

Diplomarbeit

**Lebertransplantationsevaluierungen, Wartelisten und
Lebertransplantationen am Transplant Center Graz
2017-2020**

eingereicht von

Nina Edtbauer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorⁱⁿ der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Vanessa Stadlbauer-Köllner
Univ. FÄ Dr. med. univ. Elisabeth Tatscher

Graz, 18.07.2022

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 18.07.2022

Nina Edtbauer eh.

Danksagungen

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen Personen, die mich während des Studiums und der Erstellung dieser Diplomarbeit unterstützt haben, bedanken.

Allen voran möchte ich mich herzlich bei meinen Eltern bedanken, die mir dieses Studium nicht nur ermöglicht haben, sondern mir auch währenddessen zu jeder Zeit mit einem guten Rat oder offenen Ohr zur Seite standen und mir damit eine außergewöhnlich große Stütze waren.

Ein großer Dank gilt auch meinen beiden Betreuerinnen Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Vanessa Stadlbauer-Köllner und Univ. FÄ Dr. med. univ. Elisabeth Tatscher für die Möglichkeit, diese Diplomarbeit auf der Abteilung Gastroenterologie und Hepatologie zu schreiben und die fortwährende und geduldige Unterstützung bei deren Erstellung.

Ebenso möchte ich mich bei all meinen Freunden und Freundinnen bedanken, die meine Studienzeit in Graz unvergesslich gemacht und mein Leben bereichert haben.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	1
Inhaltsverzeichnis.....	2
Abkürzungen und deren Erklärung	4
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	8
Zusammenfassung.....	9
Abstract.....	11
1 Einleitung.....	13
1.1 <i>Allgemeines.....</i>	13
1.2 <i>Indikationen</i>	14
1.2.1 Hepatitis B	15
1.2.2 Hepatitis C	16
1.2.3 Alkoholische Lebererkrankung	16
1.2.4 Nicht alkoholische Fettlebererkrankungen und nicht alkoholische Steatohepatitis.....	17
1.2.5 Primär biliäre Cholangitis	18
1.2.6 Primär sklerosierende Cholangitis	18
1.2.7 Autoimmunhepatitis	19
1.2.8 Genetische Erkrankungen	19
1.2.9 Hepatozelluläres Karzinom	20
1.2.10 Seltener Indikationen.....	24
1.3 <i>Kontraindikationen</i>	25
1.4 <i>Evaluierung und Wartelistenmanagement.....</i>	26
2 Material und Methoden.....	31
3 Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen	33
3.1 <i>Evaluierungen, Listungen und Transplantationen 2017-2020.....</i>	33
3.2 <i>Transplantationsindikationen.....</i>	35
3.3 <i>Ergebnisse der Analyse der Grunderkrankungen über die Jahre.....</i>	38

3.4	<i>HCC als Transplantationsindikation</i>	40
3.5	<i>Vergleich der Gruppen ALD und Lebererkrankung anderer Genese</i>	41
3.6	<i>Analyse geschlechterspezifischer Unterschiede</i>	42
3.7	<i>Analyse von Altersunterschieden</i>	44
4	Diskussion	46
	Literaturverzeichnis	51
	Anhang	53

Abkürzungen und deren Erklärung

AFP	Alpha-Fetoprotein
AIH	Autoimmunhepatitis
ALD	Alkoholische Lebererkrankung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMA	Antimitochondriale Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANCA	Anti-neutrophile-cytoplasmatische Antikörper
APC	Aktiviertes Protein C
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AT III	Antithrombin III
CA	Carbohydrate-Antigen
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CHB	Chronische Hepatitis B
CHC	Chronische Hepatitis C
CMV	Cytomegalievirus
CT	Computertomographie
DAA	Direct-acting antivirals
DILI	drug-induced liver injury
EBV	Epstein Barr Virus
EKG	Elektrokardiogramm
ELAS	Eurotransplant Liver Allocation System
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
ft3	freies Triiodthyronin
ft4	freies Thyroxin
HAV	Hepatitis-A-Virus
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDV	Hepatitis-D-Virus
HHV	Humanes Herpes Virus

HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HPS	Hepatopulmonales Syndrom
HRS	Hepatorenales Syndrom
HSV	Herpes simplex Virus
LKM	Leber-Nieren-Mikrosomen Antikörper
LTX	Lebertransplantation
MELD	Model of end stage liver disease
MET	Metabolisches Äquivalent
MMR	Mumps-Masern-Röteln
mPAP	mittlerer pulmonalarterieller Druck
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	mammalian target of rapamycin
MUG	Medizinische Universität Graz
MRGN	Multiresistente gramnegative
NAFLD	Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung
NASH	Nicht alkoholische Steatohepatitis
NET	Neuroendokrine Tumore
NtRTI	nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NRTI	nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PLD	Polyzystische Lebererkrankung
PKD	Polyzystische Nierenerkrankung
PPHTN	Portopulmonale Hypertonie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PZ	Prothrombinzeit
SBRT	Stereotactic Body Radiotherapy
SMA	Smooth muscle antibody
sPAP	systolischer pulmonalarterieller Druck
SSC	Sekundär sklerosierende Cholangitis
SSC-CIP	Sekundär sklerosierende Cholangitis beim kritisch Kranken
SVR	Sustained viral response

TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TARE	Transarterielle Radioembolisation
TCG	Transplant Center Graz
TIPS	Transjugularer portosystemischer Shunt
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
VZV	Varizella-zoster Virus

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus des HCC. Galle P. et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. 2018. HCC, Hepatozelluläres Karzinom	22
Abbildung 2: Evaluierungen, Listungen, Transplantationen und Ursachen für Nicht-Listung beziehungsweise De-Listung 2017-2020 in absoluten Zahlen	34
Abbildung 3: Evaluierungen, Listungen und Transplantationen 2017-2020	35
Abbildung 4: Grunderkrankungen 2017-2020. AIH, Autoimmunhepatitis; ALD, Alkoholische Lebererkrankung; HCV, Hepatitis C; NASH, nicht alkoholische Steatohepatitis.....	39
Abbildung 5: Evaluierungen, Listungen und Transplantationen bei HCV im Zeitraum 2017-2020. HCV, Hepatitis C.....	40
Abbildung 6: Anzahl der Evaluierungen, Listungen und Transplantationen bei HCC im Zeitraum 2017-2020. HCC, Hepatozelluläres Karzinom	41
Abbildung 7: Evaluierungen, Listungen und Transplantationen bei Alkohol vs Lebererkrankungen anderer Genese	42
Abbildung 8: Evaluierungen, Listungen und Transplantationen bei weiblichen und männlichen Patient*innen.....	43
Abbildung 9: Gegenüberstellung der Gruppen <60 Jahren und ≥60 Jahren bezüglich Evaluierungen, Listungen und Transplantationen im Zeitraum 2017-2020.....	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Selektionskriterien zur LTX. Adaptiert nach S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome. AWMF online. 2021., Mazzaferro et al. Metroticket 2.0 Model for Analysis of Competing Risks of Death After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology. 2018., Galle et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatology 2018	23
Tabelle 2: MET-Score zur Einstufung der kardiopulmonalen Belastbarkeit (Checkliste des TCG).....	27
Tabelle 3: Grunderkrankungen auf den Wartelisten am Transplant Center Graz 2017-2020	36
Tabelle 4: Evaluierungen, Listungen und Transplantationen je nach Grunderkrankung im Zeitraum 2017-2020. AAT-Mangel, Alpha-1-Antitrypsinmangel; AIH, Autoimmunhepatitis; ALD, Alkoholische Lebererkrankung; HBV, Hepatitis B; HCV, Hepatitis C	37
Tabelle 5: Grunderkrankungen auf den Wartelisten am Transplant Center Graz 2017-2020	38
Tabelle 6: Transplantationsindikationen 2017-2020 in absoluten Zahlen und prozentuellen Anteilen. HCC, Hepatozelluläres Karzinom	40
Tabelle 7: Grunderkrankungen nach Geschlecht (m/w). AAT-Mangel, Alpha-1-Antitrypsin-Mangel; AIH, Autoimmunhepatitis; ALD, Alkoholische Lebererkrankung; HBV, Hepatitis B; HCV, Hepatitis C; NASH, nicht alkoholische Steatohepatitis	44

Zusammenfassung

Einleitung

In Österreich werden jährlich bis zu 150 Lebertransplantationen (LTX) durchgeführt. Eine LTX ist nach genauer Patient*innenselektion bei allen Lebererkrankungen im Endstadium zur Verlängerung der Lebenserwartung oder Verbesserung der Lebensqualität, beim akuten Leberversagen sowie auch beim hepatozellulären Karzinom (HCC) indiziert, wobei die Leberzirrhose die häufigste Transplantationsindikation beim Erwachsenen darstellt. Nach Indikationsstellung und detaillierter Evaluierung der LTX Tauglichkeit erfolgt bei Fehlen von Kontraindikationen die Listung und Organvergabe. Diese wird von Eurotransplant nach logistischen und medizinischen Kriterien, wie dem MELD Score, koordiniert. Nicht alle evaluierten Patient*innen schaffen es letztendlich auf die Warteliste und nicht alle gelisteten Patient*innen werden transplantiert. Ziel dieser Diplomarbeit war die Analyse der evaluierten, gelisteten und transplantierten Patient*innen von 2017 bis 2020 am Transplant Center Graz (TCG). Ziel war es, vorhersehbare Ursachen zu identifizieren, aufgrund derer Patient*innen nach Evaluierung nicht auf die Warteliste kommen oder nachdem sie gelistet wurden wieder von der Warteliste genommen wurden.

Material und Methoden

Die demographischen und krankheitsspezifischen Daten aller Patient*innen über 18 Jahren, die im Zeitraum 2017-2020 am TCG für eine LTX evaluiert, gelistet oder transplantiert wurden, wurden retrospektiv erhoben.

Mittels Microsoft-Excel und SPSS wurden die Daten deskriptiv analysiert, in tabellarische und graphische Form zur besseren Darstellung gebracht und in einen klinisch relevanten Zusammenhang gesetzt.

Ergebnisse

Im Zeitraum 2017-2020 wurden 211 Patient*innen am TCG für eine LTX evaluiert, gelistet oder transplantiert. Davon wurden 171 gelistet und 138 transplantiert. Zum Zeitpunkt der Datenauswertung (10/2021) befanden sich 5 Patient*innen noch auf der Warteliste. Bei einer Anzahl von 100 Patient*innen (47,4%) konnte eine alkoholische Lebererkrankung (ALD) als häufigste Grunderkrankung identifiziert werden. Die zweitgrößte Gruppe mit 19,4% umfasste andere Ursachen (außer ALD, chronische Hepatitis C (CHC), nicht-alkoholischen

Steatohepatitis (NASH), biliäre Zirrhose, Autoimmunhepatitis (AIH), Alpha-1-Antitrypsinmangel (AAT-Mangel), Chronische Hepatitis B (CHB) oder Morbus Wilson), gefolgt von CHC (11,4%) und der NASH (8,5%). Die biliäre Zirrhose (5,7%), die AIH (4,7%), der AAT-Mangel (1,9%) sowie CHB und Morbus Wilson mit jeweils 0,5% machten einen kleineren Anteil aus. Von den 100 evaluierten Patient*innen mit ALD wurden 68% transplantiert und von den 111 Patient*innen mit Leberzirrhose anderer Ursache wurden 63% transplantiert. Von 150 evaluierten Männern wurden 68% transplantiert, von 61 evaluierten Frauen 59%. 117 Patient*innen waren jünger als 60 Jahre waren, davon wurden 59% transplantiert. 94 Patient*innen waren älter als 60 Jahre, davon wurden 73% transplantiert ($p < 0.05$).

Diskussion

Im Zeitraum 2017-2020 kam es in 40 Fällen nach der Evaluierungsuntersuchung zu einer Nicht-Listung und in 28 Fällen zu einer De-Listung von der Warteliste, wodurch letztendlich 138 LTX am TCG durchgeführt wurden. Die Ursachen der Nicht- bzw. De-Listungen sind vielfältig und nach Auswertung der Daten waren sie nicht zu Beginn der Evaluierungsuntersuchungen vorhersehbar. Ältere Patient*innen wurden häufiger transplantiert als jüngere. Dies bestätigt die aktuelle Durchführung der Evaluierungsuntersuchungen als adäquate Methode der Patient*innenselektion.

Abstract

Introduction

In Austria up to 150 liver transplantations (LTX) are performed every year. In order to prolong life expectancy or to improve quality of life, LTX is indicated in end-stage liver disease, in selected cases of acute liver failure, as well as a highly selected group of patients with hepatocellular carcinoma (HCC).

After detailed evaluation of LTX suitability, patients are listed for organ allocation. The latter is coordinated by Eurotransplant based on logistical and medical criteria such as the MELD-Score. Not all patients evaluated are finally listed or undergo transplantation.

The aim of this diploma thesis was to analyze patients who were evaluated, listed and transplanted between 2017 and 2020 at the Transplant Center Graz (TCG). Based on these data the attempt was made to identify reasons, why patients were not listed after evaluation or not transplanted after listing.

Material and methods

Demographic and medical data of all patients older than 18 years who were evaluated, listed and transplanted at the TCG between 2017 and 2020 were collected retrospectively. Data were analyzed descriptively using Microsoft-Excel and SPSS.

Results

Between 2017 and 2020, 211 patients were evaluated, listed or transplanted at the TCG. Of these, 171 patients were listed and 138 underwent LTX. At the time of data analysis for this thesis (10/2021), 5 patients were still on the waiting list. In 100 cases (47,4%) alcoholic liver disease (ALD) was the underlying and consequently most common disease leading to end-stage liver disease. With 19,4% miscellaneous diseases (except ALD, chronic hepatitis C (CHC), non-alcoholic Steatohepatitis (NASH), biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis (AIH), Alpha 1 Antitrypsin Deficiency (AAT), chronic hepatitis B (CHB) and Morbus Wilson) were the second largest group. CHC accounted for 11,4% and NASH for 8,5%. The biliary cirrhosis (5,7%), the AIH (4,7%), the AAT-Deficiency (1,9%) as well as the CHB and Morbus Wilson with 0,5% both accounted for a smaller part. A total of 68% of the 100 patients evaluated with ALD and 63% of the patients with liver disease of other cause underwent LTX. 68% of the 150 evaluated male patients and 59% of the 61 evaluated women

underwent LTX. 59% of the 117 patients younger than 60 years and 73% of the 94 patients older than 60 underwent LTX ($p < 0.05$).

Discussion

Between 2017 and 2020, a total of 138 liver transplantations were performed. 40 evaluated patients were not listed and 28 patients were de-listed. No predictable reason for not being listed or being de-listed could be found after analysis of the data obtained. Older patients were more often transplanted than younger patients. Consequently the current method of evaluation at the TCG seems to be appropriate.

1 Einleitung

1.1 Allgemeines

Die erste Lebertransplantation (LTX) am Menschen wurde im Jahr 1967 in den Vereinigten Staaten von Amerika durchgeführt, woraufhin sich die LTX schnell als Standardtherapie des akuten oder chronischen Leberversagens unterschiedlichster Ätiologie etablierte. In Österreich werden pro Jahr 115 bis 150 LTX durchgeführt. Die Überlebensraten nach LTX haben sich über die Jahre kontinuierlich verbessert und liegen aktuell bei einer 1-Jahres-Überlebensrate von 96% und einem 10-Jahres-Überleben von zirka 70%. Die Gründe dafür sind vorrangig die Einführung neuer immunsuppressiver Substanzen, die Verbesserung der Operationstechnik sowie die frühe Diagnose und Therapie von Komplikationen nach LTX. Am häufigsten wird die orthotope LTX durchgeführt, wobei das Spenderorgan an der gleichen anatomischen Lage implantiert wird, an der sich das native Organ befand. (1)

In Österreich werden die meisten Lebertransplantate nach der Feststellung des Hirntodes gespendet. Die Lebendspende spielt vor allem in der Pädiatrie eine Rolle. (2) Für die Verteilung von Spenderorganen ist in Österreich, Belgien, Kroatien, Deutschland, Ungarn, Luxemburg, Niederlande und Slowenien Eurotransplant zuständig. Die Zuteilung der Organe wird durch unterschiedliche nationale Gesetzen geregelt. Der Standardalgorithmus, das Eurotransplant Liver Allocation System (ELAS), basiert auf medizinischen und logistischen Kriterien. Im Jahr 2006 wurde der Algorithmus von einem Wartelistenbasierten zu einem Dringlichkeits-basierten Algorithmus unter Verwendung des Model of End Stage Liver Disease (MELD)-Scores hin geändert. (3) Der MELD-Score wurde ursprünglich entwickelt, um die Kurzzeitprognose für Patient*innen zu bestimmen, die einen transjugularen portosystemischen Shunt (TIPS) nach gastrointestinaler Blutung erhielten. Als zusätzliche Anwendung kam später die Vorhersage der 3-Monats-Mortalität bei Patient*innen mit Lebererkrankung im Endstadium hinzu. Hierbei gilt, dass bei einem MELD-Score ≤ 14 das 1-Jahres-Überleben mit LTX geringer ist als ohne LTX, was dazu führt, dass die Listung zur LTX erst ab einem MELD-Score ≥ 15 empfohlen wird. Zusätzlich ist zu beachten, dass die postoperative Mortalität und Morbidität infolge einer LTX ab einem MELD-Score von >30 deutlich steigt. Der MELD Score muss nach Registrierung der Patient*innen auf der Warteliste in vorgegebenen Intervallen aktualisiert werden. (3) Aufgrund der steigenden Anzahl an Indikationen für eine LTX, wird der Mangel an

Spenderorganen ein zunehmendes Problem. Dies führt zu verlängerten Wartezeiten und erhöht gleichzeitig die Morbidität und Mortalität der Patient*innen auf den Wartelisten. Da Patientenselektion und Timing das postoperative Outcome maßgeblich beeinflussen, nimmt die Frage nach dem „idealen“ Wartelistenpatienten und dem richtigen Zeitpunkt für Listung und Transplantation eine zentrale Bedeutung ein. (3)

1.2 Indikationen

Indiziert ist die LTX bei allen Lebererkrankungen im Endstadium, bei denen die LTX zur Verlängerung der Lebenserwartung oder zur Verbesserung der Lebensqualität führen würde, beim akuten Leberversagen sowie auch beim hepatozellulären Karzinom (HCC), wobei die Leberzirrhose die häufigste Transplantationsindikation beim Erwachsenen darstellt. (3)

Treten Komplikationen der Leberzirrhose, wie eine Varizenblutung, Aszites, ein hepatorenales Syndrom (HRS) oder eine hepatische Enzephalopathie auf, sollte der*die Patient*in an einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden. (1)

Zur Einstufung einer Leberzirrhose und Abschätzung der Prognose werden der Child-Pugh-Score sowie gerade in Hinblick auf die LTX Indikationsstellung der bereits eingangs erwähnte MELD-Score verwendet. Als Indikation zur LTX gilt ein MELD-Score von ≥ 15 , da ab diesem Wert das Risiko, an den Folgen der Leberzirrhose zu versterben, die postoperative Mortalität übersteigt. Des Weiteren ist bei einem MELD-Score ≤ 14 eine LTX indiziert, wenn oben genannte Komplikationen der Leberzirrhose (i.e. Varizenblutung, Aszites, spontan bakterielle Peritonitis, HRS) auftreten. (2) Zusätzlich gibt es einige Ausnahmen für den MELD-Score wie zum Beispiel pulmonale Komplikationen der Zirrhose, das HCC, polyzystische Lebererkrankungen (PLD), hepatische Enzephalopathie, Amyloidose und die primäre Hyperoxalurie. Bei diesen Lebererkrankungen mit schlechter Prognose können match-MELD Punkte vergeben werden, wenn genaue Kriterien erfüllt sind. Des Weiteren gibt es den Serum-Natrium MELD (MELD-Na), Serum-Natrium und Alter (integrated MELD) sowie delta MELD, der die Veränderung des MELDs über die Zeit beschreibt, um den Nutzen der Vorhersage zu verbessern. (3) Eine weitere Indikation zur LTX ist das akute Leberversagen. Dieses wird durch Virushepatitiden, meist eine Hepatitis B, Medikamente wie Paracetamol, eine Ischämie oder Toxine ausgelöst. Patient*innen mit akutem Leberversagen werden auf der Warteliste als Status 1 oder „high-urgent“ und somit vor Patient*innen mit chronischem Leberversagen aufgrund einer vorbestehenden Lebererkrankung gelistet. (4) Die europaweit am häufigsten verwendeten

Selektionskriterien zur LTX beim akuten Leberversagen sind die King's College Kriterien und die Clichy Kriterien. Die King's College Kriterien unterteilen das akute Leberversagen in Paracetamol- und Nicht-Paracetamol induziert. Ist das akute Leberversagen durch Paracetamol (Hepatotoxizität ab ca. 200mg/kg Körpergewicht) entstanden, gelten ein arterieller pH <7,3 nach Wiederbelebung und >24h seit der letzten Nahrungsaufnahme, ein Laktat >3mmol/L oder die drei Kriterien hepatische Enzephalopathie > Grad 3, Serumkreatinin >300umol/L und INR >6,5 als Selektionskriterien für Transplantationskandidat*innen. Ist Paracetamol nicht ursächlich für das akute Leberversagen sind ein INR >6,5 oder 3 der folgenden 5 Kriterien ausschlaggebend: Ätiologie (unklare Hepatitis, medikamentös-induzierte Hepatitis), Alter <10 oder >40 Jahre, Intervall zwischen Ikterus und Enzephalopathie >7 Tage, Bilirubin >300umol/L oder INR >3,5. Die Clichy Kriterien empfehlen eine Listung zur LTX bei Vorliegen einer hepatischen Enzephalopathie Grad 3 oder 4 und einem Faktor V <20% des Normalbereichs bei Patient*innen unter 30 Jahren und <30% bei über 30 Jährigen. (5)

LTX bei Leberzirrhose bzw. chronischen Lebererkrankungen

Zu den häufigsten Ursachen einer Leberzirrhose bzw. eines chronischen Leberversagens mit möglicher Notwendigkeit einer LTX zählen die chronische Hepatitis B (CHB) und Hepatitis C (CHC), die alkoholische Lebererkrankung (ALD), die nicht alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) und nicht alkoholische Steatohepatitis (NASH) sowie seltenere Erkrankungen wie die primär biliäre Cholangitis (PBC), die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) oder genetische Erkrankungen wie Hämochromatose und Morbus Wilson. (3)

1.2.1 Hepatitis B

Aufgrund der Hepatitis-B (HBV) -Impfung sowie der Einführung von oralen antiviralen Substanzen, den nukleotidischen (NtRTI) und nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI), sinken die Zahlen der aufgrund dieser Viruserkrankung nötigen LTX. Wichtig ist im Falle einer LTX die Kenntnis des genauen HBV Status sowie des Bestehens einer HBV Replikation. Unabhängig von der Höhe der HBV DNA wird, sobald nachweisbar, eine antivirale Therapie mittels Entecavir oder Tenofovir eingeleitet. Diese NtRTI beziehungsweise NRTI führen einerseits zu einer Verbesserung der Leberfunktion und andererseits zu einer Risikosenkung eines HBV Rezidivs nach LTX, da eine Korrelation

zwischen viraler Replikation zum Zeitpunkt der LTX und Rezidiv-Wahrscheinlichkeit nach der LTX besteht. (3)

1.2.2 Hepatitis C

Eine dekompensierte Leberzirrhose aufgrund einer Hepatitis-C (HCV) Infektion ist mit persistierender HCV Replikation sowie mit einer erhöhten Alanin-Aminotransferase (ALT) vergesellschaftet. Aufgrund der seit 2017 verfügbaren, verbesserten Therapieoptionen mit direct-acting antivirals (DAAs) konnte die Prognose der Erkrankung erheblich verbessert werden. Es wurde gezeigt, dass durch das Erreichen eines HCV RNA freien Serums und einer „sustained viral response“ (SVR) die Leberfunktion bei Patient*innen mit dekompensierter Leberzirrhose verbessert werden konnte und somit Patient*innen von der Warteliste genommen werden konnten. Das Bestehen von HCV Replikation zum Zeitpunkt der LTX ist keine Kontraindikation, jedoch werden dadurch antivirale Therapeutika nach der LTX nötig. Ziel der antiviralen Therapie während der Wartezeit ist daher nicht nur die Möglichkeit einer Rekompensation der Leberfunktion, sondern auch die Vorbeugung einer HCV Infektion der neuen Leber. Die Entwicklung der DAA veränderte die Therapie der HCV daher enorm, nicht nur als generelle Therapie, sondern auch in Bezug auf die Therapie vor und nach einer LTX. Die sichere und hoch effektive Therapie geht mit einer Heilungsrate von >90% einher. (3)

1.2.3 Alkoholische Lebererkrankung

Die ALD ist eine der häufigsten Indikationen zur LTX in der westlichen Welt. Für die Entscheidung zur LTX ist eine Abstinenz von mindestens sechs Monaten nötig. Grund für diese 6-monatige Abstinenz vor der LTX ist neben der Evaluierung der Notwendigkeit einer LTX (d.h. mögliche Verbesserung der Lebersyntheseleistung infolge der Alkoholkarenz) auch die damit einhergehende Prüfung der Compliance des*der Patient*in. Das Rezidivrisiko schwankt zwischen 15 und 40% je nach Studie und Definition der Rückfälligkeit. Dieses steht in Zusammenhang mit der Dauer des follow-up nach der LTX sowie mit der Dauer der Abstinenz vor der LTX. Als Kontraindikation zur LTX gilt eine akute alkoholische Hepatitis, da diese ein Hinweis auf rezenten Alkoholkonsum ist und eine Zeit der Abstinenz wahrscheinlich in vielen Fällen zur Rekompensation führen würde. Die akute alkoholische Hepatitis kann anhand des Maddrey sowie des Lille Scores eingeteilt werden. (3) Beim Maddrey Score, auch Maddrey discriminant function genannt, handelt es sich um ein Instrument zur Bestimmung von

Schwere und Mortalitätsrate bei Patient*innen, die unter einer alkoholischen Hepatitis leiden. Das Ziel der Bewertung ist, Patient*innen zu ermitteln, welche von einer Kortikosteroidtherapie profitieren. Anhand von Laborwerten wird über die Formel

$$DF \text{ (discriminant function)} = (4,6 \times [\text{Prothrombinzeit(s)} - \text{Kontroll-Prothrombinzeit(s)}] + (\text{Serumbilirubin } \mu\text{mol/l} / 17,1))$$

ein Wert berechnet. Ergebnisse >32 sprechen für eine erhöhte Kurzzeit-Mortalität und eine Indikation zur Steroidtherapie. (6) Das Lille Model dient der Erkennung von Patient*innen mit hochgradiger alkoholischer Hepatitis, welche nicht auf Kortikosteroide ansprechen. Das Model beinhaltet Alter, Nierenfunktion, Albumin, Prothrombinzeit, Bilirubin zu Beginn sowie Bilirubin an Tag 7. Damit wird die 6-Monats-Mortalität vorhergesagt. Ein Score $>0,45$ spricht für ein 6-Monats-Überleben von 25%, während ein Score $<0,45$ für ein 6-Monats-Überleben von 85% spricht.

$$\text{Lille Model Score} = (\exp(-R)) / (1 + \exp(-R))$$

$$R = 3.19 - (0.101 \times \text{age}) + (0.147 \times \text{baseline albumin}) + (0.0165 \times \text{change in bilirubin level}) - (0.206 \times \text{creatinine}) - (0.0065 \times \text{baseline bilirubin}) - (0.0096 \times \text{prothrombin time}). \quad (7)$$

1.2.4 Nicht alkoholische Fettlebererkrankungen und nicht alkoholische Steatohepatitis

Die aufgrund des metabolischen Syndroms steigenden Zahlen der NAFLD und NASH werden eine zunehmend wichtigere Indikation zur LTX. Insbesondere histologisch nekrotisierend-inflammatorische Veränderungen und/oder Fibrose können eine Lebererkrankung im Endstadium bedingen und somit eine Indikation zur LTX darstellen. Bestimmte Faktoren, die zum metabolischen Syndrom zählen, wie Adipositas, arterielle Hypertonie, Diabetes oder Dyslipidämie benötigen spezielles Management vor und nach der LTX. Morbide Adipositas stellt aufgrund des erhöhten Infektionsrisikos sowie des verlängerten Aufenthaltes auf der Intensivstation und im Krankenhaus einen limitierenden Faktor bezüglich einer LTX dar. (3)

1.2.5 Primär biliäre Cholangitis

Die PBC ist eine T-Lymphozyten-medierte Entzündung der kleinen Gallengänge. Es kommt zur Schädigung der Gallengänge und Cholestase, was in weiterer Folge zur Zirrhose und zum Leberversagen führen kann. Die höchste Inzidenz findet sich in der fünften Lebensdekade, wobei primär Frauen betroffen sind. Die Inzidenz der Erkrankung beträgt im Durchschnitt 1-2/100.000, am stärksten verbreitet ist die PBC in Nordeuropa sowie in Nordamerika. Die häufigsten Erstsymptome sind Schwäche und Juckreiz. (8) Aufgrund der gut etablierten Therapie mit Ursodesoxycholsäure und der guten Prognose bei Ansprechen auf diese medikamentöse Therapie nahm die Zahl der durch PBC indizierten LTX in den letzten Jahren stark ab. Eine LTX Indikation besteht bei dekompensierter Zirrhose und bei Komplikationen der portalen Hypertension. Auch ein therapieresistenter Juckreiz, der bei PBC Patient*innen häufig vorkommt, kann eine Indikation zur LTX darstellen. (3)

1.2.6 Primär sklerosierende Cholangitis

Bei der PSC handelt es sich um eine chronisch progressive Erkrankung mit bisher nicht vollständig geklärter Ätiopathogenese, die durch Entzündung, Fibrose und Verengung der mittelgroßen und großen intra- und/oder extrahepatischen Gallengänge charakterisiert ist. (9) Die Inzidenz beträgt in etwa 1/100.000, wobei Männer doppelt so häufig betroffen sind wie Frauen und das Manifestationsalter zwischen 30 und 50 Jahren liegt. Bei bis zu 70% der Patient*innen mit PSC besteht gleichzeitig eine chronisch entzündliche Darmerkrankung, in den meisten Fällen eine rechtsseitig dominante Colitis ulcerosa. (10) Etwa die Hälfte der Patient*innen sind bei Diagnosestellung asymptomatisch. Zu den häufigsten Symptomen zählen Schwäche, Juckreiz, Fieber, Schüttelfrost, Nachtschweiß oder Schmerzen im rechten Oberbauch. (9) Indikationen zur LTX bei Patient*innen mit PSC sind ähnlich wie bei PBC das Fortschreiten im Sinne einer biliären Leberzirrhose mitsamt aller damit verbundenen Komplikationen des portalen Hypertonus. Zusätzlich können wiederkehrende Cholangitisepisoden sowie auch unkontrollierbarer Juckreiz eine LTX Indikation bei PSC darstellen. Die Entwicklung eines cholangiozellulären Karzinoms (CCC) ist mit einer Prävalenz von 10-15% nach einer 10-jährigen Erkrankungsdauer deutlich erhöht. Die frühzeitige Diagnose eines CCC bei PSC kann bei strenger Selektion der Patient*innen eine Indikation zur LTX darstellen, im Falle eines fortgeschrittenen Stadiums wäre eine solche Erkrankung jedoch als Kontraindikation zu werten. Patient*innen mit nicht diagnostiziertem CCC, bei denen eine LTX durchgeführt wurde und das Karzinom letztendlich im Sinne eines Zufallsbefunds diagnostiziert wird, haben ein hohes Rezidivrisiko und eine schlechte

Langzeitprognose. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, welche sehr häufig mit PSC vergesellschaftet sind, stellen keine Kontraindikation zur LTX dar. In aktivem Stadium sollten sie jedoch vor der Operation kontrolliert werden. (3)

1.2.7 Autoimmunhepatitis

Die AIH ist in der Regel eine chronische entzündliche Erkrankung der Leber, die durch zirkulierende Antikörper und erhöhte Serum Immunglobulin G Werte gekennzeichnet ist, in seltenen Fällen aber auch als fulminante akute Hepatitis verlaufen kann. Die Inzidenz beträgt 1-2/100.000. Eine Theorie zur Pathogenese sind Umwelteinflüsse bei genetisch prädisponierten Individuen. Das Manifestationsspektrum reicht aufgrund der unterschiedlichen Ausprägungen von asymptomatischen Patient*innen bis zu akutem Leberversagen mit Ikterus und Koagulopathie. (11) Die AIH kommt in jedem Alter und bei jedem Geschlecht, jedoch gehäuft bei Frauen vor. Charakteristisch ist das gute Ansprechen auf immunsuppressive Therapie (u.a. mit Steroiden). Eine LTX bei AIH ist im Falle einer Lebererkrankung im Endstadium sowie beim akuten Leberversagen infolge einer fulminanten AIH indiziert. (3)

1.2.8 Genetische Erkrankungen

Es handelt sich um eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die bei 10 von 1.000 Geburten auftreten. Hierzu zählen Erkrankungen mit prädominantem Leberparenchymschaden wie z.B. die hereditären Cholestasen, der Morbus Wilson, die hereditäre Hämochromatose, Tyrosinämie oder der Alpha-1-Antitrypsinmangel (AAT-Mangel). Daneben gibt es noch Leber-basierte genetische Erkrankungen mit nahezu normaler Leberfunktion wie Harnstoffzyklus-Erkrankungen, das Crigler-Najjar-Syndrom, die familiäre Amyloid Neuropathie, die primäre Hyperoxalurie Typ 1 oder das atypische hämolytisch-urämische Syndrom Typ 1. In der ersten Gruppe stellen hepatische Komplikationen die Indikation zur LTX dar, während es in der zweiten Gruppe die extrahepatischen Manifestationen sind. (3)

Der Morbus Wilson ist eine autosomal-rezessive Erkrankung des Kupfer Metabolismus, bei der es aufgrund von Mutationen zu einer gestörten Funktion des intrazellulären Kupfer-Transporters ATP7B kommt. Weltweit tritt die Erkrankung bei 1 von 30.000 Lebendgeburten auf. Durch die gestörte Ausscheidung von Kupfer kommt es zur Akkumulation in verschiedenen Organen, vor allem in Leber, Hirn und Cornea. Es kann zu

einer progressiven Schädigung der Leber bis hin zur Leberzirrhose kommen. Zu den klinischen Manifestationen der Erkrankung zählen neben dem Auftreten der Lebererkrankung mitsamt aller damit verbundenen Symptome und Komplikationen der Kayser-Fleischer-Ring (Kupferablagerung in der Cornea) und neurologische Auffälligkeiten wie die Veränderungen des mentalen Status. (10) Ein Morbus Wilson kann sich auch als akutes Leberversagen mit Hämolyse und Nierenversagen manifestieren. Therapiert wird die Erkrankung mit Kupfer-bindenden Substanzen wie Penicillamin, Trientin oder mit Zinksalzen. Im Falle eines akuten Leberversagens oder bei Entwicklung einer Lebererkrankung im Endstadium ist eine LTX indiziert. Im Falle von prädominanten neurologischen Symptomen kann eine LTX in 57-77% zur kompletten Heilung führen. (3)

Die hereditäre Hämochromatose wird durch Mutationen im HFE-Gen verursacht und führt zu einer erhöhten intestinalen Eisen-Absorption mit folgender Eisenüberladung im Organismus. Es handelt sich um eine autosomal-rezessive Erkrankung, welche eine niedrige Penetranz aufweist. Aufgrund des natürlichen Eisenverlustes bei Frauen durch die Menstruationsblutung sind Männer meist in einem schwereren Ausmaß betroffen. (10)

Primär betrifft die Eisenüberladung die Leber, jedoch können auch Herz, Gelenke, Haut, Pankreas und Gonaden betroffen sein. Klinisch führt die hereditäre Hämochromatose zur chronischen Lebererkrankung mit Ausbildung einer Leberzirrhose, auch eine Kardiomyopathie, Arthritiden, eine verstärkte Hautpigmentierung, Diabetes und Hypogonadismus können vorliegen. Das Risiko, an einem HCC zu erkranken, ist bei dieser Erkrankung erhöht. Die Therapie der Wahl ist der Aderlass, welcher eine sichere und effektive Therapie darstellt. Empfohlen wird der Aderlass ab einem Serumferritin von >1000ng/ml, wobei mit 500ml pro Woche gestartet wird und die Therapie fortgeführt wird bis ein normaler Eisenspeicher von <50ng/ml Serumferritin erreicht wird. Das Outcome nach LTX ist mit einem 1- und 5-Jahres-Überleben von 80,7% und 74% sehr gut, wobei die häufigsten Todesursachen nach der LTX Infektionen und kardiale Komplikationen sind. (3)

1.2.9 Hepatozelluläres Karzinom

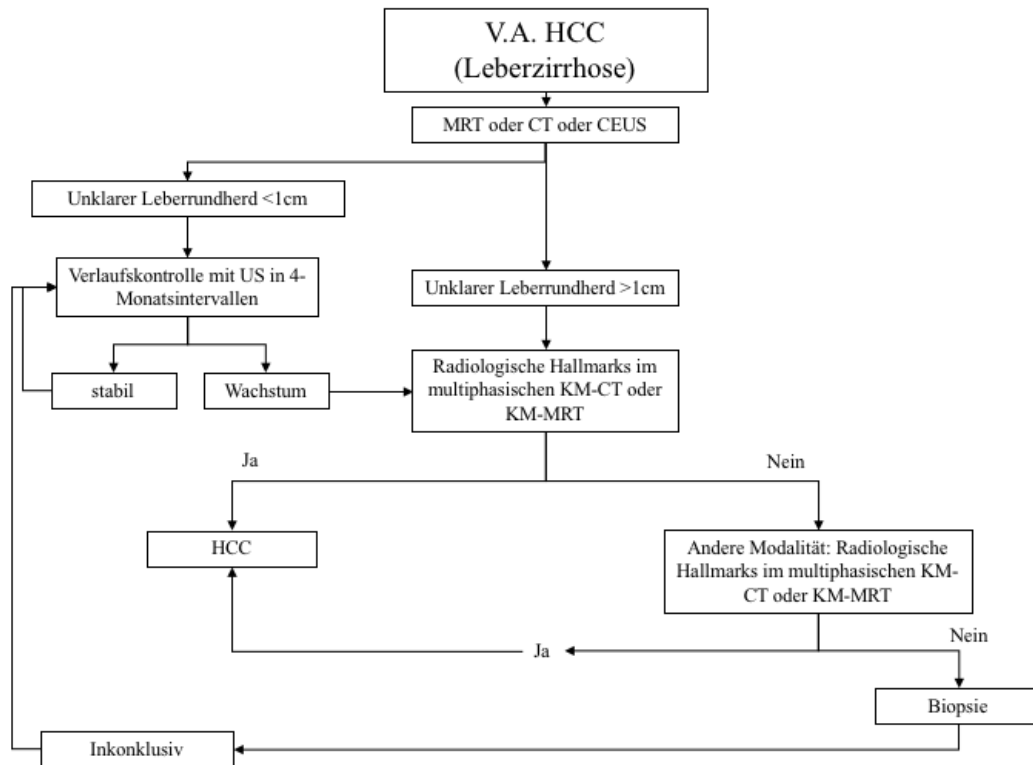
Das HCC stellt das häufigste primäre Malignom der Leber dar, wobei 2018 weltweit 841.000 Menschen erkrankten und 781.000 daran verstarben. Von diesen globalen Erkrankungsfällen betreffen bis zu 80% südostasiatische oder afrikanische Länder südlich der Sahara, was vor allem durch die hohe Inzidenz der CHB in diesen Regionen bedingt ist. Die häufigsten Risikofaktoren für ein HCC in Mitteleuropa sind Alkoholkonsum, die CHC und die NAFLD

bzw. NASH. Unabhängig von der Ätiologie besteht bei allen Patient*innen mit Leberzirrhose ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCC. Bei Patient*innen mit CHB besteht trotz antiviraler Therapie ein erhöhtes HCC-Risiko, welches durch den PAGE-B-Score stratifiziert werden kann. Basierend auf den Faktoren Alter, Geschlecht und Thrombozyten Zahl wird hierbei ein Score errechnet. Bei einem PAGE-B-Score ≤ 9 liegt das 5-Jahres-HCC-Risiko bei 0%, zwischen 10-17 liegt es bei 3% und bei ≥ 18 bei 17%. Im Vergleich zu anderen Scores konnte der PAGE-B-Score das HCC-Risiko bei der kaukasischen Bevölkerung am besten vorhersagen. (12) Zur Primärprävention des HCC ist die Impfung gegen HBV empfohlen. Weltweit ist die intrauterine oder peripartale HBV-Transmission Auslöser der Hälfte der HBV-Erkrankungen. Bei HBeAG-positiven Müttern liegt das Übertragungsrisiko bei 70-90%, bei HBeAg-negativen Müttern deutlich niedriger. In Folge des Vakzinierungsprogramms für Neugeborene wird das vertikale Transmissionsrisiko um 90% gesenkt. Zur Sekundärprävention zählt neben der antiviralen Behandlung einer HBV- oder HCV-Infektion auch Kaffeekonsum und Alkoholabstinenz. Im Zuge der Tertiärprävention sollte bei Patient*innen mit CHB und HCC eine antivirale Therapie erfolgen sowie bei Patient*innen mit CHC und HCC eine DAA-Behandlung eingeleitet werden. (12)

Die HCC-Früherkennung mittels Ultraschall alle 6 Monate sollte bei Patient*innen mit einer Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium A und B, Patient*innen mit Child-Pugh C Leberzirrhose, die für eine LTX gelistet sind, Patient*innen mit nicht-zirrhotoser HBV-Infektion mit intermediärem oder hohem HCC-Risiko sowie bei nicht-zirrhotosen Patient*innen mit Fibrose durchgeführt werden. (13) Zur Diagnosestellung des HCC wird primär die Bildgebung eingesetzt (Abbildung 1). Bei Patient*innen mit Leberzirrhose und Tumoren $>1\text{cm}$ Durchmesser kann die Diagnose HCC ausschließlich aufgrund der Bildgebung gestellt werden. Hierfür werden multiphasische Kontrastmittel-Computertomographie (CT) oder multiphasische Kontrastmittel-Magnetresonanztomographie (MRT) verwendet. Als typische HCC-Hallmarks finden sich hierbei Hypervaskularisation in der arteriellen Phase und ein „wash-out“ in der portalvenösen Phase und/oder Spätphase. Eine Histologie durch Leberbiopsie wird bei Patient*innen ohne Leberzirrhose obligatorisch zur Diagnosestellung hinzugezogen. Außerdem wird auch bei Patient*innen mit Leberzirrhose und nicht eindeutiger Bildgebung sowie auch optional bei Patient*innen mit Leberzirrhose und eindeutiger Bildgebung eine Biopsie zur Histologie Gewinnung durchgeführt. Der Vorteil besteht hierbei in der endgültigen Diagnosesicherung sowie der Gewebegewinnung für die Biomarkeranalyse.

Seltene Komplikationen der Biopsie sind ein Tumor-Seeding (2,7%) und eine Blutung (leicht 3-4%, schwer 0,5%). (13)

Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus des HCC. Galle P. et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. 2018. HCC, Hepatozelluläres Karzinom



Die Therapie des HCC sollte interdisziplinär diskutiert und beschlossen werden. Es stehen neben chirurgischen Verfahren auch lokal-ablative Verfahren und die LTX als Therapieoptionen zur Verfügung. Innerhalb der letzten Jahre wurden auch die systemischen Therapieoptionen des HCC maßgeblich verbessert. Für Patient*innen mit kurativ behandelbarem HCC oder bei Patient*innen mit Leberzirrhose und nicht resektablem HCC innerhalb definierter Selektionskriterien, wobei hier am häufigsten die 1996 publizierte Mailand-Kriterien zur Anwendung kommen, besteht die Möglichkeit einer LTX, wobei diese gerade bei Vorliegen einer Leberzirrhose die onkologisch beste Therapieoption darstellt, da neben dem Tumor selbst auch die Präkanzerose (i.e. die Leberzirrhose) therapiert wird. (12) Werden die Mailand Kriterien erfüllt, kann ein 5-Jahres-Überleben von $\geq 75\%$ nach LTX erreicht werden. (3) Neben den Mailand Kriterien wurden in den letzten Jahren zahlreiche andere Selektionsmodelle präsentiert (Tabelle 1), die ähnlich gute

Langzeitüberlebensraten aufweisen. Während Patient*innen innerhalb der Mailand Kriterien extra MELD-Punkte erhalten, bekommen Patient*innen außerhalb der Mailand Kriterien in Österreich derzeit keine Priorisierung und erhalten Organe der „Rescue Allocation“ oder Lebendspenden. (12)

Tabelle 1: Selektionskriterien zur LTX. Adaptiert nach S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome. AWMF online. 2021., Mazzaferro et al. Metroticket 2.0 Model for Analysis of Competing Risks of Death After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology. 2018., Galle et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatology 2018

	Kriterien	5-Jahres-ÜL nach LTX
Mailand-Kriterien	1 Knoten $\leq 5\text{cm}$ ≤ 3 Knoten $\leq 3\text{cm}$	$\geq 75\%$
Up-to-7-Kriterien	Summe aus Größe in cm und Anzahl der Knoten ≤ 7	71,2%
UCSF Kriterien	1 Knoten $\leq 6,5\text{cm}$ ≤ 3 Knoten $\leq 4,5\text{cm}$ + kumulative Größe $\leq 8\text{cm}$	72,4%
Total Tumor Volume + AFP (TTV/AFP)	Tot. Tumolvolumen $< 115\text{cm}$ und AFP $< 400\text{ng/mL}$	74,6%
French AFP Model	Punktesystem nach Tumorgröße, Anzahl und AFP cut-off level (100ng/mL u. 1000ng/mL)	67,8% (< 2 Punkten)
ETC (Toronto)	Jedes HCC ohne Metastasen u./o. vask./bil. Invasion, histol. nicht niedrig differenziert, keine Symptome	69%

Bei der Auswahl von Patient*innen für eine LTX ist der zu erwartende Vorteil gegenüber alternativer Therapieoptionen entscheidend. Hierbei ist auch die beschränkte Verfügbarkeit von Spenderorganen zu beachten, weshalb nicht nur die onkologische Prognose, sondern auch die allgemeine Lebenserwartung und das Alter der Patient*innen zu berücksichtigen sind. (12)

Patient*innen, die sich außerhalb der Mailand-Kriterien befinden, sollten zunächst bezüglich eines Ansprechens auf neoadjuvante, lokoregionäre Therapie überprüft werden bevor erweiterte Auswahlkriterien erfolgen, da andernfalls das Rezidivrisiko nach der LTX deutlich erhöht ist. Als Bridging wird die Resektion oder lokoregionäre Therapie eines HCC innerhalb der Mailand-Kriterien bei Patient*innen auf der Warteliste bezeichnet. Downstaging benennt die Vorbehandlung von Patient*innen, die sich initial außerhalb der

Mailand-Kriterien befinden, wobei das Ziel darin besteht, eine Tumorverkleinerung bis zu definierten Selektionskriterien, wie den Mailand-Kriterien, zu erreichen. Patient*innen mit HCC, welche innerhalb der Mailand-Kriterien liegen, sollten, wenn es die Leberfunktion zulässt, eine Bridging-Therapie erhalten, um eine Tumorprogression und damit De-Listung zu vermeiden. Beim Bridging kommen zumeist lokalablativ Verfahren wie die transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder transarterielle Radioembolisation (TARE) oder die Hochpräzisionsradiotherapie Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) zum Einsatz. Bei Patient*innen mit HCC, die außerhalb der Mailand-Kriterien, jedoch innerhalb der UCSF-Kriterien liegen, ist das Ziel, ein Downstaging innerhalb der Mailand-Kriterien zu erreichen und somit eine LTX durchführen zu können. Selbst außerhalb der UCSF-Kriterien kann bei fehlendem Vorliegen von extrahepatischen Manifestationen und ohne Makroinvasion der Lebergefäße eine Evaluierung zur LTX erfolgen, wenn zuvor ein Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie erfolgte. Nach erfolgreichem Downstaging konnten mit 5-Jahres-Überlebensraten von 65-70% sehr gute Langzeitergebnisse erreicht werden, besonders für Patient*innen innerhalb der Up-to-7 Kriterien und/oder innerhalb der UCSF-Kriterien. Im Falle eines erfolgreichen Downstagings mittels lokoregionärer Therapie ist eine gleich gute Prognose zu erwarten wie bei Patient*innen, die bereits initial die Mailand-Kriterien erfüllen. Aufgrund des erhöhten Rezidivrisikos sollte bezüglich der post-LTX Immunsuppression darauf geachtet werden, den Spiegel der Calcineurininhibitoren (Tacrolimus, Cyclosporin A) möglichst zu reduzieren und mit anderen Substanzen zu ergänzen bzw. zu ersetzen. Zu diesen Substanzen gehören mammalian target of rapamycin (mTOR)-Inhibitoren, Antimetabolite (Mycophenolat, Azathioprin) sowie Interleukin-2-Rezeptorantagonisten. (12)

1.2.10 Seltener Indikationen

Polyzystische Lebererkrankungen

Bei der PLD handelt es sich um eine seltene genetische Erkrankung. Verursacht wird diese durch Mutationen in Genen, welche für Proteine kodieren, die am Transport von Flüssigkeiten und der Bildung von Epithelzellen beteiligt sind. Es kommt zu einem Austausch von normalem Lebergewebe zu flüssigkeits-gefüllten Leberzysten. Die PLD kommt entweder isoliert oder in Verbindung mit einer polyzystischen Nierenerkrankung (PKD) vor. Die meisten Patient*innen sind asymptomatisch und die Leberzysten stellen einen Zufallsbefund in der Bildgebung dar. Jedoch kann es bei manchen Patient*innen zu einer Hepatomegalie und infolgedessen zu Bauchschmerzen, Überdehnung und

Kompression anderer Organe kommen. Die PLD kann mittels Sonographie, CT oder MRT diagnostiziert werden. Bei symptomatischen Patient*innen ist das vorrangige Ziel die Verkleinerung des Lebervolumens. Die chirurgischen Therapien umfassen die Fensterung der Zysten, Resektion und LTX. (14)

Glycogenosen

Glycogenosen zählen zu den erblich bedingten metabolischen Erkrankungen des Glykogen Metabolismus. Die Inzidenz der Erkrankung beträgt 1/20.000-43.000 Lebendgeburten. Es wird zwischen 12 unterschiedlichen Typen unterschieden, je nach Enzym Defizit und betroffenem Gewebe. Vorwiegend sind die Leber oder/oder die Muskeln betroffen. Klinisch präsentiert sich die Glycogenose mit Hepatomegalie, Gedeihstörungen, Hypoglykämie, Hyperlaktatämie, Hyperurikämie und Hyperlipidämie. Die Erkrankung zeigt einen progressiven Verlauf bis hin zu Leberzirrhose. (15)

Metastasen neuroendokriner Tumore

Neuroendokrine Tumore (NET) sind seltene Neoplasien mit indolentem Wachstum. Die Leber ist am häufigsten von NET Metastasen betroffen. Meist handelt es sich um multiple Tumore, welche beide Leberlappen betreffen. Bei isolierten NET Metastasen der Leber ist das beste Rezidiv-freie Überleben durch komplette Resektion (R0) des primären NET sowie der Lebermetastasen gegeben. Bei nicht operablen NET Metastasen stellt die LTX eine mögliche Therapieform dar. Das 5-Jahres-Überleben liegt bei 47-71% und ist somit vergleichbar mit anderen Indikationen. Jedoch besteht eine hohe Rezidivrate, weshalb eine genaue Selektion der Patient*innen erfolgen sollte. (16)

1.3 Kontraindikationen

Vor einer möglichen LTX müssen etwaige Kontraindikationen ausgeschlossen werden. Die Liste der absoluten Kontraindikationen ist kurz und teilweise auch von Zentrum zu Zentrum unterschiedlich. Das Alter von 70 Jahren wird als Obergrenze diskutiert, ist jedoch weder international noch in Österreich einheitlich akzeptiert. Absolute Kontraindikationen sind schwere Herz- oder Lungenerkrankungen und pulmonaler Hypertonus (mPAP >45mmHg), Alkoholabusus mit fehlender Compliance, HCC mit extrahepatischen Metastasen, unbehandelte Malignome und unkontrollierte Infektionen. Zu den relativen Kontraindikationen zählen unbehandelter Alkohol- oder Drogenabusus, das CCC, das metastatische Hämangioendotheliom, morbide Adipositas und fehlende

Therapieadhärenz/Compliance. (2) Wird die LTX frühzeitig durchgeführt, liegen meist noch keine Kontraindikationen oder irreversible systemische Schäden vor. Je besser der Gesundheitszustand der Patient*innen vor der Operation, desto größer ist der Erfolg nach der LTX. Besonders die Entscheidung, wann die LTX stattfindet, ist daher wichtig und sollte von erfahrenen Transplantationschirurg*innen, Hepatolog*innen und Anästhesist*innen interdisziplinär getroffen werden. (1)

1.4 Evaluierung und Wartelistenmanagement

Im Rahmen der Evaluierung für eine LTX muss eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt werden. Dabei wird zuerst eine hepatologische Evaluierung der Grunderkrankung durchgeführt. Hierfür werden allgemeine Daten wie Körpergröße, Gewicht, Blutgruppe, Bauchumfang, Brustumfang und das Bestehen einer Patientenverfügung evaluiert. Die hepatologische Grunderkrankung wird definiert und eine Evaluierung in Hinblick auf ein mögliches HCC durchgeführt. Im Falle eines HCC muss ein MRT, eine Kontrastmittel-Sonographie und ein CT durchgeführt werden und definiert werden, ob es sich primär innerhalb der Milan-Kriterien oder innerhalb der Up-to-7-Kriterien befindet. Außerdem wird die Histologie, der Alpha-Fetoprotein(AFP)-Wert, die bisherige Therapie und der aktuelle Therapiestand erhoben und dokumentiert. Im Falle einer CHC müssen Viruslast, Genotyp, Erstdiagnose und aktueller Therapiestand dokumentiert werden, im Falle einer CHB die Viruslast, Erstdiagnose, Co-Infektion mit dem Hepatitis-D-Virus (HDV) und die aktuelle Therapie. (Checkliste des TCG)

Weiters wird eine Evaluierung auf mögliche Komplikationen der Lebererkrankung wie Ösophagusvarizenblutung, Aszites, TIPS, spontan bakterielle Peritonitis, Enzephalopathie, hepatopulmonales Syndrom (HPS), portopulmonaler Hypertonus (PPHTN), HRS, Pfortaderthrombose, Splenomegalie/Thrombozytopenie, Gallengangsstenosen und cholangitische Abszesse durchgeführt. Nebendiagnosen und Risikofaktoren wie Alkoholanamnese, maligne Tumore in der Vorgeschichte, gastroenterologische Diagnosen, kardiale Diagnosen, kardiale Risikofaktoren, pulmonale Diagnosen, Diabetes mellitus, Nierenerkrankungen, Osteopenie/Osteoporose, hämatologische Diagnosen sowie Allergien müssen erfasst werden. An bildgebenden Untersuchungen wird eine Duplex-Sonographie der Leber sowie ein CT Schädel, Nasennebenhöhlen, Thorax, Abdomen und Becken, eine Carotis-Sonographie, bei klinischem Hinweis auf eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) eine Duplexsonographie der peripheren Beinarterien sowie bei Bedarf eine Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) durchgeführt. Ebenso

müssen eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie, welche nicht älter als 3 Monate ist, eine Coloskopie und bei spezieller Fragestellung eine endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) durchgeführt werden. Eine kardiopulmonale Evaluierung wird mittels MET-Score (metabolisches Äquivalent) (Tabelle 2) eingestuft. Des Weiteren wird ein Elektrokardiogramm (EKG), eine transthorakale Echokardiographie (TTE) mit sPAP (systolischer pulmonal-arterieller Druck), bei abnormem TTE oder MET <4 ein Herz CT sowie ein pulmologisches Konsil mit Lungenfunktion, Astrup, Fachbefund und gegebenenfalls Spirometrie durchgeführt. Unter Umständen kann außerdem eine Koronarangiographie, ein Rechtsherzkatheter oder ein Lebervenenkatheter indiziert sein. (Checkliste des TCG)

Tabelle 2: MET-Score zur Einstufung der kardiopulmonalen Belastbarkeit (Checkliste des TCG)

MET 1	Keine Belastung möglich, Ruhedyspnoe
MET 2-3	Bewegung nur in der Ebene (150m), geringfügige Tätigkeiten, rasch Belastungsdyspnoe
MET 4-5	Gehen mit normaler Geschwindigkeit, kurze Laufstrecken, 2 Stockwerke ohne Pausen und Dyspnoe
MET 6-10	Sportliche Aktivitäten
MET >10	Ausdauersport

Zusätzlich müssen ein Anästhesie-Konsil, ein Gynäkologie-Konsil sowie eine Mammographie bei Frauen und ein Urologie-Konsil bei Männern, ein HNO-Konsil, ein zahnfachärztliches Konsil, ein dermatologisches Konsil sowie ein psychiatrisches Konsil zur Beurteilung der LTX-Tauglichkeit eingeholt werden. (Checkliste des TCG)
 Es gibt kein absolutes Alterslimit für eine LTX, jedoch sollte ab einem Alter von 65 Jahren eine besonders eingehende (insbesondere kardiopulmonale) Evaluierung durchgeführt werden, um eventuelle Komorbiditäten ausschließen und das perioperative Risiko besser abschätzen zu können. Besteht der Verdacht eines HPS oder einer PPHTN werden weitere Untersuchungen eingeleitet. Das HPS besteht bei 10-17% der Patient*innen mit Zirrhose und führt zu Hypoxämie. Die Diagnose wird durch die Berechnung des alveolar-arteriellen Sauerstoff-Gradienten und durch eine Kontrast-Echokardiographie gestellt. Es ist wichtig, die Schwere des HPS zu definieren, da ein PaO₂ <50mmHG und fehlende Reversibilität unter 100% Sauerstoff postoperativ zu einem irreversiblen respiratorischen Versagen und zu

einer erhöhten perioperativen Mortalität führen kann. Die PPHTN tritt in 2-8% auf und entsteht durch ein Ungleichgewicht zwischen vasodilatierenden und vasokonstriktiven Substanzen. Der Verdacht einer PPHTN tritt auf, wenn der pulmonal-arterielle Druck bei $>30\text{mmHg}$ in der Echokardiographie liegt und sollte weiter mittels Herzkatheter untersucht werden. Eine moderate ($\text{MPAP} \geq 35\text{mmHg}$) oder schwere ($\text{MPAP} \geq 45\text{mmHg}$) PPHTN geht mit einer erhöhten post-operativen Mortalität einher. Eine frühe Diagnose und Therapie mit pulmonalen Vasodilatoren ist essentiell.

Patient*innen mit Zirrhose, die an einem Nierenversagen leiden, haben ein 7-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko, wobei 50% innerhalb eines Monats versterben. Das HRS, welches eine reversible Ursache des Nierenversagens ist, muss von anderen Ursachen wie Sepsis, Hypovolämie oder parenchymalen Nierenerkrankungen unterschieden werden. Das akute Nierenversagen ist durch einen absoluten Anstieg des Serum-Kreatinins um mindestens $0,3\text{mg/dl}$ oder eine Erhöhung um 50% innerhalb von 48h gekennzeichnet, während das chronische Nierenversagen durch eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR) $<60\text{ml/min}$ gekennzeichnet ist. Patient*innen mit Lebererkrankung im Endstadium, welche zusätzlich eine GFR $<30\text{ml/min}$ oder ein HRS haben, welches eine Nierenersatztherapie für mehr als 8-12 Wochen erforderlich macht, sowie Patient*innen, bei denen sich in einer Nierenbiopsie $>30\%$ Fibrose und Glomerulosklerose zeigen, profitieren von einer kombinierten Leber-Nieren-Transplantation. Ein weiterer wesentlicher Punkt in der Evaluierung für eine LTX ist die Nutrition. Beinahe 70% der Patient*innen mit Lebererkrankungen im Endstadium leiden an Kachexie. Malnutrition ist mit einer niedrigeren postoperativen Überlebensrate vergesellschaftet, wobei bei Patient*innen mit einem BMI $<18,5$ das Risiko am größten ist. Daher ist eine Diätberatung empfehlenswert. Eine häufige Komplikation bei Patient*innen mit Zirrhose stellt die Osteoporose dar. Gerade perioperativ oder kurz nach LTX besteht ein hohes Frakturrisiko, weswegen eine präoperative Evaluierung mittels Osteodensitometrie durchgeführt und gegebenenfalls eine Osteoporose Prävention eingeleitet werden soll. Die wichtigsten Risikofaktoren für Osteoporose bei zirrhotischen Patient*innen sind weibliches Geschlecht, niedriger BMI und Tabakkonsum. (3)

Zu den durchzuführenden Laboruntersuchungen zählen die Erhebung von Blutgruppe, Blutbild mit Differentialblutbild, Gerinnung (PZ, aPTT, AT III, bei Verdacht auf Thrombophilie auch Fibrinogen, Protein C, Protein S, APC-Resistenz, Faktor VIII), klinischer Chemie (Leberwerte, Nierenwerte, Elektrolyte, Cholesterin, Glukose), Eisenstoffwechselfparametern, Alpha-1-Antitrypsin und Coeruloplasmin. Außerdem werden

die Tumormarker AFP, CEA, CA 19-9 und PSA, die Autoantikörper ANA, AMA, SMA, LKM und ANCA und der Hormonstatus mit TSH, fT3, fT4 und HbA1c untersucht sowie eine Harndiagnostik durchgeführt. Zusätzlich wird ein immunologisches (Bestehen von donor-spezifischen Leukozyten-Antigen-Alloantikörpern) sowie ein infektiologisches Screening (HIV 1 und 2 Antikörper, HAV-IgM und HAV-IgG, HBs-AG, Anti-HBs und Anti-HBc, HCV Antikörper, CMV, EBV-IgG, HHV-8, VZV, HSV-1 und -2, Masern-, Mumps- und Röteln IgG, MRSA-Screening, MRGN-Screening, VRE-Screening, Toxoplasmose gondii Serologie, Luesserologie, Quantiferon-Test, Echinokokkenserologie bei Zysten) durchgeführt. Außerdem ist es wichtig, dass die LTX-Kandidat*innen einen Impfschutz gegen HAV, HBV, Varizellen, Pneumokokken, Influenza, Hämophilus influenzae, Tetanus, Pertussis, Diphtherie, FSME und Masern, Mumps und Röteln (MMR) haben. (Checkliste des TCG)

Zuletzt sollte eine Untersuchung des sozialen Umfeldes, der psychischen Gesundheit und auf Suchterkrankungen erfolgen. Im Falle einer hepatischen Enzephalopathie können neuropsychologische Tests, CT Schädel, Kernspinresonanz oder Elektroenzephalographie eine Einschätzung bezüglich Reversibilität der neuropsychiatrischen Symptome ermöglichen. Aufgrund des Risikos eines Rezidivs, fehlender Compliance oder Schädigung des Transplantats gelten ein aktiver Alkohol- oder Drogenkonsum als Kontraindikationen. Rauchen prä- und postoperativ führt zu erhöhter Mortalität und Morbidität aufgrund von kardiovaskulären Events, erhöhter Inzidenz von Leberarterienthrombosen und erhöhter Inzidenz von Malignomen wie zum Beispiel des Ösophagus. Daher ist eine Beendigung des Rauchens dringend zu empfehlen. (3)

Zudem ist es wünschenswert, dass jeder Fall vor Listung im Rahmen einer interdisziplinären Konferenz am jeweiligen Transplantationszentrum besprochen und die finale Listung unter Miteinbeziehung aller beteiligten Disziplinen beschlossen wird. Es ist notwendig, Patient*innen auf der Warteliste laufend für die Notwendigkeit der LTX zu reevaluieren, da es aufgrund erfolgreicher Therapie zur Verbesserung der Gesundheit kommen und eine Rekompensation erreicht werden kann. Umgekehrt kann es auch auf der Warteliste zum Auftreten von Kontraindikationen kommen. (2)

Ziel dieser Diplomarbeit war es, Ursachen zu identifizieren, aufgrund derer Patient*innen bereits bei der Evaluierung zur LTX ausgeschlossen werden beziehungsweise eine Evaluierung positiv durchlaufen aber dennoch nicht in die Warteliste aufgenommen werden oder auf die Warteliste gesetzt werden, jedoch nie eine LTX erhalten. Die Ergebnisse dieser Studie sollten der Qualitätssicherung dienen, zukünftige Evaluierungen zur LTX erleichtern und eventuelle Ausschlusskriterien, die eine LTX bereits im Vorhinein ausschließen bzw. auf eine De-Listung hinweisen, deutlich machen. Zudem erfolgte eine deskriptive Analyse aller evaluierten, gelisteten bzw. nicht gelisteten und transplantierten bzw. nicht transplantierten Patient*innen im Zeitraum 2017-2020.

2 Material und Methoden

Bei dieser Diplomarbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse am Transplant Center Graz (TCG).

Es wurden alle Patient*innen inkludiert, die im Zeitraum 2017-2020 für eine LTX am TCG evaluiert wurden, auf die Warteliste gekommen sind oder bei denen am TCG eine LTX durchgeführt wurde. Die Hauptzielgrößen waren die Anzahl der evaluierten, gelisteten und transplantierten Patient*innen ≥ 18 Jahre im Zeitraum 2017-2020 sowie die Identifikation von Ursachen, welche zu einer Nicht-Listung oder De-Listung führten. Als Nebenzielgrößen galten demographische Daten der evaluierten Patient*innen, Charakteristika der Grunderkrankung, Ort der Evaluierung sowie die Transplantationsindikationen über die Jahre. Verschiedene Parameter dieser Patient*innen wurden erhoben. Bei diesen Parametern handelte es sich um Alter (bei Evaluierungsbeginn), Geschlecht, Grunderkrankung, Transplantationsindikation, ob eine Listung beziehungsweise Transplantation durchgeführt wurde und falls gegeben Grund für die Nicht-Listung beziehungsweise De-Listung. Zur Erhebung der evaluierten Patient*innen wurden die LTX Checklisten, die für jeden*jede Patienten*Patientin angelegt werden, herangezogen. Ergänzend wurden die Protokolle der einmal wöchentlich stattfindenden Lebertransplantationsindikationsboards, in denen alle zur LTX evaluierten Patient*innen interdisziplinär (Hepatology, Chirurgie, Anästhesie, Radiologie, Psychologie) besprochen werden, verwendet. Des Weiteren wurden die Leberwartelisten sowie die Listen der transplantierten Patient*innen pro Jahr zur Auswertung herangezogen.

Da es sich bei dieser Diplomarbeit um eine retrospektive Analyse von Patient*innendaten handelt, wurde ein Antrag bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz gestellt. Dieser wurde am 19.03.2021 mit einem positiven Ethikvotum mit der EK-Nummer 33-204 ex 20/21 bewilligt. Am 19.05.2022 wurde die Verlängerung des Ethikvotums bis 19.03.2023 bewilligt.

Für die Literaturrecherche wurde neben aktuellen Guidelines und klinischen Wochenschriften sowie dem Lehrbuch Harrison's Innere Medizin vor allem die wissenschaftliche Bibliothek PubMed verwendet.

Die detaillierte Datenerhebung und Dokumentation der für die Auswertung nötigen Daten erfolgte über das Medocs-Datensystem des Universitätsklinikums Graz. Die Daten wurden in einem CRF (MS Excel Tabelle) gesammelt, nach Jahren sortiert aufgelistet und bearbeitet. Mittels deskriptiver Statistik anhand von SPSS wurden die Daten ausgewertet und zur besseren Darstellung in graphische und tabellarische Form gebracht. Mittels Qui-Square-Test wurden Vergleiche zwischen nicht parametrischen Daten wie Häufigkeiten in Bezug auf Genese (Alkohol), Geschlecht (m/w) und Alter (<60 und ≥ 60) gezogen.

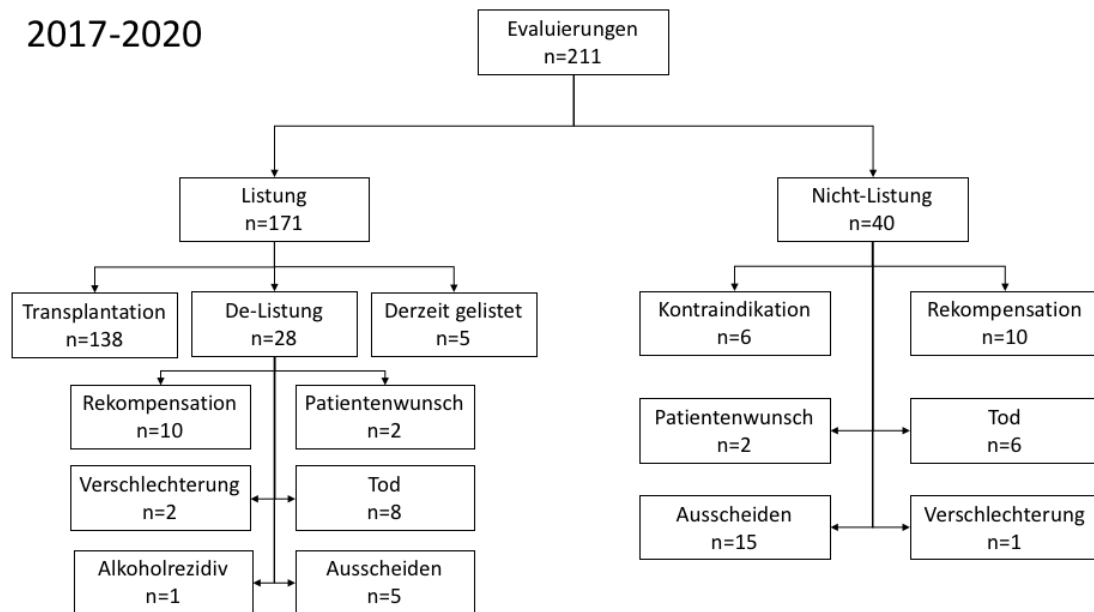
3 Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen

3.1 Evaluierungen, Listungen und Transplantationen 2017-2020

Insgesamt wurden im Zeitraum 2017-2020 211 Evaluierungen durchgeführt (Abbildung 2). Von diesen Patient*innen wurden 171 auf die Warteliste für eine LTX gesetzt, wobei bei 138 Patient*innen schlussendlich tatsächlich eine LTX durchgeführt wurde. 5 der gelisteten Patient*innen waren zum Zeitpunkt der Datenauswertung (10/2021) noch gelistet. 40 Patient*innen wurden nach Durchlaufen der Evaluierungsuntersuchungen nicht auf die Warteliste gesetzt. Ursachen dafür waren Kontraindikationen (n=6), Rekompensation (n=10), Patientenwunsch (n=2), Tod (n=6), Ausscheiden aufgrund von anderen nicht näher definierbaren Gründen (n=15) oder Verschlechterung der Grunderkrankung bzw. des Allgemeinzustands (n=1). Insgesamt 28 der gelisteten Patient*innen wurden aufgrund von Rekompensation (n=10), Patientenwunsch (n=2), Verschlechterung des Zustandes (n=2), Tod (n=8), Alkoholrezidiv (n=1) oder Ausscheiden aufgrund von anderen nicht näher definierbaren Gründen (n=5) von der Warteliste genommen. Zu den Patient*innen, die aufgrund von anderen nicht näher definierbaren Gründen ausschieden, zählten Patient*innen, die entweder an einer anderen Klinik weiterbetreut wurden oder nicht mehr zu den vereinbarten Behandlungsterminen erschienen sind.

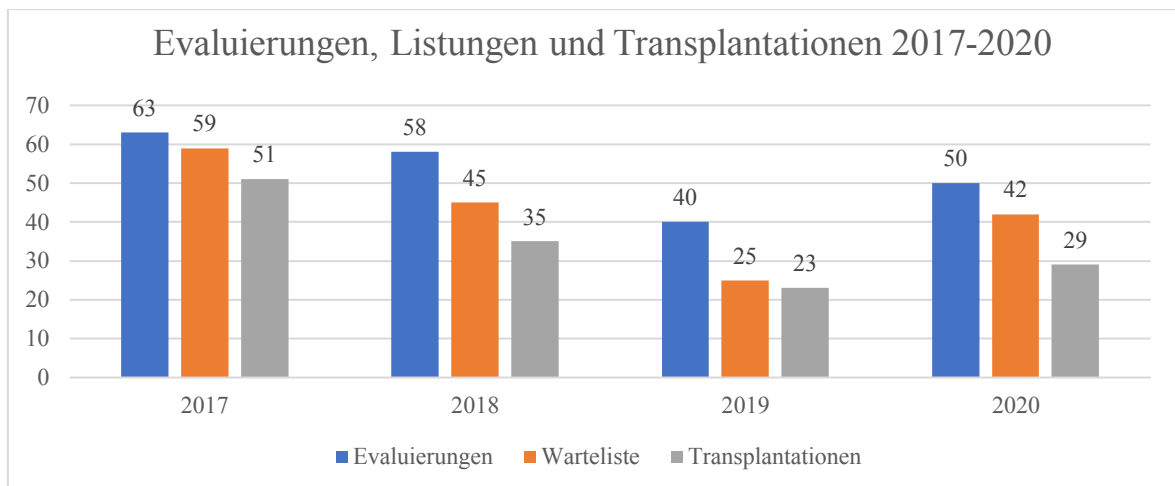
Dies lässt erkennen, dass die Ursachen der De-Listung breit gestreut waren und nicht in einen vorhersehbaren Zusammenhang mit den Grunderkrankungen zu bringen waren.

Abbildung 2: Evaluierungen, Listungen, Transplantationen und Ursachen für Nicht-Listung beziehungsweise De-Listung 2017-2020 in absoluten Zahlen



Betrachtet man die Evaluierungen, Listungen und tatsächlich durchgeführten Transplantationen über die einzelnen Jahre (Abbildung 3), so konnte gezeigt werden, dass 2017 63 Patient*innen evaluiert wurden, wovon 59 (94%) gelistet wurden; 51 wurden transplantiert, was 86% der gelisteten und 81% der evaluierten Patient*innen entspricht. 2018 wurden 58 Patient*innen evaluiert, davon wurden 45 (78%) gelistet und 35 (78%) transplantiert, was 60% der Evaluierten entspricht. Im Jahr 2019 wurden 40 Patient*innen evaluiert, 25 (63%) davon gelistet und 23 (92%) der Gelisteten und 58% der Evaluierten transplantiert. 2020 wurden 50 Patient*innen evaluiert, wovon 42 (84%) gelistet und 29 transplantiert wurden, was 69% der gelisteten und 58% der evaluierten Patient*innen ausmacht. Dies lässt erkennen, dass 2017 die meisten Evaluierungen, Listungen und LTX durchgeführt wurden.

Abbildung 3: Evaluierungen, Listungen und Transplantationen 2017-2020



3.2 Transplantationsindikationen

Ergänzend wurden die Häufigkeiten der einzelnen Grunderkrankungen erhoben (Tabelle 3), welche zu Evaluierungsuntersuchungen und in vielen Fällen schlussendlich zu einer LTX führten. Hierbei zeigte sich, dass die ALD mit einem Anteil von 47,4% die häufigste Grunderkrankung auf der LTX Warteliste am TCG darstellte. Die zweithäufigste Gruppe war die der „anderen“ mit 19,4%. Zu dieser Gruppe zählten die kryptogene Leberzirrhose (n=15), sekundär sklerosierende Cholangitis (SSC) (n=5), die Zystenleber (n=3), sekundär sklerosierende Cholangitis beim kritisch Kranken (SSC-CIP) (n=3), Vergiftungen (n=2), Lebermetastasen eines NET (n=2), Glycogenose (n=2), ischämischer Leberschaden nach Leberarterienrekonstruktion (n=1), drug-induced liver injury (DILI) (n=1), Riesenhämangiom (n=1), Pfortaderthrombose (n=1), Abernethy-Malformation Typ 1 mit Pfortaderatresie (n=1), Cholestase nach LTX (n=1), Abstoßung nach LTX (n=1) und kardiologischer Aszites (n=2). Hierbei ist anzumerken, dass in den zwei Fällen des kardiologischen Aszites im Laufe der Evaluierungsuntersuchungen eine hepatologische Ursache ausgeschlossen werden konnte und somit keine LTX durchgeführt wurde. Die drittgrößte Gruppe war mit 11,4% die HCV-Infektion gefolgt von der NASH mit 8,5% und der biliären Zirrhose mit 5,7%, zu der die PSC und die PBC zählten. Einen kleineren Anteil hatten die AIH mit 4,7%, der AAT-Mangel mit 1,9% sowie die HBV-Infektion und Morbus Wilson mit jeweils 0,5%.

Tabelle 3: Grunderkrankungen auf den Wartelisten am Transplant Center Graz 2017-2020

Grunderkrankungen	Häufigkeit (n)	Prozentanteil (%)
ALD	100	47,4
HCV	24	11,4
HBV	1	0,5
Morbus Wilson	1	0,5
AIH	10	4,7
Biliäre Zirrhose*	12	5,7
NASH	18	8,5
AAT-Mangel	4	1,9
andere**	41	19,4
Gesamt	211	100,0

*PBC und PSC

** kryptogene Leberzirrhose (n=15), SSC (n=5), Zystenleber (n=3), Vergiftungen (n=2), SSC-CIP (n=3), NET Metastasenleber (n=2), ischämischer Leberschaden (n=1), Glycogenose (n=2), DILI (n=1), Riesenhämangiom (n=1), Pfortaderthrombose (n=1), Abernethy-Malformation Typ 1 mit Pfortaderatresie (n=1), Cholestase nach LTX (n=1), Abstoßung nach LTX (n=1), kardiologischer Aszites (n=2)
AAT-Mangel, Alpha-1-Antitrypsinmangel; AIH, Autoimmunhepatitis; ALD, alkoholische Lebererkrankung; HBV, Hepatitis B Virus; HCV, Hepatitis C Virus; NASH, nicht alkoholische Steatohepatitis

In Hinblick auf die Grunderkrankungen über den Zeitraum 2017-2020 (Tabelle 4) konnte gezeigt werden, dass 100 Patient*innen mit einer ALD evaluiert wurden, wovon 83 (83%) gelistet und 68 (68% der evaluierten, 82% der gelisteten) transplantiert wurden und sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung für diese Arbeit (10/2021) noch 2 Patient*innen (2% der evaluierten, 2,5% der gelisteten) auf der Warteliste befanden. Es wurden 24 Patient*innen mit HCV evaluiert, 20 (83%) davon gelistet und 15 (62% der evaluierten, 75% der gelisteten) transplantiert. Ein Patient wurde aufgrund einer HBV evaluiert sowie auch gelistet und transplantiert. Ein Patient wurde aufgrund eines Morbus Wilson evaluiert, jedoch weder gelistet noch transplantiert. 10 Patient*innen wurden aufgrund einer AIH evaluiert, wovon 8 (80%) gelistet und 6 (60% der evaluierten, 75% der gelisteten) transplantiert wurden. 12 Patient*innen wurden aufgrund einer biliären Zirrhose evaluiert, davon wurden 11 (92%) gelistet und 8 (67% der evaluierten, 73% der gelisteten) transplantiert. 18 Patient*innen

wurden aufgrund einer NASH evaluiert, wovon 15 (83%) gelistet und 14 (78% der evaluierten, 93% der gelisteten) transplantiert wurden. Es wurden 41 Patient*innen, die in die Kategorie „andere“ fielen, evaluiert. Davon wurden 29 (71%) auf die Warteliste gesetzt, 24 (59% der evaluierten, 83% der gelisteten) transplantiert und 2 Patient*innen befanden sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung für diese Arbeit (10/2021) auf der Warteliste. Hier ist zu erkennen, dass es in keiner Gruppe einen auffallend großen Unterschied der LTX-Häufigkeit im Vergleich zu den anderen Gruppen gibt. Jedoch ist anzumerken, dass die Häufigkeiten der unterschiedlichen Grunderkrankungen sehr stark variieren und sie daher nur bedingt in einen direkten Vergleich gesetzt werden können.

Tabelle 4: Evaluierungen, Listungen und Transplantationen je nach Grunderkrankung im Zeitraum 2017-2020. AAT-Mangel, Alpha-1-Antitrypsinmangel; AIH, Autoimmunhepatitis; ALD, Alkoholische Lebererkrankung; HBV, Hepatitis B; HCV, Hepatitis C

	ALD	HCV	HBV	Mb Wilson	AIH	Biliäre Zirrhose	NASH	AAT- mangel	andere
Evaluierung	100	24	1	1	10	12	18	4	41
Warteliste	83	20	1	0	8	11	15	4	29
LTX	68	15	1	0	6	8	14	2	24
Derzeit gelistet	2	0	0	0	0	0	1	0	2

3.3 Ergebnisse der Analyse der Grunderkrankungen über die Jahre

Des Weiteren konnte in einer nach Jahren aufgeteilten Auflistung der Grunderkrankungen, die zu einer LTX führten, gezeigt werden, dass die HCV als LTX Ursache abnahm (Tabelle 5). Außerdem war ein Anstieg der unter dem Begriff „andere“ angeführten Grunderkrankungen zu erkennen, zu denen in dieser Analyse beispielsweise die kryptogene Leberzirrhose zählte. Es ist davon auszugehen, dass in dieser Gruppe sowohl die ALD als auch die NAFLD und NASH als Ursache zugrunde lagen.

Tabelle 5: Grunderkrankungen auf den Wartelisten am Transplant Center Graz 2017-2020

Grunderkrankungen	2017	2018	2019	2020	Gesamt
ALD	38	23	16	23	100
HCV	7	8	4	5	24
HBV	0	1	0	0	1
Morbus Wilson	0	0	1	0	1
AIH	2	3	2	3	10
Biliäre Zirrhose*	4	3	3	2	12
NASH	5	8	1	4	18
AAT-Mangel	0	1	1	2	4
andere**	7	11	12	11	41
Gesamt	63	58	40	50	211

*PBC und PSC

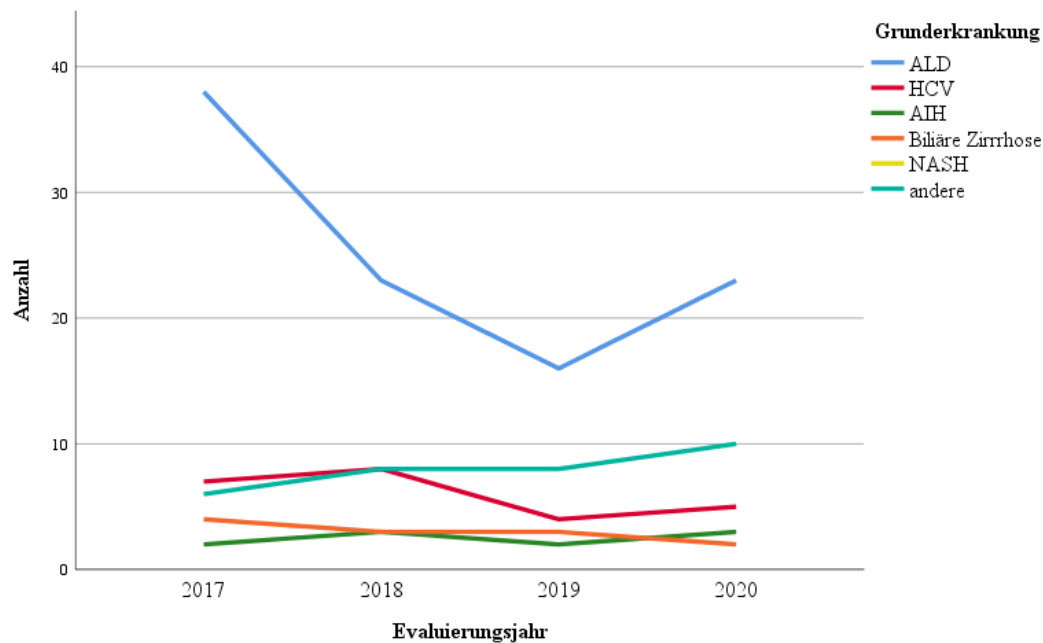
**SSC, SSC-CIP, kryptogene Leberzirrhose, Zystenleber, Vergiftungen, NET Metastasenleber, Glycogenosen, Riesenhämangiom, ischämischer Leberschaden, Pfortaderthrombose, Abernethy-Malformation Typ 1 mit Pfortaderatresie, Cholestase nach LTX, Abstoßung nach LTX, kardiologischer Aszites

AAT-Mangel, Alpha-1-Antitrypsinmangel; AIH, Autoimmunhepatitis; ALD, alkoholische Lebererkrankung; HBV, Hepatitis B Virus; HCV, Hepatitis C Virus; NASH, nicht alkoholische Steatohepatitis

Über die Jahre 2017 bis 2020 zeigte sich unter Hervorhebung der häufigsten 6 Grunderkrankungen (Abbildung 4) durchgehend die ALD als häufigste Ursache der Zirrhose und somit häufigste LTX Indikation im analysierten Kollektiv. Die deutlich niedrigere Zahl

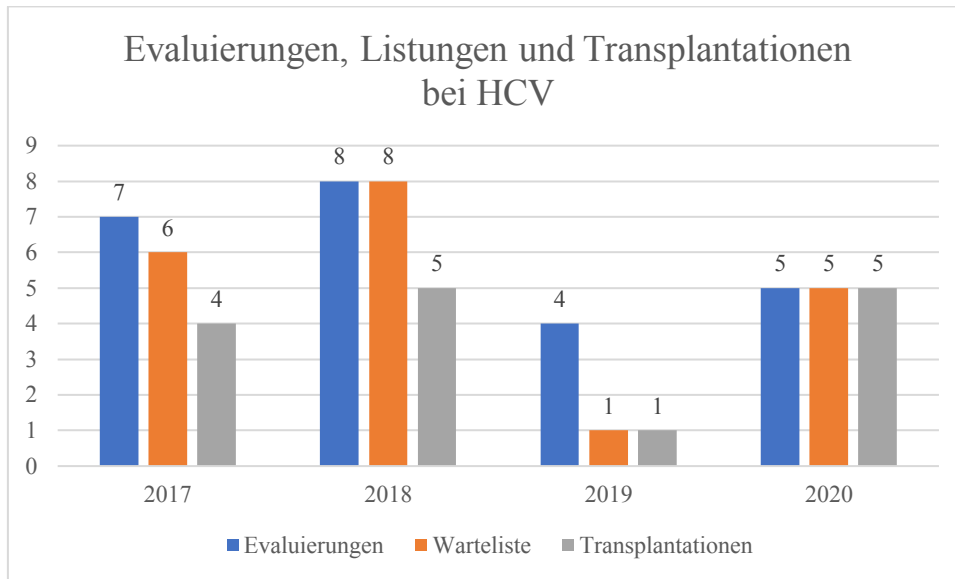
im Jahr 2019 lässt sich durch die generell niedrigere Anzahl an Evaluierungen, Listungen und Transplantationen in diesem Jahr erklären.

Abbildung 4: Grunderkrankungen 2017-2020. AIH, Autoimmunhepatitis; ALD, Alkoholische Lebererkrankung; HCV, Hepatitis C; NASH, nicht alkoholische Steatohepatitis



Unter eingehender Untersuchung der HCV-assoziierten Leberzirrhosen, die zu einer LTX führten (Abbildung 5), zeigte sich, dass 2017 7 Patient*innen evaluiert wurden, 6 davon gelistet und 4 transplantiert. 2018 wurden 8 Patient*innen evaluiert und gelistet, wovon 5 transplantiert wurden. 2019 wurden 4 Patient*innen evaluiert, wovon 1 gelistet und transplantiert wurde. 2020 wurden 5 Patient*innen evaluiert sowie auch gelistet und transplantiert. Wie auch in den obigen Darstellungen ist hier ein Rückgang der Evaluierungen erkennbar, jedoch ist in den nächsten Jahren von einem noch stärkeren Rückgang beziehungsweise von einer häufigeren De-Listung aufgrund einer Rekompensation der Leberfunktion nach Ausheilung der HCV auszugehen.

Abbildung 5: Evaluierungen, Listungen und Transplantationen bei HCV im Zeitraum 2017-2020. HCV, Hepatitis C



3.4 HCC als Transplantationsindikation

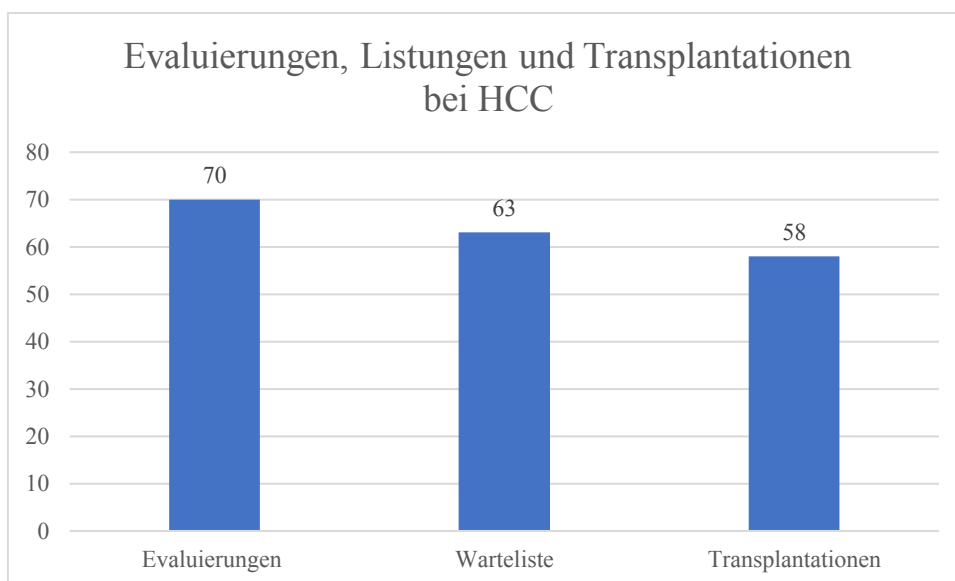
In weiterer Folge wurden die Transplantationsindikationen, unabhängig von der zugrundeliegenden Lebererkrankung erhoben. Die häufigste Transplantationsindikation (Tabelle 6) am Transplant Center Graz stellte in den Jahren 2017 bis 2020 mit 63,5% (n=134) die Dekompensation der Grunderkrankung dar. In 33,2% (n=70) stellte ein HCC die Indikation zur Transplantation dar. Seltener Indikationen waren Lebermetastasen von neuroendokrinen Tumoren des Kolons bzw. des Pankreaskopfes mit 0,9% (n=2) und das akute Leberversagen mit Notwendigkeit zur „high-urgent“-Listung in 2,4% (n=5).

Tabelle 6: Transplantationsindikationen 2017-2020 in absoluten Zahlen und prozentuellen Anteilen. HCC, Hepatozelluläres Karzinom

Transplantationsindikation	Häufigkeit	Prozent
Dekompensation	134	63,5
HCC	70	33,2
Lebermetastasen	2	0,9
Akutes Leberversagen	5	2,4
Gesamt	211	100,0

Es wurden wie oben erwähnt insgesamt 70 Patient*innen aufgrund eines HCC infolge einer anderen Grunderkrankung bezüglich einer LTX evaluiert (Abbildung 6). Von diesen 70 Patient*innen wurden 63 (90%) auf die Warteliste gesetzt. Von den 63 gelisteten Patient*innen wurden wiederum 58 transplantiert, was 83% der evaluierten und 92% der gelisteten entspricht. Ursache für die 7 Nicht-Listungen waren Kontraindikation (n=2), Ausscheiden (n=4) und Patientenwunsch (n=1). Die 5 De-Listungen wurden aufgrund von Alkoholrezidiv (n=1), Tod (n=1), Ausscheiden (n=1), Verschlechterung des Allgemeinzustandes (n=1) sowie einer Größenprogredienz des HCC (n=1) durchgeführt. Dies zeigt, dass beim HCC eine sehr hohe Rate an schlussendlich transplantierten Patient*innen vorliegt, was die Wichtigkeit der genauen Patient*innenselektion in dieser Gruppe unterstreicht.

Abbildung 6: Anzahl der Evaluierungen, Listungen und Transplantationen bei HCC im Zeitraum 2017-2020. HCC, Hepatozelluläres Karzinom

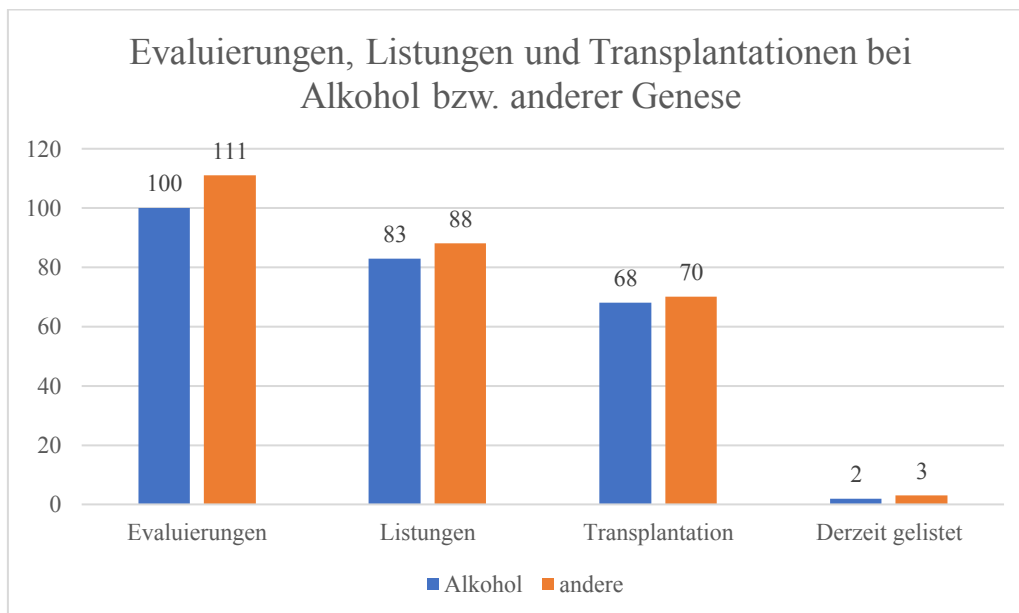


3.5 Vergleich der Gruppen ALD und Lebererkrankung anderer Genese

Aufgrund der sehr großen Gruppe an ALD als Grunderkrankung wurde diese Gruppe den Lebererkrankungen anderer Genese in Bezug auf die Rate der Listungen und LTX gegenübergestellt. Im direkten Vergleich (Abbildung 7) konnte gezeigt werden, dass 83 der 100 Patient*innen (83%) mit ALD auf die Warteliste gesetzt wurden, während 88 der 111 Patient*innen (79%) mit einer anderen Grunderkrankung gelistet wurden. Bei 68 der 100 Patient*innen (68%) mit ALD wurde eine LTX durchgeführt und 2 davon (2%) befanden

sich zur Zeit der Datenerhebung (10/2021) für diese Arbeit noch aktiv auf der Warteliste. In der Gruppe der anderen Grunderkrankungen wurden 70 der 111 Patient*innen (63%) transplantiert und 3 (2,7%) befanden sich noch auf der Warteliste. Es bestand also kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen, weder in Hinblick auf die Listung (83/100 vs. 88/111; $p=0,491$), noch in Hinblick auf die LTX (68/83 vs. 70/88; $p=0,741$). Grund für die Erhebung dieser Daten war die Annahme, dass Patient*innen mit ALD eventuell häufiger evaluiert, jedoch aufgrund möglicher Alkoholrezidive oder assoziierten Begleiterkrankungen seltener gelistet oder transplantiert werden, was im untersuchten Kollektiv nicht zutraf.

Abbildung 7: Evaluierungen, Listungen und Transplantationen bei Alkohol vs Lebererkrankungen anderer Genese

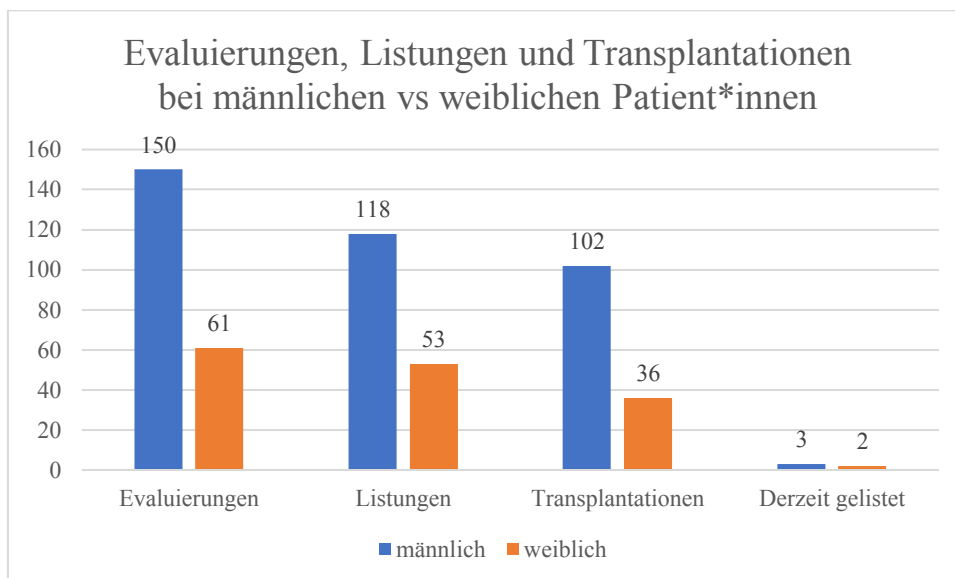


3.6 Analyse geschlechterspezifischer Unterschiede

Die untersuchte Patientengruppe wurde nach dem Geschlecht in zwei Gruppen (m/w) unterteilt, um eventuelle geschlechterspezifischer Unterschiede in der Rate der Evaluierungen, Listungen und Transplantationen aufzeigen zu können. Im Vergleich zwischen männlichen und weiblichen Patient*innen (Abbildung 8) konnte gezeigt werden, dass über die Jahre 2017-2020 insgesamt 150 (71%) Männer und 61 (29%) Frauen für eine LTX evaluiert wurden. Es wurden 118 (79%) der Männer und 53 (87%) der Frauen in die Warteliste aufgenommen. Bezüglich der Durchführung einer LTX im Vergleich zwischen

Männern und Frauen zeigte sich, dass 102 der gelisteten Männer (86%) transplantiert wurden, wobei sich 3 der gelisteten Männer zum Zeitpunkt dieser Arbeit (10/2021) noch auf der Warteliste befanden. Im Vergleich dazu wurden 36 der gelisteten Frauen (68%) transplantiert, wobei 2 zum Zeitpunkt der Arbeit (10/2021) noch gelistet waren. Hierbei ist also zu erkennen, dass männliche Patienten mit 71% zwar signifikant häufiger für eine LTX evaluiert wurden, sich zwischen den beiden Gruppen jedoch sowohl bei den Listungen (118/150 vs. 53/61; $p=0,167$) als auch bei den LTX (102/118 vs. 36/53; $p=0,442$) kein signifikant großer Unterschied zeigte.

Abbildung 8: Evaluierungen, Listungen und Transplantationen bei weiblichen und männlichen Patient*innen



Um Ursachen für die häufigeren Evaluierungsuntersuchen bei männlichen Patient*innen zu finden, wurden die Grunderkrankungen nach Geschlechtern unterteilt erhoben (Tabelle 7). Hierbei zeigte sich, dass bei männlichen Patienten in 56% der Evaluierungsuntersuchungen die ALD als Grunderkrankung galt. Im Vergleich dazu war die ALD bei Frauen nur in 26,2% ursächlich für die LTX. Ein höherer Alkoholkonsum bzw. Alkoholabusus bei Männern könnte somit die höhere Zahl an Evaluierungsuntersuchungen bei männlichen Patienten erklären. Zu erkennen ist auch, dass im Gegenzug einige Erkrankungen wie die biliäre Zirrhose (14,8%) oder die AIH (11,5%), welche bei Frauen häufiger auftritt, öfter als Grunderkrankung vorkommt als bei Männern mit jeweils 2%. Jedoch treten diese Erkrankungen insgesamt deutlich seltener in der Normalbevölkerung auf und sind daher in den absoluten Zahlen der Grunderkrankung ersichtlich weniger oft zu finden.

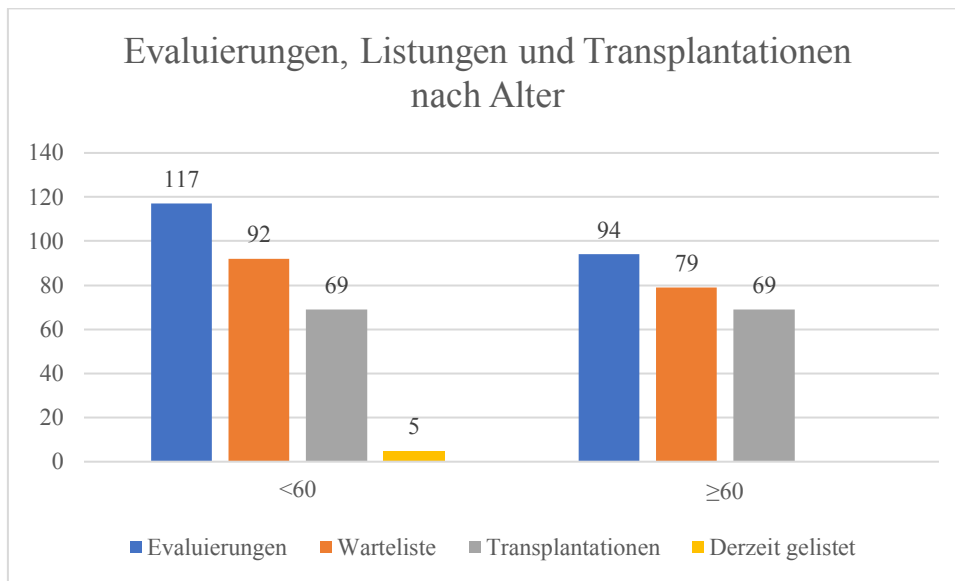
Tabelle 7: Grunderkrankungen nach Geschlecht (m/w). AAT-Mangel, Alpha-1-Antitrypsin-Mangel; AIH, Autoimmunhepatitis; ALD, Alkoholische Lebererkrankung; HBV, Hepatitis B; HCV, Hepatitis C; NASH, nicht alkoholische Steatohepatitis

	männlich (n)	männlich (%)	weiblich (n)	weiblich (%)
ALD	84	56,0	16	26,2
HCV	18	12,0	6	9,8
HBV	1	0,7	0	0
Mb Wilson	0	0	1	1,6
AIH	3	2,0	7	11,5
Biliäre Zirrhose	3	2,0	9	14,8
NASH	15	10,0	3	4,9
AAT-Mangel	2	1,3	2	3,3
andere	24	16	17	27,9
gesamt	150	100,0	61	100,0

3.7 Analyse von Altersunterschieden

Das Studienkollektiv wurde anhand des Alters in zwei Gruppen unterteilt. Als Cut-off wurde hierbei 60 Jahre bei Evaluierungsbeginn gewählt. Dieser Cut-off wurde aufgrund der annähernd gleich großen Gruppen sowie der Ergebnisse nach Analyse der Daten dem Vergleichs-Cut-off von 65 Jahren vorgezogen. Über den Beobachtungszeitraum wurden 117 Patient*innen <60 Jahren (55%) und 94 Patient*innen \geq 60 Jahren (45%) evaluiert (Abbildung 9). Von den Patient*innen <60 Jahren wurden 92 auf die Warteliste gesetzt, was 79% entspricht. Von den Patient*innen \geq 60 Jahren wurden 79 gelistet, was 84% ausmacht. Von den 92 gelisteten Patient*innen <60 Jahren wurden 69 (75%) transplantiert, was 59% der evaluierten entspricht. Zum Zeitpunkt der Datenauswertung (10/2021) befanden sich 5 Patient*innen auf der Warteliste, was 4% der evaluierten und 5% der gelisteten ausmacht. In der Gruppe der \geq 60-jährigen wurden von den 79 gelisteten 69 (87%) transplantiert, was 73% der evaluierten entspricht. Hierbei zeigt sich, dass bezüglich der Listungen (92/117 vs. 79/94; $p=0,319$) kein signifikant großer Unterschied besteht, sich jedoch die LTX in den beiden Gruppen signifikant unterschieden (69/92 vs. 69/79; $p=0,025$). Es zeigt sich, dass in diesem Kollektiv der Anteil der \geq 60-jährigen signifikant öfter transplantiert wurde.

Abbildung 9: Gegenüberstellung der Gruppen <60 Jahren und ≥60 Jahren bezüglich Evaluierungen, Listungen und Transplantationen im Zeitraum 2017-2020



4 Diskussion

Am Transplant Center Graz wurden in den Jahren 2017-2020 211 Patient*innen für eine LTX evaluiert. Von diesen wurden bis zum Abschluss dieser Arbeit 138 transplantiert. Ursache für diese Diskrepanz waren 40 Nicht-Listungen, 28 De-Listungen und 5 Patient*innen waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung (10/2021) noch aktiv gelistet. Das Ziel der Arbeit war es, die Ursachen für eine LTX sowie Gründe zur Nicht-Listung oder De-Listung zu identifizieren und damit die Qualität der gängigen Evaluierungsmethoden zu überprüfen. Hierbei zeigte sich, dass es sich um eine adäquate Methode zur Evaluierung handelt, weil einerseits 40 Patient*innen (19%) durch die Untersuchungen ausgeschlossen werden konnten, da sie meist aufgrund von Vor- oder Begleiterkrankungen keine adäquaten Kandidat*innen für eine LTX darstellten. Andererseits war die Rate der De-Listungen mit 13% vergleichsweise niedrig, wobei die Ursachen der De-Listungen breit gestreut und nicht in Zusammenhang mit der ursächlichen Erkrankung zu bringen waren und daher zum Zeitpunkt der Evaluierung nicht absehbar waren. Dies spricht dafür, dass die gängigen Evaluierungsuntersuchungen am TCG gut gewählt sind.

2017 wurden die meisten Evaluierungen (n=63), Listungen (n=59) und Transplantationen (n=51) im Beobachtungszeitraum durchgeführt, wobei 2018 ein leichter Abwärtstrend mit 58 Evaluierungen, 45 Listungen und 35 LTX zu erkennen ist. Jedoch zeigt sich im Vergleich dazu ein starker Rückgang sowohl der Evaluierungen (n=40) als auch Listungen (n=25) und Transplantationen (n=23) im Jahr 2019. Im Transplant Jahresbericht 2019, der im Auftrag des Bundesministeriums für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz jährlich vom Österreichischen Bundesinstitut für Gesundheitswesen (ÖBIG) veröffentlicht wird, werden bundesweit Daten gesammelt, wodurch eine landesweite und regionale Auswertung epidemiologischer Fragestellungen möglich wird. In diesem Bericht ist, wie auch in dieser Diplomarbeit dargestellt werden konnte, ein Rückgang der LTX im Jahr 2019 zu erkennen. Auffallend ist, dass 2019 generell um 10% weniger Organtransplantationen durchgeführt wurden als im Jahr 2018. Nicht zu erkennen ist ein Grund für diese Fluktuation, wobei anzumerken ist, dass sowohl die Evaluierungen als auch die Listungen auf der Warteliste in diesem Jahr geringer waren. Daher ist zwar eine geringere Zahl an LTX zu vermerken, jedoch in Relation zu den Evaluierungen und Listungen keine Veränderung im Vergleich zu den Jahren 2017 und 2018 zu erkennen. (17)

Im Jahr 2020 wurden mit 50 LTX um 14% weniger als im Jahr 2018 und um 21% weniger als im Jahr 2017 durchgeführt. Dies könnte zum Teil durch den Einfluss der severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2)-Pandemie bedingt sein. Das SARS-CoV-2-Virus trat Ende 2019 erstmals in der chinesischen Stadt Wuhan in Erscheinung, woraufhin es sich weltweit ausbreitete und daher im März 2020 als Pandemie eingestuft wurde. SARS-CoV-2 ist nach SARS-CoV 2002 und middle-east-respiratory-syndrome (MERS)-CoV 2012 das dritte Coronavirus mit epidemischem Ausbruch. Zu den häufigsten Symptomen gehören Husten, Fieber, Dyspnoe, Geruchs- und Geschmacksverlust sowie auch allgemeine Abgeschlagenheit, Kopf- und Gliederschmerzen. Bereits Ende 2020 wurden in Österreich die ersten Impfungen gegen das SARS-CoV-19-Virus durchgeführt, zum Zeitpunkt dieser Diplomarbeit (10/2021) war jedoch nur eine supportive Therapie der Erkrankung verfügbar. (18) Grund für die niedrigere Zahl an LTX waren verschobene Operationen, die Empfehlung, Organtransplantate von Covid-19-positiven Spendern nicht zu verwenden sowie auch die Ungewissheit inwiefern Transplant-Empfänger nach der LTX aufgrund der Immunsuppression besonders durch Covid-19 gefährdet wären. Aufgrund des Organmangels und der erhöhten Sterblichkeit auf der Warteliste wurden in einzelnen Fällen jedoch auch Organe von Covid-19-positiven Spendern entnommen. (19)

In Bezug auf die Grunderkrankungen über die Jahre 2017-2020 konnte gezeigt werden, dass es wie zu erwarten zu einem Rückgang der CHC als Indikation zur LTX kam. Ursächlich dafür ist die Etablierung der effizienten DAA-Therapie ab dem Jahr 2014 in Österreich, wodurch eine Rekompensation der Leberfunktion erreicht werden kann und somit in vielen Fällen keine LTX mehr nötig ist. Auch eine Studie von Herzer et al. aus dem Jahr 2018 konnte zeigen, dass zwischen 2010 und 2016 der Anteil der HCV-assozierten Zirrhosen auf der Warteliste von 16% auf 9% und der Teil der Patient*innen mit aktiv replizierender HCV von 15 auf 4% sank. In diesem Zeitraum konnte auch gezeigt werden, dass die Transplantationen bei Patient*innen mit HCV-assoziierter Zirrhose von 20 auf 12% und die aktiven HCV-Infektionen von 18 auf 4% abnahmen. (20) In dieser Diplomarbeit wurde gezeigt, dass der Anteil der HCV-assozierten LTX 2017-2020 im Durchschnitt bei 11,4% liegt. Angemerkt werden muss, dass es sich in dieser Arbeit mit vier Jahren um einen vergleichsweise kurzen Beobachtungszeitraum handelt und der Rückgang im Vergleich zu anderen Arbeiten nicht signifikant ist. Außerdem wurden die Jahre der prä- DAA Ära nicht analysiert und somit nur Daten aus Jahren, in denen die Therapie bereits zur Verfügung stand, gesammelt. In den Jahren 2017-2020 entsprachen die HCV-assozierten Listungen

11% 2017, 14% 2018, 10% 2019 und 10% 2020. Dies bedeutet, dass sich ein Trend des Rückgangs der HCV-assoziierten Zirrhosen erkennen lässt, welcher sich in den nächsten Jahren wahrscheinlich noch stärker ausprägen wird.

Zu der Gruppe der „anderen“, welche einen Anstieg verzeichnet, gehört auch die kryptogene Leberzirrhose. In dieser Gruppe ist davon auszugehen, dass sowohl die ALD als auch die NAFLD und NASH als LTX Ursache zugrunde lagen. Der tendentielle Anstieg der Zahlen in dieser Gruppe weist darauf hin, dass diese Erkrankungen, insbesondere die NAFLD und NASH als zunehmendes Problem in Industrieländern, zu einer immer häufigeren LTX Ursache werden.

Bezüglich der Evaluierungen, Listungen und Transplantationen mit einem HCC als Grunderkrankung stellte sich die Frage, wie viele transplantiert wurden und ob eine Größenprogredienz des HCC als Ursache für eine Nicht- oder De-Listung galt. Es konnte gezeigt werden, dass von 70 evaluierten Patient*innen 63 (90%) auf die Warteliste gesetzt wurden und 58 (83%) transplantiert wurden. Nur in einem Fall konnte als Grund für die De-Listung eine Größenprogredienz des HCC gefunden werden. Dies lässt darauf schließen, dass durchgeführte Bridging-Therapien wie TACE zur Abwendung einer Tumorprogression hier sehr erfolgreich eingesetzt werden bzw. die Selektion der Patienten sehr sorgfältig erfolgt.

In der Gegenüberstellung der Fälle, in denen die ALD als ursächliche Grunderkrankung zur LTX galt, zu Fällen anderer Grunderkrankung konnte gezeigt werden, dass 83% der Patient*innen mit ALD und 79% der Patient*innen mit anderer Grunderkrankung gelistet wurden. Zu einer LTX kam es bei den Patient*innen mit ALD in 68% der Fälle und bei den Lebererkrankungen anderer Ätiologie in 63% der Fälle. Es bestand die Überlegung einer erniedrigten Rate an Listungen und Transplantationen in der Gruppe der ALD aufgrund eines Alkoholrezidiv oder Begleiterkrankungen aufgrund der Suchterkrankung. Dies konnte in dieser Arbeit jedoch widerlegt werden. Es zeigt sich, dass es zu keinem signifikant großen Unterschied der Evaluierungen, Listungen und Transplantationen zwischen den zwei beobachteten Gruppen kam.

In Bezug auf die Verteilung der Häufigkeiten der Evaluierungen, Listungen und Transplantationen in Gegenüberstellung der Geschlechter konnte kein signifikant hoher

Unterschied festgestellt werden. Es wurden 150 Männer und 61 Frauen (m:f=71:29) evaluiert, wobei 118 (79%) der Männer und 53 (87%) der Frauen gelistet wurden und 102 der gelisteten Männer (86%) und 36 der gelisteten Frauen (68%) transplantiert wurden. Zum Zeitpunkt der Datenauswertung (10/2021) befanden sich 3 der gelisteten Männer und 2 der gelisteten Frauen noch auf der Warteliste. Die Tatsache, dass männliche Patienten mit 71% einen deutlich größeren Anteil der LTX-Kandidat*innen ausmachten, hatte somit keinen Einfluss auf die Rate der LTX in den einzelnen Geschlechtergruppen. Jedoch zeigte sich, dass die ALD mit 56% bei denen männlichen Patienten einen deutlich größeren Anteil der Grunderkrankungen einnahm als bei den weiblichen Patienten mit 26,2%. Dies lässt sich durch einen höheren Alkoholkonsum bei Männern und eine daher höhere Rate an alkoholinduzierten Lebererkrankungen erklären. (21) Neben der ALD treten auch andere Lebererkrankungen, wie die häufig vorkommende NAFLD, CHB und CHC sowie PSC häufiger bei männlichen Patienten auf, hingegen sind PBC oder AIH häufiger bei Frauen zu finden. Dies führt dazu, dass es bei Männern öfter zu einer Lebererkrankung und folglich zu einer LTX kommt. (22)

Das in dieser Arbeit untersuchte Kollektiv wurde auch in Bezug auf das Alter jünger als 60 Jahre und 60 Jahre oder älter analysiert. Dieser Cut-off wurde gewählt, da die Gruppen sowohl vergleichbar groß waren als auch einen signifikanten Unterschied in der LTX-Rate zeigten. Bezüglich der Listungen waren die beiden Gruppen vergleichbar (92/117 vs. 79/94; $p=0,319$), hingegen zeigte sich bei den LTX ein signifikant großer Unterschied in den beiden Gruppen (69/92 vs. 69/79; $p=0,025$). Jedoch muss hierbei angemerkt werden, dass sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung (10/2021) noch 5 Patient*innen <60 auf der Warteliste befanden. Bemerkenswert ist, dass nicht wie erwartet die Gruppe der jüngeren Patient*innen häufiger transplantiert wurden, sondern die der älteren. Hierbei könnte es sich um ein Bias aufgrund des Zeitpunktes der Datenauswertung oder eine zufällige Verteilung in diesem Studienkollektiv handeln.

Diese Diplomarbeit weist neben dem retrospektiven Design, der geringen Patient*innenzahl und dem vergleichsweise kurzen Untersuchungsintervall einige weitere Limitationen auf. Die insgesamt 20 Patient*innen, welche mit „Ausscheiden“ definiert wurden, sind jene Patient*innen, welche im Laufe der Evaluierungsuntersuchungen nicht mehr vorstellig wurden. Ursächlich dafür waren das fehlende Erscheinen bei Terminen in der Ambulanz, wobei die Weiterbehandlung in anderen Krankenhäusern meist die Ursache war. Grund

dafür, warum der genaue Verbleib der einzelnen Patient*innen nicht exakt untersucht werden konnte, war einerseits die Herkunft der Patient*innen aus verschiedenen Bundesländern sowie vor allem das retrospektive Studiendesign. Da zum Zeitpunkt der Datenerhebung und -auswertung ausschließlich bereits vorhandene Daten verwendet werden konnten, konnte in einigen Fällen nicht genau eruiert werden, wie sich der weitere Verlauf einzelner Patient*innen gestaltet.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die LTX ein komplexes Thema darstellt, welches in Zukunft nur noch mehr an Bedeutung gewinnen wird. Der bestehende Organmangel wird weiter zunehmen, wodurch adäquate und sorgfältige Evaluierungsuntersuchungen sowie regelmäßige Reevaluierungen auf den Wartelisten unerlässlich sind. In jedem Fall ist es empfehlenswert, die Evaluierungsuntersuchungen laufend zu überprüfen und mögliche Verbesserungen zu etablieren, um LTX-Kandidat*innen bestmöglich identifizieren zu können.

Literaturverzeichnis

1. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrisons Innere Medizin*: Thieme; 2016.
2. Graziadei I, Zoller H, Fickert P, Schneeberger S, Finkenstedt A, Peck-Radosavljevic M, 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(19-20):679-90.
3. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee. *EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation.* *J Hepatol.* 2016;64(2):433-85.
4. Stravitz RT, Lee WM. Acute liver failure. *Lancet.* 2019;394(10201):869-81.
5. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, Clinical practice guidelines p, Wendon J, Panel m, Cordoba J, Dhawan A, et al. *EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure.* *J Hepatol.* 2017;66(5):1047-81.
6. Soultati AS, Dourakis SP, Alexopoulou A, Deutsch M, Vasilieva L, Archimandritis AJ. Predicting utility of a model for end stage liver disease in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol.* 2006;12(25):4020-5.
7. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology.* 2007;45(6):1348-54.
8. Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med.* 2005;353(12):1261-73.
9. Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med.* 1995;332(14):924-33.
10. Herold G. *Innere Medizin.* Köln: Gerd Herold Verlag; 2020.
11. Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, Smith AD, Longhi MS. Autoimmune hepatitis. *Lancet.* 2013;382(9902):1433-44.
12. S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome. AWMF online. 2021.

13. 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(1):182-236.
14. Kothadia JP, Kreitman K, Shah JM. Polycystic Liver Disease. *StatPearls. Treasure Island (FL)*2022.
15. Ozen H. Glycogen storage disease: new perspectives. *World J Gastroenterology.* 2007.
16. Kim J, Zimmerman MA, Hong JC. Liver transplantation in the treatment of unresectable hepatic metastasis from neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Oncol.* 2020;11(3):601-8.
17. Priebe B, Seethaler J, Fischer U, Ivansits S, Kozyga K, Postl O. Transplant-Jahresbericht 2019. *ÖBIG-Transplant (2020).* 2020.
18. Chilamakuri R, Agarwal S. COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells.* 2021;10(2).
19. Di Maira T, Berenguer M. COVID-19 and liver transplantation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(9):526-8.
20. Herzer K, Gerken G, Kroy D, Tacke F, Plewe J, Eurich D, et al. Impact of direct-acting antiviral therapy on the need for liver transplantation related to hepatitis C in Germany. *J Hepatol.* 2018;69(4):982-4.
21. Meroni M, Longo M, Rametta R, Dongiovanni P. Genetic and Epigenetic Modifiers of Alcoholic Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2018;19(12).
22. Durazzo M, Belci P, Collo A, Prandi V, Pistone E, Martorana M, et al. Gender specific medicine in liver diseases: a point of view. *World J Gastroenterol.* 2014;20(9):2127-35.

Anhang



Checkliste zur Vorbereitung auf eine Lebertransplantation

Patientendaten

Name, Vorname	<input type="text"/>
geb. am	<input type="text"/>
Anschrift des Pat.	<input type="text"/>
Familienstand	<input type="text"/>
Telefon, privat	<input type="text"/>
Telefon, mobil	<input type="text"/>
Alternative Telefonnummern (Angehörige, Nachbarn, Arbeitsplatz, ...)	<input type="text"/>
Kooperationspartner	<input type="text"/>
Anschrift	<input type="text"/>
Telefonnummer	<input type="text"/>
Hausarzt	<input type="text"/>
Anschrift	<input type="text"/>
Telefonnummer	<input type="text"/>
Kostenträger des Pat.	<input type="text"/>
Versicherungsnummer	<input type="text"/>
Telefonnummer	<input type="text"/>

A) Allgemeines

Körpergröße

Gewicht

Blutgruppe

Patientenverfügung

ja

nein

Bauchumfang (cm)

Brustumfang (cm)

Allergien

B) Diagnosen

Hepatologische
Grunderkrankungen

Nutritiv-toxische Zirrhose

HCC

HCV

NASH

Primär biliäre Zirrhose

Primär sklerosierende Cholangitis

Autoimmunhepatitis

HBV

Morbus Wilson

Amyloidose

Neuroendokrines Karzinom

Hämochromatose

Alpha 1-Antitrypsinmangel

Sonstiges:

Alkoholanamnese (Dauer/
Menge/Abstinenz)

Hepatozelluläres
Karzinom (HCC)

Ja

Nein

Erstdiagnose:

Tumorboard Graz
zuletzt am

Oder:

Diagnose gesichert

histologisch

radiologisch

Anzahl der Herde und Größe

Primär innerhalb Milan-Kriterien

- ja
 nein

Primär innerhalb Up-to-7-Kriterien

- ja
 nein

Bisherige Therapie

- TACE
 RFA
 Keine

Bildgebung

MR/CT Leber

Datum:

CT Thorax

Datum:

Skelettszintigraphie

Datum:

Aktueller Therapiestand

Hepatitis C

Hepatitis C Antikörper

- pos
 neg

Hepatitis C PCR

- pos
 neg

Aktueller Therapiestand

Hepatitis B

HBs-AG

- pos.
 neg.

Anti-HBs (mU/mL)

Anti-HBc

- pos.
 neg.

Anti-HBe

- pos.
 neg.

HBeAG

- pos.
 neg.

Viruslast:

Aktuelle Therapie

Hepatitis D (bei chron. Hep. B-Infektion)

HDV-AK pos.
 neg.

HDV PCR (U/mL)

Komplikationen der Lebergrunderkrankung

Ösophagusvarizen ja
 nein

Ösophagusvarizen-
Blutungen ja
 nein

Datum:

Oesophago-Gastro-
Duodenoskopie (nicht
älter als 3 Monate)
(Datum/Besonderheiten)

Aszites ja
 nein

TIPS ja
 nein

Datum:

Spontan bakterielle
Peritonitis ja
 nein

Datum:

Prop
hyla
xe ja
 nein

Enzephalopathie ja
 nein

Hepatorenales Syndrom ja
 nein

Dialysepflichtig ja
 nein

Pfortaderthrombose ja
 nein

Bildgebung:

Therapie
seit:

Thrombozytopenie ja
 nein

Milzgröße:

Gallengangsstenosen ja
 nein

- Cholangitische Abszesse ja
 nein
- Hepatopulmonales ja
 Syndrom nein
- Portopulmonaler ja
 Hypertonus nein

Nebendiagnosen und Risikofaktoren

Pulmonologie

Pulmonale Diagnosen

--

Pulmo-Konsil (Datum/
Befund)

--

Wenn indiziert:

Rechtsherzkatheter
(Datum/Befund)

--

Maligne Tumore (ED,
Therapie, Dauer der
Rezidivfreiheit, Datum der
letzten Nachsorge)

--	--

Tumormarker

AFP	<input type="checkbox"/> o. B.	Wert, wenn erhöht (ng/mL)	
CEA	<input type="checkbox"/> o. B.	Wert, wenn erhöht (ng/mL)	
CA 19-9	<input type="checkbox"/> o. B.	Wert, wenn erhöht (ng/mL)	
PSA	<input type="checkbox"/> o. B.	Wert, wenn erhöht (ng/mL)	

Gastroenterologie

Weitere
Gastroenterologische
Diagnosen (z. B. Polypen,
CED, etc.)

Coloskopie (Datum/
Besonderheiten)

Wenn indiziert:

MRCP bei Bedarf (Datum/
Befund)

ERCP (Datum/
Besonderheiten)

Lebervenenkatheter
(Datum/HVPG mmHg)

Kardiologie

Nikotinabusus

ja
 nein

Adipositas

ja
 nein

Hypercholesterinämie

ja
 nein

Diabetes

ja
 nein

Pos. Familienanamnese

ja
 nein

Arterielle Hypertonie

ja
 nein

MET-Score

Anamnese

- MET 1: keine Belastung möglich, Ruhedyspnoe
- MET 2-3: Bewegung nur in der Ebene (150m), geringfügige Tätigkeiten, rasch Belastungsdyspnoe
- MET 4-5: Gehen mit normaler Geschwindigkeit, kurze Laufstrecke, 2 Stockwerke ohne Pausen und Dyspnoe
- MET 6-10: Sportliche Aktivitäten
- MET > 10: Ausdauersport

EKG (Datum/
Besonderheiten)

Transthorakale
Echokardiographie
(USKG) mit sPAP (Datum/
Befund)

Herz-CT (Bei abnormem
USKG oder MET < 4)
(Datum/Befund)

Wenn indiziert:

Koronarangiographie
(Datum/Befund)

Relevante
Nierenerkrankung

Osteoporose

- ja
- nein

Sonstiges

C) Labor

Datum:

Aktuelles Labor

- Blutbild mit Differentialblutbild
- Gerinnung (PZ, aPTT, AT III)
- nur bei V. a. Thrombophilie: Fibrinogen, Protein C, Protein S, APC-Resistenz, Faktor VIII

Klinische Chemie (Leberwerte, Nierenwerte, Elektrolyte, Cholesterin, Glukose, Albumin, Gesamteiweiß)

Eisenstoffwechsel

Ferritin (ng/ml) o. B. Wert, (g/L)
TrfS (%): o. B. Wert, (g/L)
HFE Genanalyse ja
 nein

α 1-Antitrypsin o. B. Wert, (g/L)

Coeruloplasmin o. B. Wert, (g/L)

Autoantikörper (ANA, AMA, SMA, LKM, ANCA) o. B. pathologische Parameter

Hormonstatus

TSH, fT3, fT4 o. B. pathologische Parameter

HbA1c o. B. Wert, (mmol/mo)

Harn (Sediment, Teststreifen) o. B. Auffälligkeiten:

D) Bakteriologie/Mykologie/Parasitologie

Toxoplasmose gondii pos. neg. Luesserologie pos. neg.

Quantiferontest pos. neg. Echinokokken (bei Leberzysten) pos. neg.

E) Virologie

HAV-IgM pos. neg. CMV IgM pos. neg.

HAV-IgG pos. neg. CMV IgG pos. neg.

HEV AK	<input type="radio"/> pos. <input type="radio"/> neg.	EBV IgG	<input type="radio"/> pos. <input type="radio"/> neg.
HSV (IgG)	<input type="radio"/> pos. <input type="radio"/> neg.	VZV (IgG)	<input type="radio"/> pos. <input type="radio"/> neg.
Masern (IgG)	<input type="radio"/> pos. <input type="radio"/> neg.	Röteln (IgG)	<input type="radio"/> pos. <input type="radio"/> neg.
Mumps (IgG)	<input type="radio"/> pos. <input type="radio"/> neg.		
HIV-AK	<input checked="" type="radio"/> pos. <input type="radio"/> neg.		

Nur bei auffälliger HIV-Virusserologie sind folgende Untersuchungen zu ergänzen:

HIV-Blot	<input type="radio"/> pos. <input type="radio"/> neg.	HIV p24 Ag	<input type="radio"/> pos. <input type="radio"/> neg.
HIV-PCR (U/mL)	<input type="text"/>		

F) Bildgebung

CT-Schädel, NNH, Thorax, Abdomen, Becken

Kontraindikation	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Datum	<input type="text"/>
------------------	--	-------	----------------------

Befundzusammenfassung	<input type="text"/>
-----------------------	----------------------

Carotis-Sono

Kontraindikation	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Datum	<input type="text"/>
------------------	--	-------	----------------------

Befundzusammenfassung	<input type="text"/>
-----------------------	----------------------

Bei klinischem Hinweis auf pAVK Duplexsonographie periphere Beinarterien

Kontraindikation

- ja
 nein

Datum

Befundzusammenfassung

I) Konsile

Gynäkologie
(LTX-Tauglichkeit)

- ja
 nein

Datum

Befundzusammenfassung

Mammographie

Datum

Urologie bei Männern
(LTX-Tauglichkeit)

- ja
 nein

Datum

Befundzusammenfassung

HNO (LTX-Tauglichkeit)

- ja
 nein

Datum

Befundzusammenfassung

EEG, ggf. Neurologie

- EEG keine KI

Datum

Befundzusammenfassung

Zahnheilkunde (LTX-
Tauglichkeit)

- ja
 nein

Datum

Befundzusammenfassung

Dermatologie (LTX-
Tauglichkeit)

- ja
 nein

Datum

Befundzusammenfassung

Psychiatrie (LTX-
Tauglichkeit)

- ja
 nein

Datum

Befundzusammenfassung

Technische Operabilität/anatomische Besonderheiten:

Arterielle Versorgung

- ja
 nein

Wenn ja, welche:

Ligamentum arcuatum

- ja
 nein

Duplex-Sonographie der
Leber (Datum/Befund)

Pfortaderthrombose

- ja
 nein

Wenn ja,
Conflusens offen?

- ja
 nein

Sonstiges:

Voroperationen:

Anästhesie
(LTX-Tauglichkeit)

- ja
 nein

Datum

Befund

Interdisziplinäre LTX-
Konferenz (Datum/
Beschluss)

Datum

Zur Anmeldung bei ET freigegeben (vorbehaltlich zukünftiger relevanter Änderungen)

Unterschrift des
verantwortlichen Arztes:



VOTUM
gültig bis 19.03.2022

EK-Nummer: 33-204 ex 20/21
Studientitel: Liver transplantation evaluation, waiting list management and liver transplantation at the Medical University of Graz 2017-2020
Prüfer: Assoz. Prof. Dr. med. Vanessa Stadlbauer-Köllner
LKH Graz, Universitätsklinik für Innere Medizin
Sponsor: Medizinische Universität Graz
Ansprechpartner: Assoz. Prof. Dr. med. Vanessa Stadlbauer-Köllner, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 1
CRO:
Antragsteller: Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und
Ansprechpartner: Nina Edtbauer

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 18.01.2021 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befangen anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben: keine

Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 23.12.2020, begutachtet im 'expedited Review' am 18.01.2021

✓ Cover Letter Begleitschreiben_Edtbauer 01	20.12.2020
✓ Antragsformular ECS	23.12.2020
✓ Originalprotokoll Studienprotokoll_Edtbauer 01	20.12.2020
✓ CV CV_Tatscher 01	01.07.2020
✓ CV CV_StadlbauerKöllner 01	16.03.2020
✓ CV Lebenslauf_Nina Edtbauer 01	15.10.2020
✓ Sonstiges: Konzeptformular_Edtbauer 01	20.12.2020
✓ Sonstiges: Datenerfassungsmaske_Edtbauer 01	20.12.2020

Dokumente eingegangen am 18.01.2021, begutachtet im 'expedited Review' am 18.01.2021

✓ Antragsformular ECS Unterschriftenseiten	23.12.2020
--	------------

Dokumente eingegangen am 22.01.2021 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)

✓ Sonstiges: mail - Stellungnahme zum Antragsformular	22.01.2021
---	------------

Dokumente eingegangen am 05.03.2021, begutachtet im 'expedited Review' am 19.03.2021

✓ Letter of Authorization	05.03.2021
---------------------------	------------

Die Ethikkommission geht - rechtlich unverbindlich - davon aus, dass es sich um keine klinische Prüfung nach AMG bzw. MPG handelt.

Es handelt sich um eine Studie im Rahmen einer Diplomarbeit.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des

Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.


Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen
- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)
- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

zusätzliche Auflagen: Die behördlich vorgeschriebenen Maßnahmen hinsichtlich der COVID-19 Pandemie müssen beachtet werden. Der Prüfer und der Sponsor müssen in ihrem jeweiligen Wirkungskreis unter allfälliger Beachtung von Leitlinien gewährleisten, dass keine zur Bekämpfung der Pandemie benötigten Ressourcen gebunden werden bzw. ausreichend Personal vorhanden ist und die TeilnehmerInnen durch ihre Studienteilnahme keiner zusätzlichen Infektionsgefahr ausgesetzt werden.

Dieses Votum gilt für ein Jahr ab dem Datum der Ausstellung. Bei längerer Studiendauer ist rechtzeitig vor Ablauf der Gültigkeit des Votums ein Zwischenbericht vorzulegen (Berichtsformular), um eine etwaige Verlängerung zu erlangen.

Graz, 19. März 2021



Univ. Prof. DI Dr. Josef Haas
Vorsitzender



Univ. Prof. Dr. Hans Dimai
Stv. Vorsitzender

Achtung: Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!



FOLGEVOTUM gültig bis 19.03.2023

EK-Nummer: 33-204 ex 20/21
1672-2020

Studientitel: Lebertransplantationsevaluierung, Wartelistenmanagement und
Lebertransplantationen an der Medizinischen Universität Graz 2017-2020

Prüfer: Assoz. Prof. Dr. med. Vanessa Stadlbauer-Köllner
LKH Graz, Universitätsklinik für Innere Medizin

Sponsor: Medizinische Universität Graz

Ansprechpartner: Assoz. Prof. Dr. med. Vanessa Stadlbauer-Köllner, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 1

CRO:

Antragsteller: Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und
Ansprechpartner: Nina Edtbauer

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 18.01.2021 behandelt.
Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befangen anzusehen waren und daher
gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben:
keine

Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 23.12.2020, begutachtet im 'expedited Review' am 18.01.2021

✓ Cover Letter Begleitschreiben_Edtbauer 01	20.12.2020
✓ Antragsformular ECS	23.12.2020
✓ Originalprotokoll Studienprotokoll_Edtbauer 01	20.12.2020
✓ CV CV_Tatscher 01	01.07.2020
✓ CV CV_StadlbauerKöllner 01	16.03.2020
✓ CV Lebenslauf_Nina Edtbauer 01	15.10.2020
✓ Sonstiges: Konzeptformular_Edtbauer 01	20.12.2020
✓ Sonstiges: Datenerfassungsmaske_Edtbauer 01	20.12.2020

Dokumente eingegangen am 18.01.2021, begutachtet im 'expedited Review' am 18.01.2021

✓ Antragsformular ECS Unterschriftenseiten	23.12.2020
--	------------

Dokumente eingegangen am 22.01.2021 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)

✓ Sonstiges: mail - Stellungnahme zum Antragsformular	22.01.2021
---	------------

Dokumente eingegangen am 05.03.2021, begutachtet im 'expedited Review' am 19.03.2021

✓ Letter of Authorization	05.03.2021
---------------------------	------------

Dokumente eingegangen am 20.04.2022 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)

✓ Zwischenbericht	20.04.2022
-------------------	------------

✓ Originalprotokoll 2.0	14.05.2022
✓ CV Mitarbeiter Abaira	18.05.2022
✓ Sonstiges: EK Meldeformular, Protokoll Amendment	14.05.2022

Datum Erstvotum: 19.03.2021

Die Ethikkommission geht - rechtlich unverbindlich - davon aus, dass es sich um keine klinische Prüfung nach AMG bzw. MPG handelt.

Es handelt sich um eine Studie im Rahmen einer Diplomarbeit.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen
- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)
- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

zusätzliche Auflagen: Die behördlich vorgeschriebenen Maßnahmen hinsichtlich der COVID-19 Pandemie müssen beachtet werden. Der Prüfer und der Sponsor müssen in ihrem jeweiligen Wirkungskreis unter allfälliger Beachtung von Leitlinien gewährleisten, dass keine zur Bekämpfung der Pandemie benötigten Ressourcen gebunden werden bzw. ausreichend Personal vorhanden ist und die TeilnehmerInnen durch ihre Studienteilnahme keiner zusätzlichen Infektionsgefahr ausgesetzt werden.

Graz, 19. Mai 2022



Univ. Prof. Dr. Josef Haas
Vorsitzender



Univ. Prof. Dr. Hans Peter Dimai
Stv. Vorsitzender

Achtung: Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!