

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>5</b>
1.1	Entwicklung der Lebertransplantation.....	5
1.2	Auswahl von Spender und Empfänger .....	5
1.2.1	Spenderauswahl und Rekrutierung .....	5
1.2.2	Indikationen zur Lebertransplantation .....	7
1.2.3	Warteliste.....	8
1.3	Mortalität und Morbidität nach Lebertransplantation.....	9
1.3.1	Langzeitüberleben nach Lebertransplantation .....	9
1.3.2	Todesursachen im Langzeitverlauf nach Lebertransplantation .....	11
1.4	Kardiovaskuläre Risikofaktoren .....	11
1.5	Kardiovaskuläre Erkrankungen nach Lebertransplantation.....	11
1.6	Kardiovaskuläre Risiko Scores .....	13
<b>2</b>	<b>Ziele und Fragestellung.....</b>	<b>14</b>
<b>3</b>	<b>Methoden und Patienten .....</b>	<b>15</b>
3.1	Patienten.....	15
3.1.1	Patienten und Einschlusskriterien .....	15
3.1.2	Ausschlusskriterien.....	15
3.2	Definition eines Ereignisses.....	16
3.3	Variablen.....	17
3.4	Kardiovaskuläre Risiko Scores .....	17
3.4.1	Framingham Risk Score .....	17
3.4.2	PROCAM.....	18
3.4.3	SCORE.....	18
3.5	Statistik .....	19
3.5.1	Uni- und multivariate Analyse.....	19
3.5.2	Receiver Operating Characteristic.....	20
3.5.3	Kalibrierung der Risiko Scores .....	23

<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>23</b>
4.1	Charakteristik der Patienten .....	23
4.2	Kardiovaskuläre Risikofaktoren in der univariaten Analyse.....	26
4.3	Kardiovaskuläre Risikofaktoren in der multivariaten Analyse .....	29
4.4	Diskriminierung durch kardiovaskuläre Risiko Scores.....	31
4.4.1	Framingham Risk Score .....	31
4.4.2	PROCAM.....	32
4.4.3	SCORE.....	35
4.5	Vergleich der Risiko Scores.....	36
4.6	Kalibrierung der kardiovaskulären Risiko Scores .....	43
4.6.1	SCORE.....	43
4.6.2	PROCAM.....	44
<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>45</b>
5.1	Kardiovaskuläre Risikofaktoren in der Studienpopulation .....	45
5.2	Immunsuppression und ihr Einfluss auf kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	46
5.3	Kardiovaskuläre Risiko Scores bei lebertransplantierten Patienten .....	48
5.4	Möglichkeiten zur Senkung des kardiovaskulären Risikos .....	50
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>52</b>
<b>7</b>	<b>Schlussfolgerung</b> .....	<b>54</b>
<b>8</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>55</b>
<b>9</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>58</b>
<b>10</b>	<b>Abkürzungen</b> .....	<b>59</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>60</b>

## **1 Einleitung**

### **1.1 Entwicklung der Lebertransplantation**

Die erste Lebertransplantation beim Menschen wurde 1963 durch T.E. Starzl in Denver, Colorado/USA durchgeführt [Starzl et al., 1963]. Die ersten Ergebnisse waren ernüchternd und von einer hohen intraoperativen und postoperativen Mortalität geprägt. In den folgenden Jahren entwickelte sich die orthotope Lebertransplantation, bei der die Spenderleber an orthotoper Stelle nach Entfernung der Empfängerleber transplantiert wird [Starzl et al., 1989], von einer experimentellen Operation zu einem standardisierten Verfahren mit rapide sinkender perioperativer Sterblichkeit. Dies führte 1983 zur Anerkennung als therapeutisches Verfahren bei terminaler Lebererinsuffizienz durch das National Institute of Health [National Institute of Health, 1984]. Ein Meilenstein auf dem Weg zu einem erfolgreichen Therapieverfahren war die Einführung des Immunsuppressivums Cyclosporin A (CyA) [Calne et al., 1979]. Die akute Abstossungsreaktion konnte unter CyA von 40-60% auf 18% reduziert werden [Verdonk et al., 2007]. Die 1-Jahresüberlebensrate stieg unter CyA auf 60-70% [Pfitzmann, 2005]. Weitere Fortschritte gelangen durch eine Optimierung der perioperativen Versorgung und des chirurgischen Verfahrens sowie durch verbesserte Organkonservierung mittels der University of Wisconsin Lösung. In Europa wurde von 05/1968 bis 06/2006 bei über 70.000 Patienten eine Lebertransplantation durchgeführt, davon allein in Deutschland mehr als 11.000 [ELTR, 2006].

### **1.2 Auswahl von Spender und Empfänger**

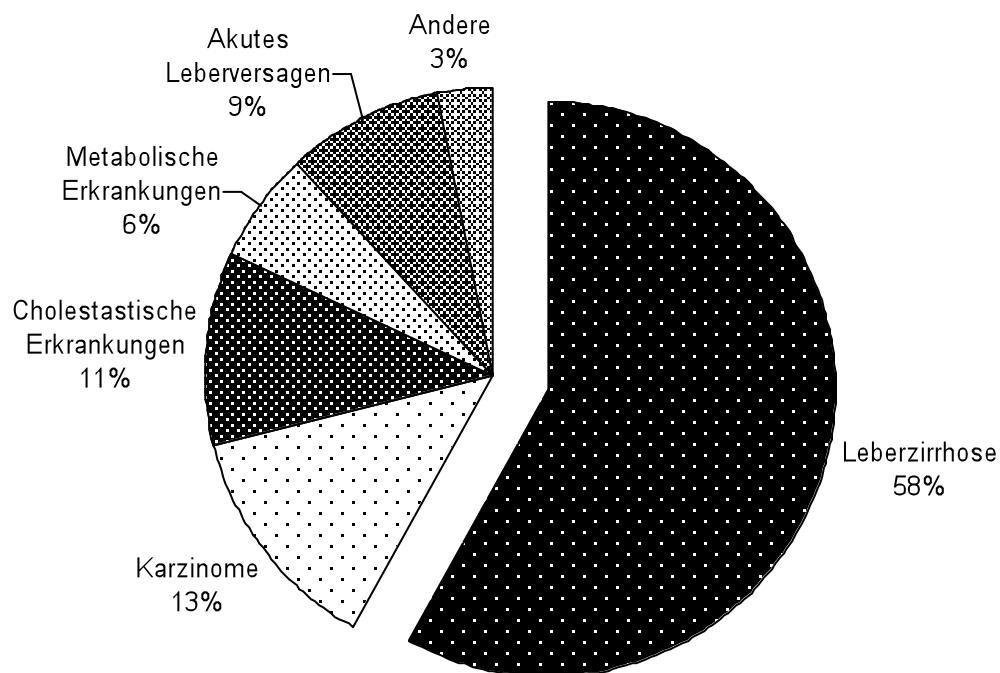
#### **1.2.1 Spenderauswahl und Rekrutierung**

Aufgrund hervorragender Langzeitergebnisse und fehlender anderer Therapieoptionen bei terminaler Leberinsuffizienz wird bei einer zunehmenden Zahl von Patienten eine Indikation zur Lebertransplantation gestellt [Verdonk et al., 2007]. Dies führt zu einem höheren Bedarf an Spenderorganen. Es entstehen lange Wartezeiten. Folgende Versuche wurden unternommen den Spenderpool zu vergrößern: Zum einen erfolgte eine Ausdehnung der Kriterien für Spenderorgane,

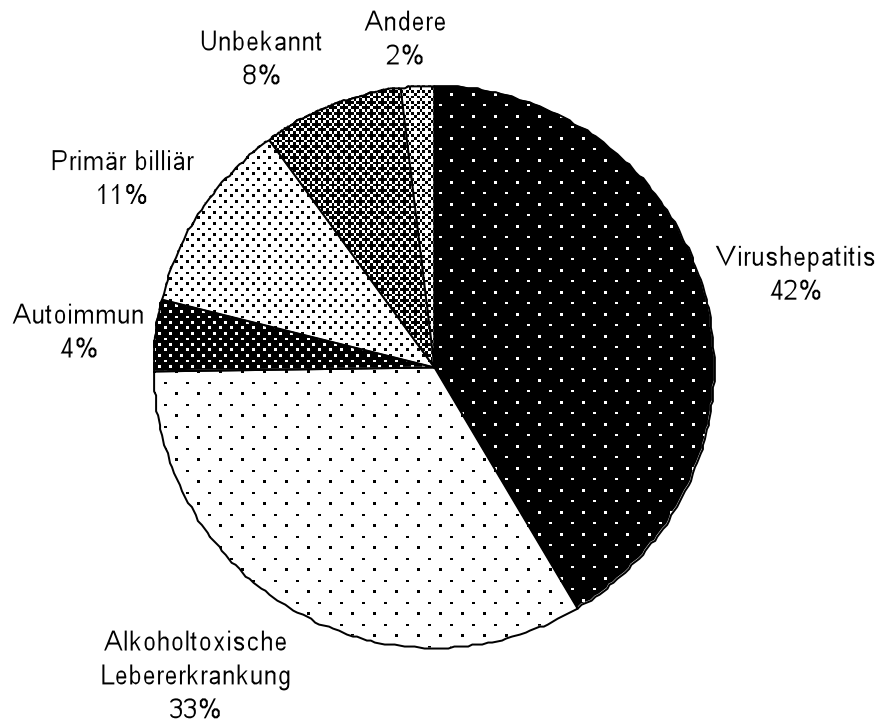
so dass Organe auch von älteren Personen, von Personen nach langer Behandlung auf Intensivstationen, von Patienten mit Malignomen sowie von Personen nach Herzstillstand verwendet werden. Dies führt allerdings zu häufigerem peri- und postoperativem Transplantatversagen sowie zu häufiger notwendigen Retransplantationen [Verdonk et al., 2007]. Des Weiteren erfolgte eine Änderung der legislativen Voraussetzungen zur Organspende: Der „Informed Consent“ stellt ein freiwilliges System der Spenderrekrutierung dar. Nach Eintritt des Hirntods wird der mutmassliche Patientenwille ermittelt und die Angehörigen um eine Zustimmung gebeten, wie z.B. in Deutschland und Spanien. Beim „Required Consent“ muss von Gesetzeswegen die Zustimmung der Angehörigen eingeholt werden (USA). Beim „Presumed Consent“ wird die Zustimmung des Patienten angenommen, ausser er hat dieser zu Lebzeiten ausdrücklich widersprochen (Frankreich, Österreich). Länder, mit der rechtlichen Grundlage des „Presumed Consent“, tendieren zu höheren Transplantationsraten [Neuberger, 2000]. Eine weitere Möglichkeit mehr Patienten mit Organen zu versorgen eröffnete sich durch die Entwicklung der Split Liver Transplantation. Hierbei erhalten zwei Patienten eine geteilte Spenderleber [Neuberger, 2000]. Eine weitere Vergrößerung des Spenderpools gelang durch die Einführung der Leber-Lebendspende-Transplantation. Hierbei wird von einem lebenden Angehörigen ein Teil der Leber entnommen und diese transplantiert. Im Jahre 2006 waren 4% aller Lebertransplantationen in USA Lebendspenden [Verdonk et al., 2007].

### 1.2.2 Indikationen zur Lebertransplantation

Die häufigste Indikation zur Lebertransplantation in Europa ist die Leberzirrhose. Karzinome (hepatozelluläres Karzinom, cholangiozelluläres Karzinom, Metastasen, Gallengangskarzinom), cholestatische Erkrankungen (primär biliäre Zirrhose, primär sklerosierende Cholangitis, sekundär sklerosierende Cholangitis), metabolische Erkrankungen (Morbus Wilson, Hämochromatose,  $\alpha$ 1-Antitrypsin-Mangel, Mukoviszidose, Porphyrie) und akutes Leberversagen machen weniger als die Hälfte der Indikationen aus (Abbildung 1). Zur Transplantation führende Leberzirrhosen haben in den meisten Fällen eine virale oder alkoholtoxische Genese (Abbildung 2).



**Abbildung 1:** Indikationen zur Lebertransplantation in Europa zwischen 01/1988 und 06/2006. Modifiziert nach [ELTR, 2006]



**Abbildung 2:** Ursächliche Erkrankung bei 34811 zur Transplantation führenden Leberzirrhosen in Europa zwischen 01/1988 und 06/2006. Modifiziert nach [ELTR, 2006]

### 1.2.3 Warteliste

Aufgrund des Mangels an Spenderorganen kommt es in den Transplantationszentren zu langen Wartelisten. Mehrere Versuche wurden unternommen die Verteilung der Organe zu optimieren. In den USA erfolgte die Zuweisung von Organen mit Hilfe des Child-Pugh Score (CPS), welcher die Patienten verschiedenen Dringlichkeitsgruppen zuordnet. Innerhalb einer Gruppe war die Wartezeit entscheidend. Allerdings gelang es dem Child-Pugh Score nicht ausreichend zwischen schwer kranken Patienten zu diskriminieren. Mehr als 50% der Patienten wurden einer Gruppe zugeordnet, so dass die Wartezeit für diese Gruppe das entscheidende Kriterium wurde. Es resultierte eine hohe Mortalität auf der Warteliste. Wiesner et al. konnten zeigen, dass die Wartezeit selbst keinen unabhängigen Einfluss auf die Mortalität auf der Warteliste hatte. Deswegen erfolgte die Umstellung vom CPS zum Model for

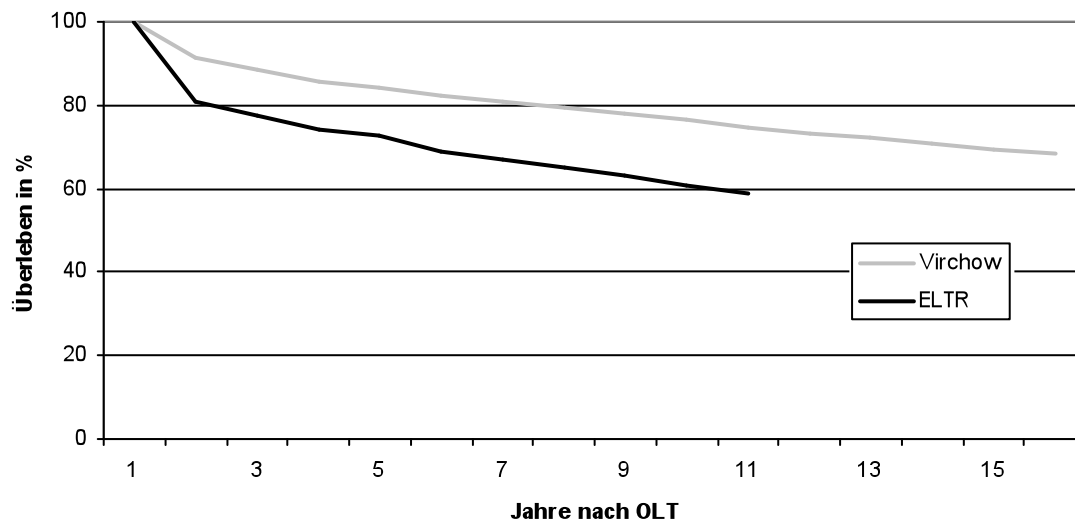
Endstage Liver Disease Score (MELD) [Wiesner et al., 2003]. Dieser wurde ursprünglich entwickelt um die Prognose von Patienten zur TIPS-Anlage (transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt) vorherzusagen und benötigt lediglich die Parameter international normalized ratio (INR), Kreatinin und Bilirubin. Seit 2006 verwendet Eurotransplant den MELD Score für die Leber-Organallokation. Die Ratio hierfür ist, dass die Patienten mit dem höchsten Score, also die schwerst kranken Patienten, zuerst ein Organ erhalten („sickest first“ policy). Seit der Einführung des MELD Scores in den USA ist die Mortalität auf der Warteliste deutlich gesunken [Austin et al., 2007; Verdonk et al., 2007]. In Europa könnte die Einführung möglicherweise dazu führen, dass die abnehmende Mortalität auf der Warteliste mit einer erhöhten peri- und postoperativen Mortalität erkaufte wird, da zunehmend schwerst kranke Patienten operiert werden. Patienten, die nach dem alten Allokationssystem möglicherweise auf der Warteliste verstorben wären (persönliche Kommunikation O. Guckelberger).

### **1.3 Mortalität und Morbidität nach Lebertransplantation**

Innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation sterben Patienten aufgrund von Infektionen, irreversibler Abstossung, nicht funktionierender Spenderleber und technischer Probleme [Asfar et al., 1996]. In einer Studie der Charité Campus Virchow-Klinikum sterben 8,6% der Patienten innerhalb des ersten Jahres [Pfitzmann et al., 2008]. In einer Überlebensanalyse des European Liver Transplant Registry (ELTR) von 61383 Patienten die zwischen 1988 und 2006 transplantiert wurden, überlebten 81% der Patienten das erste postoperative Jahr [ELTR, 2006]. Haben Patienten das erste postoperative Jahr überlebt sinkt das Sterberisiko deutlich [Pfitzmann et al., 2008].

#### **1.3.1 Langzeitüberleben nach Lebertransplantation**

Nur 47 Jahre nach der ersten Lebertransplantation bietet die Therapie heute hervorragende Langzeitergebnisse. Pfitzmann et al. konnte für das Virchow-Klinikum folgende Langzeitüberlebensraten zeigen: Die 1, 5, 10, 15-Jahresüberlebensraten betragen 91,4%, 82,5%, 74,7% und 68,2% [Pfitzmann et al., 2008]. In der unter 1.3 erwähnten Studie des European Liver Transplant Registry waren die 1, 3, 5, 8, 10-Jahresüberlebensraten 81%, 74%, 69%, 63% und 59 % (Abbildung 3)[ELTR, 2006].



**Abbildung 3:** Vergleich der Überlebensraten am Virchow-Klinikum [Pfitzmann et al., 2008] mit den Daten des European Liver Transplant Registry [ELTR, 2006]; OLT, orthotope Lebertransplantation

Hatte ein Patient mit der Diagnose „terminale Leberinsuffizienz“ noch vor wenigen Jahrzehnten eine infauste Prognose, wird heute von einigen Autoren bereits eine normale Lebenserwartung und Lebensqualität nach OLT als Ziel formuliert [Verdonk et al., 2007]. Lag der Fokus in den letzten Jahrzehnten noch auf der peri- und postoperativen Phase sowie der 1-Jahresüberlebensrate, verschiebt sich das Augenmerk der Transplantationschirurgen zunehmend auf den Langzeitverlauf und somit auf Komplikationen, die Jahre nach der Transplantation auftreten. Hier setzt die vorliegende Arbeit an: Lebertransplantierte Patienten haben hervorragende Langzeitüberlebensraten und leiden an den gleichen Krankheiten wie die Normalbevölkerung. So muss sich der Fokus nach der Transplantation nicht nur auf die Funktion der Leber richten. Dies wird eindrücklich durch eine Analyse der Todesursachen von lebertransplantierten Patienten belegt: Von 100 verstorbenen Patienten nach Lebertransplantation ist die Todesursache bei 61 Patienten unabhängig von der Spenderleber, d.h. sie versterben mit einer funktionierenden Leber [Abbasoglu et al., 1997].



### **1.3.2 Todesursachen im Langzeitverlauf nach Lebertransplantation**

Die wichtigsten Ursachen für Organverlust (Tod des Patienten oder Retransplantation) bei Patienten, die mehr als ein Jahr nach OLT überleben, sind Rezidiv der Grunderkrankung (Tumorrezidiv, Rezidiv einer viralen Hepatitis oder Autoimmunhepatitis), Infektionen (nicht-leberassoziierte Infektionen), chronische Abstossung, de novo Karzinome und kardiovaskuläre Erkrankungen.

In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben über die Häufigkeiten der oben genannten Ursachen für Organverlust. In einer grossen amerikanischen Single Centre Studie (Baylor University, Dallas, USA) waren die häufigsten Ursachen Rezidiv der Erkrankung 30,2%, Infektionen 15,1%, de novo Tumoren 8,8%, chronische Abstossung 9,4% und kardiovaskuläre Erkrankungen 17,7% [Abbasoglu et al., 1997]. Zahlen für die Gesamtmortalität (d.h. auch die Todesursachen innerhalb des ersten Jahres wurden berücksichtigt), die an der Charité Universitätsmedizin Berlin erhoben wurden sind ähnlich: Rezidiv der Erkrankung 32,1%, Infektionen 21,8%, de novo Tumoren 13,5% und kardiovaskuläre Erkrankungen 11,6% [Pfitzmann et al., 2008].

### **1.4 Kardiovaskuläre Risikofaktoren**

In dieser Arbeit berücksichtigte und nachgewiesene kardiovaskuläre Risikofaktoren (CVRF) sind Alter, Geschlecht, Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Tabakkonsum und positive Familienanamnese für koronare Herzerkrankung (KHK) [Wilson et al., 1998; Assmann et al., 2002; de Visser et al., 2003].

### **1.5 Kardiovaskuläre Erkrankungen nach Lebertransplantation**

Das erhöhte Vorkommen kardiovaskulärer Risikofaktoren nach Lebertransplantation ist gut belegt [Guckelberger et al., 1997; Fernandez-Miranda et al., 2002; Johnston et al., 2002; Neal et al., 2004; Munoz, Elgenaidi, 2005; Sethi, Stravitz, 2007]. Dies ist zum einen auf Hochrisikoverhalten der Patienten vor Transplantation (Alkohol- und Tabakkonsum) zurückzuführen [Verdonk et al., 2007], vor allem gehen die Autoren aber davon aus, dass dies durch den Einsatz von Immunsuppressiva bedingt ist. Der Effekt von Steroiden auf Blutdruck, Körpergewicht und die Entwicklung von Diabetes

mellitus konnte in vielen Studien und bei Lebertransplantierten gezeigt werden [Textor et al., 1995; Guckelberger et al., 1997; Fernandez-Miranda et al., 1998]. Die bei Lebertransplantierten universell eingesetzten Calcineurininhibitoren, Tacrolimus und Cyclosporin A scheinen die herkömmlichen Risikofaktoren in unterschiedlichem Ausmass zu betonen. Ob allerdings die hohe Prävalenz der Risikofaktoren mit einer erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse (CVE) einhergeht ist bisher unklar. Lebertransplantierte Patienten unterscheiden sich von der Allgemeinbevölkerung unter anderem dadurch, dass sie sich vor einer Transplantation einer ausführlichen Vorsorgeuntersuchung unterziehen müssen. Patienten mit manifester Koronarer Herzerkrankung (KHK) werden eher nicht transplantiert. Plotkin et al konnten zeigen, dass Patienten mit KHK nach OLT eine schlechte Prognose haben [Plotkin et al., 1996]. Dies bedeutet dass es sich bei Transplantationspatienten um ein vorselektioniertes Patientengut handelt. Diese Patienten sollten ein niedrigeres Risiko haben als eine unselektierte Vergleichspopulation. Johnston et al. konnten allerdings an einer englischen Population von Lebertransplantatempfängern nachweisen, dass das relative Risiko ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden 3-fach erhöht ist [Johnston et al., 2002]. Im Gegensatz hierzu konnte eine weitere englische Studie den Zusammenhang zwischen erhöhten CVRF und CVE nicht nachweisen. Dies begründet der Autor mit dem kurzen follow-up (4,5 Jahre) und der Vorselektion [Neal et al., 2004]. Auch in einer spanischen Population von Lebertransplantatempfängern unterscheidet sich das Risiko eine CVE zu erleiden nicht von einer spanischen Vergleichspopulation [Fernandez-Miranda et al., 2002]. In einer Population von Transplantatempfängern der Charité Campus Virchow Klinikum, die teilweise mit der hier untersuchten Population identisch ist, konnte Guckelberger et al. zeigen, dass die hohen CVRF mit einer erhöhten Prävalenz von CVE korreliert [Guckelberger et al., 2005].

Unbestritten ist hingegen die Relevanz kardiovaskulärer Erkrankungen im Langzeitverlauf nach Lebertransplantation. Die Häufigkeit von CVE unterscheidet sich von Studie zu Studie, sie wird aber von den meisten Autoren zu den drei häufigsten Todesursachen im Langzeitverlauf gezählt [Pruthi et al., 2001]. In einem 2007 veröffentlichten Übersichtsartikel gehört Atherosklerose und De novo Tumoren zu den häufigsten Ursachen von Morbidität und Mortalität [Sethi, Stravitz, 2007]. In der oben erwähnten Studie von Abbasoglu (1.3.2) sind die CVE unter den 3

häufigsten Ursachen für späten (> 1 Jahr nach OLT) Organverlust. 5 Jahre nach der OLT stellt es sogar die häufigste Todesursache dar [Neuberger, 2000].

## **1.6 Kardiovaskuläre Risiko Scores**

Ein Risiko Score ist eine mathematische Formel die den Zusammenhang zwischen Risikofaktor und der Inzidenz spezifischer Endpunkte widerspiegelt. Das individuelle Risiko von z.B. CVE lässt sich am besten einschätzen, wenn der kumulative Effekt der verschiedenen Risikofaktoren berücksichtigt wird. Sie werden anhand grosser epidemiologischer Studien entwickelt, in denen der Einfluss verschiedener Risikofaktoren auf das Eintreten eines bestimmten Endpunktes untersucht wird. Das statistische Instrument hierfür ist die multivariate Analyse [de Visser et al., 2003]. Der Zweck von Risiko Scores ist es, dem behandelnden Arzt zu helfen, die Patienten mit dem höchsten Risiko ein Ereignis (Myokardinfarkt, Angina Pectoris, KHK, Schlaganfall oder peripher arterielle Verschlusskrankheit) zu erleiden, zu identifizieren, die Wahrscheinlichkeit eines solchen Ereignisses zu quantifizieren und bei diesen Patienten präventive Massnahmen einzuleiten. In der vorliegenden Arbeit kommen drei etablierte kardiovaskuläre Risiko Scores zum Einsatz. Diese für die Normalpopulation entwickelten Risiko Scores wurden bereits bei Lebertransplantierten angewendet [Johnston et al., 2002; Neal et al., 2004; Guckelberger et al., 2005]. Ihre Validität wurde in dieser hoch-spezifischen Population aber noch nicht überprüft. In der vorliegenden Arbeit werden die Scores bezüglich ihrer Fähigkeit evaluiert in der Studienpopulation zwischen Hochrisiko- und Niedrigrisikopatienten zu unterscheiden. Validierte Scores werden anschliessend kalibriert um das individuelle Risiko der Lebertransplantierten zu determinieren (Kalibrierung) [Guckelberger et al., 2006].

## 2 Ziele und Fragestellung

Die vorliegende Arbeit untersucht den Zusammenhang von kardiovaskulären Risikofaktoren und kardiovaskulären Ereignissen in der hochspezifischen Population von lebertransplantierten Patienten. Dabei sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- Können 6 Monate nach Lebertransplantation Parameter identifiziert werden, welche das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse bei lebertransplantierten Patienten vorhersagen?
- Sind bei lebertransplantierten Patienten die gleichen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse von Bedeutung wie in der Normalpopulation?
- Gibt es zusätzliche unabhängige Risikofaktoren die das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse bei lebertransplantierten Patienten beeinflussen?
- Können an einer Normalpopulation entwickelte kardiovaskuläre Risiko Scores bei lebertransplantierten Patienten angewendet werden?
- Welcher getestete Score eignet sich am besten für lebertransplantierte Patienten?
- Können Risiko Scores das individuelle Risiko eines lebertransplantierten Patienten ein Ereignis zu erleiden vorhersagen?
- Welche Konsequenzen leiten sich aus der Identifikation eines Hochrisikopatienten für den behandelnden Arzt und den Patienten ab?

### **3 Methoden und Patienten**

#### **3.1 Patienten**

##### **3.1.1 Patienten und Einschlusskriterien**

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Untersuchung aller in der Charité-Campus Virchow-Klinikum zwischen September 1988 und April 1994 durchgeführter Lebertransplantationen. Die Patienten stellen sich in regelmässigen Abständen in der Lebertransplantationsambulanz vor. Die geplanten Nachsorgeuntersuchungen erfolgen 6 Monate nach OLT, sowie 1, 2, 3, 5, 7, 10, und 13 Jahre nach OLT. Des Weiteren besteht ein enger Kontakt zu den ambulant betreuenden Kollegen. Die Nachsorge wird in den Patientenakten der Lebertransplantationsambulanz dokumentiert.

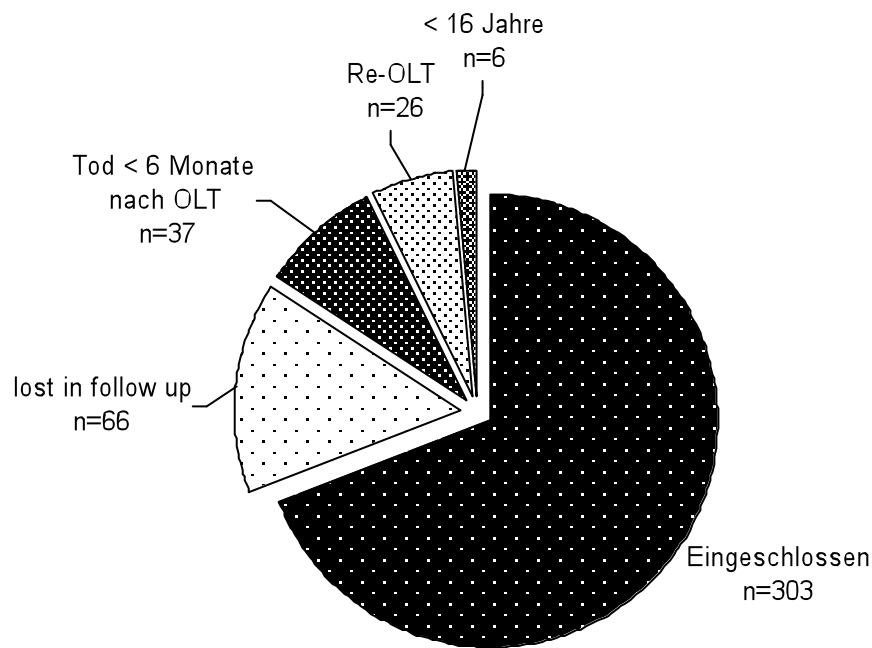
Insgesamt wurden 438 Lebertransplantationen im angegebenen Zeitraum durchgeführt. Nach einer Stabilisierungsphase von 6 Monaten nach Lebertransplantation erfolgte eine Bestimmung von Variablen die das kardiovaskuläre Risiko beeinflussen können.

Anhand der Patientenakten wurde der Verlauf aller Patienten über einen Zeitraum von 10 Jahren nach dem ersten Nachsorgetermin bezüglich des Auftretens von CVE untersucht.

Eingeschlossen wurden Patienten welche zum Zeitpunkt der OLT mindestens 16 Jahre alt waren, zur Nachsorgeuntersuchung 6 Monate nach der Transplantation eine stabile Organfunktion hatten, mindestens bis zum Eintritt eines CVE zu Nachsorgeuntersuchungen erschienen und Patienten die nicht retransplantiert wurden.

##### **3.1.2 Ausschlusskriterien**

135 Patienten wurden ausgeschlossen (Abbildung 4): 37 (8,5%) Patienten starben vor der ersten Nachsorgeuntersuchung (< 6 Monate), 26 (5,9%) Patienten wurden retransplantiert, bei 33 (7,5%) existierten keine Daten bezüglich des Langzeitverlaufs, 33 Patienten erschienen nicht zum 6 Monats Check-up und 6 Patienten (1,4%) waren jünger als 16 Jahre.



**Abbildung 4:** Gründe für Ausschluss von 135 Patienten aus 438 durchgeführten Lebertransplantationen (OLT).

### 3.2 Definition eines Ereignisses

In Anlehnung an Neal et al. erfolgte die Unterteilung in folgende Gruppen [Neal et al., 2004]:

Die übergeordnete Gruppe der kardiovaskulären Ereignisse (CVE) setzt sich zusammen aus Koronarereignissen (CE), cerebrovaskulären Ereignissen und peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK). Als Koronarereignisse wurden Myokardinfarkt (Diagnose mittels 12-Kanal EKG oder Enzymerhöhung) und Koronare Herzkrankheit (Diagnose mittels Klinik, bestätigt durch Belastungs-EKG oder durch Koronarangiographie) definiert.

Als cerebrovaskuläre Ereignisse wurden cerebrale Ischämien (Infarkt, Prolongiertes Reversibles Ischämisches Neurologisches Defizit (PRIND) und Transitorisch Ischämische Attacke (TIA)) definiert.

### **3.3 Variablen**

6 Monate nach OLT wurden folgende Daten von 303 Patienten erhoben:

Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Familienanamnese für KHK (Positiv wenn bei einem Verwandten 1. Grades KHK vor dem 60. Lebensjahr auftritt), Blutdruck nach Riva-Rocci, Grösse, Gewicht, Medikation, Serumwerte für Cholesterin, high-density Lipoprotein Cholesterin (HDL), low-density Lipoprotein Cholesterin (LDL), Triglyceride (TG) und Nüchternblutzucker nach 12 Stunden.

Diabetes mellitus Typ 2 wurde in Anlehnung an WHO Kriterien definiert:

Nüchternblutzucker > 126mg/dl oder antidiabetische Therapie [WHO, 1999].

Bluthochdruck wurde ebenfalls in Anlehnung an WHO Kriterien definiert: Systolischer Blutdruck > 139mmHg oder diastolischer Blutdruck > 89mmHg oder antihypertensive Medikation [WHO, 1999].

### **3.4 Kardiovaskuläre Risiko Scores**

Drei bekannte kardiovaskuläre Risiko Scores wurden auf die Lebertransplantatempfänger angewendet. Die Variablen zur Berechnung der Scores wurden 6 Monate nach Transplantation erhoben.

#### **3.4.1 Framingham Risk Score**

Der bekannteste [Appleton et al., 2006] und international am meisten verbreitete Score ist der Framingham Risk Score (FRS). Er basiert auf einer grossen epidemiologischen Studie die 1948 in Framingham, USA, initiiert wurde. 5209 Einwohner des Ortes Framingham im Alter von 30 bis 60 Jahren wurden in eine Langzeitstudie zur Untersuchung der Koronaren Herzerkrankung (KHK) eingeschlossen. Durch diese Studie wurde die Verbindung zwischen Tabakkonsum, Cholesterin, erniedrigtem HDL, systolischem Blutdruck, männlichem Geschlecht und Diabetes zur KHK erkannt. So wurde die Framingham Heart Study zu einer der wichtigsten epidemiologischen Studien der Medizingeschichte [Appleton et al., 2006]. Folgende Variablen sind zur Berechnung des FRS notwendig (Tabelle 1): Geschlecht, Alter (30-74 Jahre), Gesamtcholesterin, HDL, systolischer Blutdruck, Raucherstatus und Diabetes mellitus. Anhand eines einfachen Punkteschemas wird das 10-Jahres Risiko von tödlichen und nichttödlichen Koronarereignissen in % vorhergesagt [Wilson et al., 1998].

### **3.4.2 PROCAM**

Zwischen 1979 und 1985 nahmen 20060 Angestellte von verschiedenen Firmen und öffentlichen Arbeitgebern an der deutschen "PROspective Cardiovascular Münster Study" (PROCAM) teil. Der Risiko Score basiert auf den Daten von 5389 Männern zwischen 35 und 65 Jahren und berechnet das Risiko ein tödliches oder nicht tödliches Koronarereignis zu erleiden. Im Vergleich zum FRS werden 3 weitere Variablen benötigt: Familienanamnese für Myokardinfarkt (Positiv wenn ein Verwandter 1.Grades vor dem 60. Lebensjahr einen Myokardinfarkt erlitten hat), Diabetes mellitus und Triglyceride (TG). Er sagt das 10-Jahres Risiko vorher ein tödliches oder nicht-tödliches Koronarereignisse zu erleiden. Benötigte Variablen sind (Tabelle 1): Geschlecht, Alter (Altersgrenzen: Männer 35-65 Jahre, Frauen 45-65 Jahre), LDL, HDL, TG, systolischer Blutdruck, Diabetes mellitus, Raucherstatus und Familienanamnese für KHK [Assmann et al., 2002].

### **3.4.3 SCORE**

Die European Society of Cardiology hat einen eigenen Risiko Score entwickelt: Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE). Er wurde anhand der Daten von 12 älteren Kohortenstudien (250.000 Patienten, 7000 tödliche Myokardinfarkte) entwickelt und sagt das 10-Jahres Risiko voraus ein tödliches Koronarereignis zu erleiden. Folgende Variablen werden zur Berechnung benötigt (Tabelle 1): Geschlecht, Alter (40-65 Jahre), Gesamtcholesterin, systolischer Blutdruck und Raucherstatus. Im Gegensatz zu den anderen beiden Scores wird der Risikofaktor Diabetes mellitus nicht berücksichtigt und SCORE sagt lediglich die Wahrscheinlichkeit tödlicher Koronarereignisse voraus [Conroy et al., 2003].



**Tabelle 1:** Variablen die zur Berechnung der verschiedenen Scores notwendig sind sowie deren Altersgrenzen; FRS, Framingham Risk Score; PROCAM, Prospective Cardiovascular Münster Study; SCORE, Systemic Coronary Risk Evaluation Project

Variablen	FRS	PROCAM	SCORE
Alter männlich	30-74 Jahre	35-65 Jahre	40-65 Jahre
Alter weiblich	30-74 Jahre	45-65 Jahre	40-65 Jahre
Blutdruck systolisch	Ja	Ja	Ja
Gesamtcholesterin	Ja	Nein	Ja
HDL	Ja	Ja	Nein
LDL	Nein	Ja	Nein
Triglyceride	Nein	Ja	Nein
Diabetes	Ja	Ja	Nein
Raucherstatus	Ja	Ja	Ja
Familienanamnese	Nein	Ja	Nein

### 3.5 Statistik

Ergebnisse werden als Median mit Spannweite oder als Mittelwert +/- Standardfehler des Mittelwerts angegeben. Für die statistische Auswertung kontinuierlicher Variablen mit Gausscher Verteilung wurde der Student's unpaired t-test verwendet. Kategorische Variablen wurden mit dem  $\chi^2$  Test verglichen. Für kontinuierliche Variablen mit asymmetrischer Verteilung (nicht Gausscher Verteilung) kam der Mann-Whitney U-Test zur Anwendung. Das Signifikanzniveau wurde bei 5% ( $p < 0,05$ ) festgelegt. Uni- und Multivariate Analysen wurden zur Identifizierung determinierender Risikofaktoren für CVE verwendet. Anhand von ROC Analysen wurde die Validität der Scores überprüft und mittels der AUC die Scores untereinander verglichen. Statistische Analysen wurden mit Hilfe des Programms SPSS 11.5 gerechnet (Statistical Software, Chicago, USA), einzige Ausnahme ist der DeLong Test zum Vergleich der AUC. Er wurde mit Hilfe des Programms SAS 9.1.3 gerechnet (SAS Institute Inc., NC, USA)

#### 3.5.1 Uni- und multivariate Analyse

Die univariate Analyse beschreibt das Überleben nur in Hinblick auf einen untersuchten Faktor und ignoriert alle anderen möglichen Einflussfaktoren. In der klinischen Realität gibt es aber meistens mehrere Einflussfaktoren, z.B. das CVR ist nicht nur abhängig

davon, ob ein Individuum raucht oder nicht, sondern auch vom Alter, Geschlecht, Blutdruck, etc. Variablen, die in eine multivariate Analyse eingehen, können kontinuierlich (Alter), ungeordnet kategorial (Histologie von Tumoren), ordinal oder binär (Geschlecht) sein. Bei der binären logistischen Regression ist die abhängige Variable dichotom (CVE ja oder nein). Die unabhängigen Variablen können jedes Messniveau annehmen. Regression heisst Zurückentwicklung, d.h. inwiefern lässt sich die Ausprägung einer Abhängigen Variable, z.B. CVE auf die Ausprägung einer unabhängigen Variable zurückführen [Bradburn et al., 2003].

Bezogen auf die vorliegende Arbeit heisst dies, dass zuerst in einer univariaten Analyse alle Variablen identifiziert werden, welche das Auftreten von CVE beeinflussen.

Variablen, die in der univariaten Analyse signifikant waren ( $p < 0,05$ ), wurden für die Regressions-Modelle herangezogen. Dies geschieht mit Hilfe der multiplen logistischen Regression. Durch schrittweise vorwärts und rückwärts Auswahl von Covariablen wird der Zusammenhang zwischen Risikofaktoren und CVE determiniert.

### **3.5.2 Receiver Operating Characteristic**

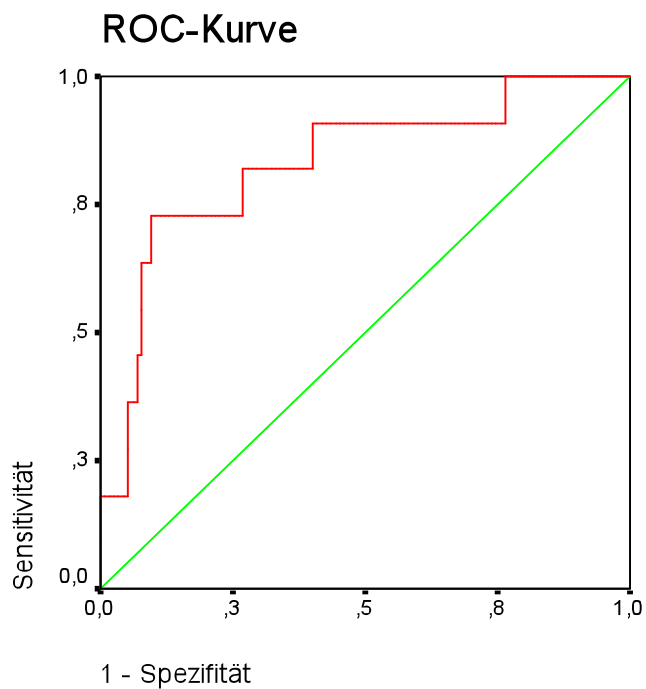
Receiver Operating Characteristic (ROC) heisst „Signalerkennung“ und ist ein Verfahren aus der Nachrichtentechnik [Weiß, 2008]. ROC wurde erstmals im 2. Weltkrieg zur Analyse von Radarbildern genutzt. Seit den 60er Jahren wird sie in der Medizin verwendet und hier vor allem zur Beurteilung der diagnostischen Leistungsfähigkeit eines Tests eingesetzt. Die ROC Kurve zeigt graphisch den Zusammenhang zwischen Test-Sensitivität und Test-Spezifität zu jedem möglichen Schwellenwert. Hierbei wird in der ROC Kurve die Sensitivität (Richtig Positive Fraktion - TPF) auf der y-Achse und die Falsch Positive Fraktion (entspricht 1-Spezifität, Tabelle 2) auf der x-Achse aufgetragen. Im Einzelnen gelten die folgenden Definitionen [Weiß, 2008]:

- Sensitivität: Bedingte Wahrscheinlichkeit, dass ein Test bei einer erkrankten Person richtig, also positiv, reagiert.
- Spezifität: Bedingte Wahrscheinlichkeit, dass eine nicht-erkrankte Person ein richtiges, also negatives Testergebnis erhält.
- Richtig Positive Fraktion: Entspricht der Sensitivität
- Falsch Positive Fraktion: Entspricht  $1 - \text{Spezifität}$

**Tabelle 2:** Vierfeldertafel

Testergebnis	Krank (z.B. CVE)	Nicht krank (z.B. kein CVE)
Positiv	Richtig Positive Fraktion =Sensitivität	Falsch Positive Fraktion
Negativ	Falsch Negative Fraktion	Richtig Negative Fraktion =Spezifität

Die ROC Kurve (Abbildung 5) ergibt sich in dem man für jeden möglichen Schwellenwert Sensitivität und 1-Spezifität errechnet und diese in ein Koordinatensystem einträgt:

**Abbildung 5:** ROC Kurve

Ein guter diagnostischer Test hat eine hohe Sensitivität (TPF) und niedrige FPF (1-Spezifität) über einen grossen Bereich von Schwellenwerten. Das heisst, die ROC Kurve steigt schnell in Richtung des linken oberen Ecks des Graphen, so dass Sensitivität hoch und FPF klein ist.

Über die Güte eines Tests gibt die Fläche unter der ROC Kurve (Englisch: Area Under Curve – AUC) Auskunft. Eine AUC von 1 entspricht einem idealen Test, da hier Sensitivität und Spezifität 100% entsprechen. Bei diesem Test gibt es keine falschen Ergebnisse. Im schlechtesten Fall ist die AUC 0,5, d.h. der Test ist nicht besser „als eine Münze zu werfen“. Mit anderen Worten: Patienten werden rein zufällig den verschiedenen Gruppen (z.B. Hochrisikopatienten und Niedrigrisikopatienten) zugeordnet.

Darüber hinaus können ROC Kurven verwendet werden um einen optimalen Schwellenwert für einen Test festzulegen: Sind Sensitivität und Spezifität gleich wichtig, ist dies der Punkt, der der Koordinate (0|1) am nahesten kommt. Bei klinischen Tests lässt sich die Frage nach dem optimalen Schwellenwert nicht verallgemeinern, sondern ist abhängig von den Konsequenzen die sich aus einem falsch positivem Befund (z.B. Suizidgefahr nach falscher Diagnose AIDS), oder falsch negativen Befunden ergeben (z.B. Gefährdung von Geschlechtspartnern nach falsch negativem HIV Test). Hierbei spielen ethisch moralische aber auch ökonomische Überlegungen eine Rolle [Weiß, 2008].

Ausserdem können ROC Analysen verwendet werden um unterschiedliche Tests miteinander zu vergleichen. Je höher die AUC, umso besser diskriminiert der Test. In der vorgelegten Arbeit werden ROC Analysen genutzt um die Diskriminierungsfähigkeit dreier verschiedener Risiko Scores zu untersuchen. Können die Scores zwischen Lebertransplantierten mit einem hohen Risiko ein CVE zu erleiden und solchen mit einem niedrigen Risiko unterscheiden? Können die Risiko Scores, berechnet 6 Monate nach Transplantation, vorhersagen, ob ein CVE in den folgenden 10 Jahren auftritt oder nicht? Die AUC für kardiovaskuläre Ereignisse und Koronarereignisse wurde für alle 3 Scores berechnet und Standard Fehler sowie p-Werte angegeben. Man geht davon aus, dass ein Test mit einer AUC < 0,7 schlecht, zwischen 0,7 und 0,8 akzeptabel und ab 0,8 gut diskriminiert [Alves et al., 2007; Aylin et al., 2007]. Die drei verschiedenen Scores wurden auf Ihre Diskriminierungsfähigkeit in derselben Population getestet. Somit musste zum Vergleich der Scores der korrelierten Natur der Daten Rechnung getragen werden. Dies erfolgte durch einen von DeLong et

al. entwickelten Test. Er wurde speziell für den Vergleich von ROC Analysen bei korrelierten Daten entwickelt, das heisst für Daten bei denen die gleiche Gruppe von Individuen mit unterschiedlichen Tests untersucht werden [DeLong et al., 1988]. Beim DeLong Test geht die Nullhypothese davon aus, dass die AUC zweier Tests gleich gross sind. Ist  $p < 0,05$  kann die Nullhypothese sicher abgelehnt werden und es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Flächen.

### **3.5.3 Kalibrierung der Risiko Scores**

Zur Kalibrierung der Risiko Scores wurde der Hosmer-Lemeshow Test für „goodness of fit“ durchgeführt [Hosmer, Lemeshow, 1989]. Er unterteilt die Patienten in 10 Gruppen (Centile), abhängig von ihrem durch die Scores vorhergesagten Risiko ein Ereignis zu erleiden. Das vorhergesagte Risiko jeder Centile wird dann mit den beobachteten Ereignissen in jeder Centile verglichen. Die zu testende Nullhypothese geht davon aus, dass zwischen vorhergesagtem Risiko und beobachteten Ereignissen kein Unterschied besteht. Deswegen entspricht ein hoher p-Wert zusammen mit einem hohen  $\chi^2$  einem guten „model fit“. In einer graphischen Analyse wurden durch die Scores vorhergesagte Ereignisse beobachteten Ereignissen gegenübergestellt. Aufgrund von wenigen Ereignissen in jeder Centile erfolgte eine Unterteilung in fünf Gruppen (Quintile) und nicht wie von Hosmer vorgeschlagen in 10 Gruppen.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Charakteristik der Patienten**

Insgesamt wurden von 303 Patienten 6 Monate nach Lebertransplantation CVRF erhoben. Davon waren 175 (57,8%) männlichen Geschlechts und 128 (42,2%) weiblichen Geschlechts. Der Altersmedian betrug 48 Jahre (16-66). Innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 10 Jahren nach der Datenerhebung kam es bei 40 Patienten (13,2%) zu kardiovaskulären Ereignissen, davon waren 24 (7,9%) Koronarereignisse (Tabelle 3). Es verstarben 69 (22,8%) Patienten, vier von ihnen an Myokardinfarkten.

**Tabelle 3:** Kardiovaskuläre Ereignisse nach Lebertransplantation. Bei 303 Patienten nach OLT wurden 40 CVE innerhalb von 10 Jahren beobachtet. Angegeben sind tödliche und nicht-tödliche CVE, Geschlecht, Alter bei OLT, Art des CVE, Zeit von der OLT bis zum Eintritt des CVE, und 10-Jahres Risiko in % nach SCORE und PROCAM.

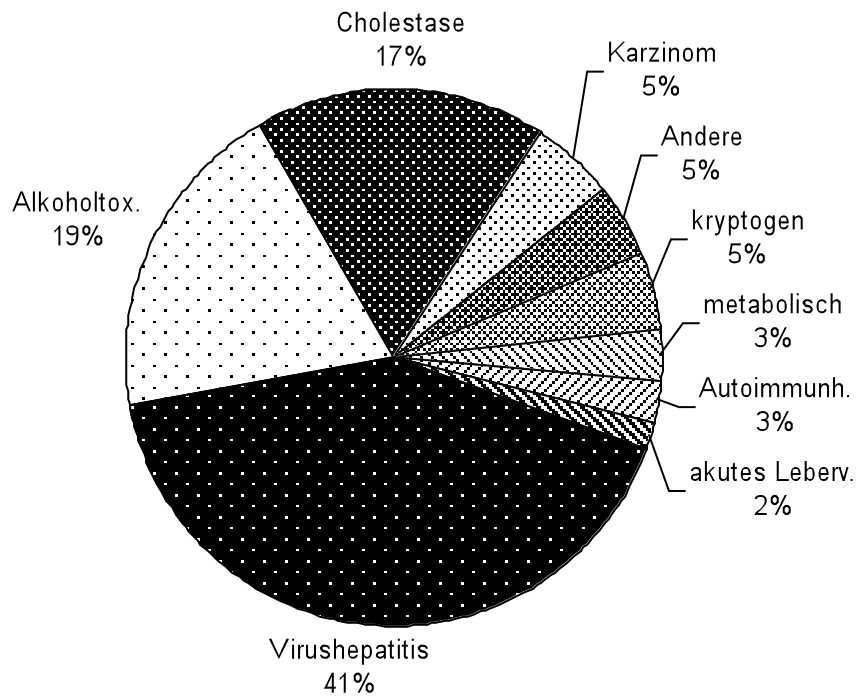
	<b>Geschlecht</b>	<b>Alter bei OLT</b>	<b>CVE</b>	<b>Zeit nach OLT in Monaten</b>	<b>SCORE (10a Risiko in%)</b>	<b>PROCAM (10a Risiko in%)</b>
Tödlich	M	49	MI	19	6,15	13,2
	M	47	MI	66	3,75	6,1
	W	56	MI	119	3,73	n.a.
	M	37	MI	121	0,40	1,6
Nicht - tödlich	W	41	CI	8	0,11	n.a.
	M	56	MI	10	1,51	2,3
	M	52	KHK	10	11,62	5,7
	M	65	CI	11	8,00	13,2
	W	50	CI	12	0,53	n.a.
	M	45	MI	12	1,32	7
	W	56	PAVK	18	1,46	4,9
	M	44	CI	20	1,58	n.a.
	M	55	KHK	24	3,52	21,7
	M	35	KHK	26	0,17	n.a.
	M	46	KHK	32	3,26	19,6
	M	57	MI	37	3,88	n.a.
	M	50	KHK	39	5,31	16,8
	W	64	TIA	44	3,07	n.a.
	W	62	TIA	49	2,99	4,2
	M	60	AA	63	5,79	12,8
	M	55	KHK	70	n.a.	n.a.
	M	47	KHK	74	0,98	8,8
	M	59	CI	75	3,81	5,7
	M	35	MI	78	0,84	2,8
M	59	KHK	83	5,53	5,7	
M	50	CI	84	1,48	1,1	
M	63	KHK	85	6,91	n.a.	
M	56	AA	109	3,59	n.a.	
M	60	MI	111	22,67	30,0	
M	43	KHK	113	1,36	2,8	

## Ergebnisse

Geschlecht	Alter bei OLT	CVE	Zeit nach OLT in Monaten	SCORE (10a Risiko in %)	PROCAM (10a Risiko in %)
M	52	KHK	115	4,67	17,5
M	47	KHK	115	3,95	10,7
M	53	CI	116	2,13	5,1
M	59	TIA	119	8,89	4,8
M	46	KHK	120	1,60	n.a.
M	57	MI	121	5,49	n.a.
M	53	KHK	121	2,59	8,0
M	62	CI	121	9,37	30,0
M	54	CI	122	3,21	13,2
M	52	PAVK	124	3,52	8,8

Abkürzungen: m, männlich; w, weiblich; MI, Myokardinfarkt; CI, Cerebrale Ischämie; KHK, Koronare Herzkrankheit; TIA, Transitorische Ischämische Attacke; PAVK, Periphere Arterielle Verschlusskrankheit; AA, Aortenaneurysma; n.a., nicht anwendbar

In der untersuchten Population von 303 Patienten fanden sich folgende Indikationen für die OLT: Die häufigste Indikation stellt die Virushepatitis dar (42%). Die zweithäufigste Gruppe ist die Alkoholtoxische Leberzirrhose (19%). Cholestatische Erkrankungen (17%) beinhalten primär biliäre Zirrhose, primär sklerosierende Cholangitis und sekundär biliäre Zirrhose. Karzinome (hepatozelluläres Karzinom, cholangiozelluläres Karzinom, Gallengangskarzinom) machen 5% der Fälle aus. Metabolische Erkrankungen (Morbus Wilson,  $\alpha$ 1-Antitrypsin-Mangel, Porphyrie) sind in 3% der Fälle, akutes Leberversagen ist in 2%, Autoimmunhepatitis in 3% und kryptogene Leberzirrhose in 5% der Fälle die Transplantationsindikation. Seltene Indikationen sind unter „Andere“ (5%) subsumiert und beinhalten Zystenleber (5 Fälle), Budd Chiari Syndrom (6 Fälle) und zwei Fälle eines Leberversagens aufgrund von Halothan (Abbildung 6).



**Abbildung 6:** Indikationen zur OLT bei 303 Patienten. Angaben in %.

Abkürzungen: Leber., Leberversagen; Alkoholtox., Alkoholtoxische Leberzirrhose; Autoimmunh., Autoimmunhepatitis

#### 4.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren in der univariaten Analyse

Patienten, die ein kardiovaskuläres Ereignis (Tabelle 4) erlitten, waren signifikant älter als solche die kein Ereignis erlitten (52,5 Jahre (35-66) vs. 47 Jahre (16-66),  $p < 0,001$ ). Vergleicht man allerdings Patienten mit und ohne Koronarereignis besteht kein signifikanter Unterschied bezüglich des Alters (49,5 (35-66) vs. 48 (16-66),  $p = 0,106$ ).

Männer hatten im Vergleich zu Frauen ein höheres Risiko kardiovaskuläre oder Koronarereignisse zu erleiden (CVE: 22,3% vs. 8,6%,  $p < 0,001$ ; CE: 14,3% vs. 2,3%,  $p < 0,001$ ).



Der Body Mass Index war bei Patienten mit Ereignissen höher als bei Patienten ohne Ereignis (CVE: 24,8 (17,0-38,4) kg/m<sup>2</sup> vs. 23,1 (16,4-40,4) kg/m<sup>2</sup>; p=0,018; CE: 25,3 (19,4-38,4) kg/m<sup>2</sup> vs. 23,4 (16,4-40,4) kg/m<sup>2</sup>; p=0,014).

Patienten die ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten, hatten signifikant höhere Cholesterinwerte (CVE: 240,5 (122-376) mg/dl vs. 229 (86-452) mg/dl; p=0,044; CE: 241 (122-376) mg/dl vs. 229 (86-452) mg/dl; p=0,084), wohingegen Patienten mit Koronarereignissen signifikant höhere Triglyceridwerte hatten, als solche ohne Koronarereignisse (CVE: 168 (72-816) mg/dl vs. 163 (53-716) mg/dl; p=0,102; CE: 188 (86-816) mg/dl vs 162 (53-716) mg/dl; p=0,024).

Kreatinin war in beiden Gruppen ein signifikanter Risikofaktor (CVE: 1,3 +/- 0,06mg/dl vs. 1,1 +/- 0,02mg/dl; p=0,006; CE: 1,4,+/- 0,08mg/dl vs. 1,1 +/- 0,02mg/dl; p=0,003).

Patienten mit Diabetes mellitus hatten ein höheres Risiko ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden als Patienten ohne Diabetes mellitus (CVE: 25% vs. 13,5%; p=0,017). Entsprechend hatten Patienten mit CVE höhere mittlere Glukosekonzentrationen (CVE: 104,5 (65-430) mg/dl vs. 94 (58-289) mg/dl; p=0,006). Dies galt nicht für Koronarereignisse. Weder Diabetes noch die Glukosekonzentration hatten hier einen signifikanten Einfluss (CE: 15,7 vs. 7,6%; p=0,105; CE: 101,5 (65-264) mg/dl vs. 95 (58-430) mg/dl; p=0,108).

Das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie schlägt sich weder in signifikant häufigeren kardiovaskulären Ereignissen noch Koronarereignissen nieder (CVE: 19,1 vs. 10,6%; p=0,065; CE: 10,1 vs. 7,5%; p= 0,470). Der systolische Blutdruck hatte hingegen signifikanten Einfluss sowohl bezüglich des Auftretens von kardiovaskulären Ereignissen als auch von Koronarereignissen (CVE: 140 (105-200) mmHg vs. 130 (90-200) mmHg; p=0,043; CE: 140 (110-190) mmHg vs. 130 (90-200) mmHg; p=0,047).

Therapie mit Cyclosporin A oder Tacrolimus 6 Monate nach Transplantation hatte weder Einfluss auf das Auftreten von kardiovaskulären Ereignis noch von Koronarereignissen (CVE: 16% vs. 17%; p=0,825; CE: 10% vs. 7%; p=0,392). Auch die Dosis des verwendeten Calcineurininhibitors hatte keine Auswirkung auf kardiovaskuläre Ereignisse oder Koronarereignisse (Cyclosporin A: CVE: 343,8 +/-

18,36mg vs. 339,4 +/- 8,09mg; p=0,831; CE: 350,5 +/- 25,85mg vs. 339.0 +/- 7,71mg; p=0,641; Tacrolimus: CVE: 6,7 +/- 0,66mg vs. 6,8 +/- 0,26mg; p=0,920; CE: 6,7 +/- 0,84mg vs. 6,8 +/- 0,25mg; p=0,959).

Die Steroiddosis war bei Patienten mit und ohne Ereignisse ähnlich (CVE: 9,7 +/- 0,54mg vs. 12,2 +/- 1,63mg; p=0,486; CE: 9,3 +/- 0,59mg vs. 12 +/- 1,5mg; p=0,569).

**Tabelle 4:** Kardiovaskuläre Risikofaktoren nach Lebertransplantation

Abkürzungen: CVE, kardiovaskuläres Ereignis; CE, Koronareignis; BMI, Body Mass Index; Chol, Cholesterin; Trigl, Triglyceride; Krea, Kreatinin; Gluk, Glukose; Hypert, Hypertonie; RR, systolischer Blutdruck; CNI, Calcineurininhibitor; CyA, Cyclosporin A; Tac, Tacrolimus; Predni, Prednisolon; p, Signifikanz (fett gedruckt signifikante Werte)

Risikofaktor	CVE	Kein CVE	P	CE	Kein CE	p
<b>Alter (Jahre)</b>	52,5 (35-66)	47 (16-66)	<b>&lt;0,001</b>	49,5 (35-66)	48 (16-66)	0,106
<b>männlich (%)</b>	22,3			14,3		
<b>weiblich (%)</b>	8,6		<b>&lt;0,001</b>	2,3		<b>&lt;0,001</b>
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24,8 (17-38)	23,1 (16-40)	<b>0,018</b>	25,3 (19-38)	23,4 (16-40)	<b>0,014</b>
<b>Chol. (mg/dl)</b>	240,5 (122-376)	229 (86-452)	<b>0,044</b>	241 (122-376)	229 (86-452)	0,084
<b>Trigl. (mg/dl)</b>	168 (72-816)	163 (53-716)	0,102	188 (86-816)	162 (53-716)	<b>0,024</b>
<b>Krea. (mg/dl)</b>	1,3 +/-0,06	1,1 +/- 0,02	<b>0,006</b>	1,4 +/- 0,08	1,1 +/- 0,02	<b>0,003</b>
<b>Diabetes (%)</b>	25	13,5	<b>0,017</b>	15,7	7,6	0,105
<b>Gluk. (mg/dl)</b>	104,5 (65-430)	94 (58-289)	<b>0,006</b>	102 (65-264)	95 (58-430)	0,108
<b>Hypert. (%)</b>	19,1	10,6	0,065	10,1	7,5	0,47
<b>RR (mmHg)</b>	140 (105-200)	130 (90-200)	<b>0,043</b>	140 (110-190)	130 (90-200)	<b>0,047</b>
<b>CyA (%)</b>	16			10		
<b>Tac (%)</b>	17		0,825	7		0,392
<b>CyA (mg)</b>	344 +/- 18	339 +/- 8	0,831	351 +/- 26	339 +/- 8	0,641
<b>Tac (mg)</b>	6,7 +/- 0,66	6,8 +/- 0,26	0,92	6,7 +/- 0,84	6,8 +/- 0,25	0,949
<b>Predni. (mg)</b>	9,7 +/- 0,54	12,2 +/- 1,63	0,486	9,3 +/- 0,59	12 +/-1,5	0,569

### 4.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren in der multivariaten Analyse

Die in 4.2. genannten Variablen mit signifikant unterschiedlicher Prävalenz in der univariaten Analyse auf die Ausprägung des Merkmals CVE und/oder CE, wurden in ein multivariates binär logistisches Regressionsmodell eingegeben. Hierbei wurden die Variablen schrittweise vorwärts und schrittweise rückwärts ausgewählt.

In der Vorwärtsauswahl ergaben sich Alter, Geschlecht und Gesamtcholesterinwert 6 Monate nach OLT als unabhängige und signifikante Risikofaktoren für das Auftreten von CVE (Tabelle 5). Die Rückwärtsauswahl bestätigte diese Risikofaktoren (Tabelle 6).

**Tabelle 5:** Unabhängige Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (CVE) bei 303 Patienten nach Lebertransplantation. Ergebnisse einer multivariaten binär logistischen Regression mit schrittweise rückwärts Variablen Auswahl. Angabe von p-Wert, Odds Ratio und 95% Konfidenzintervall für jede Variable.

Unabhängige Variable	p	Risiko für CVE	
		Odds Ratio	95% Konfidenzintervall
Alter	0,001	1,063	1,025-1,104
Weiblich	0,007	0,35	0,164-0,747
Cholesterin	0,039	1,006	1,000-1,011

In der Anwendung beider Modelle für Koronarereignisse konnten in der Vorwärtsauswahl Geschlecht und BMI als signifikante und unabhängige Prädiktoren ausgemacht werden. In der Rückwärtsauswahl konnten zusätzlich Triglyceride als Variable identifiziert werden, welche die Inzidenz von Koronarereignissen beeinflusst.

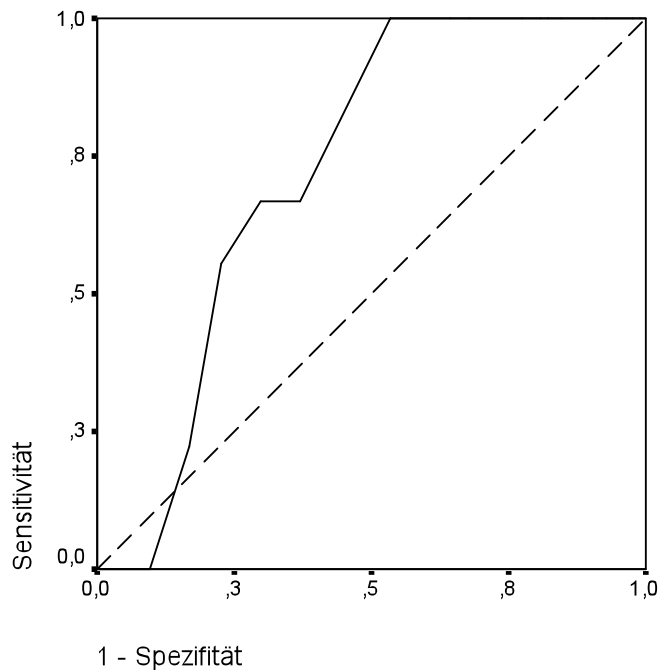
**Tabelle 6:** Unabhängige Risikofaktoren für Koronarereignisse (CE) bei 303 Patienten nach Lebertransplantation. Ergebnisse einer multivariaten binär logistischen Regression mit schrittweiserückwärts Variablen Auswahl. Angabe von p-Wert, Odds Ratio und 95% Konfidenzintervall für jede Variable.

<b>Unabhängige Variable</b>	<b>P</b>	<b>Risiko für CE</b>	
		<b>Odds Ratio</b>	<b>95% Konfidenzintervall</b>
weiblich	0,014	0,244	0,079-0,752
BMI	0,026	1,125	1,014-1,248
Kreatinin	0,057	1,099	0,997-1,211
Triglyceride	0,04	1,003	1,000-1,006

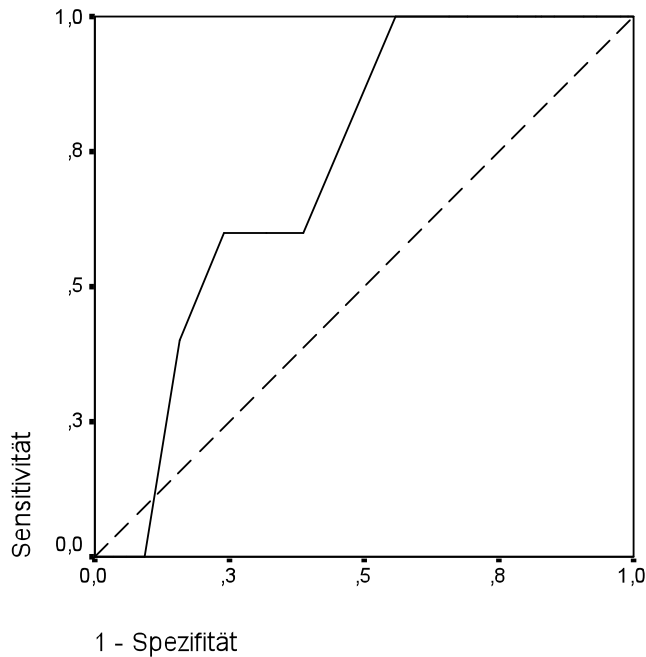
## 4.4 Diskriminierung durch kardiovaskuläre Risiko Scores

### 4.4.1 Framingham Risk Score

93 Patienten erfüllten die Kriterien zur Framingham Risk Score (FRS) Berechnung (Altersgrenzen, Gesamtcholesterin, HDL, systolischer Blutdruck, Raucherstatus und Diabetes mellitus, siehe Tabelle 1). Bei diesen Patienten kam es zu 9 CVE, davon 6 CE. Vergleicht man die vom FRS vorhergesagten mit den beobachteten Ereignissen ergibt sich für CVE eine AUC von 0,726 (Standardfehler 0,06,  $p=0,027$ ). Es zeigt sich eine schlechte Diskriminierungsfähigkeit im Bereich von Hochrisikopatienten (siehe unterer linker Teil in Abbildung 7). Für CE (Abbildung 8) ergibt sich eine AUC von 0,722 (Standardfehler 0,082,  $p=0,097$ ).



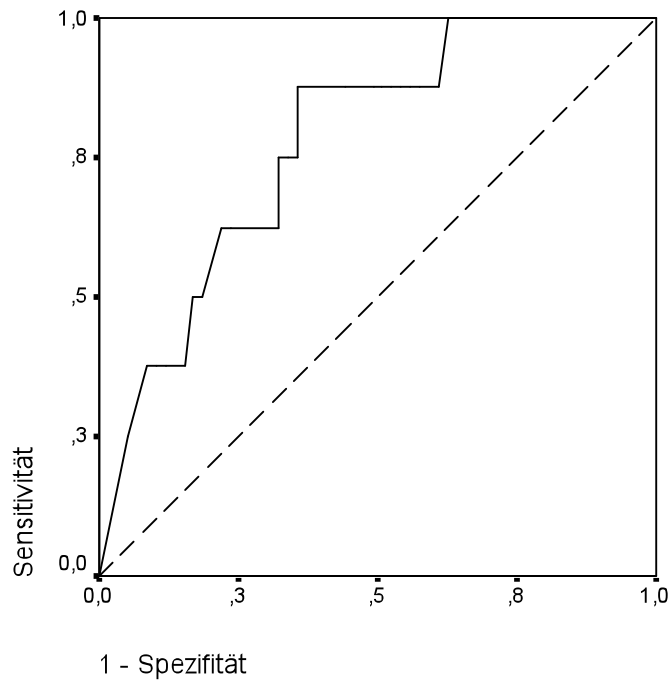
**Abbildung 7:** Framingham Risk Score Diskriminierung. ROC Analyse zur Unterscheidung der Diskriminierungsfähigkeit von Hoch- und Niedrigrisikopatienten für kardiovaskuläre Ereignisse nach Lebertransplantation. AUC 0,726, Standardfehler 0,06,  $p=0,027$ . Die Diagonale entspricht einer AUC von 0,5, d.h. einer rein zufälligen Diskriminierung.



**Abbildung 8:** Framingham Risk Score Diskriminierung. ROC Analyse zur Unterscheidung der Diskriminierungsfähigkeit von Hoch- und Niedrigrisikopatienten für Koronarereignisse nach Lebertransplantation. AUC 0,722, Standardfehler 0,082,  $p=0,097$ . Die Diagonale entspricht einer AUC von 0,5, d.h. einer rein zufälligen Diskriminierung.

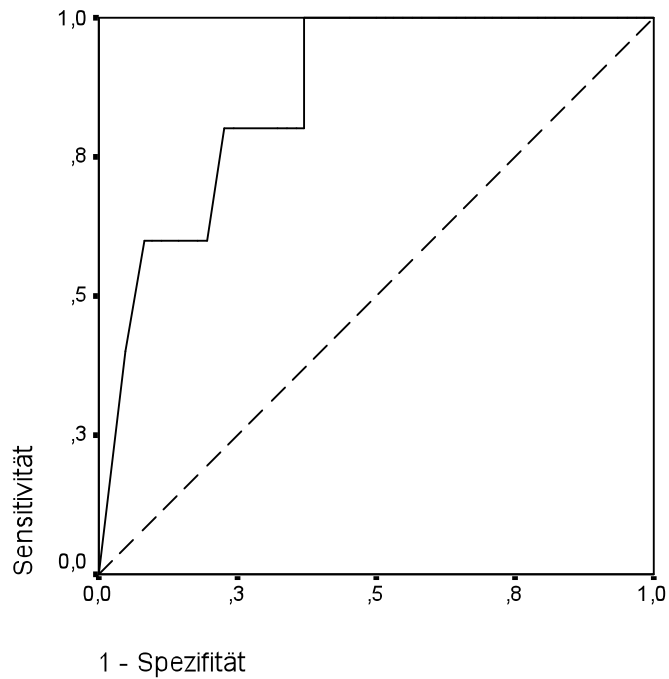
#### 4.4.2 PROCAM

Aufgrund der restriktiven Einschlusskriterien (Altersgrenzen, LDL, HDL, TG systolischer Blutdruck, Raucherstatus, Diabetes mellitus, Familienanamnese für KHK, siehe Tabelle 1) konnten nur 67 Patienten zur PROCAM Risiko Score Berechnung herangezogen werden. Unter diesen Patienten kam es zu 8 CVE, davon 5 CE. Vergleicht man die vom PROCAM Score vorhergesagten mit den beobachteten Ereignissen ergibt sich in der ROC Analyse für die CVE (Abbildung 9) eine AUC von 0,778 (Standardfehler 0,077,  $p=0,011$ ). Es zeigt sich eine bessere Diskriminierungsfähigkeit im Bereich der Hochrisikopatienten.



**Abbildung 9:** PROCAM Diskriminierung. ROC Analyse zur Unterscheidung der Diskriminierungsfähigkeit von Hoch- und Niedrigrisikopatienten für kardiovaskuläre Ereignisse. AUC 0,778, Standardfehler 0,077,  $p=0,011$ . Die Diagonale entspricht einer AUC von 0,5 d.h. einer rein zufälligen Diskriminierung.

Für Koronarereignisse (Abbildung 10) ergibt sich eine AUC von 0,861 (Standardfehler 0,068,  $p=0,008$ ).

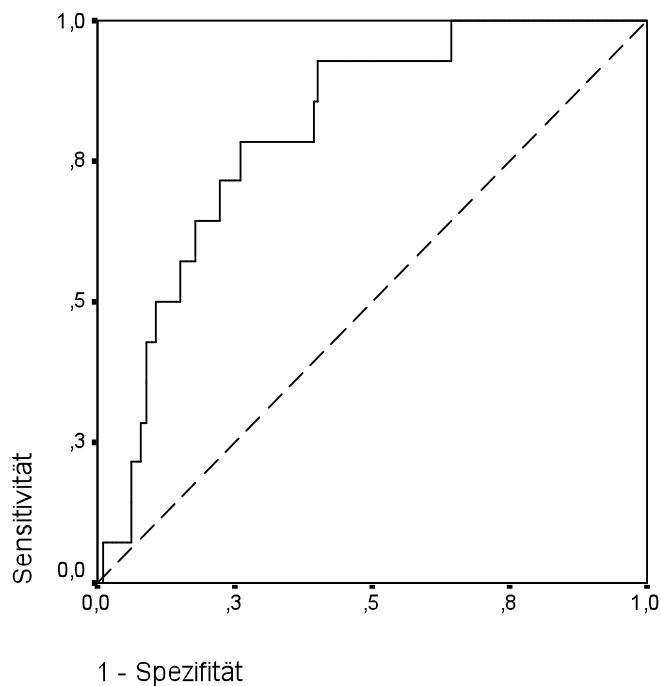


**Abbildung 10:** PROCAM Diskriminierung. ROC Analyse zur Unterscheidung der Diskriminierungsfähigkeit von Hoch- und Niedrigrisikopatienten für Koronarereignisse. AUC 0,861, Standardfehler 0,068,  $p=0,008$ . Die Diagonale entspricht einer AUC von 0,5 d.h. einer zufälligen Diskriminierung.



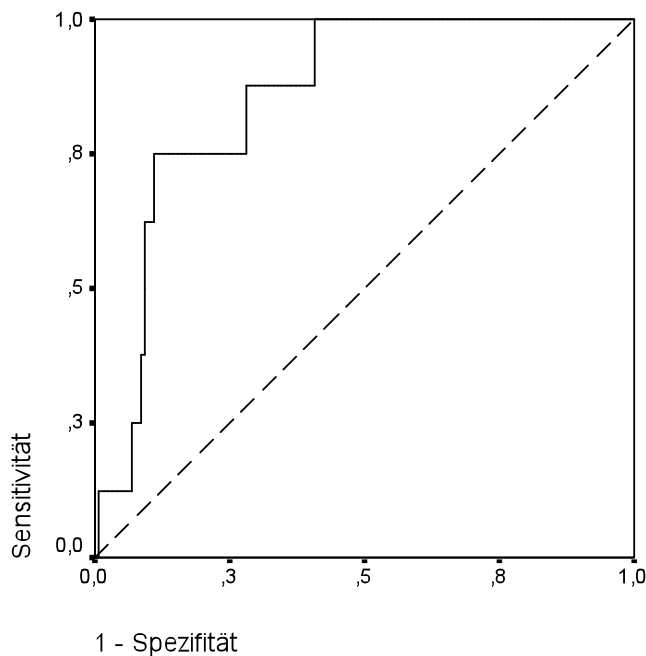
#### 4.4.3 SCORE

126 Patienten erfüllten aufgrund der am wenigsten restriktiven Einschlusskriterien (Altersgrenze, Gesamtcholesterin, systolischer Blutdruck, Raucherstatus, siehe Tabelle 1) die Voraussetzungen zur SCORE Berechnung. Bei diesen Patienten kam es zu 14 CVE, darunter 8 CE. Vergleicht man die vom SCORE vorhergesagten mit den beobachteten Ereignissen, ergibt sich für die CVE eine AUC von 0,804 (Standardfehler 0,052,  $p < 0,001$ ). Es zeigt sich eine gute Diskriminierungsfähigkeit in allen Risikobereichen (Abbildung 11).



**Abbildung 11:** SCORE Diskriminierung. ROC Analyse zur Unterscheidung der Diskriminierungsfähigkeit von Hoch- und Niedrigrisikopatienten für kardiovaskuläre Ereignisse. AUC 0,804, Standardfehler 0,052,  $p < 0,001$ . Die Diagonale entspricht einer AUC von 0,5, d.h. einer rein zufälligen Diskriminierung.

Für Koronarereignisse (Abbildung 12) ergibt sich eine AUC von 0,857 (Standardfehler 0,05,  $p=0,001$ ).

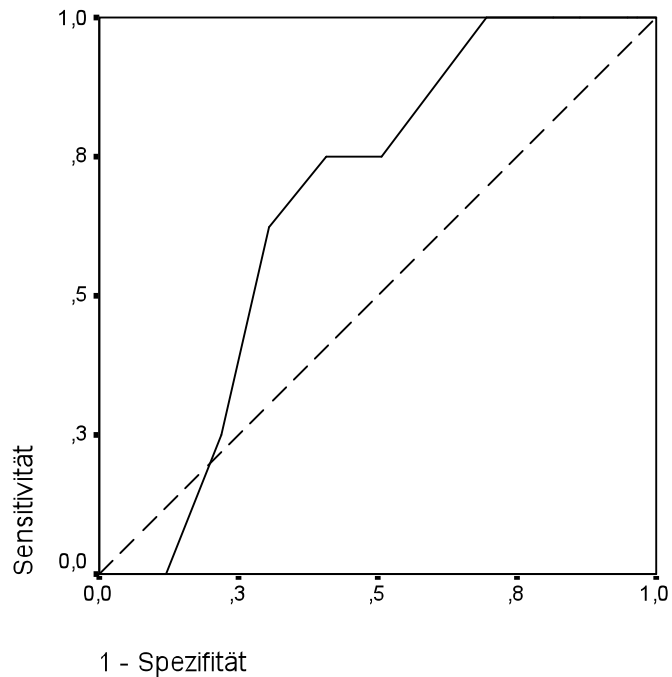


**Abbildung 12:** SCORE Diskriminierung. ROC Analyse zur Unterscheidung der Diskriminierungsfähigkeit von Hoch- und Niedrigrisikopatienten für Koronarereignisse. AUC von 0,857, Standardfehler 0,05,  $p=0,001$ . Die Diagonale entspricht einer AUC von 0,5, d.h. einer rein zufälligen Diskriminierung.

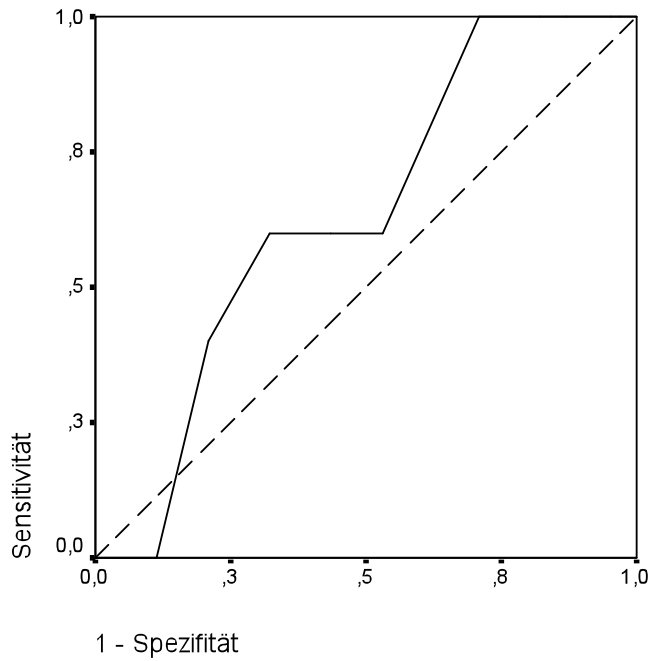
#### 4.5 Vergleich der Risiko Scores

Aufgrund der unterschiedlichen Einschlusskriterien jedes Scores erfolgte die Berechnung jeweils mit verschiedenen Untergruppen der gleichen Population. Die drei herangezogenen Populationen (126 Patienten für SCORE, 93 Patienten für FRS und 67 Patienten für PROCAM) haben allerdings eine gemeinsame kleinste Schnittmenge: Die 67 PROCAM Patienten sind jeweils auch in den SCORE und FRS Gruppen enthalten. Die 93 FRS Patienten sind ebenfalls vollständig in der SCORE Gruppe enthalten. Um die Scores untereinander bezüglich ihrer Diskriminierungsfähigkeit besser vergleichen zu können, wurde FRS und SCORE mit den Daten der 67 PROCAM Patienten gerechnet (Abbildung 13-16) und anschliessend SCORE mit

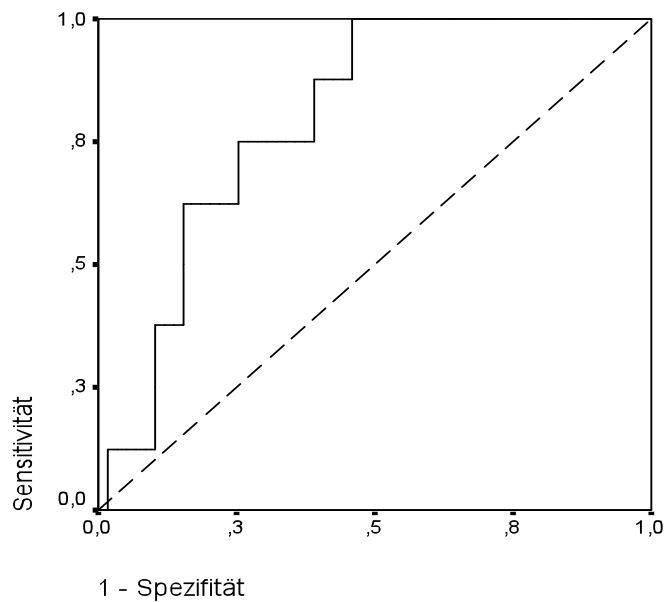
den Daten der 93 FRS Patienten gerechnet (Abbildung 17 und 18). Es zeigt sich, dass SCORE und PROCAM auch in der kleinsten gemeinsamen Schnittmenge der 67 PROCAM Patienten deutlich besser zwischen Hochrisiko- und Niedrigrisikopatienten unterscheiden als FRS.



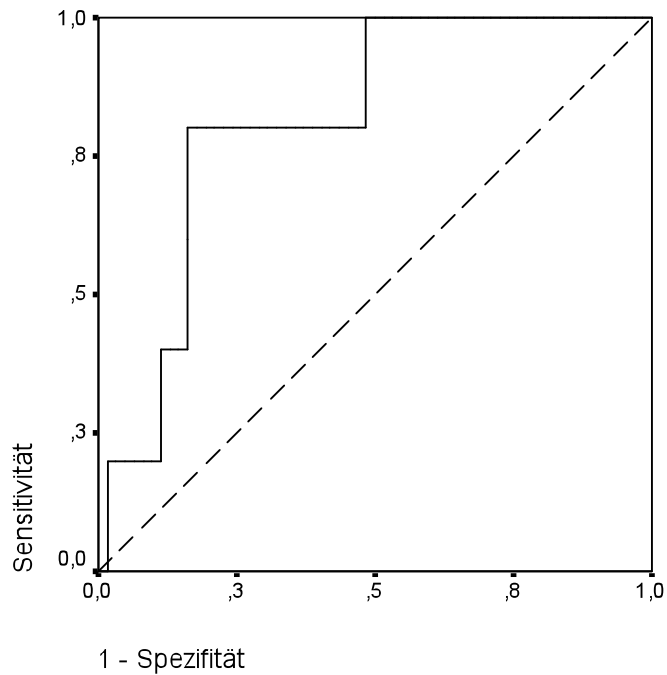
**Abbildung 13:** Framingham Risk Score Diskriminierung. ROC Analyse zur Unterscheidung der Diskriminierungsfähigkeit von Hoch- und Niedrigrisikopatienten für kardiovaskuläre Ereignisse bei 67 Patienten aus der PROCAM Gruppe. Geringe Diskriminierung über alle Risikobereiche. AUC 0,67, Standardfehler 0,077,  $p=0,134$



**Abbildung 14:** Framingham Risk Score Diskriminierung. ROC Analyse zur Unterscheidung der Diskriminierungsfähigkeit von Hoch- und Niedrigrisikopatienten für Koronarereignisse bei 67 Patienten aus der PROCAM Gruppe. Geringe Diskriminierung über alle Risikobereiche. AUC 0,634, Standardfehler 0,106,  $p=0,322$

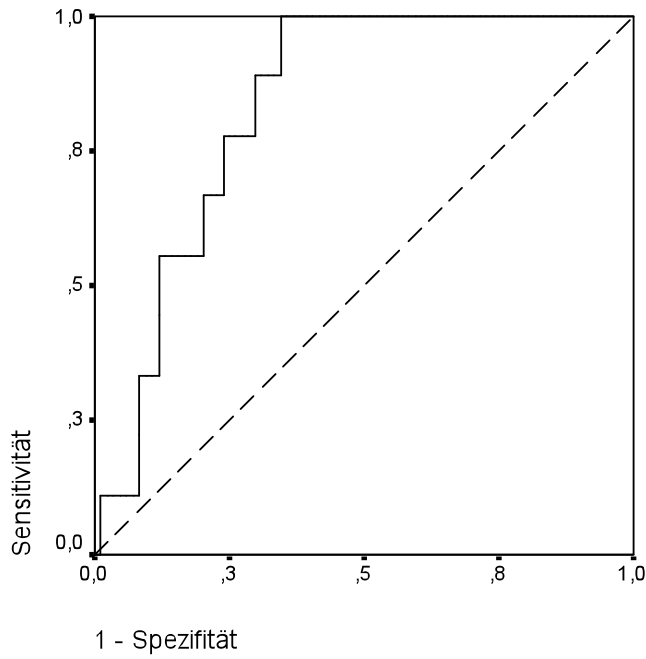


**Abbildung 15:** SCORE Diskriminierung. ROC Analyse zur Unterscheidung der Diskriminierungsfähigkeit von Hoch- und Niedrigrisikopatienten für Koronarereignisse bei 67 Patienten aus der PROCAM Gruppe. Ähnlich gute Diskriminierung wie in der SCORE Gruppe. AUC 0,80, Standardfehler 0,064,  $p=0,007$

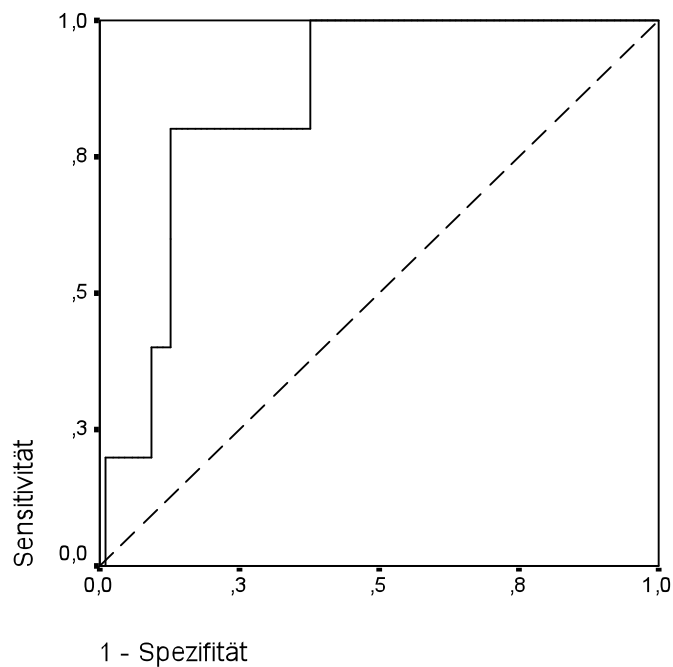


**Abbildung 16:** SCORE Diskriminierung. ROC Analyse zur Unterscheidung der Diskriminierungsfähigkeit von Hoch- und Niedrigrisikopatienten für Koronarereignisse bei 67 Patienten aus der PROCAM Gruppe. Ähnlich gute Diskriminierung wie in der SCORE Gruppe. AUC 0,81, Standardfehler 0,08,  $p=0,021$

Auch in der Gruppe der 93 für die FRS Berechnung zur Verfügung stehenden Patienten zeigt sich, dass FRS gegenüber SCORE schlechter diskriminiert. Vergleicht man die von SCORE vorhergesagten mit den beobachteten Ereignissen ergibt sich eine AUC von 0,83 (Standardfehler 0,047,  $p=0,001$ ) für CVE und von eine AUC von 0,86 (Standardfehler 0,052,  $p=0,008$ ) für CE. Verglichen mit dem FRS (AUC 0,726 für die CVE und 0,722 für die CE, Abbildung 7 und 8) ist die SCORE Diskriminierung in allen Bereichen besser.

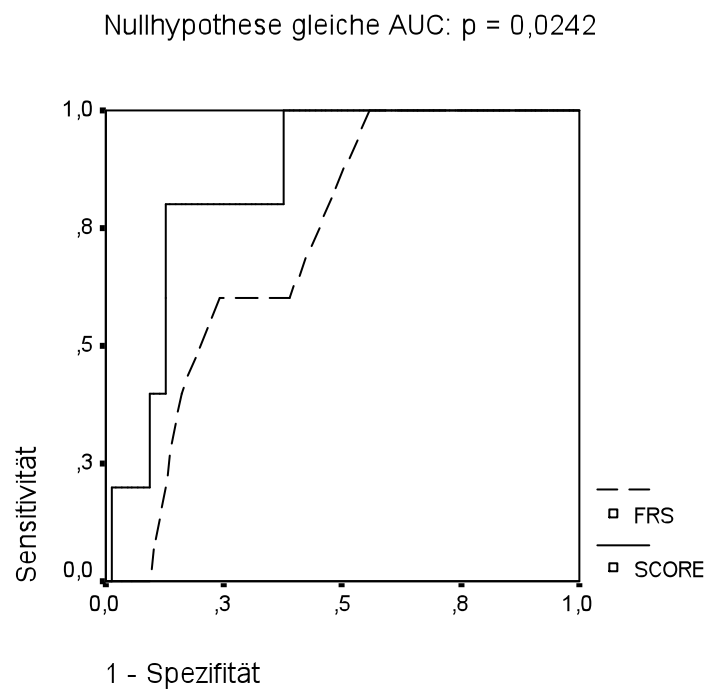


**Abbildung 17:** SCORE Diskriminierung. ROC Analyse zur Unterscheidung der Diskriminierungsfähigkeit von Hoch- und Niedrigrisikopatienten für kardiovaskuläre Ereignisse bei 93 Patienten aus der Framingham Risk Score Gruppe. AUC 0,83, Standardfehler 0,047,  $p=0,001$

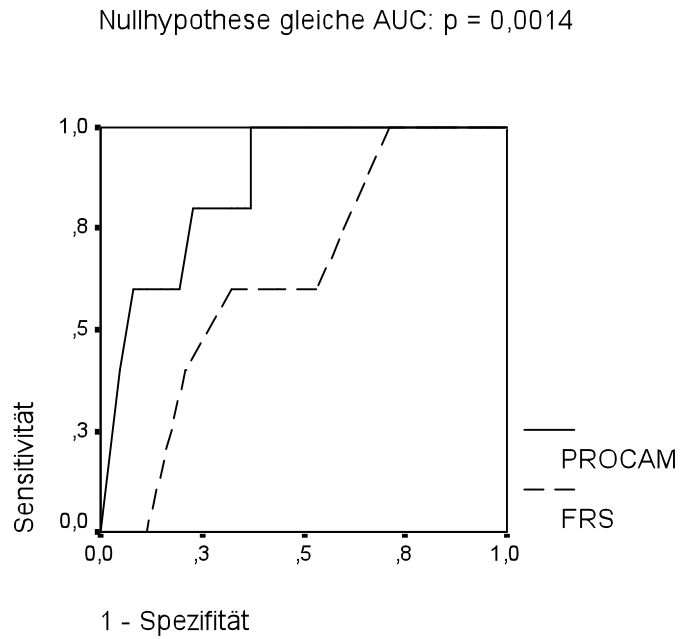


**Abbildung 18:** SCORE Diskriminierung. ROC Analyse zur Unterscheidung der Diskriminierungsfähigkeit von Hoch- und Niedrigrisikopatienten für Koronarereignisse bei 93 Patienten aus der Framingham Risk Score Gruppe. AUC 0,86, Standardfehler 0,052,  $p=0,008$

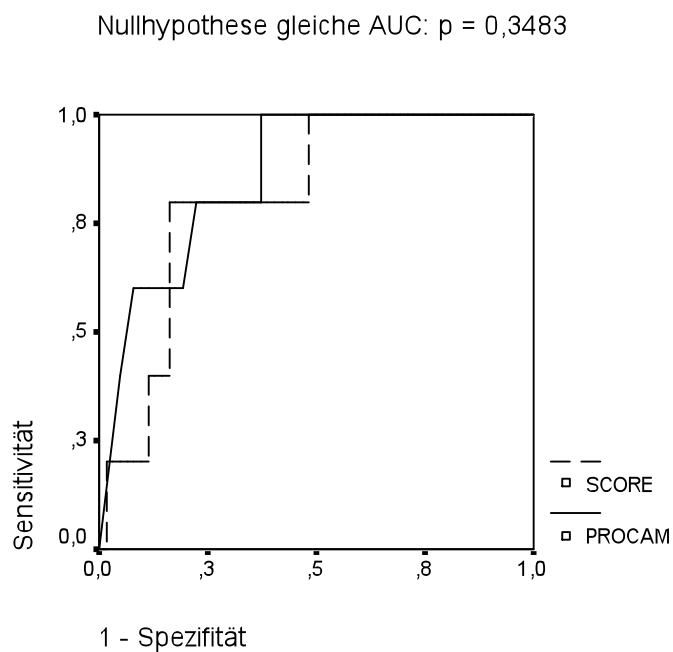
Anschliessend erfolgte ein statistischer Vergleich der AUC durch den DeLong Test für korrelierte Daten [DeLong et al., 1988]. Es zeigt sich, dass die AUC für Koronarereignisse von SCORE (Abbildung 19) und PROCAM (Abbildung 20) signifikant grösser sind, als die AUC von FRS ( $p < 0,05$ ). Somit kann die Nullhypothese ( $H_0$ ), nach der die Flächen gleich gross sind, sicher abgelehnt werden. Zwischen PROCAM und SCORE gibt es keinen signifikanten Unterschied (Abbildung 21). Im Vergleich der AUC für kardiovaskuläre Ereignisse nach DeLong konnte kein signifikanter Unterschied zwischen FRS und SCORE ( $p = 0,2499$ ), FRS und PROCAM ( $p = 0,5485$ ) und SCORE und PROCAM ( $p = 0,4581$ ) festgestellt werden (nicht abgebildet).



**Abbildung 19:** Vergleich der AUC von SCORE und Framingham Risk Score (FRS) nach DeLong [DeLong et al., 1988]. Die Nullhypothese, welche davon ausgeht dass beide Flächen gleich gross sind, kann sicher abgelehnt werden ( $p = 0,0242$ ).



**Abbildung 20:** Vergleich der AUC von Framingham Risk Score (FRS) und PROCAM nach DeLong [DeLong et al., 1988]. Die Nullhypothese, welche davon ausgeht dass beide Flächen gleich gross sind, kann sicher abgelehnt werden ( $p=0,0014$ ).



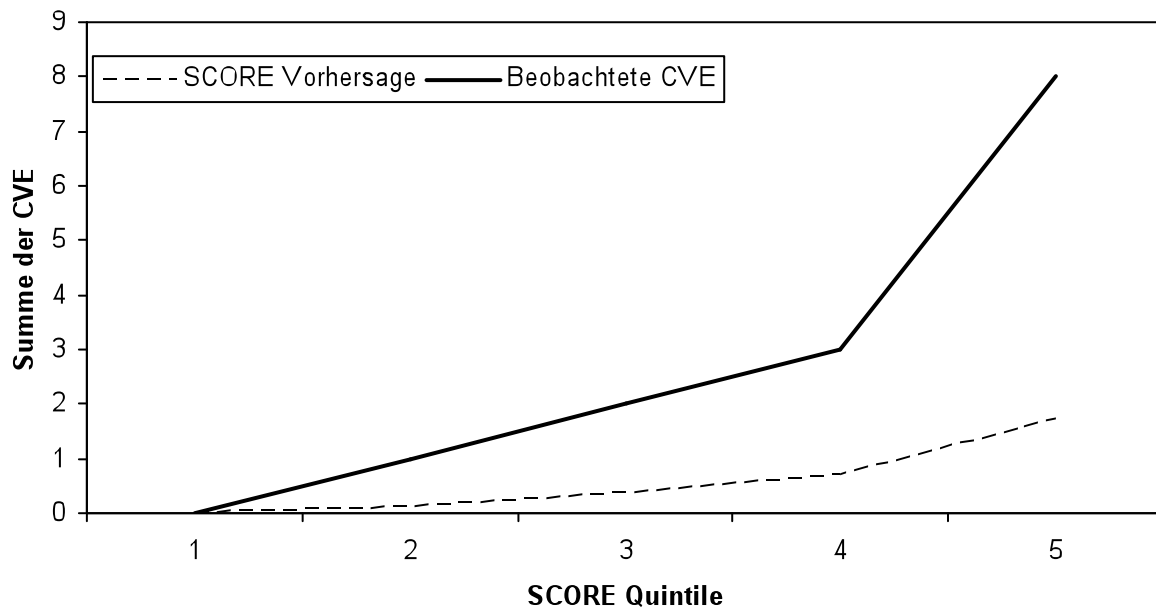
**Abbildung 21:** Vergleich der AUC von PROCAM und SCORE nach DeLong. Die Nullhypothese, welche davon ausgeht dass beide Flächen gleich gross sind, kann nicht abgelehnt werden ( $p=0,3483$ ).



## 4.6 Kalibrierung der kardiovaskulären Risiko Scores

### 4.6.1 SCORE

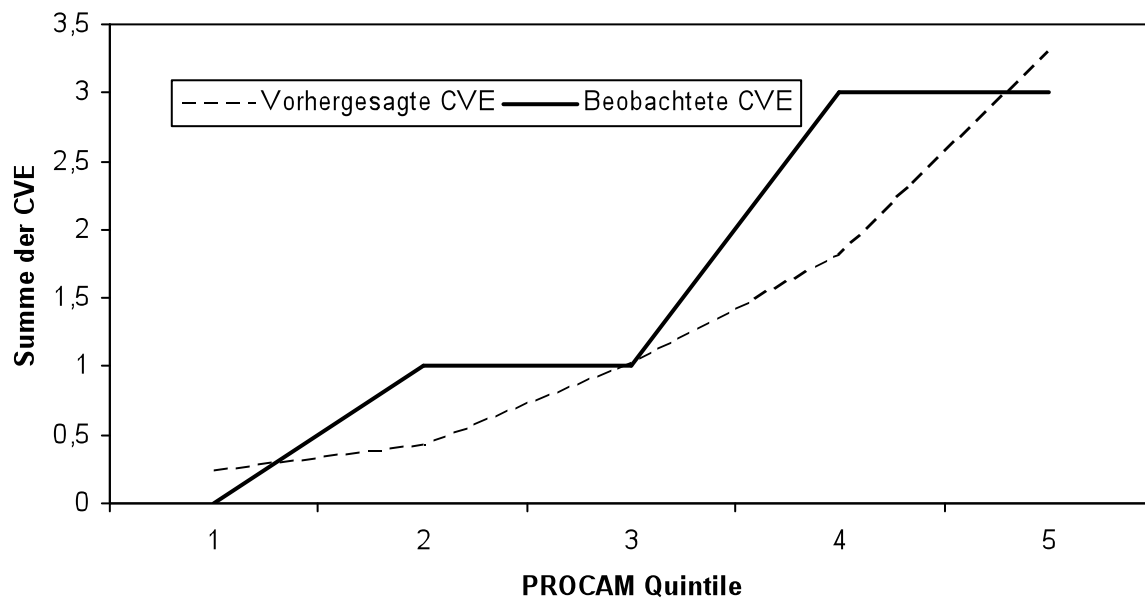
SOCRE gibt das 10 Jahres Risiko für tödliche Koronarereignisse an. In der zu SCORE Berechnung zur Verfügung stehenden Population von 126 Patienten kam es nur zu einem tödlichen CE, so dass eine Kalibrierung des Tests für tödliche und nicht tödliche CVE durchgeführt wurde. Dies erfolgte mit dem Hosmer-Lemeshow Test [Hosmer, Lemeshow, 1989]. Es ergab sich ein  $\chi^2$  von 8,49 und ein p von 0.387. Dies bedeutet eine annehmbare „goodness of fit“. In der graphischen Analyse (siehe Abbildung 22) zeigt sich allerdings eine starke Unterschätzung des Risikos ein CVE zu erleiden in praktisch allen Bereichen.



**Abbildung 22:** SCORE Kalibrierung. 126 SCORE Patienten wurden in Quintilen abhängig von Ihrem berechneten Risiko unterteilt. Für jede Quintile wurde die durch SCORE vorhergesagte Anzahl der CVE, den beobachteten CVE gegenübergestellt.

#### 4.6.2 PROCAM

Die PROCAM Score Evaluierung ergab eine bessere „goodness of fit“. Für  $\chi^2$  ergab sich ein Wert von 4,97,  $p=0,761$ . Da die Nullhypothese bei Hosmer-Lemeshow Test davon ausgeht, dass kein Unterschied zwischen den vorhergesagten und beobachteten Ereignissen besteht, bestätigt ein hohes  $p$  die Nullhypothese. In der graphischen Analyse (Abbildung 23) zeigt sich, dass es lediglich in der 2. und 4. Quintile zu einer leichten Unterschätzung des Risikos durch den Score kommt.



**Abbildung 23:** PROCAM Kalibrierung. 67 PROCAM Patienten wurden abhängig von Ihrem berechneten Risiko ein CVE zu erleiden in Quintilen unterteilt. Für jede Quintile wurde die durch PROCAM vorhergesagte Anzahl der CVE den beobachteten CVE gegenübergestellt.

## 5 Diskussion

### 5.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren in der Studienpopulation

Die vorliegende Arbeit unterstreicht den Einfluss traditioneller Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, systolischer Blutdruck, Diabetes mellitus, BMI, Kreatinin, Fettstoffwechselstörung) auf das Risiko von lebertransplantierten Patienten, kardiovaskuläre Ereignisse zu erleiden. Sie bestätigt damit die Ergebnisse von Studien zu CVRF bei Lebertransplantierten: Johnston et al. zeigten anhand einer englischen Studienpopulation, dass die erhöhte Prävalenz von arterieller Hypertonie und Hypercholesterinämie gut mit einem gehäuften Auftreten von CVE korreliert [Johnston et al., 2002]. Guckelberger et al. kommt ebenfalls zu dem Ergebnis, dass sich die erhöhte Prävalenz von CVRF in einer erhöhten Inzidenz von CVE niederschlägt [Guckelberger et al., 2005]. Hingegen wurde in einer spanischen und einer weiteren englischen Population von lebertransplantierten Patienten der Zusammenhang zwischen hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhter Inzidenz von Ereignissen in Frage gestellt. Allerdings war in diesen Studien das follow-up sehr kurz (4,5 Jahre) und die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei nur 45% [Fernandez-Miranda et al., 2002; Neal et al., 2004]. In der vorliegenden Arbeit war das follow-up 10,5 Jahre. Die 5-Jahres-Überlebensrate am Virchow-Klinikum beträgt 82,5% [Pfitzmann et al., 2008].

Die Auswertung der Daten dieser Dissertation zeigen, dass für Diabetes mellitus oder erhöhte Blutzuckerwerte ein Trend zu häufiger auftretenden Koronarereignissen besteht. Es konnte aber keine statistische Signifikanz erreicht werden. Da die Definition von Diabetes mellitus auch solche mit einer suffizienten medikamentösen Therapie einschloss, könnte dies auf eine erfolgreiche antidiabetische Therapie hinweisen. Auch für den Risikofaktor arterielle Hypertonie konnte weder für das auftreten von CVE noch CE statistische Signifikanz erreicht werden. Hier sind ebenfalls Patienten mit antihypertensiver Therapie in die Definition von arterieller Hypertonie eingeschlossen. Die Ergebnisse bekräftigen somit die These, dass antihypertensive Therapie wichtig für die Prävention von Arteriosklerose ist. Johnston et al. kommt zu einem ähnliche Ergebnis. Er hebt ebenfalls die Notwendigkeit der antihypertensiven Therapie bei Patienten nach OLT hervor [Johnston et al., 2002]. Diese These wird auch durch die Auswertung des Risikofaktors systolischer

Blutdruck bestätigt. Hier zeigt sich eine signifikante Korrelation sowohl für CE als auch für CVE. Somit stellt ein unbehandelter oder insuffizient eingestellter arterieller Hypertonus einen wichtigen Risikofaktor bei lebertransplantierten Patienten dar. Neuere noch weniger etablierte Risikofaktoren wie Homocystein, Fibrinogen, Lipoprotein A oder CRP [Appleton et al., 2006] wurden bei den untersuchten Patienten der Transplantationsambulanz nicht bestimmt oder sind wie im Falle des CRP störungsanfällig (z.B. Erhöhung bei Infekten).

## **5.2 Immunsuppression und ihr Einfluss auf kardiovaskuläre Risikofaktoren**

In der univariaten Analyse der Risikofaktoren zeigte sich, dass die Auswahl des CNI und deren Dosierung keine signifikante Auswirkung auf das Auftreten von CVE hatte. Dies bestätigt die Ergebnisse von Guckelberger et al., dass in Langzeitstudien keine Unterschied zwischen Tacrolimus und CyA bezüglich der Prävalenz CVRF besteht: In einer prospektiven Studie an 302 Patienten die mindestens ein halbes Jahr nach OLT überlebten, konnte er zeigen, dass die Vorzüge von Tacrolimus gegenüber CyA bezüglich des kardiovaskulären Risikoprofils 6 Monate nach OLT signifikant waren, diese aber 10 Jahre nach OLT wieder ausgeglichen waren. In der Studie wurde auch berücksichtigt ob Patienten zwischen den beiden CNI wechselten [Guckelberger et al., 2005]. Die Daten für die vorliegenden Arbeit wurden allerdings schon 6 Monate nach OLT erhoben. Wie sich im Langzeitverlauf die Dosierung der CNI änderte und wann von CyA auf Tacrolimus, oder umgekehrt, gewechselt wurde, ist in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

Bisherige Studien konnten zeigen dass Tacrolimus im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risikoprofil CyA überlegen ist [Canzanello et al., 1997].

Hypercholesterinämie ist unter CyA stärker ausgeprägt als bei Tacrolimus [Guckelberger et al., 1997; Charco et al., 1999]. Ebenfalls im Zusammenhang mit der Einnahme von CNI ist die gehäufte Prävalenz der Hypertonie zu sehen. Sie tritt unter CyA häufiger auf als unter Tacrolimus [Canzanello et al., 1998; Rabkin et al., 2002; Neal et al., 2004]. Auch eine Gewichtszunahme scheint unter CyA häufiger zu sein als unter Tacrolimus [Mor et al., 1995; Neal et al., 2004].

In einer Cochrane Metaanalyse ist Tacrolimus, CyA hinsichtlich der akuten Organabstossung, Überleben und Organüberleben überlegen. Es hat CyA mittlerweile als häufigstes Immunsuppressiva abgelöst [Verdonk et al., 2007].

Bezüglich des kardiovaskulären Risikoprofils hat es aber den Nachteil einer erhöhten

Diabetogenität: Von 100 Patienten welche mit Tacrolimus statt mit CyA behandelt werden, würden vier Patienten mehr Diabetes mellitus entwickeln [Haddad et al., 2006]. Einige Studien untersuchten den Effekt einer Konversion von CyA zu Tacrolimus auf die CVRF. Hier zeigte sich, dass die Prävalenz von Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Hypertonus und Übergewicht unter Tacrolimus abnahm [Pratschke et al., 1997; Neal et al., 2001]. Ein weiterer Vorteil von Tacrolimus liegt darin, dass die Steroiddosis reduziert werden kann. Dies wiederum erschwert den Vergleich zwischen den beiden Substanzen, da die CyA Gruppe seltener steroidfrei ist und höhere Steroiddosen verabreicht bekommt. So führen Fernandez et al. die Unterschiede bezüglich dem kardiovaskulären Risikoprofil in den CNI Gruppen auf Steroide und nicht CyA/Tacrolimus zurück [Fernandez-Miranda et al., 1998]. Guckelberger et al. zeigte, dass die erhöhte Prävalenz von Hypertonie und Hyperlipidämie der CyA Gruppe mit einer niedrigeren steroidfreien Rate dieser Gruppe einherging [Guckelberger et al., 2005].

Eine abschliessende Beurteilung der Vor- und Nachteile der beiden CNI bezüglich des kardiovaskulären Risikoprofils wird ausserdem dadurch erschwert, dass es nur wenige Studien gibt, welche das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen abhängig vom CNI untersucht haben. Die Studien zu diesem Thema beschäftigen sich fast alle mit kardiovaskulären Risikofaktoren und nicht mit der tatsächlichen Inzidenz der Ereignisse. Zwei Ausnahmen seien erwähnt: Rabkin konnte an 87 Patienten nach OLT zeigen, dass in der Tacrolimusgruppe signifikant weniger Ereignisse auftraten als in der CyA Gruppe, allerdings kam es im beobachteten Zeitraum nur zu 8 Ereignissen (alle in der CyA Gruppe) [Rabkin et al., 2002]. Hingegen konnte Guckelberger et al. keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden CNI Gruppen bezüglich dem Auftreten von CVE feststellen [Guckelberger et al., 2005]. Das Hauptproblem solcher Studien ist, dass meist zu wenige CVE auftreten um statistisch aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen. Möglicherweise wiegt die erhöhte Diabetes mellitus Prävalenz bei Tacrolimus behandelten Patienten, das günstigere CVRF Profil des Medikaments gegenüber CyA auf.

Zusammengefasst heisst dies, dass die Immunsuppressiva in unterschiedlichem Masse und über unterschiedliche Schwerpunkte die traditionellen CVRF betonen. Somit kann auch das CVR dieser Patienten anhand der Ausprägung von traditionellen Risikofaktoren eingeschätzt werden und die Anwendbarkeit herkömmlicher Risiko Scores ist sinnvoll.

### 5.3 Kardiovaskuläre Risiko Scores bei lebertransplantierten Patienten

Kernstück dieser Arbeit ist die Validierung bekannter kardiovaskulärer Risiko Scores an einer Population von lebertransplantierten Patienten. Die zur Anwendung kommenden Scores wurden für die Normalbevölkerung entwickelt. Die speziellen Aspekte bei transplantierten Patienten wurden bei der Entwicklung nicht berücksichtigt. Eine Validierung, d.h. ob eine Anwendung der Risiko Scores bei Lebertransplantierten überhaupt zulässig und sinnvoll ist, scheint insbesondere vor dem Hintergrund wichtig zu sein, dass unterschiedliche Autoren bereits Scores in dieser spezifischen Population eingesetzt haben, ohne deren Validität vorher zu überprüfen [Johnston et al., 2002; Neal et al., 2004; Guckelberger et al., 2005].

Folgenden Unterschieden gegenüber einer Normalpopulation müssen dabei Rechnung getragen werden: Es handelt sich bei Lebertransplantierten um eine vorselektierte Population. Patienten werden vor der OLT aufgefordert das Rauchen aufzugeben, Patienten mit manifester KHK und Patienten älter als 65 Jahre werden im Normalfall nicht transplantiert. Somit sollten Patienten vor OLT ein niedrigeres CVR haben als eine Normalpopulation. Mells und Neuberger konnten zeigen, dass dies nicht zutrifft. Lebertransplantierte Patienten erleiden nach OLT mit höherer Wahrscheinlichkeit ein CVE [Mells, Neuberger, 2007].

Anhand von ROC Analysen zeigt die vorliegende Arbeit, dass SCORE und PROCAM gut zwischen Hoch- und Niedrigrisikopatienten in der Population von Lebertransplantierten unterscheiden. Der Framingham Risk Score ist hierfür nicht geeignet. Der FRS wurde bereits mehrfach bei Lebertransplantierten angewendet. Johnston et al. wendeten 2002 erstmals einen CVRS an einer solchen Population an. Er scheitert in der Vorhersage von Ereignissen und erkennt Hochrisikopatienten nicht [Johnston et al., 2002]. Ebenfalls an einer englischen Population wird der FRS für Lebertransplantierte vor und nach OLT berechnet. Das hohe Risiko, welches der FRS für die Patienten nach OLT angibt, steht in Diskrepanz zu wenigen beobachteten Ereignissen. Allerdings verweisen die Autoren auf ein kurzes follow-up [Neal et al., 2004]. Ducloux et. al wendeten den FRS bei Nierentransplantierten an. Er unterschätzt das Auftreten von CVE bei Hochrisikopatienten [Ducloux et al., 2004] möglicherweise aufgrund von nicht traditionellen Risikofaktoren bei Nierentransplantierten [Kasiske et al., 2000]. Darüber hinaus wurde die Anwendbarkeit des FRS, der anhand einer nordamerikanischen Population

entwickelt wurde, in Europa bereits von mehreren Autoren in Frage gestellt: Brindle et al. konnten zeigen, dass der FRS das Risiko einer englischen Population signifikant überschätzte [Brindle et al., 2003]. Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine spanische Studie [Marrugat et al., 2003] sowie die PRIME Studie [Empana et al., 2003]. In dieser Multicenter-Studie in 7 Westeuropäischen Staaten und Israel, überschätzte der FRS das tatsächliche Risiko, insbesondere in mediterranen Ländern. Allerdings war die Diskriminierung zwischen Hochrisiko- und Niedrigrisikopatienten durch den FRS gut [Bastuji-Garin et al., 2002]. Im Gegensatz zu der Mehrheit der Studien, konnten Haq et al. an einer nordeuropäischen Population zeigen dass der FRS, ähnlich wie PROCAM, gut zwischen Hoch- und Niedrigrisikopatienten männlichen Geschlechts diskriminiert [Haq et al., 1999]. Zusammenfassend bleibt es unklar, ob der FRS wegen ethnischer Unterschiede der Ursprungspopulation, oder aufgrund von transplantationsassoziierten Faktoren kein gutes Vorhersageinstrument bei unserer Population von Patienten nach OLT ist. Von den untersuchten Vorhersageinstrumenten zeigt SCORE eine gute Diskriminierung zwischen Hoch- und Niedrigrisikopatienten (AUC für CVE 0,804, AUC für CE 0,857). Ein Vorteil von SCORE sind die wenig strengen Einschlusskriterien. So konnten in die SCORE Validierung deutlich mehr Patienten eingeschlossen werden als für die anderen Scores. Dies macht ihn als Instrument für die behandelnden Ärzte interessant. Kostengünstig, sowie mit wenig diagnostischem und anamnestischem Aufwand (Familienanamnese muss nicht erhoben werden, Diabetesstatus spielt keine Rolle) kann man durch die Hilfe von SCORE, Patienten in Hoch- und Niedrigrisikopatienten einteilen. Es fällt auf, dass SCORE trotz des Verzichts auf wichtige Risikofaktoren wie Familienanamnese für KHK und Diabetes gut diskriminiert. Um den Einfluss der unterschiedlichen Stichprobengröße in den einzelnen Scores auf die Ergebnisse zu eliminieren, wurden SCORE und FRS jeweils mit den 67 PROCAM bzw. 93 FRS Patienten berechnet. Auch hier zeigt sich die Überlegenheit von SCORE gegenüber FRS. SCORE diskriminiert sowohl in der PROCAM als auch in der FRS Gruppe deutlich besser als FRS und etwas besser als PROCAM. Ein Nachteil von SCORE ist, dass seine Endpunkte tödliche Ereignisse sind. Insgesamt kam es aber bei den beobachteten Patienten nur zu vier tödlichen Ereignissen. Möglicherweise ist dies auf regelmässige medizinische Untersuchungen und ein hohes Gesundheitsbewusstsein der lebertransplantierten Patienten zurückzuführen. Dies könnte erklären, dass es in der Kalibrierung zu einer deutlichen

Unterschätzung der beobachteten Ereignisse kommt. SCORE kann also nicht das Risiko beziffern. Man kann nicht sagen dass ein Patient ein 10% Risiko hat innerhalb der nächsten 10-Jahre ein Ereignis zu erleiden, man müsste richtigerweise sagen dass dieser Patient ein hohes Risiko hat ein Ereignis zu erleiden.

PROCAM hingegen sagt das 10 Jahres Risiko von tödlichen und nicht tödlichen Ereignissen voraus. Sowohl die Diskriminierung als auch die Kalibrierung ergab gute Ergebnisse. Die Kalibrierung des Scores zeigt lediglich eine leichte Unterschätzung des Risikos in der 2. und 4 Quintile. Somit scheint es vertretbar dem Patienten eine konkrete Zahl seines Risikos an die Hand zu geben. Allerdings sind die Einschlusskriterien für PROCAM strenger. Dies erfordert vom behandelnden Arzt sowohl mehr zeitlichen (Familienanamnese für KHK, Diabetesanamnese), als auch finanziellen Einsatz (HDL, LDL, TG). An dieser Stelle sei auch kritisch erwähnt, dass die statistische Aussagekraft der PROCAM Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, aufgrund der kleinen Stichprobengrösse eingeschränkt ist.

Zusammenfassend sei gesagt, dass aufgrund der einfachen Anwendbarkeit von SCORE, dem Autor dieser Arbeit SCORE das beste Instrument zur Unterteilung der Patienten in Hoch und Niedrigrisikogruppen erscheint. Legt der behandelnde Arzt grossen Wert auf die Quantifizierung des Risikos ist die Anwendung von PROCAM sinnvoller.

#### **5.4 Möglichkeiten zur Senkung des kardiovaskulären Risikos**

Nach der Identifizierung eines Hochrisikopatienten sollten bei diesem unverzüglich präventive Massnahmen eingeleitet werden. Einleitend sei noch einmal folgendes hervorgehoben: Bei Lebertransplantierten wirken dieselben traditionellen Risikofaktoren wie in der Normalpopulation, sie werden durch die Immunsuppressiva lediglich in ihrer Ausprägung betont. Folglich gelten für die Prävention und Therapie von kardiovaskulären Erkrankungen bei Lebertransplantierten die gleichen Leitlinien wie in der Normalpopulation [Mells, Neuberger., 2007].

So sollte dem Patient eine Änderung des Lebensstils durch Gewichtsreduktion (Sport und Diät) und Verzicht von Tabak nahe gelegt werden.

Eine arterielle Hypertonie kann nach einem von Mells und Neuberger.

vorgeschlagenen Stufenschema für Lebertransplantierte eingestellt werden: Stufe 1, Monotherapie mit Kalziumkanalblocker oder ACE Hemmer / AT II-Antagonist (zu bevorzugen insbesondere bei Proteinurie); Stufe 2: Kombination von



Kalziumkanalblocker mit ACE Hemmer oder AT II-Antagonist; Stufe 3, Erweiterung um Alphablocker [Mells, Neuberger, 2007]. Darüber hinaus ist eine Konversion von CyA zu Tacrolimus zu erwägen [Neal et al., 2001]. Die Behandlung eines neu aufgetreten Diabetes mellitus nach OLT sollte entsprechend der Leitlinien für die Normalpopulation erfolgen [Graham et al., 2007].

Ausserdem sollten die Konversion von Tacrolimus zu CyA erwogen werden.

Die Therapie von Fettstoffwechselstörungen sollte durch diätetische Massnahmen sowie den Einsatz von Statinen erfolgen [Gazi et al., 2006], allerdings unter Monitoring von Leberenzymen und Creatinkinase. Die Patienten müssen über die Gefahr von Myalgien aufgeklärt werden. Es sollte möglichst Pravastatin bevorzugt werden, da hier keine Interaktion über Cytochrom P450 besteht [Mells, Neuberger., 2007]. Darüber hinaus ist eine Konversion von CyA zu Tacrolimus zu erwägen.

Allgemein gilt: eine Therapie mit Steroiden sollte vermieden werden [Punch et al., 1995].

Eine weitere Möglichkeit stellt der Einsatz von Antimetaboliten dar: Azathioprin und Mycophenolate Mofetil (MMF) haben ein anderes Nebenwirkungsprofil als CNI. In Kombination von Antimetabolit und CNI kann letzteres in der Dosis reduziert werden und so deren Nebenwirkungen wie Hypertonie und Hyperlipidämie begrenzt werden [Verdonk et al., 2007].

## 6 Zusammenfassung

**Hintergrund:** Kardiovaskuläre Ereignisse gehören zu den häufigsten Todesursachen im Langzeitverlauf nach Lebertransplantation. Bei lebertransplantierten Patienten ist eine erhöhte Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren bekannt. Ob dies mit einer erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse im Vergleich zur Normalbevölkerung einhergeht ist bisher unklar. Kardiovaskuläre Risiko Scores wurden bereits von verschiedenen Autoren bei lebertransplantierten Patienten angewendet, deren Gültigkeit in dieser hochspezifischen Population aber noch nicht überprüft.

**Methoden:** Von 438 Patienten wurden 6 Monate nach einer Lebertransplantation in einer geplanten Nachsorgeuntersuchung Daten zu kardiovaskulären Risikofaktoren erhoben und diese mit kardiovaskulären Ereignissen korreliert, welche während des Langzeitverlaufs von 10 Jahren auftraten. Durch eine Receiver Operating Characteristic (ROC) Analyse wurden untersucht, ob drei verschiedene etablierte kardiovaskuläre Risiko Scores ( Framingham Risk Score, PROCAM und SCORE) zwischen Hoch- und Niedrigrisikopatienten diskriminieren können. Nach DeLong erfolgte ein statistischer Vergleich der Area Under Curve (AUC). Anschliessend wurden die Scores mit Hilfe des Hosmer-Lemeshow Test kalibriert.

**Ergebnisse:** Bei 303 der 438 Patienten konnten 6 Monate nach Lebertransplantation kardiovaskuläre Risikofaktoren erhoben und regelmässige Nachsorgeuntersuchungen erfolgen. Davon waren 175 Männer und 128 Frauen. Unter den 303 Patienten kam es zu insgesamt 40 (13,2%) tödlichen und nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignissen während des Beobachtungszeitraums von 10 Jahren. In einer Univariaten Analyse der Risikofaktoren zeigte sich, dass Alter ( $p < 0,001$ ), männliches Geschlecht ( $p < 0,001$ ), Body Mass Index ( $p = 0,018$ ), Cholesterin ( $p = 0,044$ ), Kreatinin ( $p = 0,006$ ), Diabetes mellitus ( $p = 0,017$ ), Blutzucker ( $p = 0,006$ ) und systolischer Blutdruck ( $p = 0,043$ ), nicht aber Triglyceride, Hypertonie, die Wahl oder Dosierung des Calcineurininhibitors und die Steroiddosierung signifikant mit dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse verknüpft war. In der multivariaten Analyse zeigten sich Alter, Geschlecht und Cholesterin als unabhängige Prädiktoren. Eine ROC Analyse der verwendeten Risiko Scores für kardiovaskuläre Ereignisse ergab für den Framingham Risk Score (FRS) eine AUC von 0,726, für den Prospectiv Cardiovascular Münster Study Score (PROCAM) eine

AUC von 0,778 und für den Systematic Coronary Risk Evaluation Score (SCORE) eine AUC von 0,804. Für Koronarereignisse ergaben sich eine AUC von 0,722 für FRS, von 0,861 für PROCAM und von 0,857 für SCORE. In der Kalibrierung für tödliche und nicht-tödliche Ereignisse von SCORE zeigte sich eine deutliche Unterschätzung des Risikos ein Ereignis zu erleiden. In der PROCAM Kalibrierung zeigte sich, dass der Score lediglich im Bereich der 2. und 4. Quintile die tatsächliche Anzahl der Ereignisse unterschätzt.

**Schlussfolgerung:** Sowohl SCORE als auch PROCAM diskriminieren gut zwischen Hoch- und Niedrigrisikopatienten für kardiovaskuläre Ereignisse in der untersuchten Population von lebertransplantierten Patienten. Bei den identifizierten Hochrisikopatienten für kardiovaskuläre Ereignisse sollten somit 6 Monate nach Transplantation präventive Massnahmen eingeleitet werden.

## **7 Schlussfolgerung**

1. Für lebertransplantierte Patienten sind die gleichen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen wie für die Normalbevölkerung relevant.
2. Kardiovaskuläre Risikofaktoren werden in unterschiedlichem Ausmass von den verschiedenen Immunsuppressiva betont.
3. SCORE und PROCAM eignen sich zur Erkennung von Hochrisikopatienten für kardiovaskuläre Erkrankungen 6 Monate nach Lebertransplantation.
4. PROCAM eignet sich zur Berechnung des individuellen kardiovaskulären Risikos eines lebertransplantierten Patienten.
5. Hat der behandelnde Arzt mit Hilfe von SCORE oder PROCAM einen Hochrisikopatienten identifiziert, sollten bei diesem unverzüglich präventive Massnahmen eingeleitet werden.
6. Für präventive Massnahmen gelten mit wenigen Ausnahmen die gleichen Richtlinien wie für die Normalbevölkerung.

## 8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Indikationen zur Lebertransplantation in Europa zwischen 01/1988 und 06/2006. Modifiziert nach [ELTR, 2006].....	7
Abbildung 2: Ursächliche Erkrankung bei 34811 zur Transplantation führenden Leberzirrhosen in Europa zwischen 01/1988 und 06/2006.....	8
Abbildung 3: Vergleich der Überlebensraten am Virchow-Klinikum [Pfitzmann et al., 2008] mit den Daten des European Liver Transplant Registry [ELTR, 2006]; OLT, orthotope Lebertransplantation.....	10
Abbildung 4: Gründe für Ausschluss von 135 Patienten aus 438 durchgeführten Lebertransplantationen (OLT).....	16
Abbildung 5: ROC Kurve.....	21
Abbildung 6: Indikationen zur OLT bei 303 Patienten. Angaben in %. Abkürzungen: Leberv., Leberversagen; Alkoholtox., Alkoholtoxische Leberzirrhose; Autoimmunh., Autoimmunhepatitis .....	26
Abbildung 7: Framingham Risk Score Diskriminierung. ROC Analyse zur Unterscheidung der Diskriminierungsfähigkeit von Hoch- und Niedrigrisikopatienten für kardiovaskuläre Ereignisse nach Lebertransplantation. AUC 0,726, Standardfehler 0,06, p=0,027. Die Diagonale entspricht einer AUC von 0,5, d.h. einer rein zufälligen Diskriminierung. ....	31
Abbildung 8: Framingham Risk Score Diskriminierung. ROC Analyse zur Unterscheidung der Diskriminierungsfähigkeit von Hoch- und Niedrigrisikopatienten für Koronarereignisse nach Lebertransplantation. AUC 0,722, Standardfehler 0,082, p=0,097. Die Diagonale entspricht einer AUC von 0,5, d.h. einer rein zufälligen Diskriminierung. ....	32
Abbildung 9: PROCAM Diskriminierung. ROC Analyse zur Unterscheidung der Diskriminierungsfähigkeit von Hoch- und Niedrigrisikopatienten für kardiovaskuläre Ereignisse. AUC 0,778, Standardfehler 0,077, p=0,011. Die Diagonale entspricht einer AUC von 0,5, d.h. einer rein zufälligen Diskriminierung. ....	33
Abbildung 10: PROCAM Diskriminierung. ROC Analyse zur Unterscheidung der Diskriminierungsfähigkeit von Hoch- und Niedrigrisikopatienten für Koronarereignisse. AUC 0,861, Standardfehler 0,068, p=0,008. Die Diagonale	

entspricht einer AUC von 0,5, d.h. einer rein zufälligen Diskriminierung. ....	34
Abbildung 11: SCORE Diskriminierung. ROC Analyse zur Unterscheidung der Diskriminierungsfähigkeit von Hoch- und Niedrigrisikopatienten für kardiovaskuläre Ereignisse. AUC 0,804, Standardfehler 0,052, $p < 0,001$ . Die Diagonale entspricht einer AUC von 0,5, d.h. einer rein zufälligen Diskriminierung. ....	35
Abbildung 12: SCORE Diskriminierung. ROC Analyse zur Unterscheidung der Diskriminierungsfähigkeit von Hoch- und Niedrigrisikopatienten für Koronarereignisse. AUC von 0,857, Standardfehler 0,05, $p = 0,001$ . Die Diagonale entspricht einer AUC von 0,5, d.h. einer rein zufälligen Diskriminierung. ....	36
Abbildung 13: Framingham Risk Score Diskriminierung. ROC Analyse zur Unterscheidung der Diskriminierungsfähigkeit von Hoch- und Niedrigrisikopatienten für kardiovaskuläre Ereignisse bei 67 Patienten aus der PROCAM Gruppe. Geringe Diskriminierung über alle Risikobereiche. AUC 0,67, Standardfehler 0,077, $p = 0,134$ .....	37
Abbildung 14: Framingham Risk Score Diskriminierung. ROC Analyse zur Unterscheidung der Diskriminierungsfähigkeit von Hoch- und Niedrigrisikopatienten für Koronarereignisse bei 67 Patienten aus der PROCAM Gruppe. Geringe Diskriminierung über alle Risikobereiche. AUC 0,634, Standardfehler 0,106, $p = 0,322$ .....	38
Abbildung 15: SCORE Diskriminierung. ROC Analyse zur Unterscheidung der Diskriminierungsfähigkeit von Hoch- und Niedrigrisikopatienten für Koronarereignisse bei 67 Patienten aus der PROCAM Gruppe. Ähnlich gute Diskriminierung wie in der SCORE Gruppe. AUC 0,80, Standardfehler 0,064, $p = 0,007$ .....	38
Abbildung 16: SCORE Diskriminierung. ROC Analyse zur Unterscheidung der Diskriminierungsfähigkeit von Hoch- und Niedrigrisikopatienten für Koronarereignisse bei 67 Patienten aus der PROCAM Gruppe. Ähnlich gute Diskriminierung wie in der SCORE Gruppe. AUC 0,81, Standardfehler 0,08, $p = 0,021$ .....	39
Abbildung 17: SCORE Diskriminierung. ROC Analyse zur Unterscheidung der Diskriminierungsfähigkeit von Hoch- und Niedrigrisikopatienten für kardiovaskuläre Ereignisse bei 93 Patienten aus der Framingham Risk Score	

Gruppe. AUC 0,83, Standardfehler 0,047, $p=0,001$ .....	40
Abbildung 18: SCORE Diskriminierung. ROC Analyse zur Unterscheidung der Diskriminierungsfähigkeit von Hoch- und Niedrigrisikopatienten für Koronarereignisse bei 93 Patienten aus der Framingham Score Gruppe. AUC 0,86, Standardfehler 0,052, $p=0,008$ .....	40
Abbildung 19: Vergleich der AUC von SOCRE und Framingham Risk Score (FRS) nach DeLong [DeLong et al., 1988]. Die Nullhypothese, welche davon ausgeht dass beide Flächen gleich gross sind, kann sicher abgelehnt werden ( $p=0,0242$ ). .....	41
Abbildung 20: Vergleich der AUC von Framingham Risk Score (FRS) und PROCAM nach DeLong [DeLong et al., 1988]. Die Nullhypothese, welche davon ausgeht dass beide Flächen gleich gross sind, kann sicher abgelehnt werden ( $p=0,0014$ ). .....	42
Abbildung 21: Vergleich der AUC von PROCAM und SCORE nach DeLong. Die Nullhypothese, welche davon ausgeht dass beide Flächen gleich gross sind, kann nicht abgelehnt werden ( $p=0,3483$ ). .....	42
Abbildung 22: SCORE Kalibrierung. 126 SCORE Patienten wurden in Quintilen abhängig von Ihrem berechneten Risiko unterteilt. Für jede Quintile wurde die durch SCORE vorhergesagte Anzahl der CVE, den beobachteten CVE gegenübergestellt. ....	43
Abbildung 23: PROCAM Kalibrierung. 67 PRCAM Patienten wurden abhängig von Ihrem berechneten Risiko ein CVE zu erleiden in Quintilen unterteilt. Für jede Quintile wurde die durch PROCAM vorhergesagte Anzahl der CVE den beobachteten CVE gegenübergestellt. ....	44

## 9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Variablen die zur Berechnung der verschiedenen Scores notwendig sind sowie deren Altersgrenzen; FRS, Framingham Risk Score; PROCAM, Prospective Cardiovascular Münster Study; SCORE, Systemic Coronary Risk Evaluation Project.....	19
Tabelle 2: Vierfeldertafel .....	21
Tabelle 3: Kardiovaskuläre Ereignisse nach Lebertransplantation. Bei 303 Patienten nach OLT wurden 40 CVE innerhalb von 10 Jahren beobachtet. Angegeben sind tödliche und nicht-tödliche CVE, Geschlecht, Alter bei OLT, Art des CVE, Zeit von der OLT bis zum Eintritt des CVE, und 10-Jahres Risiko in % nach SCORE und PROCAM. ....	24
Tabelle 4: Kardiovaskuläre Risikofaktoren nach Lebertransplantation. Abkürzungen: CVE, kardiovaskuläres Ereignis; CE, Koronarereignis; BMI, Body Mass Index; Chol, Cholesterin; Trigl, Triglyceride; Krea, Kreatinin; Gluk, Glukose; Hypert, Hypertonie; RR, systolischer Blutdruck; CNI, Calcineurininhibitor; CyA, Cyclosporin A; Tac, Tacrolimus; Predni, Prednisolon; p, Signifikanz (fett gedruckt signifikante Werte) .....	28
Tabelle 5: Unabhängige Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (CVE) bei 303 Patienten nach Lebertransplantation. Ergebnisse einer multivariaten binär logistischen Regression mit schrittweiserückwärts Variablen Auswahl. Angabe von p-Wert, Odds Ratio und 95% Konfidenzintervall für jede Variable.....	29
Tabelle 6: Unabhängige Risikofaktoren für Koronarereignisse (CE) bei 303 Patienten nach Lebertransplantation. Ergebnisse einer multivariaten binär logistischen Regression mit schrittweiserückwärts Variablen Auswahl. Angabe von p-Wert, Odds Ratio und 95% Konfidenzintervall für jede Variable. ....	30



## 10 Abkürzungen

ACE: Angiotensin Converting Enzyme

AT II Antagonisten: Angiotensin II Antagonisten

CE: Koronarereignis

CNI: Calcineurininhibitoren

CR: Koronarrisiko

CVD: Kardiovaskuläre Erkrankung (Disease)

CVE: Kardiovaskuläres Ereignis

CVR: Kardiovaskuläres Risiko

CVRF: Kardiovaskuläre Risikofaktoren

CVRS: Kardiovaskulärer Risiko Score

CyA: Cyclosporin A

FRS: Framingham Risk Score

HDL: High density Lipoprotein

KHK: Koronare Herz Krankheit

LDL: Low density Lipoprotein

LDLT: Live Donor Liver Transplantation

MI: Myokardinfarkt

OLT: Orthotope Lebertransplantation

PAVK: Peripher arterielle Verschlusskrankheit

PRIND: Prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit

PROCAM: Prospectiv cardiovascular Münster Study

SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation

TG: Triglyceride

TIA: Transitorische ischämische Attacke

TIPS: Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt

## 11 Literaturverzeichnis

- Abbasoglu O, Levy MF, Brkic BB, Testa G et.al.: Ten years of liver transplantation: An evolving understanding of late graft loss. *Transplantation* 1997; 64: 1801-1807
- Alves A, Panis Y, Manton G, Slim K, Kwiatkowski F, Vicaut E: The afc score: Validation of a 4-item predicting score of postoperative mortality after colorectal resection for cancer or diverticulitis: Results of a prospective multicenter study in 1049 patients. *Ann Surg* 2007; 246: 91-96
- Appleton CP, Hurst RT, Lee KS, Reuss C, Hentz JG: Long-term cardiovascular risk in the orthotopic liver transplant population. *Liver Transpl* 2006; 12: 352-355
- Asfar S, Metrakos P, Fryer J et al.: An analysis of late deaths after liver transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 1377-1381
- Assmann G, Cullen P, Schulte H: Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular munster (procam) study. *Circulation* 2002; 105: 310
- Austin MT, Poulouse BK, Ray WA, Arbogast PG, Feurer ID, Pinson CW: Model for end-stage liver disease: Did the new liver allocation policy affect waiting list mortality? *Arch Surg* 2007; 142: 1079-1085
- Aylin P, Bottle A, Majeed A: Use of administrative data or clinical databases as predictors of risk of death in hospital: Comparison of models. *Bmj* 2007; 334: 1044
- Bastuji-Garin S, Deverly A, Moyse D et al.: The framingham prediction rule is not valid in a european population of treated hypertensive patients. *J Hypertens* 2002; 20: 1973-1980
- Bradburn MJ, Clark TG, Love SB, Altman DG: Survival analysis part ii: Multivariate data analysis--an introduction to concepts and methods. *Br J Cancer* 2003; 89: 431-436
- Brindle P, Emberson J, Lampe F, Walker M, Whincup P, Fahey T, Ebrahim S: Predictive accuracy of the framingham coronary risk score in british men: Prospective cohort study. *Bmj* 2003; 327: 1267

- Calne RY, Rolles K, White DJ et al.: Cyclosporin a initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet* 1979; 2: 1033-1036
- Canzanello VJ, Schwartz L, Taler SJ et al.: Evolution of cardiovascular risk after liver transplantation: A comparison of cyclosporine a and tacrolimus (fk506). *Liver Transpl Surg* 1997; 3: 1-9
- Canzanello VJ, Textor SC, Taler SJ et al.: Late hypertension after liver transplantation: A comparison of cyclosporine and tacrolimus (fk 506). *Liver Transpl Surg* 1998; 4: 328-334
- Charco R, Cantarell C, Vargas V et al.: Serum cholesterol changes in long-term survivors of liver transplantation: A comparison between cyclosporine and tacrolimus therapy. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 204-208
- Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP et al.: Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in europe: The score project. *Eur.Heart J.* 2003; 24: 987
- de Visser CL, Bilo HJ, Thomsen TF, Groenier KH, Meyboom-de Jong B: Prediction of coronary heart disease: A comparison between the copenhagen risk score and the framingham risk score applied to a dutch population. *J.Intern.Med.* 2003; 253: 553
- DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL: Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: A nonparametric approach. *Biometrics* 1988; 44: 837-845
- Ducloux D, Kazory A, Chalopin JM: Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients: A prospective study. *Kidney Int* 2004; 66: 441-447
- Empana JP, Ducimetiere P, Arveiler D et al.: Are the framingham and procam coronary heart disease risk functions applicable to different european populations? The prime study. *Eur.Heart J.* 2003; 24: 1903
- European Liver Transplant Registry: Primary diseases leading to liver transplantation in europe 1/1988 - 6/2006. (Accessed 01.08.2008 at <http://www.eltr.org>)
- Fernandez-Miranda C, Guijarro C, de la Calle A et al.: Lipid abnormalities in stable liver transplant recipients--effects of cyclosporin, tacrolimus, and steroids. *Transpl Int* 1998; 11: 137-142

- Fernandez-Miranda C, Sanz M, dela Calle A et al.: Cardiovascular risk factors in 116 patients 5 years or more after liver transplantation. *Transpl Int* 2002; 15: 556-562
- Gazi IF, Liberopoulos EN, Athyros VG, Elisaf M, Mikhailidis DP: Statins and solid organ transplantation. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 4771-4783
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Fourth joint task force of the european society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14 Suppl 2: S1-113
- Guckelberger O, Bechstein WO, Neuhaus R et al.: Cardiovascular risk factors in long-term follow-up after orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant* 1997; 11: 60-65
- Guckelberger O, Byram A, Klupp J et al.: Coronary event rates in liver transplant recipients reflect the increased prevalence of cardiovascular risk-factors. *Transpl Int* 2005; 18: 967-974
- Guckelberger O, Mutzke F, Glanemann M et al.: Validation of cardiovascular risk scores in a liver transplant population. *Liver Transpl* 2006; 12: 394-401
- Haddad EM, McAlister VC, Renouf E, Malthaner R, Kjaer MS, Gluud LL: Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD005161
- Haq IU, Ramsay LE, Yeo WW, Jackson PR, Wallis EJ: Is the framingham risk function valid for northern european populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men. *Heart* 1999; 81: 40-46
- Hosmer DW, Lemeshow S: *Applied logistic regression*. John Wiley, New York, 1989
- Johnston SD, Morris JK, Cramb R, Gunson BK, Neuberger J: Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 2002; 73: 901-906
- Kasiske BL, Chakkera HA, Roel J: Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1735-1743

- Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L et al.: An adaptation of the framingham coronary heart disease risk function to european mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health* 2003; 57: 634-638
- Mells G, Neuberger J: Reducing the risks of cardiovascular disease in liver allograft recipients. *Transplantation* 2007; 83: 1141-1150
- Mor E, Facklam D, Hasse J, Sheiner P, Emre S, Schwartz M, Miller C: Weight gain and lipid profile changes in liver transplant recipients: Long-term results of the american fk506 multicenter study. *Transplant Proc* 1995; 27: 1126
- Munoz SJ, Elgenaidi H: Cardiovascular risk factors after liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11: S52-56
- National institutes of health consensus development conference statement: Liver transplantation--june 20-23, 1983. *Hepatology* 1984; 4: 107S-110S
- Neal DA, Gimson AE, Gibbs P, Alexander GJ: Beneficial effects of converting liver transplant recipients from cyclosporine to tacrolimus on blood pressure, serum lipids, and weight. *Liver Transpl* 2001; 7: 533-539
- Neal DA, Tom BD, Luan J et al.: Is there disparity between risk and incidence of cardiovascular disease after liver transplant? *Transplantation* 2004; 77: 93-99
- Neuberger J: Liver transplantation. *J Hepatol* 2000; 32: 198-207
- Pfitzmann R: Die Lebertransplantation als Therapie des akuten und chronischen Leberversagens. Klinische Erfahrungen und Ergebnisse von 1365 Lebertransplantationen am Virchow-Klinikum. *Med Habilitationsschrift, Charité-Universitätsmedizin Berlin*, 2005
- Pfitzmann R, Nussler NC, Hippler-Benscheidt M, Neuhaus R, Neuhaus P: Long-term results after liver transplantation. *Transpl Int* 2008; 21: 234-246
- Plotkin JS, Scott VL, Pinna A, Dobsch BP, De Wolf AM, Kang Y: Morbidity and mortality in patients with coronary artery disease undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1996; 2: 426-430
- Pratschke J, Neuhaus R, Tullius SG et al.: Treatment of cyclosporine-related adverse effects by conversion to tacrolimus after liver transplantation. *Transplantation* 1997; 64: 938-940
- Pruthi J, Medkiff KA, Esrason KT et al.: Analysis of causes of death in liver transplant recipients who survived more than 3 years. *Liver Transpl* 2001; 7: 811-815

- Punch JD, Shieck VL, Campbell DA, Bromberg JS, Turcotte JG, Merion RM:  
Corticosteroid withdrawal after liver transplantation. *Surgery* 1995; 118: 783-786; discussion 786-788
- Rabkin JM, Corless CL, Rosen HR, Olyaei AJ: Immunosuppression impact on long-term cardiovascular complications after liver transplantation. *Am J Surg* 2002; 183: 595-599
- Sethi A, Stravitz RT: Review article: Medical management of the liver transplant recipient - a primer for non-transplant doctors. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 229-245
- Starzl TE, Demetris AJ, Van Thiel D: Liver transplantation (1). *N.Engl.J.Med.* 1989; 321: 1014
- 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
- Textor SC, Canzanello VJ, Taler SJ, Schwartz L, Augustine J: Hypertension after liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1995; 1: 20-28
- Verdonk RC, van den Berg AP, Slooff MJ, Porte RJ, Haagsma EB: Liver transplantation: An update. *Neth J Med* 2007; 65: 372-380
- Weiß C. Basiswissen medizinische Statistik. Springer, Heidelberg, 2008
- WHO Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, report of a WHO consultation, part 1, diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, World Health Organisation, 1999.
- World Health Organization. International society of hypertension guidelines for the management of hypertension. Guidelines subcommittee. *J Hypertens* 1999; 17: 151-183
- Wiesner R, Edwards E, Freeman R et al.: Model for end-stage liver disease (meld) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124: 91-96
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB:  
Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837