Aus der
Klinik und Poliklinik für Hepatobiliäre Chirurgie und Transplantationschirurgie
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

Direktor: Prof. Dr. med. Björn Nashan

Identifikation und Evaluation von prognostischen Faktoren für den Verlauf der Hepatitis-C-Reinfektion nach Lebertransplantation in Hamburg

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg
vorgelegt von

Christina Maria Koberg
aus Dortmund

Hamburg 2008

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am: 30.06.2008
Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Hamburg
Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. M. Sterneck
Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: PD Dr. J. Petersen
Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: PD Dr. J. Pollok

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis……..I

Abkürzungen……..III

I. Einleitung……1

1. Hintergrund……1

1.1 Virushepatitis……1

1.2. Lebertransplantation……8

1.3. Verlauf nach Transplantation……...11

2. Fragestellung……17

II. Material und Methoden……18

1. Definition der Studienpopulation……18

2. Nachweis einer HCV-Infektion……19

3. Datenerhebung vor, während und nach Transplantation……...20

3.1. Faktoren vor Transplantation……...20

3.2. Faktoren zum Operationszeitpunkt……21

3.3. Faktoren nach Transplantation……23

4. Histologien……25

5. Statistik……...27

III. Ergebnisse……..28

1. Kollektivbeschreibung……..28

2. Charakterisierung der HCV-Infektion und Reinfektion……28

2.1. Histologischer Verlauf der HCV-Reinfektion……29

3. Prognose der Patienten und Organe nach LTx bei HCV……...32

3.1. Patientenüberleben……32

3.2. Todesursachen……...33

3.3. Vergleich der Prognose für Patienten bei gutem & schlechtem histologischen Verlauf…...34

3.4. Transplantatüberleben……..35

3.5. Ursachen für Transplantatversagen……36

3.6. Vergleich der Prognose für Organe bei gutem & schlechtem histologischen Verlauf……37

3.7. Einfluss einer Retransplantation auf die Prognose des Patienten- und Organüberlebens……38

3.8. Patienten- und Organüberleben im Vergleich bei Hepatitis C- und Alkohol-induzierter Leberzirrhose……..39

4. Überprüfung prognostischer Faktoren……..41
4.1. Faktoren vor einer Transplantation……..41
4.2. Faktoren zum Zeitpunkt der Transplantation……46
4.3. Faktoren nach Transplantation……..……55
5. Tabelle: Vergleich/Übersicht guter versus schlechter Verlauf…… …….65

IV. Diskussion……..67
1. Methodische Schwierigkeiten……67
2. Hepatitis-C-Rezidiv..……...70
3. Prognose der Patienten und Transplantate……72
3.1. Patientenüberleben……72
3.2. Organüberleben……74
4. Prognostische Faktoren für den histologischen Verlauf der HCV-Reinfektion...76
4.1. Faktoren vor einer Transplantation…...……...76
4.2. Faktoren zum Zeitpunkt der Transplantation..…..……80
4.3. Faktoren nach Transplantation……..……84
5. Ausblick……..90

V. Zusammenfassung……91
VI. Literaturverzeichnis……93
VII. Danksagung……110
VIII. Lebenslauf……..111
IX. Erklärung……..112

Abkürzungsverzeichnis

AV-Therapie	Antivirale Therapie
BMI	Body-Mass-Index
CNI	Calcineurininhibitor
CyA	Cyclosporin A
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ET	Eurotransplant
HAV	Hepatitis-A-Virus
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDV	Hepatitis-D-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IFN	Interferon
Immuns.	Immunsuppression
IVDA	Intravenöser Drogenabusus
KIZ	Kalte Ischämiezeit
LTx	Lebertransplantation
MELD-Score	Model of End Stage Liver Disease-Score
MW	Mittelwert
NASH	Nicht alkoholische Steatosis hepatis
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
Re-LTx	Retransplantation
Riba	Ribavirin
RKI	Robert-Koch-Institut
Sex	Geschlecht
WIZ	Warme Ischämiezeit

I. Einleitung

1. Hintergrund

1.1 Virushepatitis

Durch Virusinfektionen hervorgerufene Hepatitiden sind weltweit eine der häufigsten Ursachen für schwere Lebererkrankungen. Die fünf Hepatitisviren A bis E verursachen 95 % aller Virushepatitiden, in Deutschland spielen im Wesentlichen die Viren A, B und C die Hauptrolle. Es werden regelmäßig weitere Hepatitisviren entdeckt, wobei die klinische Bedeutung der kürzlich entdeckten Viren wie GB-Virus C und TT-Virus noch Gegenstand aktueller Forschung ist.
Neben den Hepatitisviren kommen als virale Erreger einer schweren Hepatitis die Herpesviren Epstein-Barr-, Cytomegalie-, Herpes-simplex- und Varizella-Zoster-Virus sowie Coxsackieviren und zahlreiche exotische Viren wie Gelbfieber-, Dengue-Fieber, Lassa-Fieber- und Ebola-Virus in Frage.

Hepatitis-A- und -E-Virus

Das Hepatitis-A-Virus (HAV) verursacht ebenso wie das Hepatitis-E-Virus (HEV), beides RNA-Viren, nach fäkal-oraler Übertragung eine akute Hepatitis, die beim Erwachsenen schwerer verläuft als beim Kind. In nahezu allen Fällen heilt die Infektion folgenlos aus und hinterlässt eine lebenslange Immunität; chronische Verlaufsformen sind bislang nicht bekannt. Eine HAV-Infektion kann durch eine aktive Immunisierung verhindert werden.

Hepatitis-B- und D-Virus

Die Infektion nach parenteraler, sexueller oder perinataler Übertragung des Hepatitis-B-Virus (HBV), einem DNA-Virus, verläuft in 65 % der Fälle subklinisch und heilt dann zu 100 % aus. 25 % der Infizierten zeigen das Bild einer akuten Hepatitis, wovon über 99 % ausheilen.
Bei 0,1–1 % der Patienten kann die akute Hepatitis jedoch einen fulminanten, lebensbedrohlichen Verlauf nehmen. Bei 5–10 % der Infizierten bleibt das Hepatitis-B-Virus länger als 6 Monate im Serum nachweisbar. Diese HBs-Antigenträger sind in 70–90 % klinisch gesund, 10–30 % leiden jedoch unter einer chronischen Hepatitis B und entwickeln in 15 % im Langzeitverlauf eine Leberzirrhose und auf dem Boden dieser in 0,5 % ein hepatozelluläres Karzinom. Durch eine konsequente Impfung der Bevölkerung könnte bei vielen Patienten ein lebenslanger Infektionsschutz geschaffen und die Erkrankung weitgehend eliminiert werden.

Das Hepatitis-D-Virus (HDV) als defektes RNA-Virus tritt immer als Ko- oder Superinfektion einer Hepatitis-B-Infektion auf, da es das HBs-Ag als Hülle verwendet. Die Replikation ist jedoch völlig unabhängig. Der Übertragungsweg entspricht dem des HBV, eine Koinfektion liegt in Deutschland bei 25.000–40.000 der HBV-Infizierten vor.

Hepatitis-G-Virus

Im Jahr 1995 wurde das Hepatitis-G-Virus (HGV) entdeckt, das für einen Teil der transfusionsassoziierten, unklaren Hepatitiden verantwortlich zu sein scheint (Simons et al. 1995; Linnen et al. 1996). Es wurde der Gruppe der Flaviviridae zugeordnet. Als Übertragungsmodus konnte zunächst die Gabe von infizierten Blutprodukten identifiziert werden (Linnen et al.1996; Feucht et al.1997; Schmidt et al.1996), dann die sexuelle (Stark et al. 1996) und die perinatale Übertragung (Feucht et al. 1996). Die klinische Bedeutung des HGV ist noch Gegenstand aktueller Forschung.

Hepatitis-C-Virus

Dank der Entdeckung des Hepatitis-C-Virus (HCV) im Jahr 1989 durch Choo et al. (Choo et al. 1989) konnten bis zu 70 % der bis dahin als Non-A-/Non-B-Hepatitis klassifizierten Hepatitiden (Kuo et al. 1989) unklarer Genese aufgeklärt werden (Houghton et al. 1991).
Es gehört zur Familie der Flaviviridae, die eine Hülle besitzen. Das Hepatitis-C-Virus ist weltweit verbreitet und konnte bislang nur im menschlichen Organismus nachgewiesen werden.
Das Genom besteht aus einem einzelnen RNA-Strang, der ca. 9,6 Kilobasen lang ist. Das Hepatitis-C-Virus repliziert sich im Zytoplasma der Hepatozyten, hat jedoch keinen direkt zytopathischen Effekt.

Man unterscheidet sechs Genotypen und ca.100 Subtypen, unter welchen Mischinfektionen möglich sind. Eine abgelaufene Infektion schützt nicht vor einer Reinfektion, die sogar mit demselben Genotyp erfolgen kann (Farci et al. 1992, Lai et al. 1994, Mehta et al. 2002).

Hinsichtlich der weltweiten Verteilung der verschiedenen Genotypen kann ein bestimmtes geographisches Verteilungsmuster beobachtet werden. So ist zum Beispiel der Genotyp 1a, auch als Prototyp der Genotypen bezeichnet, vor allem in den USA und Nordeuropa verbreitet. Der Genotyp 1b ist weltweit verbreitet und tritt insgesamt am häufigsten auf. Die Genotypen 2a und 2b kommen ebenfalls weltweit vor, haben aber nur einen Anteil von 10–30 %. Der ursprünglich für den indischen Subkontinent nahezu typische Genotyp 3 wurde vermutlich in den 60er und 70er Jahren durch die rasante Zunahme und Verbreitung des intravenösen Drogenabusus (IVDA) in die USA und nach Europa gebracht. In Afrika und im Mittleren Osten überwiegt Genotyp 4. Die Genotypen 5 und 6 kommen nur sehr selten vor und werden in isolierten geographischen Arealen beobachtet, Genotyp 5 in Süd-Afrika und Genotyp 6 in Hongkong und dem südöstlichen Asien (Hoofnagle 2002). In Deutschland liegt mit 50 % der Genotyp 1b an der Spitze, gefolgt vom Genotyp 1a (28 %) und 3a (16 %), sowie den Genotypen 4 (4 %) und 2 (3 %).

Weltweit sind nach Angaben der WHO 170 Millionen Menschen – das entspricht 3 % der Weltbevölkerung – mit dem Hepatitis-C-Virus infiziert, 400.000–500.00 davon in Deutschland (Epidemiologisches Bulletin des RKI 2006). Die Prävalenz ist jedoch in Afrika, dem östlichen Mittelmeerraum und der Westpazifikregion signifikant höher als in Nordamerika und Europa.

Die Durchseuchung der Allgemeinbevölkerung in Deutschland liegt bei 0,2–0,5 %, von denen ca. 84 % HCV-Dauerträger sind (HCV-PCR positiv). Zwischen ländlichen Gebieten und Metropolen lässt sich ein Gefälle erkennen: In Hamburg liegt die Durchseuchung bei 0,39 %, in Itzehoe bei 0,3 % (Robert-Koch-Institut 2006). Im Jahr 2005 wurden in Deutschland 8.308 Erstdiagnosen gezählt, und man geht von 5.000 Neuinfektionen jährlich in Deutschland aus (RKI 2006).

Die HCV-Prävalenzen variieren nicht nur geographisch sehr stark, sondern zeigen auch deutliche Differenzen im Verteilungsmuster innerhalb der Bevölkerung. Weber et al. untersuchten verschiedene Risikogruppen auf das Vorliegen eines positiven anti-HCV-Antikörpertests und fanden folgende prozentuale Verteilung: Unter Hämophiliepatienten waren 87 %, bei intravenös-Drogenabhängigen 79 %, bei Polytransfundierten 18 %, bei Organtransplantierten 17 %, bei Dialysepatienten 8 %, bei Prostituierten 1,4 %, bei deutschen Blutspendern 0,12 % und bei Krankenhauspersonal 0,8 % anti-HCV-positiv (Weber et al. 1995).

Der bislang am besten untersuchte Infektionsweg ist die parenterale Übertragung, bei der virusgenomhaltiges Blut einer infizierten Person in die Blutbahn oder ins Gewebe des Empfängers eindringt.

In Hamburg sind unter den frischen Hepatitis-C-Infektionen 70 % durch intravenösen Drogenabusus bedingt (Laufs et al. 2002). In 6-12 % der Fälle infizieren sich Patienten bei der Dialysebehandlung, wobei die durch toxische Schädigung des Abwehrsystems bedingte verzögerte Immunantwort die Diagnose verzögern kann. Daher wird eine regelmäßige HCV-PCR bei Dialysepatienten zur Verhinderung der Ausbreitung der Hepatitis C gefordert (Schröter et al. 1997). Die HCV-Infektion von medizinischem Personal durch Nadelstichverletzungen, Schnittwunden oder Kontamination mit Körperflüssigkeiten ist laut Laufs et al. mit einer Infektionsrate von weniger als 1 % sehr selten (Laufs et al. 2002), noch seltener ist die Übertragung auf einen Patienten durch infizierte medizinische Mitarbeiter.

Entgegen früherer Annahmen geht man heutzutage davon aus, dass das Hepatitis-C-Virus kaum sexuell übertragen wird. Laufs et al. konnten in Hamburg bei der Beobachtung von 100 Paaren mit im Mittel 5-jährigem Sexualkontakt eine Virusübertragung in nur 3 Fällen nachweisen (Laufs et al. 1994).

Das Risiko einer perinatalen Übertragung bei einer HCV-positiven Mutter beträgt 4,2 %, wobei die Infektion des Fetus meist bereits in utero erfolgt und eine Schnittentbindung das Risiko nicht signifikant reduziert. Laut einer Arbeit von Roberts und Yeung ist die perinatale Übertragung seltener als bei HBV und stark abhängig von der Viruslast der Mutter, sie tritt ab einer Viruslast von 10^6 Viruspartikeln pro ml Blut in 4–7 % auf. Liegt eine Koinfektion mit HIV vor, ist die Übertragungsrate 4- bis 5-fach erhöht. Der genaue Zeitpunkt und Weg der Infektion sind noch unbekannt (Roberts and Yeung 2002). Für eine Infektion des Kindes über Muttermilch konnten Polywka et al. in der Untersuchung von 76 Muttermilchproben HCV-positiver Frauen keine Hinweise finden (Polywka et al. 1999).

Seit dem 1. Januar 1993 ist die Untersuchung von Blutprodukten auf HCV gesetzlich vorgeschrieben, was eine drastische Reduktion der Anzahl an Neuinfektionen nach Bluttransfusionen zur Folge hatte (Blajman et al. 1995).

Da zum Zeitpunkt der Diagnose einer Hepatitis-C-Infektion in mehr als der Hälfte der Fälle der Infektionsmodus nicht mehr eruiert werden kann, bleibt die endgültige Bewertung der möglichen Übertragungswege problematisch. Es ist jedoch mittlerweile mittels molekularer Charakterisierung des Virusgenoms möglich, Infektionsketten zu rekonstruieren und Aussagen über den Zeitpunkt der Infektion zu machen (Laufs et al. 2002).

Die akute Hepatitis C verläuft in 85 % subklinisch, nach einer Inkubationszeit von 12–180 Tagen kann es jedoch bei ca. 15-20 % zu unspezifischen, grippeartigen Symptomen wie Fieber, Müdigkeit, Unwohlsein und Übelkeit kommen. Nur 40 % der Infizierten haben erhöhte Transaminasen und nur in höchstens 20 % der Fälle entwickeln die Patienten einen Ikterus (Laufs et al. 2002, Ahmed et al. 2001). Von fulminantem Leberversagen durch eine HCV-Infektion wurde in Einzelfällen berichtet, es gilt jedoch eher als Komplikation einer HBV-Infektion und stellt je nach individueller Situation eine Indikation zur sofortigen Lebertransplantation dar.

Da die Symptome meist nicht richtungsweisend sind, wird die Diagnose der HCV-Infektion im akuten Stadium äußerst selten gestellt, und die Infektion nimmt in über 90 % der Fälle einen chronischen Verlauf (Feucht et al. 1999, Tong et al. 1995), d. h. HCV-RNA ist länger als sechs Monate im Serum nachweisbar. Damit macht die Hepatitis C etwa 60–70 % aller chronischen Virushepatitiden in Deutschland aus (Laufs et al. 2002). Patienten mit chronischer Hepatitis C zeigen seltener klinische Symptome und einen Ikterus als jene mit akut verlaufender, ausheilender Hepatitis C (Alter et al. 2000, Gerlach et al. 2001).

Die Chronifizierungsrate variiert in Abhängigkeit von Geschlecht (Kenny-Walsh et al. 1999, Wiese et al. 2000), Alter (Alter et al. 1999, Bellentani et al. 2001), Rasse (Alter et al. 1999, Villano et al. 1999, Howell et al. 2000) und dem Immunstatus (Hoofnagle 2002).

Der Nachweis einer HCV-Infektion erfolgt durch serologischen Nachweis spezifischer Antikörper gegen virale Strukturproteine aus der Hülle sowie Nichtstrukturproteine. Zuerst wird als Antikörpersuchtest ein ELISA durchgeführt. Da die Rate an falsch positiven Ergebnissen bis zu 13,4 % betragen kann (Polywka et al. 2001), wird die Bestätigung des Befundes im Immunoblot und mittels PCR gefordert (Schröter M. et al. 1999).
Der frühestmögliche Zeitpunkt, eine HCV-Infektion zu diagnostizieren, ist 3–6 Wochen nach Infektion. Zu dieser Zeit muss ein Virusgenomnachweis mittels einer PCR erfolgen, denn die Antikörper werden erst ab der siebten Woche nachweisbar. Eine Besonderheit des HCV ist das gleichzeitige Vorkommen von spezifischen Antikörpern und Virusgenom im Blut, ähnlich dem Humanen Immundefizienz-Virus (Laufs et al. 2002).

Wird eine frische Infektion nachgewiesen, kann eine Therapie mit pegyliertem Interferon in 90 % zu einer Ausheilung führen, was durch eine anhaltend negative PCR und nahezu vollständigen Verlust der HCV-Antikörper validiert werden kann (Jaeckel et al. 2001).

Bis heute konnte kein wirkungsvoller Impfstoff entwickelt werden, da bei der extrem raschen Virusreplikation zahlreiche Mutationen des HCV-Genoms durch die fehlende Korrekturfunktion der RNA-Polymerase entstehen. Sie zirkulieren im Blut und werden als Quasispezies bezeichnet, die sich in ihrer jeweils individuellen Nucleotidsequenz in 1–5 % unterscheiden. Es wird vermutet, dass diese Heterogenität des Virus Anteil an der hohen Chronifizierungsrate der HCV-Infektion hat, da die ständig wechselnde Proteinzusammensetzung der Hülle eine andauernde, das Virus neutralisierende Immunantwort bisher unmöglich macht (Hoofnagle 2002).

Patienten mit einer chronischen Hepatitis C bleiben von der Erkrankung klinisch meist lange Zeit unbeeinträchtigt, ein häufiges Symptom ist die typischerweise intermittierend auftretende Müdigkeit (Hoofnagle 1997), weiterhin gelegentlich rechtsseitiger Oberbauchschmerz, Übelkeit und Appetitlosigkeit. Die Leberwerte können kontinuierlich oder intermittierend erhöht sein, allerdings korreliert die Höhe nicht mit der Aktivität der Entzündung. Sind die Transaminasen normal, kann dies für einen milden Verlauf mit geringer Progredienz sprechen (Conry-Cantilena et al. 1996, Hoofnagle 1997, Martinot-Peignous et al. 2001). Dieser wird bei bis zu 30 % der Infizierten, die nie klinisch manifest erkranken, beobachtet (Laufs et al. 2002).

Gelegentlich finden sich bei einer chronischen Hepatitis-C auch Autoantikörper wie ANA (20 %) und anti-LKM-Antikörper (20 %) mit der Gefahr der Fehldiagnose einer Autoimmunhepatitis.

Extrahepatische Manifestationen der Infektion treten zum Teil im Rahmen von immunologischen Syndromen auf, wie zum Beispiel rheumatoide Symptome, Keratokonjunktivitis sicca, Lichen planus, Glomerulonephritis, Lymphome und essentielle Kryoglobulinämie. Des Weiteren besteht bei chronischer Infektion eine Assoziation zur Porphyria cutanea tarda, und in 20–30 % werden psychische Symptome im Sinn einer Depression beobachtet (NIH Consensus Statement 2002).

In Langzeitbeobachtungen wurde nachgewiesen, dass 20–30 % der Patienten mit einer chronisch aktiven Hepatitis C über einen Zeitraum von 20–30 Jahren eine Leberzirrhose entwickeln (Laufs et al. 1994), deren Symptome nicht selten erst zur Diagnose der Erkrankung führen und die die Prognose der Patienten deutlich verschlechtert (Fattovich et al. 1997).
Patienten mit einer manifesten Zirrhose haben ein Risiko von 1–5 % pro Jahr für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (Salomon et al. 2002, Alter et al. 1999, Fattovich et al.1997, Serfaty et al. 1998).

Goldstandard für den Nachweis einer Leberfibrose bzw. -zirrhose ist die Leberbiopsie, wobei es mehrere Score-Systeme gibt, die auf mikroskopischer Beurteilung der Kollagenfaserbündel des Biopsats beruhen. Zu den gebräuchlichsten zählen der Knodell-Score, der dem Histologie-Aktivitäts-Index (HAI) entspricht, der Metavir Score und die Ishak-Modifikation des HAI-Score. Am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf werden die Histologien im Institut für Pathologie in Bezug auf die Entzündungsaktivität (Grade) und das Fibrosestadium (Stage) nach Batts und Ludwig beurteilt (Batts, Ludwig 1995).

Folgen des bindegewebigen Umbaus und Parenchymverlustes sind:

1. Portale Hypertension: Der Druck in der Pfortader übersteigt den Normdruck von 3–13 mmHg. Kompensatorisch kommt es zur Ausbildung portocavaler Umgehungskreisläufe. Wegen des Risikos lebensbedrohlicher Blutungen sind besonders Ösophagusvarizen endoskopisch zu kontrollieren bzw. durch Gummibandligatur, Sklerosierung oder Histoacrylinjektion zu therapieren. Der erhöhte hydrostatische Druck führt durch Plasmaextravasation zur Aszitesbildung.

2. Abnehmende Syntheseleistung der Leber: Mangel an hepatisch synthetisierten plasmatischen Faktoren der Blutgerinnung erhöht die Blutungsneigung. Abfallende Serumalbuminkonzentrationen begünstigen durch Verminderung des kolloidosmotischen Drucks Ödem- und Aszitesbildung.

3. Gestörte Entgiftungsfunktion der Leber: Akkumulation ZNS-toxischer Metabolite (NH_3, Mercaptan, Phenole, Fettsäuren, γ-Aminobuttersäure) führt, begünstigt durch vermehrte Leberumgehung, zur Entstehung der hepatischen Enzephalopathie mit stadienabhängig zunehmenden Symptomen wie Müdigkeit, Verlangsamung, Konzentrations- und Koordinationsstörungen, Stimmungsschwankungen, Flapping-Tremor, EEG-Veränderungen und terminal Koma.

Der Metabolismus von Steroidhormonen ist ebenfalls beeinträchtigt; dies ist verantwortlich für Symptome wie Gynäkomastie, Bauchglatze und Potenzstörungen bei männlichen Patienten. Der veränderten Kinetik von hepatisch metabolisierten Medikamenten muss in der Therapie leberzirrhotischer Patienten Rechnung getragen werden.

Die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit einer Leberzirrhose wird in Abhängigkeit von Ausmaß und Schweregrad zwischen 50 und 80 % angegeben (Leung 2002).
Kommt es zu einer Dekompensation der Leberzirrhose mit Komplikationen wie therapierefraktärem Aszites, spontan-bakterieller Peritonitis oder rezidivierenden Blutungen des oberen Gastrointestinaltrakts, ist die 1-Jahres-Überlebensrate deutlich reduziert, und es bleibt als ultimative Therapie die Lebertransplantation.

Das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) auf dem Boden einer Hepatitis-C-induzierten Leberzirrhose ist eine weitere Komplikation. Bei Vorliegen von Fibrosestadium 4 ist das Risiko für die Entstehung des Karzinoms mit 1–5 % pro Jahr hoch. Bisher wurden hepatozelluläre Karzinome fast ausschließlich in zirrhotisch umgebauten Organen nachgewiesen. Das Screening besteht aus Kontrollen des Tumormarkers Alphafetoprotein (AFP), einer Oberbauchsonographie und gegebenenfalls einer Oberbauch-Magnetresonanztomographie.
Therapeutisch stehen neben dem operativen Verfahren der Leberteilresektion zunehmend lokal-interventionelle Verfahren wie Embolisationstherapien und ablative Verfahren sowie schlussendlich eine Lebertransplantation (LTx) zur Verfügung. Hier gelten jedoch strenge Kriterien für die Indikationsstellung. Mazzaferro et al. stellten 1996 die sogenannten Mailand-Kriterien für die Einschätzung des Rezidivrisikos des HCC nach Transplantation vor: Bei Vorliegen eines einzelnen Herdes im Durchmesser ≤5 cm oder von multiplen Tumoren mit bis zu drei Herden von ≤3 cm Durchmesser besteht die Indikation für eine LTx (Mazzaferro et al. 1996). Neuere Daten von Yao et al. zeigen jedoch, dass auch Patienten mit größerer Tumorausdehnung von einer LTx profitieren und ein geringeres Rezidivrisiko haben. Die Mailand-Kriterien wurden erweitert und die San Francisco-Kriterien definiert: Ein Herd ≤8 cm, 2 Herde jeweils ≤5 cm mit einem Gesamtdurchmesser des Tumors ≤8 cm oder 4–5 Herde mit jeweils ≤3 cm und einem Gesamtdurchmesser des Tumors von ≤8 cm (Yao 2006).

1.2 Lebertransplantation

Die erste erfolgreiche Lebertransplantation wurde 1967 von Thomas E. Starzl in Pittsburgh, Pennsylvania durchgeführt. Alfred Gütgemann und T.S. Lie führten den Eingriff 1969 als Erste in Deutschland am Universitätsklinikum Bonn durch. Seit mittlerweile fast 30 Jahren gilt die Lebertransplantation als etabliertes Therapieverfahren für Patienten mit akuter oder chronischer Leberinsuffizienz.

Indikationen zur Lebertransplantation bei Erwachsenen sind folgende Erkrankungen, die im Endstadium eine Lebertransplantation notwendig machen können:

1. Erkrankungen des Parenchyms oder der Gefäße: posthepatitische Leberzirrhose, nutritiv-toxische Leberzirrhose (alkoholisch), fulminantes oder subakutes Leberversagen (toxisch oder hepatitisch), Morbus Wilson, Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, Hämophilie, Zystenleber, Budd-Chiari-Syndrom
2. Biliäre Erkrankungen: primär biliäre Zirrhose, sekundär biliäre Zirrhose und primär sklerosierende Cholangitis
3. Tumore: das hepatozelluläre Karzinom (sofern es die Mailand- bzw. San-Francisco-Kriterien erfüllt), selten gutartige, nicht resektable hepatische Tumore, Lebermetastasen endokriner Tumore bei saniertem extrahepatischem Primärtumor

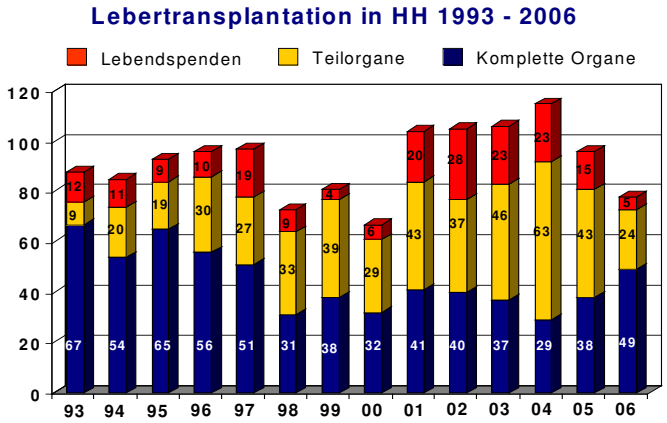
Die Hepatitis-C-Zirrhose ist mittlerweile die häufigste Indikation zur Lebertransplantation bei Erwachsenen in Europa und den USA. Der Anteil der HCV-bedingten Transplantationen liegt hier bei 20–50 % (Willems et al. 2002, Ahmed et al. 2001). In Hamburg wurden im Jahr 2001 von 109 Patienten 25 % aufgrund der Folgen einer chronischen Hepatitis C lebertransplantiert (Laufs et al. 2002).

Kontraindikationen stellen folgende Zustände dar:

1. Absolute Kontraindikationen: schwere kardiopulmonale Erkrankungen, Sepsis, aktive Tuberkulose, fortgeschrittene AIDS-Erkrankung
2. Relative Kontraindikationen: hepatozelluläres Karzinom, Lebermetastasen, cholangiozelluläres Karzinom, aktiver Alkoholismus, Drogenmissbrauch, Alkoholabstinenz <6 Monate, Portal- oder Milzvenenthrombose

Leider nahm in den vergangenen Jahren die Diskrepanz zwischen Organangebot und -nachfrage stetig zu; seit dem Jahr 2001 übersteigt die Nachfrage das Angebot. Pro Jahr besteht allein in Deutschland ein Bedarf von etwa 1.100 Transplantationen, im Jahr 2004 wurden deutschandweit 810 Lebertransplantationen nach postmortaler Spende an 23 Kliniken ausgeführt, davon 92 in Hamburg. Im gleichen Zeitraum wurden 1.427 Patienten auf die Warteliste aufgenommen (DSO-Bericht „Organspende und Transplantation in Deutschland 2004“). Heute versterben rechnerisch alle sieben Tage Patienten von der Warteliste, weil kein geeignetes Spenderorgan zur Verfügung steht.

In den letzten Jahren hat sich der Spenderpool durch die Entwicklung der Leberteilspende vergrößert. Bei der postmortalen Leberteilspende, der sogenannten Split-Lebertransplantation, entstehen aus einem Organ zwei Transplantate: Der größere rechte Leberlappen wird für einen Erwachsenen verwendet, der linke für ein Kind. Bei der Leber-Lebendspende stellt ein Verwandter oder ein emotional dem Empfänger sehr nahestehender, blutgruppenkompatibler Spender einen Teil der eigenen Leber zur Transplantation zur Verfügung. Die Leber-Lebendspende machte 2001 einen Anteil von über 12 % an allen Transplantationen aus (DSO-Bericht 2001), wobei die Empfänger meist Kinder waren. Im Jahr 2002 sank der Anteil jedoch auf 7,3 %. Im Jahr 2004 wurden in Hamburg 63 Split-Lebertransplantationen und 23 Leberlebendspenden durchgeführt.



Einige Zentren transplantieren heute zur Vergrößerung des Spenderpools sogar Organe von HCV-positiven Spendern an HCV-infizierte Empfänger mit guten Ergebnissen (Testa et al. 1998, Vargas et al. 1999, Laskus et al. 1996).

In Deutschland meldet der behandelnde Arzt an einem Transplantationszentrum einen Patienten für die Warteliste. Dies geschieht nach den Richtlinien der Bundesärztekammer und dem Transplantationsgesetz (§ 16). Deutschland ist Mitglied der 1967 von Prof. Dr. Van Rood gegründeten Stiftung Eurotransplant (ET) mit Sitz in der niederländischen Stadt Leiden. Sie ist die Vermittlungsstelle für Organspenden in den Beneluxländern, Deutschland, Österreich, Slowenien und Kroatien. Ziel dieses Zusammenschlusses war die optimale Verfügbarkeit von Spenderorganen bzw. -geweben. Ein weiteres Ziel ist unter anderem die Förderung von Forschung zur Verbesserung der Transplantationsergebnisse.

Die Priorität der Organverteilung wurde bis 2006 nach den Eurotransplant-Kriterien geregelt. Ausschlaggebend für die Kategorisierung war vor allem der klinische Zustand des Patienten, es gab vier Stadien:

- T1–HU (High Urgency): Akutes Leberversagen, Gruppe mit eigenem Ranking
- T2: Patienten mit einer Child-C-Leberzirrhose und bereits eingetretenen Komplikationen, auch hier besteht ein eigenes Ranking.
- T3: Patienten mit einer Child-C-Leberzirrhose und Patienten mit einer Child-B-Leberzirrhose mit Komplikationen
- T4: Patienten mit einer Child-B-Leberzirrhose

Durch den zunehmenden Organmangel wurden überwiegend Patienten im Stadium T1 oder T2 transplantiert, weshalb die Patienten auf der Warteliste häufig zahlreiche Komplikationen der Erkrankung erlitten, bis sie ggf. ein Transplantat erhielten.
Seit Dezember 2006 erfolgt die Organallokation im ET-Bereich nicht mehr gemäß der Klassifikation nach Child, sondern nach dem MELD-Score (Model of End Stage Liver Disease, Mayo Clinic, Rochester, USA).

Der MELD-Score basiert auf drei Parametern, welche von der Mayo Clinic als zuverlässigste Prädiktoren für den Verlauf einer schweren Lebererkrankung herausgefiltert wurden: Gesamtbilirubin, Serumkreatinin und INR. Ziel war die Schaffung eines objektiven Systems unabhängig von der Arzteinschätzung des klinischen Zustands. Nach folgender Formel erfolgt die Berechnung:

MELD-Score = 10 {0,957 Ln (Kreatinin) + 0,378 Ln (Bilirubin) + 1,12 Ln (INR) + 0,64}

Der niedrigstmögliche Score ist 6, der höchste 40. Die Priorität der Organverteilung richtet sich nach der Höhe des MELD-Scores, Ausnahmen bilden das fulminante Leberversagen oder spezielle Sonderindikationen.

Ein potentielles Spenderorgan wird durch Ausschluss von Infektionen, Intoxikationen und Malignomen auf seine Transplantationstauglichkeit untersucht. In einer 4 °C kalten Transportlösung wird es konserviert und in das entsprechende Transplantationszentrum gebracht.
Die Methode der Wahl ist heute die orthotope Lebertransplantation, d. h. das Spenderorgan wird an der physiologischen Position der Leber implantiert. Heterotope Transplantationen – intraabdominell oder subhepatisch – werden heute nicht mehr durchgeführt, auxiliäre nur noch in Ausnahmefällen.
Es entstehen folgende Anastomosen, wobei bei der Explantation auf Anomalien der Gefäße bzw. Größenkompatibilität geachtet werden muss: V. cava inf. kranial und kaudal, A. hepatica, V. portae (End-zu-End), Ductus choledochus (in Hamburg meist End-zu-Seit).

Perioperativ wird eine Antibiotikaprophylaxe und bei Vorliegen einer Risikokonstellation (Spender CMV-IgG-positiv, Empfänger CMV-IgG-negativ) wird eine Cytomegalievirus-Prophylaxe durchgeführt.

1.3 Verlauf nach Transplantation

Mit der Einführung des Calcineurininhibitors (CNI) Cyclosporin A (CyA) Mitte der 80er Jahre gelang der große Durchbruch in der immunsuppressiven Therapie nach einer Lebertransplantation. Die lebenslang erforderliche Immunsuppression basierte lange Zeit auf Cyclosporin A in variabler Kombination mit Steroiden und eventuell Azathioprin. Heute sind weitere potente Medikamente verfügbar.
Alternativ zu Cyclosporin A kann ein weiterer Calcineurininhibitor – Tacrolimus (Prograf®) – mit ähnlichem Nebenwirkungsprofil und etwas höherer immunsuppressiver Potenz eingesetzt werden.
Azathioprin (Imurek®) ist eine antiproliferative Substanz, welche spezifisch die Proliferation von Lymphozyten hemmt. Alternativ kann hier auch Mycophenolat-Mofetil (CellCept®) zum Einsatz kommen. Um initial Dosis der CNI einzusparen, können direkt nach LTx Lymphozyten-Antikörper eingesetzt werden, so kann beispielsweise die Nephrotoxizität der CNI verringert werden. Früher setzte man als monoklonale Antikörper OKT3 sowie polyklonale T-Zell-Antikörper ein. Heute werden Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper wie Daclizumab (Zenapax®) oder Basiliximab (Simulect®) verwendet. Die Auswahl und Kombination der Immunsuppressiva wird individuell in Abhängigkeit von Begleiterkrankungen entschieden.

Postoperative Komplikationen werden in Früh- und Spätkomplikationen unterschieden. Zu den ersten zählt insbesondere das primäre Transplantatversagen, welches in ca. 10 % der Fälle eine Retransplantation erfordert. Weitere Frühkomplikationen sind Perfusionsstörungen durch Leberarterienverschlüsse oder Pfortaderthrombosen. Im Verlauf treten akute Abstoßungsreaktionen, Cholangitiden, Stenosen der Gallengänge und Anastomosen sowie Infektionen auf.
Die chronische Transplantatabstoßung, auch als „Vanishing-Bile-Duct-Syndrom“ bezeichnet, eine chronische Cholangitis und ein Rezidiv der Grunderkrankung stellen Spätkomplikationen dar.

Die bedeutendste Komplikation im postoperativen Verlauf nach Lebertransplantation bei Hepatitis-C-bedingter Zirrhose besteht in einer Reinfektion des Organs. Die Inzidenz einer HCV-Neuinfektion nach Transplantation ist in den letzen zehn Jahren durch Testungen des Spenders deutlich zurückgegangen und geht gegen 0 % (Lake et al. 1993). Dagegen kommt es in fast 100 % der Fälle nach Lebertransplantation bei HCV-Zirrhose zu einer rezidivierenden Hepatitis-C-Virämie und Reinfektion des Transplantats (Gane et al. 1996, Chazouilleres et al. 1994, Dickson et al. 1996, Ferell et al. 1992, Fukumoto et al. 1996). Sie lässt sich durch HCV-Replikation im Serum und bei Vorliegen einer Biopsie auch im Lebergewebe verifizieren (Martin et al. 1991, Wright et al. 1992, König et al. 1992, Feray et al. 1994, Duvoux et al. 1995, Guerrero et al. 2000).

Unklar ist noch, zu welchem genauen Zeitpunkt die Reinfektion geschieht. Wiederholte Messungen der Hepatitis-C-Virämie während und direkt nach einer Transplantation zeigten, dass es unmittelbar nach Reperfusion des Organs zu einem signifikanten Abfall der Virämie kam. Möglicherweise ist die Bindung und Aufnahme des Virus in die Hepatozyten im Rahmen der Reinfektion der Grund (Garcia-Retortillo et al. 2002). Arnold et al. konnten mittels molekularer Analyse und dem Nachweis identischer HCV-RNA-Stränge zeigen, dass es sich tatsächlich um eine Reinfektion handelt (Arnold et al. 1997).

Zahlreiche Studien belegen, dass die Reinfektion des Transplantats in mindestens 50–70 % der Fälle im Verlauf zu einer laborchemisch oder histologisch nachweisbaren Rezidivhepatitis führt (Ferell et al. 1992, Gane et al. 1996 [1], Prieto et al. 1999, Böker et al. 1997). Die Lebensqualität der Patienten reduziert sich deutlich zum Zeitpunkt des Rezidivs, gleich zu welchem Zeitpunkt es eintritt (Bona et al. 1998, Paterson et al. 2000).

Der Verlauf des Hepatitis-C-Rezidivs ist nicht uniform. Sehr selten kommt es zu einer Ausheilung der Infektion mit einem vollständigen Verlust der HCV-RNA, und bei einem Drittel der Patienten kann trotz rezidivierender Hepatitis-C-Virämie keine manifeste Transplantatschädigung nachgewiesen werden (Berenguer et al. 2000 & 2003).
Bei vielen Patienten (50–80 %) entwickelt sich jedoch eine histologische Rezidivhepatitis, die in den meisten Fällen zunächst nur durch eine leichte Erhöhung der Transaminasen auffällt (Berenguer et al. 1999, Böker et al. 1997, Duvoux et al. 1995, Gane et al. 1996).

Ein zunehmender Prozentsatz der Patienten (aktuell ca. 15–30 %) erleidet einen schweren Verlauf des HCV-Rezidivs (Chazouilleres et al. 1994, Gretch et al. 1995, Gane et al. 1996 [2]). In diesen Fällen kommt es dann zur Chronifizierung der Hepatitis C bis hin zur Entwicklung einer Transplantatzirrhose. Eine Studie von Berenguer et al. aus dem Jahr 2000 verglich den histologischen Verlauf der Hepatitis-C-Infektion vor und nach Lebertransplantation in einem amerikanischen und einem spanischen Patientenkollektiv. Es zeigte sich in beiden Kollektiven nach Transplantation eine nach LTx signifikant beschleunigte Fibroserate. Erstaunlicherweise war diese jedoch im spanischen Kollektiv noch deutlich höher, wofür es bislang keine Erklärung gibt. Vor der Transplantation war die Fibroserate in beiden Kollektiven gleich (Berenguer et al. 2000).

Generell gilt, dass etwa 10–20 % der Patienten mit rezidivierender Virämie und histologisch nachgewiesener Hepatitis im Verlauf von 5–10 Jahren eine erneute Leberzirrhose entwickeln, wobei die 5-Jahres-Zirrhoserate im Mittel bei 10 % liegt (Gane et al. 1996 [1], Prieto et al. 1999, Feray et al. 1994, Berenguer et al. 2000 & 2003). Damit ist diese Zeitspanne sehr viel kürzer als vor einer Transplantation. Das Risiko einer Dekompensation der Transplantatzirrhose liegt bei 50 % in einem Jahr und ist somit ebenfalls erheblich höher als vor der Transplantation (Berenguer et al. 2000 [1]).

Berenguer et al. zeigten in der Studie über Fibroseentwicklung nach LTx in einem spanischen und einem amerikanischen Kollektiv, dass das Transplantationsjahr den größten Vorhersagewert für eine beschleunigte Zirrhoseentwicklung aufwies, es zeigte sich über die Jahre eine progrediente Verkürzung des Intervalls von der Transplantation zur Zirrhose. Patienten, die 1988/89 transplantiert wurden verschlechterten sich im Mittel in fünf Jahren um eine Stufe auf der Fibroseskala von 0–4, 1996 transplantierte Patienten machten diesen Progress in einem Jahr durch (Berenguer et al. 2000). Burak et al. beschrieben ebenfalls eine zunehmende Prognoseverschlechterung für aktuell transplantierte Organe .

In einigen Fällen (ca. 5–10 %) kommt es nach Lebertransplantation zu einer hochakuten Form der HCV-Reinfektion, der sogenannten fibrosierenden cholestatischen Hepatitis. Sie ist gekennzeichnet durch einen rasch progredienten, cholestatischen Verlauf mit extrem beschleunigter Zirrhoseentwicklung und konsekutivem Transplantatversagen (Dickson et al. 1998, Schluger et al. 1996, Rosen et al. 1998). Die histologische Untersuchung zeigt mehrere Stadien von einer milden Hepatitis ohne Anhalt für eine Abstoßungsreaktion bis hin zu großflächigen Nekrosen oder auch einer Zirrhose (Schluger et al. 1996). Cotler et al. beschrieben eine Cholestase mit Gallengangsproliferationen und ballonierten Hepatozyten (Cotler et al. 2000). Es gelang bisher nicht, Faktoren zu definieren, die diesen Verlauf vorhersagen konnten.

Trotz Reinfektion und Rezidivhepatitis ist die Prognose für Patienten für die ersten fünf Jahre nach Lebertransplantation gut (Ferrell et al. 1992, Gane et al. 1992 [1], Böker et al. 1997, Prieto et al. 1999) und in vielen Studien identisch der Prognose bei anderer LTx-Indikation (Gane et al. 1996 [1], Böker et al. 1997). Erste Langzeitergebnisse nach mehr als sieben Jahren nach Transplantation hingegen zeigen widersprüchliche Ergebnisse in Bezug auf die Prognose für Patienten und Organe.

Aufgrund des uneinheitlichen Verlaufs des HCV-Rezidivs und einer steigenden Zahl an Studien, die schlechte Langzeitergebnisse vorhersagen oder bereits zeigen, wurden Studien mit dem Ziel begonnen, prognostische Faktoren zu identifizieren. Es sollten die Parameter eruiert werden, die den postoperativen Verlauf beeinflussen, um möglichst früh Aussagen über die Prognose für Patienten- und Organüberleben sowie den histologischen Verlauf machen zu können. Folgende Faktoren werden unter anderem als bedeutsam diskutiert:

1. Alter des Empfängers bei Transplantation: Das Alter des Empfängers hat laut Berenguer et al. keinen Einfluss auf die Prognose der Patienten und Organe oder die Fibroseentwicklung (Berenguer et al. 2000). Feray et al. verweisen dagegen auf ein höheres Rezidivrisiko der HCV-Infektion bei Empfängern, die 49 Jahre oder älter sind (Feray et al. 1999).

2. Ethnie des Empfängers: Berenguer et al. wiesen eine beschleunigte Fibroseenticklung nach Ltx bei Afro-Amerikanern und Hispanics im Vergleich mit kaukasischen Empfängern nach (Berenguer et al. 2000).

3. Grunderkrankung: Die 1- bis 5-Jahres-Überlebensraten nach Lebertransplantation weisen keine signifikanten Differenzen in Abhängigkeit von der jeweils zugrunde liegenden Erkrankung auf (Virushepatitis, PBC oder Alkohol) (Charlton et al. 1998). Für den Langzeitverlauf wird von einigen Autoren eine schlechtere Prognose für die Hepatitis-C-Zirrhose postuliert.

4. Organqualität: Die Qualität eines Organs spielt gemäß einigen Studien eine nicht zu vernachlässigende Rolle für die Prognose. Die Bereitschaft zur Verwendung von Organen niedrigerer Qualität aufgrund des Organmangels wird als Ursache für eine schlechtere Prognose diskutiert (Berenguer et al. 2000). Daten, die ein schlechteres Outcome von Patienten und Organen belegen, je älter der Spender ist, untermauern die Hypothese, dass eine herabgesetzte Organqualität eine Prognoseverschlechterung bedeutet (Berenguer et al. 2002, Burak et al. 2002). Es wurde in diesem Zusammenhang auch die Schädigung des Organs im Rahmen der Transplantation untersucht, Baron et al. beschrieben einen signifikanten Einfluss der Dauer der warmen Ischämiezeit für die Schwere der Reinfektion (Baron et al. 2000).

5. Genotyp: Neben seiner Bedeutung für den Erfolg einer antiviralen Kombinationstherapie wird ein aggressiverer Verlauf der HCV-Reinfektion nach LTx bei Infektion mit dem Genotyp 1, insbesondere 1b, diskutiert (Gane et al 1996 [1], Feray et al. 1995 & 1999, Shuhart et al. 1997, Baron et al. 2000). Diese Ergebnisse konnten von anderen Untersuchern nicht bestätigt werden (Belli et al. 2000, Charlton et al. 1998, Vargas et al. 1998, Zhou et al.1996). In der oben erwähnten Studie von Berenguer et al. waren 94 % des spanischen Kollektivs mit dem deutlich beschleunigten Fibroseprogress mit dem Genotyp 1b infiziert, im amerikanischen Kollektiv nur 38 %. Es konnte dennoch kein signifikanter Einfluss aufgezeigt werden (Berenguer et al. 2000).

6. HCV-Quasispezies: Die Bedeutung der HCV-Quasispezies ist noch unklar, die Studienergebnisse weisen deutliche Unterschiede auf. Pelletier et al. postulierten, dass eine Zunahme der Quasispezies-Heterogenität Vorzeichen eines HCV-Rezidivs sei und die HCV-Diversität vor Transplantation signifikant assoziiert sei mit dem Auftreten biochemischer Veränderungen nach LTx (Pelletier et al. 2000 [2]). Sullivan et al. fanden dagegen gerade in milden Verlaufsformen vermehrt Quasispezies (Sullivan et al. 1998).

7. Höhe der Virämie: In Longitudinalstudien konnte übereinstimmend gezeigt werden, dass die Höhe der Viruslast zum Zeitpunkt der LTx ein Indikator für die Schwere der Rezidivhepatitis und für einen beschleunigten Pogress der Fibrose nach Ltx sein kann (Berenguer et al. 2000, Gane et al. 1996 [2], Charlton et al. 1998). In anderen Arbeiten konnte keine Assoziation zwischen der Viruslast vor Transplantation und der Schwere des Rezidivs gefunden werden (Chazouilleres et al. 1994, Gretch et al. 1995, Zhou et al.1996).

8. Immunsuppression und Abstoßungsreaktionen: Der Einfluss der Immunsuppression ist Gegenstand zahlreicher Studien. Neue, potentere Wirkstoffe konnten das Risiko für Abstoßungsreaktionen deutlich senken, erleichtern jedoch dem Hepatitis-C-Virus die Reinfektion und Schädigung des Transplantats durch Unterdrückung der Immunantwort. Es besteht nachgewiesenermaßen ein direkter Zusammenhang zwischen der Anzahl der Abstoßungsreaktionen und deren Therapie und einem aggressiveren Verlauf der Erkrankung (Berenguer et al. 1998, Rosen et al. 1997, Charlton et al. 1999). Gerade in der Frühphase nach der Transplantation ist es schwer, jedoch von umso größerer Bedeutung, sowohl histologisch als auch laborchemisch zwischen einem Hepatitis-C-Rezidiv und einer akuten Abstoßungsreaktion zu unterscheiden. Im Fall einer Fehldiagnose würde die immunsuppressive Therapie einer Abstossung den Verlauf eines HCV-Rezidivs deutlich beschleunigen. Berenguer et al. konnten nachweisen, dass die Anzahl der durchgeführten Abstoßungstherapien mit Steroidboli signifikant mit einer beschleunigten Fibroseentwicklung assoziiert ist. In der Diskussion um die Bedeutung der beiden Calcineurininhibitoren konnten Ghobrial et al. in einer großen Studie keine signifikanten Differenzen im Patienten- und Organüberleben nachweisen (Ghobrial et al. 1999).

Therapie der HCV-(Re-)Infektion

In der Therapie der HCV-(Re-)Infektion wurden in den letzten Jahren einige Fortschritte erzielt. Sie basiert auf zwei Substanzen – Interferon und Ribavirin.

Interferone werden als Proteine den Zytokinen zugeordnet und werden bei Virusinfektionen als Reaktion im Körper gebildet. Sie besitzen eine antivirale, antiproliferative und immunmodulatorische Wirkung. Von den drei Gruppen der Interferone (α, β, γ) ist das α-Interferon mit den Untergruppen Interferon α-2a und -2b für die HCV-Therapie bedeutsam. Neue galenische und synthetische Möglichkeiten (z. B. Pegylierung durch Bindung an Polyäthylenglycol) ermöglichten die Herstellung von Depot-Interferonen mit langer Plasmahalbwertszeit und somit nur wöchentlicher statt täglicher Applikation mit konstanterem Plasmaspiegel und weniger Nebenwirkungen. Seit März 2001 ist die Kombinationstherapie von pegyliertem Interferon α-2b mit Ribavirin zugelassen.

Ribavirin ist ein Purinanalogon und weist eine hohe Strukturähnlichkeit mit der Base Guanosin auf. Es akkumuliert in der Leber und wird dort phosphoryliert. Die Wirkung ist wie bei den Interferonen immunmodulierend und zusätzlich immunsuppressiv, wobei der genaue Mechanismus noch unklar ist.Die Entwicklung von einer Interferon-Monotherapie zu einer Kombinationstherapie hat den Erfolg der Therapie deutlich vergrößert.

Man unterscheidet verschiedene Formen des Ansprechens auf eine antivirale Therapie:

- Sustained virological response: Der HCV-RNA-Nachweis bleibt >6 Monate nach Therapie negativ.
- Non-response: Der HCV-RNA-Nachweis bleibt während und nach Therapie positiv.
- Relapse: Unter Therapie ist der HCV-RNA- Nachweis negativ, nach Beendigung erneut positiv.

Primäres Therapieziel vor einer Transplantation ist es, die Viruslast soweit wie möglich zu senken, im Idealfall eine „sustained virological response“ zu erreichen. Im Falle einer Transplantation kann durch eine erfolgreiche antivirale Therapie vor LTx das Risiko einer HCV-Reinfektion deutlich gesenkt werden (Everson et al. 2005).

Die antivirale Therapie nach einer Transplantation wird in den letzten Jahren immer häufiger eingesetzt. Die Indikation wird durch histologischen Nachweis einer aktiven Hepatitis und erhöhte Transaminasen gestellt. Ziel ist eine Reduktion der laborchemischen und histologischen Entzündungsaktivität, um den Fibroseprogress zu verlangsamen bzw. zu stoppen. Bei ca. 20–30 % der Patienten kommt es nach LTx zu einer „sustained virological response“. Saab et al. konnten belegen, dass eine antivirale Kombinationstherapie nicht nur effektiv ist und die Entwicklung einer Transplantatzirrhose verhindern kann, sondern auch gesundheitsökonomisch sinnvoll ist (Saab et al. 2002).

Problematisch bleibt jedoch die große Zahl an Therapieabbrüchen oder notwendigen Dosisanpassungen, denn aufgrund der hohen Rate an schweren Nebenwirkungen nach LTx ist die Therapietoleranz noch geringer. Es werden noch weitere Studien benötigt, um das optimale Therapieregime festzulegen – bisher gibt es keine eindeutige Empfehlung wann (direkt nach LTx im Sinne einer Reinfektionsprophylaxe oder erst bei nachgewiesener histologischer Reinfektion mit Hepatitis) und in welcher genauen Dosierung und über welche Dauer die Therapie erfolgen soll.

2. Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Erfassung des Verlaufs der HCV-Reinfektion nach Lebertransplantation im Hamburger Patientenkollektiv anhand einer retrospektiven Datenanalyse über zehn Jahre sowie die Identifikation und Evaluation von prognostischen Faktoren.

Im Speziellen sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie ist die Prognose von Patienten und Organen, die aufgrund einer HCV-Zirrhose transplantiert wurden, im Vergleich zu Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose, also einer nicht-viralen Lebererkrankung ?

2. Wie viele Patienten entwickeln in Hamburg nach Lebertransplantation eine HCV-Reinfektion und welchen klinischen Verlaf nimmt diese?

3. Welche Faktoren beeinflussten im Beobachtungszeitraum in Hamburg den Verlauf der HCV-Reinfektion?

II. Material und Methoden

1. Definition der Studienpopulation

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Untersuchung im Transplantationszentrum der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf in der Klinik und Poliklinik für Hepatobiliäre Chirurgie und Transplantationschirugie.
Die Datenerfassung erfolgte über Durchsicht von Patientenakten und stationären Verlaufsprotokollen sowie Beurteilung von Leberstanzen durch einen Pathologen.

Das Patientenkollektiv umfasst alle Patienten, die zwischen dem 01.01.1992 und dem 31.12.2001 in Hamburg eine Lebertransplantation bei Hepatitis-C-bedingter Zirrhose erhielten. Das Kontrollkollektiv setzt sich aus den im gleichen Zeitraum in Hamburg aufgrund einer äthyltoxischen Leberzirrhose transplantierten Patienten zusammen.

1.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden alle erwachsenen Patienten ab einem Alter von 16 Jahren in die Untersuchung aufgenommen, die aufgrund einer chronischen Hepatitis-C-Zirrhose eine Lebertransplantation erhielten. Patienten mit einer HCV-Neuinfektion nach LTx wurden ausgeschlossen. Eine Koinfektion mit HBV lag in mehreren Fällen vor. Intravenöser Drogenabusus sowie Alkoholabusus waren bei vielen Patienten in der Vorgeschichte bekannt, bestanden aber zum Zeitpunkt der Transplantation seit mindestens einem Jahr nicht mehr.
Auch Patienten mit einem HCC, welches vor Transplantation bekannt war oder als Zufallsbefund im Explantat entdeckt wurde, wurden in das Kollektiv eingeschlossen.

1.2. Endpunkte

Die Beobachtungszeit für die Berechnung des Überlebens begann mit dem Tag der Transplantation. Als primäre Endpunkte für das Patientenüberleben galten das Versterben der Patienten oder der Verlust des Kontakts zum Patienten (Lost to Follow-Up). In diesem Fall wurde das Datum der letzten Kontrolluntersuchung für die Auswertung verwendet. Für alle anderen Patienten wurde das Überleben bis zum 08.04.2004 untersucht.
Für das Transplantatüberleben galten das Versterben des Empfängers, eine Retransplantation, Abbruch des Patientenkontaktes oder der 08.04.2004 als Endpunkt.
Eine oder mehrere Retransplantationen stellten keinen Endpunkt für das Patientenüberleben dar.

1.3. Kontrollkollektiv

Um die Prognose der in Hamburg transplantierten Patienten und Organe nach LTx bei HCV-Zirrhose nicht nur mit der anderer Zentren vergleichen zu können, sondern um auch den Einfluss der Transplantationsindikation auf den postoperativen Verlauf beurteilen zu können, wurde ein Kontrollkollektiv erstellt. Dazu wurden die Daten der Patienten, die im identischen Zeitraum in Hamburg aufgrund einer äthyltoxischen Leberzirrhose transplantiert wurden, aus der Datenbank des Transplantationszentrums verwendet. Es handelt sich um erwachsene Patienten ohne eine Infektion mit Hepatitis B oder C.

2. Nachweis einer HCV-Infektion

Bei allen Patienten wurde vor der Transplantation eine HCV-Infektion durch Untersuchung von Blutproben im Institut für Medizinische Mikrobiologie (damaliger Direktor Prof. Dr. med. Rainer Laufs) nachgewiesen.
Zunächst wird das Vorhandensein spezifischer Antiköper gegen virale Struktur- und Nichtstrukturproteine im Immunessay (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) geprüft. Ist der Antikörpersuchtest positiv, schließt sich ein Nachweis von Virusgenom an. Dies erfolgt mittels Nukleinsäureamplifikationstechniken (NAT), zum Beispiel der Polymerasekettenreaktion (PCR). Man unterscheidet eine qualitative PCR zum Nachweis von HCV-RNA und eine quantitative PCR zur Bestimmung der Menge an HCV-RNA im Serum. Die quantitative PCR dient der Messung der sogenannten Viruslast und gibt somit Auskunft über die Infektiosität des Patienten. Lässt sich kein Virusgenom nachweisen, sollte der positive Antikörpertest mit einem weiteren Verfahren bestätigt werden (z. B. RIBA, Matrixtest). Ist dieser Test ebenfalls positiv, liegt vermutlich eine ausgeheilte HCV-Infektion vor. Die Amplifikation des Virusgenoms sollte jedoch mehrfach wiederholt im Abstand mehrerer Monate negativ ausfallen, bevor man von einer ausgeheilten Infektion ausgehen kann und ein technisches Problem der Virusamplifikation unwahrscheinlich scheint.
Zu Beginn des Untersuchungszeitraums war lediglich der qualitative Nachweis von Antikörpern bzw. HCV-RNA möglich, erst im Verlauf konnte eine quantitative Bestimmung erfolgen.

Die Polymerasekettenreaktion wurde 1984 ursprünglich zur in-vitro-Amplifikation von DNA entwickelt. Sie basiert auf einer Hitzedenaturierung von Nukleinsäuredoppelsträngen, gefolgt von einer Abkühlungsphase, in der unter Zugabe geeigneter Primersequenzen, Nukleinsäuren und hitzestabiler DNA-Polymerase die Synthese neuer Doppelstrang-DNA anhand der vorliegenden Einzelstrangmatrizen erfolgt. Durch repetitives Erhitzen und nachfolgendes Abkühlen kommt es zu einer exponentiellen Vermehrung der ursprünglichen DNA-Sequenz. Für die Entwicklung dieser Methode, die die Molekularbiologie revolutionierte, wurde Kerry Mullis mit dem Nobelpreis für Chemie geehrt. Die Entdeckung hitzestabiler reverser Transkriptasen ermöglichte später auch die Amplifikation von RNA mittels PCR.

Bei allen 83 Patienten war vor Transplantation ein positiver Antikörpernachweis vorhanden, Ergebnisse einer HCV-PCR konnten aufgrund von Dokumentationsproblemen nur in Einzelfällen gefunden werden.
Bei 72 der 83 Patienten lagen Daten einer postoperativen quantitativen HCV-PCR vor. Erfassungszeitraum war das erste postoperative Jahr. Diese Werte wurden nach der Höhe in drei Kategorien eingeteilt und ausgewertet. Lag kein Wert vor, wurde der Fall von der jeweiligen Analyse ausgeschlossen.

3. Datenerhebung vor, während und nach der Transplantation

Die aus den Patientenakten und stationären Verlaufsbögen erfassten Daten wurden nach zeitlichem Bezug zur Transplantation in Faktoren vor, während und nach Transplatation eingeteilt.

3.1. Faktoren vor Transplantation

Demographische Faktoren

Neben dem Geschlecht und dem Alter des Empfängers bei Transplantation wurde die Herkunft des Patienten und der Zeitpunkt der Transplantation dokumentiert. Der ursprüngliche Infektionsweg der Hepatitis C konnte nur in wenigen Fällen eruiert werden und wurde nicht in die Auswertung einbezogen.

Begleiterkrankungen

Die Patienten wurden auf das Vorliegen von Begleiterkrankungen untersucht. Eine Hepatitis-B-Koinfektion wurde ebenso wie eine HIV-Koinfektion vor der Transplantation im Institut für Medizinische Mikrobiologie serologisch nachgewiesen bzw. ausgeschlossen.
Bei einigen Patienten bestand in der Vorgeschichte ein Alkoholabusus. Zum Zeitpunkt der Transplantation muss der Patient gemäß den Richtlinien mindestens ein halbes Jahr vollkommen abstinent gelebt haben. Die Kontrolle erfolgt, bei Verdacht auf ein Rezidiv auch nach LTx, durch regelmäßige Bestimmung des Carbohydrat-Defizienten-Transferrins (CDT) sowie des Ethanol-und Methanolspiegels im Serum im Institut für Rechtsmedizin.

Genotyp

Bei 57 der 83 untersuchten Patienten wurde im Institut für Medizinische Mikrobiologie eine HCV-Genotypisierung durch Sequenzierung von Teilbereichen des Genoms vorgenommen.

Child-Stadium

Bei allen Patienten wurde zur Bestimmung des Dekompensationsgrades der Leberzirrhose anhand von fünf Parametern das Child-Stadium errechnet. Dies geschah anhand folgender Tabelle:

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Albumin [g/l]	>35	28–35	<28
Gesamtbilirubin [mg/dl]	<2	2–3	>3
Quick-Wert [%]	>60	40–60	<40
Aszites	keiner	+–++	+++
Enzephalopathie	keine	I°–II°	III°–IV°

Nach der Addition der erreichten Punkte ergibt sich das Child-Stadium:

Child A: 5–6 Punkte **– Child B**: 7–9 Punkte **– Child C**: 10–15 Punkte

Die Stadieneinteilung erlaubt den interindividuellen Vergleich und dient der Einschätzung der Operationsdringlichkeit. Der seit Dezember 2006 in Deutschland gültige MELD-Score wurde nicht verwendet.

Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

Im Zeitraum vor der Transplantation werden die Patienten in einer Ambulanz des Transplantationszentrums der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Hepatobiliäre Chirurgie und Transplantationschirurgie, betreut. Im Rahmen dieser präoperativen Kontrollen werden die Patienten regelmäßig mittels Bestimmung des Tumormarkers Alphafetoprotein (AFP) und bildgebender Diagnostik wie Sonographie auf die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms untersucht. Bei niedrigem Tumorstadium kann eine Lebertransplantation als kurative Therapie erfolgen.

In einigen Fällen gelingt der Tumornachweis erst in der histologischen Aufarbeitung der explantierten Leber.

Wurde ein HCC diagnostiziert, wurde das TNM-Stadium aus der postoperativen histologischen Untersuchung erfasst, ebenso das Auftreten eines HCC-Rezidivs.

3.2. Faktoren zum Operationszeitpunkt

Folgende Faktoren wurden erfasst:

Art der Transplantation

– Vollorgan
– Teilorgan (Split): Nach den Segmenten eingeteilt in Extended-Right, Full-Right, Full-Left
– Leberlebendspende
– Größenreduziertes Organ (reduced size)

Zur Einschätzung der Organqualität wurden dokumentiert:

1. Kalte Ischämiezeit (KIZ):
   Zeit [min] der Konservierung in der 4 °C kalten Transportlösung. Die Dauer sollte 24 Stunden nicht überschreiten.

2. Warme Ischämiezeit (WIZ):
   Zeit [min] zwischen Implantation des Transplantats und Reanastomosierung der Gefäße im Empfänger. Dauer im Regelfall 25–60 Minuten

3. Alter des Donors:
   Alter des Spenders zum Zeitpunkt der Organentnahme [Jahre]

4. Body-Mass-Index des Donors:
   Als indirektes Maß für die Verfettung des Organs berechnet nach folgender Formel:

   Körpergewicht [kg] / Körpergröße [m]^2

   Der BMI ist einheitslos und wird nach der WHO folgendermaßen kategorisiert:

Normalgewicht:	18,5–24,9	Adipositas I:	30,0–34,9	Adipositas III:	über 40,0
Übergewicht:	25,0–29,9	Adipositas II:	35,0–39,9		

5. Nullbiopsie:
   Nach der Reperfusion des Organs im Empfänger wird noch während des Eingriffs eine erste Gewebsstanze zur histologischen Beurteilung des transplantierten Organs im Institut für Pathologie entnommen. Es sollen vorbestehende sowie durch Entnahme, Konservierung, Transport und Implantation entstandene, makroskopisch nicht erfassbare Läsionen festgestellt werden. Beurteilt werden die Entzündungsaktivität, bindegewebiger Umbau und transplantationsbedingte Läsionen wie Parenchymschaden, Perfusionsschaden und Cholestase (siehe auch Histologie).

3.3. Faktoren nach Transplantation

Der Zeitraum der postoperativen Phase erstreckt sich von der Verlegung des Patienten aus dem OP auf die Intensivstation bis zum Eintritt eines der oben genannten Endpunkte.
Die Patienten wurden zu regelmäßigen Nachsorgeterminen in die Transplantationsambulanz des UKE einbestellt, erst monatlich, dann viertel-, halb- und schließlich ganzjährlich. Bei Verschlechterung des Allgemeinzustandes oder anderen Komplikationen konnten die Patienten sich kurzfristig in der Leberambulanz vorstellen. Für die Dokumentation des Verlaufs ergaben sich neben Patienten mit mangelnder Compliance insbesondere bei ausländischen Patienten Schwierigkeiten, die in ihr Heimatland zurückkehrten, sobald sie reisefähig waren, und von denen auch auf mehrfache Aufforderung keine Befunde der weiterbetreuenden Kliniken zu bekommen waren.

Folgende Daten wurden erhoben:

Initiale immunsuppressive Therapie

Direkt nach Implantation der Spenderleber wird zur Prophylaxe von Abstoßungen mit einer immunsuppressiven Therapie begonnen. Die Kombination der Medikamente, die bei jeder Transplantation zur Einleitung der immunsuppressiven Therapie verwendet wurde, wurde dokumentiert.

Abstoßungen

Der Verdacht auf eine Abstoßung ergibt sich aus erhöhten Leberwerten. In der Regel wird die Diagnose durch eine Biopsie gesichert. Es wurden die Art der Abstoßung – akut oder chronisch – und der Zeitpunkt der Transplantatabstoßung dokumentiert. Die Therapie erfolgte mit Steroidboli von je 1 Gramm Prednisolon über drei Tage, bei starker oder chronischer Abstoßung wurde die Cyclosporin-A- oder Tacrolimus-Dosis erhöht, oder es kam zu einerm Wechsel des Immunsuppressivums. In einigen Fällen wurde Mycophenolat Mofetil (Cell Cept®) zusätzlich verwendet. Eine Kontrollbiopsie zur Therapiekontrolle erfolgte nur bei Verdacht auf steroidresistente Abstoßung, ansonsten gab die klinische Befundbesserung den Ausschlag.

HCV-Rezidiv

Anhand der postoperativ durchgeführten HCV-PCR wurde eine rezidivierende Hepatitis-C-Virämie detektiert.

Antivirale Therapie

Bei einem HCV-Rezidiv mit erhöhten Leberwerten und histologischem Nachweis einer Hepatitis wurde in einigen Fällen eine antivirale Therapie begonnen. Diese Therapie war zu Beginn des Beobachtungszeitraumes eine Monotherapie mit Interferon, später wurde pegyliertes Interferon allein oder in Kobination mit Ribavirin eingesetzt. Es wurden die Wirkstoffe, die Dauer der Einnahme und gravierende Nebenwirkungen dokumentiert. Zur Auswertung wurden lediglich der Zeitpunkt einer Therapie in Bezug auf die Transplantation sowie das Ansprechen darauf herangezogen.

Laborwerte

Zur Beurteilung der Leberfunktion und Detektion eines HCV-Rezidivs oder einer Abstoßung wurden drei Laborparameter erfasst:

1. Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) = Aspartat-Amino-Transferase (ASAT) [U/l]
2. Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) = Alanin-Amino-Transferase (ALAT) [U/l]
3. Gesamtbilirubin [mg/dl]

Die Transaminasen GOT und GPT wurden nach den alten, bis 2005 gültigen Messmethoden bestimmt und entsprechend den geschlechtsspezifischen Normwerten beurteilt.

Die Werte wurden im ersten Monat nach LTx wöchentlich dokumentiert (Woche 1, 2, 3), dann alle vier Wochen (Monat 1, 2, 3, 4, 5, 6), dann in dreimonatigen Intervallen und ab dem ersten vollendeten Jahr nach LTx in jährlichen Abständen.

Für das Gesamtbilirubin und die GPT wurde zusätzlich der Maximalwert innerhalb der ersten vier Wochen nach Transplantation erfasst.

4. Histologien

In Hamburg werden bei den Patienten keine Protokollbiopsien zu definierten Zeitpunkten durchgeführt, sondern lediglich bei einer Schädigung, deren Ursache klinisch und laborchemisch nicht zu definieren ist.
Die durch Leberblindpunktion gewonnene Gewebsstanze wird in Formalinlösung konserviert, in das Institut für Pathologie der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf gebracht, geschnitten und gefärbt und anschließend durch einen erfahrenen Pathologen beurteilt.

Die schriftlichen histologischen Befunde in den Patientenakten enthielten zu einem Großteil kein Grading (Einteilung der Entzündungsaktivität) bzw. Staging (Ausmaß des bindegewebigen Umbaus). Da diese Einteilungen für die Bewertung von großer Bedeutung sind, wurden die Gewebeproben aus dem Archiv einem erfahrenen Pathologen nachträglich und verblindet zur erneuten Beurteilung sowie Grading und Staging vorgelegt.

Dabei wurde das Grading und Staging nach dem von den Pathologen Batts und Ludwig entwickelten Schema durchgeführt (Batts and Ludwig 1995).

4.1. Grading

Semiquantitativ	Deskriptiv
0	keine Aktivität, lediglich portale Inflammation
1	minimale, stellenweise Aktivität
2	moderate Aktivität, betrifft einige oder alle Portalfelder
3	schwere Aktivität, betrifft alle Portalfelder

4.2. Staging

Semiquantitativ	Deskriptiv
0	keine Fibrose
1	portale Fibrose
2	periportale Fibrose
3	septale Fibrose, Brückenbildung
4	komplette Zirrhose

Für die Auswertung, insbesondere den Vergleich, des histologischen Verlaufs ergaben sich einige Schwierigkeiten. Gründe hierfür waren zum einen die stark differierende Anzahl von durchgeführten Histologien pro Patient, zum andern die Tatsache, dass die Histologien nur bei Patienten mit erhöhten Leberwerten gewonnen wurden, nicht jedoch bei klinisch und laborchemisch blanden Patienten, so dass – wenngleich es unwahrscheinlich ist – nicht sicher auszuschließen ist, dass Patienten mit normalen oder nur leicht erhöhten Leberwerten eine signifikante Leberfibrose oder Zirrhose entwickeln. Weiterhin wurde die Beurteilung des histologischen Verlaufs durch die unterschiedlichen Zeitpunkte in Bezug auf die Transplantation erschwert.

Aus den histologischen Daten wurde für jede Transplantation die aktuellste Biopsie ausgewählt und in zeitlichen Bezug zur Transplantation gesetzt (welches Jahr nach LTx). Der Aktivitätsgrad der Entzündung (Grading) und das Fibrosestadium (Staging) wurden in eine Exceltabelle überführt und in Abhängigkeit vom Jahr nach LTx in jeweils einem Balkendiagramm dargestellt.

Um den histologischen Verlauf beurteilen zu können, wurden Befunde von Patienten mit mindestens einer Verlaufsbiopsie und möglichst langem Verlauf anhand des Fibrosestadiums in zwei Gruppen eingeteilt. Wurde innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation ein Fibrosestadium 2 oder insgesamt ein Stadium 3 oder 4 erreicht, galt der Verlauf als schlecht. Der Verlauf galt als gut, wenn sie kein Stadium 3 oder 4, bzw. maximal ein Stadium 2 im Langzeitverlauf (>2 Jahre) entwickelten. Es wurde der Einfluss der Fibroseentwicklung auf die Prognose für Patienten und Organe überprüft. Desweiteren wurden die unter Punkt 3 genannten Faktoren hinsichtlich ihrer prognostischen Bedeutung für die Entwicklung einer Fibrose untersucht.

5. Statistik

Die Daten wurden innerhalb einer relationalen Datenbank mit dem Programm Microsoft Access tabellarisch erfasst und zur Bearbeitung in das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel überführt.
Die statistische Auswertung erfolgte mit den Programmen Microsoft Excel und SPSS For Windows 11.5 in Zusammenarbeit mit dem Institut für Mathematik und Datenverarbeitung in der Medizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf.

Mittels deskriptiver Statistik wurden „stetige“ Merkmale ausgewertet, d. h. Merkmale, die der Rationalskala zuzuordnen und unabhängig von der Dauer der postoperativen Beobachtung sind (Alter des Patienten, Dauer der warmen Ischämiezeit, BMI des Donors). Es wurden der Mittelwert, der Median, Minimum und Maximum bestimmt und Häufigkeitsverteilungen, Auszählungen und Prozentwertberechnungen durchgeführt. Die Ergebnisse wurden zum Teil mittels Kreis- und Balkendiagrammen, eines Boxplots oder Histogrammen mit Normalverteilungskurven und Tabellen graphisch dargestellt.

Die Prognose für die Patienten bzw. Transplantate und die kumulativen Überlebens-wahrscheinlichkeiten wurden anhand von Überlebenskurven nach der Methode von Kaplan-Meier bestimmt.
Die Überprüfung eines möglichen Einflusses bestimmter Faktoren auf die Prognose erfolgte ebenfalls anhand dieser Überlebenskurven. Dazu wurde das Kollektiv in Abhängigkeit des zu untersuchenden Merkmals in Gruppen eingeteilt, die Prüfung auf statistisch signifikante Differenzen erfolgte mittels des log-rank-Tests, wobei p-Werte $<0,05$ als signifikant galten. Aus den entstandenen Kurven und errechneten Tabellen konnten die kumulativen Überlebens-wahrscheinlichkeiten abgelesen werden.

Im Vergleich zwischen den zwei Gruppen mit unterschiedlichem histologischem Verlauf wurden kategoriale Daten wie präoperatives Child-Stadium oder Art der Transplantation mit dem Chi-Quadrat-Test auf statistisch signifikante Differenzen getestet. Der Vergleich der Prognose für die Patienten und Transplantate erfolgte nach der Methode von Kaplan-Meier.

III. ERGEBNISSE

1. Kollektivbeschreibung

Das Patientenkollektiv besteht aus 83 erwachsenen Patienten, 55 Männern (66,3 %) und 28 Frauen (33,7 %), bei denen im Zeitraum zwischen dem 01.01.1992 und 31.12.2001 am UKE insgesamt 100 Lebertransplantationen aufgrund einer Hepatitis-C-induzierten Leberzirrhose durchgeführt wurden.

Die Beobachtungszeit der Patienten nach Transplantation lag im Mittel bei 1.182 Tagen (3,2 Jahre), Median 890 Tage (2,4 Jahre), Minimum 0 Tage, Maximum 4.115 Tage (11,3 Jahre). Primärer Endpunkt der klinischen Datenerhebung war der 31.12.2001, darüber hinaus wurden bis zum 08.04.2004 nur noch histologische und Mortalitätsdaten erfasst.

26 Patienten kamen aus dem Ausland: 7 aus Italien, jeweils 5 aus Ägypten und Saudi-Arabien, je 2 aus der Türkei und Afghanistan und je 1 aus Ungarn, Polen, Israel, Korea und Pakistan.

2. Charakterisierung der HCV-Infektion und Reinfektion

Bei allen Patienten wurde im Vorfeld der Transplantation die HCV-Infektion mittels Antikörpernachweis und in den meisten Fällen auch mittels HCV-PCR nachgewiesen. Aufgrund von Dokumentationsproblemen waren retrospektiv nicht alle Daten erfassbar. Eine genaue Antikörpertiterbestimmung bzw. Quantifizierung der Virämie konnte nicht bei allen Transplantationen erfolgen, da die technischen Voraussetzungen erst im Verlauf des Beobachtungszeitraums geschaffen wurden.
Antikörper gegen HCV konnten bei allen 83 Patienten vor und nach Transplantation nachgewiesen werden.
Bei 72 der 83 Patienten lag mindestens eine HCV-PCR vor oder nach Transplantation vor:

Tabelle 1: HCV-PCR vor und nach LTx bei 83 Patienten

HCV-PCR vor und nach LTx

	Häufigkeit	Prozent
+/+	40	48,0
?/+	27	33,0
-/+	5	6,0
-/-	1	1,0
unbekannt	11	12,0
Gesamt	83	100,0

Legende: + = positiv - = negativ ? = unbekannt (Wert lag nicht vor)

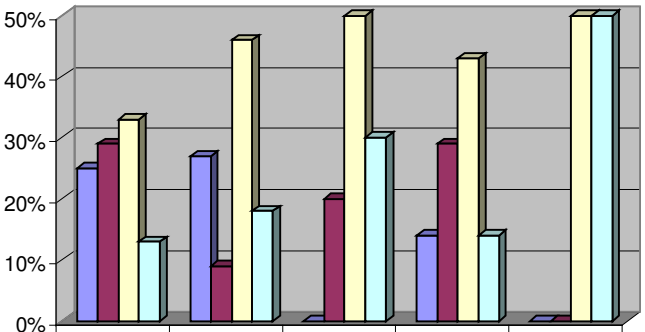
Nach Transplantation konnte bei 71 von 72 Patienten (98,8 %) wieder eine Hepatitis-C-Virämie mittels PCR nachgewiesen werden. In einem Fall war die HCV-PCR bei zuvor nachgewiesener Infektion direkt vor und nach LTx negativ. Es lag eine Koinfektion mit Hepatitis B vor, und der Patient erhielt nach der Transplantation regelmäßig eine HBV-Rezidivprophylaxe mit polyklonalen anti-HBs-Immunglobulinen (Hepatect ®). Die HCV-PCR wurde bei diesem Patienten erst nach 2 Jahren positiv, der Antikörpernachweis war dauerhaft positiv.

2.1. Histologischer Verlauf der Hepatitis-C-Reinfektion

Zur Beurteilung des histologischen Progresses der HCV-Reinfektion nach Transplantation wurde die jeweils aktuellste Biopsie des Patienten, auch die der retransplantierten Organe, auf den Aktivitätsgrad der Entzündung und das Fibrosestadium untersucht. Wie im Kapitel „Material und Methoden“ erläutert, wurde nur bei klinischem Verdacht auf eine akute Abstoßung oder bei unklarer Leberwerterhöhung eine Leberpunktion durchgeführt, es sind keine Protokollbiopsien erfolgt. Das Grading und Staging der 77 vorliegenden Präparate erfolgte nachträglich und verblindet durch einen Pathologen.

Die Spanne zwischen Transplantation und aktuellster Histologie reicht vom ersten bis zum 2.747. postoperativen Tag, der Mittelwert beträgt 565 Tage, der Median 235 Tage. Die Balkendiagramme geben einen Überblick über die prozentuale Verteilung der Entzündungsaktivität und des Fibrosestadiums zu den angegebenen Zeitpunkten.

2.1.1. Grad der Entzündungsaktivität



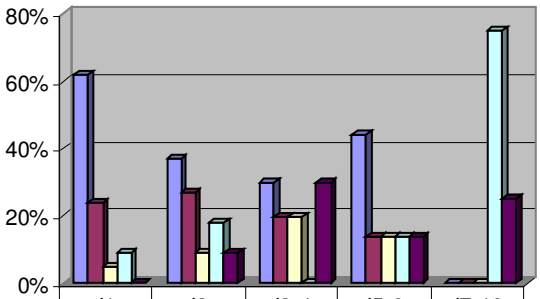
	J1	J2	J3-4	J5-6	J7-10
0	25%	27%	0%	14%	0%
1	29%	9%	20%	29%	0%
2	33%	46%	50%	43%	50%
3	13%	18%	30%	14%	50%
Anzahl der Biopsien n =	45	11	10	7	4

Legende: J = Jahr; 0 = Grad 0; 1 = Grad 1; 2 = Grad 2; 3 = Grad 3

Abb. 1: Prozentuale Verteilung des Gradings (Grad der Hepatitis-Entzündungsaktivität)

Das Diagramm zeigt, dass mit wachsendem Intervall nach Transplantation der Anteil der höhergradigen Entzündungsaktivität steigt. Schon in den Biopsien, die im 2. Jahr nach Transplantation gewonnen wurden, wurde in >50 % ein Aktivitätsgrad Grad 2 oder 3 der Hepatitis nachgewiesen. Alle 4 Biopsien aus dem 7.-10. Jahr nach LTx wiesen eine moderate bis schwere Entzündungsaktivität auf.

2.1.2. Fibrosestadium



	J1	J2	J3-4	J5-6	J7-10
0	62%	37%	30%	44%	0%
1	24%	27%	20%	14%	0%
2	5%	9%	20%	14%	0%
3	9%	18%	0%	14%	75%
4	0%	9%	30%	14%	25%
Anzahl der Biopsien n =	45	11	10	7	4

Legende: J = Jahr; 0 = Stadium 0; 1 = Stadium 1; 2 = Stadium 2; 3 = Stadium 3; 4 = Stadium 4

Abb. 2: Prozentuale Verteilung des Stagings (Fibrosestadien)

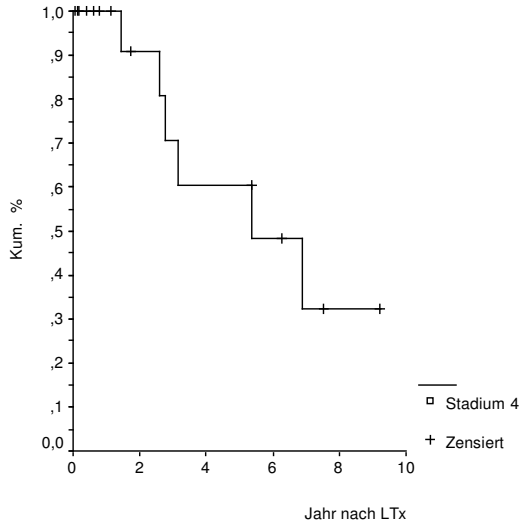
Ähnlich zu den Beobachtungen bei der Entzündungsaktivität zeigt sich auch beim Fibrosestadium ein steigender Anteil an höheren Stadien im Lauf der Zeit. Bereits im 2. Jahr nach LTx konnte in 9 % der Gewebsstanzen eine Zirrhose des Transplantats festgestellt werden. Alle vier Biopsien, die 7–10 Jahre nach der Operation gewonnen wurden, zeigen eine Fibrose im Stadium 3 oder sogar 4; letzteres entspricht einer vollständigen Zirrhose der Transplantatleber.

Dagegen beträgt der Anteil an Biopsien, die auch im 3. bis 6. Jahr nach LTx nur ein Stadium 1 oder 2 erreichen, immerhin 28-40 %; in 30-44 % liegt sogar ein Stadium 0 vor. Das spiegelt den uneinheitlichen Verlauf der HCV-Reinfektion nach LTx wieder.

2.1.2.1. Zeitlicher Verlauf der Fibroseentwicklung

Bei 18 der 83 Patienten konnte eine ausgeprägte Transplantatschädigung durch die HCV-Reinfektion histologisch belegt werden. Zwei dieser Patienten entwickelten bereits im ersten Jahr nach LTx ein Stadium 2, zehn Patienten entwickelten ein Stadium 3. Sechs von 83 Patienten entwickelten histologisch nachgewiesen eine Zirrhose des Transplantats. Bei zwei weiteren Patienten wurde klinisch bzw. sonographisch eine Rezirrhose diagnostiziert, ein histologischer Nachweis erfolgte nicht. Also entwickelten 10 % (8 von 83 Patienten) des Patientenkollektivs innerhalb einer medianen Nachsorgezeit von 5,38 Jahren eine Tranplantatzirrhose, im Minimum dauerte es 1,45 Jahre, Maximum 6,68 Jahre, Median 5,38 Jahre, Mittelwert 5,73 Jahre. Im Vergleich zum Fibroseprogress vor einer Transplantation (20–30 Jahre) ist die Entwicklung nach LTx deutlich beschleunigt.

Folgende Abbildung zeigt in der Gruppe der 18 Patienten mit schlechtem histologischem Verlauf die zeitliche Entwicklung des Fibrosestadiums 4:



Anzahl Patienten im Follow-Up (n=18) n=9 n=6 n=3 n=1

Abb. 3: Entwicklung eines Fibrosestadiums 4 in der Gruppe mit schlechtem histologischem Verlauf

3. Prognose der Patienten und Organe nach LTx bei HCV

Anhand von Überlebenskurven nach Kaplan-Meier wurde die Prognose für das Patienten- und Transplantatüberleben untersucht:

3.1. Patientenüberleben

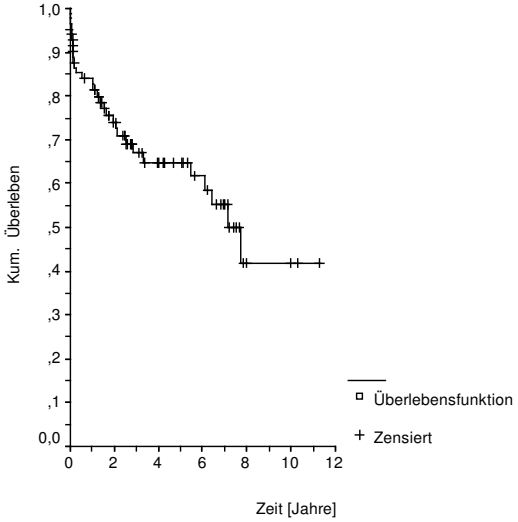


Abb. 4: Überleben aller 83 Patienten über den Zeitraum von 12 Jahren

Die Tabelle zeigt die kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten und die Anzahl der Patienten, die sich zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Nachsorge befanden. Von insgesamt 83 Patienten sind 30 verstorben.

Tabelle 2: Kumulierte Patienten-Überlebenswahrscheinlichkeiten

Legende: n = Anzahl der Patienten, die sich nach 1, 3 und 5 Jahren noch im Follow Up befanden

	1 - JÜR	3 - JÜR	5 - JÜR
	84 %	67 %	65 %
n	65	33	24

Da nur für zwei Patienten Daten bis zu zehn Jahren nach Transplantation vorlagen, wurde die 10-Jahres-Überlebensrate nicht in der Tabelle dargestellt.

Die hohe Zahl der sogenannten „zensierten“ Fälle ergibt sich aus dem Verlust des Patientenkontakts durch Abwanderung in andere Zentren, Rückkehr der ausländischen Patienten in ihr Heimatland und Nichterscheinen zu Nachsorgeterminen.

3.2.Todesursachen

Im Beobachtungszeitraum sind 30 Patienten verstorben; ihre mittlere Überlebenszeit betrug 1,9 Jahre (Median 1,1 Jahre, Minimum 0, Maximum 7,8 Jahre). Die Todesursachen gliedern sich folgendermaßen auf:

Tabelle 3: Verteilung der Todesursachen und Angabe der Überlebenszeit (Range und Median)

	n=	Prozent	Überlebenszeit [Jahre]
HCV-Rezidiv	7	23,3	0,2-7,2 / 3,5 Jahre
HCC-Rezidiv	6	20,0	1,4-3,3 / 2,1 Jahre
Chronische Rejektion	2	6,7	0,5-1,6 Jahre
Intraoperativ	1	3,3	0 Jahre
Multiorganversagen/Sepsis	11	36,7	0,01-7,8 / 1,9 Jahre
Nekrotisierende Pankreatitis	2	6,7	0,2-0,6 Jahre
Bronchialkarzinom	1	3,3	6,1 Jahre
Gesamt	30	100,0	

Sieben der 30 Patienten (23,3 %) verstarben an einem HCV-Rezidiv bzw. dessen Komplikationen. Drei dieser Patienten verstarben nach 2–7 Jahren an einer Dekompensation der histologisch nachgewiesenen Transplantatzirrhose.
Ein Patient verstarb nach 85 Tagen an einem akuten Hepatitis-C-Rezidiv, histologisch zeigte sich ein Entzündungsgrad 3 und ein Fibrosestadium 1.
Zwei Patienten verstarben nach 1 bzw. 1,25 Jahren an einer fibrosierenden cholestatischen Hepatitis mit einem Entzündungsgrad 3 bzw. 2 und einem Fibrosestadium 3 bzw. 2.
Der siebte Patient verstarb nach einem Jahr an Komplikationen des Hepatitisrezidivs, wobei sich bei einem Entzündungsgrad 3 histologisch keine Fibrose nachweisen ließ (Stadium 0).

Auf die sechs Fälle, in denen ein HCC-Rezidiv zum Tod führte, wird unter Punkt 4.1.5 eingegangen.

3.3. Vergleich der Prognose für Patienten bei gutem & schlechtem histologischem Verlauf

Es sollte der Einfluss des unterschiedlichen histologischen Verlaufs der HCV-Reinfektion auf die Prognose für die Patienten untersucht werden.

Dazu wurden Befunde von Patienten mit mindestens einer Verlaufsbiopsie und möglichst langer Beobachtungszeit anhand des Fibrosestadiums in zwei Gruppen eingeteilt. Wurde innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation ein Fibrosestadium 2 oder insgesamt ein Stadium 3 oder 4 erreicht, galt der Verlauf als schlecht. Der Verlauf galt als gut, wenn sie kein Stadium 3 oder 4, bzw. maximal ein Stadium 2 im Langzeitverlauf (>2 Jahre) entwickelten. Die Überlebenskurven zeigt folgende Abbildung:

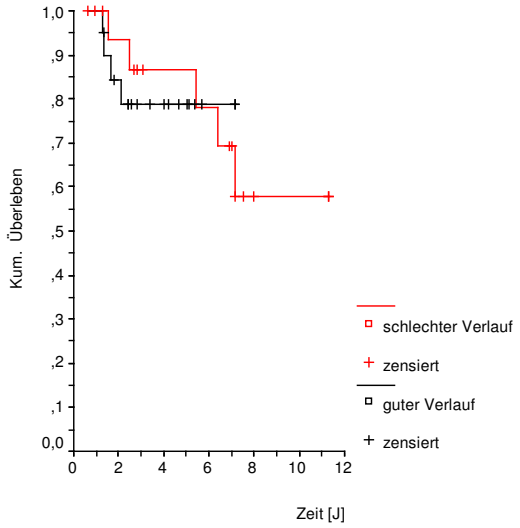


Abb. 5: Patientenüberleben bei gutem & schlechtem histologischem Verlauf

Tabelle 4: Kumulative Patientenüberlebenswahrscheinlichkeiten

Legende n = Anzahl der Patienten im Follow-Up nach 1, 3 und 5 Jahren

	1-JÜR		3-JÜR		5-JÜR		verstorben
	n	%	n	%	n	%	
gut (n=20)	19	100 %	10	79 %	6	79 %	4 Pat.
schlecht (n=18)	16	100 %	11	87 %	10	87 %	5 Pat.

Die Graphik und die Tabelle machen deutlich, dass eine Transplantatfibrose bzw. Zirrhose innerhalb der ersten 5 Jahre nach Transplantation nicht mit einer negativen Prognose für das Patientenüberleben einhergeht. Das mittlere Überleben betrug bei gutem histologischem Verlauf 3,1 Jahre, bei schlechtem histologischem Verlauf 5,9 Jahre. Das mediane Überleben lag bei 3,6 Jahren, respektive 5,2 Jahren, Minimum 1,3 bzw. 0,6 Jahre, Maximum 7,2 bzw. 11,7 Jahre. Das Patientenüberleben unterschied sich zwischen den beiden Verlaufsgruppen nicht statistisch signifikant ($p = 0,84$). Da sich nach 6 Jahren kein Patient mit gutem histologischem Verlauf mehr in der Nachsorge befand, kann hinsichtlich der Langzeitprognose keine Aussage getroffen werden.

Von den 18 Patienten mit einem schlechten histologischen Verlauf sind 5 verstorben. Drei Patienten verstarben an einer dekompensierten Rezirrhose (nach je 2,25 Jahren, 6,39 Jahren und 7,15 Jahren). Ein Patient mit Transplantatzirrhose verstarb nach nach 5,45 Jahren an einer Sepsis, und ein Patient mit einer Fibrose im Stadium 3 verstarb nach einem Jahr an einer fibrosierenden cholestatischen Hepatitis.

In der Gruppe mit gutem Verlauf verstarben vier Patienten. Zwei Patienten starben nach 1,17 bzw. 1,62 Jahren an einem Rezidiv des HCC. Ein Patient verstarb nach 1,25 Jahren an einem HCV-Rezidiv, wobei es sich am ehesten um eine fibrosierende cholestatische Hepatitis handelte (Entzündungsgrad 3, Fibrosestadium 1). Ein Patient verstarb nach 1,64 Jahren an den Komplikationen einer chronischen Abstoßung.

3.4. Transplantatüberleben

Folgende Graphik zeigt die Überlebenskurve für alle 100 transplantierten Organe

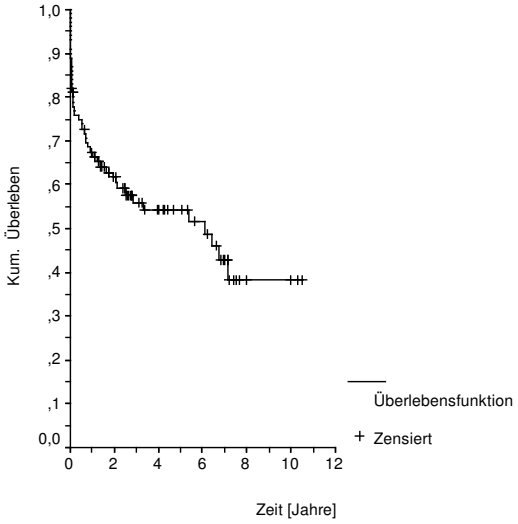


Abb. 6: Überleben aller 100 Organe über den Zeitraum von 12 Jahren

Tabelle 5: Kumulierte Organ-Überlebenswahrscheinlichkeiten

Legende n = Anzahl der Organe im Follow-Up nach 1, 3 und 5 Jahren

	1-JÜR	3-JÜR	5-JÜR
	76 %	56 %	54 %
n	63	33	23

3.5. Ursachen für Transplantatversagen

Im Beobachtungszeitraum sind 30 Patienten verstorben, und bei 13 Patienten (15,7 %) wurden insgesamt 17 Retransplantationen notwendig. Die mittlere Organüberlebenszeit betrug 2,71 Jahre (Median 1,86 Jahre, Minimum 0 Tage, Maximum 10,5 Jahre).

10 Patienten (12,1 %) wurden einmal retransplantiert, 2 Patienten (2,4 %) zweimal und in einem Fall (1,2 %) musste dreimal retransplantiert werden. Die Dauer zwischen Transplantation und erster Retransplantation lag im Mittel bei 0,64 Jahren, entsprechend 223,7 Tage, der Median lag bei 25,5 Tagen; Minimum 0 Tage, Maximum 5,37 Jahre.

Tabelle 6: Indikationen zur Retransplantation und Zeit bis zur ersten Re-LTx (Range und Median)

	Häufigkeit	Prozent	Zeit bis Re-LTx in Tagen
Chronische Abstoßung	1	5,9	288 Tage
Größeninkompatibilität	1	5,9	7 Tage
HCV-Rezidiv	1	5,9	232 Tage
Infektion	1	5,9	17 Tage
Primäres Transplantatversagen	5	29,4	0-21 Tage; Median 3 Tage
Rezidivierende Cholangitiden	3	17,6	180-1962 Tage; Median 252 Tage
Stenose der A.hepatica	2	11,8	7-321 Tage; Median 164Tage
Thrombose der V.portae	2	11,8	27-29 Tage; Median 138 Tage
unklares Organversagen	1	5,9	70 Tage
Gesamt	17	100,0	

3.6. Vergleich der Prognose für Organe bei gutem und schlechtem histologischem Verlauf

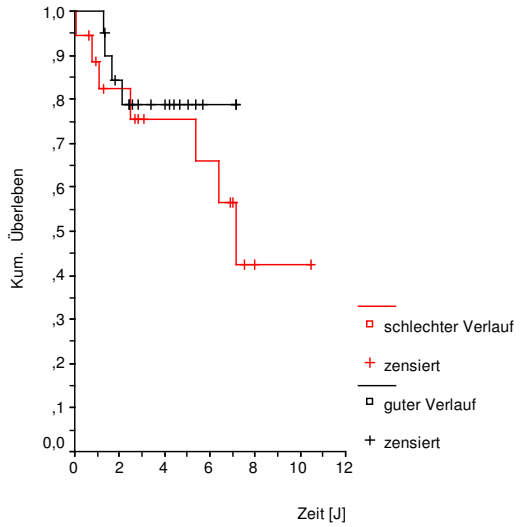


Abb. 7: Organüberleben bei gutem & schlechtem histologischen Verlauf

Tabelle 7: Kumulative Organüberlebenswahrscheinlichkeiten

Legende n = Anzahl der Organe im Follow-Up nach 1, 3 und 5 Jahren

	1-JÜR		3-JÜR		5-JÜR		verstorben
	n	%	n	%	n	%	
gut (n=20)	20	100 %	11	79 %	5	79 %	4 Pat/Organe
schlecht (n=18)	14	89 %	9	75 %	8	75 %	7 Pat/Organe

Anders als das Patientenüberleben zeigte das Transplantatüberleben der Organe mit einer relevanten Fibroseentwicklung einen tendenziell schlechteren Verlauf in der Überlebenskurve, erreichte aber keinen signifikanten Unterschied (p = 0,44).

Das mittlere Organüberleben betrug bei gutem histologischem Verlauf 3,1 Jahre, bei schlechtem histologischem Verlauf 2,9 Jahre. Das mediane Überleben der Transplantate lag bei 3,5 respektive 4,2 Jahren, Minimum 1,3 bzw. 0,05 Jahre, Maximum 7,2 und 10,5 Jahre.

3.7. Einfluss einer Retransplantation auf die Prognose des Patienten- und Organüberlebens

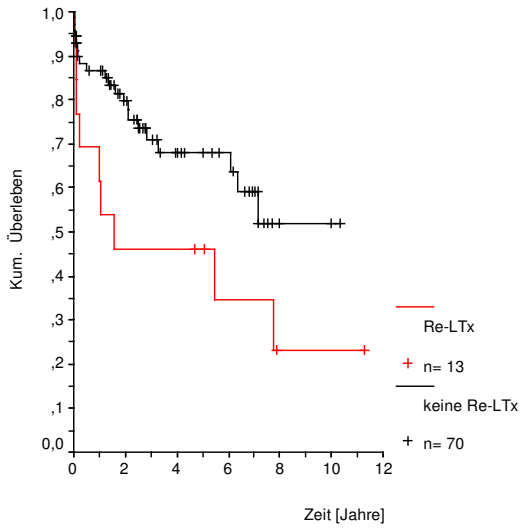


Abb. 8: Patientenüberleben – Vergleich Retransplantation vs. keine Retransplantation

Tabelle 8: Kumulierte Patienten-Überlebenswahrscheinlichkeiten

Legende n = Anzahl der Patienten im Follow-Up nach 1, 3 und 5 Jahren

	1-JÜR		3-JÜR		5-JÜR		verstorben
	n	%	n	%	n	%	
1x LTx (n=70)	55	87 %	27	71 %	19	68 %	21 Patienten
ReLTx (n=13)	9	69 %	6	46 %	5	46 %	9 Patienten

Innerhalb der Gruppe der Retransplantierten (n = 13) befinden sich auch die mehrfach retransplantierten Patienten (n = 3), welche bei allerdings kleiner Fallzahl ein signifikant schlechteres Überleben zeigen als einmalig transplantierte Patienten (p = 0,04).

Das Organüberleben weist eine hochsignifikante Divergenz in Abhängigkeit vom Status als erstes oder retransplantiertes Organ auf ($p < 0,01$). Mit steigender Zahl der Retransplantationen verschlechtert sich das Organüberleben deutlich. Das mittlere Überleben eines retransplantierten Organs betrug 2,9 Jahre, das mediane 0,9 Jahre. Die große Differenz zwischen mittlerem und medianem Überleben erklärt sich in diesem Fall aus der Tatsache, dass einer der Patienten innerhalb von 9 Monaten 4 Transplantationen erhielt und mit seinem 4. Organ seit 7 Jahren überlebt.

3.8. Patienten- und Organüberleben im Vergleich bei Hepatitis-C- und Alkohol-induzierter Leberzirrhose

Um den Einfluss der Transplantationsindikation auf die Prognose für das Patienten- und Organüberleben nach Transplantation zu prüfen, wurde die Prognose des HCV-Kollektivs mit der eines Kontrollkollektivs verglichen.

3.8.1. Kollektivbeschreibung der Kontrollgruppe

Das Kontrollkollektiv besteht aus 79 Patienten, zum Transplantationszeitpunkt im Alter zwischen 33 und 66 Jahren (Mittelwert 52,7 Jahre, Median 54 Jahre), die zwischen dem 01.01.1992 und dem 31.12.2001 am UKE eine Lebertransplantation bei alkoholinduzierter Leberzirrhose erhielten. Es wurden bei 79 Patienten insgesamt 88 Eingriffe vorgenommen, bei 9 Patienten wurde eine Retransplantation notwendig.

3.8.2. Patientenüberleben

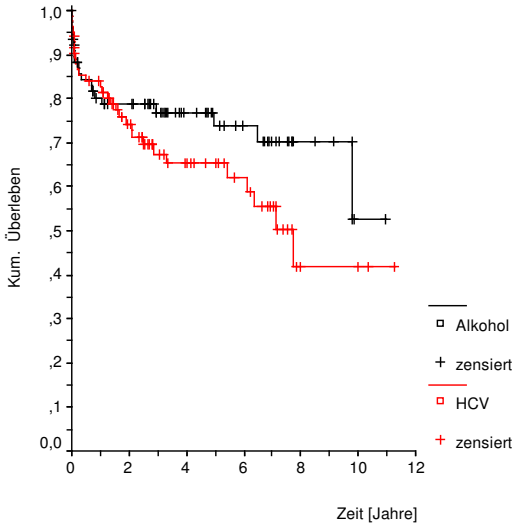


Abb. 9: Vergleich des Patientenüberlebens zwischen alkoholtoxischer und HCV-Zirrhose

Tabelle 9: Kumulative Patientenüberlebenswahrscheinlichkeiten HCV- vs. Alkohol-Kollektiv

Legende n = Anzahl der Patienten im Follow-Up nach 1, 3 und 5 Jahren

	1-JÜR		3-JÜR		5-JÜR		verstorben
	n	%	n	%	n	%	
HCV (n=83)	65	84 %	33	67 %	24	65 %	30 Patienten
Alkohol (n=70)	56	80 %	41	77 %	24	74 %	20 Patienten

Die mittlere Überlebenszeit betrug im HCV-Kollektiv 3,2 Jahre, im Alkohol-Kontrollkollektiv 3,7 Jahre; das mediane Überleben lag bei 2,4 Jahren (Minimum 0 Jahre, Maximum 11,7 Jahre) respektive 3,2 Jahren (Minimum 0 Jahre, Maximum 10,9 Jahre).

Das Patientenüberleben in der Kontrollgruppe mit einer alkoholtoxischen Zirrhose ist tendenziell besser als im HCV-Kollektiv, weist jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied auf ($p = 0,16$).

3.8.3. Organüberleben

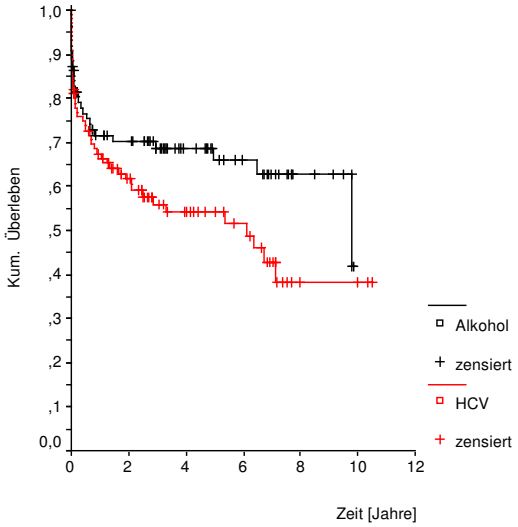


Abb. 10: Vergleich des Organüberlebens bei Alkohol-induzierter Zirrhose vs. HCV-Zirrhose

Tabelle 10: Kumulative Organüberlebenswahrscheinlichkeiten HCV und Alkohol

Legende n = Anzahl der Organe im Follow-Up nach 1, 3 und 5 Jahren

	1-JÜR		3-JÜR		5-JÜR		verstorben
	n	%	n	%	n	%	
HCV (n=100)	63	76 %	33	56 %	23	54 %	47 Pat./Organe
Alkohol (n= 88)	56	72 %	41	69 %	24	66 %	29 Pat./Organe

Die mittlere Organüberlebenszeit betrug im HCV-Kollektiv 2,7 Jahre, im Kontrollkollektiv 3,3 Jahre, das mediane Überleben lag bei 1,9 Jahren (Minimum 0 Jahre, Maximum 10,5 Jahre) respektive 2,9 Jahren (Minimum 0 Jahre, Maximum 9,9 Jahre).

Das Organüberleben in der Alkohol-Kontrollgruppe ist über 10 Jahre hinweg tendenziell besser als das des HCV-Kollektivs, allerdings nicht signifikant (p = 0,07).

4. Überprüfung prognostischer Faktoren

Das Hamburger Kollektiv wurde auf das Vorliegen, die Verteilung und den Einfluss prognostischer Faktoren auf die Prognose für Patienten, Organe und den histologischen Verlauf untersucht. Diese Faktoren wurden gemäß des zeitlichen Bezuges zur Transplantation in präoperative, operative und postoperative Faktoren unterteilt.
Der Einfluss auf den histologischen Verlauf wurde anhand des Vergleichs der beiden Gruppen mit unterschiedlichem histologischen Verlauf und dem Chi-Quadrat- bzw. Mann-Whitney-U-Test auf statistische Signifikanz überprüft.

4.1. Faktoren vor Transplantation

4.1.1. Genotyp

Die Bedeutung des HCV-Genotyps für den Verlauf nach Lebertransplantation ist Gegenstand zahlreicher Studien mit kontroversen Ergebnissen. Bei 57 der 83 Patienten erfolgte vor Transplantation, in wenigen Fällen technisch bedingt erst nach Transplantation, eine HCV-Genotypisierung. Die Verteilung der 6 Genotypen einschließlich Subtypen zeigt folgendes Kreisdiagramm:

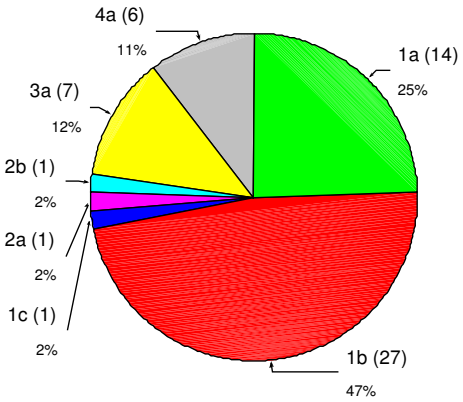


Abb. 11: Prozentuale Verteilung der Genotypen im Hamburger Kollektiv

Mit einem Anteil von 47 % liegt der Genotyp 1b an der Spitze, zusammen mit dem den Genotypen 1a und 1c macht er 74 % aus. Auf die Genotypen 2 und 3 entfallen 16 %.
Der Genotyp 4a ist in Nordeuropa eher selten und wurde bei 11 % (3 saudischen, 2 ägyptischen und einem italienischem Patienten) nachgewiesen.
Das Patienten- und Organüberleben zeigte in Abhängigkeit von verschiedenen Genotypen keine statistisch signifikante Divergenz. Auch der direkte Vergleich des Genotyps 1b mit den anderen Typen und Subtypen ergab keine signifikant schlechtere Prognose.
Ein signifikanter Einfluss auf den histologischen Verlauf lag nicht vor ($p = 0,829$), der prozentuale Anteil des Genotyps 1b lag in den beiden Gruppen mit unterschiedlichem histologischem Verlauf jeweils bei 45 %.

4.1.2. Alter des Empfängers bei Transplantation

Das mediane Lebensalter der Frauen betrug zum Transplantationszeitpunkt 58,5 Jahre (16–68), das der Männer 50 Jahre (19–65). Insgesamt lag der Altersmedian bei LTx bei 53 Jahren, Minimum 16 Jahre, Maximum 68 Jahre.

Trotz der großen Spanne von 52 Jahren fand sich keine statistisch signifikante Differenz zwischen dem Patienten- und Organüberleben in Abhängigkeit vom Empfängeralter.
Nach Einteilung in vier Alterskategorien ergaben sich folgende kumulative Überlebenswahrscheinlichkeiten:

Tabelle 11: Kumulierte Patienten- und Organüberlebenswahrscheinlichkeiten

Patienten	1-JÜR	3-JÜR	5-JÜR	Organe	1-JÜR	3-JÜR	5-JÜR
16–41 Jahre n = 23	83 %	78 %	78 %	**n =24**	54 %	54 %	54 %
42–52 Jahre n = 18	89 %	60 %	48 %	**n =28**	75 %	57 %	47 %
53–59 Jahre n = 21	80 %	66 %	66 %	**n =23**	73 %	60 %	60 %
60–68 Jahre n = 21	86 %	58 %	58 %	**n =25**	68 %	49 %	49 %

Die Gruppe der „jüngsten“ Patienten im Alter zwischen 16 und 41 Jahren zeigte die höchsten kumulativen 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten für das Patientenüberleben. Bemerkenswert ist in der Gruppe von 16–41 Jahren das schlechte Organüberleben – schon die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt hier nur 54 %, in 6 Fällen erfolgte eine Retransplantation, 5 Patienten verstarben. Nach dem ersten Jahr stabilisierte sich das Überleben, und in den nächsten 4 Jahren verstarb kein weiterer Patient.

Der Altersdurchschnitt in der Gruppe mit gutem histologischem Verlauf lag bei 50,4 Jahren, Median 54 Jahre, in der Vergleichsgruppe bei 44,2 und 43 Jahren. Es lag kein signifikanter Einfluss auf den histologischen Verlauf vor ($p = 0,117$).

4.1.3. Geschlecht des Empfängers

Das Geschlecht des Empfängers – es befanden sich 55 Männer (63 %) und 28 Frauen (34 %) im Kollektiv – hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Patienten- oder Organüberleben (Patientenüberleben: $p = 0,33$ / Organüberleben: $p = 0,53$).

Bei einer ähnlichen Verteilung der Geschlechter in beiden Gruppen mit differentem histologischen Verlauf ergab sich auch hier kein signifikanter Einfluss ($p = 0,804$).

4.1.4. Child-Stadium

Anhand der in Kapitel II „Material & Methoden“ erläuterten Parameter wurde bei jedem Patienten vor der Transplantation der Dekompensationsgrad der Leberzirrhose bestimmt. Die Verteilung der drei Child-Stadien im Kollektiv sah folgendermaßen aus:

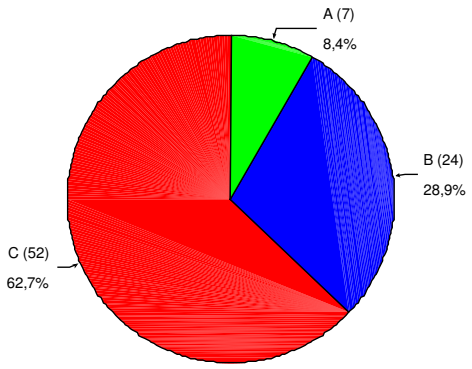


Abb. 12: Prozentuale Verteilung der 3 Child-Stadien

Bei dem weitaus größten Anteil (62,7 %) der Patienten lag zum Zeitpunkt der Transplantation bereits ein Child-Stadium C vor.

Die 1-Jahres-Prognose für Patienten und Organe bei Child-Stadium A erwies sich als signifikant besser als bei Child-Stadium C ($p = 0,04$), ansonsten bestanden keine signifikanten Differenzen. Die geringe 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten bzw. Organe bei Child A ergibt sich aus der sehr kleinen Fallzahl. Zwei der sieben Patienten mit Child A verstarben an einem HCC-Rezidiv.

Tabelle 12: Kumulierte Patienten- und Organüberlebenswahrscheinlichkeiten nach Child-Stadien:

Patienten	1 - JÜR	3 – JÜR	5 - JÜR	**Organe**	1 - JÜR	3 - JÜR	5 - JÜR
A	100 %	83 %	42 %		100 %	83 %	42 %
B	75 %	64 %	64 %		70 %	61 %	61 %
C	86 %	66 %	66 %		63 %	51 %	51 %

Es bestand kein Einfluss des Child-Stadiums auf die histologische Entwicklung ($p = 0,639$).

4.1.5. Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

Vor Transplantation oder in der histologischen Aufarbeitung der explantierten Leber konnte bei 19 Patienten (23 %) ein HCC nachgewiesen werden.
Das Kreisdiagramm veranschaulicht die Größenverteilung nach der TNM-Klassifikation der 19 hepatozellulären Karzinome:

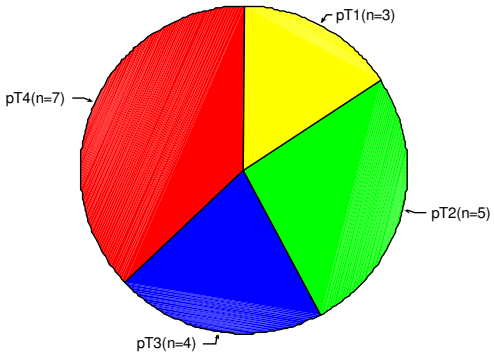


Abb. 13: Häufigkeitsverteilung der 4 Tumorstadien unter den Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom

Sechs dieser Patienten erlitten nach Transplantation ein Rezidiv des Tumors und sind im Verlauf daran verstorben. Es lag in diesen Fällen vor Transplantation je einmal ein pT2- bzw. pT3-Tumorstadium vor, in vier Fällen, in denen ein HCC-Rezidiv zum Tod führte, lag die Größe des Tumors bei pT4. Die mittlere Überlebenszeit dieser Patienten betrug 2,2 Jahre.
Erst die postoperative histologische Aufarbeitung des Explantats durch einen Pathologen ergibt das genaue Tumorstadium. Ein pT4-Tumor ist ein unerwarteter Befund, der sich in den präoperativen bildgebenden Verfahren nicht wiedergespiegelt hat, andernfalls wäre der Patient für eine Transplantation nicht akzeptiert worden.

Folgende Abbildung zeigt das Patientenüberleben in Abhängigkeit vom Vorliegen eines HCC´s:

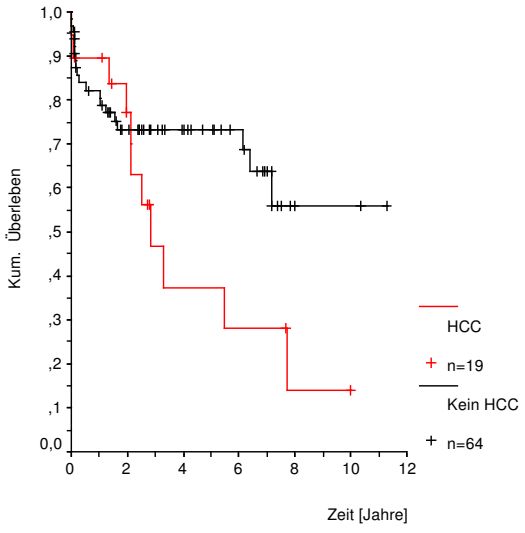


Abb. 14: Vergleich des Patientenüberlebens HCC- Patient vs. tumorfreier Patient

Die Überlebenskurve veranschaulicht das deutlich, wenn auch nicht signifikant schlechtere Überleben der Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom im Gegensatz zu dem tumorfreier Patienten. Gleiches gilt für das Organüberleben (Patientenüberleben: p = 0,07 / Organüberleben: p = 0,15). Je größer der Tumor war, desto schlechter war die Prognose für das Patienten- und Organüberleben. Auf Grund der kleinen Fallzahlen wurden hier keine signifikanten Differenzen erreicht.

Tabelle 13: Kumulierte Patienten-Überlebenswahrscheinlichkeiten

Legende n = Anzahl der Patienten im Follow-Up nach 1, 3 und 5 Jahren

	1-JÜR		3-JÜR		5-JÜR		verstorben
	n	%	n	%	n	%	
kein HCC (n=64)	46	80 %	28	73 %	19	73 %	19 Patienten
HCC (n=19)	16	89 %	5	46 %	4	37 %	11 Patienten

Es bestand kein Einfluss des Vorliegens eines HCCs auf die histologische Entwicklung (p = 0,302).

4.1.6. Begleiterkrankungen

4.1.6.1. Hepatitis-B-Koinfektion

Bei sechs Patienten (7,2 %) bestand zusätzlich zur Hepatitis-C-Infektion eine Koinfektion mit Hepatitis B. Nach Lebertransplantation erhielten diese HBV-infizierten Patienten eine fortlaufende Rezidivprophylaxe für eine HBV-Reinfektion mit polyklonalen anti-HBs-Immunglobulinen (Hepatect®). Sowohl das Patienten- als auch das Organüberleben war in der Gruppe der HBV-Koinfizierten tendenziell besser, aufgrund der niedrigen Fallzahl bestand jedoch keine statistische Signifikanz (Patientenüberleben: p = 0,25 / Organüberleben: p = 0,23).

Tabelle 14: Kumulierte Patienten- und Organüberlebenswahrscheinlichkeiten:

Patienten-Ü	1-JÜR	3-JÜR	5-JÜR	Organ-Ü	1-JÜR	3-JÜR	5-JÜR
HBV- positiv	100 %	83 %	83 %	+	89 %	74 %	74 %
HBV- negativ	82 %	65 %	63 %	-	65 %	54 %	52 %

Es bestand kein Einfluss einer HBV-Koinfektion auf die histologische Entwicklung (p = 0,839).

4.1.6.2. Alkoholabusus

In acht Fällen (9,5 %) bestand vor Transplantation ein langjähriger regelmäßiger Alkoholkonsum. Es ließ sich kein negativer Einfluss auf das Patienten- und Organüberleben nachweisen (Patientenüberleben: p = 0,76 / Organüberleben: p = 0,59).

In einem Fall wurde der Patient nach Transplantation rückfällig und konsumierte erneut Alkohol. Er verstarb sieben Jahre nach Transplantation an einer dekompensierten Zirrhose des Transplantats.

Bei zwei Patienten (2,3 %) bestand sowohl eine Koinfektion mit HBV als auch ein Langzeitalkoholkonsum vor LTx. Es zeigte sich in beiden Fällen keine Auswirkung auf den postoperativen Verlauf oder die histologische Entwicklung.

4.1.6.3. HIV-Koinfektion

Eine HIV-Koinfektion wurde bei keinem der Patienten nachgewiesen.

4.2. Faktoren zum Operationszeitpunkt

4.2.1. Jahr der Transplantation

In den letzten 15 Jahren sind auf allen Teilgebieten der Transplantationsmedizin große Fortschritte erzielt worden, die Operationstechnik wurde ebenso wie das postoperative Management verbessert. Trotz dieser Weiterentwicklungen wurde in Studien ein schlechteres Überleben der aktuell transplantierten Patienten beschrieben. Um dieses Vorkommen am Hamburger Kollektiv zu überprüfen, wurde es nach den Jahren, in denen die Transplantation stattfanden, in vier Gruppen eingeteilt.

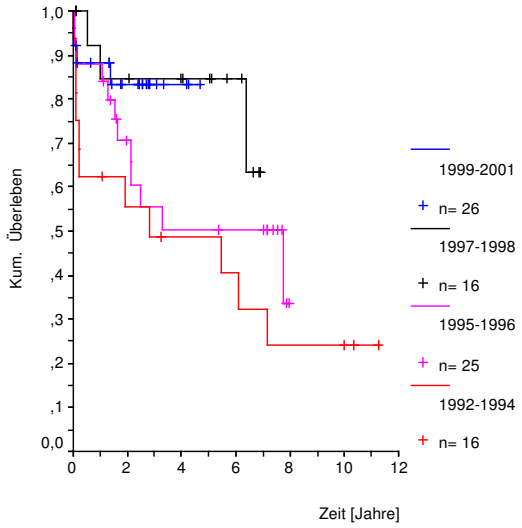


Abb. 15: Patientenüberleben nach Transplantationsjahr

Tabelle 15: Kumulierte Patienten-Überlebenswahrscheinlichkeiten

Legende n = Anzahl der Patienten im Follow-Up nach 1, 3 und 5 Jahren

	1-JÜR		3-JÜR		5-JÜR		verstorben
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
´99-´01 (n=26)	20	88 %	5	83 %			4 Patienten
´97-´98 (n=16)	12	92 %	10	85 %	8	85 %	3 Patienten
´95-´96 (n=25)	22	88 %	11	56 %	10	51 %	12 Patienten
´92-´94 (n=16)	10	63 %	7	49 %	6	49 %	11 Patienten

In Hamburg lässt sich diese negative Prognose nicht nachweisen. Das Patientenüberleben der in den Jahren 1999–2001 Transplantierten ist wesentlich besser als das der zu Beginn der 90er Jahre transplantierten Patienten. Im direkten Vergleich der beiden Gruppen ´99–´01 und ´92–´94 ist das Überleben der aktuell transplantierten Patienten signifikant besser (p = 0,04).

Gleiches zeigt sich für das Transplantatüberleben – die Prognose der 1999–2001 transplantierten Organe ist, verglichen mit dem der 1992-1994 transplantierten, ebenfalls signifikant besser (p = 0,01).

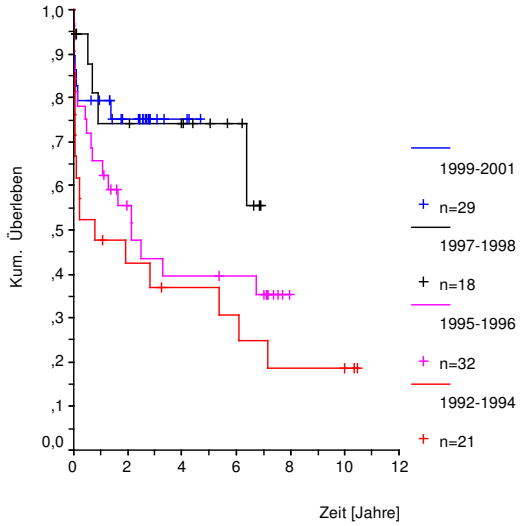


Abb. 16: Organüberleben nach Transplantationsjahr

Tabelle 16: Kumulierte Organ-Überlebenswahrscheinlichkeiten

Legende n = Anzahl der Organe im Follow-Up nach 1, 3 und 5 Jahren

	1-JÜR		3-JÜR		5-JÜR		verstorben
	n	%	n	%	n	%	
´99-´01 (n=29)	21	79 %	5	75 %			7 Pat/Organe
´97-´98 (n=18)	11	74 %	10	74 %	6	74 %	5 Pat/Organe
´95-´96 (n=32)	21	66 %	11	44 %	10	40 %	19 Pat/Organe
´92-´94 (n=21)	10	47 %	7	37 %	6	37 %	16 Pat/Organe

Der Zeitpunkt der Transplantation hatte keinen Einfluss auf den histologischen Verlauf (p = 0,134).

4.2.2. Art der Transplantation

Den größten Anteil an den 100 Transplantationen macht mit 83 % die Vollorgan-Transplantation aus, gefolgt von der Split-Lebertransplantation mit 14 %. Die Split-Lebertransplantationen lassen sich anhand der verwendeten Segmente in „Extended Right“ (11 %), „Full Left“ (2 %) und „Full Right“ (1 %) unterteilen. In zwei Fällen (2 %) erhielten Patienten eine Teilleber-Lebendspende („Full Right“), in einem Fall (1 %) wurde ein vor Transplantation verkleinertes Organ implantiert, eine sogenannte „reduced-size-transplantation“.

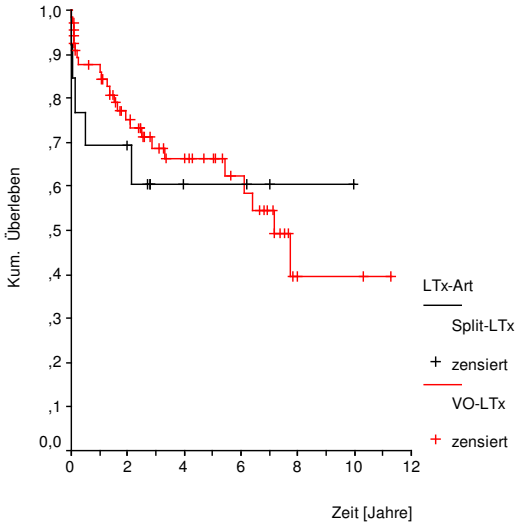


Abb. 17: Patientenüberleben in Abhängigkeit von Split-LTx und Vollorgan-LTx

Tabelle 17: Kumulierte Patienten-Überlebenswahrscheinlichkeiten

Legende n = Anzahl der Patienten im Follow-Up nach 1, 3 und 5 Jahren

	1-JÜR		3-JÜR		5-JÜR		verstorben
	n	%	n	%	n	%	
Vollorgan (n=67)	53	88 %	29	69 %	21	66 %	24 Patienten
Split (n=13)	9	69 %	4	61 %	3	61 %	5 Patienten

Es besteht kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Prognose des Patienten- und Organüberlebens in Abhängigkeit von der Art des Tranplantats (p = 0,77 bzw. 0,76).
Aufgrund der zu geringen Fallzahl wurden nur Split-Leber- und Vollorgantransplantation verglichen. Ein Patient erhielt ein größenreduziertes Organ, verstarb jedoch am 5. postoperativen Tag an einer Sepsis. Die zwei Empfänger einer Teilleber-Lebendspende blieben nur 477 bzw. 485 Tage im Follow-Up und wurden nicht mit in diese Überlebensanalyse einbezogen.

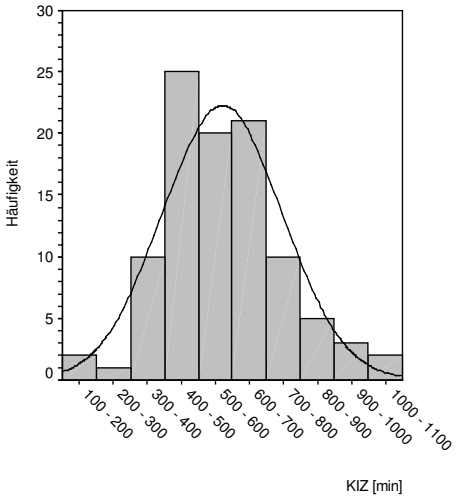
Die Art der Transplantation hatte keinen Einfluss auf den histologischen Verlauf (p = 0,778).
In beiden Gruppen befanden sich je ein Empfänger einer Leberlebendspende sowie ein bzw. zwei Empfänger eines Split-Transplantats.

4.2.3. Organqualität

Zur Beurteilung der Organqualität wurden die fünf folgenden Parameter herangezogen. Die Häufigkeitsverteilung im Kollektiv wurde mittels Histogrammen und Normalverteilungskurven veranschaulicht.

4.2.3.1. Kalte Ischämiezeit (KIZ)

Kalte Ischämiezeit: Dauer der Konservierung in der 4 °C kalten Transportlösung



n = 99; Minimum: 108 min; Maximum: 1.033 min; Mittelwert: 571 min; Median: 545 min

Abb. 18: Häufigkeitsverteilung der kalten Ischämiezeit [min]

Die kalte Ischämiezeit soll, um eine gute Organqualität gewährleisten zu können, unter 24 Stunden liegen, also weniger als 1.440 Minuten. Mit der Maximaldauer von 1.033 Minuten lag die kalte Ischämiezeit im Hamburger Kollektiv immer unterhalb dieser Grenze, im Median bei 545 Minuten (9 Stunden).

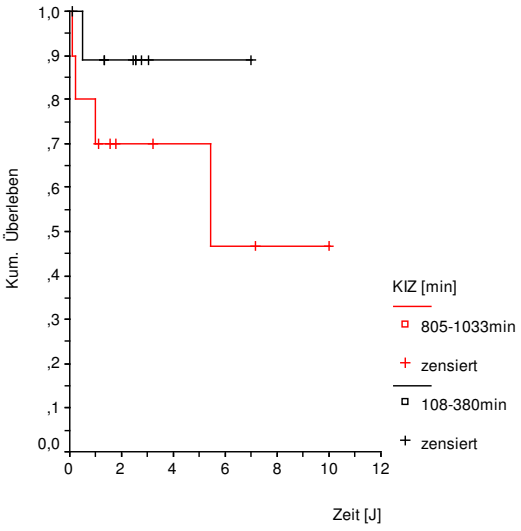


Abb. 19: Patientenüberleben nach Dauer der kalten Ischämiezeit

Trotz Unterschreitens der Toleranzgrenze von 24 Stunden zeigten die 10 Patienten mit einer sehr kurzen kalten Ischämiezeit (108–380 min) ein deutlich besseres Überleben als die 10 Patienten mit der längsten kalten Ischämiezeit (850–1.033 min). Dies zeigte sich ebenfalls im Vergleich des Organüberlebens (Signifikanz im Vergleich der Minimal- und Maximalwerte: Patientenüberleben: p = 0,24 / Organüberleben: p = 0,15).

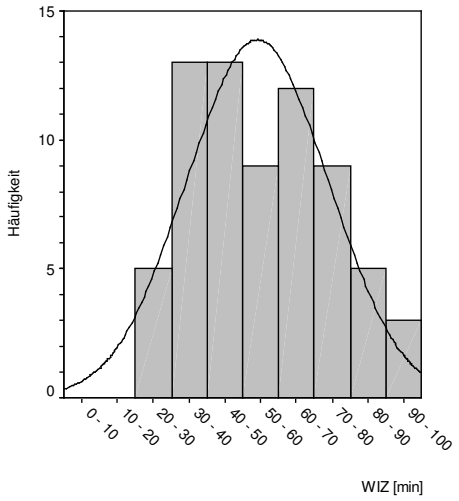
Tabelle 18: Kumulierte Patienten- und Organüberlebenswahrscheinlichkeiten:

Patienten	1–JÜR	3-JÜR	5-JÜR	**Organ**	1-JÜR	3-JÜR	5-JÜR
108-380 min	89 %	89 %	89 %		80 %	80 %	80 %
850-1033 min	80 %	70 %	70 %		58 %	58 %	38 %

In der Gruppe mit gutem histologischem Verlauf lag die mittlere kalte Ischämiezeit bei 516 min, im Median bei 493 min. In der Gruppe mit Fibroseentwicklung lag sie tendenziell höher, im Mittel bei 574 min, Median 583 min. Ein signifikanter Einfluss besteht jedoch nicht (p = 0,361).

4.2.3.2. Warme Ischämizeit (WIZ)

Warme Ischämiezeit: Zeit von der Implantation des Spenderorgans bis zur Reanastomosierung der Gefäße und Reperfusion im Empfänger.



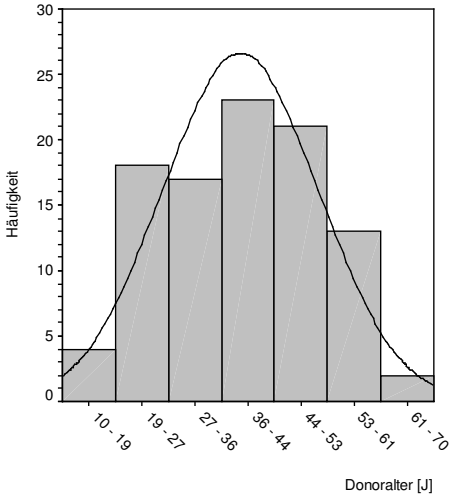
n = 69; Minimum: 20 min; Maximum: 100 min; Mittelwert: 54 min; Median: 53 min

Abb. 20: Häufigkeitsverteilung der warmen Ischämizeit [min]

Die warme Ischämiezeit sollte so kurz wie möglich gehalten werden. Es konnte kein wesentlicher Einfluss der Dauer der warmen Ischämiezeit auf die Patienten- oder Transplantatprognose nachgewiesen werden.

Bei nahezu gleicher Dauer der warmen Ischämiezeit in den histologischen Vergleichsgruppen lag keine signifikante Differenz vor (p = 0,361).

4.2.3.3. Alter des Spenders



n =98; Minimum: 14 Jahre; Maximum: 64 Jahre; Mittelwert: 38,8 Jahre; Median: 38 Jahre

Abb. 21: Häufigkeitsverteilung des Donoralters [Jahre]

Das Spenderalter wird als Parameter für die Organqualität herangezogen; je jünger das Organ ist, umso weniger Noxen wurde es ausgesetzt.
Der Median des Spenderalters liegt bei 38 Jahren, der Mittelwert bei 38,8 Jahren, die Grafik zeigt eine Normalverteilung.

Teilt man das Spenderalter in vier Kategorien ein und berechnet für die entstehenden Altersgruppen das Patienten- und Organüberleben, ergibt sich keine statistisch signifikante Differenz, die Überlebenskurven verlaufen sehr ähnlich. Auch wenn man die vier Organe mit einem Spenderalter von 60 Jahren und mehr mit denen der jüngsten Spender oder dem Rest des Kollektivs vergleicht, liegt kein negativer Einfluss vor.

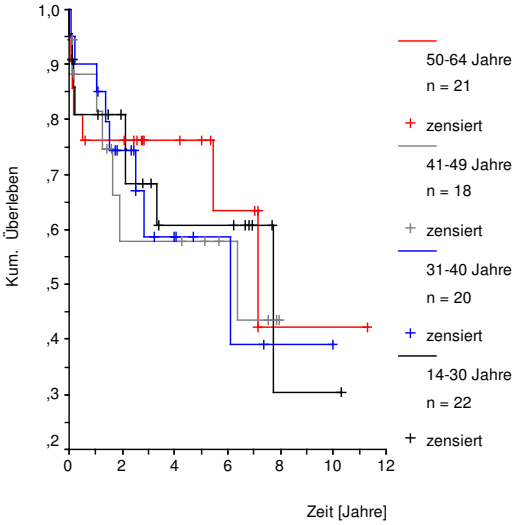


Abb. 22: Patientenüberleben gruppiert nach Donoralter

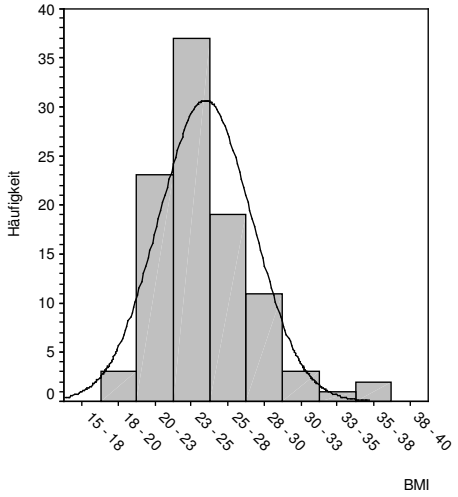
Tabelle 19: Kumulierte Patienten- Überlebenswahrscheinlichkeiten

Legende n = Anzahl der Patienten im Follow-Up nach 1, 3 und 5Jahren

	1-JÜR		3-JÜR		5-JÜR		verstorben
	n	%	n	%	n	%	
14-30J (n=22)	16	81 %	10	68 %	7	61 %	8 Patienten
31-40J (n=20)	18	90 %	7	59 %	3	59 %	8 Patienten
41-49J (n=18)	13	88 %	7	58 %	6	58 %	7 Patienten
50-64J (n=21)	15	76 %	9	76 %	8	76 %	7 Patienten

Das Alter der Spender lag im Mittel bei beiden Gruppen bei 43 Jahren, Median 42 bzw.45 Jahre, und hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung einer Fibrose (p = 0,410).

4.2.3.4. Body-Mass-Index (BMI) des Spenders



n = 99; Minimum: 17,7; Maximum: 35,9; Mittelwert: 24,7; Median: 24,5

Abb. 23: Häufigkeitsverteilung des Spender Body Mass Index

Der BMI wird von der Weltgesundheitsorganisation WHO in verschiedene Kategorien eingestuft; die folgende Tabelle zeigt die Häufigkeit und prozentuale Verteilung der Spender-BMIs gemäß dieser Definition.

Tabelle 20: Häufigkeitsverteilung des Spender-Body-Mass-Index nach WHO-Einteilung

BMI der Spender nach WHO-Einteilung

	Häufigkeit	%
Untergewicht	2	2%
Normales Gewicht	61	62%
Präadipositas	30	30%
Adipositas Grad I	4	4%
Adipositas Grad II	2	2%
Gesamt	99	100%

Ein hoher BMI geht mit einer Verfettung des Leberparenchyms einher und stellt somit ab einem gewissen Grad eine Vorschädigung des Transplantats dar, welches durch den gesamten Prozess von der Organentnahme über Konservierung und Transport bis hin zur Implantation mit anschließender Immunsuppression weiteren Belastungen ausgesetzt ist.
Statistisch erreichte das Patientenüberleben von Empfängern eines Organs eines unter- oder normalgewichtigen Spenders (n = 50) keine signifikante Differenz im Vergleich mit dem Überleben der Empfänger eines Organs adipöser Spender (n = 33) (p = 0,75).
Auch das Transplantatüberleben erreichte keine statistisch bedeutsame Differenz (p = 0,74).
Dass ein hoher BMI des Spenders die Prognose jedoch verschlechtert, unterstreicht die Verlaufsbeobachtung der sechs Fälle, in denen ein Organ eines Donors mit einem BMI über 30 transplantiert wurde.
Das mittlere Patientenüberleben lag bei 3,9 Jahren, im Median bei 1,9 Jahren, Minimum 0,01 Jahre, Maximum 11,3 Jahre. Im Vergleich mit dem Gesamtpatientenüberleben zeigte die Überlebenskurve eine schlechtere Prognose, sie erreichte aber keine statistisch signifikante Differenz.
Das mittlere Organüberleben lag bei 0,8 Jahren, im Median bei 0,6 Jahren , Minimum 0,01 Jahre, Maximum 2,4 Jahre und liegt damit deutlich unter dem Gesamtorganüberleben, jedoch nicht statistisch signifikant.
Zwei der Patienten sind an einer Sepsis oder einem HCV-Rezidiv verstorben, und in drei Fällen musste eine Retransplantation durchgeführt werden. Indikationen waren in diesen Fällen eine Infektion, eine chronische Abstoßung und rezidivierende Cholangitiden.
Es lag jedoch eine homogene Verteilung des Spender-BMIs in den beiden Histologie-Gruppen vor, und es konnte kein signifikanter Einfluss der Verfettung auf den histologischen Verlauf gezeigt werden.

4.2.3.5. Null-Biopsie

Die sogenannte Nullbiopsie wird nach der Implantation der Spenderleber und Wiederherstellung der Organdurchblutung im Empfänger gewonnen und ergibt die erste histologische Beurteilung des Transplantats. Beurteilt wurde die Entzündungsaktivität, das Fibrosestadium und das Ausmaß typischerweise durch den Prozess der Transplantation entstehender Schädigungen wie Parenchymschaden, Perfusionsschaden und Cholestase.

4.2.3.5.1. Entzündungsaktivität

Tabelle 21: Entzündungsaktivität in der Null-Biopsie (n =81)

Grad	Häufigkeit	Prozent
0	69	85 %
1	8	10 %
2	2	2,5 %
3	2	2,5 %

In 85 % der Biopsien konnte keine Entzündungsaktivität nachgewiesen werden, in vier Fällen zeigte sich eine moderate bis schwere entzündliche Aktivität. Ein Organ mit schwerer Entzündungsaktivität zum Transplantationszeitpunkt musste 27 Tage nach Implantation aufgrund einer Portalvenenthrombose ersetzt werden, im anderen Fall überlebte die Patientin sechs Jahre, bevor sie unabhängig von der Lebererkrankung an einem Bronchialkarzinom verstarb.
In einem Fall mit einem Aktivitätsgrad 2 in der Nullbiopsie wurde der Patient noch am selben Tag bei primärem Transplantatversagen retransplantiert, im anderen Fall entwickelte die Patientin eine Zirrhose des Transplantats und verstarb nach 7,15 Jahren an deren Dekompensation.
Es lag weder für das Patienten- noch für das Organüberleben eine signifikante Differenz in Abhängigkeit von der Entzündungsaktivität in der Nullbiopsie vor.

4.2.3.5.2. Fibrosestadien

Tabelle 22: Fibrosestadien in 81 Null-Biopsien

Stadium	Häufigkeit	Prozent
0	78	96 %
1	3	4 %
2	0	0 %
3	0	0 %
4	0	0 %

Entsprechend den Qualitätsanforderungen an das Spenderorgan zeigt sich in 96 % der Leberstanzen gesundes Lebergewebe im typischen Verband, in drei Präparaten konnte eine periportale Bindegewebsvermehrung nachgewiesen werden. Zwei dieser Patienten befinden sich nicht mehr in der Nachsorge, der dritte Patient lebt und zeigte in einer Verlaufsbiopsie vom 188. Tag nach LTx Entzündungsgrad 1 und weiterhin ein Fibrosestadium 1.
Es fanden sich keine signifikanten Differenzen für die Prognose von Patienten und Organen in Abhängigkeit vom initialen Fibrosestadium.

Zwischen den Gruppen mit unterschiedlichem histologischen Verlauf bestand keine Differenz bezüglich der Entzündungsaktivität oder des Fibrosestadiums.

4.2.3.5.3. Transplantationsbedingte Schädigung

Hierunter versteht man Defekte des Organs, die ihm durch Entnahme, Konservierung und Implantation zugefügt wurden.
In einem Fall zeigte sich eine leichte Cholestase, drei Leberstanzen wiesen einen Perfusionsschaden auf, und in 75 Präparaten fand sich ein leichter bis mittlerer Parenchymschaden. Zwei Organe boten das Bild eines schweren Parenchymschadens, in beiden Fällen kam es nach 27 bzw. 180 Tagen zu einer Retransplantation, einmal aufgrund einer Pfortaderthrombose und einmal wegen rezidivierender Cholangitiden.
Auch hier fanden sich keine signifikanten Differenzen für die Prognose von Patienten und Organen.

4.3. Faktoren nach Transplantation

4.3.1. Höhe der postoperativen Virämie

Die vorliegenden quantitativen HCV-PCR-Ergebnisse aus dem ersten Jahr nach Transplantation wurden in drei Kategorien eingeteilt und der Einfluss auf die Prognose für Patienten- und Organe überprüft. Für eine Auswertung der Virämie vor Transplantation lagen leider keine ausreichenden Daten vor.

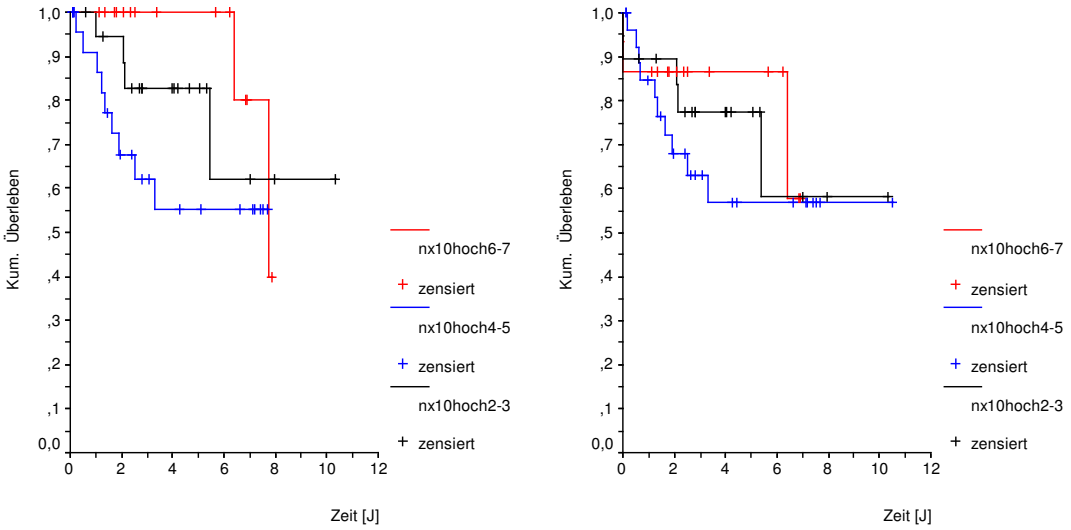


Abb. 24: Patienten- (n = 60) und Organüberleben (n = 62) nach Höhe der postoperativen Virämie

Tabelle 23: Kumulierte Patienten-Überlebenswahrscheinlichkeiten

Legende n = Anzahl der Patienten im Follow-Up nach 1, 3 und 5Jahren

	1-JÜR		3-JÜR		5-JÜR		verstorben
	n	%	n	%	n	%	
nx10 hoch2-3 (n=19)	18	100 %	10	83 %	6	83 %	4 Patienten
nx10 hoch4-5 (n=26)	20	91 %	10	62 %	7	55 %	9 Patienten
nx10 hoch6-7 (n=15)	14	100 %	8	100 %	7	100 %	2 Patienten

Die Patienten mit der höchsten postoperativen Virämie zeigten ein sehr gutes Überleben, sogar signifikant besser als Patienten mit einer mittleren Virämie (p = 0,03), hinsichtlich der Prognose für die Organe konnte ebenfalls ein deutlich besserer Verlauf, jedoch keine signifikante Differenz gefunden werden.

Die schlechteste Prognose für Patienten und Organe lag in der Gruppe mit mittlerer postoperativer Virämie. Die Verteilung der Virämie-Stufen in den Gruppen mit verschiedenem histologischem Verlauf zeigt folgende Tabelle:

Tabelle 24: Höhe der Virämie bei gutem und schlechtem Verlauf

	Guter Verlauf		Schlechter Verlauf	
nx10E2-3	n=7	39 %	n=6	43 %
nx10E4-5	n=7	39 %	n=6	43 %
nx10E6-7	n=4	22 %	n=2	14 %

Es bestand kein Einfluss der Höhe der postoperativen Virämie auf die histologische Entwicklung (p = 0,850).

4.3.2. Initiale Immunsuppression und Abstoßungstherapie

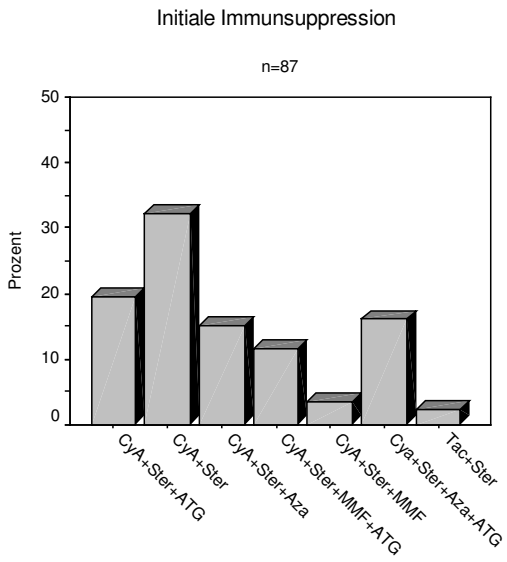


Abb. 25: Prozentuale Verteilung der Immunsuppressions-Kombinationstherapie direkt nach LTx

In über 97 % wurde initial eine Cyclosporin-A-basierte immunsuppressive Therapie mit Methylprednisolon allein oder in Kombination mit weiteren Wirkstoffen eingesetzt. Das erst später für die Immunsuppression nach Lebertransplantationen zugelassene Tacrolimus wurde nur in 2,3 % von Beginn an eingesetzt.
Die Prognose des Patientenüberlebens zeigte in Abhängigkeit von der initialen Kombination der immunsupressiven Therapie keine statistisch signifikante Differenz.

Das Organüberleben unterschied sich jedoch deutlich in Bezug auf das Schema der Immunsuppressiva. Die Kombination aus Cyclosporin A mit Methylprednisolon und Azathioprin ergab das beste kumulative Überleben mit einer kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit nach 10 Jahren von 63 %.
Allerdings zeigte die initiale Therapie mit der Kombination von Cyclosporin A und Methylprednisolon allein im Vergleich mit den anderen Kombinationen ein signifikant schlechteres Überleben ($p = 0,03$).
Für den histologischen Verlauf konnte kein statistisch signifikanter Einfluss der verschiedenen immunsuppressiven Kombinationen gefunden werden ($p = 0,523$).

Trotz immunsuppressiver Therapie kam es bei 13 Patienten (17 %) zu einer Abstoßung, bei 15 Patienten zu zwei und mehr Abstoßungen, die jeweils mit einer Steroidbolustherapie behandelt wurden. Diese Abstoßungsereignisse, bzw. deren Therapie, hatten im Hamburger Kollektiv keinen nachweisbaren Einfluss auf das Patienten- und Organüberleben. Allerdings erhielt ein Patient eine Retransplantation auf dem Boden einer chronischen Abstoßung, und zwei Patienten verstarben an den Folgen der chronischen Rejektion.

Die Anzahl der Abstoßungen mit Steroidbolus-Therapie zeigte sich als bedeutend für den histologischen Verlauf. In der Gruppe mit milder Fibrosierung des Transplantats lag bei 17 Patienten (85 %) keine Abstoßung vor, in einem Fall (5 %) eine Abstoßung und nur zwei Fällen (10 %) zwei oder mehr Abstoßungen. Dagegen haben die Patienten mit schlechtem histologischem Verlauf und Entwicklung einer Transplantatfibrose bzw. Zirrhose in sechs Fällen (40 %) zwei oder mehr Abstoßungen erlitten (p = 0,021). Drei Patienten (20 %) hatten eine Abstoßungsepisode.

4.3.3. Antivirale Therapie

Im Intervall vor der Transplantation wurde bei 8 von 83 Patienten (9,6 %) eine Monotherapie mit Interferon durchgeführt, die kein virologisches Ansprechen und somit keinen nachweisbaren Erfolg zeigte. Zum Teil war die Therapie mit starken Nebenwirkungen verbunden, die zum Therapieabbruch führten. Zwei der 83 Patienten (2,4 %) erhielten eine Ribavirin-Interferon-Kombinationstherapie vor LTx, aber auch hier konnte bei beiden Patienten kein dauerhaftes Absinken und kein Verlust der Hepatitis-C-Virämie erreicht werden.

Eine präoperative antivirale Therapie hatte keinen positiven Effekt auf das Überleben der Patienten nach Transplantation (p = 0,44). Allerdings wurde die präoperative antivirale Kombinationstherapie mit Ribavirin und Interferon nur in zwei Fällen eingesetzt, und da die Patienten beide erst im Jahr 2001 transplantiert wurden und nach 37 bzw. 61 Tagen der Kontakt abbrach und keine Verlaufskontrollen mehr durchgeführt werden konnten, lässt sich eine mögliche Verbesserung des Überlebens nicht korrekt beurteilen.

Es bestand kein Einfluss einer präoperativen antiviralen Therapie auf die histologische Entwicklung (p = 0,085).

Postoperativ erhielten 25 Patienten eine antivirale Kombinationstherapie. 13 Patienten bekamen Ribavirin mit Interferon (tägliche Gabe), zwölf Patienten wurden mit der Kombination aus Ribavirin und pegyliertem Interferon (wöchentliche Gabe) behandelt. Die Gruppe, die mit pegyliertem Interferon therapierte wurde, wies eine signifikant bessere Prognose hinsichtlich des Patientenüberlebens auf (p = 0,04).

Im Vergleich mit nicht therapierten Patienten zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

Auch auf die Prognose der Organe hatte die postoperative Therapie keinen signifikanten Einfluss.

Ebensowenig konnte bei allerdings kleiner Fallzahl ein Einfluss einer postoperativen antiviralen Therapie auf die histologische Entwicklung nachgewiesen werden (p = 0,560).

4.3.4. Laborwerte

Die Transaminasen GOT und GPT sowie das Bilirubin werden im Verlauf nach Lebertransplantation als Marker für eine Schädigung des Transplantats herangezogen. Im Langzeitverlauf kann eine persistierende Erhöhung von GPT und Bilirubin als indirektes Maß für die Entzündungsaktivität der Hepatitis C-Reinfektion gewertet werden.
Innerhalb der ersten vier Wochen nach jeder Transplantation wurden die jeweiligen Maximalwerte von GPT und Bilirubin dokumentiert. Bei der Bestimmung und Analyse wurde von der Hypothese ausgegangen, dass diese Maximalwerte von GPT und Bilirubin unmittelbar nach der Transplantation die Organqualität und den Reperfusionsschaden widerspiegeln.

4.3.4.1. GPT-Maximalwerte

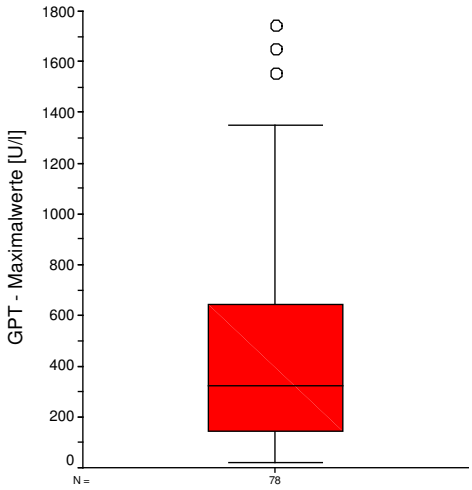


Abb. 26: Boxplot-Darstellung der GPT-Maximalwerte (1 Extremwert von 3.168 U/l nicht dargestellt)

Tabelle 25: Statistik zur Abb.12 GPT-Maximalwerte

Peak GPT		
Mittelwert		473,7 U/l
Median		321 U/l
Minimum		22 U/l
Maximum		3168 U/l
Perzentile	25	142,5 U/l
	50	321 U/l
	75	646,3 U/l

Bei Normalwerten von bis zu 25 U/l (Frauen) und 32 U/l (Männer) zeigt sich, dass die GPT-Werte in über 75 % der Fälle massiv erhöht sind. In Bezug auf die Prognose konnte kein negativer Einfluss auf das Patienten- oder Organüberleben nachgewiesen werden. Ebenso zeigte sich kein Einfluss auf den histologischen Verlauf im Vergleich der Gruppen mit gutem bzw. schlechtem histologischem Verlauf (p = 0,678).

4.3.4.2. Bilirubin-Maximalwerte

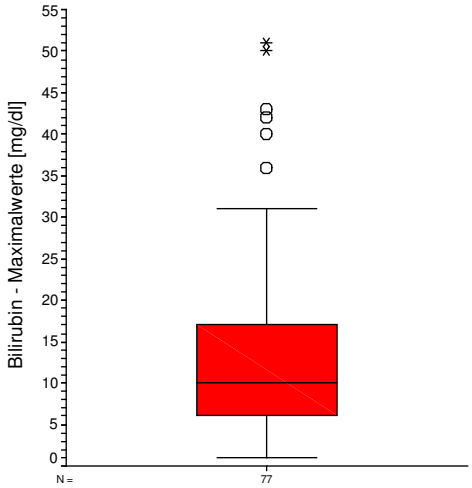


Abb. 27: Boxplot-Darstellung der Bilirubin-Maximalwerte

Tabelle 26: Statistik zur Abb.13 Bilirubin-Maximalwerte

Peak Bili		
Mittelwert		13,3 mg/dl
Median		10 mg/dl
Minimum		1 mg/dl
Maximum		51 mg/dl
Perzentile	25	5,5 mg/dl
	50	10 mg/dl
	75	18 mg/dl

Im Gegensatz zum fehlenden Einfluss der GPT-Maximalwerte auf das Überleben zeigte sich die Höhe des Bilirubins als entscheidend für den postoperativen Verlauf.

Es wurde die Prognose von Patienten mit sehr niedrigen Bilirubinspitzenwerten innerhalb der ersten vier Wochen nach LTx (1–5 mg/dl) und mit sehr hohen Spitzenwerten (19–51 mg/dl) verglichen, wobei sich eine signifikant bessere Prognose für Patienten mit sehr niedrigen Werten ergab (p = 0,05). Gleiches gilt für das Organüberleben (p = 0,08).

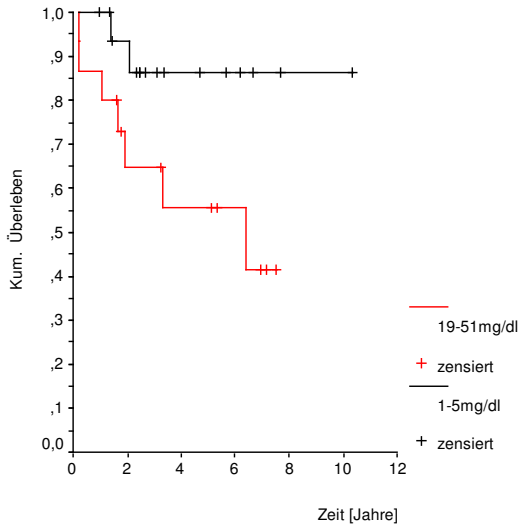


Abb. 28: Patientenüberleben in Abhängigkeit der Bilirubin-Spitzenwerte

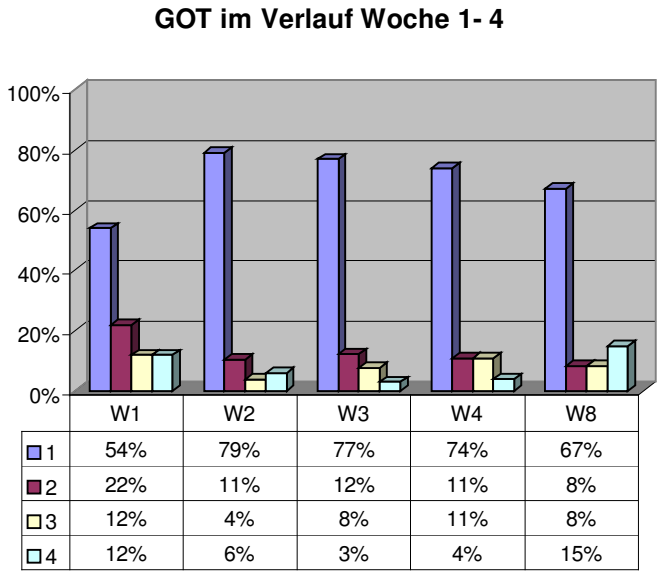
Eine Beeinflussung des histologischen Verlaufs durch die Bilirubinspitzenwerte lag nicht vor (p = 0,745).

4.3.4.3. GOT im Verlauf

Die absoluten Werte der GOT wurden nach Erhöhung und unter Beachtung geschlechtsspezifischer Normalwerte in vier Kategorien eingeteilt. Die prozentuale Verteilung an definierten Zeitpunkten wurde mittels Balkendiagrammen graphisch dargestellt.

Tabelle 27: Kategorien GOT

Gruppe	Kategorie	weiblich	männlich
1	Normale Werte	0–22 U/l	0–26 U/l
2	Leicht erhöht	23–27 U/l	27–47 U/l
3	Mäßig erhöht	38–60 U/l	46–72 U/l
4	Deutlich erhöht	>60 U/l	>72 U/l



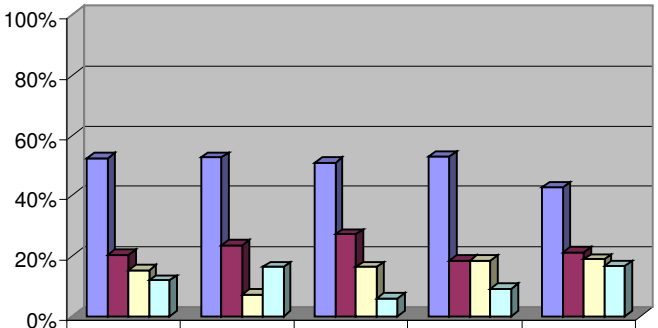
	W1	W2	W3	W4	W8
1	54%	79%	77%	74%	67%
2	22%	11%	12%	11%	8%
3	12%	4%	8%	11%	8%
4	12%	6%	3%	4%	15%

Legende: Die farblich markierten Balken entsprechen den Gruppen 1–4 der Kategorien (s.Tabelle). W = Woche

Abb. 29: GOT im Verlauf Woche 1 bis Woche 8

In den ersten zwei Monaten nach LTx liegen in über 67 % die GOT-Werte im Normbereich. Eine mäßige oder deutliche Erhöhung liegt in höchstens 20 % vor. Die GOT ist ein mitochondriales Enzym, welches bei stärkerer Parenchymschädigung freigesetzt wird.

GOT im Verlauf Monat 3 - 24



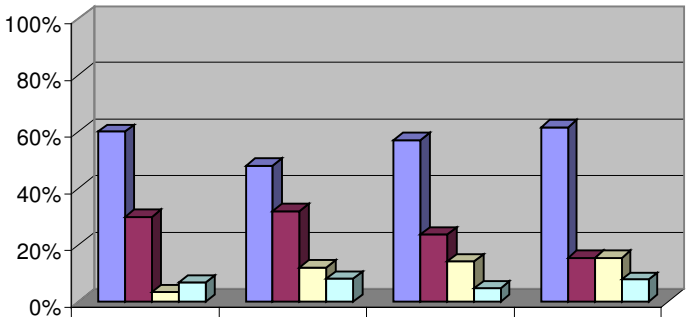
	M3	M6	M9	M12	M24
1	53%	53%	51%	53%	43%
2	20%	24%	27%	19%	21%
3	15%	7%	16%	19%	19%
4	12%	16%	6%	9%	17%

Legende: Die farblich markierten Balken entsprechen den Gruppen 1–4 der Kategorien (s.Tabelle). M=Monat

Abb. 30: GOT im Verlauf Monat 3 bis Monat 24

Ab dem dritten postoperativen Monat steigt der Anteil an Patienten mit leicht bis mäßig erhöhten GOT-Werten, nur noch 50 % haben eine normwertige GOT. Jedoch liegt in den ersten zwei Jahren nur bei 10–17 % eine starke Erhöhung vor.

GOT im Verlauf Jahr 3 - 6



	J3	J4	J5	J6
1	60%	48%	57%	62%
2	30%	32%	24%	15%
3	3%	12%	14%	15%
4	7%	8%	5%	8%

Legende: Die farblich markierten Balken entsprechen den Gruppen 1–4 der Kategorien (s.Tabelle). J=Jahr

Abb. 31: GOT im Verlauf Jahr 3 bis Jahr 6

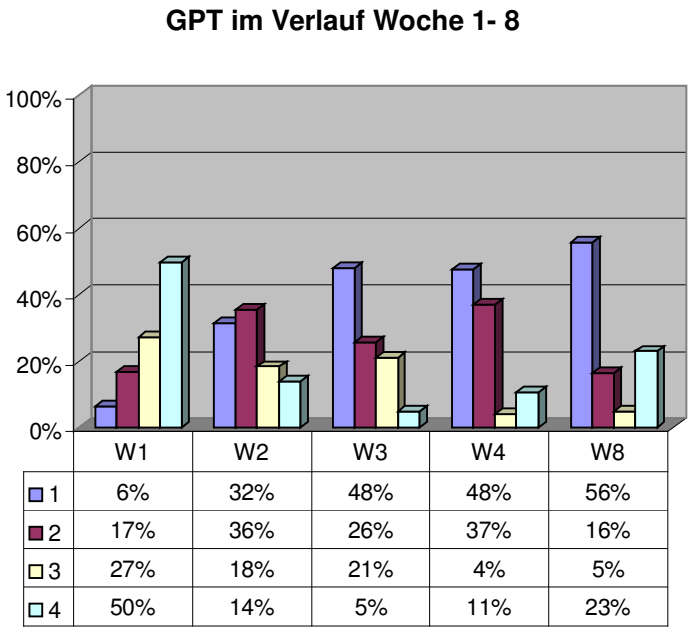
Im Langzeitverlauf konnte bei 48–62 % eine normwertige GOT gemessen werden, eine starke Erhöhung lag konstant lediglich in weniger als 10 % der Fälle vor.

4.3.4.4. GPT im Verlauf

Die absoluten Werte der GPT wurden nach Erhöhung und unter Beachtung geschlechtsspezifischer Normalwerte in vier Kategorien eingeteilt. Die prozentuale Verteilung an definierten Zeitpunkten wurde mittels Balkendiagrammen graphisch dargestellt.

Tabelle 28: Kategorien GPT

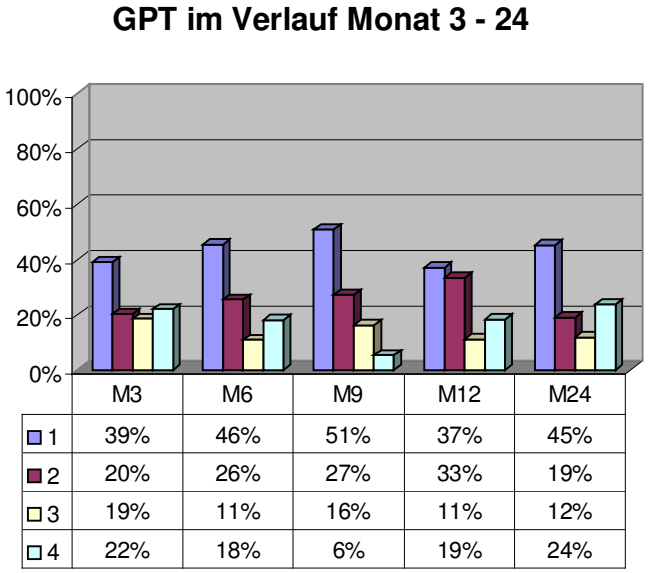
Gruppe	Kategorie	weiblich	männlich
1	Normale Werte	0–25 U/l	0–32 U/l
2	Leicht erhöht	26–43 U/l	34–55 U/l
3	Mäßig erhöht	44–68 U/l	56–88 U/l
4	Deutlich erhöht	>68 U/l	>88 U/l



Legende: Die farblich markierten Balken entsprechen den Gruppen 1–4 der Kategorien (s.Tabelle). W=Woche

Abb. 32: GPT im Verlauf Woche 1 bis Woche 8

Anders als bei der GOT liegt zu Beginn eine mäßige bis starke Erhöhung der GPT in nahezu 80 % der Fälle vor. Dies deckt sich mit den Maximalwerten aus den ersten vier Wochen nach LTx. Im Verlauf der ersten zwei Monate sinkt die GPT deutlich ab, und in rund 75 % ist sie normwertig bis leicht erhöht.

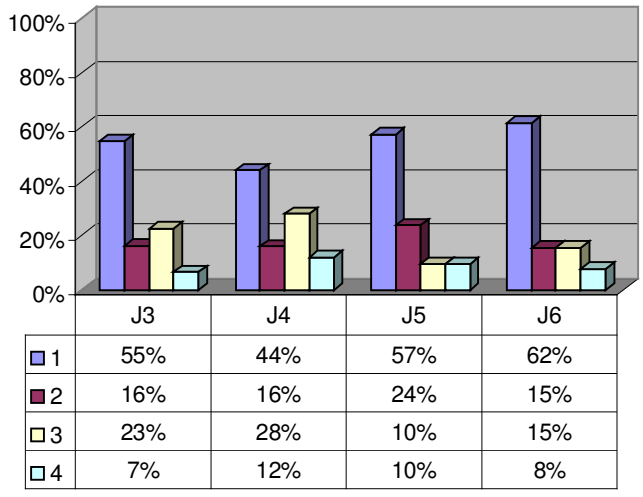


	M3	M6	M9	M12	M24
1	39%	46%	51%	37%	45%
2	20%	26%	27%	33%	19%
3	19%	11%	16%	11%	12%
4	22%	18%	6%	19%	24%

Legende: Die farblich markierten Balken entsprechen den Gruppen 1–4 der Kategorien (s.Tabelle). M=Monat

Abb. 33: GPT im Verlauf Monat 3 bis Monat 24

Über den weiteren Verlauf der ersten zwei postoperativen Jahre stabilisiert sich der Anteil an normwertiger bis leicht erhöhter GPT. Stark erhöhte Werte finden sich nur bei maximal 24 %.



	J3	J4	J5	J6
1	55%	44%	57%	62%
2	16%	16%	24%	15%
3	23%	28%	10%	15%
4	7%	12%	10%	8%

Legende: Die farblich markierten Balken entsprechen den Gruppen 1–4 der Kategorien (s.Tabelle). J=Jahr

Abb. 34: GPT im Verlauf Jahr 3 bis Jahr 6

Ab dem dritten Jahr festigt sich die Tendenz aus den ersten zwei Jahren; der Anteil der stark erhöhten GPT-Werte liegt nur noch bei maximal 12 %, während der Anteil der normwertigen GPT steigt.

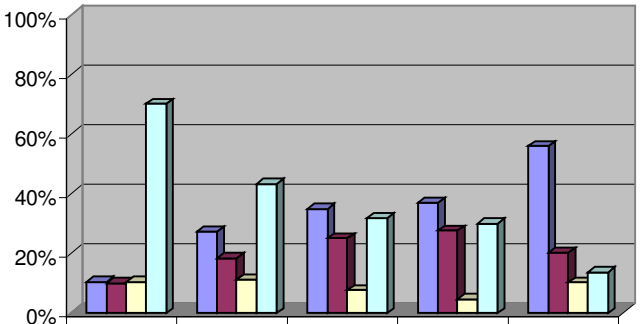
4.3.4.5. Bilirubin im Verlauf

Die absoluten Werte des Gesamtbilirubins wurden in vier Kategorien eingeteilt, deren Verteilung wurde zu definierten Zeitpunkten mittels Balkendiagrammen dargestellt.

Tabelle 29: Kategorien Bilirubin

Gruppe	Kategorie	Werte
1	Normale Werte	0–1 mg/dl
2	Leicht erhöht	1,1–2 mg/dl
3	Mäßig erhöht	2,1–3 mg/dl
4	Deutlich erhöht	>3 mg/dl

Bilirubin im Verlauf Woche 1 - 8



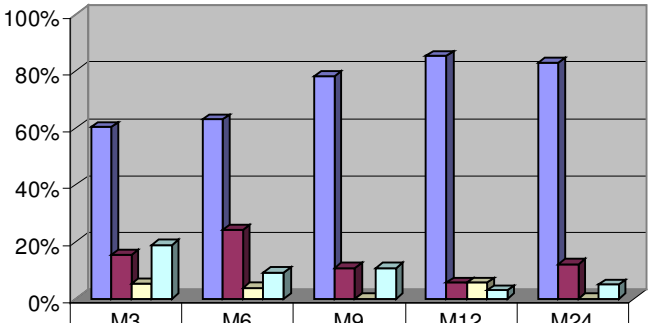
	W1	W2	W3	W4	W8
1	10%	27%	35%	37%	56%
2	10%	19%	25%	28%	20%
3	10%	11%	8%	5%	10%
4	70%	43%	32%	30%	14%

Legende: Die farblich markierten Balken entsprechen den Gruppen 1–4 der Kategorien (s.Tabelle). W=Woche

Abb. 35: Bilirubin im Verlauf Woche 1 bis Woche 8

Der Verlauf der Bilirubinwerte ist dem der GPT sehr ähnlich – unmittelbar nach Transplantation haben über 70 % massiv erhöhte Werte, welche sich im Verlauf rasch normalisieren.

Bilirubin im Verlauf Monat 3 - 24



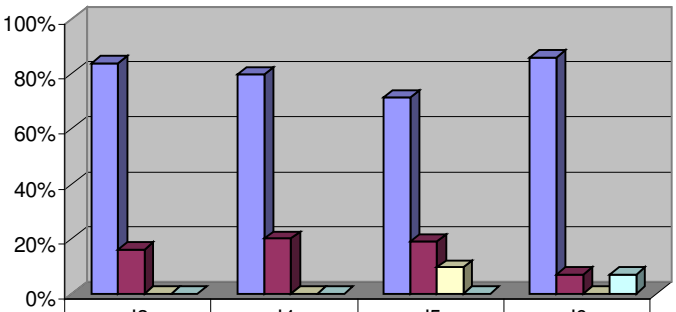
	M3	M6	M9	M12	M24
1	60%	63%	78%	85%	83%
2	16%	24%	11%	6%	12%
3	5%	4%	0%	6%	0%
4	19%	9%	11%	3%	5%

Legende: Die farblich markierten Balken entsprechen den Gruppen 1–4 der Kategorien (s.Tabelle). M=Monat

Abb. 36: Bilirubin im Verlauf Monat 3 bis Monat 24

Der Anteil des normwertigen Bilirubins steigt weiter und beträgt über 80 %, während nur noch knapp 15 % mäßig bis stark erhöhte Werte aufweisen.

Bilirubin im Verlauf Jahr 3 - 6



	J3	J4	J5	J6
1	84%	80%	71%	86%
2	16%	20%	19%	7%
3	0%	0%	10%	0%
4	0%	0%	0%	7%

Legende: Die farblich markierten Balken entsprechen den Gruppen 1–4 der Kategorien (s.Tabelle). J=Jahr

Abb. 37: Bilirubin im Verlauf Jahr 3 bis Jahr 6

Ab dem dritten Jahr nach LTx werden lediglich normale bis leicht erhöhte Werte gemessen.

5. Tabelle:Vergleich/Übersicht guter vs. schlechter histologischer Verlauf

Im vorangegangenen Abschnitt wurden mehrere prognostische Faktoren auf ihren Einfluss auf das Patienten- und Organüberleben geprüft, ebenso wurde der mögliche Einfluss auf den histologischen Verlauf untersucht. Bei der Prüfung des Einflusses der Faktoren auf den histologischen Verlauf wurden hierzu die beiden Gruppen mit gutem bzw. schlechtem histologischem Verlauf herangezogen (Definition des histologischen Verlaufs s. Kap. II.4).

Die folgende Tabelle gibt noch einmal zusammengefasst einen Überblick über die Verteilung bzw. Häufigkeit, den prozentualen Anteil und das Ergebnis der Prüfung auf statistische Signifikanz dieser Faktoren in den beiden Gruppen mit dokumentiertem histologischem Verlauf.

Erläuterung der Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis S. III

		Guter Verlauf		Schlechter Verlauf		
		Häufigkeit	%	Häufigkeit	%	Signifikanz
Sex	w	7	35 %	7	39 %	p = 0,804
	m	13	65 %	11	61 %	
Child	A	3	15 %	1	6 %	p = 0,639
	B	4	20 %	4	22 %	
	C	13	65 %	13	72 %	
Genotyp	1	12	67 %	12	75 %	p = 0,829
	2	1	5 %	1	6 %	
	3	2	11 %	2	13 %	
	4	3	17 %	1	6 %	
LTx-Art	VO	18	90 %	15	83 %	p = 0,778
	Split	1	5 %	2	6 %	
	LR	1	5 %	1	11 %	
HCC	nein	18	90 %	14	78 %	p = 0,302
	ja	2	10 %	4	22 %	
LTx- Jahr	´92–´94	0	0	4	21 %	p = 0,134
	´95–´96	6	30 %	6	34 %	
	´97–´98	4	20 %	2	11 %	
	´99–´01	10	50 %	6	34 %	
Ab-stoßung	0	17	85 %	6	40 %	p = 0,021
	1	1	5 %	3	20 %	
	ab 2	2	10 %	6	40 %	
HCV-PCR nach LTx (1.Jahr)	nx10E2-3	7	39 %	6	43 %	p = 0,850
	nx10E4-5	7	39 %	6	43 %	
	nx10E6-7	4	22 %	2	14 %	
Alter bei LTx	MW	50,4 J.		44,2 J.		p = 0,117
	Median	54 J.		43 J.		
KIZ	MW	516 min		574 min		p = 0,361
	Median	493 min		583 min		
WIZ	MW	53 min		55 min		p = 0,840
	Median	45 min		60 min		
Donor-Alter	MW	43 J.		43 J.		p = 0,410
	Median	45 J.		42 J.		
Donor-BMI	MW	24		26		p = 0,457
	Median	25		24		
Immuns.	keine Differenzen bezügl.der Immunsuppression					p = 0,523
AV-Therapie vor LTx		4 (IFN)	20 %	1 (IFN)	6 %	p = 0,085
AV-Therapie nach LTx		7 (IFN+Riba)	35 %	9 (IFN+Riba)	50 %	p = 0,560

IV. DISKUSSION

Die Virushepatitis C ist eine der häufigsten Ursachen einer chronischen Hepatitis und Leberzirrhose. Trotz einer sinkenden Rate an Neuinfektionen wird der Gipfel der Erkrankung erst in 10–20 Jahren erwartet. Die Leberzirrhose auf dem Boden einer chronischen HCV-Infektion ist eine der führenden Indikationen für eine Lebertransplantation in Europa, Australien und den USA. Eine Reinfektion mit dem Hepatitis-C-Virus erfolgt in nahezu 100 % der Fälle.
Die Reinfektion verläuft jedoch nicht uniform, zeigt einen abweichenden Verlauf von dem der chronischen Infektion vor LTx, und die Prognosen für den Langzeitverlauf nach LTx differieren in verschiedenen Patientenkollektiven erheblich. Daher war und ist es Ziel zahlreicher Studien, Faktoren zu identifizieren, die den Verlauf der HCV-Reinfektion nach Lebertransplantation beeinflussen.
In dieser Arbeit wurde der Verlauf der Hepatitis-C-Reinfektion sowie die Prognose für Patienten und Organe nach der ersten Dekade der Lebertransplantationen bei HCV-Zirrhose in Hamburg untersucht. In der Literatur diskutierte Faktoren wurden auf ihr Vorliegen, ihren Einfluss auf die Prognose und den histologischen Verlauf der HCV-Reinfektion nach Lebertransplantation in Hamburg geprüft.

1. Methodische Schwierigkeiten

1.1. Retrospektive Untersuchung

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Untersuchung, bei der naturgemäß einige methodische Schwierigkeiten auftreten, die im Folgenden kurz erläutert werden.

Die Daten wurden mittels Durchsicht archivierter Patientenakten gewonnen. Aufgrund teilweise unzureichender Dokumentation waren nicht in jedem Fall alle für die Auswertung gewünschten Parameter verfügbar.
Das Kollektiv der 83 Patienten rekrutierte sich aus einem Zeitraum von zehn Jahren, in dem die Transplantationen durchgeführt wurden. Teilweise war eine Dokumentation des Langzeitverlaufs durch Rückkehr der Patienten in ihr Heimatland oder Abbruch des Kontakts nicht möglich.

Die beste Einschätzung des histologischen Verlaufs der HCV-Reinfektion würden regelmäßige Leberbiopsien in Zusammenschau mit dem klinischen Bild und Laborparametern erlauben.
Im Zentrum für Transplantationsmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf wurden nach Lebertransplantation keine Protokollbiopsien zu definierten Zeitpunkten durchgeführt. Eine Leberpunktion fand nur bei unklarer Leberwerterhöhung und bei klinisch begründetem Verdacht auf eine akute Abstoßungsreaktion oder HCV-Reinfektion statt.

Diese Vorgehensweise begründet sich durch ein nicht zu vernachlässigendes Risiko für Komplikationen durch die Punktion, gerade bei Teilorganen. Es erschwert jedoch die Auswertung des histologischen Verlaufs, da es nur bei klinischem Verdacht auf eine Schädigung des Transplantats einen histologischen Befund gibt. Es fehlen Präparate bei klinisch guter Transplantatfunktion, so dass ein Fibroseprogress bei scheinbar mildem Verlauf der Reinfektion nicht ausgeschlossen werden kann. Des Weiteren wurde der Vergleich durch die Tatsache erschwert, dass die Gewebeproben an unterschiedlichen, in Bezug zum Transplantationsdatum nicht definierten Zeitpunkten gewonnen wurden.

1.2. Unkontrollierbare Faktoren

Bei der Aus- und Bewertung retrospektiver Untersuchungen muss man sich des Vorhandenseins sogenannter unkontrollierbarer Faktoren bewusst sein. Darunter versteht man Einflussgrößen, die in einer Analyse über einen langen Zeitraum durch Forschung, Fortschritt und andere Veränderungen einem ständigen Wandel unterliegen und die Ergebnisse unentdeckt beeinflussen. Beispiele für solche unkontrollierbaren Faktoren in dieser Arbeit sind:

1.2.1. Medikamentöse Faktoren

Die immunsuppressive Therapie hat gerade in der letzten Dekade des 20. Jahrhunderts einen enormen Wandel erfahren. Das Indikationsspektrum wurde erweitert, und es kamen neue Wirkstoffe hinzu, die vor allem in der Abstoßungsprophylaxe große Fortschritte ermöglichten. Der bedeutende Einfluss der Immunsuppression auf die HCV-Reinfektion und den Verlauf nach Lebertransplantation wird an späterer Stelle genauer beschrieben. Auch die Weiterentwicklung speziell der antiviralen Therapie von einer Interferon-Mono- zur Kombinationstherapie von Ribavirin mit mittlerweile pegyliertem Interferon hat Einfluss auf den Verlauf nach Lebertransplantation.

1.2.2. Technische Faktoren

War die orthotope Lebertransplantation zu Beginn der 90er Jahre noch ein seltener Eingriff, zählt sie heute an großen Zentren zu den Routineoperationen. Es wurde im Laufe der Jahre nicht nur die Operationstechnik deutlich verbessert, sondern auch die Art der Transplantation verändert, angefangen bei der Organentnahme über die Konservierung mit verbesserten Perfusionslösungen bis hin zur Implantation. Mit der Entwicklung der Split-Transplantation und der Leberlebendspende haben sich neue Perspektiven eröffnet, und der technische Anspruch an den Operateur hat sich erhöht. Auch im Bereich der Anaesthesie und im peri- sowie postoperativen Management konnten zahlreiche Fortschritte verzeichnet werden.

1.2.3. Charakterisierung der HCV-Infektion

Die genaue Analyse viraler Faktoren war aufgrund der Tatsache erschwert, dass zu Beginn des Beobachtungszeitraums keine HCV-Genotypisierung und keine Quantifizierung der HCV-RNA sondern lediglich eine Kategorisierung möglich war. Die Antikörperbestimmung erfolgte ebenfalls lediglich in den Kategorien „positiv“/ „negativ“, später konnte der genaue Titer bestimmt werden.

1.3. Statistik

Das Patientenkollektiv setzt sich aus 83 Patienten mit insgesamt 100 Transplantationen zusammen. Für statistische Untersuchungen ist diese Zahl zwar ausreichend, für die Bewertung der Ergebnisse, insbesondere die Prüfung auf statistische Signifikanz, wären jedoch deutlich höhere Fallzahlen wünschenswert.

2. Hepatitis-C-Rezidiv

Nach einer Lebertransplantation bei einer Hepatitis-C-Zirrhose kommt es in fast 100 % der Fälle zu einer erneuten Hepatitis-C-Virämie und Reinfektion des Transplantats (Gane et al. 1996, Chazouilleres et al. 1994, Dickson et al. 1996, Ferell et al. 1992, Fukumoto et al. 1996), welche sich durch HCV-Replikation im Serum und Lebergewebe verifizieren lässt (Duvoux et al. 1995).

Im Hamburger Kollektiv konnte bei 82 der 83 Patienten (98,8 %) eine erneute Hepatitis C-Virämie nachgewiesen werden. Bei einem Patienten blieb die HCV-PCR nach Transplantation zunächst negativ und wurde erst nach zwei Jahren positiv.

Der genaue Zeitpunkt der HCV-Reinfektion ist noch unklar. Der Nachweis von HCV-RNA gilt als bester Indikator für die HCV-Replikation und fällt häufig bereits in der ersten Woche nach LTx positiv aus. Garcia-Retortillo et al. untersuchten die HCV-Kinetik während und unmittelbar nach LTx und beschrieben einen rasanten Abfall der Virämie kurz nach der Reperfusion des Transplantats. Sie postulierten, dass die Bindung an und Aufnahme des Virus in die Spenderhepatozyten im Rahmen der Reinfektion dafür verantwortlich sei (Garcia-Retortillo et al. 2002). Diese Beobachtung würde den Zeitraum für eine Reinfektionsprophylaxe stark einengen; genaugenommen bliebe nur die anhepatische Phase, um die Viruslast im Empfänger so weit wie möglich zu senken, falls eine Elimination vor LTx nicht gelingt. Trotz der Vermutung, dass die Reinfektion des Transplantats noch während des Eingriffs stattfindet, variieren sowohl die Zeitspanne zwischen Transplantation und klinischer Reinfektion des Organs als auch der klinische Verlauf des Hepatitis-Rezidivs sehr stark. Es werden Verläufe von spontaner Viruselimination und guter Transplantatfunktion über eine chronisch aktive Hepatitis bis hin zu einer beschleunigten Re-Zirrhoseentwicklung und Dekompensation des Transplantats in einem Zeitraum von 1-7 Jahren beobachtet.
Gane et al. postulierten bereits 1996 eine schlechte Langzeitprognose für Hepatitis-C- Patienten. Der Verlauf einer Hepatitis-C-Reinfektion nach Lebertransplantation sei im Vergleich mit Verläufen bei anderen benignen Transplantationsindikationen deutlich schlechter (Gane et al. 1996 [1]). Einer der Gründe für die schlechte Langzeitprognose ist laut Gane et al. der beschleunigte Verlauf des Hepatitis-C-Rezidivs. 8 % der Patienten wiesen nach fünf Jahren bereits eine Transplantatzirrhose auf, und es ist mit einer steigenden Rate an dekompensierten Transplantatzirrhosen zu rechnen (Gane et al. 1996 [1]). Die beschleunigte Fibroseentwicklung bei HCV-infizierten immun-supprimierten LTx-Empfängern im Vergleich zu nicht transplantierten Patienten bestätigten Berenguer et al. im Jahr 2000. Im direkten Vergleich eines spanischen und eines amerikanischen Kollektivs war die Fibroseentwicklung im spanischen Kollektiv erstaunlicherweise noch deutlich rascher, wobei keine Begründung dieser Diskrepanz nachzuweisen war (Berenguer et al 2000 [2]).

Andere Autoren beschreiben ein in der Mehrzahl der Fälle mild verlaufendes Hepatitis-C-Rezidiv. 20–40 % der Patienten entwickeln jedoch in einem Intervall von 3–10 Jahren nach LTx eine schwere Transplantatschädigung bis hin zur Re-Zirrhose (Gane et al. 1996 [1], Berenguer et al. 2000 [2], 2002, 2003), wobei Schätzungen zufolge die Zahl dieser Patienten in Zukunft noch steigen wird (Rosen et al 1998).

Im Jahr 2003 wurde eine Studie veröffentlicht, in der ein plötzlicher Fibroseprogress nach mehr als drei Jahren nach initial benignem Verlauf des Hepatitisrezidivs beschrieben wurde. Diese Beobachtung betraf ein Drittel der Patienten, was Berenguer et al. zu der Hypothese veranlasste, es gebe drei unterschiedliche Verlaufsformen des Rezidivs: Fast-, Intermediate- und Slow-Progressors, welche je ein Drittel des Kollektivs ausmachten (Berenguer et al. 2003).

In Hamburg entwickelten 6 von 83 Patienten (7,2 %) in einem Zeitraum von 1,5 bis 7 Jahren eine histologisch nachgewiesene Zirrhose des Transplantats. Zwölf weitere Patienten (14,5 %) entwickelten mindestens ein Stadium 3 bzw. bereits innerhalb des ersten Jahres ein Stadium 2. Vor einer Transplantation geht man von einer Spanne von bis zu 30 Jahren aus, bis eine vollständige Leberzirrhose vorliegt, wobei die Geschwindigkeit der Fibrosierung mit der Dauer der Infektion zunimmt. Es liegt also nach einer Transplantation eine deutliche Beschleunigung des Fibroseprogresses vor.
Welche Faktoren den histologischen Verlauf beeinflussen, ist Gegenstand zahlreicher Studien und wird unter Punkt 4 diskutiert.

3. Prognose der Patienten und Transplantate

Der Erfolg eines Transplantationszentrums wird nicht zuletzt an den Überlebensraten und -zeiten der Patienten und Transplantate festgemacht, da sie sich als objektives Qualitätsmerkmal anbieten und vergleichbar zu sein scheinen.

3.1. Patientenüberleben

Die initial positive Einschätzung der ersten 3–5 Jahre, in denen die Prognose der Patienten mit einer HCV-induzierten Leberzirrhose für den Verlauf nach LTx derer von Patienten mit anderer Indikation entsprach, verifiziert sich mit der Veröffentlichung von Langzeitergebnissen über zehn Jahre leider nicht. Wie bereits von mehreren Kritikern gegen Ende der 90er Jahre befürchtet, bewegen sich die Überlebenskurven einiger Patientenkollektive und Transplantate bereits ab dem fünften postoperativen Jahr deutlich abwärts. Allerdings sind diese Langzeitergebnisse keineswegs einheitlich.

Das Patientenüberleben der 83 zwischen Januar 1992 und Dezember 2001 transplantierten Patienten des Hamburger Kollektivs wurde über einen Zeitraum von bis zu zwölf Jahren beobachtet, wobei die Nachbeobachtungszeit der um die Jahrtausendwende transplantierten Patienten natürlich deutlich kürzer war. Da sich nach zehn Jahren nur noch zwei Patienten in der Nachsorge befanden, wurde der Wert nicht in die Vergleiche miteinbezogen.

Die kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten der Patienten in Hamburg lagen für 1, 3 und 5 Jahre bei 84 %, 67 % und 65 %. Ähnliche Patienten-Überlebensraten veröffentlichten andere Autoren. So fanden sich in einem amerikanischen Kollektiv von 374 Patienten 1-, 2- und 5-Jahres-Überlebensraten von 84 %, 82 % und 76 % (Feray et al. 1998, Ghobrial et al. 1999).

Einige Autoren berichteten, wie bereits angemerkt, von einem schlechteren Überleben HCV-positiver Patienten im Vergleich mit anderen Transplantationsindikationen (Gane et al. 1996 [1], Berenguer at al.2002 [1]). In einer 2004 veröffentlichten Studie aus Deutschland (Charité Berlin) lagen die HCV-5- und 10-Jahres-Überlebensraten bei 75,8 % und 68,8 % und damit signifikant unter denen eines nicht-HCV-infizierten Kontrollkollektivs. Von 53 Todesfällen war hier in jedem dritten Fall ein HCV-Rezidiv die Ursache (Neumann et al. 2004). Auch Forman et al. fanden im Vergleich von 4.439 Patienten mit HCV-Zirrhose und 6.597 HCV-negativen Patienten eines amerikanischen Kollektivs eine signifikant schlechtere Prognose für Patienten und Organe nach LTx bei HCV (Forman et al. 2002).

In Hamburg unterschieden sich die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten der Patienten des HCV- und des Kontrollkollektivs (äthyltoxische Leberzirrhose) nicht signifikant (HCV: 84 %, 67 %, 65 %; respektive Alkohol: 80 %, 77 %, 74 %). Es verstarben in Hamburg 30 der 83 HCV-infizierten LTX-Patienten, 7 davon aufgrund eines HCV-Rezidivs bzw. an dessen Komplikationen:

Zwei Patienten verstarben an einem akuten Rezidiv der Hepatitis C, zwei an einer fibrosierenden cholestatischen Hepatitis, und drei Patienten verstarben an einer Dekompensation der Transplantatzirrhose. Die Ursache jedes vierten Todesfalls war also eine HCV-Reinfektion bzw. eine Komplikation der Reinfektion. Diese Zahl erscheint nicht zu hoch, wenn man der Tatsache Rechnung trägt, dass das Rezidiv in 100 % der Fälle eintritt und es sich um die erste Dekade der Lebertransplantation mit vergleichsweise wenig Erfahrung handelt.

Andere Arbeitsgruppen konnten ebenfalls keine signifikante Differenz im 5-Jahres-Überleben im Vergleich zu Patienten mit nicht-viraler Transplantationsindikation finden (Böker et al.1997, Charlton et al. 1998, Feray et al. 1999, Maor-Kendler et al. 2000). In einer großen Studie der Mayo Clinic, Rochester, USA, wurde ein Modell erstellt, um den Verlauf nach LTx bei HCV vorhersagen zu können. Auch sie konnte zeigen, dass sich das 10-Jahres-Überleben zwischen HCV und anderen Transplantationsindikationen in ihrem Kollektiv nicht unterschied (Charlton et al. 2004).

Da für die schlechte Prognose der HCV-Patienten häufig ein schwerer Verlauf des Hepatitis-C-Rezidivs verantwortlich gemacht wird, wurde in dieser Arbeit die Prognose für Patienten bei unterschiedlichem histologischem Verlauf untersucht. Es zeigte sich kein schlechteres Überleben unter den 18 Patienten, die innerhalb von 1–7 Jahren nach LTx ein Fibrosestadium 3 oder eine Transplantatzirrhose entwickelten.

Sobald eine Zirrhose des Transplantats vorliegt, besteht laut Berenguer et al. ein deutlich erhöhtes Risiko für eine portale Dekompensation, vor allem im Vergleich zu Patienten mit einer HCV-Zirrhose vor LTx. Sobald eine Dekompensation eintrat, reduzierte sich die Überlebenswahrscheinlichkeit des untersuchten Kollektivs drastisch auf unter 50 % pro Jahr (Berenguer et al. 2000 [1]). Von den sechs Patienten aus Hamburg, die eine histologisch nachgewiesene Transplantatzirrhose entwickelten, verstarben drei an einer Dekompensation, wobei leider keine genauen Daten über den Verlauf zwischen Dekompensation und Versterben dokumentiert werden konnten.
Bei der Beurteilung der kontroversen Studienergebnisse ist zu beachten, dass die Zusammensetzung und Größe der untersuchten Kollektive uneinheitlich ist, der Beobachtungszeitraum verschieden lang ist und die Endpunkte sehr unterschiedlich definiert werden.
Die Beschreibung und Diskussion von Faktoren, die möglicherweise mit dem Verlauf assoziiert sind, folgt unter Punkt 4.

3.2. Organüberleben

Die 1-, 3- und 5-Jahres-Transplantatüberlebensraten lagen in Hamburg bei 76 %, 56 % und 54 %. Die Prognose von Organen mit einem Fibrosestadium 3 oder 4 aufgrund eines Hepatitis-Rezidivs war tendenziell schlechter; der Unterschied erreichte jedoch keine Signifikanz. Auch im Vergleich mit dem Kontrollkollektiv zeigte sich ein tendenziell schlechteres Organüberleben im HCV-Kollektiv. Zu den Hauptursachen für eine Retransplantation, die in 13 Fällen notwendig wurde, zählte mit 30 % das primäre Transplantatversagen, gefolgt von rezidivierenden Cholangitiden und Gefäßkomplikationen. Nur in einem Fall erfolgte die Retransplantation aufgrund eines akuten HCV-Rezidivs, kein Patient wurde aufgrund einer Transplantatzirrhose retransplantiert.

Die Durchführung einer Retransplantation bei einem schweren HCV-Rezidiv oder einer HCV-Transplantatzirrhose ist zunehmend umstritten. Die uneinheitlichen Langzeitergebnisse bezüglich des Verlaufs und der Prognose bei HCV sowie der zunehmende Mangel an Spenderorganen haben große Diskussionen ausgelöst. Einige Zentren führen bereits keine Retransplantationen bei HCV-induziertem Transplantatversagen mehr durch, andere stellen die Indikation zur Retransplantation im Allgemeinen sowie speziell bei HCV-infizierten Patienten zunehmend in Frage (Rosen et al. 2000, Sheiner et al. 1997, Ghobrial et al. 2002, Forman et al. 2002, Biggins et al.2003).
Der Bedarf an Retransplantationen bei HCV nimmt stetig zu. Der Anteil der Retransplantationen auf dem Boden einer HCV-induzierten Transplantatzirrhose stieg bereits von 7 % im Jahr 1990 auf 38 % im Jahr 1995, ein weiterer Anstieg ist zu erwarten (Rosen et al. 1998).

Im Hamburger Kollektiv war das Überleben der Patienten und der Organe nach Retransplantation ebenfalls deutlich reduziert. Es unterschied sich signifikant von dem nicht-retransplantierter Patienten und Organe. Es wurde jedoch nur in einem Fall eine Retransplantation aufgrund eines akuten HCV-Rezidivs notwendig, keiner der Patienten mit Transplantatzirrhose wurde retransplantiert.
Eine Analyse der UNOS-Datenbank ergab 2003 ein schlechteres Outcome für HCV-positive Patienten nach Retransplantation als für HBV-positive und Autoimmunhepatitiden (Mc Cashland 2003), auch Rosen et al. beschrieben ein signifikant schlechteres Patientenüberleben bei HCV nach Re-LTx, wobei keine Ursache hierfür gefunden werden konnte (Rosen et al.2000). Charlton et al. berichteten in einer Studie mit großem Kollektiv, dass die Organüberlebensraten nach Retransplantation bei HCV denen bei anderen Indiationen entsprechen (Charlton et al.2004).

Pelletier et al. untersuchten retrospektiv 1718 Retransplantationen und fanden ein 30-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Hepatitis C, wobei bakterielle Infektionen die Haupttodesursache waren (Pelletier et al. 2005). Allerdings galt diese Beobachtung nur für Retransplantationen zwischen 2000 und 2002, den 3.–24. postoperativen Monat und Patienten im Alter von 18–39 Jahren. Diese Einschränkungen sind nicht erklärbar und spiegeln die Schwierigkeit der Interpretation solcher Studien wieder. Es zeigt sich, dass noch ein großes Wissensdefizit besteht.

Es fehlen laut Charlton vor allem Studien, die Patienten und Retransplantationen mit vergleichbaren Ausgangsbedingungen – wie Grunderkrankung und UNOS-Status bei Retransplantation – vergleichen (Charlton M. 2005). Möglicherweise lässt sich das Outcome durch einen frühzeitigen Eingriff verbessern, wenn der Allgemeinzustand des Patienten noch nicht zu kritisch ist (Ghobrial et al. 2002).

Berenguer et al. untersuchten 2000 den Verlauf der klinisch kompensierten Transplantatzirrhose und unterstrichen die Notwendigkeit der raschen Retransplantation bei Eintreten einer Dekompensation, um das Outcome nach Re-LTx zu verbessern (Berenguer et al 2000 [2]).

Zusammenfassend ist die Prognose der Patienten nach Retransplantation bei Hepatitis-C-Fällen deutlich schlechter als nach erster LTx oder bei anderer Grunderkrankung, aber die Kentnisse über Einflussfaktoren, geeignete Patienten, Spender und den richtigen Zeitpunkt sind noch sehr gering. Auf dem Boden dieser Tatsache sollte man unserer Meinung nach heutzutage Patienten mit HCV eine Retransplantation nicht vorenthalten, sondern in großen Studien den Verlauf untersuchen.

4. Prognostische Faktoren für den histologischen Verlauf der HCV-Reinfektion und das Überleben von Patienten und Organen

Viele Studien beschäftigen sich mit den Ursachen für den uneinheitlichen Verlauf der Hepatitis-C-Reinfektion nach Lebertransplantation, um das Management vor und nach einer Transplantation verbessern zu können. In der vorliegenden Arbeit wurde die Bedeutung prognostischer Faktoren für das Hamburger Patientenkollektiv untersucht und kritisch beleuchtet.

4.1. Faktoren vor Transplantation

4.1.1. Genotyp

Einige Studien haben sich mit der Bedeutung des Genotyps für den Verlauf der Hepatitis-C-Reinfektion nach Lebertransplantation auseinandergesetzt.
Zhou et al. haben den Einfluss des Vorliegens von Genotyp 1b, der von vielen Arbeitsgruppen als prognostisch ungünstigster Typ beschrieben wurde, sowie der Höhe der Virämie auf die Schwere der Lebererkrankung anhand des histologischen Verlaufs untersucht. Sie konnten im Vergleich des Genotyps 1b mit den anderen keine signifikanten Differenzen im Organüberleben oder Ausmaß der klinischen und histologischen Reinfektion nachweisen (Zhou et al.,1996). Die Arbeitsgruppe von Böker et al. fand ebenso wenig Anhaltspunkte für eine Beeinflussung des Patienten- und Organüberlebens durch den Genotyp (Böker et al. 1997).
Feray et al. haben im Jahr 1999 das bis dahin größte Patientenkollektiv retrospektiv untersucht. Im Gegensatz zu anderen Autoren zeigten ihre Daten einen unabhängig von anderen Faktoren bestehenden, negativen Einfluss des Genotyps 1b auf das Auftreten und den Verlauf der HCV-Reinfektion, welche signifikant häufiger mit einer Hepatitis und Transplantatzirrhose einherging (Feray et al. 1999).
Berenguer et al. bestätigten diese Beobachtung 2003 in einer großen Studie (Berenguer et al.2003 [3]). Auch Gane et al. beschrieben die enge Korrelation zwischen dem Genotyp 1b und einem deutlich schwereren Verlauf mit ausgedehnter Schädigung des Transplantats (Gane et al. 1996), passend zum aggressiveren Verlauf der HCV-Infektion bei Genotyp-1b-Infektion auch schon vor der Lebertransplantation (Dusheiko et al. 1994, Qu et al. 1994, Pozzato et al. 1994).

In den europäischen Kollektiven, für die ein negativer Einfluss des Genotyps 1b beschrieben wird, liegt meist ein hoher Genotyp-1b-Anteil vor (im Mittel 80 %). Die amerikanischen Studien, die diesen Trend nicht nachweisen können, haben oft einen deutlich niedrigeren Genotyp-1b-Anteil (im Mittel 30 %). Einige Autoren vermuteten daher Unterschiede zwischen den RNA-Strängen des europäischen und amerikanischen 1b-Typs. Eine weitere Hypothese besagt, dass sich in Europa ein besonders pathogener Stamm ausgebreitet hat (Feray et al. 1999, Berenguer et al.2003 [3]). Möglicherweise induziert dieser Subtyp eine stärkere Immunantwort (Nagayama et al. 1993). Allerdings sollten Kollektive mit ähnlichem Verteilungsmuster der Genotypen auf einen möglichen Einfluss untersucht werden. Diese Diskrepanz macht die Notwendigkeit weiterer Studien auch unter Einbezug der HCV-Subtypen und Immunsuppression notwendig.

Im Hamburger Kollektiv waren 47 % der Patienten mit dem Genotyp 1b infiziert, es konnte jedoch kein negativer Einfluss nachgewiesen werden, weder auf das Patienten- und Organüberleben noch den histologischen Verlauf. Entsprechend ging eine Infektion mit einem Genotyp 2 oder 3 nicht mit einer Prognoseverbesserung oder mildem histologischem Verlauf einher.

Neben den Subgenotypen lassen sich im Blut eines HCV-infizierten Patienten sogenannte HCV-Quasispezies nachweisen. Darunter versteht man spontane Mutanten des Virusgenoms, die durch fehlende Korrekturfunktion der viralen RNA-Polymerase während der Replikation entstehen. Diese Mutationen führen zu einer veränderten Zusammensetzung der Oberflächenproteine, weshalb das Virus nur schwer vom Immunsystem erkannt wird. Diese Entstehung von Quasispezies könnte ein wichtiger Mechanismus der Chronifizierung der Hepatitis-C-Infektion sein (Chien et al. 1993). Peralta et al. erkannten, dass sowohl virale als auch empfängerabhängige Faktoren die HCV-Quasispezies-Heterogenität bestimmen (Peralta et al. 1996). Direkt nach LTx, zum Zeitpunkt der stärksten Immunsuppression, sind am wenigsten HCV-Quasispezies nachweisbar. Wird die Dosis der Immunsuppressiva reduziert, steigt sowohl die Zahl als auch die Heterogenität der Quasispezies. Diese Beobachtung lässt vermuten, dass die Auseinandersetzung mit dem Immunsystem die Mutationsrate steigert. Diese Hypothese wurde von Zhou et al. bestätigt, denn die immunsuppressive Therapie beeinflusst durch verminderten Selektionsdruck die Mutationsrate und Heterogenität der Quasispezies (Zhou et al. 1995, Gonzalez- Peralta et al. 1996).

Pelletier et al. postulierten, dass eine Zunahme der Quasispezies-Heterogenität Vorzeichen eines HCV-Rezidivs sei (Pelletier et al. 1999), Martell et al. berichteten dagegen von einer Reduktion der Quasispezies bei Patienten mit einem HCV-Rezidiv nach Transplantation (Martell et al. 1994). Auch hier ist die Datenlage also sehr uneinheitlich, und es sind weitere Untersuchungen notwendig, um die Bedeutung der HCV-Quasispezies zu erfassen.

4.1.2. Child-Stadium

Vor jeder Transplantation wird das Child-Stadium errechnet, welches die Restfunktion der zirrhotisch umgebauten Leber wiedergibt. In Hamburg hatten zum Zeitpunkt der Transplantation bereits 63 % der Patienten ein Stadium C erreicht, welches die schlechteste Leberfunktion bezeichnet. Im Vergleich mit dem Stadium A war die Prognose für Patienten- und Organüberleben signifikant reduziert. Auf den histologischen Verlauf hatte das Child-Stadium keinen Einfluss.

Berenguer et al. berichten ebenfalls von einer Verschlechterung der Prognose und sogar Beschleunigung des Fibroseprogresses bei einem Stadium C zum Transplantationszeitpunkt (Berenguer et al.2000 [2]). Außerdem erhöhte ein Child-Stadium B oder C zum Transplantationszeitpunkt das Risiko einer Dekompensation der Transplantatzirrhose (Berenguer et al. 2000[1]). Böker et al. fanden hingegen keinen signifikanten Einfluss des Child-Stadiums in ihrem Kollektiv (Böker et al. 1997).

Eine Erklärung für die schlechtere Prognose ist sicherlich, dass eine deutlich herabgesetzte Leberfunktion vor LTx den Allgemeinzustand des Patienten verschlechtert und damit das Operationsrisiko steigert. Daher wird von vielen Transplantationsmedizinern gefordert, eine Transplantation in einem frühen Stadium und nicht erst bei massiver Beeinträchtigung der Patienten durchzuführen, um die Prognose zu verbessern.

4.1.3. Alter und Geschlecht des Empfängers

Im Gegensatz zum Child-Stadium spielte das Alter des Empfängers zum Zeitpunkt der Transplantation in Hamburg keine entscheidende Rolle für die Prognose oder den histologischen Verlauf. Es fiel jedoch auf, dass die vergleichsweise jungen Patienten bessere 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten aufwiesen. Möglicherweise ist dafür die mit steigendem Alter wachsende Komorbidität verantwortlich. Das Organüberleben in der Gruppe der jungen Patienten war dagegen deutlich reduziert, die Gründe dafür sind unklar. Die Indikation zur Retransplantation war nur in einem Fall ein HCV-Rezidiv, ansonsten primäres Organversagen oder Gefäßkomplikationen. Wali et al. konnten ebenfalls keinen Einfluss des Empfängeralters nachweisen (Wali et al.2002).

Das Geschlecht des Empfängers hatte in Hamburg und anderen Zentren keine Relevanz für den postoperativen Verlauf (Gane et al. 1996, Wali et al. 2002). Andere Arbeitsgruppen beschrieben einen negativen Effekt des weiblichen Empfängergeschlechts auf Prognose und Verlauf der HCV-Reinfektion (Forman et al. 2002, Berenguer et al. 2002 [1]). Wiederum andere Autoren stellten bei Männern ein erhöhtes Risiko für einen beschleunigten Verlauf der Hepatitis C vor der Transplantation fest (Poynard et al. 1997). Erklärungen für diese widersprüchlichen Ergebnisse fehlen, und die Daten müssen in weiteren Studien reevaluiert werden.

4.1.4. Hepatozelluläres Karzinom

Die Lebertransplantation als kurative Therapie für ein Leberzellmalignom ist immer wieder Gegenstand von Diskussionen. Seit der Einführung der Milan-Kriterien durch Mazzafferro et al. und deren Aufnahme in die UNOS-Kriterien im Jahr 1998 verglichen zahlreiche Arbeitsgruppen sowohl die Prognose HCV-infizierter Patienten mit und ohne hepatozelluläres Karzinom als auch die Prognose der Patienten mit HCC in Abhängigkeit von der Größe des Tumors untereinander.

Im Hamburger Kollektiv lag das 3- und 5-Jahres-Patientenüberleben der 19 Patienten mit einem HCC bei 46 % bzw. 37 % und damit deutlich unter dem der Patienten ohne HCC mit je 73 %. Sechs der Patienten erlitten nach der Transplantation ein HCC-Rezidiv und sind alle daran verstorben. Ein Grund für die hohe Zahl an Rezidiven ist sicher die große Anzahl an pT4-Tumoren (n = 4), deren Ausmaß erst in der histologischen Aufarbeitung des Explantats sichtbar wurde. Des Weiteren waren die diagnostischen Möglichkeiten zum präoperativen Staging, insbesondere die Bildgebung, zu Beginn des Beobachtungszeitraums noch nicht so sensitiv.

Böker et al. veröffentlichten ähnliche Ergebnisse: In einer Gruppe von 71 Patienten lag das 5-Jahres-Überleben der HCC-Patienten bei 35 %, im Gegensatz zu 73 % bei tumorfreien Patienten. Es lag ebenfalls eine hohe postoperative Mortalität durch das HCC vor, im ersten Jahr nach LTx war das Tumorrezidiv sogar die Haupttodesursache (Böker et al. 1997).
Auch Feray et al. beschrieben 1999 ein deutlich schlechteres Patientenüberleben bei HCC-Patienten (3-JÜR 68 %, 5-JÜR 55 % versus 82 % und 77 % ohne HCC). Die Transplantatprognose war sowohl in unserem Kollektiv als auch in denen der genannten Arbeiten deutlich reduziert.

Wie bereits erwähnt, begann mit der Einführung der Milan-Kriterien (Mazzaferro et al. 1996) eine positive Entwicklung. Es wurden für Patienten mit HCC 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 62 und 70 % beschrieben (Yoo et al. 2003), auch Berenguer et al fanden 2002 keine Assoziation zwischen Vorliegen eines HCC und schlechter Prognose mehr (Berenguer et al.2002 [1]). Dieser positive Trend zeigt deutlich, dass die Indikation zur Lebertransplantation bei hepatozellulärem Karzinom auch in Zukunft nach sorgfältiger präoperativer Diagnostik und Therapie gerechtfertigt ist. Yao et al. transplantierten sogar Patienten mit einem HCC, welches die Milan-Kriterien überschritt, aber innerhalb der sog. San-Francisco-Größenkriterien lag, ohne erhöhtes Rezidivrisiko (Yao 2006).

4.1.5. Koinfektionen

Viele Patienten haben neben der chronischen Hepatitis C Koinfektionen mit HIV oder Hepatitis B. Liegt eine nicht ausgeheilte Hepatitis B vor, erhalten die Patienten eine Rezidivprophylaxe mit polyklonalen anti-HBs-Immunglobulinen (Hepatect®) und heutzutage zusätzlich Lamivudin.
In zwei Studien zeigte sich, dass nur 54 % der HBV- und HCV-infizierten Patienten mit postoperativer Rezidivprophylaxe HCV-RNA positiv wurden, wohingegen bei nahezu allen anderen Patienten die Virämie rezidivierte (Feray et al. 1998). Eine vor Transplantation fehlende HBV-Koinfektion stellte laut Feray et al. einen Risikofaktor für ein HCV-Rezidiv dar, die Applikation von Hepatitis-B-Immunglobulinen habe einen protektiven Effekt (Feray. et al. 1999). Dieser fand sich jedoch lediglich bei den bis 1990 transplantierten Patienten, also vor der Einführung des Screenings der Blutprodukte auf HCV. Man vermutete daher, dass der mildere Verlauf der Reinfektion nicht den Antikörpern gegen HBV, sondern passiv mittransfundierten anti-HCV-Immunglobulinen zu verdanken war (Feray et al. 1999).

Im Hamburger Kollektiv bestand bei sechs Patienten (7,2 %) eine Koinfektion mit Hepatitis B. Nach Lebertransplantation erhielten diese Patienten Hepatect®-Prophylaxe, es kam jedoch bei fünf Patienten zu einer erneuten Hepatitis-C-Virämie. Bei einem dieser Patienten war die HCV-PCR unmittelbar vor und über zwei Jahre nach Transplantation negativ.
Das Patienten- und Organüberleben war in der Gruppe mit HBV-Koinfektion deutlich besser (1-, 3- und 5-Jahres-Patientenüberleben: HCV+HBV: 100 %, 83 %, 83 % versus HCV: 82 %, 65 %, 63 %). Da jedoch alle diese Patienten nach Einführung des Blutproduktscreenings auf HCV transplantiert wurden, begründet sich die bessere Prognose sicher nicht durch passive Auftransfusion von HCV-Antikörpern. Außerdem ist die Fallzahl mit sechs Patienten zu gering für eine statistisch valide Aussage.

4.2. Faktoren zum Zeitpunkt der Operation

4.2.1. Art und Zeitpunkt der LTx

Vor dem Hintergrund des zunehmenden Mangels an Organen wird nach Möglichkeiten gesucht, den Spenderpool zu vergrößern. Neben der Leichen-Vollorganspende werden in den letzen Jahren vermehrt Leberteiltransplantationen durchgeführt, auf der einen Seite die Split- und auf der anderen Seite die Teilleber-Lebendspenden. Vorteile der Leberlebendspende sind die kurze Wartezeit des Patienten, der elektive Eingriff, die optimale Vorbereitung des Patienten, kurze kalte Ischämiezeiten und eine Vergrößerung des Spenderpools. Der Hauptnachteil ist die Morbidität und Mortalität des Spenders, die rund 0,2–0,5 % beträgt (Broering et al. 2003, Brown et al. 2003).
In Hamburg wurde 83-mal eine Vollorgan-, 14-mal eine Splitlebertransplantation, zweimal eine Leberlebendspende und einmal die Transplantation eines größenreduzierten Organs durchgeführt. Es lag kein nachweislich signifikanter Effekt der Größe des Organs auf die Prognose oder den histologischen Verlauf vor, wobei größere Fallzahlen für die Bewertung nötig wären.

Einige Arbeitsgruppen haben von rascheren und schwerer verlaufenden Rezidiven der Hepatitis-C-Infektion in Empfängern von Teilleberlebendspenden berichtet (Ghobrial et al. 2002, Taniguchi et al. 2002, Gaglio et al. 2003, Troppmann et al. 2003). Zimmermann et al. vermuteten, dass die postoperative Proliferation der Hepatozyten im Rahmen der Regeneration die Virusreplikation verstärke (Zimmermann et al. 2003). In vitro-Versuche zeigten, dass das Virus leichter prämature, sich teilende Zellen befällt als reife (Hondo et al. 2000).

Andere Zentren fanden ebensowenig wie wir in Hamburg eine Differenz in Häufigkeit und Schwere des Rezidivs (Van Vlierberghe et al. 2004, Shiffman et al. 2004, Rodriguez-Luna et al. 2004, Bozorgzadeh et al. 2004, Thuluvath et al. 2004). Die Empfänger von Leberlebendspenden haben nach Aussage von Humar et al. sogar eine deutlich bessere Prognose und einen milden histologischen Verlauf, da die Organe meist von sehr guter Qualität, die Ischämiezeiten kurz und die Empfänger vergleichsweise wenig beeinträchtigt sind (Humar et al. 2005). Die Prognose von HCV-Lebendspende-Empfängern entsprach in einer Studie sogar der von nicht-HCV-Patienten mit einer Leberlebendspende (Thuluvath et al. 2004). Dieser Eingriff ist also auch für die Zukunft eine gute Option für transplantationspflichtige Patienten mit einer HCV-Zirrhose und vergrößert das Angebot an Organen.

Mittlerweile zählt eine orthotope Lebertransplantation an großen Zentren zu einer Routineoperation, und mit wachsender Erfahrung können und konnten der Ablauf des peri- und postoperativen Managements optimiert und der Umgang mit Komplikationen verbessert werden. Daher würde man davon ausgehen, dass sich das Überleben der Patienten und Organe nach Transplantation im Lauf der Zeit verbessert.

Genau diese Entwicklung ließ sich auch für das Hamburger Kollektiv nachweisen, die Überlebenskurve sowohl der Patienten als auch der Organe zeigt eine signifikante Verbesserung für Transplantationen aus den Jahren 1999–2001 im Vergleich mit denen aus den Jahren 1992–1994. Dies zeigt deutlich die positive Entwicklung der Transplantationsmedizin in Hamburg.
Auf die Entwicklung einer Transplantatfibrose oder -zirrhose hatte das Transplantationsjahr keinen Einfluss. Wali et al. beobachteten dagegen eine gesteigerte Fibroserate unter Patienten, die nach 1996 transplantiert wurden. Sie machten vor allem das deutlich steigende Alter der Organspender für diese Entwicklung verantwortlich (Wali et al. 2002). Berenguer und Pelletier et al. machten ähnliche Beobachtungen, das Transplantationsjahr war laut ihrer Arbeiten sogar ein signifikanter Vorhersageparameter für eine beschleunigte Zirrhoseentwicklung. Der Fibroseprogress verlief in kürzlich transplantierten Patienten zunehmend rascher. Ursächlich dafür sind nach Meinung der Autoren die mit der Zeit zunehmend potenteren Immunsuppressiva. Möglicherweise spielt auch die Verwendung minderwertiger Transplantate durch den zunehmenden Spendermangel eine Rolle (Berenguer et al. 2000 [2], Pelletier et al. 2005).

4.2.2. Organqualität

Die Qualität des Organs ist somit einer der wichtigsten Faktoren für die Prognose sowie den Verlauf der HCV-Reinfektion nach Lebertransplantation. Die vermehrte Verwendung von Organen älterer Spender könnte nach Aussage von Berenguer et al. ein Grund für die Verschlechterung der Prognose der in den letzten Jahren transplantierten Patienten sein. Sie wiesen eine signifikante Verschlechterung des Patienten- und Transplantatüberlebens sowie eine signifikant erhöhte kumulative Wahrscheinlichkeit für eine Fibroseentwicklung ab einem Spenderalter von 60 Jahren nach (Berenguer et al. 2002 [1], Busquets et al. 2001). Dies war analog zu dem beschleunigten Verlauf einer akuten Hepatitis-C-Infektion in älteren, nicht transplantierten Patienten. Der gleiche Einfluss bestand auch für den Verlauf der Reinfektion nach einer Retransplantation (Berenguer et al. 2003 [1]).

Foxton, Wali und Pelletier et al. beschrieben eine signifikante Beschleunigung des Fibrose-progresses in Organen von über 50 Jahre alten Spendern, auch nach einer Retransplantation (Foxton et al. 2006, Pelletier et al. 2005). Das mediane „Transplantation-bis-Zirrhose-Intervall“ lag bei Spendern unter 40 Jahren bei 10 Jahren, bei Spendern über 50 Jahre waren es nur noch 2,2 Jahre (Wali et al. 2002).

Daher fordern einige Autoren, überwiegend „junge“ Organe an HCV-Patienten zu vergeben. Interessanterweise konnte der negative Einfluss des hohen Spenderalters nicht in Kollektiven nachgewiesen werden, die aufgrund anderer Indikationen transplantiert wurden (Berenguer et al. 2002 [1]). Möglicherweise ist also die Viruskinetik in den älteren Organen eine andere, wie bereits in Tierversuchen gezeigt werden konnte (Sigal et al. 1999). Alternativ könnte die Regenerationsfähigkeit älterer Lebern geringer sein.

In Hamburg wurden vier Organe mit einem Spenderalter von 60 Jahren und mehr transplantiert, es konnte weder auf die Prognose für Patienten und Organe noch auf den histologischen Verlauf ein negativer Einfluss nachgewiesen werden, wobei die geringe Fallzahl sicher die Aussagekraft einschränkt.

Wir untersuchten außerdem den Einfluss des Spender-BMIs als indirektes Maß für die Verfettung des Organs, denn ein hoher Fettgehalt reduziert die Prognose für Patienten und Organe (Berenguer et al. 2003 [3]). In Tendenzen konnten wir dies nachweisen, in sechs Fällen wurde ein Organ mit einem Spender-BMI über 30 transplantiert, und sowohl das Patienten- als auch das Organüberleben waren deutlich geringer, wenn auch nicht in signifikantem Maße. Auf den histologischen Verlauf hatte der BMI keinen Einfluss.

Aktuelle Studien haben den Einfluss eines Diabetes mellitus auf den Verlauf der HCV-Reinfektion nach LTx untersucht und eine signifikante Assoziation mit einem beschleunigten Fibroseprogress beschrieben. Dies gilt sowohl für einen vor einer Transplantation bestehenden als auch für einen nach LTx erworbenen Diabetes (Foxton et al.2006). Möglicherweise spielt auch in diesem Fall die Verfettung im Rahmen einer nicht-alkoholischen Steatosis hepatis (NASH), welche häufig bei Diabetikern beobachtet werden kann, eine Rolle. Andererseits kann auch die mit einem Diabetes einhergehende herabgesetzte Abwehrlage Anteil am schlechteren Verlauf haben. Mirabella et al. berichteten, dass eine HCV-Infektion und ein Alter über 45 Jahren signifikant mit der Entwicklung eines Diabetes mellitus nach LTx korrelierten (Mirabella et al. 2005). Für die Zukunft sollten daher Studien unter Einbeziehung dieser Daten durchgeführt werden, und die Patienten in den Transplantationszentren sollten regelmäßig auf das Vorliegen eines Diabetes untersucht werden.

Die Qualität eines Organs hängt nicht zuletzt vom Zeitraum zwischen Explantation und Reperfusion im Empfänger ab. Die kalte Ischämizeit bezeichnet die Dauer der Konservierung des Organs in der 4 °C kalten Transportlösung und sollte 24 Stunden nicht überschreiten. In Hamburg betrug sie maximal 17 Stunden, aber für Patienten und Organe mit einer längeren kalten Ischämiezeit (14–17 Stunden) zeigte sich ein deutlich negativer Einfluss auf die Prognose. Auch bei den Patienten mit einer Transplantatfibrose oder Zirrhose wurde eine deutlich längere kalte Ischämiezeit dokumentiert. Möglicherweise bewirken die entstehenden Nekrosen einen zusätzlichen Entzündungsreiz. In anderen Zentren wurden zum Teil noch deutlich längere kalte Ischämiezeiten gemessen, ohne dass ein negativer Effekt vorlag (Wali et al. 2002).

Die warme Ischämiezeit umfasst das Intervall von der Implantation des Organs bis zur Reperfusion im Empfänger, auch sie sollte so kurz wie möglich gehalten werden, um den Transplantatschaden zu minimieren. Sie betrug in unserem Kollektiv maximal 100 Minuten, der Median lag bei 53 Minuten, und es bestand keine Assoziation zur Prognose oder histologischen Entwicklung. Laut anderen Arbeiten war eine verlängerte warme Ischämiezeit (Median 51 Minuten vs. 44 Minuten) signifikant assoziiert mit einer beschleunigten Fibroserate (Wali et al. 2002).

Die Länge der Ischämiezeit korrelierte in einer Arbeit von Baron et al. mit der Schwere des Hepatitis-Rezidivs. Die Autoren erklärten die Beobachtung durch eine Beschleunigung der Reinfektion durch den zusätzlichen unspezifischen Entzündungsreiz, der von den entstandenen Nekrosen ausging (Baron et al. 2000).

Ein weiterer Parameter für die Einschätzung der Organqualität ist die sogenannte Null-Biopsie, eine erste Histologie des Transplantats, welche während des Eingriffs gewonnen wird. Es gibt nicht viele Arbeiten, die sich mit der Bedeutung der Null-Biopsie auseinandergesetzt haben. Ein Grund hierfür könnte sein, dass das Organ vor der Freigabe zur Transplantation bereits untersucht wurde und man von einer guten Qualität ausgeht. Berenguer et al. entdeckten, dass das Fibrosestadium und die Entzündungsaktivität in der Null-Biopsie mit einer späten Entwicklung einer Transplantatfibrose assoziiert sind (Berenguer et al. 2003). In unserem Kollektiv lag in vier Fällen ein Aktivitätsgrad 2 oder 3 und in drei Fällen ein Fibrosestadium 1 in der Null-Biopsie vor, ohne dass eine Beeinflussung der Prognose oder des weiteren histologischen Verlaufs nachweisbar war. Aufgrund des geringen Datenumfangs müssten Studien mit größeren Fallzahlen und möglichst langer Beobachtungszeit durchgeführt werden.

4.3. Faktoren zum Zeitpunkt nach Transplantation

4.3.1. Höhe der Virämie

Die HCV-Reinfektion findet vermutlich bereits während der Reperfusionsphase statt, was initial zu einem Abfall der Hepatitis-C-Virämie führt (Garcia-Retortillo et al. 2002). Der postoperative Anstieg erreicht oft zehnfach höhere Werte als vor der Transplantation. Die Bedeutung der Viruslast vor und nach LTx ist in vielen Studien untersucht worden.
In Hamburg wiesen Patienten mit der höchsten Viruslast innerhalb eines Jahres nach Transplantation ein signifikant besseres Überleben auf, diese Tendenz zeigte sich auch bei den Organen. Erstaunlicherweise war die Prognose mit moderater Virämie am schlechtesten, was nicht erklärbar ist und von anderen Faktoren abhängen muss oder einen Zufallsbefund darstellt. Die histologische Entwicklung zeigte gar keine Abhängigkeit von der postoperativen Virämie. Auch in anderen Zentren lag kein Zusammenhang zwischen der Höhe der postoperativen Virämie und dem Verlauf des HCV-Rezidivs vor (Chazouilleres et al. 1994).

Andere Autoren berichteten, die Höhe der HCV-RNA-Level vor LTx sei ein geeigneter Parameter, um den postoperativen Verlauf vorherzusagen (Berenguer et al. 2000 [2], Charlton et al. 1998, Van Vlierberghe et al. 2004). Es sei mit einer beschleunigten Zirrhoseentwicklung ab Werten >54.000 Kopien/ml zu rechnen (Berenguer et al. 2000 [2]).
In Hamburg lagen nicht genug Daten der präoperativen HCV-RNA-Level für eine Überprüfung vor, so dass auf diesen Punkt nicht weiter eingegangen wird.

4.3.2. Immunsuppressive Therapie

Die postoperativ lebenslang notwendige Immunsuppression besteht in den meisten Fällen aus einer Kombinationstherapie. Die Auswahl der Präparate variiert innerhalb eines Transplantationszentrums, aber auch weltweit. Dies macht die Einschätzung der Rolle der Immunsuppression auf den Verlauf der HCV-Reinfektion schwer. Man geht davon aus, dass die Immunsuppression den Fibroseprogress und damit die Zirrhoseentwicklung beschleunigt und die Transplantatzirrhose sehr rasch dekompensiert und dass sich durch das Eintreten einer Dekompensation die Prognose drastisch reduziert (Pol et al. 1998, Berenguer et al. 2002 [1]&[2], Berenguer et al. 2003 [3]).
Daten über den Verlauf der Hepatitis C Infektion vor LTx bei HIV-koinfizierten Patienten, die durch die Erkrankung als immunkompromittiert gelten, bestätigen diese Erkenntnisse (Pol et al. 1998).

Die immunsuppressive Therapie richtig zu dosieren, ist äußerst schwierig. Ist die Dosis hoch, ist das Risiko einer Abstoßung gering, die Auseinandersetzung des Immunsytems mit dem Virus jedoch stark beeinträchtigt, was sich durch eine Aktivierung der Hepatitis bemerkbar macht. Senkt man die Dosis, treten vermehrt Abstoßungen auf, die wiederum eine intensivierte Immunsuppression erfordern. Ein weiteres Problem ist häufig die exakte Differenzierung zwischen einer Abstoßung und einer akuten Hepatitis bzw. einem akuten Schub. Sowohl laborchemisch als auch histologisch ist die Diagnose oft nicht eindeutig zu stellen.

Zahlreiche Studien haben den negativen Einfluss von Abstoßungen und der damit einhergehenden Steroid-Bolus-Therapie belegt (Berenguer et al. 2002 [1]): Prednisolon steigert die HCV-Replikation (Magrin et al. 1994, Mc Hutchinson et al. 1994), und es kommt zu einem massiven Anstieg der Virämie mit beschleunigtem Verlauf der Rezidivhepatitis im Rahmen der Bolustherapie (Gane et al. 1996 [2], Feray et al. 1995).

Auf das Patienten- und Organüberleben in Hamburg hatte die Anzahl der durchgemachten Abstoßungen keinen signifikanten Effekt, aber es konnte eine signifikante Assoziation von zwei Abstoßungen oder mehr und einer verstärkten Fibroseentwicklung gezeigt werden. Diese Beobachtung machten auch Bahra et al., zwei oder mehr Abstoßungen waren signifikant assoziiert mit HCV-bedingtem Transplantatverlust (Bahra et al.2005).

Heutzutage strebt man eine steroidfreie Immunsuppression an und therapiert Abstoßungen mit einer Dosissteigerung bzw. Umstellung der bestehenden Therapie. Erste Ergebnisse von Kollektiven mit initial steroidfreier Immunsuppression zeigten keine erhöhte Zahl an Abstoßungsreaktionen, aber einen bisher unveränderten Verlauf des HCV-Rezidivs (Figueras et al. 2006, Wietzke-Braun et al. 2004). Nur Margarit et al. konnten für Patienten und Organe mit komplett steroidfreier Immunsuppression eine günstigere Prognose nachweisen (Margarit et al. 2005).

In Hamburg wurde in über 97 % der Fälle mit einer Steroid- und Cyclosporin-A-basierten Immunsuppression begonnen. Die initiale Kombinationstherapie hatte keinen Einfluss auf das Patientenüberleben oder den histologischen Verlauf. Das Organüberleben der Gruppe mit alleiniger Gabe von Cyclosporin A und Methylprednisolon war allerdings signifikant reduziert, wobei die Gründe unklar bleiben.
Tacrolimus wurde nur in 2,3 % zu Beginn eingesetzt, weshalb der Einfluss nicht geprüft werden konnte. Die immunsuppressive Induktionstherapie hatte auch in anderen Zentren keine nachweisliche Auswirkung auf die Prognose für Patienten und Transplantate (Martin et al. 2004, Bahra et al. 2005, Berenguer et al. 2002 [1], Charlton et al.1998).

Berenguer et al. stellten aufgrund des in den letzten Jahren beobachteten aggressiveren Verlaufs der HCV-Reinfektion die Hypothese auf, dass die Reinfektion des Transplantats durch die moderneren, potenteren Immunsuppressiva erleichtert würde. Nach initial potenter postoperativer Induktionstherapie führe die rasche Dosisreduktion im Verlauf zu einer überschießenden „Erholung“ des Immunsystems und konsekutiv verstärkten immunvermittelten Leberschäden. Entsprechend dieser Hypothese wird eine langsame Reduktion der immunsuppressiven Therapie im ersten Jahr nach LTx empfohlen, um die zeitgerechte Erholung des HCV-spezifischen Immunsystems des Empfängers zu ermöglichen (Berenguer et al. 2003 [3]). In einer Folgestudie konnten die Autoren zeigen, dass sich auf diese Weise rasche Rezidive und schwere Verläufe vermeiden lassen (Berenguer et al. 2006).

Im Rahmen der Suche nach weiteren Therapieoptionen zählten De Ruvo et al. zu den ersten, die Thymoglobulin einsetzten, einen potenten polyklonalen anti-Thymozyten-Antikörper. Er kann auch bereits vor der Transplantation verabreicht werden, um eine „gewisse Toleranz“ des Empfängers gegenüber dem Transplantat zu erzeugen. Die übrige postoperative Immunsuppression kann dann deutlich niedriger dosiert werden. Die Ergebnisse wurden mit einer konservativ therapierten Kontrollgruppe verglichen und differierten bezüglich des Patienten- und Organüberlebens sowie der Anzahl der Abstoßungen nicht (De Ruvo et al. 2005). Der Beobachtungszeitraum war jedoch kurz und das Kollektiv mit 52 Patienten klein, so dass weitere Studien nötig sind.

Zahlreiche Studien wägen seit Einführung von Tacrolimus die Vor- und Nachteile der beiden Calcineurininhibitoren ab. Rege Diskussionen entstanden durch die Entdeckung, dass Cyclosporin A (CyA) in vitro die HCV-Replikation und die Expression der Hüllproteine inhibiert, besonders auch in Kombination mit alpha-Interferon, wobei der genaue Machanismus noch zu klären ist (Watashi et al. 2003, Nakagawa et al. 2004, Inoue et al. 2003). Diese Ergebnisse führten zu der Frage, ob Cyclosporin-A-Patienten einen Vorteil gegenüber den Tacrolimus-Patienten hätten. In einem Fall wurde von einer signifikant verbesserten Transplantatfunktion und deutlich geringerer Virämie nach Ersatz von Tacrolimus durch Cyclosporin A berichtet (Lorho et al. 2005).

In einem größeren Kollektiv ließ sich ein besseres Outcome oder gar eine niedrigere Virämie für mit Cyclosporin A behandelte Patienten jedoch nicht belegen (Hilgard et al. 2006). Die Autoren kritisierten, dass der in vitro beobachtete Effekt nicht einfach auf die in-vivo-Situation übertragbar sei, vor allem aufgrund der Tatsache, dass das komplexe humane Imunsystem in vitro nicht imitiert werden kann. Außerdem bestehen nach ihren Angaben noch zu wenig Erfahrungen mit HCV in Zellkulturen, um valide Ergebnisse zu erzeugen (Hilgard et al. 2006).

Firpi et al. zeigten dagegen, dass der antivirale Effekt des Cyclosporins in Kombination mit Interferon durch synergistische Effekte verstärkt wird – in vivo und in vitro. Dies zeigte sich durch eine signifikant höhere Zahl an Patienten mit einem dauerhaften Ansprechen auf eine antivirale Kombinationstherapie unter Cyclosporin-A-basierter Immunsuppression im Vergleich mit einer Tacrolimus-basierten Therapie (Firpi et al. 2006).

Mehrere Autoren konnten im Vergleich von Cyclosporin A und Tacrolimus keinen Unterschied in Bezug auf die Inzidenz oder Schwere des Hepatitisrezidivs nachweisen (Hilgard et al. 2006, Martin et al. 2004, Forman et al. 2002, Gane et al. 1996). In einer anderen Studie war die Transplantatschädigung unter Tacrolimus schwerer als unter Cyclosporin A (Berenguer et al. 2002).
Diese widersprüchlichen Daten illustrieren den dringenden Bedarf an weiteren klinischen Studien.

4.3.3. HCV-Therapie

Ein kausaler Therapieansatz ist die antivirale Therapie, bei der in den letzen Jahren bereits große Fortschritte erzielt wurden. Leider sind die Erfolge jedoch bisher noch nicht zufriedenstellend.
Ist die Leberzirrhose bereits deutlich dekompensiert, ist eine antivirale Kombinationstherapie meist kontraindiziert. Bezüglich Art, Dosis und Dauer der Therapie gibt es noch keine einheitlichen Richtlinien, zahlreiche Studien haben unterschiedliche Regimes mit differierenden Ergebnissen getestet, so dass auch hier großer Bedarf an weiteren klinischen Studien besteht.

Ziel der antiviralen Therapie vor einer Transplantation ist eine maximale Reduktion der Viruslast, im besten Fall eine Eradikation. Nach der Transplantation wird die antivirale Therapie zur Reduktion der entzündlichen Aktivität und somit Verlangsamung des Fibroseprogresses einesetzt, eine dauerhafte klinische Ausheilung der HCV-Infektion gelingt je nach HCV-Genotyp nur bei 20–50 % der Patienten.

In der Frühzeit der antiviralen Therapie stand lediglich Interferon zur Verfügung, später entdeckte man die Vorteile einer Kombinationstherapie mit Ribavirin, wodurch die Raten für ein dauerhaftes virologisches Ansprechen vor LTx in Abhängigkeit vom Genotyp von 5 % bei einer Interferon-Monotherapie auf 50–85 % bei einer Kombinationstherapie gesteigert werden konnten (Fried et al. 2002, Manns et al. 2001, Hadziyannis et al. 2004). Durch Pegylierung des Interferons konnten das Ansprechen der Patienten auf die Therapie deutlich gesteigert und die starken Nebenwirkungen etwas vermindert werden.

Der Therapieerfolg hängt sehr wesentlich vom HCV-Genotyp des Patienten ab; der in Europa meist verbreitete Genotyp 1 spricht deutlich schlechter auf die Therapie an als die anderen. Schröter et al. wiesen 2002 darauf hin, dass Patienten mit mehreren HCV-Genotypen gleichzeitig infiziert sein können, wobei jedoch meist nur einer virämisch ist. Der andere Genotyp könne unter antiviraler Therapie erneut virämisch werden und den Erfolg der Therapie beeinflussen. Daher sei es wichtig, eine Mehrfachinfektion vor Therapiebeginn zu diagnostizieren (Schröter et al.2002).

Interferon wirkt vor allem durch die Aktivierung des Immunsystems, insbesondere der zytotoxischen T- und natürlichen Killerzellen und der vermehrten Expression von MHC II auf den Hepatozyten. Dadurch können jedoch Abstoßungen getriggert werden (Araya et al. 1996).

Everson et al. untersuchten ein Kollektiv von 124 Patienten mit Leberzirrhose, die eine antivirale Therapie vor LTx erhielten. Sie stellten fest, dass das Ansprechen und die Dauer zum einen vom Genotyp abhingen (Genotyp 1 deutlich schlechter als die anderen), desweiteren vom Child-Stadium (A besser als B und C), und dass die volle Dosis über den gesamten Therapiezeitraum verabreicht werden muss (Everson et al. 2005). Diese Ergebnisse zeigen, dass man mit einer antiviralen Therapie gute Erfolge erzielen kann und diese umso größer sind, je früher und konsequenter die Therapie durchgeführt wird. Gelingt vor einer Transplantation ein Abfall der Viruslast unter die Nachweisgrenze, besteht nach Transplantation ein deutlich geringeres Reinfektions- und Rezidivrisiko.

In unserem Kollktiv konnte in Bezug auf eine antivirale Mono- oder Kombinationstherapie kein Einfluss auf die Prognose für Patienten und Organe gezeigt werden. Bei 8 Patienten wurde vor Transplantation eine antivirale Interferonmonotherapie ohne Effekt durchgeführt, bei zwei weiteren Patienten gab es eine Kombinationstherapie ohne Abfall der Viruslast.
Postoperativ erhielten 25 Patienten eine antivirale Therapie, wobei die Gruppe mit der Kombinationstherapie aus Ribavirin und pegyliertem Interferon eine signifikant bessere Prognose aufwies als bei nicht-pegyliertem Interferon. Möglicherweise wurde das pegylierte Interferon besser vertragen und die Therapie seltener abgebrochen, genaue Daten lagen hierüber jedoch nicht vor. Gegenüber den nicht antiviral therapierten Patienten konnte allerdings kein Unterschied in Bezug auf das Patienten- oder Transplantatüberleben gezeigt werden. Dies ist sicherlich auf die sehr kleine Fallzahl zurückzuführen, denn in keinem erfolgreich therapierten Patienten kam es im weiteren Verlauf zu einem Progress des HCV-Rezidivs.

Ein neuer Ansatz zur Reinfektionsprophylaxe nach LTx und zur Postexpositionsprophylaxe wurde von Eren et al. vorgestellt. Sie testeten zwei monoklonale humane Antikörper gegen das E2-Hüllprotein des Hepatitis-C-Virus und zeigten, dass die Antikörper zum einen im Tierversuch die Infektion der Hepatozyten verhindern konnten und es zum anderen zu einem Abfall der Viruslast in infizierten Tieren kam (Eren et al. 2006). Sollte dieser Ansatz erfolgreich sein, könnte man die Antikörper in der anhepatischen Phase der Transplantation zur Reinfektionsprophylaxe einsetzen.

4.3.4 Prognostische Bedeutung der Leberwerte

Die Transaminasen GOT und GPT sowie das Bilirubin zeigen im Verlauf nach Lebertransplantation eine Schädigung des Transplantats an, diese kann initial durch den Transplantationsprozess und im weiteren Verlauf duch Abstoßungen oder eine Rezidivhepatitis verursacht werden. Im Langzeitverlauf kann eine persistierende Erhöhung von GPT und Bilirubin als indirektes Maß für die Entzündungsaktivität der Hepatitis-C-Reinfektion gewertet werden.

Direkt nach der Transplantation waren die GPT-Werte bei über 75 % der Patienten massiv erhöht, normalisierten sich jedoch rasch. Bereits nach vier Wochen lagen die Werte bei 50 % der Patienten wieder im Normbereich. Die initial starke Erhöhung kann Zeichen einer Rezidivhepatitis sein, hinzu kommen aber noch die im Rahmen der Transplantation entstandenen Nekrosen mit Leberzellzerfall. In diesem Fall könnten Biopsien und engmaschige Kontrollen der Viruslast zur Differenzierung herangezogen werden. Eine Assoziation der erhöhten GPT-Werte mit der Prognose oder dem histologischen Verlauf lag nicht vor. Auch im Verlauf waren die GPT-Werte nur in sehr wenigen Fällen stark erhöht.

Die Spitzenwerte für Bilirubin in den ersten vier Wochen nach Transplantation stellten sich als signifikanter Faktor für die Prognose der Patienten und Organe heraus; stark erhöhte Werte gingen mit einer signifikant schlechteren Prognose einher. Diese Beobachtung untermauert die Hypothese, dass eine herabgesetzte Organqualität ein prognostischer Faktor für einen schlechteren Verlauf ist. Auch Böker et al. konnten eine Korrelation zwischen deutlich erhöhten Cholestaseparametern und einem schlechten Verlauf aufzeigen (Böker et al. 1997).

Insgesamt lässt sich anhand der Laborwerte allein kaum eine gute Aussage über den Verlauf nach Transplantation treffen, da sie die momentane Organfunktion widerspiegeln, aber zahlreichen Änderungen und Beeinflussungen unterliegen. Nicht einmal die Differenzierung zwischen einer Rezidivhepatitis oder einer Abstoßungsreaktion kann mit Sicherheit anhand der Laborparameter erfolgen. Zu bemerken bleibt, dass die Transaminasen und das Bilirubin über den dokumentierten Verlauf mehrheitlich im Normbereich lagen und keine Korrelation zum histologischen Verlauf vorlag, das heißt, die Hamburger Patienten mit einer Rezidivfibrose oder Zirrhose wiesen hinsichtlich des Enzymmusters keinen signifikanten Unterschied auf.

4.3.5 Demographische Faktoren

Bei der Durchsicht der umfangreichen Literatur, die sich mit den prognostischen Faktoren befasst, fiel auf, dass bisher kein besonderes Augenmerk auf demographische oder sogenannte „Lifestyle-Faktoren“ gelegt wurde. Diese könnten in Zukunft bei der Aufnahme eines Patienten in die Warteliste erfasst, im Verlauf der Betreuung weiter beobachtet und in die Auswertungen miteinbezogen werden. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass Faktoren wie sozialer Status, Lebensumstände und Lebensqualität sowie Ernährung und Nikotingenuss einen Einfluss auf den Verlauf der Infektion vor und Reinfektion nach Transplantation haben.

5. Ausblick

Aufgrund der widersprüchlichen Ergebnisse und des weiterhin geringen Kenntnisstands bezüglich der Prognosefaktoren sind weitere großangelegte Studien notwendig. Bei der Durchführung dieser Arbeit zeigten sich wiederholt die Nachteile einer retrospektiven Studie, die zu Beginn der Diskussion bereits angeführt wurden. Für weitere Arbeiten wäre eine standardisierte Datenerhebung und Erfassung wünschenswert. Des Weiteren könnte die Einführung von Protokollbiopsien in Hamburg eine bessere Einschätzung der Fibroseprogression und der Entzündungsaktivität in der Leber ermöglichen und damit Patienten, die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Rezirrhose aufweisen, früher identifizierbar machen. Für spezielle Fragestellungen wie den Vergleich verschiedener immunsuppressiver Medikamente empfiehlt sich die Durchführung kontrollierter randomisierter prospektiver Studien.

Trotz aller Einschränkungen ergibt diese Arbeit einen guten Überblick über die erste Dekade der Lebertransplantationen bei Hepatitis-C-Zirrhose in Hamburg und belegt entgegen den Ergebnissen anderer Zentren deutlich die positive Entwicklung der Prognose für Patienten und Organe.

V. Zusammenfassung

Eine Leberzirrhose auf dem Boden einer chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion ist in den letzen Jahren zur Hauptindikation für eine Lebertransplantation (LTx) in Europa und den USA geworden. In dieser Arbeit wurde der Verlauf der HCV-Reinfektion nach Lebertransplantation in Hamburg untersucht und der Einfluss von prognostischen Faktoren analysiert.

Die retrospektive Datenanalyse schloss 83 Patienten mit HCV-induzierter Leberzirrhose ein, bei denen im Zeitraum von 10 Jahren (01.01.1992-31.12.2001) 100 Lebertransplantationen durchgeführt wurden. Als Vergleichsgruppe dienten 79 Patienten, die im gleichen Zeitraum aufgrund einer äthyltoxischen Zirrhose in Hamburg transplantiert wurden.
Die Prognose für die in Hamburg transplantierten Patienten mit HCV Infektion entspricht mit 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten von 84%, 67% und 65% der anderer europäischer und amerikanischer Zentren. Gleiches gilt für das 1-, 3- und 5-Jahres Organüberleben mit 76%, 56% und 54%. Im Vergleich zum Kontrollkollektiv der mit äthyltoxischer Leberzirrhose transplantierten Patienten konnte keine signifikante Differenz im Patienten- und Organüberleben gefunden werden.
Insgesamt verlief die HCV-Reinfektion der Hamburger Patienten weniger aggressiv als in der Literatur aus anderen Zentren berichtet. Zwar war auch in Hamburg die Fibroseprogression nach LTx mit einer medianen Zeit bis zur Zirrhoseausbildung von 5,38 Jahren im Vergleich zu nicht transplantierten Patienten deutlich beschleunigt, aber nur 10% (8/83) der Patienten entwickelten innerhalb des Beobachtungszeitraums eine histologisch oder sonographisch nachgewiesene Zirrhose des Transplantats.
Weiterhin war die durch ein HCV-Rezidiv bedingte Mortalität nach LTx in Hamburg mit 8,4% (7/83) der Patienten deutlich niedriger als in anderen Zentren. Drei der Patienten mit Transplantatzirrhose verstarben an deren Komplikationen, ein weiterer Patient mit histologisch nachgewiesener Zirrhose im Transplantat an den Folgen einer Sepsis. Weiterhin verstarben drei Patienten an einer rasch progredient verlaufenden fibrosierenden, cholestatischen Hepatitis. Eine Retransplantation erfolgte lediglich in einem Fall aufgrund eines akut verlaufenden HCV-Rezidivs.

Zusätzlich wurden positive und negative prognostische Faktoren für den Verlauf der HCV-Reinfektion nach LTx analysiert. Im Gegensatz zu Literaturdaten korrelierte in Hamburg das Patientenüberleben positiv mit dem Jahr der Transplantation, d. h. die HCV-Reinfektion verlief bei den in den letzten Jahren transplantierten Patientin deutlich weniger schnell progredient als bei den am Anfang des Untersuchungszeitraums transplantierten Patienten. Dabei entsprach die Organ- und Patientenüberlebensprognose von Vollorganempfängern der von Split- oder Leberlebendspendeorganempfängern. Weiterhin unterschied sich der histologische Progress der HCV-Reinfektion nicht zwischen Empfängern von Teil- und Vollorganen bzw. Lebendspenderorganen und post mortem Organen.

Eine postoperative antivirale Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin war dagegen mit einer signifikant besseren Prognose für die Patienten assoziiert.

Einen deutlich negativen Effekt auf den Progress der HCV-Reinfektion hatten Faktoren, die eine schlechte Organqualität widerspiegeln. So waren eine kalte Ischämiezeit von mehr als 14 Stunden und ein perioperativ auf über 19 mg/dl angestiegener Bilirubinwert mit einer signifikant schlechteren Prognose für Patienten- und Organüberleben assoziiert. Desweiteren ging ein hoher BMI-Wert des Spenders als Marker für die Verfettung des Organs mit einem schlechteren Verlauf der HCV-Patienten einher, erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Weitere negative prognostische Parameter, die Signifikanz erreichten, waren ein Child-Stadium C zum LTx-Zeitpunkt ($p=0,04$) sowie das Auftreten von zwei oder mehr Abstoßungsreaktionen nach Transplantation ($p = 0,02$). Dagegen hatte in Hamburg im Gegensatz zu anderen Zentren weder der HCV-Genotyp, die initiale Immunsuppression, noch Alter oder Geschlecht des Empfängers Einfluss auf die Prognose und den histologischen Verlauf des HCV-Rezidivs.

Zusammengefaßt zeigen die Hamburger Daten vergleichsweise selten schwere HCV-Rezidive mit Entwicklung einer Zirrhose im Transplantat. Außerdem hat sich erfreulicherweise in den letzten Jahren die Prognose der transplantierten Patienten mit HCV-Infektion gegenüber den Vorjahren signifikant verbessert. Bedeutendster Parameter für den Verlauf der HCV-Reinfektion war in Hamburg die Organqualität.

Patienten mit HCV-Zirrhose sollten daher mit qualitativ überdurchschnittlich guten Transplantaten versorgt werden. Studien zur Identifikation der bestmöglichen immunsuppressiven Prophylaxe und Optimierung der Therapie der HCV-Reinfektion können in Zukunft die Prognose der Patienten weiter verbessern.

V. Literaturverzeichnis

Ahmed A, Keeffe EB. Hepatitis C Virus and liver transplantation.
Clin Liver Dis. 2001;4:1073-1890 Review

Alter HJ, Seeff LB. Recovery, persistence, and sequelae in Hepatitis C Virus infection: a perspective on long-term outcome. Semin Liver Dis. 2000;20:17-35

Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, Kaslow RA, Margolis HS. The prevalence of Hepatitis C Virus infection in the United States, 1988 trough 1994.
N Engl J Med. 1999;341:556-562

Alter MJ. Hepatitis C Virus infection in the United States. J Hepatol. 1999;31:88-91

Arnold JC, Tox U, Goeser T, Otto G, Muller HM, Hofmann WJ, Stremmel W, Theilmann L.
Recurrent Hepatitis C Virus infection after liver transplantation: long-term follow-up with respect to the HCV genotypes/ subtypes. Gastroenterol. 1997;35:255

Araya V, Dodson FS, Dvorchik L, Fung F, Demetris J, Rakela J. Efficacy and safety of alpha interferon for hepatitis C after liver transplantation. Hepatol. 1996;24:295A

Asselah T, Martinot M, Cazals-Hatem D, Boyer N, Auperin A, Le Breton V, Erlinger S, Degott C, Valla D, Marcellin P. Hypervariable Region 1 quasispecies in Hepatitis C Virus genotype 1b and 3 infected patients with normal and abnormal serum alanine transferase levels.
J Viral Hepat 2002;9:29-35

Bahra M, Neumann UP, Jacob D, Langrehr JM, Neuhaus P. Repeated steroid pulse therapies in HCV-positive liver transplant recipients: signifikant risk factor for HCV-related graft loss.
Transplant Proc. 2005;37:1700-1702

Baron PW, Sindram D, Higdon D, Howell DN, Gottfried MR, Tuttle-Newhall JE, Clavien PA. Prolonged rewarming time during allograft implantation predisposes to recurrent hepatitis C infection after liver trasplantation. Liver Transpl. 2000;6:407-412

Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. Am J Surg Pathol. 1995;19:1409-1417

Belli LS, Zvaglia C, Alberti AB, Poli F, Rondinara G, Silini E, Taioli E, de Carlis L, Scalamogna M, Forti D, Pinzello G, Ideo G. Influence of immunogenetic backround on the outcome of recurrent hepatitis C after liver transplantation. Hepatology 2000;31:1345-1350

Bellentani S, Tiribelli C. The spectrum of liver disease in the general population: lesson from the Dionysos study. J Hepatol. 2001;35:531-537

Berenguer M, Prieto M, Cordoba J, Rayon JM, Carrasco D, Olaso V, San Juan F, Gobernado M, Mir J, Berenguer J. Early development of chronic active hepatitis in recurrent Hepatitis C Virus infection after liver transplantation: association with treatment of rejection. J Hepatol. 1998;28:756-763

Berenguer M, Prieto M, Rayon M, Mora J, Pastor M, Ortiz V, Carrasco D, San Juan F, Burgueno MD, Mir J, Berneguer J. [1] Natural History of clinically compensated Hepatitis C Virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. Hepatology 2000;32:852-858

Berenguer M, Ferell L, Watson J, Prieto M, Kim M, Rayon M, Cordoba J, Herola A, Ascher N, Mir J, Berenguer J, Wright TL. [2] HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. J Hepatol. 2000;32:673-684

Berenguer M, Prieto M, San Juan F,Rayon JM, Martinez F, Carrasco D, Moya A, Orbis F, Mir J, Berenguer J. [1] Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. Hepatology 2002;36: 202-210

Berenguer M. [2] Natural history of recurrent hepatitis C. Liver Transpl. 2002;8:14-18

Berenguer M, Prieto M, Palau A,Rayon JM, Carrasco D, Juan FS, Lopez-Labrador FX, Moreno R, Mir J, Berenguer J. [1] Severe recurrent hepatitis C after liver retransplantation for HCV-related graft cirrhosis. Liver Transpl. 2003;9:228-235

Berenguer M, Aguilera V, Prieto M, Carrasco D, Rayon M, San Juan F, Landaverde C, Mir J, Breneguer J. [2] Delayed onset of severe hepatitis C-related liver damage following liver transplantation: A matter of concern? Liver Transpl. 2003;9:1152-1158

Berenguer M, Crippin J, Gish R, Bass N, Bostrom A, Netto G, Alonzo J, Garcia-Kennedy R, Rayon JM, Wright TL [3] A model to predict severe HCV-related disease progression following liver transplantation. Hepatology 2003;38.34-41

Berenguer M, Aguilera V, Prieto M, San Juan F, Rayon JM, Benlloch S, Berenguer J. Significant improvement in the outcome of HCV-infected transplant recipients by avoiding rapid steroid tapering and potent induction immunosuppression. J Hepatol. 2006;44:717-722

Biggins SW, Terault NA. Should HCV-related cirrhosis be a contraindication for retransplantation? Liver Transpl. 2003;9:236-238

Blajchman MA, Bull SB, Feinman SV. Post-transfusion hepatitis: impact of non-A, non-B hepatitis surrogate tests. Lancet 1995 ;345 :21-25

Boker KH, Dalley G, Bahr MJ, Maschek H, Tillmann HL, Trautwein C, Oldhaver K, Bode U, Pichlmayr R, Manns MP. Long-term outcome of Hepatitis C Virus infection after liver transplantation. Hepatology 1997;25:203-210

Bona MD,Rupolo G,Ponton P, Iemmolo RM, Boccagni P, Destro C, Ermani M, Naccarato R, Burra P. The effect of recurrence of HCV infection on quality of life after liver transplantation. Transpl Int. 1998;11:475-479

Bozorgzadeh A, Jain A, Ryan C, Ornt D, Zand M, Mantry P, Lansing K, Orloff M. Impact of hepatitis C viral infection in primary cadaveric liver allograft versus primary living-donor allograft in 100 consecutive liver transplant recipients receiving tacrolimus. Transplantation 2004;77:1066-1070

Broering DC, Sterneck M, Rogiers X. Living donor liver transplantation. J Hepatol. 2003;38:119-135

Brown RS, Russo MW, Lai M, Shiffmann ML, Richardson MC, Everhart JE, Hoofnagle JH. A survey of liver transplantation from living adult donors in the United States. N Engl J Med 2003;348:818-825

Burak KW, Kremers WK, Batts KP, Wiesner RH, Rosen CB, Razonable RR, Paya CV, Charlton MR. Impact of cytomegalovirus infection, year of transplantation and donor age on outcomes after liver transplantation for hepatitis C. Liver Transpl. 2002;8:362-369

Busquets J, Xiol X, Figueras J, Jaurrieta E, Torras J, Ramos E, Refecas A, Fabregat J, Lama C, Ibanez L, Llado L, Ramon JM. The impact of donor-age on liver transplantation: influence of donor age on early liver function and on subsequent patient and graft survival. Transplantation 2001;71:1765-1771

Charlton M, Seaberg E, Wiesner R, Everhart J, Zettermann R, Lake J, Detre K, Hoofnagle J. Predictors of patient and graft survival following liver transplantation for hepatitis C. Hepatology 1998;28:823-830

Charlton M, Seaberg E. Impact of immunosuppression and acute rejection on recurrence of hepatitis C: results of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. Liver Transplantation and Surgery 1999;5:107-114

Charlton M, Ruppert K, Belle SH, Bass N, Schafer D, Wiesner RH, Detre K, Wei Y, Everhart J. Long-term results and modeling to predict outcomes in recipients with HCV infection: Results of the NIDDL Liver Transplantation Database. Liver Transpl. 2004;10:1120-1130

Charlton M. Retransplantation for HCV – The view through a broken crystal ball. Liver Transpl. 2005;11:382-383

Chazouilleres O, Kim M, Combs C ,Ferell L, Bacchetti P, Roberts J, Ascher NL, Neuwald P, Wilber J, Urdea M. et al. Quantitation of Hepatitis C Virus RNA in liver transplant recipients. Gastroenterology 1994;106:994-999

Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood borne Non-A, Non-B hepatitis genome. Science 1989; 244: 359-362

Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gibble J, Melpolder J, Shakil AO, Viladomiu L, Cheung L, DiBisceglie A, Hoofagle J, Shih JW et al. Routes of infection, viraemia, and liver disease in blood donors found to have Hepatitis C Virus infection. N Engl J Med. 1996;334:1691-1696

Cotler SJ, Taylor SL, Gretch DR, Bronner MP, Rizk R, Perkins JD, Carithers RL Jr. Hyperbilirubinaemia and cholestatic liver injury in hepatitis C infected liver transplant recipients. Am J Gastroenterol 2000;95:753-759

De Ruvo N, Cucchetti A, Lauro A, Massetti M, Cautero N et al. Preliminary results of a „prope“ tolerogenic regimen with Thymoglobulin pretreatment and Hepatitis C Virus recurrence in liver transplantation. Transplant Proc. 2005;80:8-12

Dickson RC, Caldwell SH, Ishitani MB, Lau JY, Driscoll CJ, Stevenson WC, McCollough CS, Pruett TL. Clinical and histological patterns of early graft failure due to recurrent hepatitis C in four patients after liver transplantation. Transplantation 1996;61:701-705

Di Martino V, Rufat P, Boyer N, Renard P, Degos F, Martinot-Peignoux M, Matheron S, Le Moing V, Vachon F, Degott C, Valla D, Marcellin P. Influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: a long-term retrospective cohort study. Hepatology 2001;34:1193-1199

Dusheiko G, Schmilovitz-Weiss H, Brown D, McOmish F, Yap PL, Sherlock S, McIntyre N, Simmonds P. Hepatitis C Virus genotypes: an investigation of type-specific differences in geographic origin and disease. Hepatology 1994;19:13-18

Duvoux C, Pawlotsky JM, Cherqui D, Tran van Nhieu J, Metreau JM, Fagniez PL, Duval J, Zafrani ES, Dhumeaux D. Serial quantitative determination of Hepatitis C Virus RNA levels after liver transplantation. Transplantation 1995; 60: 457

Eren R, Landstein D, Terkieltaub D, Nussbaum O, Zaubermann A, Ben-Porath J, Gopher J et al. Preclinical evaluation of two neutralizing human monoclonal antibodies against Hepatitis C Virus (HCV): a potential treatment to prevent HCV reinfection in liver transplant patients.
J Virol 2006;80:2654-2664

European FK 506 Multicentre Liver Study Group
Randomised trial comparing tacrolimus (FK 506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. Lancet 1994;344:423-428

Everson GT, Trotter J, Forman L, Kugelmas M, Halprin A, Fey B, Ray C. Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy.
Hepatology 2005;42:255-262

Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, Nevens F, Solinas A et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. Gastroenterology 1997;112:463-472

Feray C, Gigou M, Samuel D, Paradis V, Wilber J, David MF et al. The course of Hepatitis C Virus infection after liver transplantation. Hepatology 1994; 16: 865-876

Feray C, Gigou M, Samuel D, Paradis V, Mishiro S, Maertens G. et al.
Influence of the genotypes of Hepatitis C Virus on the severity of recurrent liver disease after liver transplantation. Gastroenterology 1995; 108:1088-1096

Feray C, Gigou M, Samuel D, Ducot B, Maisonneuve P, Reynes M, Bismuth A, Bismuth H. Incidence of hepatitis C in patients receiving different preparations of hepatitis B immunoglobulins after liver transplantation. Ann Intern Med. 1998;128: 810-816

Feray C, Caccamo L, Alexander GJ, Ducot B, Guggenheim J, Casanovas T, Loinaz C, Gigou M et al. European collaborative study on factors influencing outcome after liver transplantation for hepatitis C. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP) Group.
Gastroenterology 1999;117:619-625

Farci P, Alter HJ, Govindarajan S, Wong DC, Engle R, Lesniewski RR, Mushawar IK, Desai SM, Miller RH, Ogata N et al. Lack of protective immunity against reinfection with Hepatitis C Virus.
Science 1992,258:135-140

Ferell LD Wright TL, Roberts J, Asher N, Lake J. Hepatitis C viral infection in liver transplant recipients. Hepatology 1992;16:865-876

Feucht HH, Zollner B, Schroter M, Hoyer A, Sterneck M, Polywka S. Distribution of genotypes and response to alpha-interferon in patients with Hepatitis C Virus infection in Gemany.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1996 ;15 :128-132

Feucht HH, Zollner B, Polywka S, Knodler B, Schroter M, Nolte H, Laufs R. Distribution of hepatitis G viraemia and antibody response to recombinant proteins with special regard to risk factors in 709 patients. Hepatology 1997:26:491-494

Feucht HH, Fischer L, Sterneck M, Broelsch CE, Laufs R. GB virus C transmission by blood products. Lancet 1997;349:435

Feucht HH, Zollner B, Schroter M, Polywka S, Buggisch P, Nolte H, Laufs R. High rate of chronicity in HCV infection determined by antibody confirmatory essay and PCR in 4110 patients during long-term follow-up. J Clin Virol. 1999;13:43-51

Figueras J, Prieto M, Bernados A, Rimola A, Suarez F et al. Daclizumab induction and maintenance steroid-free immunosuppression with mycophenolate mofetil and tacrolimus to prevent acute rejection of hepatic allografts. Transpl Intern. 2006;19:641-648

Firpi RJ, Haizhen Z, Morelli G, Abdelmalek M, Soldevila-Pico C, Machicao V, Cabrera R et al. Cyclosporine suppresses Hepatitis C Virus in vitro and increases the chance of a sustained virological response after liver transplantation. Liver Transpl. 2006;12:51-57

Forman LM et al. Orthotopic liver transplantation for hepatitis C: analysis of allograft survival using the UNOS database. (Abstract) Am J Transpl. 2001;1:256

Forman LM, Lewis JD, Berlin JA Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. Gastroenterology 2002;122:889-896

Forman LM. To transplant or not to transplant recurrent hepatitis C and liver failure.
Clin Liver Dis. 2003;7:615-629

Foxton MR, Quaglia A, Muiesan P, Henegan MA, Portmann B, Norris S, Heaton ND, O´Grady JG
The impact of diabetes mellitus on fibrosis progression in patients transplanted for hepatitis C.
Am J Transpl. 2006;6:1922-1929

Freeman AJ, Marinos G, French RA, Lloyd AR. Estimating progression to cirrhosis in chronic Hepatitis C Virus Infection. Hepatology 2001;34:809-816

Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic Hepatitis C Virus infection. N Engl J Med 2002;347:975-982

Fukumoto T, Berg T, Ku Y, Bechstein WO, Knoop M, Lemmens HP, Lobeck H, Hopf U, Neuhaus P. Viral dynamics of hepatitis C early after orthotopic liver transplantation: evidence for rapid turnover of serum virions. Hepatology 1996; 24: 1351-1354

Gaglio PJ, Malireddy S, Levitt BS, Lapointe-Rudow D, Lefkovitch J, Kinkhabwala M, Russo MW, Emond JC, Brown RS Jr. Increased risk of cholestatic hepatitis C in recipients of grafts from living versus cadaveric liver donors. Liver Transpl. 2003;9:1028-1035

Gane EJ, Portmann BC, Naoumov N, Smith HM, Underhill JA, Donaldson PT et al. [1]. Longterm outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. New Engl J Med. 1996; 334:815-820

Gane EJ, Naoumov NV, Qian KP, Mondelli MU, Maertens G, Portmann BC, Lau JY, Williams R [2] A longitudinal analysis of Hepatitis C Virus replication following liver transplantation. Gastroenterology 1996;110:167-177

Garcia-Retortillo M, Forns X, Feliu A, Moitinho E, Costa J, Navasa M et al. Hepatitis C Virus kinetics during and immediately after liver transplantation. Hepatology 2002;35:680-687

Geissler M, Gesien A, Wands JR. Inhibitory effects of chronic ethanol consumption on cellular immune responses to Hepatitis C Virus core protein are reversed by genetic immunizations augmented with cytokine-expressing plasmids. J Immunol. 1997;159:5107-5113

Gerlach JT, Diepholder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. Gastroenterology 2003;125:80-88

Ghobrial RM, Farmer DG, Bquerizo A, Colquhoun S, Rosen HR, Yersiz H, Markmann JF, Drazan KE, Holt C et al. Orthotopic liver transplantation for hepatitis C. Outcome, effect of immunosuppression and causes of retransplantation during an 8-year single-center experience. Ann Surg. 1999;229:824-833

Ghobrial RM et al. Rapid and severe early HCV recurrence following adult living donor liver transplantation [abstract 228]. Transplantation 2002 ;74 (4 suppl.) :88

Ghobrial RM. Retransplantation for recurrent hepatitis C. Liver Transpl. 2002;8:38-43

Gretch DR, Bacchi CE, Corey L, dela Rosa C, Lesniewski RR, Knowdley K, Gown A, Frank I et al. Persistent Hepatitis C Virus infection after liver transplantation : clinical and virological features. Hepatology 1995;2:1-9

Guerrero RB, Batts KP, Burgart LJ, Barrett SL, Germer JJ, Poterucha JJ, Wiesner RH, Charlton MR, Persing DH. Early detection of hepatitis C allograft reinfection after orthotopic liver transplantation: a molecular and histologic study. Mod Pathol. 2000;13:229-237

Hadziyannis S, Sette H, Morgan T, Balan V, Diago M, Marcellin P et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Ann Intern Med 2004:140:346-355

Hilgard P, Kahraman A, Lehmann N, Seltmann C, Beckebaum S, Ross RS, Baba HA, Malago M, Broelsch CE, Gerken G. Cyclosporine versus tacrolimus in patients with HCV infection after liver transplantation: Effects on virus replicarion and recurrent hepatitis.
World J Gastroenterol. 2006;12:697-702

Hondo M, Kaneko S, Matsushita E, Kobayashi K, Abell GA, Lemon SM. Cell cycle regulation of Hepatitis C Virus internal ribosoma entry site-directed translation.
Gastroenterology 2000;118:152-162

Hoofnagle JH. Hepatitis C: clinical spectrum of disease. Hepatology 1997;26:15-20

Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. Hepatology 2002; 36:21-29

Houghton M, Weiner A, Han J, Kuo G, Choo QL. Molecular biology of the Hepatitis C Viruses: implications for diagnosis, development and control of viral disease. Hepatology 1991; 14:381-388

Howell C, Jeffers L, Hoofnagle JH. Hepatitis C in African Americans. Summary of a workshop.
Gastroenterology 2000;119:1385-1396

Humar A, Horn K,Kalis A, Glessing B, Payne WD, Lake J. et al. Living-donor and split-liver transplants in hepatitits C recipients: Does liver regeneration increase the risk for recurrence?
Am J Transpl. 2005;5:399-405

Inoue K, Sekiyama K, Yamada M, Watanabe T, Yasuda H, Yoshiba M. Combined interferon alpha2b and cyclosporin A in the treatment of chronic hepatitis C:controlled trial.
J Gastroenterol. 2003;38:567-572

Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, Pastore G, Dietrich M, Trautwein C, Manns MP ; German Acute Hepatitis C Therapy Group. Treatment of acute hepatitis C with interferon alpha - 2b. N Engl J Med. 2001;345:1452-1457

Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. N Engl J Med.1999;340:1228-1233

Khan KN, Yatsuhashi H. Effect of alcohol consumption on the progression of Hepatitis C Virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in Japanese patients. Alcohol 2000;35:286-295

Kim WH, Hong F, Jaruga B, Hu Z, Fan S, Liang TJ, Gao B. Additive activation of hepatic NF-kappaB by ethanol and hepatitis B protein X (HBX) ore HCV core protein: involvement of TNF-alpha receptor 1-independent and -dependent mechanisms. FASEB J. 2001;15:2551-2553

Konig V, Bauditz J, Lobeck H, Lusebrink R, Neuhaus P, Blumhardt G, Bechstein WO, Neuhaus R, Steffen R, Hopf U. Hepatitis C Virus reinfection in allografts after orthotopic liver transplantation. Hepatology 1992¸16: 1137-1143

Kuo G, Choo QL, alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH, Miyamura T, Dienstag JL, Alter MJ, Stevens CE et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. Science 1989; 244: 362-364

Lai ME, Mazzoleni AP, Deplano A, Farci P, Lisci V, Porru A, Tocco A, Balestrieri A. Hepatitis C Virus in multiple episodes of acute hepatitis in polytransfused thalassaemic children. Lancet 1994;343:388-390

Lake JR, Wright T, Ferell L, Donegan E, Roberts J, Asher N. Hepatitis B and C in liver transplantation. Transplant Proc. 1993;25:2006-2009

Laufs R, Polywka S, Feucht HH, Schroter M, Zollner B, Oehler G. Hepatitis C. Virology, transmission modes, clinical aspects, prevention and therapy. Anaesthesist 2002;51:884-889

Laufs R. Was bedeutet der Befund „HCV-Antikörper positiv“? Deutsches Ärzteblatt 1994;91:285-287

Laskus T, Wang LF, Rakela J, Vargas H, Pinna AD, Tsamandas AC, Demetris AJ, Fung J. Dynamic behaviour of Hepatitis C Virus in chronically infected patients receiving liver graft from infected donors. Virology 1996;220:171-176

Leung NW. Management of of viral hepatitis C. J Gastroenterol Hepatol. 2002;17:146-154

Linnen J, Wages J Jr, Zhang-Keck ZY, Fry KE, Kraxczynski KZ, Alter H, Koonon E, Gallagher M, Alter M, Hadziyannis S et al. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: A transfusion-transmissible agent. Science 1996;271:505-508

Lorho R, Turlin B, de Lajarte-Thirouard A.S., Camus C, Lakehal M, Compagnon P Meunier B, Boudjema K, Messner M. Improved Liver function and decreased hepatitis C viral load after Tacrolimus was replaced by Cyclosporine. Case report. Transpl Proc. 2005;37:2871-2872

Manns MP, Mc Hutchinson JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffmann M, Reindollar R et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b with ribavirin for inititial treatment of chronic hepatitis C: A randomized trial. Lancet 2001;358:958-965

Mc Cashland TM. Retransplantation for recurrent hepatitis C: Positive aspects. Liver Transpl. 2003;9:267-272 Review

Manez R, Mateo R. Tabasco J, Kusne S, Starzl TE, Duquesnoy RJ. The influence of HLA donor-recipient compatibility on the recurrence of HBV and HCV hepatitis after liver transplantation. Transplantation 1995;59:640-642

Maor-Kendler Y, Batts KP, Burgart LJ, Wiesner RH, Krom RA, Rosen CB, Charlton MR. Comparative allograft histology after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis, alcohol, hepatitis C, and cholestatic liver diseases. Transplantation 2000;70:292-297

Margarit C, Bilbao I, Castells L, Lopez I, Pou L, Allende E, Escartin A. A prospective randomized trial comparing tacrolimus and steroids with tacrolimus monotherapy in liver transplantation: The impact on recurrence of hepatitis C. Transpl Int. 2005;18:1336-1345

Martin P, Busuttil RW, Goldstein RM, Crippin JS, Klintmalm GB, Fitzsimmons WE, Ulemann C. Impact of tacrolimus versus cyclosporine in Hepatitis C Virus-infected liver transplant recipients on recurrent hepatitis: a prospective, randomized trial. Transplantation 2004;10:1258-1262

Martin P, Munoz SJ, DiBisceglie AM, Rubin R, Waggoner JG, Armenti VT, Moritz MJ, Jarrell BE, Maddrey WC. Recurrence of Hepatitis C Virus infection after orthotopic liver transplantation. Hepatology 1991; 13: 719-721

Martinot-Peignous X, Boyer N, Cazals-Hatem D, Pham BN, Gervais A, Le Breton V, Levy S, Degott C, Valla DC, Marcellin P. Prospective study on anti-hepatitis-C-virus-positive patients with persistently normal serum alanine transaminase with or without detectable serum hepatitis C virus RNA. Hepatology 2001;34:1000-1005

Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med. 1996;334:693-699

Mehta SH, Cox A, Hoover DR, Wang XH, Mao Q, Ray S, Strathdee SA, Vlahov D, Thomas DL. Protection against persistence of hepatitis C. Lancet 2002;359:1478-1483

Mirabella S, Brunati A, Ricchiuti A, Pierini A, Franchello A und Salizzoni M. New-onset diabetes after liver transplantation. Transpl Proc. 2005;37:2636-2637

Nagayama R, Tsuda F, Okamoto H, Wang Y, Mitsui T, Tanaka T, Miyakawa Y, Mayumi M. Genotype dependence of Hepatitis C Virus antibodies detectable by the first-generation enzym-linked immunosorbent assay with C100-3 protein. J Clin Invest. 1993;92:1529-1533

Nakagawa M, Sakamoto N, Nobuyuki E, Tanabe Y, Kanazawa N, Koyama T, Kurosaki M et al. Specific inhibition of Hepatitis C Virus replication by cyclosporin A. Biochem Biophys Res Commun. 2004;313:42-47

Neumann UP, Berg T, Bahra M, Puhl G, Guckelberger O, Langrehr JM, Neuhaus P et al. Long-term outcome of liver transplants for chronic hepatitis C: a 10- year follow-up. Transplantation 2004;77:226-231

Papatheodoridis GV, Barton SG, Andrew D, Clewley G, Davies S, Dhillon AP, Dusheiko D, Davidson B, Rolles K, Burroughs AK. Longitudinal variation in Hepatitis C Virus (HCV) viraemia and early course of HCV infection after liver transplantation for HCV cirrhosis: the role of different immunosuppressive regimens. GUT 1999;45:427-434

Papatheodoridis GV, Davies S, Dhillon AP, Teixeira R, Goulis J, Davidson B, Rolles K Dusheiko G, Burroughs AK. The role of different immunosuppression in the long-term histological outcome of HCV reinfection after liver transplantation for HCV cirrhosis. Transplantation 2001;72:412-418

Paterson DL, Gayowski T, Wannstedt CF, Wagener MM, Marino IR, Vargas H, Laskus T, Rakela J, Singh N. Quality of life in long-term survivors after liver transplantation: impact of recurrent viral Hepatitis C Virus hepatitis. Clin Transplant. 2000;14:48-54

Pawlotsky JM, Pellerin M, Bouvier M, Roudot-Thoraval F, Germanidis G, Bastie A, Darthuy F et al. Genetic complexity of the hypervariable region 1 (HVR 1) of Hepatitis C Virus. Influence on the characteristics of the infection and the response to alpha-interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. J Med Virol. 1998;54:256-264

Pelletier SJ, Jezzoni JC, Crabtree TD, Hahn YS, Sawyer RG, Pruett TL. [1] Prediction of liver allograft fibrosis after transplantation for Hepatitis C Virus: persistent elevation of serum transaminase levels versus necroinflammatory activity. Liver Transpl. 2000;6:44-53

Pelletier SJ, Raymond DP, Crabtree TD, Jezzoni JC, Sawyer RG, Hahn YS, Pruett TL. [2] Pretransplantation Hepatitis C Virus quasispecies may be predictive of outcome after liver transplantation. Hepatology 2000;32:375-381

Pelletier SJ, Schaubel DE, Punch HD, Wolfe RA, Port FK, Merion RM. Hepatitis C is a risk factor for death after liver transplantation. Liver Transpl. 2005;11:434-444

Pessione F, Degos F, Marcellin P, Duchatelle V, Njapoum C, Martinot-Peignoux M, Degott C, Valla D, Erlinger S, Rueff B. Effect of alcohol consumption on serum Hepatitis C Virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. Hepatology 1998;27:1717-1722

Pol S, Fontaine H, Carnot F, Zylberberg H, Berthelot P, Brechot C et al. Predictive factors for development of cirrhosis in parenterally acquired chronic hepatitis C: a comparison between immunocompetent and immunocompromised patients. J Hepatol. 1998;29:12-19

Polywka S, Schroter M, Feucht HH, Zollner B, Laufs R. Relevance of reactivity in commercially available Hepatitis C Virus antibody assays. J Clin Microbiol. 2001;39:1665-1668

Polywka S, Schroter M, Feucht HH, Zollner B, Laufs R. Low risk of vertical transmission of Hepatitis C Virus by breast milk. Clin Infect Dis. 1999 ;29 :1327-1329

Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. Lancet 1997,349:82-832

Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodmann Z, McHutchinson J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. J Hepatol. 2001;34:730-739

Pozzato G, Kaneko S, Moretti M, Croce LS, Franzin F, Unoura M, Berich L, Tiribelli C, Crovatti M, Santini G et al. Different genotypes of Hepatitis C Virus are associated with different severity of chronic liver disease. J Med Virol. 1994;43:291-296

Prieto M. Berenguer M, Rayon JM, Cordoba J, Arguello L, Carrasco D, Garcia-Herola A, Olaso V, De Juan M, Gobernado M, Mir J, Berenguer J. High incidence of allograft cirrhosis in Hepatitis C Virus genotype 1b infection following liver transplantation: relationship with rejection episodes. Hepatology 1999;29:250-256

Qu D, li JS, Vitvitski L, Mechai S, Berby F, Tong SP, Bailly F, Wang QS, Martin JL, Trepo C. Hepatitis C Virus genotypes in France: comparison of clinical features of patients infected with HCV type I and type II. J Hepatol. 1994;21:70-75

Roberts EA and Yeung L. Maternal-infant transmission of Hepatitis C Virus Infection. Hepatology 2002,36:106-113

Rodriguez-Luna H, Vargas HE, Sharma P, Ortiz J, De Petris G, Balan V, Byrne T, Moss A, Mulligan D, Rakela J, Douglas DD. Hepatitis C Virus recurrence in living donor liver transplant recipients. Dig Dis Sci 2004;49:38-41

Rosen HR, Shackleton CR, Higa L, Gralnek IM, Farmer DA, McDiarmid SV, Holt C, Lewin KJ, Busuttil RW, Martin P. Use of OKT3 is associated with early and severe recurrence of hepatitis C after liver transplantation. Am J Gastroenterol. 1997;92:1453-1457

Rosen HR, Martin P. Hepatitis C Infection in patients undergoing liver transplantation. Transplantation 1998;66:1612-1616

Rosen HR. Retransplantation for hepatitis C: implications of different policies. Liver Transpl. 2000;6:41-46

Saab S, Ly D, Han SB, Lin RK, Rojter SE, Ghobrial RM, Bussutil RW. Is it cost-effective to treat recurrent hepatitis C infection in orthotopic liver transplantation patients? Liver Transpl. 2002;8:449-457

Samuel D, Feray C, Bismuth H. Hepatitis viruses and liver transplantation. J Gastroenterol Hepatol. 1997;12:335-341

Schluger LK, Sheiner PA, Thung SN, Lau JY, Min A, Wolf DC, Fiel I, Zhang D, Gerber MA, Miller CM, Bodenheimer HC Jr. Severe recurrent cholestatic hepatitis C following orthotopic liver transplantation. Hepatology 1996;23:971-976

Schroter M, Feucht HH, Zollner B, Schafer P, Laufs R. Multiple infections with different HCV genotypes: prevalence and clinical impact. J Clin Virol. 2003;27:200-204

Schroter M, Zollner B, Schafer B, Reimer A, Muller M, Laufs R, Feucht HH. Epidemiological dynamics of Hepatitis C Virus among 747 German individuals: new subtypes on the advance. J Clin Microbiol. 2002;40:1866-1868

Schroter M, Feucht HH, Schafer P, Zollner B, Laufs R, Knodler B. Definition of false-positive reactions in screening for Hepatitis C Virus antibodies. J Clin Microbiol. 1999;37:233-234

Schroter M, Feucht HH, Schafer P, Zollner B, Laufs R. High percentage of seronegative HCV infections in haemodialysis patients: the need for PCR. Intervirology 1997;40:277-278

Serfaty L, Aumaitre H, Chazouilleres O, Bonnand AM, Rosmorduc O, Poupon RE, Poupon R. Determinants of outcome of compensated Hepatitis C Virus-related cirrhosis. Hepatology 1998;27:1435-1440

Sheiner PA, Boros P, Klion FM, Thung Sn, Schluger LK, Lau JY, Mor E, Bodian C, Guy SR, Schwartz ME, Emre S, Bodenheimer HC Jr, Miller CM. The efficacy of prophylactic interferon alfa-2b in preventing recurrent hepatitis C after liver transplantation. Hepatology 1998;28:831-838

Shiffman ML, Stravitz RT, Contos MJ, Mills AS, Sterling RK, Luketic VA, Sanyal AJ, Cotterell A, Maluf D, Posner MP, Fisher RA et al. Histologic recurrence of chronic hepatitisC virus in patients after living donor and deceased donor liver transplantation. Liver Transpl. 2004;10:1248-1255

Shuhart MC, Bronner MP, Gretch DR, Thomassen LV, Wartelle CF, Tateyama,H, Emerson SS, Perkins JD, Carithers RL Jr. Histological and clinical outcome after liver transplantation for hepatitis C. Hepatology 1997;26:1646-1652

Sigal SH, Rajvanshi P, Gorla GR, Sokhi RP, Saxena R, Gebhard DR, Reid CM et al. Partial hepatectomy-induced polyploidy attenuates hepatocyte replication and activates cell aging events. Am J Physiol. 1999;276:G1260-G1272

Silini E, Bottelli R, Asti M, Bruno S, Candusso ME, Brambilla S, Bono F, Iamoni G, Tinelli C, Mondelli MU, Ideo G. Hepatitis C Virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a case control study. Gastroenterology 1996;111:199-205

Simons J, Leary TP, Dawson GJ, Pilot-Matias TJ, Muerhoff AS, Schlauder GG, Desai SM, Mushawar IK. Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis. Nat Med. 1995;1:564-569

Singh N, Gayowski T, Wannstedt CF, Shakil AO, Wagener MM, Fung JJ, Marino IR. Interferon-alpha for prophylaxis of recurrent viral hepatitis C in liver transplant recipients: a prospective, randomized, controlled trial. Transplantation 1998;65:82-86

Soto B, Sanchez-Quijano A, rodrigo L, del Olmo JA, Garcia-Bengoechea M, Hernandez-Quero J, Rey C, Abad MA et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. A multicenter study on 547 patients. J Hepatol 1997;26:1-5

Stark K, Bienzle U, Hess G, Engel AM, Hegenscheid B, Schluter V. Detection of the hepatitis G virus genoms among injecting drug users, homosexual and bisexual men, and blood donors. J Infect Dis. 1996; 174:1320-1323

Sugimoto K, Stadanlick J, Ikeda F, Brensinder C, Furth EE, Alter HJ, Chang KM. Influence of ethnicity in the outcome of Hepatitis C Virus infection and cellular immune response. Hepatology 2003;37:590-599

Sullivan DG, Wilson JJ, Carithers RL Jr, Perkins JD, Gretch DR. Multigene tracking of Hepatitis C Virus quasispecies after liver transplantation: correlation of genetic diversification in the envelope region with asymptomatic or mild disease patterns. J Virol. 1998;72:10036-10043

Taniguchi M. et al. Feature of hepatitis C recurrence in living doner liver transplant recipients [abstract 229]. Transplantation 2002;74(4 suppl.):88

Testa G, Goldstein RM, Netto G, Abbasoglu O, Brooks BK, Levy MF, Husberg BS, Gonwa TA, Klintmalm GB. Long-term outcome of patients transplanted with livers from hepatitis C-positive donors. Transplantation 1998;65:925-929

The U.S. Multicenter FK 506 Liver Study Group. A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclpsporin for immunosuppression in liver transplantation. N Engl J Med. 1994;33:1110-1115

Thuluvath PJ and Yoo HY. Graft and patient survival after adult live donor liver transplantation compared to a matched cohort who received a deceased donor transplantation. Liver Transpl. 2004;10:1263-1268

Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. N Engl J Med. 1995;332:463-1466

Troppmann C, Rossaro L, Perez RV, McVicar JP. Early, rapidly progressive cholestatic hepatitis C reinfection and graft loss after adult living donor liver transplantation. Am J Transpl. 2003;3:239-240

Van Vlierberghe H, Troisi R, Colle I, Ricciardi S, Praet M, de Hemptinne B. Hepatitis C infection-related liver disease: patterns of recurrence and outcome in cadaveric and living-donor liver transplantation in adults. Transplantation 2004;77:210-214

Vargas HE, Laskus T, Wang LF, Radkowski M, Poutous A, Lee R, Demetris JA, Gayowski T, Marino IR, Singh N, Dodson F, Casavilla A, Fung JJ, Rakela J. The influence of Hepatitis C Virus genotypes on the outcome of liver transplantation. Liver Transpl Surg. 1998;4:22-27

Vargas HE, Laskus T, Wang LF, Lee R, Radkowski M, Dodson F, Fung JJ, Rakela J. Outcome of liver transplantation in Hepatitis C Virus-infected patients who received Hepatitis C Virus-infected grafts. Gastroenterology 1999;117.149-153

Villamil FG, Vierling JM. Recurrence of viral hepatitis after liver transplantation: insights into management. Liver Transpl Surg. 1995;1:89-99

Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, Cohn S, Thomas DL. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. Hepatology 1999;29:908-914

Wali M, Harrison RF, Gow PJ, Mutimer D. Advancing donor liver age and rapid fibrosis progression following transplantation for hepatitis C. Gut 2002;51:248-252

Watashi K, Hijikata M, Hosaka M, Yamaji M, Shimotohno K. Cyclosporine A supresses replication of Hepatitis C Virus genome in cultured hepatocytes. Hepatology 2003;38:1282-1288

Weber B. et al. Seroprevalence of HCV, HAV, HBV, HDV, HCMV and HIV in high-risk groups Zentralbl. Bakteriol. 282:102-112

Wiese M, Berr F, Lafrenz M, Porst H, Oesen U. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-course outbreak in germany: a 20-year multicenter study. Hepatology 2000;32:91-96

Wiley TE, Briedi L, Lam N, Layden TJ. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. Hepatology 1998;28:805-809

Wiley TE, Brown J, Chan J. Hepatitis C infection in African Americans: its natural history and histological progression. Am J Gastroenterology 2002;97:700-706

Willems M, Metselaar HJ, Tilanus HW, Schalm SW, de Man RA. Liver transplantation and hepatitis C. Transpl Int. 2002; 15:61-72 Review

Wright T, Donegan E, Hsu HH, Ferrell L, Lake JR, Kim M, Combs, C, Fenessy S, Roberts JP, Ascher NL et al. Recurrence and acquired hepatitis C viral infection in liver transplant recipients. Gastroenterology 1992; 103:317-322

Wong V, Caronia S, Wight D, Palmer CR, Petrik J, Britton P, Alexander GJ. Importance of age in chronic Hepatitis C Virus infection. J Viral Hepatol. 1997;4:255-264

Yano M, Kumada H, Kage M, Ikeda K, Shimamatsu K, Inoue O, Hashimoto E, Lefkowitch JH, Ludwig J, Okuda K. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. Hepatology 1996;23:1334-1340

Yao FY. Expanded Criteria for Hepatocellular Carcinoma: Down-Staging with a View to Liver Transplantation-Yes. Semin Liver Dis. 2006;26:248-253

Yoo HY, Patch CH, Geschwind JF, Thuluvath PJ. The outcome of liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States between 1988 and 2001 : 5-year survival has improved significantly with time. J Clin Oncol. 2003;21:4329-4335

Zhou S, Terrault N, Ferrell L, Hahn JA, Lau JY, Simmond P, Roberts JP, Lake JR, ascher NL, Wright TL. Severity of Liver Disease in Liver Transplantation recipients with Hepatitis C Virus Infection : Relationship to Genotype and Level of Viremia. Hepatology 1996;24:1041-1046

Zimmerman MA, Trotter JF. Living donor liver transplantation in patients with hepatitis C. Liver Transpl. 2003;9:52-57

VII. Danksagung

Zum Abschluss möchte ich mich bei den zahlreichen Menschen bedanken, die mich während der Arbeit an der Promotion unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt zunächst Frau Professor Dr. med. Martina Sterneck für die Überlassung des Themas und viel mehr noch für die jederzeit so bereitwillig und hervorragend geleistete Unterstützung und Betreuung.

Daneben gilt mein großer Dank meinen Eltern, die mir mit ihrer Liebe und Unterstützung das Studium und somit auch diese Promotion erst ermöglicht haben, Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn PD. Dr. med. Zöllner für die Hilfestellung bei der Erfassung und Bearbeitung der mikrobiologischen Daten bedanken.
Auch bei den MitarbeiterInnen der Chirurgischen Leberambulanz, dem Medizinischen Archiv und Herrn Scheibner, Herrn Leidl sowie Herrn Dr. Schoder aus dem Instiut für Medizinische Datenverarbeitung möchte ich mich für die Hilfe bei der Datenerfassung, -übertragung und Auswertung sehr herzlich bedanken.

Nicht zuletzt geht ein großes Dankeschön an meine Geschwister, an Teresa – ich werde unsere „Kellerzeit“ niemals vergessen – und an Tanja, der ich „mein Format“ verdanke.

VIII. Lebenslauf

Christina Maria Koberg

geboren am 14.09.1978 in Dortmund/Nordrhein-Westfalen

1985–1991	Grundschule und Orientierungsstufe, Lemwerder
1991–1998	Gymnasium an der Willmsstraße, Delmenhorst
Juni 1998	Abitur
10.1998–09.2000	Vorklinischer Abschnitt des Medizinstudiums an der Christian-Albrechts-Universität Kiel
August 2000	Ärztliche Vorprüfung
10.2000–06.2005	Klinischer Abschnitt des Studiums für Humanmedizin an der Carl-von-Ossietzky-Universität Hamburg
August 2001	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
März 2004	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04.2004–08.2004	Praktisches Jahr, Innere Medizin
08.2004–12.2004	Praktisches Jahr, Unfall-und Wiederherstellungschirurgie
12.2004–03.2005	Praktisches Jahr, Gynäkologie und Geburtshilfe, Kantonsspital Luzern, Schweiz
Juni 2005	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Oktober 2005	Assistenzärztin in der Medizinischen Klinik des Krankenhauses St. Adolfstift in Reinbek, Chefarzt Prof. Dr. med. S. Jäckle

IX. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.
Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: