorama in postoperative complications after liver transplantation. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2016;4:96-106.
979. Oh DW, Lee SK, Song TJ, et al. Endoscopic management of bile leakage after liver transplantation. *Gut Liver* 2015;9:417-23.
980. Kochhar G, Parungao JM, Hanouneh IA, et al. Biliary complications following liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2013;19:2841-6.
981. Albert JG, Filmann N, Elsner J, et al. Long-term follow-up of endoscopic therapy in stenosis of the bilio-biliary anastomosis associated with orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2013.
982. Koksas AS, Eminler AT, Parlak E, et al. Management of biliary anastomotic strictures after liver transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2017;31:207-217.
983. Londono MC, Balderramo D, Cardenas A. Management of biliary complications after orthotopic liver transplantation: the role of endoscopy. *World J Gastroenterol* 2008;14:493-7.
984. Macias-Gomez C, Dumonceau JM. Endoscopic management of biliary complications after liver transplantation: An evidence-based review. *World J Gastrointest Endosc* 2015;7:606-16.
985. Cantu P, Parzanese I, Balassone V, et al. Management of biliary anastomotic strictures after liver transplantation (BASALT study): A nationwide Italian survey. *Liver Transpl* 2017;23:257-261.

986. Zoepf T, Maldonado-Lopez EJ, Hilgard P, et al. Balloon dilatation vs. balloon dilatation plus bile duct endoprotheses for treatment of anastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:88-94.
987. Tal AO, Finkelmeier F, Filmann N, et al. Multiple plastic stents versus covered metal stent for treatment of anastomotic biliary strictures after liver transplantation: a prospective, randomized, multicenter trial. *Gastrointest Endosc* 2017;86:1038-1045.
988. Cote GA, Slivka A, Tarnasky P, et al. Effect of Covered Metallic Stents Compared With Plastic Stents on Benign Biliary Stricture Resolution: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:1250-7.
989. Martins FP, De Paulo GA, Contini MLC, et al. Metal versus plastic stents for anastomotic biliary strictures after liver transplantation: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2018;87:131 e1-131 e13.
990. Deviere J, Nageshwar Reddy D, Puspok A, et al. Successful management of benign biliary strictures with fully covered self-expanding metal stents. *Gastroenterology* 2014;147:385-95; quiz e15.
991. Jimenez-Perez M, Melgar Simon JM, Duran Campos A, et al. Endoscopic Management of Post-Liver Transplantation Biliary Strictures With the Use of Fully Covered Metallic Stents. *Transplant Proc* 2016;48:2510-2514.
992. Walter D, Sarrazin C, Trojan J, et al. No Distal Migration in Unfixed Versus Fixed Cell Structure Covered Self-Expanding Metal Stents for Treatment of Benign Biliary Disease. *Dig Dis Sci* 2015;60:2495-501.
993. Bordacahar B, Perdigao F, Leblanc S, et al. Clinical efficacy of anti-migration features in fully covered metallic stents for anastomotic biliary strictures after liver transplantation: comparison of conventional and anti-migration stents. *Gastrointest Endosc* 2018;88:655-664.
994. Chang JH, Lee I, Choi MG, et al. Current diagnosis and treatment of benign biliary strictures after living donor liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2016;22:1593-606.
995. Rao HB, Prakash A, Sudhindran S, et al. Biliary strictures complicating living donor liver transplantation: Problems, novel insights and solutions. *World J Gastroenterol* 2018;24:2061-2072.
996. Reichman TW, Sandroussi C, Grant DR, et al. Surgical revision of biliary strictures following adult live donor liver transplantation: patient selection, morbidity, and outcomes. *Transpl Int* 2012;25:69-77.
997. Dai SC, Goldberg D, Agarwal A, et al. Endoscopic Therapy is Effective for Recurrent Anastomotic Biliary Strictures after Orthotopic Liver Transplantation. *Ann Hepatol* 2017;16:924-931.
998. Lee ES, Han JK, Baek JH, et al. Long-Term Efficacy of Percutaneous Internal Plastic Stent Placement for Non-anastomotic Biliary Stenosis After Liver Transplantation. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016;39:909-15.
999. Ryu CH, Lee SK. Biliary strictures after liver transplantation. *Gut Liver* 2011;5:133-42.
1000. Aparicio D, Otoch JP, Montero EFS, et al. Endoscopic approach for management of biliary strictures in liver transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J* 2017;5:827-845.
1001. Williams ED, Draganov PV. Endoscopic management of biliary strictures after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2009;15:3725-33.
1002. Graziadei IW, Schwaighofer H, Koch R, et al. Long-term outcome of endoscopic treatment of biliary strictures after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:718-25.
1003. Lee HW, Shah NH, Lee SK. An Update on Endoscopic Management of Post-Liver Transplant Biliary Complications. *Clin Endosc* 2017;50:451-463.
1004. Scanga AE, Kowdley KV. Management of biliary complications following orthotopic liver transplantation. *Curr Gastroenterol Rep* 2007;9:31-8.
1005. Shin M, Joh JW. Advances in endoscopic management of biliary complications after living donor liver transplantation: Comprehensive review of the literature. *World J Gastroenterol* 2016;22:6173-91.
1006. Ayoub WS, Esquivel CO, Martin P. Biliary complications following liver transplantation. *Dig Dis Sci* 2010;55:1540-6.
1007. Chen XB, Xu MQ. Primary graft dysfunction after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2014;13:125-37.
1008. Bispo M, Marcelino P, Marques HP, et al. Domino versus deceased donor liver transplantation: association with early graft function and perioperative bleeding. *Liver Transpl* 2011;17:270-8.

1009. Gao ZH. Seeking beyond rejection: an update on the differential diagnosis and a practical approach to liver allograft biopsy interpretation. *Adv Anat Pathol* 2009;16:97-117.
1010. Uemura T, Randall HB, Sanchez EQ, et al. Liver retransplantation for primary nonfunction: analysis of a 20-year single-center experience. *Liver Transpl* 2007;13:227-33.
1011. Jimenez-Castro MB, Gracia-Sancho J, Peralta C. Brain death and marginal grafts in liver transplantation. *Cell Death Dis* 2015;6:e1777.
1012. Ioannou GN. Development and validation of a model predicting graft survival after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1594-606.
1013. Caso-Maestro O, Jimenez-Romero C, Justo-Alonso I, et al. Analyzing predictors of graft survival in patients undergoing liver transplantation with donors aged 70 years and over. *World J Gastroenterol* 2018;24:5391-5402.
1014. Verran D, Kusyk T, Painter D, et al. Clinical experience gained from the use of 120 steatotic donor livers for orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:500-5.
1015. Deroose JP, Kazemier G, Zondervan P, et al. Hepatic steatosis is not always a contraindication for cadaveric liver transplantation. *HPB (Oxford)* 2011;13:417-25.
1016. Tsai HI, Lo CJ, Zheng CW, et al. A Lipidomics Study Reveals Lipid Signatures Associated with Early Allograft Dysfunction in Living Donor Liver Transplantation. *J Clin Med* 2018;8.
1017. Johnson SR, Alexopoulos S, Curry M, et al. Primary nonfunction (PNF) in the MELD Era: An SRTR database analysis. *Am J Transplant* 2007;7:1003-9.
1018. Zanchet MV, Silva LL, Matias JE, et al. Post-Reperfusion Liver Biopsy and Its Value in Predicting Mortality and Graft Dysfunction after Liver Transplantation. *Arq Bras Cir Dig* 2016;29:189-193.
1019. Takaya S, Doyle H, Todo S, et al. Reduction of primary nonfunction with prostaglandin E1 after clinical liver transplantation. *Transplant Proc* 1995;27:1862-7.
1020. Barthel E, Rauchfuss F, Hoyer H, et al. Impact of stable PGI(2) analog iloprost on early graft viability after liver transplantation: a pilot study. *Clin Transplant* 2012;26:E38-47.
1021. Lang JD, Jr., Smith AB, Brandon A, et al. A randomized clinical trial testing the anti-inflammatory effects of preemptive inhaled nitric oxide in human liver transplantation. *PLoS One* 2014;9:e86053.
1022. Fukazawa K, Lang JD. Role of nitric oxide in liver transplantation: Should it be routinely used? *World J Hepatol* 2016;8:1489-1496.
1023. Brokelman W, Stel AL, Ploeg RJ. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation in the University of Wisconsin solution era. *Transplant Proc* 1999;31:2087-90.
1024. Shigeta T, Matsuno N, Obara H, et al. Functional recovery of donation after cardiac death liver graft by continuous machine perfusion preservation in pigs. *Transplant Proc* 2012;44:946-7.
1025. Abbas R, Kombu RS, Dignam D, et al. Polyethylene glycol modified-albumin enhances the cold preservation properties of University of Wisconsin solution in rat liver and a hepatocyte cell line. *J Surg Res* 2010;164:95-104.
1026. Choudhary NS, Saigal S, Bansal RK, et al. Acute and Chronic Rejection After Liver Transplantation: What A Clinician Needs to Know. *J Clin Exp Hepatol* 2017;7:358-366.
1027. Gruttadauria S, Vasta F, Mandala L, et al. Basiliximab in a triple-drug regimen with tacrolimus and steroids in liver transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:2611-3.
1028. Maluf DG, Stravitz RT, Cotterell AH, et al. Adult living donor versus deceased donor liver transplantation: a 6-year single center experience. *Am J Transplant* 2005;5:149-56.
1029. Wiesner RH, Demetris AJ, Belle SH, et al. Acute hepatic allograft rejection: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Hepatology* 1998;28:638-45.
1030. Nacif LS, Pinheiro RS, Pecora RA, et al. Late acute rejection in liver transplant: a systematic review. *Arq Bras Cir Dig* 2015;28:212-5.
1031. Koo J, Wang HL. Acute, Chronic, and Humoral Rejection: Pathologic Features Under Current Immunosuppressive Regimes. *Surg Pathol Clin* 2018;11:431-452.
1032. Lee M. Antibody-Mediated Rejection After Liver Transplant. *Gastroenterol Clin North Am* 2017;46:297-309.
1033. Demetris AJ, Bellamy C, Hubscher SG, et al. 2016 Comprehensive Update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology: Introduction of Antibody-Mediated Rejection. *Am J Transplant* 2016;16:2816-2835.
1034. Baba HA, Theurer S, Canbay A, et al. [Liver transplantation. Current aspects of pretransplantation diagnosis and rejection]. *Pathologie* 2020;41:505-514.
1035. Demetris AJ, Zeevi A, O'Leary JG. ABO-compatible liver allograft antibody-mediated rejection: an update. *Curr Opin Organ Transplant* 2015;20:314-24.

1036. Kim PT, Demetris AJ, O'Leary JG. Prevention and treatment of liver allograft antibody-mediated rejection and the role of the 'two-hit hypothesis'. *Curr Opin Organ Transplant* 2016;21:209-18.
1037. Kozlowski T, Rubinas T, Nickleit V, et al. Liver allograft antibody-mediated rejection with demonstration of sinusoidal C4d staining and circulating donor-specific antibodies. *Liver Transpl* 2011;17:357-68.
1038. Demetris AJ, Nakamura K, Yagihashi A, et al. A clinicopathological study of human liver allograft recipients harboring preformed IgG lymphocytotoxic antibodies. *Hepatology* 1992;16:671-81.
1039. Kubal CA, Mangus RS, Saxena R, et al. Crossmatch-positive liver transplantation in patients receiving thymoglobulin-rituximab induction. *Transplantation* 2014;97:56-63.
1040. Wozniak LJ, Hickey MJ, Venick RS, et al. Donor-specific HLA Antibodies Are Associated With Late Allograft Dysfunction After Pediatric Liver Transplantation. *Transplantation* 2015;99:1416-22.
1041. Musat AI, Agni RM, Wai PY, et al. The significance of donor-specific HLA antibodies in rejection and ductopenia development in ABO compatible liver transplantation. *Am J Transplant* 2011;11:500-10.
1042. O'Leary JG, Kaneku H, Susskind BM, et al. High mean fluorescence intensity donor-specific anti-HLA antibodies associated with chronic rejection Postliver transplant. *Am J Transplant* 2011;11:1868-76.
1043. Lunz J, Ruppert KM, Cajaiba MM, et al. Re-examination of the lymphocytotoxic crossmatch in liver transplantation: can C4d stains help in monitoring? *Am J Transplant* 2012;12:171-82.
1044. O'Leary JG, Kaneku H, Demetris AJ, et al. Antibody-mediated rejection as a contributor to previously unexplained early liver allograft loss. *Liver Transpl* 2014;20:218-27.
1045. Levitsky J, Goldberg D, Smith AR, et al. Acute Rejection Increases Risk of Graft Failure and Death in Recent Liver Transplant Recipients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:584-593 e2.
1046. Goddard S, Adams DH. Methylprednisolone therapy for acute rejection: too much of a good thing? *Liver Transpl* 2002;8:535-6.
1047. Volpin R, Angeli P, Galioto A, et al. Comparison between two high-dose methylprednisolone schedules in the treatment of acute hepatic cellular rejection in liver transplant recipients: a controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2002;8:527-34.
1048. Dogan N, Husing-Kabar A, Schmidt HH, et al. Acute allograft rejection in liver transplant recipients: Incidence, risk factors, treatment success, and impact on graft failure. *J Int Med Res* 2018;46:3979-3990.
1049. Aydogan C, Sevmis S, Aktas S, et al. Steroid-resistant acute rejections after liver transplant. *Exp Clin Transplant* 2010;8:172-7.
1050. Lee JG, Lee J, Lee JJ, et al. Efficacy of rabbit anti-thymocyte globulin for steroid-resistant acute rejection after liver transplantation. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3711.
1051. Schmitt TM, Phillips M, Sawyer RG, et al. Anti-thymocyte globulin for the treatment of acute cellular rejection following liver transplantation. *Dig Dis Sci* 2010;55:3224-34.
1052. Wu L, Tam N, Deng R, et al. Steroid-resistant acute rejection after cadaveric liver transplantation: experience from one single center. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014;38:592-7.
1053. Togashi J, Sugawara Y, Tamura S, et al. Basiliximab as therapy for acute rejection after liver transplantation for hepatitis C virus cirrhosis. *Biosci Trends* 2011;5:57-60.
1054. Villanueva C, Colomo A, Bosch A. Transfusion for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013;368:1362-3.
1055. Terrault N, Chen YC, Izumi N, et al. Avatrombopag Before Procedures Reduces Need for Platelet Transfusion in Patients With Chronic Liver Disease and Thrombocytopenia. *Gastroenterology* 2018;155:705-718.
1056. Peck-Radosavljevic M, Simon K, Iacobellis A, et al. Lusutrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia in Patients With Chronic Liver Disease Undergoing Invasive Procedures (L-PLUS 2). *Hepatology* 2019;70:1336-1348.
1057. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm* 2013;70:195-283.
1058. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998;338:1741-51.
1059. Rubin RH, Wolfson JS, Cosimi AB, et al. Infection in the renal transplant recipient. *Am J Med* 1981;70:405-11.
1060. Dubberke ER, Burdette SD, Practice ASTIDCo. Clostridium difficile infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13 Suppl 4:42-9.

1061. Sartelli M, Di Bella S, McFarland LV, et al. 2019 update of the WSES guidelines for management of Clostridioides (Clostridium) difficile infection in surgical patients. *World J Emerg Surg* 2019;14:8.
1062. Paudel S, Zacharioudakis IM, Zervou FN, et al. Prevalence of Clostridium difficile infection among solid organ transplant recipients: a meta-analysis of published studies. *PLoS One* 2015;10:e0124483.
1063. Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. *Am J Transplant* 2017;17:856-879.
1064. Brunkhorst FM, Weigand MA, Pletz M, et al. S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge. AWMF online 2018.
1065. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)(a). *Clin Infect Dis* 2013;57:e22-e121.
1066. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis* 2018;67:e1-e94.
1067. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2011;52:e162-93.
1068. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis* 2018;67:813-816.
1069. Bril F, Castro V, Centurion IG, et al. A Systematic Approach to Assess the Burden of Drug Interactions in Adult Kidney Transplant Patients. *Curr Drug Saf* 2016;11:156-63.
1070. Ganesh S, Almazroo OA, Tevar A, et al. Drug Metabolism, Drug Interactions, and Drug-Induced Liver Injury in Living Donor Liver Transplant Patients. *Clin Liver Dis* 2017;21:181-196.
1071. Parikh ND, Levitsky J. Hepatotoxicity and drug interactions in liver transplant candidates and recipients. *Clin Liver Dis* 2013;17:737-47, x-xi.
1072. Bodmann KF, Grabein B, Kresken M. Langfassung der Leitlinie "Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen - Update 2018" Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG). 2019.
1073. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 2017;45:486-552.
1074. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:133-64.
1075. Garcia Prado ME, Matia EC, Ciuro FP, et al. Surgical site infection in liver transplant recipients: impact of the type of perioperative prophylaxis. *Transplantation* 2008;85:1849-54.
1076. Dorschner P, McElroy LM, Ison MG. Nosocomial infections within the first month of solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis* 2014;16:171-87.
1077. Sartelli M, Catena F, Abu-Zidan FM, et al. Management of intra-abdominal infections: recommendations by the WSES 2016 consensus conference. *World J Emerg Surg* 2017;12:22.
1078. Russell DL, Flood A, Zaroda TE, et al. Outcomes of colonization with MRSA and VRE among liver transplant candidates and recipients. *Am J Transplant* 2008;8:1737-43.
1079. Berenger BM, Doucette K, Smith SW. Epidemiology and risk factors for nosocomial bloodstream infections in solid organ transplants over a 10-year period. *Transpl Infect Dis* 2016;18:183-90.
1080. Aguado JM, Silva JT, Fernandez-Ruiz M, et al. Management of multidrug resistant Gram-negative bacilli infections in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. *Transplant Rev (Orlando)* 2018;32:36-57.
1081. Ziakas PD, Pliakos EE, Zervou FN, et al. MRSA and VRE colonization in solid organ transplantation: a meta-analysis of published studies. *Am J Transplant* 2014;14:1887-94.
1082. Dubinsky-Pertzov B, Temkin E, Harbarth S, et al. Carriage of Extended-spectrum Beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and the Risk of Surgical Site Infection After Colorectal Surgery: A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2019;68:1699-1704.
1083. Bert F, Larroque B, Paugam-Burtz C, et al. Pretransplant fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and infection after liver transplant, France. *Emerg Infect Dis* 2012;18:908-16.
1084. Groll AH, Buchheidt D, Heinz W, et al. S1 Leitlinie Diagnose und Therapie von Candida Infektionen. Gemeinsame Empfehlungen der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft (DMyKG) und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). AWMF online 2020.

1085. Husain S, Tollemar J, Dominguez EA, et al. Changes in the spectrum and risk factors for invasive candidiasis in liver transplant recipients: prospective, multicenter, case-controlled study. *Transplantation* 2003;75:2023-9.
1086. Cruciani M, Mengoli C, Malena M, et al. Antifungal prophylaxis in liver transplant patients: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl* 2006;12:850-8.
1087. Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, et al. Systematic review and meta-analysis of antifungal agents for preventing fungal infections in liver transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:549-61.
1088. Evans JD, Morris PJ, Knight SR. Antifungal prophylaxis in liver transplantation: a systematic review and network meta-analysis. *Am J Transplant* 2014;14:2765-76.
1089. Eschenauer GA, Lam SW, Carver PL. Antifungal prophylaxis in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2009;15:842-58.
1090. von Lilienfeld-Toal M, Wagener J, Einsele H, et al. Invasive Fungal Infection. *Dtsch Arztebl Int* 2019;116:271-278.
1091. Ferrarese A, Cattelan A, Cillo U, et al. Invasive fungal infection before and after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2020;26:7485-7496.
1092. Aslam S, Rotstein C, Practice ASTIDCo. Candida infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019;33:e13623.
1093. Winston DJ, Limaye AP, Pelletier S, et al. Randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole for prophylaxis of invasive fungal infections in high-risk liver transplant recipients. *Am J Transplant* 2014;14:2758-64.
1094. Saliba F, Delvart V, Ichai P, et al. Fungal infections after liver transplantation: outcomes and risk factors revisited in the MELD era. *Clin Transplant* 2013;27:E454-61.
1095. Gavalda J, Meije Y, Fortun J, et al. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2014;20 Suppl 7:27-48.
1096. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:e1-50.
1097. Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the "missing 50%" of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis* 2013;56:1284-92.
1098. Meersseman W, Lagrou K, Spriet I, et al. Significance of the isolation of Candida species from airway samples in critically ill patients: a prospective, autopsy study. *Intensive Care Med* 2009;35:1526-31.
1099. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, et al. beta-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2011;52:750-70.
1100. Friedrich R, Rappold E, Bogdan C, et al. Comparative Analysis of the Wako beta-Glucan Test and the Fungitell Assay for Diagnosis of Candidemia and Pneumocystis jirovecii Pneumonia. *J Clin Microbiol* 2018;56.
1101. Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, et al. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect* 2012;18 Suppl 7:9-18.
1102. Martin-Loeches I, Antonelli M, Cuenca-Estrella M, et al. ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2019;45:789-805.
1103. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis* 2012;54:1110-22.
1104. Kett DH, Shorr AF, Reboli AC, et al. Anidulafungin compared with fluconazole in severely ill patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: support for the 2009 IDSA treatment guidelines for candidiasis. *Crit Care* 2011;15:R253.
1105. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007;356:2472-82.
1106. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007;369:1519-1527.
1107. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347:2020-9.

1108. Fernandez-Cruz A, Cruz Menarguez M, Munoz P, et al. The search for endocarditis in patients with candidemia: a systematic recommendation for echocardiography? A prospective cohort. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34:1543-9.
1109. Kauffman CA. Complications of Candidemia in ICU Patients: Endophthalmitis, Osteomyelitis, Endocarditis. *Semin Respir Crit Care Med* 2015;36:641-9.
1110. Husain S, Camargo JF. Invasive Aspergillosis in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019;33:e13544.
1111. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 2018;24 Suppl 1:e1-e38.
1112. Singh N, Paterson DL. Aspergillus infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:44-69.
1113. Lempers VJ, Martial LC, Schreuder MF, et al. Drug-interactions of azole antifungals with selected immunosuppressants in transplant patients: strategies for optimal management in clinical practice. *Curr Opin Pharmacol* 2015;24:38-44.
1114. Patterson TF, Thompson GR, 3rd, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;63:e1-e60.
1115. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis* 2020;71:1367-1376.
1116. Dopazo C, Bilbao I, Castells LL, et al. Analysis of adult 20-year survivors after liver transplantation. *Hepatol Int* 2015;9:461-70.
1117. Schoening WN, Buescher N, Rademacher S, et al. Twenty-year longitudinal follow-up after orthotopic liver transplantation: a single-center experience of 313 consecutive cases. *Am J Transplant* 2013;13:2384-94.
1118. Egashira K, Sasaki H, Higuchi S, et al. Food-drug interaction of tacrolimus with pomelo, ginger, and turmeric juice in rats. *Drug Metab Pharmacokinet* 2012;27:242-7.
1119. Liu C, Shang YF, Zhang XF, et al. Co-administration of grapefruit juice increases bioavailability of tacrolimus in liver transplant patients: a prospective study. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:881-5.
1120. Maezono S, Sugimoto K, Sakamoto K, et al. Elevated blood concentrations of calcineurin inhibitors during diarrheal episode in pediatric liver transplant recipients: involvement of the suppression of intestinal cytochrome P450 3A and P-glycoprotein. *Pediatr Transplant* 2005;9:315-23.
1121. Bonatti H, Barroso LF, 2nd, Sawyer RG, et al. Cryptosporidium enteritis in solid organ transplant recipients: multicenter retrospective evaluation of 10 cases reveals an association with elevated tacrolimus concentrations. *Transpl Infect Dis* 2012;14:635-48.
1122. Bonatti HJR, Sadik KW, Krebs ED, et al. Clostridium difficile-Associated Colitis Post-Transplant Is Not Associated with Elevation of Tacrolimus Concentrations. *Surg Infect (Larchmt)* 2017;18:689-693.
1123. Ferrarese A, Germani G, Lazzaro S, et al. Short-term outcomes of paediatric liver transplant recipients after transition to Adult Healthcare Service. *Liver Int* 2018;38:1316-1321.
1124. Mayer K, Junge N, Goldschmidt I, et al. Psychosocial outcome and resilience after paediatric liver transplantation in young adults. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2019;43:155-160.
1125. Brunet M, van Gelder T, Asberg A, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report. *Ther Drug Monit* 2019;41:261-307.
1126. Shipkova M, Hesselink DA, Holt DW, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Everolimus: A Consensus Report. *Ther Drug Monit* 2016;38:143-69.
1127. Rubin A, Sanchez-Montes C, Aguilera V, et al. Long-term outcome of 'long-term liver transplant survivors'. *Transpl Int* 2013;26:740-50.
1128. Pagadala M, Dasarathy S, Eghtesad B, et al. Posttransplant metabolic syndrome: an epidemic waiting to happen. *Liver Transpl* 2009;15:1662-70.
1129. Plotogea O, Ilie M, Sandru V, et al. Cardiovascular and Metabolic Consequences of Liver Transplantation: A Review. *Medicina (Kaunas)* 2019;55.
1130. Madhwal S, Atreja A, Albeldawi M, et al. Is liver transplantation a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of observational studies. *Liver Transpl* 2012;18:1140-6.



1131. Laish I, Braun M, Mor E, et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular events. *Liver Transpl* 2011;17:15-22.
1132. Oliveira CP, Stefano JT, Alvares-da-Silva MR. Cardiovascular risk, atherosclerosis and metabolic syndrome after liver transplantation: a mini review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;7:361-4.
1133. Bouquegneau A, Loheac C, Aubert O, et al. Complement-activating donor-specific anti-HLA antibodies and solid organ transplant survival: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2018;15:e1002572.
1134. O'Leary JG, Demetris AJ, Philippe A, et al. Non-HLA Antibodies Impact on C4d Staining, Stellate Cell Activation and Fibrosis in Liver Allografts. *Transplantation* 2017;101:2399-2409.
1135. Koch M, Marget M, Sterneck M, et al. Limited impact of pre-existing donor specific HLA-antibodies (DSA) on long term allograft survival after first adult liver transplantation. *Hum Immunol* 2018;79:545-549.
1136. Kaneku H, O'Leary JG, Banuelos N, et al. De novo donor-specific HLA antibodies decrease patient and graft survival in liver transplant recipients. *Am J Transplant* 2013;13:1541-8.
1137. Del Bello A, Congy-Jolivet N, Danjoux M, et al. De novo donor-specific anti-HLA antibodies mediated rejection in liver-transplant patients. *Transpl Int* 2015;28:1371-82.
1138. Feng S, Bucuvalas JC, Demetris AJ, et al. Evidence of Chronic Allograft Injury in Liver Biopsies From Long-term Pediatric Recipients of Liver Transplants. *Gastroenterology* 2018;155:1838-1851 e7.
1139. Hofer A, Jonigk D, Hartleben B, et al. DSA Are Associated With More Graft Injury, More Fibrosis, and Upregulation of Rejection-associated Transcripts in Subclinical Rejection. *Transplantation* 2020;104:551-561.
1140. O'Leary JG, Kaneku H, Jennings L, et al. Donor-specific alloantibodies are associated with fibrosis progression after liver transplantation in hepatitis C virus-infected patients. *Liver Transpl* 2014;20:655-63.
1141. Tokodai K, Kawagishi N, Miyagi S, et al. The Significance of Screening for HLA Antibodies in the Long-Term Follow-up of Pediatric Liver Transplant Recipients. *Transplant Proc* 2016;48:1139-41.
1142. Del Bello A, Congy-Jolivet N, Danjoux M, et al. High tacrolimus intra-patient variability is associated with graft rejection, and de novo donor-specific antibodies occurrence after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2018;24:1795-1802.
1143. Vionnet J, Miquel R, Abraldes JG, et al. Non-invasive alloimmune risk stratification of long-term liver transplant recipients. *J Hepatol* 2021;75:1409-1419.
1144. Kok T, Slooff MJ, Thijn CJ, et al. Routine Doppler ultrasound for the detection of clinically unsuspected vascular complications in the early postoperative phase after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 1998;11:272-6.
1145. Delgado-Moraleda JJ, Ballester-Valles C, Marti-Bonmati L. Role of imaging in the evaluation of vascular complications after liver transplantation. *Insights Imaging* 2019;10:78.
1146. Abbasoglu O, Levy MF, Vodapally MS, et al. Hepatic artery stenosis after liver transplantation- incidence, presentation, treatment, and long term outcome. *Transplantation* 1997;63:250-5.
1147. Roberts JP. Tumor surveillance-what can and should be done? Screening for recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Liver Transpl* 2005:S45-6.
1148. Boraschi P, Donati F, Rossi M, et al. Role of MDCT in the detection of early abdominal complications after orthotopic liver transplantation. *Clin Imaging* 2016;40:1200-1206.
1149. Ponziani FR, Zocco MA, Campanale C, et al. Portal vein thrombosis: insight into physiopathology, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol* 2010;16:143-55.
1150. Lee IS, Park SH, Choi SJ, et al. Diagnostic Performance of Multidetector Computerized Tomography in the Detection of Abdominal Complications Early and Late After Liver Transplantation: A 10-Year Experience. *Transplant Proc* 2018;50:3673-3680.
1151. Breguet R, Dondero F, Pupulim L, et al. Endovascular Treatment of Arterial Complications After Liver Transplantation: Long-Term Follow-Up Evaluated on Doppler Ultrasound and Magnetic Resonance Cholangiopancreatography. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2019;42:381-388.
1152. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert K.-I. [Requirements for hygiene in the medical care of immunocompromised patients. Recommendations from the Committee for Hospital Hygiene and Infection Prevention at the Robert Koch Institute (RKI)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2010;53:357-88.
1153. Bertz H, Uhrig M. Ernährung von Patienten mit geschwächtem Immunsystem. Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [www.onkopedia.com](http://www.onkopedia.com) 2017.

1154. Plank LD, Metzger DJ, McCall JL, et al. Sequential changes in the metabolic response to orthotopic liver transplantation during the first year after surgery. *Ann Surg* 2001;234:245-55.
1155. Tietge UJ, Selberg O, Kreter A, et al. Alterations in glucose metabolism associated with liver cirrhosis persist in the clinically stable long-term course after liver transplantation. *Liver Transpl* 2004;10:1030-40.
1156. Hussaini SH, Oldroyd B, Stewart SP, et al. Effects of orthotopic liver transplantation on body composition. *Liver* 1998;18:173-9.
1157. Plauth M. Nutritional Intervention in Chronic Liver Failure. *Visc Med* 2019;35:292-298.
1158. West J, Card TR. Reduced mortality rates following elective percutaneous liver biopsies. *Gastroenterology* 2010;139:1230-7.
1159. Alten TA, Negm AA, Voigtlander T, et al. Safety and performance of liver biopsies in liver transplant recipients. *Clin Transplant* 2014;28:585-9.
1160. Voigtlander T, Alten TA, Kirstein MM, et al. Clinical Impact of Liver Biopsies in Liver Transplant Recipients. *Ann Transplant* 2017;22:108-114.
1161. Rosenthal P, Emond JC, Heyman MB, et al. Pathological changes in yearly protocol liver biopsy specimens from healthy pediatric liver recipients. *Liver Transpl Surg* 1997;3:559-62.
1162. Haller W, Lloyd C, Hubscher SG, et al. Is there a role of corticosteroids in preventing graft hepatitis and fibrosis in liver allografts following paediatric liver transplantation? . *Hepatology* 2009;50 (Suppl):754A.
1163. Pappo O, Ramos H, Starzl TE, et al. Structural integrity and identification of causes of liver allograft dysfunction occurring more than 5 years after transplantation. *Am J Surg Pathol* 1995;19:192-206.
1164. Seyam M, Neuberger JM, Gunson BK, et al. Cirrhosis after orthotopic liver transplantation in the absence of primary disease recurrence. *Liver Transpl* 2007;13:966-74.
1165. Evans HM, Kelly DA, McKiernan PJ, et al. Progressive histological damage in liver allografts following pediatric liver transplantation. *Hepatology* 2006;43:1109-17.
1166. Kelly D, Verkade HJ, Rajanayagam J, et al. Late graft hepatitis and fibrosis in pediatric liver allograft recipients: Current concepts and future developments. *Liver Transpl* 2016;22:1593-1602.
1167. Peeters PM, Sieders E, vd Heuvel M, et al. Predictive factors for portal fibrosis in pediatric liver transplant recipients. *Transplantation* 2000;70:1581-7.
1168. Gouw AS, Doff J, Bulthuis M, et al. The significance of ductular cells and myofibroblasts in graft fibrosis after pediatric liver transplantation. *Hepatology* 2010;52 (Suppl.):857A.
1169. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008;358:811-7.
1170. Sebagh M, Rifai K, Feray C, et al. All liver recipients benefit from the protocol 10-year liver biopsies. *Hepatology* 2003;37:1293-301.
1171. Sebagh M, Samuel D, Antonini TM, et al. Twenty-year protocol liver biopsies: Invasive but useful for the management of liver recipients. *J Hepatol* 2012;56:840-7.
1172. Mells G, Mann C, Hubscher S, et al. Late protocol liver biopsies in the liver allograft: a neglected investigation? *Liver Transpl* 2009;15:931-8.
1173. Berenguer M, Rayon JM, Prieto M, et al. Are posttransplantation protocol liver biopsies useful in the long term? *Liver Transpl* 2001;7:790-6.
1174. Saunders EA, Engel B, Hofer A, et al. Outcome and safety of a surveillance biopsy guided personalized immunosuppression program after liver transplantation. *Am J Transplant* 2022;22:519-531.
1175. Ekong UD. The long-term liver graft and protocol biopsy: do we want to look? What will we find? *Curr Opin Organ Transplant* 2011;16:505-8.
1176. Sanchez Antolin G, Garcia Pajares F, Vallecillo MA, et al. FibroScan evaluation of liver fibrosis in liver transplantation. *Transplant Proc* 2009;41:1044-6.
1177. Kamphues C, Lotz K, Rocken C, et al. Chances and limitations of non-invasive tests in the assessment of liver fibrosis in liver transplant patients. *Clin Transplant* 2010;24:652-9.
1178. Barrault C, Roudot-Thoraval F, Tran Van Nhieu J, et al. Non-invasive assessment of liver graft fibrosis by transient elastography after liver transplantation. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37:347-52.
1179. Della-Guardia B, Evangelista AS, Felga GE, et al. Diagnostic Accuracy of Transient Elastography for Detecting Liver Fibrosis After Liver Transplantation: A Specific Cut-Off Value Is Really Needed? *Dig Dis Sci* 2017;62:264-272.

1180. Beckebaum S, Iacob S, Klein CG, et al. Assessment of allograft fibrosis by transient elastography and noninvasive biomarker scoring systems in liver transplant patients. *Transplantation* 2010;89:983-93.
1181. Rigamonti C, Fraquelli M, Bastiampillai AJ, et al. Transient elastography identifies liver recipients with nonviral graft disease after transplantation: a guide for liver biopsy. *Liver Transpl* 2012;18:566-76.
1182. Karlas T, Kollmeier J, Bohm S, et al. Noninvasive characterization of graft steatosis after liver transplantation. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:224-32.
1183. Nacif LS, Gomes CDC, Mischiatti MN, et al. Transient Elastography in Acute Cellular Rejection Following Liver Transplantation: Systematic Review. *Transplant Proc* 2018;50:772-775.
1184. Crespo G, Castro-Narro G, Garcia-Juarez I, et al. Usefulness of liver stiffness measurement during acute cellular rejection in liver transplantation. *Liver Transpl* 2016;22:298-304.
1185. Rabkin JM, de La Melena V, Orloff SL, et al. Late mortality after orthotopic liver transplantation. *Am J Surg* 2001;181:475-9.
1186. Wimmer CD, Angele MK, Schwarz B, et al. Impact of cyclosporine versus tacrolimus on the incidence of de novo malignancy following liver transplantation: a single center experience with 609 patients. *Transpl Int* 2013;26:999-1006.
1187. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, et al. Long-term probability of and mortality from de novo malignancy after liver transplantation. *Gastroenterology* 2009;137:2010-7.
1188. Zhou J, Hu Z, Zhang Q, et al. Spectrum of De Novo Cancers and Predictors in Liver Transplantation: Analysis of the Scientific Registry of Transplant Recipients Database. *PLoS One* 2016;11:e0155179.
1189. Chak E, Saab S. Risk factors and incidence of de novo malignancy in liver transplant recipients: a systematic review. *Liver Int* 2010;30:1247-58.
1190. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, et al. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant* 2010;10:1420-7.
1191. Finkenstedt A, Graziadei IW, Oberaigner W, et al. Extensive surveillance promotes early diagnosis and improved survival of de novo malignancies in liver transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9:2355-61.
1192. Sharma P, Schaubel DE, Guidinger MK, et al. Impact of MELD-based allocation on end-stage renal disease after liver transplantation. *Am J Transplant* 2011;11:2372-8.
1193. Leithead JA, Rajoriya N, Gunson BK, et al. The evolving use of higher risk grafts is associated with an increased incidence of acute kidney injury after liver transplantation. *J Hepatol* 2014;60:1180-6.
1194. Barri YM, Sanchez EQ, Jennings LW, et al. Acute kidney injury following liver transplantation: definition and outcome. *Liver Transpl* 2009;15:475-83.
1195. Thongprayoon C, Kaewput W, Thamcharoen N, et al. Incidence and Impact of Acute Kidney Injury after Liver Transplantation: A Meta-Analysis. *J Clin Med* 2019;8.
1196. Allen AM, Kim WR, Therneau TM, et al. Chronic kidney disease and associated mortality after liver transplantation--a time-dependent analysis using measured glomerular filtration rate. *J Hepatol* 2014;61:286-92.
1197. Sharma P, Goodrich NP, Schaubel DE, et al. Patient-specific prediction of ESRD after liver transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:2045-52.
1198. Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, et al. End-stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treatment. *Transplantation* 2001;72:1934-9.
1199. Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003;349:931-40.
1200. Lv C, Zhang Y, Chen X, et al. New-onset diabetes after liver transplantation and its impact on complications and patient survival. *J Diabetes* 2015;7:881-90.
1201. Aberg F, Gissler M, Karlsen TH, et al. Differences in long-term survival among liver transplant recipients and the general population: a population-based Nordic study. *Hepatology* 2015;61:668-77.
1202. Levitsky J, O'Leary JG, Asrani S, et al. Protecting the Kidney in Liver Transplant Recipients: Practice-Based Recommendations From the American Society of Transplantation Liver and Intestine Community of Practice. *Am J Transplant* 2016;16:2532-44.
1203. VanWagner LB, Lapin B, Skaro AI, et al. Impact of renal impairment on cardiovascular disease mortality after liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis cirrhosis. *Liver Int* 2015;35:2575-83.

1204. Stevens LA, Padala S, Levey AS. Advances in glomerular filtration rate-estimating equations. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:298-307.
1205. Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1999;33:1004-10.
1206. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-2381.
1207. Saner FH, Cicinnati VR, Sotiropoulos G, et al. Strategies to prevent or reduce acute and chronic kidney injury in liver transplantation. *Liver Int* 2012;32:179-88.
1208. Yoshida EM, Marotta PJ, Greig PD, et al. Evaluation of renal function in liver transplant recipients receiving daclizumab (Zenapax), mycophenolate mofetil, and a delayed, low-dose tacrolimus regimen vs. a standard-dose tacrolimus and mycophenolate mofetil regimen: a multicenter randomized clinical trial. *Liver Transpl* 2005;11:1064-72.
1209. Soliman T, Hetz H, Burghuber C, et al. Short-term induction therapy with anti-thymocyte globulin and delayed use of calcineurin inhibitors in orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13:1039-44.
1210. Sterneck M, Kaiser GM, Heyne N, et al. Everolimus and early calcineurin inhibitor withdrawal: 3-year results from a randomized trial in liver transplantation. *Am J Transplant* 2014;14:701-10.
1211. Saliba F, De Simone P, Nevens F, et al. Renal function at two years in liver transplant patients receiving everolimus: results of a randomized, multicenter study. *Am J Transplant* 2013;13:1734-45.
1212. Haywood S, Abecassis M, Levitsky J. The renal benefit of mycophenolate mofetil after liver transplantation. *Clin Transplant* 2011;25:E88-95.
1213. Watson CJ, Gimson AE, Alexander GJ, et al. A randomized controlled trial of late conversion from calcineurin inhibitor (CNI)-based to sirolimus-based immunosuppression in liver transplant recipients with impaired renal function. *Liver Transpl* 2007;13:1694-702.
1214. Nair S, Eason J, Loss G. Sirolimus monotherapy in nephrotoxicity due to calcineurin inhibitors in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2003;9:126-9.
1215. Buchholz BM, Ferguson JW, Schnitzbauer AA, et al. Randomized Sirolimus-based Early Calcineurin Inhibitor Reduction in Liver Transplantation: Impact on Renal Function. *Transplantation* 2020;104:1003-1018.
1216. Asrani SK, Leise MD, West CP, et al. Use of sirolimus in liver transplant recipients with renal insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2010;52:1360-70.
1217. De Simone P, Metselaar HJ, Fischer L, et al. Conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus therapy in maintenance liver transplant recipients: a prospective, randomized, multicenter trial. *Liver Transpl* 2009;15:1262-9.
1218. Castroagudin JF, Molina E, Romero R, et al. Improvement of renal function after the switch from a calcineurin inhibitor to everolimus in liver transplant recipients with chronic renal dysfunction. *Liver Transpl* 2009;15:1792-7.
1219. Yunhua T, Qiang Z, Lipeng J, et al. Liver Transplant Recipients With End-Stage Renal Disease Largely Benefit From Kidney Transplantation. *Transplant Proc* 2018;50:202-210.
1220. Fabrizi F, Dixit V, Martin P, et al. Chronic kidney disease after liver transplantation: Recent evidence. *Int J Artif Organs* 2010;33:803-11.
1221. Desai S, Hong JC, Saab S. Cardiovascular risk factors following orthotopic liver transplantation: predisposing factors, incidence and management. *Liver Int* 2010;30:948-57.
1222. Johnston SD, Morris JK, Cramb R, et al. Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 2002;73:901-6.
1223. Sastre L, Garcia R, Gandara JG, et al. Incidence, Predictors, and Impact on Survival of Long-term Cardiovascular Events After Liver Transplantation. *Transplantation* 2020;104:317-325.
1224. Siddiqui MB, Arshad T, Patel S, et al. Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Predicts Cardiovascular Events in Liver Transplant Recipients. *Hepatology* 2019;70:98-107.
1225. Duerinckx N, Burkhalter H, Engberg SJ, et al. Correlates and Outcomes of Posttransplant Smoking in Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Transplantation* 2016;100:2252-2263.

1226. Stegall MD, Everson GT, Schroter G, et al. Prednisone withdrawal late after adult liver transplantation reduces diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia without causing graft loss. *Hepatology* 1997;25:173-7.
1227. VanWagner LB, Lapin B, Levitsky J, et al. High early cardiovascular mortality after liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20:1306-16.
1228. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Blood Press* 2018;27:314-340.
1229. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-3104.
1230. Neal DA, Brown MJ, Wilkinson IB, et al. Hemodynamic effects of amlodipine, bisoprolol, and lisinopril in hypertensive patients after liver transplantation. *Transplantation* 2004;77:748-50.
1231. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, et al. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:673-681 e9.
1232. McKenna GJ, Trotter JF, Klintmalm E, et al. Sirolimus and cardiovascular disease risk in liver transplantation. *Transplantation* 2013;95:215-21.
1233. D'Avola D, Cuervas-Mons V, Marti J, et al. Cardiovascular morbidity and mortality after liver transplantation: The protective role of mycophenolate mofetil. *Liver Transpl* 2017;23:498-509.
1234. Zimmermann A, Zobeley C, Weber MM, et al. Changes in lipid and carbohydrate metabolism under mTOR- and calcineurin-based immunosuppressive regimen in adult patients after liver transplantation. *Eur J Intern Med* 2016;29:104-9.
1235. Ling Q, Xu X, Wang K, et al. Donor PPARalpha Gene Polymorphisms Influence the Susceptibility to Glucose and Lipid Disorders in Liver Transplant Recipients: A Strobe-Compliant Observational Study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1421.
1236. Chhatrala R, Siddiqui MB, Stravitz RT, et al. Evolution of serum atherogenic risk in liver transplant recipients: Role of lipoproteins and metabolic and inflammatory markers. *Liver Transpl* 2015;21:623-30.
1237. Authors/Task Force M, Guidelines ESCcP, Societies ESCNC. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019;290:140-205.
1238. Omar MA, Wilson JP, Cox TS. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother* 2001;35:1096-107.
1239. Asberg A. Interactions between cyclosporin and lipid-lowering drugs: implications for organ transplant recipients. *Drugs* 2003;63:367-78.
1240. Imagawa DK, Dawson S, 3rd, Holt CD, et al. Hyperlipidemia after liver transplantation: natural history and treatment with the hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor pravastatin. *Transplantation* 1996;62:934-42.
1241. Roy A, Kneteman N, Lilly L, et al. Tacrolimus as intervention in the treatment of hyperlipidemia after liver transplant. *Transplantation* 2006;82:494-500.
1242. Davis BC, Shadab Siddiqui M. Liver Transplantation: the Role of Metabolic Syndrome. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2017;15:316-331.
1243. Kurdi A, Martinet W, De Meyer GRY. mTOR Inhibition and Cardiovascular Diseases: Dyslipidemia and Atherosclerosis. *Transplantation* 2018;102:S44-S46.
1244. Beckmann S, Denhaerynck K, Stampf S, et al. New-onset obesity after liver transplantation-outcomes and risk factors: the Swiss Transplant Cohort Study. *Transpl Int* 2018;31:1254-1267.
1245. Simon TG, Kim MN, Luo X, et al. Physical activity compared to adiposity and risk of liver-related mortality: Results from two prospective, nationwide cohorts. *J Hepatol* 2020;72:1062-1069.
1246. Kim D, Murag S, Cholankeril G, et al. Physical Activity, Measured Objectively, Is Associated With Lower Mortality in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:1240-1247 e5.
1247. Everhart JE, Lombardero M, Lake JR, et al. Weight change and obesity after liver transplantation: incidence and risk factors. *Liver Transpl Surg* 1998;4:285-96.
1248. Richards J, Gunson B, Johnson J, et al. Weight gain and obesity after liver transplantation. *Transpl Int* 2005;18:461-6.
1249. Laryea M, Watt KD, Molinari M, et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with major vascular events. *Liver Transpl* 2007;13:1109-14.
1250. Bianchi G, Marchesini G, Marzocchi R, et al. Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression. *Liver Transpl* 2008;14:1648-54.

1251. Lattanzi B, D'Ambrosio D, Tavano D, et al. Weight Gain and De Novo Metabolic Disorders after Liver Transplantation. *Nutrients* 2019;11.
1252. Alves BC, Bruch-Bertani JP, Galinatti CBM, et al. Obesity, dynapenia and high cardiovascular risk co-exist in post-liver transplant setting: results of a cross-sectional study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2019;43:140-147.
1253. Li XY, Tan HK, Loh YH. New-onset cardiovascular risk factors following liver transplantation: A cohort analysis in Singapore. *Ann Acad Med Singap* 2021;50:548-555.
1254. Beckmann S, Nikolic N, Denhaerynck K, et al. Evolution of body weight parameters up to 3 years after solid organ transplantation: The prospective Swiss Transplant Cohort Study. *Clin Transplant* 2017;31.
1255. van Son J, Stam SP, Gomes-Neto AW, et al. Post-transplant obesity impacts long-term survival after liver transplantation. *Metabolism* 2020;106:154204.
1256. Bhat V, Tazari M, Watt KD, et al. New-Onset Diabetes and Preexisting Diabetes Are Associated With Comparable Reduction in Long-Term Survival After Liver Transplant: A Machine Learning Approach. *Mayo Clin Proc* 2018;93:1794-1802.
1257. Merli M, Giusto M, Riggio O, et al. Improvement of nutritional status in malnourished cirrhotic patients one year after liver transplantation. *e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism* 2011;6:e142-e147.
1258. Schutz T, Hudjetz H, Roske AE, et al. Weight gain in long-term survivors of kidney or liver transplantation--another paradigm of sarcopenic obesity? *Nutrition* 2012;28:378-83.
1259. Anastacio LR, Ferreira LG, Ribeiro HS, et al. Sarcopenia, Obesity and Sarcopenic Obesity in Liver Transplantation: A Body Composition Prospective Study. *Arq Bras Cir Dig* 2019;32:e1434.
1260. Painter P, Krasnoff J, Paul SM, et al. Physical activity and health-related quality of life in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2001;7:213-9.
1261. Krasnoff JB, Vintro AQ, Ascher NL, et al. Objective measures of health-related quality of life over 24 months post-liver transplantation. *Clin Transplant* 2005;19:1-9.
1262. Krasnoff JB, Vintro AQ, Ascher NL, et al. A randomized trial of exercise and dietary counseling after liver transplantation. *Am J Transplant* 2006;6:1896-905.
1263. Merli M, Giusto M, Gentili F, et al. Nutritional status: its influence on the outcome of patients undergoing liver transplantation. *Liver Int* 2010;30:208-14.
1264. Didsbury M, McGee RG, Tong A, et al. Exercise training in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 2013;95:679-87.
1265. Roman E, Torrades MT, Nadal MJ, et al. Randomized pilot study: effects of an exercise programme and leucine supplementation in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2014;59:1966-75.
1266. Dunn MA, Josbeno DA, Schmotzer AR, et al. The gap between clinically assessed physical performance and objective physical activity in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2016;22:1324-32.
1267. Totti V, Tame M, Burra P, et al. Physical Condition, Glycemia, Liver Function, and Quality of Life in Liver Transplant Recipients After a 12-Month Supervised Exercise Program. *Transplant Proc* 2019;51:2952-2957.
1268. Lin CH, Shao L, Zhang YM, et al. An evaluation of liraglutide including its efficacy and safety for the treatment of obesity. *Expert Opin Pharmacother* 2020;21:275-285.
1269. Pereira MJ, Eriksson JW. Emerging Role of SGLT-2 Inhibitors for the Treatment of Obesity. *Drugs* 2019;79:219-230.
1270. Dietrich A, Aberle J, Wirth A, et al. Obesity Surgery and the Treatment of Metabolic Diseases. *Dtsch Arztebl Int* 2018;115:705-711.
1271. Moctezuma-Velazquez C, Marquez-Guillen E, Torre A. Obesity in the Liver Transplant Setting. *Nutrients* 2019;11.
1272. Lazzati A, Iannelli A, Schneck AS, et al. Bariatric surgery and liver transplantation: a systematic review a new frontier for bariatric surgery. *Obes Surg* 2015;25:134-42.
1273. Bou Nassif G, Salloum C, Paolino L, et al. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy After Orthotopic Liver Transplantation, Video Reported. *Obes Surg* 2019;29:1436-1438.
1274. Tsamalaidze L, Stauffer JA, Arasi LC, et al. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy for Morbid Obesity in Patients After Orthotopic Liver Transplant: a Matched Case-Control Study. *Obes Surg* 2018;28:444-450.
1275. Cotter TG, Charlton M. Nonalcoholic Steatohepatitis After Liver Transplantation. *Liver Transpl* 2020;26:141-159.

1276. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73-84.
1277. Allen AM, Therneau TM, Larson JJ, et al. Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death: A 20 year-community study. *Hepatology* 2018;67:1726-1736.
1278. Germani G, Laryea M, Rubbia-Brandt L, et al. Management of Recurrent and De Novo NAFLD/NASH After Liver Transplantation. *Transplantation* 2019;103:57-67.
1279. Adam R, McMaster P, O'Grady JG, et al. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl* 2003;9:1231-43.
1280. Haldar D, Kern B, Hodson J, et al. Outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: A European Liver Transplant Registry study. *J Hepatol* 2019;71:313-322.
1281. Yalamanchili K, Saadeh S, Klintmalm GB, et al. Nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis or nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Transpl* 2010;16:431-9.
1282. Dureja P, Mellinger J, Agni R, et al. NAFLD recurrence in liver transplant recipients. *Transplantation* 2011;91:684-9.
1283. Narayanan P, Mara K, Izzy M, et al. Recurrent or De Novo Allograft Steatosis and Long-term Outcomes After Liver Transplantation. *Transplantation* 2019;103:e14-e21.
1284. Saeed N, Glass L, Sharma P, et al. Incidence and Risks for Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Steatohepatitis Post-liver Transplant: Systematic Review and Meta-analysis. *Transplantation* 2019;103:e345-e354.
1285. Dumortier J, Giostra E, Belbouab S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in liver transplant recipients: another story of "seed and soil". *Am J Gastroenterol* 2010;105:613-20.
1286. Galvin Z, Rajakumar R, Chen E, et al. Predictors of De Novo Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Liver Transplantation and Associated Fibrosis. *Liver Transpl* 2019;25:56-67.
1287. European Association for the Study of the L, European Association for the Study of D, European Association for the Study of O. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Obes Facts* 2016;9:65-90.
1288. Singal AK, Bashar H, Anand BS, et al. Outcomes after liver transplantation for alcoholic hepatitis are similar to alcoholic cirrhosis: exploratory analysis from the UNOS database. *Hepatology* 2012;55:1398-405.
1289. Bhat M, Tazari M, Sebastiani G. Performance of transient elastography and serum fibrosis biomarkers for non-invasive evaluation of recurrent fibrosis after liver transplantation: A meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0185192.
1290. Roccaro GA, Goldberg DS, Hwang WT, et al. Sustained Posttransplantation Diabetes Is Associated With Long-Term Major Cardiovascular Events Following Liver Transplantation. *Am J Transplant* 2018;18:207-215.
1291. Linder KE, Baker WL, Rochon C, et al. Evaluation of Posttransplantation Diabetes Mellitus After Liver Transplantation: Assessment of Insulin Administration as a Risk Factor. *Ann Pharmacother* 2016;50:369-75.
1292. Kuo HT, Sampaio MS, Ye X, et al. Risk factors for new-onset diabetes mellitus in adult liver transplant recipients, an analysis of the Organ Procurement and Transplant Network/United Network for Organ Sharing database. *Transplantation* 2010;89:1134-40.
1293. Sharif A, Hecking M, de Vries AP, et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant* 2014;14:1992-2000.
1294. Zimmet P, Alberti KG. What and when is diabetes? A devil's advocate perspective on contemporary controversies in diabetes criteria and classification. *J Diabetes* 2018;10:804-807.
1295. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation* 2003;75:SS3-24.
1296. Khalili M, Lim JW, Bass N, et al. New onset diabetes mellitus after liver transplantation: the critical role of hepatitis C infection. *Liver Transpl* 2004;10:349-55.
1297. Honda M, Asonuma K, Hayashida S, et al. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in living-donor liver transplant recipients. *Clin Transplant* 2013;27:426-35.
1298. Yadav AD, Chang YH, Aqel BA, et al. New Onset Diabetes Mellitus in Living Donor versus Deceased Donor Liver Transplant Recipients: Analysis of the UNOS/OPTN Database. *J Transplant* 2013;2013:269096.
1299. Hare MJ, Shaw JE, Zimmet PZ. Current controversies in the use of haemoglobin A1c. *J Intern Med* 2012;271:227-36.

1300. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant* 2005;19:291-8.
1301. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020;43:487-493.
1302. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2019 Executive Summary. *Endocr Pract* 2019;25:69-100.
1303. Jenssen T, Hartmann A. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15:172-188.
1304. Hecking M, Jenssen T. Considerations for SGLT2 inhibitor use in post-transplantation diabetes. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:525-526.
1305. Hecking M, Werzowa J, Haidinger M, et al. Novel views on new-onset diabetes after transplantation: development, prevention and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:550-66.
1306. Schwaiger E, Burghart L, Signorini L, et al. Empagliflozin in posttransplantation diabetes mellitus: A prospective, interventional pilot study on glucose metabolism, fluid volume, and patient safety. *Am J Transplant* 2019;19:907-919.
1307. Pelaez-Jaramillo MJ, Cardenas-Mojica AA, Gaete PV, et al. Post-Liver Transplantation Diabetes Mellitus: A Review of Relevance and Approach to Treatment. *Diabetes Ther* 2018;9:521-543.
1308. Emre S, Genyk Y, Schluger LK, et al. Treatment of tacrolimus-related adverse effects by conversion to cyclosporine in liver transplant recipients. *Transpl Int* 2000;13:73-8.
1309. Carey EJ, Balan V, Kremers WK, et al. Osteopenia and osteoporosis in patients with end-stage liver disease caused by hepatitis C and alcoholic liver disease: not just a cholestatic problem. *Liver Transpl* 2003;9:1166-73.
1310. Sokhi RP, Anantharaju A, Kondaveeti R, et al. Bone mineral density among cirrhotic patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2004;10:648-53.
1311. Guichelaar MM, Kendall R, Malinchoc M, et al. Bone mineral density before and after OLT: long-term follow-up and predictive factors. *Liver Transpl* 2006;12:1390-402.
1312. Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. *Hepatology* 2007;46:1271-8.
1313. Guichelaar MM, Schmoll J, Malinchoc M, et al. Fractures and avascular necrosis before and after orthotopic liver transplantation: long-term follow-up and predictive factors. *Hepatology* 2007;46:1198-207.
1314. Gallego-Rojo FJ, Gonzalez-Calvin JL, Munoz-Torres M, et al. Bone mineral density, serum insulin-like growth factor I, and bone turnover markers in viral cirrhosis. *Hepatology* 1998;28:695-9.
1315. Monegal A, Navasa M, Guanabens N, et al. Bone disease after liver transplantation: a long-term prospective study of bone mass changes, hormonal status and histomorphometric characteristics. *Osteoporos Int* 2001;12:484-92.
1316. Bjoro K, Brandsaeter B, Wiencke K, et al. Secondary Osteoporosis in Liver Transplant Recipients: a Longitudinal Study in Patients With and Without Cholestatic Liver Disease. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:320-327.
1317. Guichelaar MM, Malinchoc M, Sibonga J, et al. Immunosuppressive and postoperative effects of orthotopic liver transplantation on bone metabolism. *Liver Transpl* 2004;10:638-47.
1318. Bownik H, Saab S. Health-related quality of life after liver transplantation for adult recipients. *Liver Transpl* 2009;15 Suppl 2:S42-9.
1319. Abu-Elmagd KM, Kosmach-Park B, Costa G, et al. Long-term survival, nutritional autonomy, and quality of life after intestinal and multivisceral transplantation. *Ann Surg* 2012;256:494-508.
1320. Burra P, De Martin E, Gitto S, et al. Influence of age and gender before and after liver transplantation. *Liver Transpl* 2013;19:122-34.
1321. Khan KM, Mulia S, Kaul R, et al. Effect of nutrition and body composition on bone density after liver transplantation. *Transplant Proc* 2007;39:3292-4.
1322. Gnant M, Baselga J, Rugo HS, et al. Effect of everolimus on bone marker levels and progressive disease in bone in BOLERO-2. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:654-63.
1323. Campistol JM, Holt DW, Epstein S, et al. Bone metabolism in renal transplant patients treated with cyclosporine or sirolimus. *Transpl Int* 2005;18:1028-35.



1324. Westenfeld R, Schlieper G, Woltje M, et al. Impact of sirolimus, tacrolimus and mycophenolate mofetil on osteoclastogenesis--implications for post-transplantation bone disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:4115-23.
1325. Anastasilakis AD, Tsourdi E, Makras P, et al. Bone disease following solid organ transplantation: A narrative review and recommendations for management from The European Calcified Tissue Society. *Bone* 2019;127:401-418.
1326. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1521-1537.
1327. Shah SH, Johnston TD, Jeon H, et al. Effect of chronic glucocorticoid therapy and the gender difference on bone mineral density in liver transplant patients. *J Surg Res* 2006;135:238-41.
1328. Mart i G, Gomez R, Jodar E, et al. Long-term follow-up of bone mass after orthotopic liver transplantation: effect of steroid withdrawal from the immunosuppressive regimen. *Osteoporos Int* 2002;13:147-50.
1329. Librizzi MS, Guadalix S, Martinez-Diaz Guerra G, et al. Trabecular bone score in patients with liver transplants after 1 year of risedronate treatment. *Transpl Int* 2016;29:331-7.
1330. Wagner D, Amrein K, Dimai HP, et al. Ibandronate and calcitriol reduces fracture risk, reverses bone loss, and normalizes bone turnover after LTX. *Transplantation* 2012;93:331-6.
1331. Kaemmerer D, Schmidt B, Lehmann G, et al. Monthly ibandronate for the prevention of bone loss in patients after liver transplantation. *Transplant Proc* 2012;44:1362-7.
1332. Guadalix S, Martinez-Diaz-Guerra G, Lora D, et al. Effect of early risedronate treatment on bone mineral density and bone turnover markers after liver transplantation: a prospective single-center study. *Transpl Int* 2011;24:657-65.
1333. Kasturi KS, Chennareddygar S, Mummadi RR. Effect of bisphosphonates on bone mineral density in liver transplant patients: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Transpl Int* 2010;23:200-7.
1334. Kaemmerer D, Lehmann G, Wolf G, et al. Treatment of osteoporosis after liver transplantation with ibandronate. *Transpl Int* 2010;23:753-9.
1335. Crawford BA, Kam C, Pavlovic J, et al. Zoledronic acid prevents bone loss after liver transplantation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2006;144:239-48.
1336. Atamaz F, Hepguler S, Akyildiz M, et al. Effects of alendronate on bone mineral density and bone metabolic markers in patients with liver transplantation. *Osteoporos Int* 2006;17:942-9.
1337. Millonig G, Graziadei IW, Eichler D, et al. Alendronate in combination with calcium and vitamin D prevents bone loss after orthotopic liver transplantation: a prospective single-center study. *Liver Transpl* 2005;11:960-6.
1338. Ho OTW, Ng WCA, Ow ZGW, et al. Bisphosphonate therapy after liver transplant improves bone mineral density and reduces fracture rates: an updated systematic review and meta-analysis. *Transpl Int* 2021;34:1386-1396.
1339. Brunova J, Kratochvilova S, Stepankova J. Osteoporosis Therapy With Denosumab in Organ Transplant Recipients. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:162.
1340. Bonani M, Frey D, Brockmann J, et al. Effect of Twice-Yearly Denosumab on Prevention of Bone Mineral Density Loss in De Novo Kidney Transplant Recipients: A Randomized Controlled Trial. *Am J Transplant* 2016;16:1882-91.
1341. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;34:1094-7.
1342. Humar A, Snyderman D, Practice ASTIDCo. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9 Suppl 4:S78-86.
1343. Santos CA, Brennan DC, Chapman WC, et al. Delayed-onset cytomegalovirus disease coded during hospital readmission in a multicenter, retrospective cohort of liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2015;21:581-90.
1344. Arthurs SK, Eid AJ, Pedersen RA, et al. Delayed-onset primary cytomegalovirus disease after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13:1703-9.
1345. Onor IO, Todd SB, Meredith E, et al. Evaluation of clinical outcomes of prophylactic versus preemptive cytomegalovirus strategy in liver transplant recipients. *Transpl Int* 2013;26:592-600.
1346. Gesellschaft für Virologie e.V. (GfV). Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie 2019.
1347. Singh N, Winston DJ, Razonable RR, et al. Effect of Preemptive Therapy vs Antiviral Prophylaxis on Cytomegalovirus Disease in Seronegative Liver Transplant Recipients With Seropositive Donors: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;323:1378-1387.

1348. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation* 2018;102:900-931.
1349. Humar A, Paya C, Pescovitz MD, et al. Clinical utility of cytomegalovirus viral load testing for predicting CMV disease in D+/R- solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2004;4:644-9.
1350. Sun HY, Cacciarelli TV, Wagener MM, et al. Preemptive therapy for cytomegalovirus based on real-time measurement of viral load in liver transplant recipients. *Transpl Immunol* 2010;23:166-9.
1351. Cimino FM, Snyder KA. Primary Care of the Solid Organ Transplant Recipient. *Am Fam Physician* 2016;93:203-10.
1352. Wagner HJ, Kluter H, Kruse A, et al. [Relevance of transmission of Epstein-Barr virus through blood transfusion]. *Beitr Infusionsther Transfusionsmed* 1994;32:138-41.
1353. Roback JD, Bray RA, Hillyer CD. Longitudinal monitoring of WBC subsets in packed RBC units after filtration: implications for transfusion transmission of infections. *Transfusion* 2000;40:500-6.
1354. Dharnidharka VR, Lamb KE, Gregg JA, et al. Associations between EBV serostatus and organ transplant type in PTLD risk: an analysis of the SRTR National Registry Data in the United States. *Am J Transplant* 2012;12:976-83.
1355. Nelson BP, Nalesnik MA, Bahler DW, et al. Epstein-Barr virus-negative post-transplant lymphoproliferative disorders: a distinct entity? *Am J Surg Pathol* 2000;24:375-85.
1356. Lauro A, Arpinati M, Pinna AD. Managing the challenge of PTLD in liver and bowel transplant recipients. *Br J Haematol* 2015;169:157-72.
1357. Manez R, Breinig MC, Linden P, et al. Posttransplant lymphoproliferative disease in primary Epstein-Barr virus infection after liver transplantation: the role of cytomegalovirus disease. *J Infect Dis* 1997;176:1462-7.
1358. Kim JM, Lee SK, Kim SJ, et al. Risk factors for posttransplant lymphoproliferative disorder in pediatric liver transplant recipients with cytomegalovirus antigenemia. *Transplant Proc* 2010;42:895-9.
1359. Huang JG, Tan MYQ, Quak SH, et al. Risk factors and clinical outcomes of pediatric liver transplant recipients with post-transplant lymphoproliferative disease in a multi-ethnic Asian cohort. *Transpl Infect Dis* 2018;20.
1360. Allen UD, Preiksaitis JK, Practice ASTIDCo. Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019;33:e13652.
1361. Green M, Soltys K, Rowe DT, et al. Chronic high Epstein-Barr viral load carriage in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2009;13:319-23.
1362. Dierickx D, Habermann TM. Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorders in Adults. *N Engl J Med* 2018;378:549-562.
1363. AlDabbagh MA, Gitman MR, Kumar D, et al. The Role of Antiviral Prophylaxis for the Prevention of Epstein-Barr Virus-Associated Posttransplant Lymphoproliferative Disease in Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review. *Am J Transplant* 2017;17:770-781.
1364. Kim W, Kim S, Oh J, et al. Incidence and risk factors for herpes zoster after adult liver transplantation. *Ann Surg Treat Res* 2019;96:95-99.
1365. Herrero JI, Quiroga J, Sangro B, et al. Herpes zoster after liver transplantation: incidence, risk factors, and complications. *Liver Transpl* 2004;10:1140-3.
1366. Kusne S, Schwartz M, Breinig MK, et al. Herpes simplex virus hepatitis after solid organ transplantation in adults. *J Infect Dis* 1991;163:1001-7.
1367. Singh N, Dummer JS, Kusne S, et al. Infections with cytomegalovirus and other herpesviruses in 121 liver transplant recipients: transmission by donated organ and the effect of OKT3 antibodies. *J Infect Dis* 1988;158:124-31.
1368. Lee DH, Zuckerman RA, Practice ASTIDCo. Herpes simplex virus infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019;33:e13526.
1369. Cote-Daigneault J, Carrier FM, Toledano K, et al. Herpes simplex hepatitis after liver transplantation: case report and literature review. *Transpl Infect Dis* 2014;16:130-4.
1370. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology* 2011;140:1481-9.

1371. Barnaud E, Rogee S, Garry P, et al. Thermal inactivation of infectious hepatitis E virus in experimentally contaminated food. *Appl Environ Microbiol* 2012;78:5153-9.
1372. Westholter D, Hiller J, Denzer U, et al. HEV-positive blood donations represent a relevant infection risk for immunosuppressed recipients. *J Hepatol* 2018;69:36-42.
1373. Schlosser B, Stein A, Neuhaus R, et al. Liver transplant from a donor with occult HEV infection induced chronic hepatitis and cirrhosis in the recipient. *J Hepatol* 2012;56:500-2.
1374. Kamar N, Abravanel F, Selves J, et al. Influence of immunosuppressive therapy on the natural history of genotype 3 hepatitis-E virus infection after organ transplantation. *Transplantation* 2010;89:353-60.
1375. Pischke S, Suneetha PV, Baechlein C, et al. Hepatitis E virus infection as a cause of graft hepatitis in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2010;16:74-82.
1376. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol* 2018;68:1256-1271.
1377. Norder H, Karlsson M, Mellgren A, et al. Diagnostic Performance of Five Assays for Anti-Hepatitis E Virus IgG and IgM in a Large Cohort Study. *J Clin Microbiol* 2016;54:549-55.
1378. Kamar N, Rostaing L, Legrand-Abravanel F, et al. How should hepatitis E virus infection be defined in organ-transplant recipients? *Am J Transplant* 2013;13:1935-6.
1379. Meisner S, Polywka S, Memmler M, et al. Definition of chronic hepatitis E after liver transplant conforms to convention. *Am J Transplant* 2015;15:3011-2.
1380. Wang Y, Zhou X, Debing Y, et al. Calcineurin inhibitors stimulate and mycophenolic acid inhibits replication of hepatitis E virus. *Gastroenterology* 2014;146:1775-83.
1381. Pischke S, Stiefel P, Franz B, et al. Chronic hepatitis e in heart transplant recipients. *Am J Transplant* 2012;12:3128-33.
1382. Mallet V, Nicand E, Sultanik P, et al. Brief communication: case reports of ribavirin treatment for chronic hepatitis E. *Ann Intern Med* 2010;153:85-9.
1383. Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, et al. Ribavirin therapy inhibits viral replication on patients with chronic hepatitis e virus infection. *Gastroenterology* 2010;139:1612-8.
1384. Pischke S, Hardtke S, Bode U, et al. Ribavirin treatment of acute and chronic hepatitis E: a single-centre experience. *Liver Int* 2013;33:722-6.
1385. Kamar N, Izopet J, Tripon S, et al. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. *N Engl J Med* 2014;370:1111-20.
1386. Lhomme S, DebRoy S, Kamar N, et al. Plasma Hepatitis E Virus Kinetics in Solid Organ Transplant Patients Receiving Ribavirin. *Viruses* 2019;11.
1387. Kamar N, Lhomme S, Abravanel F, et al. An Early Viral Response Predicts the Virological Response to Ribavirin in Hepatitis E Virus Organ Transplant Patients. *Transplantation* 2015;99:2124-31.
1388. Kamar N, Izopet J, Pavio N, et al. Hepatitis E virus infection. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17086.
1389. Cornberg M, Pischke S, Muller T, et al. Sofosbuvir monotherapy fails to achieve HEV RNA elimination in patients with chronic hepatitis E - The HepNet SofE pilot study. *J Hepatol* 2020;73:696-699.
1390. Peron JM, Dalton H, Izopet J, et al. Acute autochthonous hepatitis E in western patients with underlying chronic liver disease: a role for ribavirin? *J Hepatol* 2011;54:1323-4; author reply 1324-5.
1391. Peron JM, Abravanel F, Guillaume M, et al. Treatment of autochthonous acute hepatitis E with short-term ribavirin: a multicenter retrospective study. *Liver Int* 2016;36:328-33.
1392. Sester M, van Leth F, Bruchfeld J, et al. Risk assessment of tuberculosis in immunocompromised patients. A TBNET study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:1168-76.
1393. Yehia BR, Blumberg EA. Mycobacterium tuberculosis infection in liver transplantation. *Liver Transpl* 2010;16:1129-35.
1394. Schaberg T, Bauer T, Brinkmann F, et al. [Tuberculosis Guideline for Adults - Guideline for Diagnosis and Treatment of Tuberculosis including LTBI Testing and Treatment of the German Central Committee (DZK) and the German Respiratory Society (DGP)]. *Pneumologie* 2017;71:325-397.
1395. Mack U, Migliori GB, Sester M, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2009;33:956-73.
1396. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, et al. Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults. *N Engl J Med* 2018;379:440-453.
1397. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:847-50.

1398. Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, et al. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;1999:CD001363.
1399. Sester M, van Crevel R, Leth F, et al. Numbers needed to treat to prevent tuberculosis. *Eur Respir J* 2015;46:1836-8.
1400. Martin SI, Fishman JA, Practice ASTIDCo. Pneumocystis pneumonia in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13 Suppl 4:272-9.
1401. Andreasen PB, Rezahosseini O, Moller DL, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in liver transplant recipients in an era of routine prophylaxis. *Immun Inflamm Dis* 2022;10:93-100.
1402. Fortea JI, Cuadrado A, Puente A, et al. Is Routine Prophylaxis Against Pneumocystis jirovecii Needed in Liver Transplantation? A Retrospective Single-Centre Experience and Current Prophylaxis Strategies in Spain. *J Clin Med* 2020;9.
1403. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58:309-18.
1404. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work G. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9 Suppl 3:S1-155.
1405. Laws HJ, Baumann U, Bogdan C, et al. [Not Available]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2020;63:588-644.
1406. STIKO. Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert-Koch-Institut. *Epid Bull* 2019;34:313-364.
1407. Niehues T, Bogdan C, Hecht J, et al. [Not Available]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2017;60:674-684.
1408. STIKO. Hinweise zu Impfungen für Patienten mit Immundefizienz. *Epid Bull* 2005;39:353-364.
1409. Dendle C, Stuart RL, Mulley WR, et al. Pneumococcal vaccination in adult solid organ transplant recipients: A review of current evidence. *Vaccine* 2018;36:6253-6261.
1410. Cornberg M, Protzer U, Petersen J, et al. [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection - the German guideline]. *Z Gastroenterol* 2011;49:871-930.
1411. Greenwood KP, Hafiz R, Ware RS, et al. A systematic review of human-to-human transmission of measles vaccine virus. *Vaccine* 2016;34:2531-6.
1412. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:59-67.
1413. Madeleine MM, Finch JL, Lynch CF, et al. HPV-related cancers after solid organ transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2013;13:3202-9.
1414. Nadhan KS, Larijani M, Abbott J, et al. Prevalence and Types of Genital Lesions in Organ Transplant Recipients. *JAMA Dermatol* 2018;154:323-329.
1415. Vinkenes E, Nielsen MA, Blaakaer J. Is there evidence for efficacy of human papillomavirus vaccination in solid organ transplant recipients? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X* 2019;4:100015.
1416. Ehl S, Bogdan C, Niehues T, et al. [Not Available]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2018;61:1034-1051.
1417. Cundy TF, O'Grady JG, Williams R. Recovery of menstruation and pregnancy after liver transplantation. *Gut* 1990;31:337-8.
1418. Jabiry-Zieniewicz Z, Kaminski P, Bobrowska K, et al. Menstrual function in female liver transplant recipients of reproductive age. *Transplant Proc* 2009;41:1735-9.
1419. Paulen ME, Folger SG, Curtis KM, et al. Contraceptive use among solid organ transplant patients: a systematic review. *Contraception* 2010;82:102-12.
1420. Kamarajah SK, Arntz K, Bundred J, et al. Outcomes of Pregnancy in Recipients of Liver Transplants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:1398-1404 e1.
1421. Prodromidou A, Kostakis ID, Machairas N, et al. Pregnancy Outcomes After Liver Transplantation: A Systematic Review. *Transplant Proc* 2019;51:446-449.
1422. Zullo F, Saccone G, Donnarumma L, et al. Pregnancy after liver transplantation: a case series and review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021;34:3269-3276.
1423. Coscia LA, Armenti DP, King RW, et al. Update on the Teratogenicity of Maternal Mycophenolate Mofetil. *J Pediatr Genet* 2015;4:42-55.
1424. Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, et al. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation* 2006;82:1698-702.
1425. Parhar KS, Gibson PS, Coffin CS. Pregnancy following liver transplantation: review of outcomes and recommendations for management. *Can J Gastroenterol* 2012;26:621-6.

1426. Mouyis M, Flint JD, Giles IP. Safety of anti-rheumatic drugs in men trying to conceive: A systematic review and analysis of published evidence. *Semin Arthritis Rheum* 2019;48:911-920.
1427. Midtvedt K, Bergan S, Reisaeter AV, et al. Exposure to Mycophenolate and Fatherhood. *Transplantation* 2017;101:e214-e217.
1428. Armenti VT, Herrine SK, Radomski JS, et al. Pregnancy after liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6:671-85.
1429. Armenti VT, Constantinescu S, Moritz MJ, et al. Pregnancy after transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2008;22:223-40.
1430. Ilyas JA, O'Mahony CA, Vierling JM. Liver transplantation in autoimmune liver diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25:765-82.
1431. Visseren T, Darwish Murad S. Recurrence of primary sclerosing cholangitis, primary biliary cholangitis and auto-immune hepatitis after liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017;31:187-198.
1432. Montano-Loza AJ, Bhanji RA, Wasilenko S, et al. Systematic review: recurrent autoimmune liver diseases after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:485-500.
1433. Hildebrand T, Pannicke N, Dechene A, et al. Biliary strictures and recurrence after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: A retrospective multicenter analysis. *Liver Transpl* 2016;22:42-52.
1434. Manns MP, Bahr MJ. Recurrent autoimmune hepatitis after liver transplantation-when non-self becomes self. *Hepatology* 2000;32:868-70.
1435. Benseler V, McCaughan GW, Schlitt HJ, et al. The liver: a special case in transplantation tolerance. *Semin Liver Dis* 2007;27:194-213.
1436. Duclos-Vallee JC, Sebagh M, Rifai K, et al. A 10 year follow up study of patients transplanted for autoimmune hepatitis: histological recurrence precedes clinical and biochemical recurrence. *Gut* 2003;52:893-7.
1437. Ayata G, Gordon FD, Lewis WD, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis: a long-term pathologic study. *Hepatology* 2000;32:185-92.
1438. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015;63:971-1004.
1439. Bosch A, Dumortier J, Maucort-Boulch D, et al. Preventive administration of UDCA after liver transplantation for primary biliary cirrhosis is associated with a lower risk of disease recurrence. *J Hepatol* 2015;63:1449-58.
1440. Liermann Garcia RF, Evangelista Garcia C, McMaster P, et al. Transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 400 patients in a single center. *Hepatology* 2001;33:22-7.
1441. Charatcharoenwitthaya P, Pimentel S, Talwalkar JA, et al. Long-term survival and impact of ursodeoxycholic acid treatment for recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13:1236-45.
1442. Kowdley KV, Luketic V, Chapman R, et al. A randomized trial of obeticholic acid monotherapy in patients with primary biliary cholangitis. *Hepatology* 2018;67:1890-1902.
1443. Honda A, Ikegami T, Nakamuta M, et al. Anticholestatic effects of bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis treated with ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2013;57:1931-41.
1444. Hosonuma K, Sato K, Yamazaki Y, et al. A prospective randomized controlled study of long-term combination therapy using ursodeoxycholic acid and bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis and dyslipidemia. *Am J Gastroenterol* 2015;110:423-31.
1445. Corpechot C, Chazouilleres O, Rousseau A, et al. A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* 2018;378:2171-2181.
1446. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:691-5.
1447. Karlsen TH, Boberg KM. Update on primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2013;59:571-82.
1448. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237-67.
1449. Sabino J, Vieira-Silva S, Machiels K, et al. Primary sclerosing cholangitis is characterised by intestinal dysbiosis independent from IBD. *Gut* 2016;65:1681-9.
1450. Alabraba E, Nightingale P, Gunson B, et al. A re-evaluation of the risk factors for the recurrence of primary sclerosing cholangitis in liver allografts. *Liver Transpl* 2009;15:330-40.
1451. Ravikumar R, Tsochatzis E, Jose S, et al. Risk factors for recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *J Hepatol* 2015;63:1139-46.

1452. Lindstrom L, Jorgensen KK, Boberg KM, et al. Risk factors and prognosis for recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation: a Nordic Multicentre Study. *Scand J Gastroenterol* 2018;53:297-304.
1453. Buchholz BM, Lykoudis PM, Ravikumar R, et al. Role of colectomy in preventing recurrent primary sclerosing cholangitis in liver transplant recipients. *World J Gastroenterol* 2018;24:3171-3180.
1454. Rodriguez-Peralvarez M, Tsochatzis E, Naveas MC, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013;59:1193-9.
1455. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Bresson-Hadni S, et al. Role of immunosuppression and tumor differentiation in predicting recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a multicenter study of 412 patients. *World J Gastroenterol* 2006;12:7319-25.
1456. Tan PS, Muthiah MD, Koh T, et al. Asian Liver Transplant Network Clinical Guidelines on Immunosuppression in Liver Transplantation. *Transplantation* 2019;103:470-480.
1457. Duvoux C, Toso C. mTOR inhibitor therapy: Does it prevent HCC recurrence after liver transplantation? *Transplant Rev (Orlando)* 2015;29:168-74.
1458. Zezos P, Renner EL. Liver transplantation and non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014;20:15532-8.
1459. Heuer M, Kaiser GM, Kahraman A, et al. Liver transplantation in nonalcoholic steatohepatitis is associated with high mortality and post-transplant complications: a single-center experience. *Digestion* 2012;86:107-13.
1460. Patil DT, Yerian LM. Evolution of nonalcoholic fatty liver disease recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2012;18:1147-53.
1461. Younossi ZM, Marchesini G, Pinto-Cortez H, et al. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. *Transplantation* 2019;103:22-27.
1462. Malik SM, deVera ME, Fontes P, et al. Outcome after liver transplantation for NASH cirrhosis. *Am J Transplant* 2009;9:782-93.
1463. Bhagat V, Mindikoglu AL, Nudo CG, et al. Outcomes of liver transplantation in patients with cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis versus patients with cirrhosis due to alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2009;15:1814-20.
1464. Bhati C, Idowu MO, Sanyal AJ, et al. Long-term Outcomes in Patients Undergoing Liver Transplantation for Nonalcoholic Steatohepatitis-Related Cirrhosis. *Transplantation* 2017;101:1867-1874.
1465. Yilmaz VT, Kocak H, Dinckan A, et al. New-Onset Diabetes Mellitus Associated with Sirolimus Use in Renal Transplant Recipients. *Eurasian J Med* 2015;47:213-5.
1466. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328-357.
1467. Roeb E, Canbay A, Bantel H, et al. [Not Available]. *Z Gastroenterol* 2022;60:1346-1421.
1468. Veitsman E, Pras E, Pappo O, et al. Hepatic Iron Overload following Liver Transplantation from a C282Y/H63D Compound Heterozygous Donor. *Case Reports Hepatol* 2018;2018:4298649.
1469. Kowdley KV, Brandhagen DJ, Gish RG, et al. Survival after liver transplantation in patients with hepatic iron overload: the national hemochromatosis transplant registry. *Gastroenterology* 2005;129:494-503.
1470. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, et al. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54:328-43.
1471. Brandhagen DJ, Alvarez W, Therneau TM, et al. Iron overload in cirrhosis-HFE genotypes and outcome after liver transplantation. *Hepatology* 2000;31:456-60.
1472. Crawford DH, Fletcher LM, Hubscher SG, et al. Patient and graft survival after liver transplantation for hereditary hemochromatosis: Implications for pathogenesis. *Hepatology* 2004;39:1655-62.
1473. de Sousa M, Porto G. The immunological system in hemochromatosis. *J Hepatol* 1998;28 Suppl 1:1-7.
1474. Yu L, Ioannou GN. Survival of liver transplant recipients with hemochromatosis in the United States. *Gastroenterology* 2007;133:489-95.
1475. Schilsky ML. Liver transplantation for Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2014;1315:45-9.
1476. A A, E T-P, ML S. Liver transplantation for Wilson disease - Handbook of clinical neurology, 2017.

1477. Cheng F, Li GQ, Zhang F, et al. Outcomes of living-related liver transplantation for Wilson's disease: a single-center experience in China. *Transplantation* 2009;87:751-7.
1478. Guillaud O, Dumortier J, Sobesky R, et al. Long term results of liver transplantation for Wilson's disease: experience in France. *J Hepatol* 2014;60:579-89.
1479. Laurencin C, Brunet AS, Dumortier J, et al. Liver Transplantation in Wilson's Disease with Neurological Impairment: Evaluation in 4 Patients. *Eur Neurol* 2017;77:5-15.
1480. Marin C, Robles R, Parrilla G, et al. Liver transplantation in Wilson's disease: are its indications established? *Transplant Proc* 2007;39:2300-1.
1481. Schumacher G, Platz KP, Mueller AR, et al. Liver transplantation in neurologic Wilson's disease. *Transplant Proc* 2001;33:1518-9.
1482. Yagci MA, Tardu A, Karagul S, et al. Influence of Liver Transplantation on Neuropsychiatric Manifestations of Wilson Disease. *Transplant Proc* 2015;47:1469-73.
1483. Lucey MR. Liver transplantation in patients with alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2011;17:751-9.
1484. (DGPPN). DGfPPPuN, (DG-SUCHT). DGfSuSeV. Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/076-001.html>, 2020.
1485. Kodali S, Kaif M, Tariq R, et al. Alcohol Relapse After Liver Transplantation for Alcoholic Cirrhosis-Impact on Liver Graft and Patient Survival: A Meta-analysis. *Alcohol Alcohol* 2018;53:166-172.
1486. Marot A, Dubois M, Trepo E, et al. Liver transplantation for alcoholic hepatitis: A systematic review with meta-analysis. *PLoS One* 2018;13:e0190823.
1487. Dew MA, DiMartini AF, Steel J, et al. Meta-analysis of risk for relapse to substance use after transplantation of the liver or other solid organs. *Liver Transpl* 2008;14:159-72.
1488. Faure S, Herrero A, Jung B, et al. Excessive alcohol consumption after liver transplantation impacts on long-term survival, whatever the primary indication. *J Hepatol* 2012;57:306-12.
1489. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ, et al. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010;51:307-28.
1490. Vaillant GE. A 60-year follow-up of alcoholic men. *Addiction* 2003;98:1043-51.
1491. Staufer K, Andresen H, Vettorazzi E, et al. Urinary ethyl glucuronide as a novel screening tool in patients pre- and post-liver transplantation improves detection of alcohol consumption. *Hepatology* 2011;54:1640-9.
1492. Grottenthaler JM, Konzelmann A, Stiegler A, et al. Significance and clinical impact of routinely tested urinary ethyl glucuronide after liver transplantation - development of a risk score. *Transpl Int* 2021;34:2257-2265.
1493. Burra P, Senzolo M, Adam R, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: a study from the ELTR (European Liver Transplant Registry). *Am J Transplant* 2010;10:138-48.
1494. Rowe IA, Webb K, Gunson BK, et al. The impact of disease recurrence on graft survival following liver transplantation: a single centre experience. *Transpl Int* 2008;21:459-65.
1495. Pfitzmann R, Schwenzer J, Rayes N, et al. Long-term survival and predictors of relapse after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2007;13:197-205.
1496. Lucey MR, Schaubel DE, Guidinger MK, et al. Effect of alcoholic liver disease and hepatitis C infection on waiting list and posttransplant mortality and transplant survival benefit. *Hepatology* 2009;50:400-6.
1497. Westbrook RH, Lea NC, Mohamedali AM, et al. Prevalence and clinical outcomes of the 46/1 haplotype, Janus kinase 2 mutations, and ten-eleven translocation 2 mutations in Budd-Chiari syndrome and their impact on thrombotic complications post liver transplantation. *Liver Transpl* 2012;18:819-27.
1498. Janssen HL, Garcia-Pagan JC, Valla DC. The Budd-Chiari syndrome. *N Engl J Med* 2004;350:1906-8; author reply 1906-8.
1499. Hidaka M, Eguchi S. Budd-Chiari syndrome: Focus on surgical treatment. *Hepatol Res* 2017;47:142-148.
1500. Parekh J, Matei VM, Canas-Coto A, et al. Budd-chiari syndrome causing acute liver failure: A multicenter case series. *Liver Transpl* 2017;23:135-142.
1501. Mentha G, Giostra E, Majno PE, et al. Liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: A European study on 248 patients from 51 centres. *J Hepatol* 2006;44:520-8.
1502. De Gottardi A, Trebicka J, Klinger C, et al. Antithrombotic treatment with direct-acting oral anticoagulants in patients with splanchnic vein thrombosis and cirrhosis. *Liver Int* 2017;37:694-699.

1503. Segev DL, Nguyen GC, Locke JE, et al. Twenty years of liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: a national registry analysis. *Liver Transpl* 2007;13:1285-94.
1504. Ulrich F, Pratschke J, Neumann U, et al. Eighteen years of liver transplantation experience in patients with advanced Budd-Chiari syndrome. *Liver Transpl* 2008;14:144-50.
1505. Wen H, Vuitton L, Tuxun T, et al. Echinococcosis: Advances in the 21st Century. *Clin Microbiol Rev* 2019;32.
1506. Robert-Koch-Institut. Echinokokkose - RKI Ratgeber. [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Echinokokkose.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Echinokokkose.html), 2005.
1507. Shen S, Kong J, Qiu Y, et al. Ex vivo liver resection and autotransplantation versus allotransplantation for end-stage hepatic alveolar echinococcosis. *Int J Infect Dis* 2019;79:87-93.
1508. Bresson-Hadni S, Koch S, Miguet JP, et al. Indications and results of liver transplantation for Echinococcus alveolar infection: an overview. *Langenbecks Arch Surg* 2003;388:231-8.
1509. Adam R, Karam V, Cailliez V, et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) - 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int* 2018;31:1293-1317.
1510. Berumen J, Hemming A. Liver Retransplantation: How Much Is Too Much? *Clin Liver Dis* 2017;21:435-447.
1511. Capelli R, Allard MA, Ciaccio O, et al. Late hepatic artery thrombosis after liver transplantation: which strategy? A single-center retrospective study. *Transpl Int* 2019;32:473-480.
1512. Pfitzmann R, Benschmidt B, Langrehr JM, et al. Trends and experiences in liver retransplantation over 15 years. *Liver Transpl* 2007;13:248-57.
1513. Kim H, Lee KW, Yi NJ, et al. Outcome and technical aspects of liver retransplantation: analysis of 25-year experience in a single major center. *Transplant Proc* 2015;47:727-9.
1514. Oh SY, Jang EJ, Kim GH, et al. Association between hospital liver transplantation volume and mortality after liver re-transplantation. *PLoS One* 2021;16:e0255655.
1515. O'Leary JG, Demetris AJ, Friedman LS, et al. The role of donor-specific HLA alloantibodies in liver transplantation. *Am J Transplant* 2014;14:779-87.
1516. Goh A, Scalapogna M, De Feo T, et al. Human leukocyte antigen crossmatch testing is important for liver retransplantation. *Liver Transpl* 2010;16:308-13.
1517. Xu Q, Shrum B, Leckie S, et al. The impact of alloantibodies directed against the second donor on long-term outcomes of repeat liver transplantation. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2019;8:246-252.
1518. Croome KP, Mathur AK, Pungpapong S, et al. Equivalent Outcomes With Retransplantation and Primary Liver Transplantation in the Direct-acting Antiviral Era. *Transplantation* 2019;103:1168-1174.
1519. Henson JB, Patel YA, King LY, et al. Outcomes of liver retransplantation in patients with primary sclerosing cholangitis. *Liver Transpl* 2017;23:769-780.
1520. Thuluvath AJ, Chen PH, Thuluvath PJ, et al. Poor Survival After Retransplantation in NASH Cirrhosis. *Transplantation* 2019;103:101-108.
1521. Singh N, Pruett TL, Houston S, et al. Invasive aspergillosis in the recipients of liver retransplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1205-9.
1522. Rosenhagen M, Feldhues R, Schmidt J, et al. A risk profile for invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *Infection* 2009;37:313-9.
1523. Ahn CS, Hwang S, Kim KH, et al. Long-term outcome of living donor liver transplantation for patients with alcoholic liver disease. *Transplant Proc* 2014;46:761-6.
1524. Cuomo O, Ragozzino A, Iovine L, et al. Living donor liver transplantation: early single-center experience. *Transplant Proc* 2006;38:1101-5.
1525. Detry O, Roover A, Delwaide J, et al. Living related liver transplantation in adults: first year experience at the University of Liège. *Acta chirurgica Belgica* 2004;104:166-71.
1526. Gordon FD, Goldberg DS, Goodrich NP, et al. Recurrent primary sclerosing cholangitis in the Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation Cohort Study: Comparison of risk factors between living and deceased donor recipients. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2016;22:1214-1222.
1527. H V, R T, I C, et al. Hepatitis C infection-related liver disease: patterns of recurrence and outcome in cadaveric and living-donor liver transplantation in adults. *Transplantation* 2004;77:210-214.
1528. Hashikura Y, Kawasaki S, Terada M, et al. Long-term results of living-related donor liver graft transplantation: a single-center analysis of 110 transplants. *Transplantation* 2001;72:95-9.



1529. Kashyap R, Mantry P, Sharma R, et al. Comparative analysis of outcomes in living and deceased donor liver transplants for primary sclerosing cholangitis. *J Gastrointest Surg* 2009;13:1480-6.
1530. Kashyap R, Safadjou S, Chen R, et al. Living donor and deceased donor liver transplantation for autoimmune and cholestatic liver diseases--an analysis of the UNOS database. *J Gastrointest Surg* 2010;14:1362-9.
1531. Laeeq SM, Hanif FM, Luck NH, et al. Living-Donor Liver Transplant Follow-Up: A Single-Center Experience. *Exp Clin Transplant* 2017;15:254-257.
1532. Moon D-B, Lee S-G, Hwang S. More than 300 consecutive living donor liver transplants a year at a single center. *Transpl Proc* 45:1942–1947, 2013.
1533. Polido WT, Jr., Lee KH, Tay KH, et al. Adult living donor liver transplantation in Singapore: the Asian centre for liver diseases and transplantation experience. *Ann Acad Med Singap* 2007;36:623-30.
1534. Takada Y, Uemoto S. Living donor liver transplantation for hepatitis C. *Surgery today* 2013;43:709–714.
1535. Tamura S, Sugawara Y, Kaneko J, et al. Recurrence of cholestatic liver disease after living donor liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2008;14:5105-9.
1536. Tsukada K, Sugawara Y, Kaneko J, et al. Living donor liver transplantations in HIV- and hepatitis C virus-coinfected hemophiliacs: experience in a single center. *Transplantation* 2011;91:1261-4.
1537. Morioka D, Takada Y, Kasahara M, et al. Living donor liver transplantation for noncirrhotic inheritable metabolic liver diseases: impact of the use of heterozygous donors. *Transplantation* 2005;80:623-8.
1538. Gondolesi G, Munoz L, Matsumoto C, et al. Hepatocellular carcinoma: a prime indication for living donor liver transplantation. *J Gastrointest Surg* 2002;6:102-7.
1539. Hirohashi K, Yamamoto T, Shuto T, et al. Multifocal hepatocellular carcinoma in patients undergoing living-related liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1617-20.
1540. Qin JM, Takada Y, Uemoto S, et al. Present status and recent advances in living donor liver transplantation for malignant hepatic tumors. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008;7:126-34.
1541. Lee S-G, Moon D-B. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Recent results cancer res*, 2013:165–179.
1542. Chu KK, Wong KH, Chok KS. Expanding Indications for Liver Transplant: Tumor and Patient Factors. *Gut Liver* 2021;15:19-30.
1543. Erim Y, Beckmann M, Kroencke S, et al. Psychological strain in urgent indications for living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13:886-95.
1544. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012;120:c179-84.
1545. Kim WR, Lake JR, Smith JM, et al. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant* 2018;18 Suppl 1:172-253.
1546. Lo CM. Complications and long-term outcome of living liver donors: a survey of 1,508 cases in five Asian centers. *Transplantation* 2003;75:S12-5.
1547. Ryu S, Yoon SC, Hong KE, et al. Psychosocial Issues Related to Donor's Decision-Making in Living Donor Liver Transplantation. *Ann Transplant* 2019;24:576-583.
1548. Beavers KL, Sandler RS, Shrestha R. Donor morbidity associated with right lobectomy for living donor liver transplantation to adult recipients: a systematic review. *Liver Transpl* 2002;8:110-7.
1549. Broering DC, Wilms C, Bok P, et al. Evolution of donor morbidity in living related liver transplantation: a single-center analysis of 165 cases. *Ann Surg* 2004;240:1013-24; discussions 1024-6.
1550. Cheah YL, Simpson MA, Pomposelli JJ, et al. Incidence of death and potentially life-threatening near-miss events in living donor hepatic lobectomy: a world-wide survey. *Liver Transpl* 2013;19:499-506.
1551. Iida T, Ogura Y, Oike F, et al. Surgery-related morbidity in living donors for liver transplantation. *Transplantation* 2010;89:1276-82.
1552. Pamecha V, Mahansaria SS, Bharathy KG, et al. Selection and outcome of the potential live liver donor. *Hepatol Int* 2016;10:657-64.
1553. Renz JF, Roberts JP. Long-term complications of living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6:S73-6.
1554. Wakade VA, Mathur SK. Donor safety in live-related liver transplantation. *Indian J Surg* 2012;74:118-26.

1555. Hashikura Y, Ichida T, Umeshita K, et al. Donor complications associated with living donor liver transplantation in Japan. *Transplantation* 2009;88:110-4.
1556. Elshoubary M, Shehta A, Salah T, et al. Predictive Factors of Liver Dysfunction After Right Hemihepatectomy for Adult Living Donor Liver Transplantation. *Transplant Proc* 2018;50:1114-1122.
1557. Kousoulas L, Emmanouilidis N, Klempnauer J, et al. Living-donor liver transplantation: impact on donor's health-related quality of life. *Transplant Proc* 2011;43:3584-7.
1558. Dew MA, Butt Z, Humar A, et al. Long-Term Medical and Psychosocial Outcomes in Living Liver Donors. *Am J Transplant* 2017;17:880-892.
1559. Erim Y, Beckmann M, Valentin-Gamazo C, et al. Quality of life and psychiatric complications after adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1782-90.
1560. Gordon EJ. Informed consent for living donation: a review of key empirical studies, ethical challenges and future research. *Am J Transplant* 2012;12:2273-80.
1561. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS. KDIGO clinical practice guideline on the evaluation and care of living kidney donors. *Transplantation* 2017;101:S1–S109.
1562. Brandhagen D, Fidler J, Rosen C. Evaluation of the donor liver for living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:S16-28.
1563. Donovan RJ, Choi C, Ali A, et al. Perioperative Cardiovascular Evaluation for Orthotopic Liver Transplantation. *Dig Dis Sci* 2017;62:26-34.
1564. Kamei H, Onishi Y, Kurata N, et al. Donor Selection and Prophylactic Strategy for Venous Thromboembolic Events in Living Donors of Liver Transplantation Based on Results of Thrombophilia Screening Tests. *Ann Transplant* 2017;22:409-416.
1565. Leelaudomlipi S, Sugawara Y, Kaneko J, et al. Volumetric analysis of liver segments in 155 living donors. *Liver Transpl* 2002;8:612-4.
1566. Miller CM, Quintini C, Dhawan A, et al. The International Liver Transplantation Society Living Donor Liver Transplant Recipient Guideline. *Transplantation* 2017;101:938-944.
1567. Mokry T, Bellemann N, Muller D, et al. Accuracy of estimation of graft size for living-related liver transplantation: first results of a semi-automated interactive software for CT-volumetry. *PLoS One* 2014;9:e110201.
1568. Nugroho A, Kim OK, Lee KW, et al. Evaluation of donor workups and exclusions in a single-center experience of living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2017;23:614-624.
1569. Oeda S, Takahashi H, Imajo K, et al. Accuracy of liver stiffness measurement and controlled attenuation parameter using FibroScan((R)) M/XL probes to diagnose liver fibrosis and steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a multicenter prospective study. *J Gastroenterol* 2020;55:428-440.
1570. Ogawa H, Fujimoto Y, Yamamoto K, et al. Donor screening algorithm for exclusion of thrombophilia during evaluation of living donor liver transplantation. *Clin Transplant* 2011;25:277-82.
1571. Park J, Lee J, Kwon A, et al. The 2016 ASE/EACVI recommendations may be able to more accurately identify patients at risk for diastolic dysfunction in living donor liver transplantation. *PLoS One* 2019;14:e0215603.
1572. Ryan CK, Johnson LA, Germin BI, et al. One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:1114-22.
1573. Sauer P, Schemmer P, Uhl W, et al. Living-donor liver transplantation: evaluation of donor and recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19 Suppl 4:iv11-5.
1574. Schroeder T, Radtke A, Kuehl H, et al. Evaluation of living liver donors with an all-inclusive 3D multi-detector row CT protocol. *Radiology* 2006;238:900-10.
1575. Staufer K, Halilbasic E, Spindelboeck W, et al. Evaluation and comparison of six noninvasive tests for prediction of significant or advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *United European Gastroenterol J* 2019;7:1113-1123.
1576. Sterneck M, Nischwitz U, Burdelski M, et al. Auswahl der Lebendspender für die Lebersegmenttransplantation bei Kindern. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946) 2008;121:189–194.
1577. Trotter JF. Selection of donors for living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:S2-7.
1578. VanWagner LB, Harinstein ME, Runo JR, et al. Multidisciplinary approach to cardiac and pulmonary vascular disease risk assessment in liver transplantation: An evaluation of the evidence and consensus recommendations. *Am J Transplant* 2018;18:30-42.
1579. Yeh BM, Breiman RS, Taouli B, et al. Biliary tract depiction in living potential liver donors: comparison of conventional MR, mangafodipir trisodium-enhanced excretory MR, and multi-detector row CT cholangiography--initial experience. *Radiology* 2004;230:645-51.

1580. Yoshida A, Okuda K, Sakai H, et al. 3D anatomical variations of hepatic vasculature and bile duct for right lateral sector of liver with special reference to transplantation. *Kurume Med J* 2008;55:43-53.
1581. Force USPST, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Screening for Skin Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2016;316:429-35.
1582. Butt Z, DiMartini AF, Liu Q, et al. Fatigue, Pain, and Other Physical Symptoms of Living Liver Donors in the Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation Cohort Study. *Liver Transpl* 2018;24:1221-1232.
1583. Dew MA, Butt Z, Liu Q, et al. Prevalence and Predictors of Patient-Reported Long-term Mental and Physical Health After Donation in the Adult-to-Adult Living-Donor Liver Transplantation Cohort Study. *Transplantation* 2018;102:105-118.
1584. Chandran B, Bharathan VK, Shaji Mathew J, et al. Quality of life of liver donors following donor hepatectomy. *Indian J Gastroenterol* 2017;36:92-98.
1585. Erim Y, Beckmann M, Gerken G, et al. Psychosomatische Aspekte der Leberlebendspende. *Der Chir* 2010;81:820—825.
1586. Erim Y, Beckmann M, Valentin-Gamazo C, et al. Selection of donors for adult living-donor liver donation: results of the assessment of the first 205 donor candidates. *Psychosomatics* 2008;49:143-51.
1587. Erim Y, Malago M, Valentin-Gamazo C, et al. Guidelines for the psychosomatic evaluation of living liver donors: analysis of donor exclusion. *Transplant Proc* 2003;35:909-10.
1588. Chung HG, Sinn DH, Kang W, et al. Incidence of and Risk Factors for Alcohol Relapse After Liver Transplantation for Alcoholic Liver Disease: Comparison Between Deceased Donor and Living Donor Liver Transplantation. *J Gastrointest Surg* 2021;25:672-680.
1589. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom; Langversion 2.1.–Januar2019; AWMF-Registernummer:021/007OL. 2019.
1590. Schmiegel W, Buchberger B, Follmann M. S3-Leitlinie – Kolorektales Karzinom. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2017;55:1344–1498.
1591. Vernuccio F, Whitney SA, Ravindra K, et al. CT and MR imaging evaluation of living liver donors. *Abdom Radiol (NY)* 2021;46:17-28.
1592. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; AWMF-Registernummer: 032-045OL Langversion 4.2 – August 2019. 2019.
1593. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom - Version 2.2 2014.
1594. Rinella ME, Alonso E, Rao S, et al. Body mass index as a predictor of hepatic steatosis in living liver donors. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2001;7:409–14.
1595. Kroencke S, Nashan B, Fischer L, et al. Donor quality of life up to two years after living donor liver transplantation: a prospective study. *Transplantation* 2014;97:582-9.
1596. D LR, KM W. Selection and postoperative care of the living donor. *The Medical clinics of North America* 2016;100:599–611.
1597. Koch-Institut R. Mitteilung der Ständigen Impfkommision (STIKO) beim Robert Koch-Institut (RKI)Empfehlungen der Ständigen Impfkommision beim Robert Koch-Institut – 2019/2020. *Epidemiological bulletin* 2019;34:313–364.
1598. Shizuku M, Kamei H, Kimura H, et al. Clinical Features and Long-Term Outcomes of Living Donors of Liver Transplantation Who Developed Psychiatric Disorders. *Ann Transplant* 2020;25:e918500.
1599. Gruttadauria S, Pagano D, Petridis I, et al. Complications and Near-Miss Events After Hepatectomy for Living-Related Liver Donation: An Italian Single Center Report of One Hundred Cases. *Ann Transplant* 2016;21:596-601.
1600. Lee JG, Lee KW, Kwon CHD, et al. Donor safety in living donor liver transplantation: The Korean organ transplantation registry study. *Liver Transpl* 2017;23:999-1006.
1601. Ozbilgin M, Unek T, Egeli T, et al. Complications in Donors Using Right Liver Graft: Analysis of 280 Consecutive Cases. *Transplant Proc* 2017;49:580-586.
1602. Ozgor D, Dirican A, Ates M, et al. Donor complications among 500 living donor liver transplantations at a single center. *Transpl Proc* 2012;44:1604–1607.
1603. Shin M, Song S, Kim JM, et al. Donor morbidity including biliary complications in living-donor liver transplantation: single-center analysis of 827 cases. *Transplantation* 2012;93:942-8.
1604. Yaprak O, Dayangac M, Demirbas BT, et al. Analysis of right lobe living-liver donor complications: a single center experience. *Exp Clin Transplant* 2011;9:56-9.

1605. Brown RS, Jr., Russo MW, Lai M, et al. A survey of liver transplantation from living adult donors in the United States. *N Engl J Med* 2003;348:818-25.
1606. Durand F, Belghiti J, Troisi R, et al. Living donor liver transplantation in high-risk vs. low-risk patients: optimization using statistical models. *Liver Transpl* 2006;12:231-9.
1607. Kim SH, Lee EC, Shim JR, et al. Right lobe living donors ages 55 years old and older in liver transplantation. *Liver Transpl* 2017;23:1305-1311.
1608. Kubota T, Hata K, Sozu T, et al. Impact of Donor Age on Recipient Survival in Adult-to-Adult Living-donor Liver Transplantation. *Ann Surg* 2018;267:1126-1133.
1609. Samstein B, Smith AR, Freise CE, et al. Complications and their resolution in recipients of deceased and living donor liver transplants: Findings from the A2ALL cohort study. *Am J Transpl* 2016;16:594–602.
1610. Selzner N, Girgrah N, Lilly L. The difference in the fibrosis progression of recurrent hepatitis C after live donor liver transplantation versus deceased donor liver transplantation is attributable to the difference in donor age. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2008;14:1778–1786.
1611. Nadalin S, Malagó M, Testa G, et al. Hepar divisum”– as a rare donor complication after intraoperative mortality of the recipient of an intended living donor liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2006;12:428–434.
1612. Chok K, Chan SC, Fung JY, et al. Survival outcomes of right-lobe living donor liver transplantation for patients with high Model for End-stage Liver Disease scores. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013;12:256-62.
1613. Chok KS, Fung JY, Chan AC, et al. Comparable Short- and Long-term Outcomes in Living Donor and Deceased Donor Liver Transplantations for Patients With Model for End-stage Liver Disease Scores  $\geq 35$  in a Hepatitis-B Endemic Area. *Ann Surg* 2017;265:173-177.
1614. Fukuhara T, Ikegami T, Morita K, et al. Impact of preoperative serum sodium concentration in living donor liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:978-84.
1615. Hayashi P, Forman L, Steinberg T, et al. Model for End-Stage Liver Disease score does not predict patient or graft survival in living donor liver transplant recipients. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2003;9:737–740.
1616. Jiang L, Yan L, Tan Y, et al. Adult-to-adult right-lobe living donor liver transplantation in high model for end-stage liver disease score recipients with hepatitis B virus-related benign liver diseases. *Surgery today* 2013;43:1039–1048.
1617. Li C, Wen TF, Yan LN, et al. Risk factors for in-hospital mortality of patients with high model for end-stage liver disease scores following living donor liver transplantation. *Ann Hepatol* 2012;11:471-7.
1618. Selzner M, Kashfi A, Cattral MS, et al. Live donor liver transplantation in high MELD score recipients. *Ann Surg* 2010;251:153-7.
1619. Yi NJ, Suh KS, Lee HW, et al. Improved outcome of adult recipients with a high model for end-stage liver disease score and a small-for-size graft. *Liver Transpl* 2009;15:496-503.
1620. Goldaracena N, Echeverri J, Selzner M. Small-for-size syndrome in live donor liver transplantation-Pathways of injury and therapeutic strategies. *Clin Transplant* 2017;31.
1621. Heaton N. Small-for-size liver syndrome after auxiliary and split liver transplantation: donor selection. *Liver Transpl* 2003;9:S26-8.
1622. Kiuchi T, Kasahara M, Uryuhara K, et al. Impact of graft size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. *Transplantation* 1999;67:321-7.
1623. Tucker ON, Heaton N. The “small for size” liver syndrome. *Current opinion in critical care* 2005;11:150–5.
1624. Lan X, Zhang H, Li HY, et al. Feasibility of using marginal liver grafts in living donor liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2018;24:2441-2456.
1625. Cho JY, Suh K-S, Kwon CH, et al. Outcome of donors with a remnant liver volume of less than 35% after right hepatectomy. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2006;12:201–206.
1626. Kim SH, Kim YK, Lee SD, et al. Selection and outcomes of living donors with a remnant volume less than 30% after right hepatectomy. *Liver Tanspl* 2013;19:872–8.
1627. Olbrisch ME, Benedict SM, Haller DL, et al. Psychosocial assessment of living organ donors: clinical and ethical considerations. *Prog Transplant* 2001;11:40-9.

1628. Panocchia N, Bossola M, Silvestri P, et al. Ethical evaluation of risks related to living donor transplantation programs. *Transplant Proc* 2013;45:2601-3.
1629. Rudow DL, Swartz K, Phillips C, et al. The Psychosocial and Independent Living Donor Advocate Evaluation and Post-surgery Care of Living Donors. *J Clin Psychol Med Settings* 2015;22:136-49.
1630. Jin S, Yan L, Li B. Quality of life and psychologic distress of recipients after adult living-donor liver transplantation (LDLT)—A study from mainland china. *Transpl Proc* 2010.
1631. Takada Y, Suzukamo Y, Oike F, et al. Long-term quality of life of donors after living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2012;18:1343-52.
1632. Togashi J, Sugawara Y, Akamatsu N, et al. Quality of life after adult living donor liver transplantation: A longitudinal prospective follow-up study. *Hepato Res* 2013;43:1052-63.
1633. Togashi J, Sugawara Y, Tamura S, et al. Donor quality of life after living donor liver transplantation: a prospective study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011;18:263-7.
1634. Ali MA, Elshobari MM, Salah T, et al. Impact of donor-recipient genetic relationship on outcome of living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2017;23:43-49.
1635. Raut V, Uemoto S. Management of ABO-incompatible living-donor liver transplantation: past and present trends. *Surg Today* 2011;41:317-22.
1636. Egawa H, Teramukai S, Haga H, et al. Impact of rituximab desensitization on blood-type-incompatible adult living donor liver transplantation: a Japanese multicenter study. *Am J Transplant* 2014;14:102-14.
1637. Farges O, Kalil AN, Samuel D, et al. The use of ABO-incompatible grafts in liver transplantation: a life-saving procedure in highly selected patients. *Transplantation* 1995;59:1124-33.
1638. Goralczyk AD, Obed A, Schnitzbauer A, et al. Adult Living Donor Liver Transplantation with ABO-Incompatible Grafts: A German Single Center Experience. *J Transplant* 2009;2009:759581.
1639. Gugenheim J, Samuel D, Reynes M, et al. Liver transplantation across ABO blood group barriers. *Lancet* 1990;336:519-23.
1640. Ravn V, Dabelsteen E. Tissue distribution of histo-blood group antigens. *APMIS* 2000;108:1-28.
1641. Reding R, Veyckemans F, de Ville de Goyet J, et al. ABO-incompatible orthotopic liver allografting in urgent indications. *Surg Gynecol Obstet* 1992;174:59-64.
1642. Rydberg L. ABO-incompatibility in solid organ transplantation. *Transfus Med* 2001;11:325-42.
1643. Kozaki K, Egawa H, Kasahara M, et al. Therapeutic strategy and the role of apheresis therapy for ABO incompatible living donor liver transplantation. *Ther Apher Dial* 2005;9:285-91.
1644. Rummeler S, Bauschke A, Barthel E, et al. Current techniques for ABO-incompatible living donor liver transplantation. *World J Transplant* 2016;6:548-55.
1645. Dirican A, Baskiran A, Dogan M, et al. Evaluation of Potential Donors in Living Donor Liver Transplantation. *Transplant Proc* 2015;47:1315-8.
1646. Ho CM, Huang YM, Hu RH, et al. Revisiting donor risk over two decades of single-center experience: More attention on the impact of overweight. *Asian J Surg* 2019;42:172-179.
1647. Smith NK, Zerillo J, Kim SJ, et al. Intraoperative Cardiac Arrest During Adult Liver Transplantation: Incidence and Risk Factor Analysis From 7 Academic Centers in the United States. *Anesth Analg* 2021;132:130-139.
1648. Knaak M, Goldaracena N, Doyle A. Donor BMI >30 Is Not a Contraindication for Live Liver Donation. *Am J Transpl* 2017;17:754–760.
1649. Obed A, Bashir A, Jarrad A. First right lobe living-donor hepatectomy after sleeve gastrectomy. *BMC Surg* 2018;18:31.
1650. Chok KS, Fung JY, Dai WC, et al. Donor ductal anomaly is not a contraindication to right liver lobe donation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2019;18:343-347.
1651. Ahn CS, Lee SG, Hwang S, et al. Anatomic variation of the right hepatic artery and its reconstruction for living donor liver transplantation using right lobe graft. *Transplant Proc* 2005;37:1067-9.
1652. Baker TB, Zimmerman MA, Goodrich NP, et al. Biliary reconstructive techniques and associated anatomic variants in adult living donor liver transplantations: The adult-to-adult living donor liver transplantation cohort study experience. *Liver Transpl* 2017;23:1519-1530.
1653. Choi JW, Kim TK, Kim KW, et al. Anatomic variation in intrahepatic bile ducts: an analysis of intraoperative cholangiograms in 300 consecutive donors for living donor liver transplantation. *Korean J Radiol* 2003;4:85-90.

**Versionsnummer: 1.0**

**Erstveröffentlichung: 12/2023**

**Nächste Überprüfung geplant: 10/2028**

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online