

Aus dem
CharitéCentrum 8 für Chirurgische Medizin
Chirurgische Klinik
Campus Charité Mitte | Campus Virchow-Klinikum
Direktor: Professor Dr. med. Johann Pratschke

Habilitationsschrift

**Untersuchung chirurgischer Techniken zur Behandlung fortgeschrittener Lebererkrankungen und
assoziierter Risikofaktoren**

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Chirurgie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Şafak Gül-Klein
geboren in Berlin

Eingereicht:	August 2021
Dekan:	Prof. Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachter/in:	Prof. Dr. med. Jörg C. Kalff
2. Gutachter/in:	Prof. Dr. med. Thomas Becker

Inhaltverzeichnis

<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</u>	<u>4</u>
1. <u>EINLEITUNG.....</u>	<u>5</u>
1.1. BEHANDLUNGSKONZEPTE FORTGESCHRITTENER LEBERERKRANKUNGEN.....	6
1.2. ORGANTRANSPLANATION UND ORGANMANGEL IN DEUTSCHLAND.....	8
1.3. HERAUSFORDERUNGEN UND PERSPEKTIVEN DER LEBERTRANSPLANTATION.....	10
1.4. RISIKOFAKTOREN EINER TRANSPLANTATDYSFUNKTION - ISCHÄMIEZEIT UND AKUTE ABSTOßUNG.....	12
1.5. PERPSEKTIVEN DES LEBER-LEBENDSPENDERS.....	14
1.6. DIE LEBERTRANSPLANTATION BEI KLEINKINDERN.....	16
1.7. ZIELSETZUNGEN.....	20
2. <u>EIGENE ARBEITEN.....</u>	<u>21</u>
2.1. PORTOSYSTEMISCHE SHUNT-CHIRURGIE IN DER ÄRA VON TIPS: BILDGEBUNGSBASIERTER DES CHIRURGISCHEN VORGEHENS.....	21
2.2. DIE TECHNISCHE MACHBARKEIT DER LEBERTRANSPLANTATION OHNE KÄLTKONSERVIERUNG....	33
2.3. DAS REZIDIV DES HEPATOZELLULÄREN KARZINOMS NACH LEBERTRANSPLANTATION IST MIT EPISODEN AKUTER ABSTOSSUNG ASSOZIIERT.....	42
2.4. TEIL-LEBERLEBENDSPENDE-TRANSPLANTATION: EINE ANALYSE POSTOPERATIVER EREGBNISSE UND DER GESUNDSHEITSBEZOGENEN LEBENSQUALITÄT VON LEBER-LEBENDSPENDERN.....	55
2.5. BEHANDLUNGSERGEBNISSE NACH PÄDIATRISCHER LEBERTRANSPLANTATION BEI STUFENWEISE DURCHFÜHRTEM BAUCHWANDVERSCHLUSS UNTER VERWENDUNG EINES BIOLOGISCHEN NETZES – EINE STUDIE MIT LANGZEITNACHUNTERSUCHUNG.....	64
3. <u>DISKUSSION.....</u>	<u>72</u>
4. <u>ZUSAMMENFASSUNG.....</u>	<u>78</u>
5. <u>ÜBERSICHT DER IN DIESER SCHRIFT ZUSAMMENGEFASSTEN PUBLIKATIONEN.....</u>	<u>80</u>
6. <u>LITERATUR.....</u>	<u>81</u>
7. <u>DANKSAGUNG.....</u>	<u>98</u>
8. <u>ERKLÄRUNG.....</u>	<u>100</u>

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

CyA	Ciclosporin A
GBWR	Graft-to-Body-Weight-Ratio
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
IS	Immunsuppression
LT	Lebertransplantation
LR	Leberresektion
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
PELD	Pädiatrische Lebererkrankung im Endstadium
pLT	Pädiatrische Lebertransplantation
PSSS	Portosystemic shunt surgery; portosystemische Shuntchirurgie
QoL	Quality of Life
SF-36	Short Form-36
Tac	Tacrolimus
TeLLT	Teil-Leberlebenspende-Transplantation
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
WILT	Warm ischemia liver transplantation; Lebertransplantation mit warmer Ischämie

1 Einleitung

Die Lebertransplantation ist ein komplexer und spezialisierter operativer Eingriff, welcher Universitätskliniken vorbehalten ist. Der Anspruch an die Lebertransplantation, bleibt neben chirurgisch-technischen Entwicklungen der hepatobiliären Chirurgie (Innovationen elektrochirurgischer Instrumente) und einer zunehmenden operativen Spezialisierung (laparoskopische Leberchirurgie, Roboter-Leberchirurgie) konstant hoch.

In den letzten Jahrzehnten seit der ersten erfolgreichen Lebertransplantation durch Thomas E. Starzl 1967 hat sich die Lebertransplantationschirurgie dynamisch weiterentwickelt.^{1,2} Es folgten Lebersegment-Transplantationen bei Kleinkindern 1984 (Henri Bismuth; Paris) und die ersten Split-Lebertransplantationen 1988 (Rudolf Pichlmayr; Medizinische Hochschule Hannover), welche die Versorgung von zwei Empfängern gleichzeitig ermöglichten.^{3,4} Seit den neunziger Jahren stellt die Lebertransplantation durch eine Teil-Leber-Lebendspende (TeLLT) ein etabliertes Verfahren dar, welches durch verschiedene chirurgische Techniken („reduzierte“ Lebertransplantation, auxilläre Lebertransplantation) erweitert wurde.⁵⁻¹⁰

1.1 Behandlungskonzepte fortgeschrittener Lebererkrankungen

Für den menschlichen Organismus und einen physiologischen Stoffwechsel ist eine ungestörte Leberfunktion von zentraler Bedeutung. Der Leberzirrhose als Endstadium der Lebererkrankung geht eine hepatische Funktionsstörung voraus, die durch verschiedene pathogenetische Prozesse, wie einer mangelhaften Entgiftung, unzureichenden Nährstoffversorgung und dem Fehlen lebenswichtiger Proteine gezeichnet ist.¹¹⁻¹³ Hepatische Funktionsstörungen können akut, chronisch und bei einem chronisch gestörten Gleichgewicht auch in Form einer akuten Exazerbation verlaufen. Leberfunktionsstörungen, die bedingt durch eine portale Hypertonie oder eine Leberzellverfettung auftreten, können potentiell reversibel sein, während irreversible Parenchymveränderungen, wie die Leberzirrhose das Endstadium darstellen und mit einer hohen Mortalität einhergehen.^{11,14-18}

Eine portale Hypertonie kann mit oder ohne eine begleitende Leberzirrhose auftreten und zu einer gestörten Leberfunktion führen. Pathophysiologisch besteht eine permanente Erhöhung des portosystemischen Druckgradienten im portalvenösen System, wobei der Blutfluss prä-, intra- und/ oder posthepatisch gestört sein kann.¹⁹⁻²¹ Die konsekutive Ausbildung ösophagealer, gastraler, rektaler, periumbilikaler Kollateralvenen, einer Splenomegalie und Aszites werden medikamentös und endoskopisch therapiert, um den portalen Hochdruck zu senken und lebensbedrohliche Komplikationen, wie insbesondere Varizenblutungen zu vermeiden. Sind diese Therapieoptionen bei Patienten mit Child-A- und Child-B-Zirrhose nicht effektiv, ist eine Varizendekompression durch einen portosystemischen chirurgischen Shunt (PSSS) oder einen transjugulären intrahepatischen portalen systemischen Shunts (TIPS) erforderlich. Die häufigste Indikation hierbei stellen insbesondere rezidivierende Varizenblutungen und ein therapierefraktärer Aszites dar, während die Herzinsuffizienz, die Trikuspidalinsuffizienz und eine ausgeprägte pulmonale Hypertonie (mittlerer pulmonaler

Druck >45 mm Hg) absolute Kontraindikationen für einen TIPS - gemäß den Empfehlungen der American Association for the Study of Liver Diseases - darstellen.²² Anatomische Gründe, wie eine Pfortaderobstruktion, große Lebertumore, ausgedehnte polyzystische Lebererkrankung, hepatische Venenobstruktion, gehören zu den relativen Kontraindikationen, da sie einen Eingriff komplizieren und den technischen Erfolg verringern können.²²⁻²⁴ Bei Kontraindikationen für einen TIPS, kann eine PSSS eine mögliche Therapiealternative sein.²⁵⁻

²⁹ Die individuelle vaskuläre Anatomie der Leber des Patienten, welche in der präoperativen Bildgebung untersucht wird, ist entscheidend für die Wahl einer Shunt-Technik und ausschlaggebend für die postoperative Offenheitsrate. Die TIPS und die PSSS als Therapiemöglichkeiten können eine eingeschränkte Leberfunktion überbrücken, während die Lebertransplantation die einzige kurative Therapie der fortgeschrittenen Lebererkrankung darstellt. Die Indikationsstellung für eine PSSS basiert maßgeblich auf einer präoperativen interdisziplinären Fallbesprechung mit spezialisierten Radiologen zur Beurteilung der anatomischen Gefäßverhältnisse.³⁰⁻³²

1.2 Organtransplantation und Organmangel in Deutschland

In Deutschland besteht ein anhaltender Organmangel mit konsekutiv erhöhter Wartelistensterblichkeit, der die optimale Verwendung selbst marginaler Organe erfordert.^{33,34} Der Deutsche Bundestag hat zum Thema Organspende am 16. Januar 2020 mehrheitlich die erweiterte Entscheidungslösung in Deutschland beschlossen, da die Widerspruchslösung keine erforderliche Mehrheit erhalten hat. Die erweiterte Entscheidungslösung beinhaltet als Voraussetzung eine Zustimmung des Verstorbenen zu Lebzeiten oder stellvertretend der Angehörigen für eine Organspende nach dem Tod sowie eine regelmäßige Abfrage der Spende-Bereitschaft in Einwohnermeldeämtern, wobei eine Entscheidung zu Lebzeiten nicht verpflichtend ist. Die doppelte Widerspruchslösung beinhaltete dagegen eine verbindliche Entscheidung zum Thema Organspende und Dokumentation zu Lebzeiten.³⁵

Welchen Einfluss die Verabschiedung der erweiterten Entscheidungslösung langfristig in Hinblick auf den bestehenden Organmangel in Deutschland haben wird und ob die Umsetzung des Gesetzes die Organspende zukünftig stärken kann, bleibt abzuwarten.

Insgesamt warteten 2020 in Deutschland 9.192 schwerkranke Menschen auf ein Spenderorgan und 3.008 Menschen wurden durch eine Kadaverspende transplantiert. Nach dem Jahresbericht der Stiftung Eurotransplant bleibt die Zahl der Organspender in Deutschland gering. Im Jahr 2020 gab es zum Beispiel rund 959 Spender in Deutschland.³⁶ Dafür gibt es unterschiedliche Gründe, wie eine aufwendige Organisation und auch Krankenhäuser, die potenzielle Organspender nicht melden. Zwar liegt die Spende-Bereitschaft in der deutschen Bevölkerung bei rund 70 Prozent und ist trotz vergangener Transplantationsskandale stabil geblieben, dennoch ist gleichzeitig die Zahl der Organspenden stark zurückgegangen, weil in vielen Krankenhäusern das Bewusstsein für die Organspende

fehlt oder das Interesse an der Durchführung von Organspenden zu gering ist.³⁷ Folglich kommt es bei potentiellen Organspendern zu keiner Organentnahme. Die zugelassenen Organentnahmekrankenhäuser in Deutschland (im Jahr 2018 über 1.300 Krankenhäuser) sollen Organspender identifizieren, melden und dann die Organentnahme durchzuführen. Damit verbunden ist ein Mehraufwand für Ärzte und Pflegepersonal auf den Intensivstationen, Gespräche mit Angehörigen und zusätzliche Untersuchungen, die parallel zur Behandlung anderer Intensivpatienten stattfinden. Hinzu kommt, dass in Deutschland Patienten nur dann als Organspender in Frage kommen, wenn sie den Hirntod erleiden, während sie auf einer Intensivstation künstlich beatmet werden. Der isolierte Hirntod ist ein seltenes Ereignis, welches in großen Krankenhäusern nur wenige Male im Jahr vorkommt. Das bedingt, dass aufgrund mangelnder Routine ein nahender Hirntod und die Möglichkeit einer assoziierten Organspende verkannt werden kann.³⁸ Hier sind krankenhauseigene Transplantationsbeauftragte (meistens Intensivmediziner), welche von jedem Transplantationszentrum benannt werden, mit verantwortlich. Sie üben diese Funktion ohne ein zusätzliches Zeitbudget aus. Unabhängig davon stellt die Organspende ein budgetäres Minusgeschäft für die Krankenhäuser dar.³⁹

Die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) sieht ein Verbesserungspotenzial in der Konzentration auf die größeren Organentnahmekrankenhäuser, die Organspenden zumindest regelmäßiger durchführen. Durch die Bündelung der Ressourcen könnte es gelingen, die Organspende in der Routine der Krankenhäuser zu verankern. Ziel wäre die Identifizierung aller potenziellen Organspender in diesen Krankenhäusern, so dass vielleicht eine Steigerung der Organspenderzahlen möglich wäre.⁴⁰

1.3 Herausforderungen und Perspektiven der Lebertransplantation

In dem Zusammenhang mit dem omnipräsenten Organmangel, kommt der hypo- bzw. normothermen Maschinenperfusion perspektivisch ein möglicher Stellenwert zu. Zur Verbesserung der Organqualität ist die hypotherme maschinelle Perfusion bisher gut untersucht worden und experimentelle Arbeiten konnten den Schutz des vaskulären Endothels von Spenderorganen belegen. Eine prospektive, randomisierte Multicenterstudie mit Spendernieren konnte eine signifikant verbesserte Sofortfunktion, eine geringere Rate an verzögerter Transplantatfunktion sowie eine signifikant verbesserte Ein- und Drei-Jahres-Überlebensrate des Transplantats nach maschineller Perfusion nachweisen. Eine Subgruppenanalyse marginaler Organe wies zudem eine signifikantere Verbesserung des Transplantatüberlebens nach drei Jahren im Vergleich zur Kontrollgruppe nach statischer Konservierung nach.⁴¹

Die hypotherme maschinelle Perfusion entspricht nach aktueller Datenlage einer sicheren und überlegenen Alternative zur statischen Organkonservierung. Die Organkonservierung unter normothermen Bedingungen stellt einem weiteren physiologischen Fortschritt dar. In der Anwendung zur Verbesserung marginaler Nieren zeigte sie vielversprechende Ergebnisse mit signifikanten Vorteilen in der unmittelbaren Organfunktion.⁴²

Eine nachhaltige Erweiterung des Spenderpools könnte durch den Einsatz der Maschinenperfusion erreicht werden, sodass ursprünglich nicht verwendbare Organe transplantabel werden könnten. In Zukunft könnte die Organqualität durch innovative Konservierungsmethoden verbessert werden, wobei insbesondere eine marginale Organqualität im Kontext des bestehenden Organmangels durch das Überbrücken längerer Ischämie-Zeiten mit Maschinenperfusion verbessert werden könnte.⁴³⁻⁴⁶

Unter Berücksichtigung der bisher angeführten Aspekte besteht eine weitere

Herausforderung der Lebertransplantation auch in einer komplikationsarmen Anwendung auf eine sehr heterogene und sehr komplexe Patientenpopulation. Vor der Transplantation ist eine umfassende Evaluation der potentiellen Empfänger auf der Warteliste erforderlich. Hierbei müssen Patienten nach der zugrundeliegenden Erkrankung (beispielsweise akutes Leberversagen, hepatozelluläres Karzinom (HCC)), den Komorbiditäten und einem hohen Model for End-Stage Liver Disease (MELD) Score, ältere Patienten über dem 60. Lebensjahr sowie Patienten vor Re-Lebertransplantation unterschiedlich betrachtet und perioperativ therapiert werden. Zudem stellen Vor-Operationen im Allgemeinen sowie Adipositas weitere Faktoren dar und können mit einer erhöhten perioperativen Morbidität einhergehen. Auch erfordern onkologische und autoimmune Erkrankungen eine komplexe Nachsorge.⁴⁷⁻⁵⁷

Eine Besonderheit ist die Behandlung von akutem und chronischem Leberversagen sowie verschiedener Stoffwechselerkrankungen im Kindesalter. Eine Leberzirrhose bei Kindern führt oft zu einem schleichenden Verlust der Leberfunktion, welche nur durch eine Transplantation wiederhergestellt werden kann. Unabhängig davon können auch Lebererkrankungen ohne Zirrhose mit Stoffwechseldefekten eine Transplantation erfordern. Diese komplexen Herausforderungen erfordern für die verhältnismäßig wenigen verfügbaren Organe, die unter Umständen mit einer eingeschränkten Organqualität einhergehen, die Etablierung von Optimierungsstrategien. Außer der Maschinenperfusion stellen viele weitere Therapie-Ansätze, wie die Gen- und die Stammzelltherapie, die Transplantation von Hepatozyten, die De- und Re-Zellularisierung der Leber sowie der Einsatz artifizieller und bioartifizieller Systeme zur Unterstützung und Überbrückung einer eingeschränkten Leberfunktion, jeweils separate wichtige Forschungsansätze im Bereich der Lebertransplantation dar.^{58-63 64-76}

1.4 Risikofaktoren einer Transplantatdysfunktion – Ischämiezeit und akute Abstoßung

Die Fortschritte der Transplantationsmedizin implizieren insbesondere in Deutschland aufgrund des bestehenden Organmangels, die Verwendung marginaler und älterer Spenderorgane. Das höhere Spenderalter ist auch auf ein höheres Durchschnittsalter der Bevölkerung zurückzuführen und geht gleichzeitig einher mit einem erhöhten immunologischen Risiko hinsichtlich Transplantatdysfunktion und Transplantatversagen assoziiert.^{11,33,77–80}

Die Grundlagen für die Gewebekompatibilität und die Immunantwort legten Thomas Gibson und Sir Peter Brian Medawar 1943 mit ihrem Konzept der "Immunity Hypothesis" in ihrer Veröffentlichung "The fate of skin homografts in man" dar: Sie wiesen Abstoßungsreaktionen des Körpers bei nicht verwandten Empfänger-Spender-Konstellationen nach.⁸¹

Ende der 80iger Jahre konnten Novitzky et al. als Effekt der Cortisol-Substitution bei hirntoten Spendern eine signifikante Reduktion des Serum-Laktats und eine Erhöhung der Organfunktion nachweisen.⁸² Verschiedene Arbeiten an Organen hirntoter Spender wiesen pathophysiologische Prozesse, insbesondere Blutdruckschwankungen, Gerinnungsstörungen und pathologische Laborparameter nach, die zu strukturellen Parenchymveränderungen führten.^{83–85}

Die Inzidenz der akuten zellulären Abstoßung nach Lebertransplantation ist mit der Immunsuppression (IS), verlängerten Ischämiezeiten und dem Spender- und Empfängeralter assoziiert. Insbesondere ältere Spenderorgane, die immunologisch aktiver sind, scheinen bei jungen Empfängern eine Rolle zu spielen.^{86–93}

Die Kaskade von Immunreaktionen gegen Antigene des transplantierten Organs während einer akuten Rejektion, kann in einer akuten oder chronischen Transplantatdysfunktion

resultieren. Eine rechtzeitige Diagnose und Rejektionstherapie kann eine Transplantatdysfunktion aufhalten und in der Folge eine möglicherweise assoziierte Re-Lebertransplantation verhindern.^{87,90,94}

1.5 Perspektiven des Leber-Lebendspenders nach Teil-Leber-Lebendspende-Transplantation

Die Teil-Leber-Lebendspende (TeLLT) bietet im Gegensatz zur konventionellen Lebertransplantation durch einen hirntoten Spender die Vorteile einer präzisen Planbarkeit, optimaler Transplantationsbedingungen, einer sehr guten Organqualität, kurze Ischämiezeiten und vermeidet einen Zellschaden durch Kältekonservierung.⁹⁵ Gleichzeitig kann damit die Wartezeit des Empfängers verkürzt und damit einhergehend die Wartelisten-Sterblichkeit reduziert werden.⁹⁶

Die TeLLT ist ein etabliertes Verfahren, welches hepatobiliär spezialisierte Chirurgen erfordert. In Deutschland umfassten im Jahre 2020 ungefähr 6,9% aller Lebertransplantationen eine TeLLT. In den Vereinigten Staaten hingegen waren bereits 10% aller Lebertransplantationen auf eine TeLLT zurückzuführen.^{36,97}

Die präoperative Evaluierung verfolgt das Ziel neben der Herausstellung einer prinzipiellen chirurgisch-technischen Machbarkeit, insbesondere Risiken für potentielle Spender-Komplikationen zu detektieren und auszuschließen, um das Transplantatüberleben zu erhöhen.^{96,98,99} Sharma et al. konnten zeigen, dass die Spenderakzeptanz entscheidend mit dem medizinischen Zentrum assoziiert ist.⁹⁶ Die möglichen Spenderkomplikationen stellen die Kehrseite der TeLLT dar, wobei die Komplikationsraten nach einer linksseitigen Leberspende geringer sind, als nach einer Hemihepatektomie rechts. Roll et al. konnten nachweisen, dass die linksseitige TeLLT mit weniger biliären Komplikationen assoziiert ist.¹⁰⁰ Analog demonstrierten Ghorbail et al., höhere Spenderkomplikationen nach einer rechtsseitigen TeLLT.¹⁰¹ Abecassis et al. präsentieren, dass Komplikationsrisiken parallel zum Transfusionsbedarf und einer intraoperativen Hypotonie anstiegen, jedoch 95% der Komplikationen im ersten Jahr nach TeLLT reversibel waren.¹⁰² Eine globale Datenanalyse mit

über 11.553 eingeschlossenen Patienten zur Mortalität nach TeLLT zeigte keinen Unterschied zwischen einer links- oder rechtsseitigen TeLLT.¹⁰³ Eine zentrale Datenbank, welche alle Spenderergebnisse erfasst, wäre für eine detailliertere Quantifizierung erforderlich.¹⁰⁴

Unabhängig davon konnten Ryu et al. nachweisen, dass eine psychologisch defensive Einstellung möglicher Leberlebendspender berücksichtigt werden sollte, da familienbezogene Themen (Wohlergehen der gesamten Familie, familiäre Zuneigung) sowie das Überleben und die Genesung des verwandten Empfängers gegenüber Spender-Komplikationen oder beruflichen Nachteile im Vordergrund standen.¹⁰⁵

Die Ermittlung der Lebensqualität (QoL) der Spender nach TeLLT nimmt neben der Erfassung und Analyse der Mortalität und Morbidität eine zentrale Rolle ein.^{101,106} Die Lebensqualität, definiert als "ein allgemeines Gefühl des Wohlbefindens, einschließlich von Aspekten des Glücks und der Zufriedenheit mit dem Leben als Ganzes", umfasst spezifische, messbare Konzepte (psychisches Wohlbefinden, körperliche Funktionsfähigkeit, allgemeiner Gesundheitszustand).¹⁰⁷ Methodisch können ärztliche Beurteilungen, offene Patientenbefragungen und standardisierte patientenbezogene Ergebnis-Messungen (Fragebögen) durchgeführt werden, wobei vom Patienten gemeldeten Ergebnisse sowohl allgemeine Instrumente zur Beurteilung der QoL als auch krankheitsspezifische Instrumente umfassen und mit Personen in gutem Gesundheitszustand verglichen werden. Der Short Form-36 (SF-36) ist am weitesten verbreitet und wird als standardisierte Methode zur Beurteilung der QoL eingesetzt.^{108,109}

1.6 Die Lebertransplantation bei Kleinkindern

Die aufgeführten Fortschritte in der Operationstechnik, der immunsuppressiven Therapie und der peri- und postoperativen Behandlung bilden auch in der pädiatrischen Lebertransplantation eine etablierte Strategie zur Behandlung von Lebererkrankungen im Endstadium und akutem Leberversagen.¹¹⁰⁻¹¹² So liegen die 1-Jahres-Überlebensraten bei mehr als 90% und die 5-Jahres-Überlebensraten bei mehr als 80%.^{113,114} Bei Erwachsenen stellt das Wiederauftreten der Grunderkrankung nach einer Lebertransplantation eine große Herausforderung dar, während bei Kindern die Lebertransplantation in der Regel in einem kurativen Setting durchgeführt wird, so dass ein günstigeres Langzeitergebnis zu erwarten ist.¹¹² Dennoch ist die begrenzte Verfügbarkeit von Spenderlebern auch bei der pädiatrischen Lebertransplantation ein dominierendes Problem, da der Mangel an geeigneten alters- und größenangepassten Transplantaten besonders bei kleinen Kindern deutlich wird. Die Transplantate stammen oftmals von erwachsenen verstorbenen Spendern und von Lebendspendern.¹¹³ Die Sterblichkeitsrate auf der Warteliste war bei Kleinkindern unter dem ersten Lebensjahr mit 12,1 Todesfällen pro 100 Wartejahren im Jahr 2019 am höchsten und bei Kandidaten im Alter von 1-5 Jahren mit 3,9 Todesfällen pro 100 Wartejahren am niedrigsten.¹¹⁵ Die Überlebensraten nach Lebertransplantation haben sich speziell bei Säuglingen und Kleinkindern unter einem Körpergewicht von 10kg deutlich verbessert, und sind vergleichbar mit den Überlebensraten älterer Kinder. Die Langzeitmorbidity ist primär mit Komplikationen der Immunsuppression und der chronischen Abstoßung verbunden.^{116,117}

Neue Langzeitstudien zur Lebensqualität nach pädiatrischer Lebertransplantation unterstreichen die medizinischen und chirurgischen Fortschritte. So konnten Mohamad et al. zeigen, dass eine Reduktion der Immunsuppression zu einer Erhöhung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt. Zudem konnten Varni et

al. in Zusammenarbeit mit der "Studies of Pediatric Liver Transplantation Functional Outcomes Group" zeigen, dass der „Pediatric Quality of Life Inventory™“ (PedsQL™) als ein modulares Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der krankheitsspezifischen Symptome sinnvoll ist, indem sie PedsQL™-Skala zur Messung der kognitiven Funktion bei pädiatrischen Lebertransplantationsempfängern auf ihre Durchführbarkeit, Reliabilität und Validität prüften.^{118,119}

Besonders die Weiterentwicklung der Operationstechniken spielt angesichts des Organmangels eine entscheidende Rolle und trägt zur weiteren Verbesserung der chirurgischen Ergebnisse bei. Die Problematik einer knappen Verfügbarkeit von Spenderlebern hat besonders für Kleinkinder und Säuglinge gravierende Folgen, da geeignete Transplantate hinsichtlich Organqualität, Spenderalter sowie der Organgröße und –gewicht rar sind. Daher werden Organe erwachsener Spender gesplittet oder Teil-Leberlebendspende-Transplantationen durchgeführt. Perito et al. haben in einer Analyse der Daten des „United Network for Organ Sharing“ (UNOS) gezeigt, dass 6,3% der transplantierten Lebern verstorbener Spender, die für eine potentielle Split-Transplantation bei pädiatrischen Empfängern hätten verwendet werden können, als ganzes Organ an einen erwachsenen Empfänger transplantiert wurden. Sie vermuteten folglich, dass Möglichkeiten verpasst werden, die pädiatrische Wartelistensterblichkeit zu reduzieren, ohne zeitgleich den Zugang für Erwachsene zur Lebertransplantation zu verringern.¹²⁰ Generell herrscht bei Kindern auf der Warteliste, die jünger als 6 Jahre sind, eine höhere Sterblichkeitsrate. So konnten Kim et al. anhand der Ergebnisse des „Organ Procurement and Transplantation Network and Scientific Registry of Transplant Recipients (OPTN/SRTR)“ für 2017 zeigen, dass die 5-Jahres-Überlebensraten mit höherem Empfängeralter bessere Ergebnisse zeigten. Diese betrug 78,4 % bei Empfängern, die unter 1 Jahr alt waren, 79,8 % in der Altersgruppe zwischen 1-5 Jahren,

88,7 % im Alter von 6-10 Jahren und 81,9 % im Alter von 11-17 Jahren.¹²¹

Verschiedene Studien, unter anderem bei Kindern mit biliärer Gallengangsatresie, untersuchten die Assoziation prognostischer Faktoren (Graft-to-Body-Weight-Ratio (GRWR), Ischämiezeit, Transplantat-Typ) mit Langzeitergebnissen und Mortalität nach pädiatrischer Lebertransplantation.¹²²⁻¹²⁵

Die Lebertransplantation bleibt bei Säuglingen trotz aller medizinischen und chirurgischen Fortschritte eine technische Herausforderung, da insbesondere Spender-Empfänger-Größendiskrepanzen und die filigranen Gefäßdurchmesser zu Komplikationen führen können.^{126,127} Der Einfluss der Transplantatgröße, der Transplantat-Typ, wie z.B. links-laterale Split-Transplantate, Monosegment- und Zweisegment-Transplantate wurden in verschiedenen Arbeiten untersucht und eine Graft-Body-Weight-Ratio (GBWR) auf 4 % als geeignet beschrieben, um Komplikationen durch ein Large-for-Size-Syndrom zu vermeiden. Kasahara et al. berichten über gute Ergebnisse bei der Verwendung von reduzierten links-lateralen Split-Transplantaten bei Säuglingen. Die pädiatrische Lebertransplantation bei Säuglingen und Kleinkinder, die weniger als 5 kg wiegen, kann ein Problem darstellen, wenn das Verhältnis von Transplantat- zu Empfängergewicht größer als 4,0 % ist, da mit einem zu großen Transplantat eine erhöhte Morbidität einhergeht. Weitere Arbeiten zeigen gute Ergebnisse zu monosegmentalen Segment-2-Transplantaten.¹²⁸⁻¹³⁴ Multiple Faktoren, wie ein zu geringer Platz im Abdomen des Empfängers, eine Größendiskrepanz im Gefäßkaliber, eine unzureichende portale Zirkulation und eine Störung der Gewebe-Oxygenierung können ursächlich für ein "Large-for-size"-Transplantat sein und zu einem abdominalen Kompartiment-Syndrom führen. Vor diesem Hintergrund stellt der Bauchdeckenverschlusses eine besondere Anforderung an den Transplantationschirurgen. Die Entscheidung zwischen einem definitiven und einem temporären Bauchwandverschluss mit wiederholten Eingriffen

für das Kind bis zum möglichen Ersatz der Bauchwand durch ein biologisches Netz, muss unter dem Gesichtspunkt der primären Leberfunktion, abdomineller Infektionen und vaskulären Komplikationen abgewogen und getroffen werden.¹³⁵⁻¹³⁸

1.7 Zielsetzung

In den folgenden Publikationen wurden bezugnehmend auf die oben angeführten Zusammenhänge folgende Fragestellungen systematisch untersucht:

1. Der Stellenwert der präoperativen Bildgebung für die chirurgische Strategie bei der portosystemischen Shunt-Chirurgie.
2. Die Machbarkeit der Lebertransplantation ohne Kältekonservierung
3. Die Assoziation zwischen der Rekurrenz des hepatozellulären Karzinoms nach Lebertransplantation mit Episoden akuter Abstoßung
4. Der Einfluss der Teil-Leber-Lebendspende auf die Lebensqualität des Spenders und Untersuchung postoperativer Ergebnisse
5. Der Stellenwert eines biologischen Netzes beim Bauchwandverschlusses in mehreren Etappen nach pädiatrischer Lebertransplantation bei Kleinkindern

2 Eigene Arbeiten

1.1. Portosystemische Shunt-Chirurgie in der Ära von TIPS: Bildgebungsbasierte Planung des chirurgischen Vorgehens.

Fehrenbach U*, **Gül-Klein S***, deSousa Mendes Miguel, Steffen I, Stern J, Geisel D, Puhl G, Denecke T. Portosystemic shunt surgery in the era of TIPS: imaging based planning of the surgical approach. *Abdom Radiol.* 2020 May;45:2726–2735. <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02599-z>.

Der folgende Text ist von der Erst-Autorin übersetzt und der Inhalt dem Abstract entsprechend.

„Hintergrund: Mit der Verbreitung von transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) hat die portosystemische Shuntchirurgie (PSSS) abgenommen und hinterlässt komplexere Patienten mit hohen Anforderungen an eine genaue präoperative Planung. Ziel war es, die Rolle der Bildgebung für die Vorhersage des am Besten geeigneten PSSS-Ansatzes zu evaluieren.

Material und Methoden: Vierundvierzig Patienten, die sich einer PSSS unterzogen (2002 bis 2013), wurden vor der Operation mittels kontrastverstärkter CT (n = 33) und/oder MRT (n = 15) untersucht. Die Bildgebung wurde unabhängig voneinander von zwei Beobachtern (O1 und O2) mit unterschiedlichem Erfahrungsgrad (O1 > O2) analysiert. Die Beobachter empfahlen für jeden Patienten zwei Shunttechniken (Gefäße und anastomotische Variante) und bewerteten diese nach ihrer Angemessenheit und Komplexität. Die Ergebnisse wurden mit dem tatsächlich durchgeführten Shuntverfahren und dessen Ergebnis verglichen.

Ergebnisse: Die ersten beiden Auswahlmöglichkeiten zusammengenommen entsprachen dem durchgeführten PSSS hinsichtlich Gefäßen in 88%/100% (CT/MRI, O1) und 76%/73% (O2); und Gefäße + Anastomose in 79%/73% (O1) und 67%/60% (O2). Die Vorhersage komplexer chirurgischer Eingriffe (Resektion interponierender Strukturen, zusätzliche Thrombektomie, Verwendung eines Kollateralgefäßes und Verwendung einer Transplantatinterposition) wurde in 87% bestätigt, was zu einer Sensitivität von 80% und einer Spezifität von 96% führte. Größere Shunt-Gefäßabstände waren mit Therapieversagen assoziiert ($p = 0,030$) und ein Gefäßabstand von ≥ 20 mm wurde als optimaler Cutoff identifiziert, bei dem eine Transplantatinterposition eingesetzt wurde. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen MRT und CT bei der Vorhersage der intraoperativen Entscheidungen ($p = 0,294$ bis $1,000$).
Schlussfolgerung: Präoperative Bildgebung und ein erfahrener Radiologe können Chirurgen bei PSSS leiten. CT und MRT liefern die notwendigen Informationen, um technisch machbare Varianten und komplizierende Faktoren zu identifizieren.“

Die portosystemische Shuntchirurgie kann eingeschränkte Leberfunktionen therapeutisch ausgleichen und stabilisieren, hingegen ist die Lebertransplantation die einzige kurative Therapie für fortgeschrittene Lebererkrankungen.

1.2. Die Technische Machbarkeit der Lebertransplantation ohne Kältekonservierung.

Gül S, Klein F, Puhl G, Neuhaus P.

Technical feasibility of liver transplantation without cold storage.

Langenbecks Arch Surg. 2014 Januar;399:127-133. <https://doi.org/10.1007/s00423-013-1150-x>.

Der folgende Text ist von der Erst-Autorin übersetzt und der Inhalt dem Abstract entsprechend.

„Hintergrund: Der Erfolg der Lebertransplantation (LT) geht mit einem zunehmenden Bedarf an Organen einher. Der vermehrte Einsatz von älteren Spendern und marginalen Organen mit Risikofaktoren wie Steatose hat zu einem neuerlichen Interesse geführt, das Ergebnis mit marginalen Organen zu verbessern. Wir berichten hiermit über eine neuartige Technik zur LT mit in situ Präparation und sofortiger Warm-Ischämie-Lebertransplantation (WI-LT). Ziel unserer Studie war es, die technische Machbarkeit zu demonstrieren und den Transplantationsverlauf zu berichten.

Methoden: Sechs Patienten unterzogen sich an unserer Einrichtung einer WI-LT. Hepatektomien während der Entnahme und LT wurden beide parallel von verschiedenen Operationsteams durchgeführt. Technische Faktoren und die postoperative Allograftfunktion wurden analysiert.

Ergebnisse: Alle sechs WI-LTs wurden ohne intraoperative Komplikationen mit einer mittleren Warm-Ischämie-Zeit (WIT) von 29,0 min durchgeführt. Kein Patient entwickelte eine primäre Nichtfunktion oder benötigte eine Retransplantation. Die mittleren Werte der Alanin-

Aminotransferase ($194,0 \pm 170,4$ U/l) und Aspartat-Aminotransferase ($316,3 \pm 222,1$ U/l) am ersten postoperativen Tag waren niedrig, was auf eine geringe Ischämie/Reperfusionsschädigung und eine ausgezeichnete Leberfunktion hinweist.

Schlussfolgerungen: Diese Ergebnisse zeigen, dass die WI-LT ein sicherer und technisch durchführbarer Ansatz für die LT mit möglicherweise reduzierter IRI und einer hervorragenden postoperativen Allotransplantatqualität ist. Die WI-LT kann daher bei einzelnen Patienten, insbesondere bei Spendern mit erweiterten Kriterien, in Betracht gezogen werden, um die postoperative Allotransplantat-Qualität eventuell zu verbessern.“

Mit der Lebertransplantation als WILT oder durch maschinelle Perfusion können die Transplantatqualität von Randorganen und die damit verbundenen erweiterten Spenderkriterien optimiert werden. Die Nachsorge nach erfolgreicher Lebertransplantation umfasst heterogene und komplexe medizinische Aspekte der Grunderkrankung des Empfängers.

1.3. Die Rezurrenz des hepatocellulären Carcinoms nach Lebertransplantation ist mit Episoden akuter Abstoßungen assoziiert.

Gül-Klein S, Kästner A, Haber PK, Krenzien F, Wabitsch S, Krannich A, Andreou A, Eurich D, Tacke F, Horst D, Pratschke P, Schmelzle M

Recurrence of Hepatocellular carcinoma after liver transplantation is associated with episodes of acute rejections.

J Hepatocell Carcinoma. 2021 Mar 18;8:133-143. <https://doi.org/10.2147/JHC.S292010>.

Der folgende Text ist von der Erst-Autorin übersetzt und der Inhalt dem Abstract entsprechend.

„Hintergrund: Der Einfluss von akuten Abstoßungen (AR) nach Lebertransplantation (LT) beim hepatocellulären Karzinom (HCC) auf das Überleben der Patienten ist unsicher. In dieser Studie soll untersucht werden, ob AR mit einem HCC-Rezidiv und dem Gesamtüberleben assoziiert sind.

Patienten und Methoden: Patienten, die sich zwischen 2001 und 2015 einer LT für HCC unterzogen, wurden retrospektiv hinsichtlich histopathologisch nachgewiesener AR in der medianen Zeit bis zum Rezidiv analysiert. Es wurde eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt, die Risikofaktoren für ein HCC-Rezidiv aufdeckte.

Ergebnisse: Von 252 analysierten Patienten rezidierte das HCC bei 47 Patienten mit einer medianen Zeit bis zum Rezidiv von 20 Monaten. Patienten mit AR (28,6%) hatten eine signifikant höhere Rezidivhäufigkeit im Vergleich zu Patienten ohne AR (13,0%, $p=0,002$). Die

multiple Cox-Regressionsanalyse identifizierte AR innerhalb von 20 Monaten als unabhängigen Risikofaktor für ein HCC-Rezidiv sowohl als dichotomisierte (HR=2,91, 95% CI:1,30-6,53; p=0,009) als auch als kontinuierliche Variable (HR=1,81, 95% CI:1,28-2,54; p=0,001). HCC-Rezidiv und AR waren mit höheren Graden der Leberfibrose ein Jahr nach LT assoziiert, im Vergleich zu Patienten ohne AR (p=0,019).

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse zeigen eine Assoziation von AR mit einem HCC-Rezidiv nach LT mit Implikationen für die Überwachungsintervalle in der Tumorüberwachung. Transplantatfibrose und Immunmechanismen sind möglicherweise miteinander verbunden und kausale Interaktionen sind weitere Untersuchungen wert.“

Die Technik der Teil-Leber-Lebendspende (TeLLT), reduziert die Wartelisten-Sterblichkeit und ermöglicht eine präzise Planbarkeit unter optimalen Transplantationsbedingungen mit einer sehr guten Organqualität sowie kurzen Ischämie-Zeiten. Diese Technik gebietet eine exakte medizinische Vorbereitung des Spenders zur Minimierung von Spenderkomplikationen. Die medizinische Nachsorge der Teil-Leber-Lebendspender kann die Untersuchung der Lebensqualität berücksichtigen.

Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation is Associated with Episodes of Acute Rejections

This article was published in the following Dove Press journal:
Journal of Hepatocellular Carcinoma

Safak Gül-Klein¹ 
Anika Kästner¹
Philipp Konstantin Haber¹
Felix Krenzien¹
Simon Wabitsch¹
Alexander Krannich²
Andreas Andreou³
Dennis Eurich¹
Frank Tacke⁴ 
David Horst⁵
Johann Pratschke¹
Moritz Schmelzle¹

¹Department of Surgery, Campus Charité Mitte, Campus Virchow-Klinikum, Charité—Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; ²Clinical Study Center, Clinical Trial Office, Charité—Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; ³Division of Acute Care Surgery, Department of Visceral Surgery and Medicine, Inselspital, Bern University Hospital, Bern, Switzerland; ⁴Department of Hepatology/Gastroenterology, Charité—Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; ⁵Institute of Pathology, Charité—Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Correspondence: Safak Gül-Klein
Department of Surgery, Campus Charité Mitte, Campus Virchow-Klinikum, Charité—Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, Berlin, 13353, Germany
Email safak.guel@charite.de

Purpose: The impact of acute rejection (AR) after liver transplantation (LT) for hepatocellular carcinoma (HCC) on patient outcome is uncertain. This aim of this study is to investigate whether AR is associated with HCC relapse and overall survival.

Patients and Methods: Patients undergoing LT for HCC between 2001 and 2015 were retrospectively analyzed with regard to histopathological proven AR within the median time until recurrence. Cox's regression analysis was conducted revealing risk factors for HCC recurrence.

Results: HCC recurred in 47 of 252 analyzed patients with a median time to recurrence of 20 months. Patients with AR (28.6%) had a significantly higher frequency of recurrence compared to patients without AR (13.0%, $p=0.002$). Multiple Cox regression analyses identified AR within 20 months to be an independent risk factor for HCC recurrence both as dichotomized (HR=2.91, 95%CI: 1.30–6.53; $p=0.009$) and as a continuous variable (HR=1.81, 95%CI: 1.28–2.54; $p=0.001$). HCC recurrence and AR were associated with higher grades of liver fibrosis one year after LT, when compared to patients without AR ($p=0.019$).

Conclusion: Our results demonstrate an association of AR with HCC recurrence after LT with implications for intervals of monitoring in tumor surveillance. Graft fibrosis and immune mechanisms are potentially related and causal interactions are worth further investigation.

Keywords: histology, protocol liver biopsy, graft fibrosis, immunological mechanisms, predictors of tumor relapse

Introduction

The World Health Organization (WHO) reported hepatocellular carcinoma (HCC) to be the sixth most commonly diagnosed cancer and the fourth leading cause of cancer deaths worldwide in 2018.¹ Potentially curative treatment strategies for HCC include liver transplantation (LT), liver resection (LR) and ablation. Among these options, LT is considered as first-line option for patients fulfilling benchmark criteria, especially for patients, in unsuitable condition for LR.² Excellent long-term outcomes are achieved in selected HCC patients by LT as well as by LR with five-year survival rates between 60% and 70%.^{3–7} However, recurrent disease remains an persisting problem after LT with rates ranging from 9% to 16%.^{8,9} A first peak of intrahepatic recurrence—considered to be due to metastatic spread—is typically seen within the first 24 months after LR, whereas a second peak is postulated to be associated with de novo tumors in fibrotic grafts.¹⁰


submit your manuscript | www.dovepress.com

DovePress    

<http://doi.org/10.2147/JHC.S292010>

Journal of Hepatocellular Carcinoma 2021:8 133–143

133

 © 2021 Gül-Klein et al. This work is published and licensed by Dove Medical Press Limited. The full terms of this license are available at <https://www.dovepress.com/terms.php> and incorporate the Creative Commons Attribution – Non Commercial (unported, v3.0) License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>). By accessing this work you hereby accept the Terms. Non-commercial uses of the work are permitted without any further permission from Dove Medical Press Limited, provided the work is properly attributed. For permission for commercial use of this work, please see paragraphs 4.2 and 5 of our Terms (<https://www.dovepress.com/terms.php>).

Several oncological predictors for HCC recurrence are well known, eg vascular invasion, degree of differentiation, tumor size, number of nodules and satellites.^{8,11–15} During the past years different studies suggested some non-oncological risk factors in association with HCC recurrence, such as age, prolonged cold ischemia time (CIT; >10 h) and warm ischemia time (WIT; >50 min) as well as blood transfusion.^{16–21} Of note, biomarkers seem to play a key role in liver inflammation and ultimately tumor recurrence, such as being able to predict outcomes after LT.²² Particularly the neutrophil lymphocyte ratio (NLR) measured in the peripheral blood was found to be of importance in predicting outcome in several malignancies, including HCC. Several studies found that preoperative elevated NLR is associated with high risk of recurrence and death in patients with HCC undergoing LT.^{8,23–25}

The incidence of acute rejection (AR) varies from 10% to 64% and its implications on patient outcomes after LT remains controversial.^{26–30} Toso et al stated that a history of AR is associated with a better postrecurrence survival after LT possibly linked to anticancer immunity.³⁰ In contrast, other authors reported significantly increased risk of graft failure, mortality, and graft failure-related death regardless of primary liver disease but in association with AR.²⁹ There is increasing evidence for the importance of immune responses in HCC; however, potential implications of AR on tumor recurrence after LT remain uncertain. Consequently, the aim of this study was to investigate associations between episodes of AR and HCC recurrence after LT.

Patients and Methods

Study Population

We analyzed all patients undergoing LT for HCC at the Department of Surgery, Campus Virchow-Klinikum, Charité—Universitätsmedizin Berlin between February 2001 and September 2015. Exclusion criteria were living donor LT (n=16), need for re-LT (n=22) or death within the median time to recurrence (20 months, n=38) and lost to follow-up (n=2).

The study focused on biopsy-proven AR after LT as potential risk factor for HCC recurrence. For this purpose, all liver biopsies were analyzed including routinely performed per protocol biopsies after LT as well as non-routinely performed biopsies for suspected AR. Episodes of AR occurring within the median time until HCC

recurrence (20 months) were considered. HCC recurrence was defined as any tumor burden independent of the site, eg hepatic recurrence or distant metastases. Charité Local Ethics Committee approved data analysis (EA2/150/13). Medical records were reviewed based on the ethics vote of the IRB without an additional consent from the patients studied. First, all patients signed their informed consent to review their medical records at the time of liver transplantation. However, the retrospective study design was also causally related to this as a period of more than 13 years was studied, during which patients died. The privacy of all patients studied was kept confidential by anonymizing the data and following the Declaration of Helsinki. The owners of the data set are the authors of the study and they have collected the data through a retrospective evaluation. All organs were donated voluntarily with written informed consent and this was conducted in accordance with the Declaration of Istanbul.

Data Collection

Preoperative demographic characteristics and clinical variables included recipient and donor age at time of LT, recipient sex, body mass index (BMI) (in kg/m²), etiology of chronic liver disease, laboratory studies (alpha-fetoprotein (AFP) ≤200 µg/L vs >200 µg/L, NLR ≤4 vs >4, waiting time for LT ≤120 days vs >120 days, model of end-stage liver disease (MELD) score, beyond MILAN criteria (yes vs no) and bridging therapies to LT including LR, radiofrequency ablation (RFA) or transcatheter arterial chemoembolization (TACE) (yes vs no). Analyzed perioperative risk factors were CIT (>10 h) and WIT (>50 min). Oncological factors evaluated in the study were tumor size (>5 cm), >3 tumor nodules, bilobar HCC, T >2, vascular invasion and poor differentiation (G >2) in the explanted recipient liver (according to TNM classification at time of LT).

For patients undergoing LT with hepatitis C virus (HCV) viremia at time of transplant, duration of viremia after transplantation, type of HCV treatment (interferon, IFN; ribavirin, RBV; direct acting antiviral drugs, DAA) received post-LT and incidence of HCV recurrence were documented.

Immunosuppression

Standard immunosuppression (IS) regimens in our patient cohort consisted of calcineurin inhibitor (CNI)-based IS (FK506 rather than cyclosporine A; CyA) and low-dose steroid usage, with adjustments on an individual basis. Steroids were routinely tapered and stopped within three

months after LT. Combination with antimetabolites as mycophenolate mofetil (MMF) were indicated on an individual basis, eg due to reduced renal function.

Baseline IS was reported in case of continuous application of at least three months in the first year after LT (median of values collected at 1, 3, 6, 9 and 12 months). In addition, usage of mammalian target of rapamycin inhibitors (mTORi—sirolimus, everolimus) was reported before diagnosis of recurrent disease or until last available follow-up (in the no recurrence group).

Post-LT Aftercare

The standardized performed aftercare included per protocol liver biopsies, laboratory AFP level measurement and sonographic examination of liver parenchyma in regard to steatosis, fibrosis and suspicious lesions after six months, 1, 3, 5, 7, 10, and 13 years post-LT. In case of suspected HCC recurrence, CT and/or MRI was performed. Recurrent disease was confirmed by radiological imaging in combination with elevated AFP levels or histopathological confirmation either by biopsy or partial resection.

Histopathology

Expert pathologists routinely analyzed liver biopsies. Paraffin-embedded liver biopsies were stained with H&E, Masson-Goldner, iron and periodic-Schiff reagent. Histopathologic evaluation of liver tissue focused on signs of AR, as well as the presence and grading of fibrosis, median inflammation grades (hepatitis), steatosis, and cholangitis. Fibrosis was staged using a scale by Desmet et al (0: absent, 1: mild without septa, 2: moderate with few septa, 3: numerous septa without cirrhosis and 4: cirrhosis).³¹ Inflammation grades were assessed according to the classification by Desmet et al (0: none, 1: minimal, 2: mild, 3: moderate and 4: severe).³¹

Diagnosis and Therapy of AR

All ARs were histopathologically proven. No humoral rejections were included in this study. Common indications for non-protocol liver biopsy were elevated liver enzymes, cholestasis or liver dysfunction. The grading of severity of AR was classified according to Banff criteria and stratified as mild (score <5), moderate (5–6), and severe (7–9).^{32,33} According to histologically proven AR and clinical findings, treatment was initiated. Intravenous application of steroids represented the standard treatment of AR (methylprednisolone of 500 mg over

three days). Moreover, dosage of CyA or FK506 was increased or MMF was added on an individual basis.

Statistical Analysis

For univariate analysis, continuous variables were reported as median (range), and categorical data as counts and percentages. Comparison of categorical data was performed, by using Pearson's chi-squared test or Fisher's exact test. Mann-Whitney *U*-test or Student's *t* test were used for continuous variables. OS and HCC recurrence rates were calculated by using Kaplan-Meier survival analysis with the log rank test for between-group comparison. Time until tumor recurrence was defined as the date of LT until tumor recurrence and censored at date of last available follow-up or death from nontumor-related causes. A sub-analysis was used to identify differences between patients with and without recurrent disease in regard to occurrence of AR. Therefore patients were divided into AR and no AR groups and again divided into HCC recurrence and no HCC recurrence. In addition, patients with HCC recurrence were separated into early (within 24 months) and late recurrence (>24 months) and compared within these groups. A subgroup analysis for HCV patients only was performed (see [Supplemental Table 1](#)).

To evaluate the association between potential risk factors for HCC recurrence, we conducted a multiple Cox proportional hazard regression with variables that were significant on the univariate analysis ($p < 0.05$). Cox proportional regression analysis was used to develop a multiple model adjusting for the combined effects of pretransplant AFP >200 $\mu\text{g/L}$ (yes vs no), preoperative NLR >4 (yes vs no), beyond MILAN (yes vs no), bilobar HCC expression (yes vs no), T grade >2 (yes vs no), grading >2 (yes vs no), and AR after LT (yes vs no) (model 1) or frequency of AR within 20 months (model 2). HRs were presented with 95%CI.

The statistical significance was set at p -value <0.05. All statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics version 22.

Results

Of 330 patients undergoing LT for HCC, 252 patients fulfilled the defined criteria and were subsequently analyzed ([Figure 1](#)). The main underlying etiology for chronic liver disease was alcoholic liver disease ($n=107$, 42.5%), followed by chronic HCV ($n=83$, 32.9%). During a mean follow-up time of 94.5 ± 47.5 months, 47 patients (18.7%) developed

recurrent disease. Of those one, two, three, and five-year recurrence rates were 21.3% (n=10), 57.4% (n=27), 70.2% (n=33), and 83.0% (n=39), respectively, with a median time until recurrence of 20 months (range: 5–108). Eight patients (17.0%) developed HCC recurrence in the liver graft, 16 patients (34.0%) had extrahepatic metastases and 23 patients (48.9%) had intra- and extrahepatic recurrence.

Histopathological proven AR occurred in 91 patients (36.1%) within the first 20 months after LT. The frequency of disease recurrence was significantly higher in patients with AR (28.6%) compared to patients without AR (13.0%, $p=0.002$). AR episodes within the first 20 months were more frequent in patients with HCC recurrence, when compared to patients without HCC recurrence ($p=0.001$, Figure 1). Furthermore, there was a tendency toward more frequent ARs within the first 30 days after LT in the HCC recurrence group ($p=0.137$, Figure 1). Of patients with AR, those with recurrent disease revealed significantly more episodes of AR ($p=0.014$) and were characterized by significantly higher grades of fibrosis one year after LT when compared to patients without recurrence ($p=0.019$). When comparing patients with and without AR, CIT >10 h were less frequent, whereas hepatitis was more frequent in patients with AR (Table 1).

With regard to immunosuppression, there was no difference between the percentage of FK506 and CyA baseline usage (FK506: AR, n=85, 93.4%; no AR, n=150, 93.2%;

$p=0.942$; CyA: AR, n=5, 5.5%; no AR, n=10, 6.2%, $p=0.817$) or between FK506 trough levels in patients with and without rejection (AR: 7.0, 1.3–12.3; no AR: 7.1, 1.0–13.5; $p=0.711$). Furthermore, there were no correlations between FK506 level and number of rejections (Spearman, $r=-0.39$; $p=0.546$). Correspondingly, no difference between percentage of FK506 usage on the one hand and recurrence on the other hand was found (no HCC recurrence, n=190, 92.7%; HCC recurrence, n=45, 95.7%, $p=0.450$). Usage of mTORi before HCC recurrence was also comparable between all groups (sirolimus: AR, n=18, 19.8%; no AR, n=28, 17.4%, $p=0.637$; everolimus: AR, n=5, 5.5%; no AR, n=13, 8.1%, $p=0.445$). Patients with recurrent disease received in 61.5% steroid bolus for first AR and patients without HCC recurrence in 61.9% of the cases ($p=0.397$). Only MMF was administered slightly more frequently in the group with rejections as opposed to the group without rejections (AR, n=55, 60.4%; no AR, n=65, 40.4%, $p=0.002$). Clinical and oncological features as well as histopathologic biopsy parameters are shown in Table 1 and therapy regimens for patients with AR are listed in Table 2.

When comparing patients with early and late recurrent disease no significant differences with regard to preoperative and postoperative course as well as histopathologic features were found (Table 3). There was a tendency toward higher preoperative AFP levels in early HCC recurrence patients ($p=0.067$), whereas late recurrence

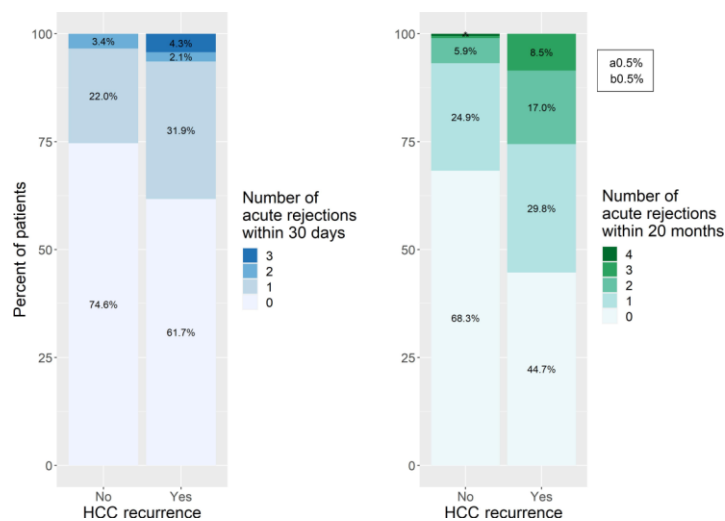


Figure 1 Frequency of acute rejections (AR) within 30 days and 20 months after OLT compared between no HCC recurrence and HCC recurrence groups. **Notes:** ^a0.5% of patients had three episodes of acute rejections within 20 months. ^b0.5% of patients had four episodes of acute rejections within 20 months.

Table 1 Patient Characteristics and Perioperative Outcomes Compared Between Patients with Acute Rejection (AR) and without AR (No AR) Within 20 Months

	AR (n=91)			No AR (n=161)			*p-value
	HCC Recurrence (n=26)	No HCC Recurrence (n=65)	p-value	HCC Recurrence (n=21)	No HCC Recurrence (n=140)	p-value	
Gender (male:female)	22:4	51:14	0.506	20:1	108:32	0.055	0.892
Recipient age (in years)	60 (33–72)	56 (21–70)	0.171	59 (45–70)	58.5 (40–70)	0.876	0.277
Donor age (in years)	55 (12–84)	59 (8–91)	0.527	57 (22–78)	55 (19–84)	0.853	0.589
Alcohol	12 (46.2)	29 (44.6)		12 (57.1)	54 (38.6)		
HCV	9 (34.6)	22 (33.8)		4 (19.0)	48 (34.3)		
HBV	2 (7.7)	4 (6.2)		1 (4.8)	19 (13.6)		
Other	3 (11.5)	10 (15.3)		4 (19.2)	19 (13.6)		
AFP >200 µg/L	6 (26.1)	9 (14.3)	0.202	6 (28.6)	11 (8.3)	0.006^a	0.168
Time to transplant >120 days	11 (42.3)	35 (56.5)	0.226	8 (38.1)	69 (50.4)	0.295	0.595
Pretransplant MELD	11 (6–21)	11 (6–36)	0.654	14 (7–32)	11 (1–40)	0.174	0.112
Preoperative treatment	20 (76.9)	42 (64.6)	0.255	10 (47.6)	79 (56.8)	0.428	0.052
Mortality (%)	24 (92.3)	17 (26.2)	<0.001^a	20 (95.2)	45 (32.1)	<0.001^a	0.470
OS (months)	39 (20–165)	98 (34–212)	<0.001^a	48 (20–157)	104 (21–219)	<0.001^a	0.210
Time until recurrence (months)	20 (5–120)	–		24 (8–99)	–		0.840
NLR >4	6 (37.5)	12 (24.0)	0.291	10 (66.7)	26 (26.5)	0.002^a	0.519
NLR >5	3 (18.8)	5 (10.0)	0.351	7 (46.7)	17 (17.3)	0.010^a	0.125
CIT (min)	552 (120–1118)	518 (147–846)	0.215	569 (18–1119)	572 (77–1274)	0.333	0.186
CIT >10 h	10 (38.5)	15 (23.1)	0.137	10 (47.6)	54 (39.1)	0.460	0.042^a
WIT (min)	42 (31–65)	45 (16–80)	0.663	47 (35–70)	46 (18–115)	0.528	0.056
WIT >50 min	4 (20.0)	10 (19.2)	0.941	5 (29.4)	35 (31.3)	0.879	0.076
T3/T4 stage	7 (26.9)	5 (7.8)	0.016^a	11 (52.4)	14 (10.1)	<0.001^a	0.610
HCC bilobar	13 (50.0)	14 (21.5)	0.007^a	9 (42.9)	33 (23.7)	0.063	0.560
Poor differentiation (G >2)	9 (36.0)	6 (11.1)	0.009^a	8 (38.1)	18 (14.9)	0.011^a	0.901
Vascular invasion	8 (34.8)	9 (16.4)	0.072	11 (55.0)	18 (14.9)	<0.001^a	0.831
Within MILAN	11 (42.3)	44 (67.7)	0.025^a	4 (19.0)	94 (68.6)	<0.001^a	0.804
Number of AR within 20 months	1 (1–3)	1 (1–4)	0.014^a	–	–	–	
Extrahepatic recurrence	11 (42.3)			5 (23.8)			
Intrahepatic recurrence	0 (0.0)			8 (38.1)			0.002^a
Both extra- and intrahepatic recurrence	15 (57.5)			8 (38.1)			
Biopsy after 1 year							
Fibrosis	17 (89.5)	36 (80.0)	0.359	12 (92.3)	80 (77.7)	0.220	0.570
Stage, median	2 (0–3)	1 (0–3)	0.019^a	1 (0–2)	1 (0–3)	0.518	0.105
Steatosis	13 (72.2)	40 (80.0)	0.495	8 (57.1)	74 (66.7)	0.480	0.074
-ln %	20 (0–80)	12.5 (0–80)	0.931	25 (0–50)	10 (0–90)	0.601	0.505
Hepatitis	16 (88.9)	39 (78.0)	0.314	9 (64.3)	75 (67.0)	0.841	0.036^a
Grade, median	1 (0–3)	1 (0–3)	0.158	1 (0–1)	1 (0–4)	0.425	0.010^a

Notes: ^aSignificant results. *p-value comparing HCC recurrence with AR and HCC recurrence without AR.

Abbreviations: AR, acute rejection; HCC, hepatocellular carcinoma; AFP, alpha-fetoprotein; MELD, model for end-stage liver disease; OS, overall survival; NLR, neutrophil lymphocyte ratio; CIT, cold ischemia time; WIT, warm ischemia time.

Table 2 Therapy of First AR Compared Between HCC Recurrence and No HCC Recurrence

	AR (n=91)		p-value
	HCC Recurrence n=26n (%)	No HCC Recurrence n=65n (%)	
Banff Score			
Mild (score <5)	22 (84.6)	50 (76.9)	0.563
Moderate (score 5–6)	4 (15.4)	13 (20.0)	
Severe (Score 7–9)	0 (0.0)	2 (3.1)	
Therapy of first AR			
Methylprednisolone	16 (61.5)	39 (61.9)	0.397
Elevation of immunosuppression	7 (26.9)	10 (15.9)	
Additional immunosuppression	3 (11.5)	5 (7.9)	
Methylprednisolone and immunosuppression changes	0 (0.0)	4 (6.3)	
Other medication	0 (0.0)	1 (1.6)	
None	0 (0.0)	4 (6.3)	

Abbreviations: AR, acute rejection; HCC, hepatocellular carcinoma.

tended toward prolonged cold ischemia times ($p=0.078$). Out of 47 patients with recurrent disease 33 (70.2%) were histologically proven, whereas 14 cases were radiologically confirmed in combination with elevated AFP levels with a median of 7063 $\mu\text{g/L}$.

Risk Factor Analysis for HCC Recurrence

In univariate analysis, AFP >200 $\mu\text{g/L}$, NLR >4, HCC beyond MILAN, tumor size >5 cm and >3 nodules, bilobar HCC, poor differentiation (G >2), T3 and T4 stage and vascular invasion were associated with tumor recurrence (Table 4). AR within the first 20 months after LT were associated with recurrent disease as a continuous variable (HR=1.78, 95%CI: 1.35–2.35, $p<0.001$) as well as a dichotomized variable (HR=2.39, 95%CI: 1.34–4.25, $p=0.003$). Therefore, two Cox regression models were established: model 1 with AR as a dichotomized variable (yes vs no) and model 2 with AR as a continuous variable (number of AR events) (Table 4).

Statistically significant risk factors on univariate analysis were considered in multiple Cox analyses. Instead of taking tumor size, number, and vascularisation into account, the T stage was used.

AR within 20 months as a dichotomized variable (HR=2.91, 95%CI: 1.30–6.53, $p=0.009$) and as a continuous variable (HR=1.81, 95%CI: 1.28–2.54, $p=0.001$) were found to be statistically significant predictors for HCC-recurrence after LT. Other factors associated with HCC recurrence were baseline NLR >4, T3 or T4 stage of the tumor and bilobar HCC.

Discussion

Herein we report on the association between histopathological proven AR and HCC recurrence after LT for HCC. We showed that the occurrence of AR within the first 20 months after LT is an independent risk factor for HCC recurrence. While reported incidence rates of AR after LT vary, the 36.1% incidence we observed is generally in accordance with other studies.^{26–28,34} It has been described that younger recipient age, lack of renal impairment, higher aspartate aminotransferase (AST) levels, fewer human leukocyte antibody (HLA)-DR matches, longer cold ischemia times, and older donors were independently associated with an increased incidence of AR.²⁷ Other reports on AR after LT discuss biliary complications as a potential cause and summarize that most ARs respond to bolus corticosteroid therapy.²⁸ Our study revealed that overall mortality and survival regardless of the occurrence of AR was comparable in patients without recurrent disease.²⁹

We hypothesize that the interplay of three key factors eventually determines the relationship between AR and tumor recurrence:

First, associations between immunosuppression and the risk of tumor recurrence after LT for HCC have been demonstrated previously.³⁵ In our study cohort baseline FK506 usage during the first year post-LT was comparable between patients with and without HCC recurrence. This point is important because one could have imagined that associated number of rejections had more to do with the tailored immunosuppressive games in HCC patients at high oncological risk than with HCC recurrence itself. Of note, there were no correlations between FK506 level and number of rejections, respectively. MMF was indeed administered slightly more frequently in the group with rejections as opposed to the group without rejections, however, the clinical relevance is considered low in relation to the available literature.^{36,37} With regard to the use of mTORi before HCC recurrence, also no differences were found between both groups. This is important to

Table 3 Patient Characteristics and Perioperative Outcomes Compared Between Patients with Early HCC Recurrence and Late HCC Recurrence

	Early HCC Recurrence n=27n (%)	Late HCC Recurrence n=20n (%)	p-value
Gender (male:female)	25:2	17:3	0.404
Recipient age (in years)	60 (33–72)	59 (51–70)	0.575
Donor age (in years)	53 (12–84)	58 (24–78)	0.505
Alcohol	14 (51.9)	10 (50.0)	
HCV	6 (22.2)	7 (35.0)	
HBV	3 (11.1)	0 (0.0)	
Other	4 (14.8)	3 (15.0)	
AFP >200 µg/L	10 (37.0)	2 (11.8)	0.067
Time to transplant >120 days	11 (40.7)	8 (40.0)	0.959
Pretransplant MELD	10 (6–32)	12.5 (7–23)	0.358
Preoperative treatment	19 (70.4)	11 (55.0)	0.278
Mortality (%)	27 (100.0)	17 (85.0)	0.070
OS (months)	31 (20–82)	76 (28–165)	<0.001 ^a
NLR >4	9 (52.9)	7 (50.0)	0.870
CIT (min)	550 (18–1020)	712 (340–1119)	0.078
CIT >10 h	9 (33.3)	11 (55.0)	0.137
WIT (min)	45 (31–65)	47 (35–70)	0.191
WIT >50 min	4 (18.2)	5 (33.3)	0.292
T3/T4 stage	11 (40.7)	7 (35.0)	0.689
HCC bilobar	15 (55.6)	7 (35.0)	0.163
Poor differentiation (G >2)	9 (33.3)	8 (42.1)	0.544
Vascular invasion	12 (44.4)	7 (43.8)	0.965
Within MILAN	9 (33.3)	6 (30.0)	0.808
Acute rejection (Yes)	16 (59.3)	10 (50.0)	0.528
Extrahepatic recurrence	7 (25.9)	9 (45.0)	0.248
Intrahepatic recurrence	4 (14.8)	4 (20.0)	
Both extra- and intrahepatic recurrence	16 (59.3)	7 (35.0)	
Number of AR within 20 months	1 (0–3)	0.5 (0–3)	0.680

Note: ^aSignificant results.

Abbreviations: HCC, hepatocellular carcinoma; AFP, alpha-fetoprotein; MELD, model for end-stage liver disease; OS, overall survival; NLR, neutrophil lymphocyte ratio; CIT, cold ischemia time; WIT, warm ischemia time.

emphasize, as it excludes a bias of antiproliferative immunosuppression on tumor recurrence.

Lai et al recently reported for the first time on the association between higher overall incidence of HCC recurrence and treatment of AR with steroid boluses.³⁸ They hypothesized that the usage of steroid boluses to manage AR and exposure to longstanding immunosuppression after AR treatment promotes HCC recurrence.³⁸ Based on our descriptive data, we cannot confirm or exclude causal links of steroid pulse therapy in episodes of AR and the risk of tumor recurrence. Interestingly, 65% of their matched control group consisted of patients without occurrence of AR.³⁸ Therefore, their hypothesis is not controversial to our assumption that AR itself as inflammatory immune response could be triggering oncogenesis. Nonetheless, our findings seem to elucidate possible links

between modulating immune responses and HCC recurrence after LT. Furthermore, Decaens et al found histologically proven acute rejections to be associated with significantly worsened five-year HCC recurrence-free survival after LT.³⁹

Second, AR might trigger the development of fibrosis in grafts through sustained sterile inflammation.⁴⁰ In pediatric patients an association between antibody-mediated AR and progress of graft fibrosis leading to liver graft damage after LT was reported.^{41,42} Furthermore, development and severity grade of liver fibrosis after LT is discussed as a potential predictor for death and graft loss in recipients.⁴³ The chronically inflamed environment may promote carcinogenesis and may contribute to the increased frequency of tumor recurrence. This is supported by the papers suggesting

Table 4 Model 1 (AR as a Dichotomized Variable) and Model 2 (AR as a Continuous Variable): Analysis of Risk Factors for HCC Recurrence After OLT

	Univariate		Multivariable (Model 1)		Multivariable (Model 2)	
	HR (95%CI)	p-value	HR (95%CI)	p-value	HR (95%CI)	p-value
Recipient age	1.023 (0.982–1.066)	0.278				
Donor age	0.998 (0.981–1.016)	0.833				
Male recipient	0.447 (0.177–1.129)	0.088				
Recipient BMI	0.997 (0.935–1.062)	0.915				
Time to transplant >120 days	0.638 (0.356–1.144)	0.131				
Previous hepatic resection	0.504 (0.212–1.200)	0.122				
Previous RFA	0.706 (0.300–1.663)	0.426				
Previous TACE	0.849 (0.476–1.515)	0.579				
AFP >200 µg/L	3.007 (1.547–5.845)	0.001^a	1.667 (0.587–4.737)	0.338	1.543 (0.520–4.579)	0.435
NLR >4	2.695 (1.331–5.454)	0.006^a	3.735 (1.754–7.954)	0.001^a	3.765 (1.757–8.069)	0.001^a
CIT >10 h	1.349 (0.757–2.406)	0.310				
WIT >50 min	0.708 (0.409–1.836)	0.708				
Beyond MILAN	3.982 (2.155–7.357)	<0.001^a	1.357 (0.531–3.468)	0.523	1.178 (0.458–3.032)	0.734
Tumor size >5 cm	4.206 (2.322–7.619)	<0.001^a				
>3 tumor nodules	2.153 (1.114–4.161)	0.022^a				
Bilobar	2.695 (1.519–4.782)	0.001^a	2.527 (1.194–5.346)	0.015^a	2.761 (1.305–5.840)	0.008^a
T3/T4	4.690 (2.599–8.463)	<0.001^a	10.025 (4.121–24.388)	<0.001^a	9.181 (3.892–21.654)	<0.001^a
Vascular invasion	3.492 (1.911–6.381)	<0.001^a				
Poor differentiation (G >2)	2.928 (1.607–5.335)	<0.001^a	1.750 (0.747–4.101)	0.197	1.897 (0.816–4.408)	0.137
AR (Yes)	2.389 (1.344–4.249)	0.003^a	2.913 (1.299–6.532)	0.009^a		
Number of AR within 20 months	1.780 (1.348–2.350)	<0.001^a			1.805 (1.282–2.542)	0.001^a

Note: ^aSignificant results.

Abbreviations: BMI, body mass index; RFA, radiofrequency ablation; TACE, transarterial chemoembolization; AFP, alpha-fetoprotein; NLR, neutrophil lymphocyte ratio; CIT, cold ischemia time; WIT, warm ischemia time; AR, acute rejection.

a subclass of HCC tumors is linked to markers of immune invasion.⁴⁴ Furthermore, liver fibrosis might be a factor not only associated with late, but also early phase recurrence after curative liver treatment.¹⁰ Until today no reports on the correlation of AR related inflammation as potential stimulus for fibrosis and furthermore to HCC recurrence were found.

Third, our results suggest a potential immunological role of frequent AR on HCC recurrence. As Li et al already discussed, the inflammatory microenvironment may play critical roles on orchestrating cancer cells together with immune cells to facilitate tumor recurrence post-LT.²³ Interestingly, Motomura et al reported preoperative higher IL17 levels to be significantly associated with higher NLR, leading to shorter recurrence free survival, whereas IL17 also seems to be associated with the prediction of AR after LT.^{23,45} Moreover, high expression of IL17 was identified to enhance the proliferation in HBV-related HCC.^{46,47} In order to develop new markers for early phase liver graft injury leading to late phase tumor recurrence, we are in need of an

improved understanding of the interplay between liver ischemia and inflammatory markers (eg IL17). In this regard, the role of immunoregulatory cells should be taken under focus.⁴⁸ Of note, in patients with AR, hepatitis was found more frequently one year after LT, possibly contributing to development of fibrosis and recurrent disease.

As described widely in literature, patients with HCV need to be taken under special focus, since first IFN therapy can lead to more frequent episodes of AR and second, distinction between AR and HCV recurrence might be crucial.⁴⁹ Therefore, we conducted a sub-analysis for this cohort, identifying no differences in regard to HCV viremia at the time of LT, HCV viremia duration post-LT, HCV recurrence and therapy of HCV (data not shown).

Our patient cohort was homogeneous, with a minimum length of follow-up of 20 months, with a sufficient observation time and regular post-LT check-ups. However, the results cannot be fully interpreted without considering specific limitations. The exclusion of patients who died before 20 months may potentially create a selection bias.

Nevertheless, as shown in our supplemental analysis, no differences were noticed regarding the main hypothesis, that AR is associated with HCC recurrence. Of note, the study period of over 14 years at a single center must be reported as limitation. Therefore, in the long-term, results should be verified in a prospective study to mitigate the biases associated with a single center retrospective design. Nevertheless, serious consideration should be placed on the presence and frequency of AR within the first 20 months after LT as an early clinical marker for HCC recurrence. Therefore, those patients should be taken under special surveillance with the question of HCC recurrence.

Conclusion

The occurrence and frequency of episodes of AR within 20 months after LT is associated with HCC recurrence. Our results have implications for monitoring and tumor surveillance after LT. Although we cannot prove causal links to graft fibrosis and immunological mechanisms, hypothesized interactions are worth further investigation.

Acknowledgments

We gratefully thank for the raw data from Michael Hippler-Benscheidt and Yinan Wu and Robert Röhle for the statistical support from Clinical Trial Office of the Charité—Universitätsmedizin Berlin. We acknowledge support from the German Research Foundation (DFG) and the Open Access Publication Fund of Charité—Universitätsmedizin Berlin for open access publication costs.

Authorship

All authors made a significant contribution to the work reported, whether that is in the conception, study design, execution, acquisition of data, analysis and interpretation, or in all these areas; took part in drafting, revising or critically reviewing the article; gave final approval of the version to be published; have agreed on the journal to which the article has been submitted; and agree to be accountable for all aspects of the work. All authors have approved the final article.

Funding

The authors received no funding for this analysis; (they received funding for open access publication costs only).

Disclosure

Dr Moritz Schmelzle reports personal fees from Merck Serono and financial support of scientific meetings and OR courses from Bayer AG, ERBE Elektromedizin, Amgen Inc., Johnson & Johnson, Takeda Pharm., Olympus K.K., Medtronic GmbH, and Intuitive Surg. Inc., outside the submitted work. The authors report no other potential conflicts of interest in this work.

References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. doi:10.3322/caac.21492
2. European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56(4):908–943.
3. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2012;379(9822):1245–1255. doi:10.1016/S0140-6736(11)61347-0
4. Pinna AD, Yang T, Mazzaferro V, et al. Liver transplantation and hepatic resection can achieve cure for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2018;268(5):868–875. doi:10.1097/SLA.0000000000002889
5. Krenzien F, Schmelzle M, Struecker B, et al. Liver transplantation and liver resection for cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma: comparison of long-term survivals. *J Gastrointest Surg.* 2018;22(5):840–848. doi:10.1007/s11605-018-3690-4
6. Benzing C, Krezdorn N, Hinz A, et al. Mental status in patients before and after liver transplantation. *Ann Transplant.* 2015;20:683–693. doi:10.12659/AOT.894916
7. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2003;362(9399):1907–1917. doi:10.1016/S0140-6736(03)14964-1
8. Halazun KJ, Najjar M, Abdelmessih RM, et al. Recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a new moral to the story. *Ann Surg.* 2017;265(3):557–564. doi:10.1097/SLA.0000000000001966
9. Bina Possatto M, de Ataíde EC, Fazzio Escanhoela CA, et al. Factors related to hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation—a Brazilian multicenter study. *Transplant Proc.* 2017;49(4):863–866. doi:10.1016/j.transproceed.2017.01.055
10. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol.* 2003;38(2):200–207. doi:10.1016/S0168-8278(02)00360-4
11. Del Pozo EP, Bellido CB, Matin MS, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: analysis of risk factors. *Transplant Proc.* 2016;48(9):2990–2993. doi:10.1016/j.transproceed.2016.09.020
12. Andreou A, Bahra M, Schmelzle M, et al. Predictive factors for extrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation. *Clin Transplant.* 2016;30(7):819–827. doi:10.1111/ctr.12755
13. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2005;25(02):181–200. doi:10.1055/s-2005-871198
14. Mehta N, Heimbach J, Harnois DM, et al. Validation of a Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant (RETREAT) score for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplant. *JAMA Oncol.* 2017;3(4):493. doi:10.1001/jamaoncol.2016.5116
15. Guerrini GP, Pinelli D, Di Benedetto F, et al. Predictive value of nodule size and differentiation in HCC recurrence after liver transplantation. *Surg Oncol.* 2016;25(4):419–428. doi:10.1016/j.suronc.2015.09.003

16. Nagai S, Yoshida A, Facciuto M, et al. Ischemia time impacts recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Hepatology*. 2015;61(3):895–904. doi:10.1002/hep.27358
17. Seehofer D, Öllinger R, Denecke T, et al. Blood transfusions and tumor biopsy may increase HCC recurrence rates after liver transplantation. *J Transplant*. 2017;2017:1–9. doi:10.1155/2017/9731095
18. Montano-Loza AJ, Mazurak VC, Ebadi M, et al. Visceral adiposity increases risk for hepatocellular carcinoma in male patients with cirrhosis and recurrence after liver transplant: Montano-Loza, Mazurak. *Hepatology*. 2018;67(3):914–923. doi:10.1002/hep.29578
19. Liu B, Teng F, Fu H, et al. Excessive intraoperative blood loss independently predicts recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *BMC Gastroenterol*. 2015;15(1). doi:10.1186/s12876-015-0364-5.
20. Samoylova ML, Dodge JL, Yao FY, Roberts JP. Time to transplantation as a predictor of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: waiting time is associated with HCC recurrence after LT. *Liver Transpl*. 2014;20(8):937–944. doi:10.1002/lt.23902
21. Wiltberger G, Wu Y, Lange U, et al. Protective effects of coffee consumption following liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: XXXX. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(6):779–788. doi:10.1111/apt.15089
22. Amado V, Rodríguez-Perálvarez M, Ferrin G, De la Mata M. Selecting patients with hepatocellular carcinoma for liver transplantation: incorporating tumor biology criteria. *J Hepatocellular Carcinoma*. 2018;6:1–10. doi:10.2147/JHC.S174549
23. Motomura T, Shirabe K, Mano Y, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio reflects hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation via inflammatory microenvironment. *J Hepatol*. 2013;58(1):58–64. doi:10.1016/j.jhep.2012.08.017
24. Halazun KJ, Hardy MA, Rana AA, et al. Negative impact of neutrophil-lymphocyte ratio on outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2009;250(1):141–151. doi:10.1097/SLA.0b013e3181a77e59
25. Agopian VG, Morshedi MM, McWilliams J, et al. Complete pathologic response to pretransplant locoregional therapy for hepatocellular carcinoma defines cancer cure after liver transplantation: analysis of 501 consecutively treated patients. *Ann Surg*. 2015;262(3):536–545. doi:10.1097/SLA.0000000000001384
26. Choudhary NS, Saigal S, Bansal RK, Saraf N, Gautam D, Soin AS. Acute and chronic rejection after liver transplantation: what a clinician needs to know. *J Clin Exp Hepatol*. 2017;7(4):358–366. doi:10.1016/j.jceh.2017.10.003
27. Wiesner RH, Demetris AJ, Belle SH, et al. Acute hepatic allograft rejection: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Hepatology*. 1998;28(3):638–645. doi:10.1002/hep.510280306
28. Dogan N, Hüsing-Kabar A, Schmidt HH, Cicimati VR, Beckebaum S, Kabar I. Acute allograft rejection in liver transplant recipients: incidence, risk factors, treatment success, and impact on graft failure. *J Int Med Res*. 2018;46(9):3979–3990. doi:10.1177/0300060518785543
29. Levitsky J, Goldberg D, Smith AR, et al. Acute rejection increases risk of graft failure and death in recent liver transplant recipients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(4):584–593.e2. doi:10.1016/j.cgh.2016.07.035
30. Toso C, Cader S, Mentha-Dugerdil A, et al. Factors predicting survival after post-transplant hepatocellular carcinoma recurrence. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013;20(3):342–347. doi:10.1007/s00534-012-0528-4
31. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology*. 1994;19(6):1513–1520. doi:10.1002/hep.1840190629
32. An international panel is comprised of, Demetris AJ, Batts KP, Dhillon AP, et al. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology*. 1997;25(3):658–663.
33. Demetris AJ, Banff Working Group. Liver biopsy interpretation for causes of late liver allograft dysfunction. *Hepatology*. 2006;44(2):489–501. doi:10.1002/hep.21280
34. Kim KJ, Li B, Winer J, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. *Nature*. 1993;362(6423):841–844. doi:10.1038/362841a0
35. Lerut J, Jesari S, Fogueune M, Lai Q. Hepatocellular cancer and recurrence after liver transplantation: what about the impact of immunosuppression? *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(10):80. doi:10.21037/tgh.2017.09.06
36. Toso C, Kneteman N. Does mycophenolate mofetil reduce the risk of late acute rejection after liver transplantation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2006;3(12):664–665. doi:10.1038/nrgasthep0662
37. Schmeding M, Kiessling A, Neuhaus R, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in liver transplantation: 5-year follow-up of a prospective randomized trial. *Transplantation*. 2011;92(8):923–929. doi:10.1097/TP.0b013e31822d880d
38. Lai Q, Jesari S, Finkenstedt A, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence after acute liver allograft rejection treatment: a multicenter European experience. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2019;18(6):517–524. doi:10.1016/j.hbpd.2019.05.006
39. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Bresson-Hadni S. Role of immunosuppression and tumor differentiation in predicting recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a multicenter study of 412 patients. *WJG*. 2006;12(45):7319. doi:10.3748/wjg.v12.i45.7319
40. Londoño M-C, Souza LN, Lozano -J-J, et al. Molecular profiling of subclinical inflammatory lesions in long-term surviving adult liver transplant recipients. *J Hepatol*. 2018;69(3):626–634. doi:10.1016/j.jhep.2018.04.012
41. Tokodai K, Miyagi S, Nakanishi C, et al. Association of post-transplant donor-specific HLA antibody with liver graft fibrosis during long-term follow-up after pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2018;22(3):e13169. doi:10.1111/ptr.13169
42. Kurowski PN. Immunological factors and liver fibrosis in pediatric liver transplant recipients. *Ann Transpl*. 2015;20:279–284. doi:10.12659/AOT.892544
43. Bhat M, Ghali P, Rollet-Kurhajec KC, et al. Serum fibrosis biomarkers predict death and graft loss in liver transplantation recipients: serum fibrosis biomarkers in LT recipients. *Liver Transpl*. 2015;21(11):1383–1394. doi:10.1002/lt.24217
44. Sia D, Jiao Y, Martinez-Quetglas I, et al. Identification of an immune-specific class of hepatocellular carcinoma, based on molecular features. *Gastroenterology*. 2017;153(3):812–826. doi:10.1053/j.gastro.2017.06.007
45. Millán O, Rafael-Valdivia L, San Segundo D, et al. Should IFN- γ , IL-17 and IL-2 be considered predictive biomarkers of acute rejection in liver and kidney transplant? Results of a multicentric study. *Clin Immunol*. 2014;154(2):141–154. doi:10.1016/j.clim.2014.07.007
46. Hu Z, Luo D, Wang D, Ma L, Zhao Y, Li L. IL-17 activates the IL-6/STAT3 signal pathway in the proliferation of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Cell Physiol Biochem*. 2017;43(6):2379–2390. doi:10.1159/000484390
47. Huang Y, Wang F, Wang Y, et al. Intrahepatic interleukin-17⁺ T cells and FoxP3⁺ regulatory T cells cooperate to promote development and affect the prognosis of hepatocellular carcinoma: IL-17⁺ T cells and FoxP3⁺ Tregs in HCC. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(4):851–859. doi:10.1111/jgh.12418
48. Cescon M. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: role of inflammatory and immunological state on recurrence and prognosis. *WJG*. 2013;19(48):9174. doi:10.3748/wjg.v19.i48.9174
49. Bonaccorsi-Riani E, Pennycuik A, Londoño M-C, et al. Molecular characterization of acute cellular rejection occurring during intentional immunosuppression withdrawal in liver transplantation: molecular characterization of rejection. *Am J Transpl*. 2016;16(2):484–496. doi:10.1111/ajt.13488

Journal of Hepatocellular Carcinoma

Dovepress

Publish your work in this journal

The Journal of Hepatocellular Carcinoma is an international, peer-reviewed, open access journal that offers a platform for the dissemination and study of clinical, translational and basic research findings in this rapidly developing field. Development in areas including, but not limited to, epidemiology, vaccination, hepatitis therapy, pathology

and molecular tumor classification and prognostication are all considered for publication. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Submit your manuscript here: <https://www.dovepress.com/journal-of-hepatocellular-carcinoma-journal>

1.4. Teil-Leberlebendspende-Transplantation: Eine Analyse postoperativer Ergebnisse und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Leberspendern.

Benzing C, Schmelzle M, Oellinger R, Gruettner K, Muehlisch AK, Raschzok N, Sauer I, Bahra M, Pratschke J, **Guel-Klein S.**

Living-Donor Liver Transplant: An Analysis of Postoperative Outcome and Health-Related Quality of Life in Liver Donors.

Exp Clin Transplant. 2018 Oct;16(5):568-574. <https://doi.org/10.1111/ptr.13683>.

Der folgende Text ist von der Erst-Autorin übersetzt und der Inhalt dem Abstract entsprechend.

„Hintergrund: Die Lebendspender-Lebertransplantation stellt eine etablierte Alternative zur Lebertransplantation durch verstorbene Spender dar. Das Verfahren gilt als sicher für die Spender, jedoch sind die Bedenken bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Gesundheitszustandes der Spender noch nicht vollständig geklärt. Hier wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie der postoperative und 1-Jahres-Gesundheitszustand von Lebendspendern untersucht.

Material und Methoden: Alle Patienten, die sich einer Leberresektion für eine Lebendspender-Lebertransplantation bei Erwachsenen in unserem Zentrum zwischen Dezember 1999 und März 2013 unterzogen, wurden retrospektiv ausgewertet. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in einem zweiten Auswertungsschritt durch schriftliche Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (das Short Form 36 Assessment Tool) bewertet, die an alle Patienten geschickt wurden, die sich zwischen 1989 und 2012 einer Leberresektion zur

Lebenspender-Lebertransplantation unterzogen.

Ergebnisse: Wir identifizierten 104 Patienten, die sich zwischen Dezember 1999 und März 2013 einer Leberresektion für eine Leber-Lebenspende unterzogen hatten. Die postoperative Morbidität betrug 35,9 %, wobei 56,8 % der Patienten kleinere Komplikationen aufwiesen. Es wurde keine postoperative, 30-Tage- oder 90-Tage-Mortalität festgestellt. Im Jahr 1 nach der Transplantation hatten 30 Patienten (28,8 %) (anhaltende) Komplikationen, von denen 80 % nach der Clavien-Dindo-Klassifikation als geringfügig eingestuft wurden. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wiesen Leberspender signifikant höhere Werte in der Komponente der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung im Short Form 36 Assessment Tool auf ($P < .001$). Wir fanden keine signifikanten Ergebnisse in anderen Bewertungskomponenten (alle $P > .05$).

Schlussfolgerungen: Leberspender zeichnen sich durch eine ausgezeichnete gesundheitsbezogene Lebensqualität aus, die mit der allgemeinen Bevölkerung vergleichbar ist. Da einige Spender dazu neigen, Bedenken bezüglich ihres Beschäftigungsstatus nach dem Eingriff zu haben, ist eine umfassende und kritische Bewertung potentieller Spender erforderlich.“

Die potenziellen Spenderkomplikationen nach einer Teil-Leber-Lebenspende (TeLLT) des linken Leberlappens sind geringer als nach einer Spende des rechten Leberlappens. Die linke Teil-Leber-Lebenspende wird in der Regel bei pädiatrischen Patienten durchgeführt, und insbesondere Größenunterschiede zwischen Spender und Empfänger sowie filigrane Gefäßdurchmesser können zu Komplikationen führen. Daher kann ein vorübergehender Bauchdeckenverschluss perioperativ oder ein endgültiger Bauchdeckenersatz erforderlich sein.

1.5. Behandlungsergebnisse nach pädiatrischer Lebertransplantation bei stufenweise durchgeführtem Bauchwandverschluss unter Verwendung eines biologischen Netzes - Eine Studie mit Langzeitnachuntersuchung.

Gül-Klein S, Dziodzio T, Martin F, Kästner A, Witzel C, Globke B, Jara M, Ritschl PV, Henning S, Gratopp A, Bufler P, Schöning W, Schmelzle M, Pratschke J, Öllinger R.

Outcome after pediatric liver transplantation for staged abdominal wall closure with use of biological mesh—Study with long-term follow-up.

Pediatr Transplant. 2020 March;24(3):1-6. <https://dx.doi.org/10.1111/petr.13683>.

Der folgende Text ist von der Erst-Autorin übersetzt und der Inhalt dem Abstract entsprechend.

„Der Bauchwandverschluss nach pädiatrischer Lebertransplantation (pLT) bei Kindern kann durch die Diskrepanz zwischen Transplantat- und Empfängergröße behindert werden. Hier beschreiben wir die Verwendung eines porcinen dermalen kollagenen azellulären Transplantats (PDCG) als biologisches Mesh (BM) für den Bauchwandverschluss bei pLT-Empfängern. Patienten <2 Jahre, die sich von 2011 bis 2014 einem pLT unterzogen, wurden analysiert, unterschieden in definitiven Bauchwandverschluss mit und ohne Implantation eines BM. Primärer Endpunkt war das Auftreten einer postoperativen Bauchwandinfektion. Zu den sekundären Endpunkten gehörten das 1- und 5-Jahres-Überleben von Patienten und Transplantaten sowie die Entwicklung einer Bauchwandhernie. Bei fünf von 21 pLT-Empfängern (23,8%) wurde ein direkter Bauchwandverschluss erreicht, während 16

Empfänger (76,2%) einen BM erhielten. Eine BM-Entfernung war bei einem Patienten (6,3 %) aufgrund einer Bauchwandinfektion notwendig, während in der no-BM Gruppe keine Bauchwandinfektion auftrat. Für das 1- und 5-Jahres-Überleben von Patienten und Transplantaten wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt. Zwei späte Bauchwandhernien wurden in der BM Gruppe gegenüber keiner in der no-BM Gruppe beobachtet. Ein definitiver Bauchwandverschluss mit einer BM nach pLT ist machbar und sicher, wenn ein direkter Verschluss nicht erreicht werden kann, mit vergleichbaren postoperativen Patienten- und Transplantatüberlebensraten.“

3 Diskussion

Die Lebertransplantation stellt die einzige kurative Therapieoption für eine Lebererkrankung im Endstadium dar. Eine unbehandelte portale Hypertension kann eine Lebertransplantation erschweren und trägt ein erhöhtes Risiko für Varizenblutungen.^{139,140} Therapeutische Optionen stellen eine endoskopische Varizenligatur oder eine radiologisch-interventionelle TIPS dar. Die TIPS stellt künstlich eine Verbindung zwischen Leber- und Pfortader her und reduziert das Risiko rezidivierender Blutungen effektiver, als es endoskopisch oder medikamentös möglich ist.^{141,142}¹⁴³ Dagegen behandelt die PSSS die portale Hypertension durch eine chirurgische Dekompression symptomatisch. Stellt die TIPS - insbesondere bei Patienten mit extrahepatischer Pfortaderthrombose - keine adäquate Behandlungsoption dar, ist die PSSS die Therapie der Wahl.^{144,145} Eine Untersuchung von Luo et al. wies bei chronischem Verschluss der Pfortader nach Splenektomie und dem Einsatz eines modifizierten TIPS Offenheitsraten von bis zu 91,7% nach.¹⁴⁶ Die Offenheitsrate der PSSS wird maßgeblich durch die Qualität der präoperativen Bildgebung und ihre assoziierte Analyse entschieden. Insbesondere die vaskuläre Anatomie des Oberbauches wird interdisziplinär durch einen erfahrenen Radiologen und einen spezialisierten Chirurgen untersucht und bewertet. Nachfolgend werden die operative Strategie und die Entscheidung für eine PSSS-Technik hierauf basierend getroffen.^{147,148}

Wir untersuchten retrospektiv den Einfluss der präoperativen radiologischen Prädiktion im Hinblick auf die Wahl der PSSS-Technik und die postoperative Offenheitsrate, wobei die raren Indikationen für eine PSSS den besonderen Stellenwert unserer Studie unterstreichen. Zwei unabhängige Radiologen mit einem unterschiedlichen Grad an Berufserfahrung (frischer Facharzt vs. Spezialisierter erfahrener Facharzt), analysierten unabhängig voneinander die präoperative Bildgebung und sprachen anschließend eine Empfehlung für eine bestimmte

Shunt-Technik aus. Zusammengefasst belegen die Ergebnisse unserer Patientenkohorte, dass ein Gefäßabstand von >20 mm ein Interponat erfordern kann, wohingegen der Gefäßdurchmesser keinen Einfluss auf einen frühen Shunt-Verschluss zu haben scheint.

Die Lebertransplantation in Deutschland ist mit einem Organmangel assoziiert und erfordert daher marginale Organe von Spendern mit erweiterten Kriterien optimal zu verwenden sowie assoziierte Komplikationen (frühe Organdysfunktion, primäre Nichtfunktion) zu behandeln.^{149,150} Die optimale Verwendung marginaler Organe ist sehr weiter Ansatzpunkt für wissenschaftliche Studien, wie z.B. die Organkonservierung. Sie erfolgt standardisiert mit einer Kältekonservierung (4°C), wobei sowohl die Art der Konservierungslösung als auch die Ischämiezeit Risikofaktoren darstellen können, da sie einen direkt schädigenden Einfluss auf das Transplantat ausüben.^{151–154} So konnte eine Untersuchung von Olschewski et al. zur Maschinenperfusion zeigen, dass eine Normothermie den portalvenösen Widerstand signifikant reduzierte und die Galleproduktion steigerte.¹⁵⁵ Reddy et al. beschrieben, dass in der frühen Phase nach Kältekonservierung eine signifikante Hepatozytenschädigung, Kupfferzellaktivierung und sinusoidale Endothelzelldysfunktion stattfindet.^{156,157} Um den Einfluss der Kältekonservierung im Hinblick auf einen Transplantatschaden zu untersuchen, analysierten wir retrospektiv sechs Patienten, deren Spenderorgane ausschließlich mit warmer Ischämie (warm ischemia liver transplantation; WILT) ohne Kältekonservierung transplantiert wurden. Der frühe und der lange postoperative Verlauf präsentierte sich bei allen Patienten komplikationslos und mit einer ausgezeichneten Organfunktion. Neben der Machbarkeit dieser logistisch wie auch chirurgisch aufwendigen Transplantationstechnik mit zwei spezialisierten Transplantationsteams, bedarf es weiterer Studien in größerem Umfang und unter Berücksichtigung marginaler Organe um eine Nichtunterlegenheit zu belegen.

Die spezifische ambulante Nachsorge nach Lebertransplantation, kontrolliert neben der Transplantatfunktion sehr verschiedene hochspezifische Aspekte der zugrundeliegenden Erkrankungen. Insbesondere Patienten mit einem HCC werden im Hinblick auf eine Rekurrenz einer spezifischen Nachsorge unterzogen. In einer retrospektiven Analyse von 352 Patienten mit einer spezifischen Untersuchung der Leberbiopsien konnten wir zeigen, dass die Rekurrenz des HCC nach Lebertransplantation eine korrelierende histologische Prädikation zu haben scheint. Berücksichtigt wurden in der Auswertung planmäßige Protokollbiopsien aus der stationären Nachsorge und ungeplante Leberbiopsien, die bei Rejektionsverdacht erfolgten. Es zeigte sich, dass eine akute Abstoßung in den ersten 20 Monaten nach LT einen unabhängigen Risikofaktor für ein HCC-Rezidiv darstellt, wobei wir konsistente Inzidenzraten für die akute Rejektion im Vergleich mit anderen Studien sahen.¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ Für die Interaktion zwischen einer akuten Abstoßung und dem Tumor-Rezidiv postulierten wir, dass verschiedene Faktoren ausschlaggebend sein könnten. Die in der Literatur beschriebene Assoziation zwischen Immunsuppression und dem Rezidiv-Risiko hatte in unserer Auswertung keinen Einfluss auf Patienten mit und ohne HCC-Rezidiv.¹⁶¹ Lai et al. berichteten über den Zusammenhang zwischen einer höheren Gesamtinzidenz des HCC-Rezidivs und der Behandlung der AR mit Steroidbolus.¹⁶² Decaens et al. beschrieben im Zusammenhang mit histologisch nachgewiesenen akuten Abstoßungen ein signifikant schlechteres tumorfreies 5-Jahres-Überleben nach LT.¹⁶³

Die akute Rejektion könnte darüber hinaus einen Einfluss auf die Transplantatfibrose nehmen, indem sie eine permanente sterile Entzündung generiert.¹⁶⁴ Bei pädiatrischen Patienten wurde ein Zusammenhang zwischen einer Antikörper-vermittelten akuten Rejektion und einer progressiven Transplantatfibrose und assoziierter Transplantatschädigung bereits beschrieben.^{165,166} Eine dauerhafte chronische Entzündung könnte die Karzinogenese

stimulieren und möglicherweise die Rezurrenz-Rate erhöhen.

Unter Umständen handelt sich hierbei um einen Ausdruck immunologischer Prozesse, die maskiert als vermeintliche akute Rejektion auftreten und ein Ausdruck für einen Karzinogenese-Prozesses sein könnten. Li et al. diskutierten, den kritischen Einfluss der Inflammation auf die Interaktion zwischen dem HCC und Immunzellen, die ein Tumorrezidiv nach LT erleichtern könnten.¹⁶⁷ Analog konnten Studien zeigen, dass präoperativ höhere Spiegel für Interleukin (IL)-17 mit einem signifikant höheren Neutrophilen-Lymphozyten-Verhältnis (NLR) und einem kürzeren rezidivfreien Überleben assoziiert waren. Zudem scheint IL-17 auch mit der Prädiktion akuter Rejektionen nach LT verbunden zu sein.^{168,169}

Die TeLLT ist eine Transplantations-Technik, die durch eine Leberteileresektion bei einem medizinisch gesunden Spender, eine Transplantation ermöglicht und somit zwei Operationen umfasst. Hierzu werden neben ausgedehnter Diagnostik die Spender-Empfänger-Konstellationen bezüglich der Anatomie, eines Größen-Gewichts-Matches geprüft und assoziierte Volumetriem durchgeföhrt, sodass entschieden werden kann, ob eine TeLLT (Hemihepatektomie links - Hemihepatektomie rechts) chirurgisch-technisch machbar ist. Im Rahmen einer retrospektiven Betrachtung konnten wir insgesamt 104 Teil-Leber-Lebenspender hinsichtlich postoperativer Komplikationen und auf ihre Lebensqualität untersuchen. Unsere Ergebnisse wiesen eine niedrige Rate postoperativer Minor-Komplikationen von 56,8 %, bezogen auf eine Gesamtmorbidität von 35,9 % auf. In der Literatur wird die Morbidität zwischen 17% und 40% beschrieben.^{170,171} Verschieden Studien untersuchten mögliche Risikofaktoren für potentielle Komplikationen, wobei das männliche Geschlecht, ein hoher Body-Mass-Index, ein Restlebervolumen von $\leq 50\%$, eine verlängerte operative Zeit (> 400 min), intraoperative Hypotonie (systolisch < 100 mmHg), anatomische Gefäßvarianten und ein intraoperativer Blutverlust (> 300 ml) als potentielle Risikofaktoren

für schwerwiegendere Komplikationen angeführt werden.^{104,172,173} Die Rate für eine Galleleckage (meistens nach Teil-Leberlebendspender rechts) lag in unserer Analyse bei 9% und ist vergleichbar mit der internationalen Literatur.^{171,174,175} Im langfristigen Verlauf beschrieben die meisten Patienten narbenassoziierte Beschwerden, wie Castedal et al. analog zu anderen Studien darstellten.¹⁷⁶ Unsere Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mit dem SF-36 Bogen ermittelten wurden, waren mit einer repräsentativen Stichprobe aus der Allgemeinbevölkerung vergleichbar. Die Teil-Leberlebendspender zeigten signifikant höhere Werte in der allgemeinen Komponente der Gesundheitswahrnehmung im Vergleich zur Referenzbevölkerung und in den meisten übrigen Qualitäten vergleichbare Werte zur Allgemeinbevölkerung.¹⁷⁷⁻¹⁷⁹ Nichtsdestotrotz werden auch verminderte physische und psychologische Ergebnisse postoperativ beschrieben.¹⁸⁰ Die physischen Aspekte scheinen besonders in der frühen postoperativen Phase eine Rolle zu spielen.¹⁷⁷ Risikofaktoren der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Spender können der Tod des Empfängers und ein Zeitraum bis zur Spende von mehr als 4 Wochen sein.^{180,181} Einige Spender gaben postoperative Probleme beim Wiedereinstieg in das Arbeitsleben an.¹⁸²

Die bisher diskutierten herausfordernden Aspekte der Lebertransplantationsmedizin und insbesondere der Organmangel, spitzen sich in der pädiatrischen Lebertransplantation zu. Hier nehmen die Herausforderungen eine Klimax an, da zusätzlich Größenunterschiede, ein geringes Körpergewicht, vorherige Leberoperationen, ein dystropher Körperbau und eine sehr filigrane Gefäßsituation bei Kleinkindern hinzukommen. So kann der Bauchdeckenverschluss nach pädiatrischer Transplantation (pLT) bei Patienten unter dem zweiten Lebensjahr mit einem hypotrophen Habitus und einer begleitenden filigranen Gefäßsituation spezifische therapeutische Maßnahmen erfordern.^{136,137,183-185} Wir haben den Verlauf Kleinkindern nach Lebertransplantation unter dem zweiten Lebensjahr im Hinblick auf

den Bauchdeckenverschluss retrospektiv untersucht. Perioperative Aspekte wie komplizierte oder lange Operationsverläufe, eine erhöhte intraoperative Volumenbelastung, ein Anschwellen des Transplantates nach Re-Perfusion, können einen temporären Bauchdeckenverschluss erfordern. Ist der primäre und definitive Bauchdeckenverschluss nicht komplikationslos zu erreichen, muss die Bauchdecke durch künstlich ersetzt und verstärkt werden.^{136,137,186} Die Verwendung eines biologischen Mesh zum langfristigen Verschluss der Bauchwand ist eine etablierte Technik.^{138,187} Ein synthetischer Bauchwandersatz kann zu Adhäsionen, Fistelbildungen und Wundinfektionen führen sowie Netzkontraktionen, chronische Schmerzen und Entzündungen induzieren.^{64,188–195}

In diesem Zusammenhang nimmt die GRWR einen wichtigen Stellenwert ein, um mögliche Komplikationen abzuschätzen. So kann eine Transplantation linkslateraler Lebersegmente kann bei Kleinkindern unter 10kg zu einer "large-for-size"-Situation führen, da hier die GRWR höher ist. Bei Kleinkindern liegt der empfohlene Bereich zwischen 0,8% und 4%.^{123,126,196–199}

Zudem können assoziiert vaskuläre Komplikationen auftreten und zu einem frühes Transplantatversagen führen.^{200–202} In unsere Analyse konnten wir zeigen, dass vaskuläre Komplikationen bei Patienten mit einem biologisches Mesh vor dem Bauchdeckenverschluss auftraten. Die Notwendigkeit der BM-Entfernung aufgrund einer Infektion wird selten beschrieben und trat in unserer Auswertung bei einem Patienten auf.^{196,197}

4 Zusammenfassung

Die portosystemische Shunt-Chirurgie kann eine Therapie der zirrhotischen und der nicht-zirrhotischen portalen Hypertension darstellen, wenn konservative Therapiemöglichkeiten fehlschlagen, und eine TIPS keine geeignete Therapieoption darstellt. Eine qualitativ hochwertige präoperative Bildgebung und die spezifische präoperative Auswertung und Operationsplanung zusammen mit einem erfahrenen Radiologen tragen entscheidend zum Operationserfolg bei.

Die Lebertransplantation als einzige Option der Kuration bei einer fortgeschrittenen Leberzirrhose muss sich verschiedenen Herausforderungen stellen. Der Organmangel und die resultierende Verwendung marginaler Organe spielt hier eine große Rolle. Die Technik der Lebertransplantation mit warmer Ischämie ohne den Einsatz einer Konservierungslösung wäre in diesem Kontext für die klinische Praxis relevant. Der hohe logistische Aufwand, wird durch eine verkürzte Ischämiezeit kompensiert, welcher bei marginalen Organen von entscheidendem Vorteil für die Transplantatfunktion ist. Die damit verbundenen logistischen, politisch-ethischen und technischen Herausforderungen müssten berücksichtigt werden.

Die regelmäßige Nachsorge der Patienten *post transplantationem* ist für die Graft-Funktion von hoher Wichtigkeit, da Organdysfunktionen, akute Abstoßungen, das Rezidivieren von Grunderkrankungen oder eine HCC-Rekurrenz früh erkannt und behandelt werden können.

Die Teil-Leberlebendspende-Transplantation impliziert auch eine Nachsorge für den Spender. Die Teil-Leberlebendspende stellt für den Spender ein sicheres Verfahren mit geringer Komplikationsrate im postoperativen Verlauf dar. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist postoperativ vergleichbar zur Allgemeinbevölkerung. Eine regelmäßige Nachsorge der Spender ist entscheidend, um operationsassoziierte Erkrankungen zu erkennen

und zu behandeln.

Der Bauchdeckenverschluss nach pädiatrischer Lebertransplantation bei Kleinkindern kann eine Rekonstruktion der Bauchdecke erfordern, sofern ein definitiver direkter Bauchwanddeckenverschluss nicht möglich ist. Der Einsatz von biologischem Mesh ist mit einer niedrigen Rate von Bauchwandinfektionen und mit einem exzellentem Patienten- und Lebertransplantat-Überleben assoziiert. Weltweit liegen nur wenige Daten zum definitiven Bauchwandverschluss nach pädiatrischer Lebertransplantation bei Kleinkindern vor.

5 Übersicht der in dieser Schrift zusammengefassten Publikationen

1. Fehrenbach U*, **Gül-Klein S***, deSousa Mendes Miguel, Steffen I, Stern J, Geisel D, Puhl G, Denecke T. Portosystemic shunt surgery in the era of TIPS: imaging based planning of the surgical approach. *Abdom Radiol.* 2020 May;45:2726–2735. <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02599-z>.
2. **Gül S**, Klein F, Puhl G, Neuhaus P. Technical feasibility of liver transplantation without cold storage. *Langenbecks Arch Surg.* 2014 Januar;399:127-133. <https://doi.org/10.1007/s00423-013-1150-x>.
3. **Gül-Klein S**, Kästner A, Haber PK, Krenzien F, Wabitsch S, Krannich A, Andreou A, Eurich D Tacke F, Horst D, Pratschke P, Schmelzle. Recurrence of Hepatocellular carcinoma after liver transplantation is associated with episodes of acute rejections. *J Hepatocell Carcinoma.* 2021 Mar 18;8:133-143. <https://doi.org/10.2147/JHC.S292010>.
4. Benzing C, Schmelzle M, Oellinger R, Gruettner K, Muehlisch AK, Raschzok N, Sauer I, Bahra M, Pratschke J, **Guel-Klein S**. Living-Donor Liver Transplant: An Analysis of Postoperative Outcome and Health-Related Quality of Life in Liver Donors. *Exp Clin Transplant.* 2018 Oct;16(5):568-574. <https://doi.org/10.1111/petr.13683>.
5. **Gül-Klein S**, Dziodzio T, Martin F, Kästner A, Witzel C, Globke B, Jara M, Ritschl PV, Henning S, Gratopp A, Bufler P, Schöning W, Schmelzle M, Pratschke J, Öllinger R. Outcome after pediatric liver transplantation for staged abdominal wall closure with use of biological mesh—Study with long-term follow-up. *Pediatr Transplant.* 2020 March;24(3):1-6. <https://dx.doi.org/10.1111/petr.13683>.

* geteilte Erst-Autorenschaft

6 Literatur

1. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. HOMOTRANSPLANTATION OF THE LIVER IN HUMANS. *Surg Gynecol Obstet.* 1963;117:659-676.
2. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, et al. Extended survival in 3 cases of orthotopic homotransplantation of the human liver. *Surgery.* 1968;63(4):549-563.
3. Bismuth H, Houssin D. Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. *Surgery.* 1984;95(3):367-370.
4. Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, Hauss J, Bunzendahl H. [Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation)--a new method in the further development of segmental liver transplantation]. *Langenbecks Arch Chir.* 1988;373(2):127-130.
5. Singer PA, Siegler M, Lantos JD, et al. The ethical assessment of innovative therapies: Liver transplantation using living donors. *Theor Med Bioeth.* 1990;11(2):87-94. doi:10.1007/BF00489452
6. Schöning W, Öllinger R, Schmelzle M, Pratschke J. [Frontiers in liver transplantation in indication and techniques]. *Chirurg.* 2019;90(2):102-109. doi:10.1007/s00104-018-0761-8
7. Boudjema K, Bachellier P, Wolf P, Tempé J-D, Jaeck D. Auxiliary liver transplantation and bioartificial bridging procedures in treatment of acute liver failure. *World J Surg.* 2002;26(2):264-274. doi:10.1007/s00268-001-0215-0
8. Müller SA, Mehrabi A, Schmied BM, et al. Partial liver transplantation-living donor liver transplantation and split liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22 Suppl 8:viii13-viii22. doi:10.1093/ndt/gfm653
9. Liu H, Li R, Fu J, He Q, Li J. Technical Skills Required in Split Liver Transplantation. *Ann Transplant.* 2016;21:408-415. doi:10.12659/aot.896351
10. Czigany Z, Scherer MN, Pratschke J, et al. Technical Aspects of Orthotopic Liver Transplantation-a Survey-Based Study Within the Eurotransplant, Swisstransplant, Scandiatransplant, and British Transplantation Society Networks. *J Gastrointest Surg.* 2019;23(3):529-537. doi:10.1007/s11605-018-3915-6
11. Jimenez-Rivera C, Nightingale S, Benchimol EI, Mazariegos GV, Ng VL. Outcomes in infants listed for liver transplantation: A retrospective cohort study using the United Network for Organ Sharing database. *Pediatr Transplantation.* 2016;20(7):904-911. doi:10.1111/ptr.12756
12. Klammt S, Mitzner S, Stange J, et al. Albumin-binding function is reduced in patients with decompensated cirrhosis and correlates inversely with severity of liver disease assessed by model for end-stage liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19(3):257-263. doi:10.1097/MEG.0b013e3280101f7d

13. Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M. Liver cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011;25(2):281-290. doi:10.1016/j.bpg.2011.02.009
14. Grek A, Arasi L. Acute Liver Failure. *AACN Adv Crit Care.* 2016;27(4):420-429. doi:10.4037/aacnacc2016324
15. Unger LW, Berlakovich GA, Trauner M, Reiberger T. Management of portal hypertension before and after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2018;24(1):112-121. doi:10.1002/lt.24830
16. Tripathi DM, Vilaseca M, Lafoz E, et al. Simvastatin Prevents Progression of Acute on Chronic Liver Failure in Rats With Cirrhosis and Portal Hypertension. *Gastroenterology.* 2018;155(5):1564-1577. doi:10.1053/j.gastro.2018.07.022
17. Lai JC, Covinsky KE, Dodge JL, et al. Development of a novel frailty index to predict mortality in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2017;66(2):564-574. doi:10.1002/hep.29219
18. Ng NBH, Karthik SV, Aw MM, Quak SH. Endoscopic Evaluation in Children With End-Stage Liver Disease-Associated Portal Hypertension Awaiting Liver Transplant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(3):365-369. doi:10.1097/MPG.0000000000001160
19. Simonetto DA, Liu M, Kamath PS. Portal Hypertension and Related Complications: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(4):714-726. doi:10.1016/j.mayocp.2018.12.020
20. Da BL, Koh C, Heller T. Noncirrhotic portal hypertension. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34(3):140-145. doi:10.1097/MOG.0000000000000433
21. Gracia-Sancho J, Marrone G, Fernández-Iglesias A. Hepatic microcirculation and mechanisms of portal hypertension. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(4):221-234. doi:10.1038/s41575-018-0097-3
22. Boyer TD, Haskal ZJ. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension: Update 2009. *Hepatology.* 2010;51(1):306-306. doi:10.1002/hep.23383
23. Boyer TD, Haskal ZJ. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. *Hepatology.* 2005;41(2):386-400. doi:10.1002/hep.20559
24. Hoepfer MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *The Lancet.* 2004;363(9419):1461-1468. doi:10.1016/S0140-6736(04)16107-2
25. Puhl G, Gül S, Neuhaus P. [Portosystemic shunt surgery between TIPS and liver transplantation]. *Chirurg.* 2011;82(10):898-905. doi:10.1007/s00104-011-2100-1
26. Rauchfuß F, Settmacher U. [Value of surgical shunt procedures for portal hypertension]. *Chirurg.* 2019;90(Suppl 2):87. doi:10.1007/s00104-019-0837-0

27. Balducci G, Sterpetti AV, Ventura M. A short history of portal hypertension and of its management. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(3):541-545. doi:10.1111/jgh.13200
28. Karagul S, Yagci MA, Tardu A, et al. Portosystemic Shunt Surgery in Patients with Idiopathic Noncirrhotic Portal Hypertension. *Ann Transplant*. 2016;21:317-320. doi:10.12659/aot.898253
29. Lahat E, Lim C, Bhangui P, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt as a bridge to non-hepatic surgery in cirrhotic patients with severe portal hypertension: a systematic review. *HPB (Oxford)*. 2018;20(2):101-109. doi:10.1016/j.hpb.2017.09.006
30. Bandali MF, Mirakhur A, Lee EW, et al. Portal hypertension: Imaging of portosystemic collateral pathways and associated image-guided therapy. *World J Gastroenterol*. 2017;23(10):1735-1746. doi:10.3748/wjg.v23.i10.1735
31. Ma Y, Dong D, Gong Z, Yan B, Guo Q. Novel imaging-based approaches for predicting the hepatic venous pressure gradient in a porcine model of liver cirrhosis and portal hypertension. *Life Sci*. 2021;264:118710. doi:10.1016/j.lfs.2020.118710
32. Williams DM, Eckhauser FE, Aisen A, Knol JA, Strodel WE. Assessment of portosystemic shunt patency and function with magnetic resonance imaging. *Surgery*. 1987;102(4):602-607.
33. Badawy A, Kaido T, Uemoto S. Current Status of Liver Transplantation Using Marginal Grafts. *J Invest Surg*. 2020;33(6):553-564. doi:10.1080/08941939.2018.1517197
34. Jiménez-Castro MB, Gracia-Sancho J, Peralta C. Brain death and marginal grafts in liver transplantation. *Cell Death Dis*. 2015;6:e1777. doi:10.1038/cddis.2015.147
35. <https://www.bundestag.de/resource/blob/651652/d9b006320a58e17dd778170523231a5d/WD-3-122-19-pdf-data.pdf> (zuletzt besucht am 13.07.2020).
36. Eurotransplant. <https://statistics.eurotransplant.org> (zuletzt besucht am 01.08.2020).
37. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/97119/Bun%C2%ADdes%C2%ADge%C2%ADsund%C2%ADheits%C2%ADmi%C2%ADnis%C2%ADter%C2%ADium-macht-Kliniken-fuer-Rueckgang-der-Organ Spenden-mitverantwortlich> (zuletzt besucht am 01.10.2020).
38. <https://www.planetwissen.de/gesellschaft/medizin/organverpflanzung/pwiediagno-sehirntod100.html> (zuletzt besucht am 04.10.2020).
39. Walter U. [Brain death criterion and organ donation: current neuroscientific perspective]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2020;63(12):1519-1530. doi:10.1007/s00103-020-03245-1
40. Deutsche Stiftung Organtransplantation. www.dso.de (zuletzt besucht am 01.08.2020).

41. Moers C, Pirenne J, Paul A, Ploeg RJ. Machine Perfusion or Cold Storage in Deceased-Donor Kidney Transplantation. *N Engl J Med*. 2012;366(8):770-771. doi:10.1056/NEJMc1111038
42. Nicholson ML, Hosgood SA. Renal Transplantation After *Ex Vivo* Normothermic Perfusion: The First Clinical Study: Normothermic Kidney Perfusion. *American Journal of Transplantation*. 2013;13(5):1246-1252. doi:10.1111/ajt.12179
43. Gassner JMGV, Nösser M, Moosburner S, et al. Improvement of Normothermic *Ex Vivo* Machine Perfusion of Rat Liver Grafts by Dialysis and Kupffer Cell Inhibition With Glycine. *Liver Transpl*. 2019;25(2):275-287. doi:10.1002/lt.25360
44. Michelotto J, Gassner JMGV, Moosburner S, et al. *Ex vivo* machine perfusion: current applications and future directions in liver transplantation. *Langenbecks Arch Surg*. Published online November 20, 2020. doi:10.1007/s00423-020-02014-7
45. Czigany Z, Lurje I, Schmelzle M, et al. Ischemia-Reperfusion Injury in Marginal Liver Grafts and the Role of Hypothermic Machine Perfusion: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *J Clin Med*. 2020;9(3). doi:10.3390/jcm9030846
46. Nösser M, Gassner JMGV, Moosburner S, et al. Development of a Rat Liver Machine Perfusion System for Normothermic and Subnormothermic Conditions. *Tissue Eng Part A*. 2020;26(1-2):57-65. doi:10.1089/ten.TEA.2019.0152
47. Dolnikov S, Adam R, Cherqui D, Allard MA. Liver transplantation in elderly patients: what do we know at the beginning of 2020? *Surg Today*. 2020;50(6):533-539. doi:10.1007/s00595-020-01996-7
48. Dehne S, Lund F, Larmann J, et al. [Anesthesiological aspects of liver transplantation]. *Anaesthesist*. 2019;68(6):403-418. doi:10.1007/s00101-019-0595-x
49. Forkin KT, Colquhoun DA, Nemergut EC, Huffmyer JL. The Coagulation Profile of End-Stage Liver Disease and Considerations for Intraoperative Management. *Anesth Analg*. 2018;126(1):46-61. doi:10.1213/ANE.0000000000002394
50. Bhoori S, Sposito C, Germini A, Coppa J, Mazzaferro V. The challenges of liver transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Transpl Int*. 2010;23(7):712-722. doi:10.1111/j.1432-2277.2010.01111.x
51. Tacke F, Kroy DC, Barreiros AP, Neumann UP. Liver transplantation in Germany: LT in Germany. *Liver Transpl*. 2016;22(8):1136-1142. doi:10.1002/lt.24461
52. Jadowiec CC, Taner T. Liver transplantation: Current status and challenges. *World J Gastroenterol*. 2016;22(18):4438-4445. doi:10.3748/wjg.v22.i18.4438
53. Moosburner S, Ritschl PV, Wiering L, et al. [High donor age for liver transplantation : Tackling organ scarcity in Germany]. *Chirurg*. 2019;90(9):744-751. doi:10.1007/s00104-019-0801-z

54. Grancini V, Resi V, Palmieri E, Pugliese G, Orsi E. Management of diabetes mellitus in patients undergoing liver transplantation. *Pharmacol Res.* 2019;141:556-573. doi:10.1016/j.phrs.2019.01.042
55. Mendizabal M, Silva MO. Liver transplantation in acute liver failure: A challenging scenario. *World J Gastroenterol.* 2016;22(4):1523-1531. doi:10.3748/wjg.v22.i4.1523
56. Linecker M, Krones T, Berg T, et al. Potentially inappropriate liver transplantation in the era of the “sickest first” policy - A search for the upper limits. *J Hepatol.* 2018;68(4):798-813. doi:10.1016/j.jhep.2017.11.008
57. McCaughan GW, Crawford M, Sandroussi C, et al. Assessment of adult patients with chronic liver failure for liver transplantation in 2015: who and when? *Intern Med J.* 2016;46(4):404-412. doi:10.1111/imj.13025
58. Everwien H, Ariza de Schellenberger A, Haep N, et al. Magnetic resonance elastography quantification of the solid-to-fluid transition of liver tissue due to decellularization. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2020;104:103640. doi:10.1016/j.jmbbm.2020.103640
59. Hillebrandt KH, Everwien H, Haep N, Keshi E, Pratschke J, Sauer IM. Strategies based on organ decellularization and recellularization. *Transpl Int.* 2019;32(6):571-585. doi:10.1111/tri.13462
60. Rohn S, Schroeder J, Riedel H, et al. Allogeneic Liver Transplantation and Subsequent Syngeneic Hepatocyte Transplantation in a Rat Model: Proof of Concept for in vivo Tissue Engineering. *Cells Tissues Organs.* 2015;201(6):399-411. doi:10.1159/000445792
61. Siefert J, Hillebrandt KH, Moosburner S, et al. Hepatocyte Transplantation to the Liver via the Splenic Artery in a Juvenile Large Animal Model. *Cell Transplant.* 2019;28(1_suppl):14S-24S. doi:10.1177/0963689719885091
62. Khan Z, Strom SC. Hepatocyte Transplantation in Special Populations: Clinical Use in Children. In: Stock P, Christ B, eds. *Hepatocyte Transplantation.* Vol 1506. Springer New York; 2017:3-16. doi:10.1007/978-1-4939-6506-9_1
63. Belaschk E, Rohn S, Mukiibi R, et al. Isolation, characterization and cold storage of cells isolated from diseased explanted livers. *Int J Artif Organs.* 2017;40(6):294-306. doi:10.5301/ijao.5000594
64. Mihaylov P, Mangus R, Eksler B, et al. Expanding the Donor Pool With the Use of Extended Criteria Donation After Circulatory Death Livers. *Liver Transpl.* 2019;25(8):1198-1208. doi:10.1002/lt.25462
65. Lozanovski VJ, Kerr LTB, Khajeh E, et al. Liver Grafts with Major Extended Donor Criteria May Expand the Organ Pool for Patients with Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Med.* 2019;8(10):1-17. doi:10.3390/jcm8101692

66. Vodkin I, Kuo A. Extended Criteria Donors in Liver Transplantation. *Clin Liver Dis.* 2017;21(2):289-301. doi:10.1016/j.cld.2016.12.004
67. Oliver JB, Machineni P, Bongu A, et al. Liver biopsy in assessment of extended criteria donors. *Liver Transpl.* 2018;24(2):182-191. doi:10.1002/lt.24947
68. Dirican A, Baskiran A, Dogan M, et al. Evaluation of Potential Donors in Living Donor Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings.* 2015;47(5):1315-1318. doi:10.1016/j.transproceed.2015.04.045
69. Banan B, Watson R, Xu M, Lin Y, Chapman W. Development of a normothermic extracorporeal liver perfusion system toward improving viability and function of human extended criteria donor livers. *Liver Transpl.* 2016;22(7):979-993. doi:10.1002/lt.24451
70. Boteon YL, Laing RW, Schlegel A, et al. Combined Hypothermic and Normothermic Machine Perfusion Improves Functional Recovery of Extended Criteria Donor Livers. *Liver Transpl.* 2018;24(12):1699-1715. doi:10.1002/lt.25315
71. Boteon YL, Attard J, Boteon APCS, et al. Manipulation of Lipid Metabolism During Normothermic Machine Perfusion: Effect of Defatting Therapies on Donor Liver Functional Recovery. *Liver Transpl.* 2019;25(7):1007-1022. doi:10.1002/lt.25439
72. Zhu R, Weng D, Lu S, et al. Double-Dose Adenovirus-Mediated Adjuvant Gene Therapy Improves Liver Transplantation Outcomes in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Hum Gene Ther.* 2018;29(2):251-258. doi:10.1089/hum.2017.114
73. You Y, Wen D-G, Gong J-P, Liu Z-J. Research Status of Mesenchymal Stem Cells in Liver Transplantation. *Cell Transplant.* 2019;28(12):1490-1506. doi:10.1177/0963689719874786
74. Hu C, Li L. The immunoregulation of mesenchymal stem cells plays a critical role in improving the prognosis of liver transplantation. *J Transl Med.* 2019;17(1):412. doi:10.1186/s12967-019-02167-0
75. Kakinuma S, Nakauchi H, Watanabe M. Hepatic stem/progenitor cells and stem-cell transplantation for the treatment of liver disease. *J Gastroenterol.* 2009;44(3):167-172. doi:10.1007/s00535-008-2297-z
76. Nativ NI, Maguire TJ, Yarmush G, et al. Liver defatting: an alternative approach to enable steatotic liver transplantation. *Am J Transplant.* 2012;12(12):3176-3183. doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04288.x
77. Krenzien F, Krezdorn N, Morgül MH, et al. The elderly liver transplant recipients: anxiety, depression, fatigue and life satisfaction. *Z Gastroenterol.* 2017;55(6):557-563. doi:10.1055/s-0043-102580
78. Niazi S, Schneekloth T, Taner CB. Elderly recipients of liver transplantation: impact of age and psychosocial variables on outcome. *Curr Opin Organ Transplant.* 2017;22(6):588-592. doi:10.1097/MOT.0000000000000469

79. Durand F, Levitsky J, Cauchy F, Gilgenkrantz H, Soubrane O, Francoz C. Age and liver transplantation. *J Hepatol*. 2019;70(4):745-758. doi:10.1016/j.jhep.2018.12.009
80. Krenzien F, ElKhal A, Quante M, et al. A Rationale for Age-Adapted Immunosuppression in Organ Transplantation. *Transplantation*. 2015;99(11):2258-2268. doi:10.1097/TP.0000000000000842
81. Gibson T, Medawar PB. The fate of skin homografts in man. *J Anat*. 1943;77(Pt 4):299-310.4.
82. Novitzky D, Cooper DK, Reichart B. Hemodynamic and metabolic responses to hormonal therapy in brain-dead potential organ donors. *Transplantation*. 1987;43(6):852-854.
83. Wilhelm MJ, Pratschke J, Beato F, et al. Activation of the heart by donor brain death accelerates acute rejection after transplantation. *Circulation*. 2000;102(19):2426-2433. doi:10.1161/01.cir.102.19.2426
84. Pratschke J, Wilhelm MJ, Kusaka M, Hancock WW, Tilney NL. Activation of proinflammatory genes in somatic organs as a consequence of brain death. *Transplant Proc*. 1999;31(1-2):1003-1005. doi:10.1016/s0041-1345(98)02095-8
85. Novitzky D, Rose AG, Cooper DK. Injury of myocardial conduction tissue and coronary artery smooth muscle following brain death in the baboon. *Transplantation*. 1988;45(5):964-966. doi:10.1097/00007890-198805000-00025
86. Bathgate AJ, Hynd P, Sommerville D, Hayes PC. The prediction of acute cellular rejection in orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg*. 1999;5(6):475-479. doi:10.1002/lt.500050608
87. Ma Y, Wang G-D, He X-S, Li J-L, Zhu X-F, Hu R. Clinical and pathological analysis of acute rejection following orthotopic liver transplantation. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(12):1400-1403.
88. Schmuck RB, Reutzel-Selke A, Raschzok N, et al. Bile: miRNA pattern and protein-based biomarkers may predict acute cellular rejection after liver transplantation. *Biomarkers*. 2017;22(1):19-27. doi:10.1080/1354750X.2016.1201538
89. Gerlach UA, Vogt K, Schlickeiser S, et al. Elevation of CD4+ differentiated memory T cells is associated with acute cellular and antibody-mediated rejection after liver transplantation. *Transplantation*. 2013;95(12):1512-1520. doi:10.1097/TP.0b013e318290de18
90. Tilney NL, Whitley WD, Diamond JR, Kupiec-Weglinski JW, Adams DH. Chronic rejection--an undefined conundrum. *Transplantation*. 1991;52(3):389-398. doi:10.1097/00007890-199109000-00001
91. Krenzien F, Quante M, Heinbokel T, et al. Age-Dependent Metabolic and Immunosuppressive Effects of Tacrolimus. *Am J Transplant*. 2017;17(5):1242-1254. doi:10.1111/ajt.14087

92. Kalisvaart M, Schlegel A, Umbro I, et al. The Impact of Combined Warm Ischemia Time on Development of Acute Kidney Injury in Donation After Circulatory Death Liver Transplantation: Stay Within the Golden Hour. *Transplantation*. 2018;102(5):783-793. doi:10.1097/TP.0000000000002085
93. Paterno F, Guarrera JV, Wima K, et al. Clinical Implications of Donor Warm and Cold Ischemia Time in Donor After Circulatory Death Liver Transplantation. *Liver Transpl*. 2019;25(9):1342-1352. doi:10.1002/lt.25453
94. Nacif LS, Pinheiro RS, de Arruda Pécora RA, et al. Re-Transplantation, Higher Creatinine Levels in Hepatitis C Virus Patients, and Donor Age Are Predictors of Mortality in Long-Term Analysis of Late Acute Rejection in Liver Transplantation. *Ann Transplant*. 2017;22:9-16. doi:10.12659/aot.901010
95. Walter J, Burdelski M, Bröring DC. Chances and Risks in Living Donor Liver Transplantation. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105(6):101-107. doi:10.3238/arztebl.2008.0101.
96. Sharma A, Ashworth A, Behnke M, Cotterell A, Posner M, Fisher RA. Donor Selection for Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation: Well Begun Is Half Done. *Transplantation Journal*. 2013;95(3):501-506. doi:10.1097/TP.0b013e318274aba1
97. Trotter JF. Challenges in living donor liver transplantation. *Clin Liver Dis*. 2014;18(3):651-660. doi:10.1016/j.cld.2014.05.007
98. Braun HJ, Dodge JL, Roll GR, Freise CE, Ascher NL, Roberts JP. Impact of Graft Selection on Donor and Recipient Outcomes After Living Donor Liver Transplantation. *Transplantation*. 2016;100(6):1244-1250. doi:10.1097/TP.0000000000001101
99. Pamecha V, Mahansaria SS, Bharathy KGS, et al. Selection and outcome of the potential live liver donor. *Hepatol Int*. 2016;10(4):657-664. doi:10.1007/s12072-016-9715-8
100. Roll GR, Parekh JR, Parker WF, et al. Left hepatectomy versus right hepatectomy for living donor liver transplantation: Shifting the risk from the donor to the recipient: Shifting the Risk from the Donor to the Recipient. *Liver Transpl*. 2013;19(5):472-481. doi:10.1002/lt.23608
101. Ghobrial RM, Freise CE, Trotter JF, et al. Donor morbidity after living donation for liver transplantation. *Gastroenterology*. 2008;135(2):468-476. doi:10.1053/j.gastro.2008.04.018
102. Abecassis MM, Fisher RA, Olthoff KM, et al. Complications of Living Donor Hepatic Lobectomy-A Comprehensive Report: Complications of Living Donor Hepatic Lobectomy. *American Journal of Transplantation*. 2012;12(5):1208-1217. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03972.x
103. Cheah YL, Simpson MA, Pomposelli JJ, Pomfret EA. Incidence of death and potentially life-threatening near-miss events in living donor hepatic lobectomy: A

- world-wide survey: Death and Near-Miss Events. *Liver Transpl.* 2013;19(5):499-506. doi:10.1002/lt.23575
104. Trotter JF, Wachs M, Everson GT, Kam I. Adult-to-adult transplantation of the right hepatic lobe from a living donor. *N Engl J Med.* 2002;346(14):1074-1082. doi:10.1056/NEJMra011629
105. Ryu S, Yoon SC, Hong KE, Kim JM. Psychosocial Issues Related to Donor's Decision-Making in Living Donor Liver Transplantation. *Ann Transplant.* 2019;24:576-583. doi:10.12659/AOT.916340
106. Marsh JW, Gray E, Ness R, Starzl TE. Complications of right lobe living donor liver transplantation. *J Hepatol.* 2009;51(4):715-724. doi:10.1016/j.jhep.2009.04.023
107. Moriarty DG, Zack MM, Kobau R. The Centers for Disease Control and Prevention's Healthy Days Measures - population tracking of perceived physical and mental health over time. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1:37. doi:10.1186/1477-7525-1-37
108. Barile JP, Horner-Johnson W, Krahn G, et al. Measurement characteristics for two health-related quality of life measures in older adults: The SF-36 and the CDC Healthy Days items. *Disabil Health J.* 2016;9(4):567-574. doi:10.1016/j.dhjo.2016.04.008
109. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30(6):473-483.
110. Goodhue C, Fenlon M, Wang KS. Newborn screening for biliary atresia in the United States. *Pediatr Surg Int.* 2017;33(12):1315-1318. doi:10.1007/s00383-017-4159-3
111. Venick RS, Farmer DG, Soto JR, et al. One Thousand Pediatric Liver Transplants During Thirty Years: Lessons Learned. *Journal of the American College of Surgeons.* 2018;226(4):355-366. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2017.12.042
112. Hackl C. Current developments in pediatric liver transplantation. *WJH.* 2015;7(11):1509. doi:10.4254/wjh.v7.i11.1509
113. Elisofon SA, Magee JC, Ng VL, et al. Society of pediatric liver transplantation: Current registry status 2011-2018. *Pediatr Transplant.* 2020;24(1):e13605. doi:10.1111/ptr.13605
114. Özen J, Beime J, Brinkert F, Fischer L, Herden U, Grabhorn E. Short- and long-term results of liver transplantation according to age at transplant: a single center experience of 351 children. *Transpl Int.* Published online March 27, 2021. doi:10.1111/tri.13872
115. Organ Procurement and Transplantation Network; Scientific Registry of Transplant Recipients. OPTN/SRTR 2019 annual data report: liver. *Am J Transplant.* 2021;21(2):208-315. doi:10.1111/ajt.16494.

116. Bucuvalas J. Long-term outcomes in pediatric liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009;15 Suppl 2:S6-11. doi:10.1002/lt.21915
117. Yazigi NA. Long term outcomes after pediatric liver transplantation. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2013;16(4):207-218. doi:10.5223/pghn.2013.16.4.207
118. Mohammad S, Sundaram SS, Mason K, et al. Improvements in Disease Specific Health-Related Quality of Life of Pediatric Liver Transplant Recipients During Immunosuppression Withdrawal. *Liver Transpl.* Published online December 6, 2020. doi:10.1002/lt.25963
119. Varni JW, Limbers CA, Sorensen LG, et al. PedsQL™ Cognitive Functioning Scale in pediatric liver transplant recipients: feasibility, reliability, and validity. *Qual Life Res.* 2011;20(6):913-921. doi:10.1007/s11136-010-9823-1
120. Perito ER, Roll G, Dodge JL, Rhee S, Roberts JP. Split Liver Transplantation and Pediatric Waitlist Mortality in the United States: Potential for Improvement. *Transplantation.* 2019;103(3):552-557. doi:10.1097/TP.0000000000002249
121. Kim WR, Lake JR, Smith JM, et al. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Liver. *American Journal of Transplantation.* 2018;18:172-253. doi:10.1111/ajt.14559
122. Métroz A, Hertli M, Berney T, Wildhaber BE. Logistic Coordination in Pediatric Liver Transplantation: Criteria for Optimization. *Transplant Proc.* 2019;51(10):3320-3329. doi:10.1016/j.transproceed.2019.07.024
123. Desai CS, Sharma S, Gruessner A, Fishbein T, Kaufman S, Khan KM. Effect of small donor weight and donor-recipient weight ratio on the outcome of liver transplantation in children. *Pediatr Transplantation.* 2015;19(4):366-370. doi:10.1111/petr.12459
124. Neto JS, Feier FH, Bierrenbach AL, et al. Impact of Kasai portoenterostomy on liver transplantation outcomes: A retrospective cohort study of 347 children with biliary atresia: LIVER TRANSPLANT IN PATIENTS WITH BILIARY ATRESIA. *Liver Transpl.* 2015;21(7):922-927. doi:10.1002/lt.24132
125. Rhu J, Jung S-M, Choe YH, Seo J-M, Lee S-K. PELD score and age as a prognostic index of biliary atresia patients undergoing Kasai portoenterostomy. *Pediatr Surg Int.* 2012;28(4):385-391. doi:10.1007/s00383-012-3060-3
126. Yamada N, Sanada Y, Hirata Y, et al. Selection of living donor liver grafts for patients weighing 6kg or less: LIVING DONOR LIVER GRAFTS FOR LOW-WEIGHT PATIENTS. *Liver Transpl.* 2015;21(2):233-238. doi:10.1002/lt.24048
127. Chaubal G, Nanavati AJ, Biradar V, et al. Monosegment Liver Allografts for Liver Transplantation in Infants Weighing Less Than 6 kg: An Initial Indian Experience. *Transplant Proc.* Published online February 8, 2021. doi:10.1016/j.transproceed.2021.01.005
128. Urahashi T, Mizuta K, Sanada Y, Wakiya T, Yasuda Y, Kawarasaki H. Liver graft volumetric changes after living donor liver transplantation with segment 2 graft for

- small infants. *Pediatr Transplant*. 2012;16(7):783-787. doi:10.1111/j.1399-3046.2012.01764.x
129. Shehata MR, Yagi S, Okamura Y, et al. Pediatric liver transplantation using reduced and hyper-reduced left lateral segment grafts: a 10-year single-center experience. *Am J Transplant*. 2012;12(12):3406-3413. doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04268.x
130. Kasahara M, Sakamoto S, Shigeta T, et al. Reducing the thickness of left lateral segment grafts in neonatal living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2013;19(2):226-228. doi:10.1002/lt.23572
131. Ueda M, Oike F, Ogura Y, et al. Long-term outcomes of 600 living donor liver transplants for pediatric patients at a single center. *Liver Transpl*. 2006;12(9):1326-1336. doi:10.1002/lt.20826
132. Schukfeh N, Schulze M, Holland AC, et al. Computed tomography donor liver volumetry before liver transplantation in infants ≤ 10 kg: does the estimated graft diameter affect the outcome? *Innov Surg Sci*. 2018;3(4):253-259. doi:10.1515/iss-2017-0047
133. Yoshimaru K, Matsuura T, Kinoshita Y, et al. Graft reduction using a powered stapler in pediatric living donor liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2017;21(6):1-8. doi:10.1111/petr.12985
134. Akdur A, Kirnap M, Ozcay F, et al. Large-for-size liver transplant: a single-center experience. *Exp Clin Transplant*. 2015;13 Suppl 1:108-110.
135. Schukfeh N, Holland A-C, Hoyer DP, Gallinat A, Paul A, Schulze M. Liver transplantation in infants with biliary atresia: comparison of primary versus temporary abdominal closure. *Langenbecks Arch Surg*. 2017;402(1):135-141. doi:10.1007/s00423-016-1525-x
136. Caso Maestro O, Abradelo de Usera M, Justo Alonso I, et al. Porcine acellular dermal matrix for delayed abdominal wall closure after pediatric liver transplantation. *Pediatric Transplantation*. 2014;18(6):594-598. doi:10.1111/petr.12319
137. de Ville de Goyet J, Struye de Swielande Y, Reding R, Sokal EM, Otte JB. Delayed primary closure of the abdominal wall after cadaveric and living related donor liver graft transplantation in children: a safe and useful technique. *Transplant International*. 1998;11(2):117-122. doi:10.1007/s001470050114
138. Sheth J, Sharif K, Lloyd C, et al. Staged abdominal closure after small bowel or multivisceral transplantation: Staged abdominal closure after small bowel or multivisceral transplantation. *Pediatric Transplantation*. 2012;16(1):36-40. doi:10.1111/j.1399-3046.2011.01597.x
139. Salem R, Vouche M, Baker T, et al. Pretransplant Portal Vein Recanalization-Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt in Patients With Complete

Obliterative Portal Vein Thrombosis. *Transplantation*. 2015;99(11):2347-2355.
doi:10.1097/TP.0000000000000729

140. Qi X, Han G, He C, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt may be superior to conservative therapy for variceal rebleeding in cirrhotic patients with non-tumoral portal vein thrombosis: a hypothesis. *Med Sci Monit*. 2012;18(8):HY37-41. doi:10.12659/msm.883252
141. Senzolo M, Tibbals J, Cholongitas E, Triantos CK, Burroughs AK, Patch D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with and without cavernous transformation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(6):767-775. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.02820.x
142. Garcia-Pagán JC, Hernández-Guerra M, Bosch J. Extrahepatic portal vein thrombosis. *Semin Liver Dis*. 2008;28(3):282-292. doi:10.1055/s-0028-1085096
143. Holster IL, Tjwa E TTL, Moelker A, et al. Covered transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy + β -blocker for prevention of variceal rebleeding. *Hepatology*. 2016;63(2):581-589. doi:10.1002/hep.28318
144. Brand M, Prodehl L, Ede CJ. Surgical portosystemic shunts versus transjugular intrahepatic portosystemic shunt for variceal haemorrhage in people with cirrhosis. Cochrane Hepato-Biliary Group, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018(10):CD001023. doi:10.1002/14651858.CD001023.pub3
145. Rosemurgy AS, Molloy DL, Thometz DP, Villadolid DV, Cowgill SM, Zervos EE. TIPS in Florida: Is Its Application a Result of Evidence-Based Medicine? *Journal of the American College of Surgeons*. 2007;204(5):794-801. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2007.01.014
146. Luo J, Li M, Zhang Y, et al. Percutaneous transhepatic intrahepatic portosystemic shunt for variceal bleeding with chronic portal vein occlusion after splenectomy. *Eur Radiol*. 2018;28(9):3661-3668. doi:10.1007/s00330-018-5360-z
147. Knechtle SJ. Portal Hypertension: From Eck's Fistula to TIPS. *Annals of Surgery*. 2003;238(Supplement):S49-S55. doi:10.1097/01.sla.0000097526.74747.90
148. Garbuzenko DV. Current approaches to the management of patients with liver cirrhosis who have acute esophageal variceal bleeding. *Current Medical Research and Opinion*. 2016;32(3):467-475. doi:10.1185/03007995.2015.1124846
149. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation--a multivariate analysis. *Transplantation*. 1993;55(4):807-813. doi:10.1097/00007890-199304000-00024
150. Justo I, Nutu A, García-Conde M, et al. Incidence and risk factors of primary non-function after liver transplantation using grafts from uncontrolled donors after circulatory death. *Clin Transplant*. Published online October 31, 2020:e14134. doi:10.1111/ctr.14134

151. Kerkweg U, Li T, de Groot H, Rauen U. Cold-induced apoptosis of rat liver cells in University of Wisconsin solution: The central role of chelatable iron: Cold-induced apoptosis of rat liver cells in University of Wisconsin solution: The central role of chelatable iron. *Hepatology*. 2002;35(3):560-567. doi:10.1053/jhep.2002.31869
152. Furukawa H, Todo S, Inventarza O, et al. Effect of cold ischemia time on the early outcome of human hepatic allografts preserved with UW solution. *Transplantation*. 1991;51(5):1000-1004. doi:10.1097/00007890-199105000-00013
153. Chedid MF, Pinto MA, Juchem JFG, Grezzana-Filho TJM, Krueel CRP. Liver preservation prior to transplantation: Past, present, and future. *World J Gastrointest Surg*. 2019;11(3):122-125. doi:10.4240/wjgs.v11.i3.122
154. Karakoyun R, Romano A, Nordström J, Ericzon B-G, Nowak G. Type of Preservation Solution, UW or HTK, Has an Impact on the Incidence of Biliary Stricture following Liver Transplantation: A Retrospective Study. *J Transplant*. 2019;2019:8150736. doi:10.1155/2019/8150736
155. Olschewski P, Gaß P, Ariyakhagorn V, et al. The influence of storage temperature during machine perfusion on preservation quality of marginal donor livers. *Cryobiology*. 2010;60(3):337-343. doi:10.1016/j.cryobiol.2010.03.005
156. Reddy S, Greenwood J, Maniakin N, et al. Non-heart-beating donor porcine livers: The adverse effect of cooling. *Liver Transpl*. 2005;11(1):35-38. doi:10.1002/lt.20287
157. Reddy SP, Bhattacharjya S, Maniakin N, et al. Preservation of porcine non-heart-beating donor livers by sequential cold storage and warm perfusion. *Transplantation*. 2004;77(9):1328-1332. doi:10.1097/01.tp.0000119206.63326.56
158. Choudhary NS, Saigal S, Bansal RK, Saraf N, Gautam D, Soin AS. Acute and Chronic Rejection After Liver Transplantation: What A Clinician Needs to Know. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2017;7(4):358-366. doi:10.1016/j.jceh.2017.10.003
159. Wiesner RH, Demetris AJ, Belle SH, et al. Acute hepatic allograft rejection: Incidence, risk factors, and impact on outcome. *Hepatology*. 1998;28(3):638-645. doi:10.1002/hep.510280306
160. Dogan N, Hüsing-Kabar A, Schmidt HH, Cicinnati VR, Beckebaum S, Kabar I. Acute allograft rejection in liver transplant recipients: Incidence, risk factors, treatment success, and impact on graft failure. *Journal of International Medical Research*. 2018;46(9):3979-3990. doi:10.1177/0300060518785543
161. Lerut J, Iesari S, Foguene M, Lai Q. Hepatocellular cancer and recurrence after liver transplantation: what about the impact of immunosuppression? *Translational Gastroenterology and Hepatology*. 2017;2(10):80-80. doi:10.21037/tgh.2017.09.06
162. Lai Q, Iesari S, Finkenstedt A, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence after acute liver allograft rejection treatment: A multicenter European experience. *HBPD INT*. 2019;18(6):517-524. doi:10.1016/j.hbpd.2019.05.006

163. Decaens T. Role of immunosuppression and tumor differentiation in predicting recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A multicenter study of 412 patients. *WJG*. 2006;12(45):7319. doi:10.3748/wjg.v12.i45.7319
164. Londoño M-C, Souza LN, Lozano J-J, et al. Molecular profiling of subclinical inflammatory lesions in long-term surviving adult liver transplant recipients. *Journal of Hepatology*. 2018;69(3):626-634. doi:10.1016/j.jhep.2018.04.012
165. Tokodai K, Miyagi S, Nakanishi C, et al. Association of post-transplant donor-specific HLA antibody with liver graft fibrosis during long-term follow-up after pediatric liver transplantation. *Pediatric Transplantation*. 2018;22(3):e13169. doi:10.1111/ptr.13169
166. Kurowski PN. Immunological Factors and Liver Fibrosis in Pediatric Liver Transplant Recipients. *Annals of Transplantation*. 2015;20:279-284. doi:10.12659/AOT.892544
167. Amado V, Rodríguez-Perálvarez M, Ferrín G, De la Mata M. Selecting patients with hepatocellular carcinoma for liver transplantation: incorporating tumor biology criteria. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*. 2018;Volume 6:1-10. doi:10.2147/JHC.S174549
168. Motomura T, Shirabe K, Mano Y, et al. Neutrophil–lymphocyte ratio reflects hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation via inflammatory microenvironment. *Journal of Hepatology*. 2013;58(1):58-64. doi:10.1016/j.jhep.2012.08.017
169. Millán O, Rafael-Valdivia L, San Segundo D, et al. Should IFN- γ , IL-17 and IL-2 be considered predictive biomarkers of acute rejection in liver and kidney transplant? Results of a multicentric study. *Clinical Immunology*. 2014;154(2):141-154. doi:10.1016/j.clim.2014.07.007
170. Narasimhan G, Safwan M, Kota V, et al. Donor Outcomes in Living Donor Liver Transplantation—Analysis of 275 Donors From a Single Centre in India: *Transplantation*. 2016;100(6):1251-1256. doi:10.1097/TP.0000000000001246
171. Dirican A, Ara C, Kutluturk K, et al. Donor Postoperative Biliary Complications After Living-Donor Liver Transplant. *Exp Clin Transplant*. 2015;13(6):516-523. doi:10.6002/ect.2014.0117
172. Ulubay G, Er Dedekarginoglu B, Kupeli E, Salman Sever O, Oner Eyuboglu F, Haberal M. Postoperative pulmonary complications in living-liver donors: a retrospective analysis of 188 patients. *Exp Clin Transplant*. 2015;13 Suppl 1:340-345. doi:10.6002/ect.mesot2014.p183
173. Guler N, Yaprak O, Gunay Y, et al. Major complications of adult right lobe living liver donors. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2015;14(2):150-156. doi:10.1016/s1499-3872(15)60346-0

174. Rössler F, Sapisochin G, Song G, et al. Defining Benchmarks for Major Liver Surgery: A multicenter Analysis of 5202 Living Liver Donors. *Ann Surg.* 2016;264(3):492-500. doi:10.1097/SLA.0000000000001849
175. Candido HL, da Fonseca EA, Feier FH, et al. Risk Factors Associated with Increased Morbidity in Living Liver Donation. *J Transplant.* 2015;2015:949674. doi:10.1155/2015/949674
176. Castedal M, Andersson M, Polanska-Tamborek D, Friman S, Olausson M, Fehrman-Ekholm I. Long-term follow-up of living liver donors. *Transplant Proc.* 2010;42(10):4449-4454. doi:10.1016/j.transproceed.2010.09.114
177. Kroencke S, Nashan B, Fischer L, Erim Y, Schulz K-H. Donor quality of life up to two years after living donor liver transplantation: a prospective study. *Transplantation.* 2014;97(5):582-589. doi:10.1097/01.TP.0000438206.04348.b2
178. Fukuda A, Sakamoto S, Shigeta T, et al. Clinical outcomes and evaluation of the quality of life of living donors for pediatric liver transplantation: a single-center analysis of 100 donors. *Transplant Proc.* 2014;46(5):1371-1376. doi:10.1016/j.transproceed.2013.12.054
179. Kawagishi N, Takeda I, Miyagi S, Sato K, Ohuchi N. Donors' quality of life evaluated by short form-36 analysis after living donor liver transplantation in a single-center experience. *Transplant Proc.* 2014;46(3):675-677. doi:10.1016/j.transproceed.2013.11.054
180. Hsu H-T, Hwang S-L, Lee P-H, Chen S-C. Impact of liver donation on quality of life and physical and psychological distress. *Transplant Proc.* 2006;38(7):2102-2105. doi:10.1016/j.transproceed.2006.07.021
181. Kousoulas L, Emmanouilidis N, Klempnauer J, Lehner F. Living-donor liver transplantation: impact on donor's health-related quality of life. *Transplant Proc.* 2011;43(10):3584-3587. doi:10.1016/j.transproceed.2011.10.038
182. Karliova M, Malagó M, Valentin-Gamazo C, et al. Living-related liver transplantation from the view of the donor: a 1-year follow-up survey. *Transplantation.* 2002;73(11):1799-1804. doi:10.1097/00007890-200206150-00017
183. Yamamoto H, Hayashida S, Asonuma K, et al. Single-center experience and long-term outcomes of duct-to-duct biliary reconstruction in infantile living donor liver transplantation: Duct-To-Duct Biliary Reconstruction for Infants. *Liver Transpl.* 2014;20(3):347-354. doi:10.1002/lt.23819
184. Dreyzin A, Lunz J, Venkat V, et al. Long-term outcomes and predictors in pediatric liver retransplantation. *Pediatr Transplantation.* 2015;19(8):866-874. doi:10.1111/petr.12588
185. Herden U, Fischer L, Sterneck M, Grabhorn E, Nashan B. Long-term follow-up after full-split liver transplantation and its applicability in the recent transplant era. *Clin Transplant.* 2018;32(3):e13205. doi:10.1111/ctr.13205

186. Lafosse A, de Magnee C, Brunati A, et al. Combination of tissue expansion and porcine mesh for secondary abdominal wall closure after pediatric liver transplantation: Abdominal wall repair after liver transplant. *Pediatric Transplantation*. 2012;16(5):E150-E152. doi:10.1111/j.1399-3046.2011.01488.x
187. Grevious MA, Iqbal R, Raofi V, et al. Staged approach for abdominal wound closure following combined liver and intestinal transplantation from living donors in pediatric patients. *Pediatric Transplantation*. 2009;13(2):177-181. doi:10.1111/j.1399-3046.2008.00966.x
188. Köckerling F, Alam NN, Antoniou SA, et al. What is the evidence for the use of biologic or biosynthetic meshes in abdominal wall reconstruction? *Hernia*. 2018;22(2):249-269. doi:10.1007/s10029-018-1735-y
189. Cavallaro A, Lo Menzo E, Di Vita M, et al. Use of biological meshes for abdominal wall reconstruction in highly contaminated fields. *World J Gastroenterol*. 2010;16(15):1928-1933. doi:10.3748/wjg.v16.i15.1928
190. Lak KL, Goldblatt MI. Mesh Selection in Abdominal Wall Reconstruction: *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2018;142:99S-106S. doi:10.1097/PRS.0000000000004862
191. Cobb WS. A Current Review of Synthetic Meshes in Abdominal Wall Reconstruction: *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2018;142:64S-71S. doi:10.1097/PRS.0000000000004857
192. Le D, Deveney CW, Reaven NL, Funk SE, McGaughey KJ, Martindale RG. Mesh choice in ventral hernia repair: so many choices, so little time. *The American Journal of Surgery*. 2013;205(5):602-607. doi:10.1016/j.amjsurg.2013.01.026
193. Xu H, Wan H, Sandor M, et al. Host Response to Human Acellular Dermal Matrix Transplantation in a Primate Model of Abdominal Wall Repair. *Tissue Engineering Part A*. 2008;14(12):2009-2019. doi:10.1089/ten.tea.2007.0316
194. Singh MK, Rocca JP, Rochon C, Facciuto ME, Sheiner PA, Rodriguez-Davalos MI. Open Abdomen Management With Human Acellular Dermal Matrix in Liver Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*. 2008;40(10):3541-3544. doi:10.1016/j.transproceed.2008.06.105
195. Pentlow A, Smart NJ, Richards SK, Inward CD, Morgan JDT. The use of porcine dermal collagen implants in assisting abdominal wall closure of pediatric renal transplant recipients with donor size discrepancy. *Pediatric Transplantation*. 2008;12(1):20-23. doi:10.1111/j.1399-3046.2007.00824.x
196. Sbitany H, Kwon E, Chern H, Finlayson E, Varma MG, Hansen SL. Outcomes Analysis of Biologic Mesh Use for Abdominal Wall Reconstruction in Clean-Contaminated and Contaminated Ventral Hernia Repair. *Ann Plast Surg*. 2015;75(2):201-204. doi:10.1097/SAP.0000000000000030

197. Diaz JJ, Guy J, Berkes MB, Guillamondegui O, Miller RS. Acellular dermal allograft for ventral hernia repair in the compromised surgical field. *Am Surg*. 2006;72(12):1181-1187; discussion 1187-1188.
198. Schulze M, Dresske B, Deinzer J, et al. Implications for the usage of the left lateral liver graft for infants ≤ 10 kg, irrespective of a large-for-size situation - are monosegmental grafts redundant?: Large-for-size situation after liver transplantation in infants. *Transplant International*. 2011;24(8):797-804. doi:10.1111/j.1432-2277.2011.01277.x
199. Iglesias J, López JA, Ortega J, Roqueta J, Asensio M, Margarit C. Liver transplantation in infants weighing under 7 kilograms: Management and outcome of PICU. *Pediatric Transplantation*. 2004;8(3):228-232. doi:10.1111/j.1399-3046.2004.00128.x
200. Woodle ES, Millis JM, So SKS, et al. LIVER TRANSPLANTATION IN THE FIRST THREE MONTHS OF LIFE: *Transplantation*. 1998;66(5):606-609. doi:10.1097/00007890-199809150-00010
201. Grabhorn E, Schulz A, Helmke K, et al. Short- and Long-Term Results of Liver Transplantation in Infants Aged Less than 6 Months: *Transplantation Journal*. 2004;78(2):235-241. doi:10.1097/01.TP.0000128189.54868.18
202. Neto JS, Fonseca EA, Vincenzi R, et al. Technical Choices in Pediatric Living Donor Liver Transplantation: The Path to Reduce Vascular Complications and Improve Survival. *Liver Transpl*. 2020;26(12):1644-1651. doi:10.1002/lt.25875

7 Danksagung

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird auf die Veröffentlichung meiner Danksagung in der elektronischen Version verzichtet.

8 Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Dr. med. Safak Gül-Klein