

Aus der Klinik für Chirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Retrospektive, monozentrische Auswertung orthopädisch-
unfallchirurgischer Eingriffe nach Lebertransplantation mit
Schwerpunkt auf die Immunsuppression

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Mia Hami Glaß, geb.: Doan
aus Räckelwitz

Datum der Promotion: 05.03.2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	VI
Abstrakt.....	VIII
Abstract.....	X
1. Einleitung	1
1.1 Epidemiologie.....	1
1.2 Indikationen zur Lebertransplantation	1
1.3 Kontraindikationen für die Lebertransplantation	1
1.4 Medikamentöse Nachsorge / Immunsuppression.....	2
1.4.1 Corticosteroide	2
1.4.2 Calcineurininhibitoren.....	3
1.4.3 Azathioprin.....	3
1.4.4 Mycophenolat-Mofetil	3
1.4.5 mTor-Inhibitoren	4
1.4.6 Antikörper	4
1.4.7 Osteoprotektion	5
1.5 Pathophysiologie von Osteoporose und Frakturheilung.....	5
1.6 Langzeitkomplikationen nach Lebertransplantation.....	7
1.6.1 Frakturrisiko nach Lebertransplantation	7
1.6.2 Wundheilungsstörungen und Immunsuppression	8
1.7 Studienlage	9
1.8 Fragestellung.....	11
2. Methoden.....	12
2.1 Patientenkollektiv	12
2.2 Studiendesign.....	12

2.3	Einstufung möglicher postoperativer Komplikationen.....	13
2.4	Knochendichte	14
2.5	Aktuelle subjektive Lebensqualität	14
2.6	Statistische Analyse.....	15
3.	Ergebnisse	18
3.1	Patientencharakteristika.....	18
3.1.1	Zu einer Transplantation führende Grunderkrankungen.....	18
3.1.2	Knochendichtewerte im Verlauf	20
3.2	Orthopädische Ereignisse.....	22
3.2.1	Betroffenes Skeletteil	22
3.2.2	Versorgungsart.....	22
3.2.3	Dauer der Immunsuppressionseinnahme.....	23
3.2.4	Krankenhausaufenthaltsdauer	24
3.2.5	Immunsuppression zum Zeitpunkt des Ereignisses.....	24
3.2.6	Osteoporose	27
3.2.7	Einnahme osteoporosefördernder Medikamente	28
3.3	Einflussfaktoren auf den postoperativen Verlauf	28
3.3.1	Postoperative Komplikationsrate in Abhängigkeit des Geschlechts.....	29
3.3.2	Postoperative Komplikationsrate in Abhängigkeit des Alters zum Ereignis ..	29
3.3.3	Postoperative Komplikationsrate in Abhängigkeit der Immunsuppression ..	31
3.3.4	Postoperative Komplikationsrate in Abhängigkeit des Skeletteils	38
3.3.5	Postoperative Komplikationsrate in Abhängigkeit der Versorgungsart	39
3.3.6	Postoperative Komplikationsrate in Abhängigkeit der Lebergrunderkrankung	40
3.3.7	Postoperative Komplikationsrate in Abhängigkeit osteoporosefördernder Medikamente	42
3.3.8	Postoperative Komplikationsrate im Zusammenhang mit Osteoporose.....	44
3.4	Einflussfaktoren auf die Anzahl der Ereignisse.....	48
3.4.1	Anzahl der Ereignisse in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	48
3.4.2	Anzahl der Ereignisse in Abhängigkeit der Immunsuppression	48

3.4.3	Anzahl der Ereignisse in Abhängigkeit osteoporosefördender Medikamente 50	
3.4.4	Anzahl der Ereignisse in Abhängigkeit der Osteoporoseprophylaxe	51
3.5	Aktuelle Lebensqualität der Patienten	53
3.5.1	Lebensqualität in Abhängigkeit des Geschlechts.....	56
3.5.2	Lebensqualität in Abhängigkeit des Alters	57
3.5.3	Lebensqualität in Abhängigkeit der Immunsuppression	59
3.6	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	61
4.	Diskussion.....	62
4.1	Bewertung der Methodik.....	62
4.2	Einordnung der Ergebnisse	63
4.2.1	Patientencharakteristika.....	63
4.2.2	Orthopädische Ereignisse	64
4.2.3	Postoperativer Verlauf.....	64
4.2.3.1	Postoperative Komplikationsrate in Abhängigkeit der Immunsuppression 65	
4.2.3.2	Postoperative Komplikationsrate in Abhängigkeit des Skelettteils.....	67
4.2.3.3	Postoperative Komplikationsrate in Abhängigkeit der Versorgungsart .	68
4.2.3.4	Postoperative Komplikationsrate in Abhängigkeit der Lebergrunderkrankung	68
4.2.3.5	Postoperative Komplikationsrate im Zusammenhang mit Osteoporose	69
4.2.4	Einflussfaktoren auf die Anzahl der Ereignisse	71
4.2.5	Lebensqualität	75
4.3	Fazit und Ausblick.....	79
5.	Literaturverzeichnis	81
	Eidesstattliche Versicherung	87
	Lebenslauf	88
	Danksagung.....	89

Abkürzungsverzeichnis

ALV	Akutes Leberversagen
ATG	Antithymozytenglobulin
CNI	Calcineurininhibitor
CyA	Cyclosporin A
DSO	Deutsche Stiftung für Organtransplantation
DXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry
FK506	Tacrolimus
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
IL-1	Interleukin-1
IL-2	Interleukin-2
INR	International Normalized Ratio
IS	Immunsuppression
KD	Knochendichte
LTx	Lebertransplantation
LWS	Lendenwirbelsäule
MELD	Model for End-stage Liver Disease
MMF	Mycophenolat Mofetil
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
PBC	Primär Biliäre Zirrhose
PPI	Protonenpumpeninhibitor
PSC	Primär Sklerosierende Cholangitis
PTLD	Post-transplant Lymphoproliferative Disorder
SA	Standardabweichung
SF-36	Short Form-36 Questionnaire
SF-8	Short Form-8 Questionnaire
Tx	Transplantation
VEGF	Vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition des Schweregrades der Komplikationen.....	14
Abb. 1: Hauptindikationen zur Lebertransplantation.....	19
Tabelle 2: Patientencharakteristika.....	19
Abb. 2: Knochendichtewerte an der Lendenwirbelsäule im Verlauf.....	20
Abb. 3: Knochendichtewerte am rechten Schenkelhals im Verlauf.....	21
Abb. 4: Knochendichtewerte am linken Schenkelhals im Verlauf	21
Abb. 5: Betroffenes Skelettteil bei orthopädischen/unfallchirurgischen Eingriffen.....	22
Abb. 6: Überblick der Versorgungsarten	23
Abb. 7: Abstand zwischen Tx und Ereignis in Jahren.....	23
Abb. 8: Krankenhausaufenthaltsdauer in Tagen.....	24
Tabelle 3: Immunsuppression zum Zeitpunkt des Ereignisses.....	25
Abb. 9: Therapieschemata der Immunsuppression	26
Abb. 10: Immunsuppression vor dem Ereignis	26
Abb. 11: Gruppierung der Ereignisse nach Immunsuppression	27
Tabelle 4: Schweregrad der Komplikationen nach orthopädischen/unfallchirurgischen Eingriffen nach der modifizierten Clavien-Dindo-Klassifikation	28
Abb. 12: Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit des Geschlechts.....	29
Abb. 13: Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit des Alters zum Zeitpunkt des Ereignisses	30
Abb. 14: Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit der Immunsuppression	31
Abb. 15: Postoperative Komplikationen der Patienten bei Notfalleingriffen in Abhängigkeit der Immunsuppression	32
Abb. 16: Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit der Immunsuppression	33
Abb. 17: Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit der Immunsuppression, aufgeteilt nach Wirkstoffen.....	34
Abb. 18: Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit einer Immunsuppressionsumstellung	35
Abb. 19: Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit der Dauer der Immunsuppressionseinnahme	37
Abb. 20: Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit des Skelettteils	38
Abb. 21: Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit der Versorgungsart	39

Abb. 22:	Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit der LTx-Diagnose.....	41
Abb. 23:	Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit der Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren.....	43
Abb. 24:	Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit der Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten.....	43
Abb. 25:	Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit einer gesicherten Osteoporose	45
Abb. 26:	Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit einer gesicherten Osteopenie	45
Abb. 27:	Postoperative Komplikationen bei gesicherter Osteoporose in Abhängigkeit einer Osteoporosetherapie.....	46
Abb. 28:	Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit einer Osteoporoseprophylaxe	46
Abb. 29:	Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit der Einnahme osteoprotektiver Medikamente	47
Abb. 30:	Anzahl der Ereignisse in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	48
Abb. 31:	Anzahl der Ereignisse in Abhängigkeit der Immunsuppression	49
Abb. 32:	Ereignisse pro Patient in Abhängigkeit des CNIs bei CNI-Monotherapie	50
Abb. 33:	Anzahl der Ereignisse in Abhängigkeit der Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren.....	51
Abb. 34:	Anzahl der Ereignisse in Abhängigkeit vorhandener Osteoporoseprophylaxe	52
Tabelle 5:	Überblick über teilnehmende Patienten.....	53
Abb. 35:	Überblick zum aktuellen Gesundheitszustand	54
Abb. 36:	Überblick zur Schmerzwahrnehmung.....	55
Abb. 37:	Überblick zu körperlicher Funktion, körperlicher Rollenfunktion und sozialer Funktion	55
Abb. 38:	Überblick zur Vitalität, psychischem Wohlbefinden und emotionaler Rollenfunktion.....	56
Abb. 39:	Lebensqualität in Abhängigkeit des Geschlechts.....	57
Abb. 40:	Lebensqualität in Abhängigkeit des Alters	58
Abb. 41:	Psychisches Wohlbefinden in Abhängigkeit der MMF-/Prednisolon-Einnahme	60
Abb. 42:	Lebensqualität in Abhängigkeit der Calcineurininhibitor-Monotherapie	60

Abstrakt

Hintergrund: Die Lebertransplantation stellt eine kurative Behandlungsmöglichkeit terminaler Lebererkrankungen dar. Aufgrund steigender Empfängeralter ist in den kommenden Jahren hier mit einer zunehmenden Relevanz orthopädischer Thematiken zu rechnen. Beim Umgang mit der Immunsuppression lebertransplanteder Patienten vor elektiven Eingriffen herrscht jedoch aufgrund fehlender Evidenz Unklarheit, inwieweit eine präoperative Umstellung des Therapieschemas ratsam ist. Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss der Immunsuppression auf den postoperativen Verlauf nach orthopädisch-unfallchirurgischen Eingriffen an lebertransplantierten Patienten zu erfassen und eine Empfehlung zur Frage einer präoperativen Umstellung für die Praxis abzuleiten. Weitere mögliche Einflussfaktoren sollten ebenfalls identifiziert und untersucht werden.

Methodik: Es wurden die Daten von 152 Patienten, die sich zwischen 2016 - 2017 in der Lebertransplantationsambulanz der Charité in Nachsorge befanden, retrospektiv ausgewertet. Insgesamt wurden 252 orthopädisch-unfallchirurgische Ereignisse in diese Arbeit eingeschlossen und untersucht. Neben klinischen Parametern wurde der Einfluss der Immunsuppression, die Einnahme verschiedener osteoporosefördernder/-prophylaktischer Medikamente, die Knochendichte und die Lebensqualität evaluiert und statistisch ausgewertet.

Ergebnisse: Insgesamt verliefen die meisten Fälle (80,6%) komplikationslos. Zum Zeitpunkt des Ereignisses bestand die Immunsuppression in 102 (40,4%) Fällen aus einer Monotherapie mit einem Calcineurininhibitor (CNI), in 12 (4,8%) Fällen aus einem CNI mit Prednisolon und in 138 (54,8%) Fällen aus verschiedenen anderen Wirkstoffkombinationen. Die Untersuchungen zum Einfluss der Immunsuppression auf die postoperative Komplikationsrate, Frakturhäufigkeit sowie Lebensqualität zeigten keine Unterschiede zwischen den einzelnen Immunsuppressionsschemata ($p > 0,05$). Eine präoperative Umstellung wirkte sich nicht positiv auf den postoperativen Verlauf aus ($p > 0,05$). In Anbetracht weiterer Einflussfaktoren auf das Outcome korrelierten sowohl ein höheres Patientenalter ($p = 0,03$), als auch die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) ($p = 0,04$) sowie Vitamin-K-Antagonisten ($p = 0,04$) signifikant mit einem schlechteren postoperativen Verlauf.

Schlussfolgerung: Weder die Wahl der Wirkstoffkombinationen, noch eine präoperative Umstellung der Immunsuppression konnten mit einem besseren Verlauf assoziiert werden. Auch eine Korrelation zwischen dem Therapieschema und der Frakturhäufigkeit

konnte nicht nachgewiesen werden. Eine Umstellung der Immunsuppression vor elektiven Eingriffen wird nicht als sinnvoll erachtet. Jedoch sollte insbesondere eine langzeitige Einnahme von PPIs kritisch hinterfragt und bei fehlender Indikation vermieden werden.

Abstract

Background: Liver transplantation represents a curative treatment option for terminal liver disease. Due to the increasing age of recipients, orthopedic issues are expected to become increasingly relevant in the coming years. When dealing with immunosuppression of liver-transplant patients prior to elective surgery, however, it is unclear to what extent a preoperative change in the treatment regimen is advisable, due to a lack of evidence. The aim of this retrospective analysis was to determine the influence of immunosuppression on the postoperative outcome after orthopedic surgery in liver transplant patients and to derive a recommendation whether or not a preoperative change of the immunosuppression is advisable. Other possible influencing factors were also to be identified and investigated.

Methods: The data of 152 patients in continuous care in the Charité liver transplant clinic between 2016 and 2017 were retrospectively evaluated. A total of 252 orthopedic trauma surgical events were included and examined in this study. Besides clinical parameters, the influence of immunosuppression, the intake of various osteoporosis-promoting and osteoporosis-prophylactic drugs, bone density and quality of life were evaluated and statistically analyzed.

Results: Overall, most cases (80.6%) were without complications. At the time of the event, immunosuppression consisted in 102 (40.4%) cases of a monotherapy with a calcineurin inhibitor (CNI), in 12 (4.8%) cases of a CNI with prednisolone and in 138 (54.8%) cases of various other drug combinations. Examinations on the influence of immunosuppression on the postoperative complication rate, fracture frequency and quality of life showed no differences between the individual immunosuppression regimens ($p > 0.05$). A preoperative change did not have a positive effect on the postoperative course ($p > 0.05$). Considering further factors influencing the outcome, a higher patient age ($p = 0.03$), the intake of proton pump inhibitors (PPIs) ($p = 0.04$) and vitamin K antagonists ($p = 0.04$) correlated significantly with a worse postoperative course.

Conclusion: Neither the choice of drug combinations nor a preoperative change of immunosuppression could be associated with a better course. Neither could a correlation between the treatment regimen and fracture frequency be demonstrated. A change in immunosuppression before elective surgery is not considered advisable. However, especially a long-term intake of PPIs should be critically questioned and avoided in the absence of an indication.

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Die Lebertransplantation (LTx) stellt eine kurative Behandlungsmöglichkeit bei akutem Leberversagen oder chronischen Lebererkrankungen im Endstadium dar.

In Deutschland werden pro Jahr durchschnittlich 900 Lebertransplantationen vorgenommen. Im Jahr 2018 sind laut der DSO (Deutsche Stiftung Organtransplantation) bundesweit 877 Patienten transplantiert worden, davon 47 im Transplantationszentrum der Charité Berlin. Nach initialem Rückgang der Anzahl an Lebertransplantation seit 2010-2017, wurde dabei erstmals wieder ein geringfügiger Anstieg beobachtet. (1)

1.2 Indikationen zur Lebertransplantation

Hauptdiagnosen bei einer Neuanmeldung auf der Warteliste für eine LTx in Deutschland im Jahr 2018 waren laut Eurotransplant die alkoholische Leberkrankheit, Leberfibrose und –zirrhose sowie bösartige Neubildungen der Leber und intrahepatischen Gallengänge (2). Eine Reihe weiterer zur Zirrhose führender Erkrankungen, welche die Notwendigkeit einer Transplantation erfordern können, sind: virale Hepatitiden, Autoimmunerkrankungen wie chronische Autoimmunhepatitis, Primär biliäre Zirrhose (PBC) oder Primär sklerosierende Cholangitis (PSC), Stoffwechselstörungen wie Alpha-1-Antytrypsinmangel, Morbus Wilson oder Hämochromatose, Lebertumoren sowie andere genetisch verursachte Krankheiten wie Mukoviszidose oder Zystenleber (3).

1.3 Kontraindikationen für die Lebertransplantation

Absolute Kontraindikationen für eine Lebertransplantation sind metastasierende Erkrankungen, unbehandelte oder nicht-kontrollierbare systemische Infektionen, aktiver Alkohol-oder Drogenabusus sowie schwere systemische Erkrankungen. Zu den relativen Kontraindikationen zählen Gallengangskarzinome, metastasierende neuroendokrine Tumore oder Hämangioendotheliome (4).

Eine Evaluierung zur LTx erfolgt in Form eines mehrtätigen stationären Aufenthaltes, während dem mittels ausführlicher körperlicher Untersuchungen, Labortests und bildgebenden Verfahren die Eignung des Patienten für eine Aufnahme auf die Warteliste beurteilt wird. Hierbei geht es vornehmlich darum, absolute Kontraindikationen zu

erkennen und Optimierungsmöglichkeiten, wie zum Beispiel die Behandlung von Herzinsuffizienz, Lungenerkrankungen und dem hepatozellulärem Karzinom (HCC), auszuschöpfen. Entsprechend den Vorgaben der Bundesärztekammer, wird in einer interdisziplinären Transplantationskonferenz über die Indikation und Aufnahme des Patienten auf die Warteliste entschieden. Welchen Platz der Patient auf der Warteliste einnimmt, wird über den MELD-Score bestimmt, welcher sich aus dem Serumkreatinin-, der International Normalized Ratio (INR)- sowie Bilirubinwert zusammensetzt ($MELD-Score = 10 * ((0.957 * \ln(Kreatinin)) + (0.378 * \ln(Bilirubin)) + (1.12 * \ln(INR))) + 6.43$) (5,6).

1.4 Medikamentöse Nachsorge / Immunsuppression

Patienten nach LTx benötigen in aller Regel eine lebenslange Immunsuppression. Je nach Transplantationszentrum bestehen unterschiedliche Therapieschemata. Entscheidend für die Therapiewahl sind in erster Linie die Sicherstellung einer suffizienten Rejektionsprophylaxe in Berücksichtigung der Grunderkrankung und Komorbiditäten, d.h. Risikofaktoren und Unverträglichkeiten des Patienten. In den meisten Zentren setzt sich die primäre Immunsuppression aus einem Corticosteroid sowie einem Calcineurininhibitor (CNI), entweder Cyclosporin A (z.B. Sandimmun® oder Neoral®, CyA) oder Tacrolimus (z.B. Prograf®, FK506), zusammen. Bei vielen Patienten ist heutzutage eine Monotherapie mit CyA oder FK506 als Langzeitimmunsuppression ausreichend (6). Im Zuge regelmäßiger Nachsorgeuntersuchungen wird der Wirkstoffspiegel zusammen mit anderen Laborparametern überprüft (6).

1.4.1 Corticosteroide

Corticosteroide inhibieren die T-Zellaktivierung und die IL-1/IL-2-Synthese (7). Sie werden bereits während der Transplantation hochdosiert intravenös verabreicht und in den ersten postoperativen Tagen weitergeführt. Innerhalb der ersten Wochen nach der LTx wird die Dosis allmählich reduziert. In Kombination mit mindestens einem anderen Immunsuppressivum können die Steroide die Basisimmunsuppression für die ersten 3 bis 6 Monate darstellen, wobei diese je nach Zentrum unterschiedlich eingesetzt und entsprechend belassen werden können (8). Häufige Nebenwirkungen, insbesondere bei Langzeittherapie, sind Osteoporose, Diabetes, Hypertonie, Hypercholesterinämie und gastrointestinale Beschwerden (9).

1.4.2 Calcineurininhibitoren

In den meisten Zentren weltweit werden die beiden Calcineurininhibitoren (CNIs) CyA oder FK506 (Tacrolimus) standardmäßig zur Langzeitimmunsuppression nach LTx eingesetzt. Beide haben einen ähnlichen Wirkmechanismus und hemmen über die Inaktivierung von Calcineurin die T-Zell-Antwort sowie Interleukin-2-Produktion (6). Bedeutendste Nebenwirkungen sind Nephro- und Neurotoxizität, Hypertonie, Hypercholestinämie, Diabetes mellitus, Osteoporose, Hirsutismus und Gingivahyperplasie (10). Im Gegensatz zu CyA reichen bereits niedrige Dosierungen von Tacrolimus, um den gleichen immunsuppressiven Effekt zu erreichen. In den letzten Jahren konnte, aufgrund besserer Ergebnisse im Langzeitüberleben, ein Trend in Richtung Tacrolimus verzeichnet werden. Insbesondere wurden geringere Abstoßungsraten kurz nach LTx unter FK506 beobachtet (6).

1.4.3 Azathioprin

Azathioprin hemmt die Purinsynthese und blockiert die zelluläre Proliferation aktivierter T- und B-Lymphozyten. Über viele Jahre wurde Azathioprin entweder als alleinige Immunsuppression oder in Kombination mit CNIs nach einer LTx eingesetzt. Nach Einführung neuerer Substanzen, bspw. FK506 und Mycophenolat-Mofetil, trat die Verwendung mehr in den Hintergrund. Heutzutage wird Azathioprin vornehmlich bei Unverträglichkeit gegenüber anderen Immunsuppressiva oder zur Intensivierung der Therapie eingesetzt. Zu den Hauptnebenwirkungen gehört das Risiko auf langfristige Sicht, kutane Neoplasien zu entwickeln sowie die Knochenmarkssuppression, welche mit einer signifikanten Leukopenie einhergeht (8).

1.4.4 Mycophenolat-Mofetil

Mycophenolat-Mofetil (CellCept®, MMF) hemmt die Purinsynthese sowie, ähnlich unspezifisch wie Azathioprin, die Proliferation von T- und B-Zellen. Da, im Gegensatz zu CNIs, kein nephrotoxischer Effekt nachgewiesen werden konnte, kommt es in erster Linie bei Patienten mit Niereninsuffizienz bzw. Nierenfunktionsstörungen und/oder arterieller Hypertonie zum Einsatz. In Kombination mit FK506 oder CyA ermöglicht es zusätzlich den Verzicht auf Steroide bei der Standardimmunsuppression (8). Des Weiteren wurde eine verminderte Inzidenz akuter Abstoßungsreaktionen unter MMF beobachtet (6).

Schmeding et al. verglichen 2011 im Rahmen einer prospektiven Single-Center Studie an 150 Patienten das Outcome unter MMF-Monotherapie mit dem Outcome unter Standard CNI-Therapie. Zusammenfassend konnte in beiden Gruppen hinsichtlich akuter und chronischer Abstoßungsreaktionen, Organ- und Patientenüberleben, sowie kardiovaskulärer, gastrointestinaler oder neurologischer Komplikationen kein signifikanter Unterschied beobachtet werden. Eine Monotherapie mit MMF stelle daher eine mögliche Alternative als Langzeitimmunsuppression bei Patienten mit Niereninsuffizienz dar (11). Als wichtigste Nebenwirkungen werden Knochenmarkssuppression und gastrointestinale Beschwerden in der Studie genannt (8).

1.4.5 mTor-Inhibitoren

Die mTor-Inhibitoren Sirolimus (Rapamune®) und dessen Derivat Everolimus (Certican®) binden an die Proteinkinase mTOR und hemmen damit deren Aktivierung. Hierdurch wird die Signalweiterleitung über die IL-2-Rezeptoren an T- und B-Zellen blockiert und deren Aktivierung und Proliferation gehemmt. Trotz der strukturellen Ähnlichkeit zu Tacrolimus, sind mTor-Inhibitoren nicht nephrotoxisch. Des Weiteren wurde eine Reduktion des Karzinomrisikos beobachtet. Wichtigste Nebenwirkungen sind Knochenmarkstoxizität, Wundheilungsstörungen und Hepatotoxizität (8).

1.4.6 Antikörper

Als Antikörpertherapie kommen einerseits die IL-2-Rezeptor-Antagonisten Basiliximab und Daclizumab und andererseits das Antithymozytenglobulin (ATG), welches direkt an T-Zellen bindet, zum Einsatz. Während IL-2-Antikörper lediglich die Funktionalität der Lymphozyten behindern, gehört das ATG dahingegen zu den T-Zell-depletierenden Substanzen, wodurch sowohl eine funktionelle als auch zahlenmäßige Blockade erzielt werden kann. Es konnte ein präventiver Effekt auf akute Abstoßungsreaktionen, sowie eine Reduktion der Steroid- und CNI-Dosis nachgewiesen werden. Die Antikörpertherapie findet vor allem in "steroidfreien" Therapieprotokollen Verwendung und eignete sich früher insbesondere für Patienten mit Hepatitis C, Hypertonie und Diabetes. Aufgrund der möglichen Dosisreduktion von CNIs stellen Antikörper ebenso eine Therapiealternative für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion dar (8).

1.4.7 Osteoprotektion

Aufgrund des erhöhten Osteoporoserisikos im Rahmen der Immunsuppression wird bei einer Prednisolontherapie über mehr als drei Monate eine Osteoporoseprophylaxe empfohlen. Nach aktueller Leitlinie des Dachverbandes Osteologie kommen bei steroidinduzierter Osteoporose Bisphosphonate, ggf. mit Vitamin D3 und/oder Calcium, zum Einsatz. Aufgrund eines erhöhten Ulkusrisikos wird bei vorhandener Bisphosphonattherapie ein ausreichender Magenschutz mit einem Protonenpumpenhemmer empfohlen (12).

1.5 Pathophysiologie von Osteoporose und Frakturheilung

Bei der Osteoporose handelt es sich um eine progressive metabolische Knochenkrankheit, bei der die Knochenmenge vermindert und die strukturelle Integrität der Knochen trabekel beeinträchtigt ist. Grundsätzlich liegt der Osteoporose ein Missverhältnis zwischen Knochenanbau und Knochenabbau zugrunde. Die Osteoporose wird in eine primäre und sekundäre Form unterteilt. Über 95% der Osteoporosefälle bei Frauen und über 80% bei Männern sind primärer Ursache (13). Bei der primären Osteoporose werden die seltene juvenile und die Involutionsosteoporose (postmenopausale und senile Osteoporose) unterschieden (14). Die sekundäre Osteoporose betrifft 5% der Osteoporosefälle bei Frauen und ca. 20% bei Männern (13). Wichtige sekundäre Ursachen für eine Osteoporose sind: chronische Glukokortikoidbehandlung, endokrine Erkrankungen, Alkoholismus, Malabsorptionssyndrome, Lebererkrankungen, Immobilisation, Tumore, COPD, chronische Nierenerkrankungen, Hyperkalziurie, Hypervitaminose A, Hypophosphatasie, Hypovitaminose D und Rheumatoide Arthritis (13). Der osteoporotische Knochenverlust betrifft sowohl kortikalen als auch trabekulären Knochen. Der kortikale Knochen wird poröser und dünner, wodurch der Knochen selbst schwächer und frakturgefährdeter wird. Das Risiko für eine osteoporosebedingte Fraktur wird durch zusätzliche Faktoren wie Alter, Heredität, Lebensstil, Gebrechlichkeit und das Ausmaß des Traumas beeinflusst. Weltweit existieren unterschiedlich hohe Prävalenzen für eine Osteoporose, jedoch findet sich in jedem Land das Alter als eines der wichtigsten Risikofaktoren (15). Geringe Knochendichtewerte sind dabei die wichtigsten Prädiktoren für Frakturen an der Hüfte bzw. an der Wirbelsäule. Osteoporosebedingte Frakturen treten häufig nach geringen oder stummen Traumata auf und werden als sog. Fragilitätsfrakturen bezeichnet. Die

häufigsten Stellen hierfür sind: distaler Radius, Femur, Wirbelsäule, proximaler Humerus und Becken (13). Besonders kritisch sind Hüftfrakturen, eines der Hauptursachen für Behinderung und Verlust der Selbstständigkeit bei Älteren. Dabei haben Patienten, die in der Vergangenheit bereits eine osteoporosebedingte Fraktur erlitten haben, ein erhöhtes Risiko für weitere Frakturen (15).

Die Knochenheilung unterscheidet sich von den meisten anderen Gewebearten, wie beispielsweise Haut- und Muskelgewebe, insofern dass anstatt verändertem Narbengewebe, neues Knochengewebe gebildet wird. Dabei wird die Dauer der Knochenheilung erheblich von Faktoren wie dem Alter und bestehenden Vorerkrankungen beeinflusst (16). Demnach läuft die Frakturheilung bei Kindern schneller ab als bei Erwachsenen. Bei Vorhandensein von Erkrankungen, die den peripheren Blutfluss behindern, wie beispielsweise Diabetes mellitus und die periphere arterielle Verschlusskrankheit, verlängert sich die Heilung dementsprechend (16). Die Frakturheilung erfolgt in drei sich überlappenden Stadien: Entzündung, Reparatur und Remodelling. Das entzündliche Stadium beginnt unmittelbar nach der Fraktur. Immunzellen bewegen sich zum Verletzungsort und entfernen beschädigtes Gewebe, Knochenfragmente und Blut. Dabei werden Mediatoren freigesetzt, die einerseits weitere Immunzellen anlocken und andererseits den Blutfluss in dem Gebiet erhöhen. Infolgedessen kommt es zu einer typischen Entzündungsreaktion mit Rötung, Schwellung und Schmerz. Der Höhepunkt des Entzündungsprozesses wird nach einigen Tagen erreicht, wobei das Abklingen einige Wochen dauern kann. Das Reparaturstadium beginnt binnen Tagen nach der Verletzung und hält einige Wochen bis Monate an (16). In dieser Zeit wird neuer Knochen (sog. Kallus) gebildet. Dieser Kallus enthält zunächst kein Calcium, ist weich und gummiartig. Dies kann dazu führen, dass er leicht beschädigt und verlagert wird. Daher ist während der Entzündungs- und Reparaturphase oft eine Immobilisation des Knochens notwendig. Die Remodellingphase dauert mehrere Monate an (16). Der Knochen wird abgebaut, wieder aufgebaut und in seinen früheren Zustand zurückversetzt. Calcium lagert sich im Kallus an, wodurch dieser steifer und stärker wird. Während dieser Phase kann der verletzte Knochen wieder allmählich normal benutzt und normale Aktivitäten mit stufenweiser Belastungssteigerung aufgenommen werden (16).

1.6 Langzeitkomplikationen nach Lebertransplantation

Die dauerhafte Einnahme von Immunsuppressiva zieht eine Reihe von Nebenwirkungen mit sich. Darunter zählen vor allem metabolische Störungen wie Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Adipositas und Diabetes mellitus. Diese sind insbesondere unter Steroid- und CNI-Therapie zu verzeichnen. 40-85% entwickeln nach der LTx eine Hypertonie. Auch hier sind CNIs und Steroide als wichtige Risikofaktoren zu nennen (10). Eine Niereninsuffizienz wird bei 14-25% der Patienten nach Tx diagnostiziert und ist mit einer erhöhten Mortalität bei lebertransplantierten Patienten assoziiert. Die Inzidenz der Niereninsuffizienz steigt mit der Zeit nach Tx. Risikofaktoren sind CNIs, Alter, weibliches Geschlecht, niedrige glomeruläre Filtrationsrate (GFR) vor der Transplantation, Diabetes mellitus, Hypertonie und Hepatitis C. Ein Wechsel der Immunsuppression auf MMF oder Sirolimus ist mit einem niedrigerem Risiko für Niereninsuffizienz assoziiert (10).

Bei Patienten nach LTx konnte ein erhöhtes Risiko für de novo Malignome beobachtet werden. Im Vergleich zu Kontrollgruppen mit gleichem Alter und Geschlecht hatten lebertransplantierte Patienten eine 2.1 bis 4.3-fach erhöhte Inzidenz. Am häufigsten wird Hautkrebs beobachtet (10). Auch die erhöhte Inzidenz für die Lymphoproliferative Erkrankung nach Transplantation (posttransplant lymphoproliferative disease, PTLN) stellt eine Herausforderung der Nachsorge transplantierten Patienten dar und erfordert eine interdisziplinäre Behandlung (9).

Ebenso konnten bei Patienten Rezidive ihrer ursprünglichen Lebererkrankungen vor der Tx beobachtet werden. Hervorzuheben sind dabei Hepatitis C, hepatozelluläres Karzinom, Autoimmunhepatitis, nicht-alkoholische Steatohepatitis, primär biliäre Zirrhose sowie primär sklerosierende Cholangitis (6).

Eine LTx hat einen starken positiven Effekt auf die subjektive Lebensqualität. In Metaanalysen konnte bei Patienten nach Tx eine deutliche Verbesserung der körperlichen Gesundheit, sexuellen und sozialen Funktion und Alltagsaktivitäten gezeigt werden (17,18). Dennoch leiden 20-25% der Patienten an einer Depression. Eine Hepatitis C wurde dabei mit einer erhöhten Inzidenz assoziiert (10).

1.6.1 Frakturrisiko nach Lebertransplantation

Kandidaten für Lebertransplantationen leiden oft bereits vor der Transplantation an einem erhöhten Frakturrisiko und/oder Osteoporose. Studien zeigten hierfür eine Prävalenz von 12%-55% (19). Die Pathogenese der Osteoporose in transplantierten Patienten ist

komplex und multifaktoriell. Neben der Therapie mit Steroiden und CNIs spielen ebenso Mangelernährung, Vitamin-D-Mangel, Immobilität, Sarkopenie, Hypogonadismus sowie Nikotinabusus eine wichtige Rolle bei der Genese. In Studien konnte ein rapider Abfall der Knochendichte in den ersten 3-6 Monaten post-Tx nachgewiesen werden (19,20). Allerdings konnte wiederum ein Anstieg ab dem zweiten postoperativen Jahr bis hin zur Normalisierung der Werte im Laufe der Jahre beobachtet werden (10). In der systematischen Übersichtsarbeit von Collier aus dem Jahr 2007 zeigte sich eine Frakturinzidenz von 15-27% bei Patienten nach erfolgreicher Lebertransplantation. Es wurden insgesamt 9 Studien zwischen 1991 – 2007 eingeschlossen, die anhand radiologischer und/oder klinischer Kriterien das Vorhandensein einer Fraktur nach LTx untersuchten. Die durchschnittliche Follow-Up Zeit belief sich auf 3-63 Monate. Die Studienkollektive waren unterschiedlich groß (20-360 Patienten) und bestanden ausschließlich aus bereits lebertransplantierten Patienten mit unterschiedlichen initialen hepatologischen Erkrankungen (21). Die meisten Frakturen treten in den ersten zwei Jahren post-Tx auf und betreffen meist die Lendenwirbelsäule (19). Mit der dauerhaften Einnahme von Steroiden werden im Regelfall protektiv Protonenpumpeninhibitoren (PPI) zum Magenschutz verordnet. Diese wiederum wurden in Studien bei langfristiger Einnahme ebenso mit niedrigeren Knochendichtewerten sowie einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert (22).

1.6.2 Wundheilungsstörungen und Immunsuppression

Es konnte gezeigt werden, dass Immunsuppressiva, durch ihren Einfluss auf verschiedene inflammatorische Mediatoren, den Wundheilungsprozess beeinträchtigen (23).

Die CNIs, Tacrolimus und Cyclosporin A, supprimieren die T-Zellaktivierung. mTOR-Inhibitoren hemmen die Fibroblastenproliferation, Angiogenese sowie die Aktivierung glatter Muskelzellen. Ebenso reduzieren sie die Expression von VEGF und Stickstoffmonoxid, welche eine wichtige Rolle im Wundheilungsprozess spielen. Dean et al. konnten im Rahmen einer prospektiven, randomisierten Studie mit 125 Patienten im Jahr 2004 vermehrt Wundkomplikationen bei Patienten unter Immunsuppression mit Tacrolimus und Sirolimus beobachten und empfahlen daraufhin eine Dosisreduktion bzw. gänzliches Absetzen der Medikation bis zum Abschluss des Wundheilungsprozesses (23).

Bootun et al. untersuchten 2012 in einem Review den Einfluss immunsuppressiver Therapie auf die Wundheilung. Aufgrund deren Interaktion mit inflammatorischen Mediatoren, wurde eine Dosisreduktion bzw. ein komplettes Absetzen der Medikation (insbesondere neuere Immunsuppressiva wie Everolimus) bis zur abgeschlossenen Wundheilung empfohlen (23).

Roos et al. konnten zeigen, dass MMF die Genexpression für Kollagen sowie die Fibroblastenmigration inhibiert. In früheren Tierversuchen konnte ein negativer Effekt von MMF auf die Wundheilung gezeigt werden (24). Humar et al. kamen in ihrer Studie aus dem Jahr 2001 zu dem Schluss, dass bei Patienten unter MMF vermehrt Komplikationen in Bezug auf die Wundheilung auftraten, als bei Patienten mit anderen Therapieregimen (25).

In Bezug auf die Knochenheilung ist bislang noch unklar, inwiefern Immunsuppressiva hier einen Einfluss ausüben. Annahmen diesbezüglich beruhen ausschließlich auf einzelnen, limitierten Zell- und/oder Tierversuche, deren Übertragbarkeit auf den Menschen ungewiss ist (26).

Es wird demnach davon ausgegangen, dass Immunsuppressiva die Wundheilung verzögern und das postoperative Infektionsrisiko erhöhen. Inwieweit die Knochenheilung beeinträchtigt wird, ist bislang nicht abschließend geklärt. Es wird allerdings davon ausgegangen, dass alle Immunsuppressiva die Knochenheilung beeinflussen (26).

1.7 Studienlage

Als Teil einiger Studien wurden bereits Auswertungen bezüglich Handlungsempfehlungen zum perioperativen Umgang mit der Immunsuppression durchgeführt. Insgesamt sind die aktuelle Datenlage sowie allgemeine Therapieempfehlungen bezüglich dieser Thematik bislang sehr eingeschränkt. Konkretere Empfehlungen wurden von Wagner et al. im Jahr 2017 veröffentlicht. Der Fokus lag dabei auf der Frage nach dem Pausieren oder der Fortsetzung der bestehenden Immunsuppression bei operativen Eingriffen, wie beispielsweise Knie- oder Hüftendoprothesen. Untersucht wurden dabei der Einfluss unterschiedlicher Immunsuppressiva, unabhängig von der Grunderkrankung der Patienten. Es wurde die Empfehlung ausgesprochen sowohl CyA, als auch Steroide perioperativ weiterzuführen. Allerdings ist bei Glukokortikoiden zu berücksichtigen, dass es in der perioperativen Phase, aufgrund einer vermehrten Stressreaktion des Körpers, zu einem erhöhten

Glukokortikoidbedarf kommt. Bei einer exogenen Zufuhr von mind. 7,5mg Prednisolonäquivalent pro Tag wird diese Stressantwort jedoch inhibiert, weshalb in solchen Fällen eine Hydrokortisonsubstitution empfohlen wird (27).

Horn et al. fassten 2019 den Einfluss gängiger Immunsuppressiva auf die postoperative Knochen- und Wundheilung zusammen und gaben Handlungsempfehlungen zum Umgang mit immunsupprimierten Patienten vor elektiven Eingriffen (26). Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass alle Immunsuppressiva einen Einfluss auf die Knochenheilung ausüben. Konkret wurde geschlussfolgert, dass eine dauerhafte Einnahme von Steroiden die Knochenheilung verzögert und die biomechanischen Eigenschaften des Knochens beeinträchtigt (26). Der Einfluss von CNIs auf die Knochenheilung wurde bisher nur am Tiermodell untersucht. Dabei zeigte sich unter einer Therapie mit Cyclosporin A eine reduzierte Knochendichte und ein verringerter Knochenkontakt im Vergleich zur Kontrollgruppe. Der genaue Einfluss von Tacrolimus ist noch unklar (26). Es wird jedoch eine mögliche positive Auswirkung auf den Knochenheilungsprozess vermutet. Die Autoren empfehlen kein Pausieren von Glukokortikoiden und CNIs. Patienten, die dauerhaft Steroide einnehmen, würden perioperativ ggf. einen Glukokortikoidstoß benötigen. Die Serumkonzentrationen von CNIs seien dabei regelmäßig zu überprüfen, um Unter- und Überdosierungen zu vermeiden. Azathioprin soll am Operationstag und an den ersten 3 postoperativen Tagen pausiert und erst bei normaler Nierenfunktion wieder eingenommen werden. Da ein voller Wirkungseintritt von Azathioprin erst nach 4-6 Monaten zu erwarten ist, wird erst bei längerem Pausieren (>6Wochen) mit einer Veränderung des perioperativen Risikos gerechnet. Bei neueren Immunsuppressiva wie mTOR-Inhibitoren, MMF, etc. wird eine Rücksprache mit dem Behandler der Grunderkrankung empfohlen. Im Hinblick auf mögliche Wundheilungsstörungen und dem erhöhten Infektionsrisiko, raten die Autoren an, möglichst den operativ kleinsten Zugangsweg zu wählen (26).

Aufgrund dieser unzureichenden Datenlage sind weitere Untersuchungen notwendig, um in diesem Kontext solide Handlungsempfehlungen aussprechen zu können.

1.8 Fragestellung

Infolge der fehlenden Evidenz wird die Frage zur Umstellung der Immunsuppression bei lebertransplantierten Patienten vor elektiven Eingriffen bis dato kontrovers diskutiert. Es herrscht Unklarheit, inwieweit eine Umstellung und somit ein Eingriff in ein bereits stabiles Therapieschema, zielführend ist. Insbesondere Patienten, die mit MMF immunsupprimiert werden, erhalten vor elektiven Eingriffen eine Umstellung. Hierfür wird die MMF-Dosis reduziert bzw. MMF komplett abgesetzt und dafür die CNI-Dosis mit der Konsequenz der temporären Toxizitätserhöhung der jeweiligen Substanz angepasst.

In dieser Arbeit sollte untersucht werden, inwieweit die Immunsuppression nach Lebertransplantation einen Einfluss auf den postoperativen Verlauf in Anbetracht möglicher Komplikationen, insbesondere Wundheilungsstörungen, nach orthopädischen und unfallchirurgischen Eingriffen nimmt. Insbesondere sollte geklärt werden, ob das Pausieren der Immunsuppression vor elektiven Eingriffen zu empfehlen ist. Sekundäre Fragestellungen waren der Einfluss weiterer Faktoren zum einen auf die postoperative Komplikationsrate, zum anderen auf die Anzahl der Ereignisse.

Zusätzlich zu den spezifischen Untersuchungen des postoperativen Verlaufs sollte die generelle Lebensqualität der Patienten erfasst werden. Auch mögliche Zusammenhänge zwischen der Lebensqualität und einzelnen alternativen Behandlungsschemata galt es zu untersuchen.

Folgende Fragen sollten in dieser Arbeit beantwortet werden:

- Wie ist der postoperative Verlauf nach orthopädischen/unfallchirurgischen Eingriffen?
- Welche Faktoren wirken sich auf die postoperative Komplikationsrate aus?
- Wie wirkt sich insbesondere die Umstellung der Immunsuppression vor dem Eingriff auf die postoperative Komplikationsrate aus?
- Welche Faktoren wirken sich auf die Frakturhäufigkeit aus?
- Wie ist die Lebensqualität der Patienten und welche Einflussfaktoren gibt es?

2. Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Zur Auswahl des Patientenkollektivs wurden die Akten von rund 1500 Patienten überprüft, die sich zwischen 2016 – 2017 in der Lebertransplantationsambulanz der Chirurgischen Klinik der Charité-Universitätsmedizin Berlin in Nachsorge befanden. Es handelte sich hierbei vornehmlich um im Haus transplantierte und wenige auswärtig transplantierte Patienten, die zur Nachsorge in die Ambulanz übernommen wurden. In die Studie eingeschlossen wurden anschließend die klinischen und laborchemischen Daten von 152 Patienten, bei denen nach ihrer Transplantation die Versorgung eines orthopädisch-unfallchirurgischen Ereignisses ärztlich dokumentiert wurde. Sowohl konservativ, als auch operativ versorgte Verletzungen wurden miteinbezogen. Mehrfache Ereignisse bei einzelnen Patienten wurden hierbei separat dokumentiert. Insgesamt konnten 252 Ereignisse verzeichnet und in dieser Arbeit untersucht werden.

Ausgeschlossen wurden Patienten, deren orthopädische Eingriffe bereits vor der Lebertransplantation erfolgten sowie Patienten, die lediglich aufgrund muskulärer Schmerzsyndrome in orthopädischer Behandlung waren.

2.2 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive longitudinale Datenanalyse. Die Datenerhebung erfolgte anhand der Kliniksoftware "SAP", der klinikinternen Datenbank "PROTON" und den ambulanz eigenen Patientenakten mit ärztlicher Dokumentation.

Die postoperative Nachsorge in der Lebertransplantationsambulanz der Charité erfolgte in Form von regelmäßig festgelegten Check Terminen. Die erste Nachkontrolle erfolgte jeweils 6 Monate nach der Lebertransplantation. Die nächsten Kontrolluntersuchungen fanden nach 1 Jahr, 3 Jahren, 5 Jahren, 7 Jahren, 10 Jahren und im Anschluss regelmäßig alle 2-3 Jahre abwechselnd mit unbegrenzter Dauer statt. Diese Termine umfassten eine ausführliche Anamnese, körperliche Untersuchung, Abdomen-Sonografie, Knochendichtemessung und eine Laborkontrolle der Leber-, Nieren- und Stoffwechselfparameter sowie Blutbild, Elektrolyte und Spiegel der Immunsuppressiva. Ab dem 1. Jahr nach der Transplantation wurde zusätzlich eine Kontrollbiopsie mit histologischer Befundung durch das Pathologische Institut der Charité durchgeführt.

Für die Datenerhebung wurden zunächst die vorliegenden Akten aller Patienten, welche sich in der Lebertransplantationsambulanz der Chirurgischen Klinik am Campus Virchow-Klinikum der Charité-Universitätsmedizin Berlin in Nachsorge befanden, auf orthopädische/unfallchirurgische Traumata oder Eingriffe nach ihrer Transplantation geprüft. Die Daten der in diesem ersten Schritt eingeschlossenen Patienten wurden mithilfe der Patientenakten und dem SAP vervollständigt und in ein Tabellenkalkulationsprogramm eingefügt. Knochendichtemessungen wurden aus der klinikeigenen Datenbank der lebertransplantierten Patienten (PROTON) extrahiert. Diese Erhebung der Patientendaten wurde zwischen 2016 – 2017 vorgenommen.

Im zweiten Schritt erfolgte eine telefonische Kontaktaufnahme mit allen eingeschlossenen Patienten, um fehlende Daten zu ergänzen sowie mittels des standardisierten Fragebogens SF-8 den aktuellen Gesundheitszustand und subjektive Lebensqualität abzufragen. Zu Beginn des Gesprächs erfolgte eine Aufklärung der Patienten über die Inhalte und den Hintergrund der Befragung. Alle erreichten Patienten gaben ihr Einverständnis zur Nutzung ihrer Auskünfte im Rahmen dieser Arbeit. Die erhobenen Ergebnisse wurden mittels Microsoft Excel 2016 für Mac festgehalten.

2.3 Einstufung möglicher postoperativer Komplikationen

Die Beurteilung des Outcomes erfolgte in Anlehnung an die modifizierte Clavien-Dindo-Klassifikation (7). Ein Grund für die weitere Abwandlung war die Notwendigkeit, auch komplikationsfreie Verläufe erfassen zu können. Diese Funktion ist durch die eigentliche Klassifikation nach Clavien-Dindo nicht gegeben. Des Weiteren ermöglichte ein Verzicht auf Unterklassen eine zielführendere statistische Auswertung. Insgesamt wurden vier Schweregrade unterschieden.

Verläufe ohne behandlungsbedürftige Komplikationen entsprachen dem "Grad Null".

Leichte Komplikationen wurden als "Grad 1" definiert. Dabei handelte es sich sowohl um konservativ beherrschbare Komplikationen, als auch um Komplikationen, welche Bluttransfusionen oder eine parenterale Therapie bedurften. (Dies entspricht Grad I/II der Clavien-Dindo-Klassifikation.)

Komplikationen, die eine invasive Therapie notwendig machten, aber nicht mit einem Organversagen oder Tod des Spenders assoziiert waren, entsprachen dem "Grad 2". (Dieser Grad kann einem Clavien-Grad von IIIa/b gleichgesetzt werden.)

Schwere Komplikationen, wie Organversagen oder der Tod eines Patienten wurden "Grad 3" zugeordnet. (Dieser entspricht nach Clavien-Dindo Grad IV und V.) Folgende Tabelle (Tabelle 1) zeigt die Schweregrade nochmals im Überblick.

Tabelle 1: Definition des Schweregrades der Komplikationen (modifiziert nach Clavien Dindo).

Grad 0	Keine behandlungsbedürftigen Komplikationen
Grad 1	Leichte, konservativ behandelbare Komplikationen (einschließlich Bluttransfusionen und parenterale Ernährung)
Grad 2	Komplikationen mit invasivem (chirurgisch, endoskopisch) Behandlungsbedarf
Grad 3	Lebensbedrohliche Komplikationen, Organversagen, Tod

2.4 Knochendichte

Die Messung der Knochendichte erfolgte standardmäßig vor der Lebertransplantation, sowie in regelmäßigen Abständen danach. Bei dem angewandten Verfahren, der Osteodensitometrie (dual-energy X-ray, DXA), handelte es sich um eine nichtinvasive Untersuchungsmethode. Die Knochendichte wurde dabei an der Lendenwirbelsäule sowie an den beiden Schenkelhälsen gemessen und in g/cm^2 , T-Score und Z-Score angegeben (29). (Nach Definition der WHO liegt eine Osteoporose bei T-Werten kleiner -2,5 und eine Osteopenie bei T-Werten zwischen -1 und -2,5 vor (30).) Berücksichtigt wurden in dieser Arbeit die letzten Knochendichtemessungen vor der Transplantation, Messungen ca. 1 Jahr post-Tx sowie die letzten Messungen vor dem Ereignis. Diese wurden in 229 (90,8%) Fällen innerhalb von 61 Monaten vor dem Ereignis durchgeführt. In 3 Fällen lag die letzte Messung länger zurück.

2.5 Aktuelle subjektive Lebensqualität

Die Befragung zur aktuellen Lebensqualität erfolgte im Zeitraum von 2017 bis 2019 telefonisch. Dabei wurde der standardisierte Fragebogen SF-8 (Short Form-8 Health Survey) verwendet, welcher eine Kurzversion des häufig angewandten SF-36 darstellt. Anhand von 8 Fragen wurden dabei die 8 Domänen Vitalität, körperliche Funktionsfähigkeit, Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, körperliche Rollenfunktion, emotionale Rollenfunktion, soziale Funktionsfähigkeit und psychisches

Wohlbefinden untersucht (31). Die Auswertung des SF-8 erfolgte mit den gleichen normierten Methoden, welche für den SF-36 sowie SF-12 angewandt werden. Dies ermöglichte eine Vergleichbarkeit der Daten zwischen den einzelnen Umfragen (32). Je nach Fragestellung, konnte auf einer Skala von 1-5 oder 1-6 ausgewählt werden. Die Antworten wurden in eine Datenbank übertragen und mit den Zahlen 1-5 bzw. 1-6 codiert, wobei 1 den positivsten Wert darstellte.

2.6 Statistische Analyse

Die Datenauswertung erfolgte zunächst deskriptiv. Kategoriale Variablen wurden dabei als Anzahl und Prozentwerte angegeben. Im Anschluss wurden univariate Analysen zur Untersuchung möglicher Einflussparameter auf die postoperative Komplikationsrate, Anzahl der Ereignisse sowie Lebensqualität nach orthopädisch-unfallchirurgischen Eingriffen durchgeführt. Ein $p < 0,05$ wurde dabei als signifikant angesehen. Bei niedrigen Erwartungswerten < 5 , wurde die exakte Signifikanz angegeben. Da mehrere Fragestellungen parallel untersucht wurden, ist der Datensatz nicht für multiples Testen adjustiert worden.

Für die Berechnungen kamen verschiedene statistische Testverfahren zur Anwendung. Der *Chi-Quadrat-Test für unabhängige Stichproben* untersucht, ob zwischen zwei kategorialen Variablen ein Zusammenhang besteht und wie stark dieser ist (33). In dieser Arbeit diente der Test dazu, Zusammenhänge zwischen verschiedenen Einflussparametern und der postoperativen Komplikationsrate zu untersuchen. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf den Einfluss der Immunsuppression gelegt. Weitere untersuchte Einflussfaktoren waren Geschlecht, Diagnose, Versorgungsart sowie die LTx-Diagnose. Da es sich bei der postoperativen Komplikationsrate um eine ordinalskalierte Variable handelt, wurde hierfür der Zusammenhang linear-mit-linear verwendet.

Mithilfe der *Rangkorrelationsanalyse nach Spearman* kann ein linearer Zusammenhang zweier mindestens ordinalskalierter Variablen berechnet werden. Die Variablen können dabei gleichsinnig (positiv) oder gegenläufig (negativ) miteinander korrelieren (34). Mit diesem Testverfahren wurde der Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und der Komplikationsrate sowie dem Patientenalter und der empfundenen Lebensqualität

untersucht. Zudem wurde er zur Beurteilung eines Zusammenhangs zwischen der Dauer der Immunsuppressionseinnahme und der Lebensqualität verwendet.

Der *Mann-Whitney-U-Test* ist ein nichtparametrischer Test und testet, ob die zentralen Tendenzen von zwei unabhängigen Stichproben verschieden sind. Als Voraussetzung gilt, dass eine abhängige, mindestens ordinalskalierte Variable vorliegt sowie eine unabhängige Variable, mit der die beiden zu vergleichenden Gruppen gebildet werden können (35). Der Test wurde verwendet, um folgende Einflussfaktoren auf die Anzahl der Ereignisse zu untersuchen: Geschlecht, Osteoporoseprophylaxe, Einnahme osteoporosefördernder Medikamente und Immunsuppression. Weiterhin wurde der Test bei der Auswertung der Lebensqualität in Abhängigkeit einzelner Immunsuppressionswirkstoffe angewandt.

Mittels der *einfaktoriellen Varianzanalyse* wird getestet, ob sich die Mittelwerte unabhängiger Gruppen unterscheiden. Die Gruppen werden dabei durch eine kategoriale, unabhängige Variable definiert. Erfordernisse für den Test sind das Vorhandensein einer intervallskalierten, abhängigen Variable und einer kategorialen unabhängigen Variable. Weiterhin wird vorausgesetzt, dass die Gruppen unabhängig sind, die abhängige Variable innerhalb der Gruppen normalverteilt ist und eine Varianzhomogenität vorliegt. Der Test wurde in dieser Arbeit verwendet, um den Verlauf der Knochendichte zu bewerten sowie den Einfluss osteoporosefördernder Medikamente auf die Knochendichtewerte zu untersuchen.

Da ein Teil der Patienten aufgrund mehrmaliger Ereignisse mehrfach im SPSS-Datensatz aufgeführt wurde, wurden die Berechnungen bei einigen Fragestellungen unter Anwendung eines Filters durchgeführt. Rechnungen mit Filter bezogen sich dabei ausschließlich auf ein Ereignis pro Patient. Patienten mit mehreren Ereignissen wurden hierbei zunächst identifiziert und deren Daten im Anschluss nochmals für den Selektionsprozess untersucht. Hierbei wurde nach folgenden Gesichtspunkten entschieden, welches Ereignis für die Berechnung verwendet werden sollte:

- Bei Patienten, mit mehreren Vorkommnissen, von denen mindestens eines operativ versorgt wurde, erhielt dieses Ereignis Priorität. Ziel war es hierbei, eine bessere Vergleichbarkeit mit der größeren Gruppe der konservativ behandelten Ereignisse zu ermöglichen sowie eine gezieltere Untersuchung der initialen Fragestellung zu gewährleisten.

- Ebenfalls Priorität erhielten aus diesem Grund sämtliche Ereignisse, bei denen eine Umstellung der Immunsuppression durchgeführt wurde.
- Vorzug erhielten ebenso Fälle, die elektiv behandelt wurden. Grund hierfür ist die Annahme, dass in einem solchen Fall bewusst eine Entscheidung für oder gegen eine Umstellung der Immunsuppression getroffen werden konnte.
- Des Weiteren wurde besonderes Augenmerk auf aufeinanderfolgende Ereignisse gelegt. Folgeunfälle oder Vorkommnisse nach initialer Therapie wurden aufgrund mangelnder Vergleichbarkeit vernachlässigt.
- Ereignisse mit vollständigen Daten wurden gegenüber Fällen mit unvollständigen Angaben bevorzugt.

Die Werte in den Tabellen wurden als Mittelwert oder Median angegeben. Normalverteilte Werte wurden als Mittelwert mit Standardabweichung aufgeführt. Nicht-normalverteilte Werte wurden als Median und Range dargestellt. Die statistische Auswertung erfolgte mittels der Statistik- und Analysesoftware IBM SPSS Statistics (Version 25 für Mac). Benötigte Diagramme wurden entweder manuell mit Microsoft Excel (Version 16.35 für Mac) erstellt oder modifiziert aus SPSS entnommen. Zur Darstellung der Ergebnisse wurden Boxplots, Balken-, Linien- und Kreisdiagramme sowie unterschiedliche Tabellen verwendet.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 152 Patienten in diese Studie aufgenommen, bei denen es nach der Lebertransplantation zu Zwischenfällen am Skelettsystem kam, die orthopädisch-unfallchirurgisch versorgt werden mussten. 104 dieser Patienten konnten telefonisch erreicht werden. Über den Zeitraum der Datensammlung bis zur telefonischen Kontaktaufnahme waren 7 Patienten verstorben, sodass fehlende Daten zu deren Fällen nicht eruiert werden konnten. 41 Patienten konnten nicht erreicht werden bzw. verweigerten die Teilnahme an der Studie. Mit durchschnittlich 1.6 Ereignissen je Patient, wurden insgesamt 252 Ereignisse in dieser Arbeit verzeichnet. Das Patientenkollektiv teilte sich in 85 (56,0%) Männer und 67 (44,0%) Frauen auf. Zum Zeitpunkt der Transplantation lag das mediane Alter der Patienten bei 53 Jahren (7-77 Jahre). Das mediane Alter der Patienten zum Zeitpunkt des orthopädischen bzw. unfallchirurgischen Vorfalls betrug 61 Jahre. Der jüngste Patient war 23 Jahre alt, der älteste 83 Jahre. Die demographischen Charakteristika der Patienten wurden in Tabelle 2 zusammengefasst.

3.1.1 Zu einer Transplantation führende Grunderkrankungen

Zwecks einer besseren Übersicht und Auswertbarkeit wurden die Grunderkrankungen in Gruppen zusammengefasst. Die häufigste Grunderkrankung, welche letztlich zum Organversagen und damit zur Transplantation führte, war die nutritiv-toxische Leberzirrhose bei 58 (38,2%) Patienten. Darunter fallen äthyltoxische, fragliche medikamenteninduzierte und nichtalkoholische Leberschädigungen (NASH) im Endstadium. Auch die Virushepatitiden (21,7%) sowie autoimmune Grunderkrankungen (19,7%) wie PBC, PSC und Autoimmunhepatitis waren häufige Transplantationsindikationen. Aufgrund einer kryptogenen Zirrhose wurden 12 (7,9%) Patienten transplantiert. Seltener kam es in Folge von isolierten Lebertumoren (5,3%), akutem Leberversagen (3,3%) und Stoffwechselerkrankungen (2,6%) (M.Wilson, α 1-Antitrypsinmangel, Hämochromatose) zu einer Transplantation. Die kleinste Gruppe bildeten mit 2 Patienten (1,3%) die vaskulären Erkrankungen (Budd-Chiari, M.Osler). 14 (9,2%) Patienten wurden mehr als einmal transplantiert. Einen Überblick bietet Abbildung 1.

Hauptindikationen zur Lebertransplantation

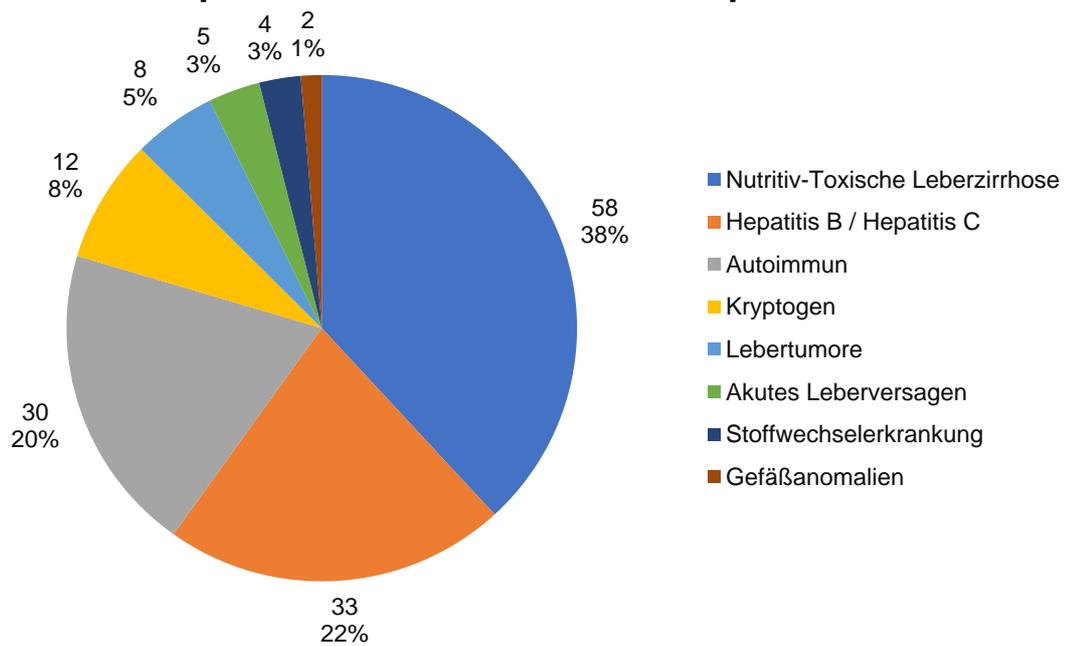


Abb. 1: Hauptindikationen zur Lebertransplantation. N=152

Tabelle 2: Patientencharakteristika.

	N (%) / Median (min; max)
Geschlecht	
männlich	85 (56,0)
weiblich	67 (44,0)
Alter in Jahren	61 (23; 83)
Grunderkrankung	
Nutritiv-Toxische Leberzirrhose	58 (38,2)
Hepatitis B / Hepatitis C	33 (21,7)
Autoimmun	30 (19,7)
Kryptogen	12 (7,9)
Lebertumore	8 (5,3)
Akutes Leberversagen	5 (3,3)
Stoffwechselerkrankung	4 (2,6)
Gefäßanomalien	2 (1,3)
Retransplantation	14 (9,2)

3.1.2 Knochendichtewerte im Verlauf

Es sind die Knochendichtewerte der drei Messlokalitäten (Lendenwirbelsäule (LWS), rechter Schenkelhals, linker Schenkelhals) zu jeweils drei Messzeitpunkten dargestellt: letzter gemessener Wert vor der Transplantation, ca. 1 Jahr nach der Transplantation, letzter gemessener Wert vor dem orthopädischen bzw. unfallchirurgischen Ereignis. Aufgrund mangelnder Angaben zu T-Scores sind die Werte in g/cm^2 aufgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte mit der einfaktoriellen Varianzanalyse. Der Levene-Test wurde zusätzlich durchgeführt, um die vorausgesetzte Varianzhomogenität zu verifizieren.

Es zeigte sich ein Anstieg der Knochendichtewerte an der LWS im Verlauf (vor Tx: $1,068 \text{ g/cm}^2$ ($SA \pm 0,197 \text{ g/cm}^2$) vs. 1 Jahr post-Tx: $1,073 \text{ g/cm}^2$ ($SA \pm 0,193 \text{ g/cm}^2$) vs. vor Ereignis: $1,099 \text{ g/cm}^2$ ($SA \pm 0,328 \text{ g/cm}^2$)). Dieser Anstieg zeigte in der Varianzanalyse keine Signifikanz ($p=0,57$). Die Messungen am rechten Schenkelhals zeigten einen deutlichen Abfall der Werte im 1. Jahr post-Tx mit einem geringfügigen Anstieg der Werte zum Zeitpunkt der Ereignisse. Der Verlauf war signifikant (vor Tx: $0,925 \text{ g/cm}^2$ ($SA \pm 0,160 \text{ g/cm}^2$) vs. 1 Jahr post-Tx: $0,869 \text{ g/cm}^2$ ($SA \pm 0,145 \text{ g/cm}^2$) vs. vor Ereignis: $0,879 \text{ g/cm}^2$ ($SA \pm 0,142 \text{ g/cm}^2$); $p=0,02$). Ein ähnlicher Verlauf konnte bei den Messungen am linken Schenkelhals beobachtet werden. Die Varianzanalyse zeigte einen signifikanten Verlauf (vor Tx: $0,940 \text{ g/cm}^2$ ($SA \pm 0,173 \text{ g/cm}^2$) vs. 1 Jahr post-Tx: $0,829 \text{ g/cm}^2$ ($SA \pm 0,232 \text{ g/cm}^2$) vs. vor Ereignis $0,873 \text{ g/cm}^2$ ($SA \pm 0,146 \text{ g/cm}^2$), $p=0,04$). Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 2-4 dargestellt.

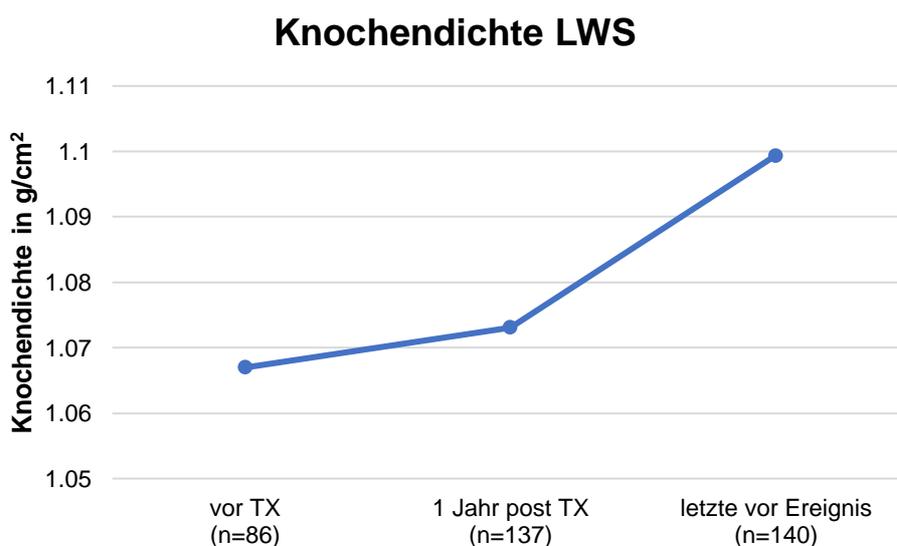


Abb. 2: Knochendichtewerte an der Lendenwirbelsäule (LWS) im Verlauf. Angabe von Mittelwerten in g/cm^2 .

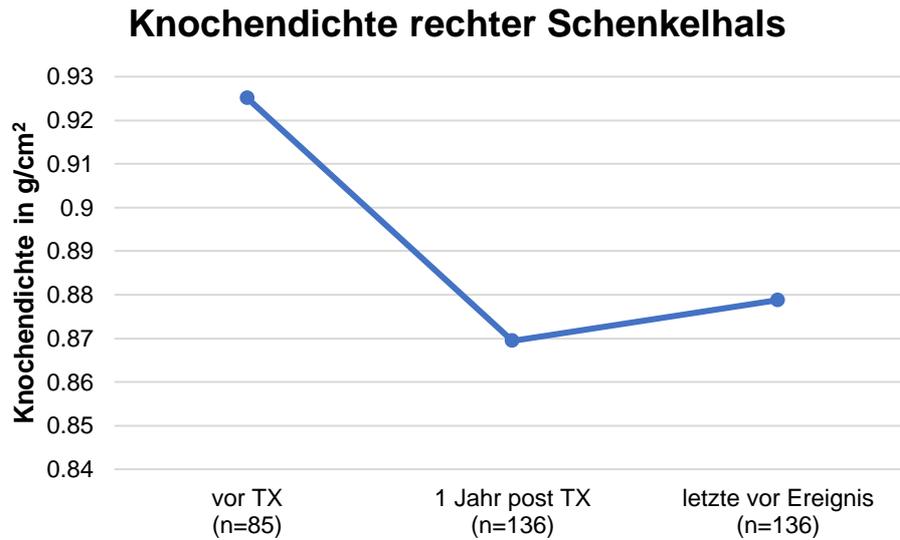


Abb. 3: Knochendichtewerte am rechten Schenkelhals im Verlauf. Angabe von Mittelwerten in g/cm².

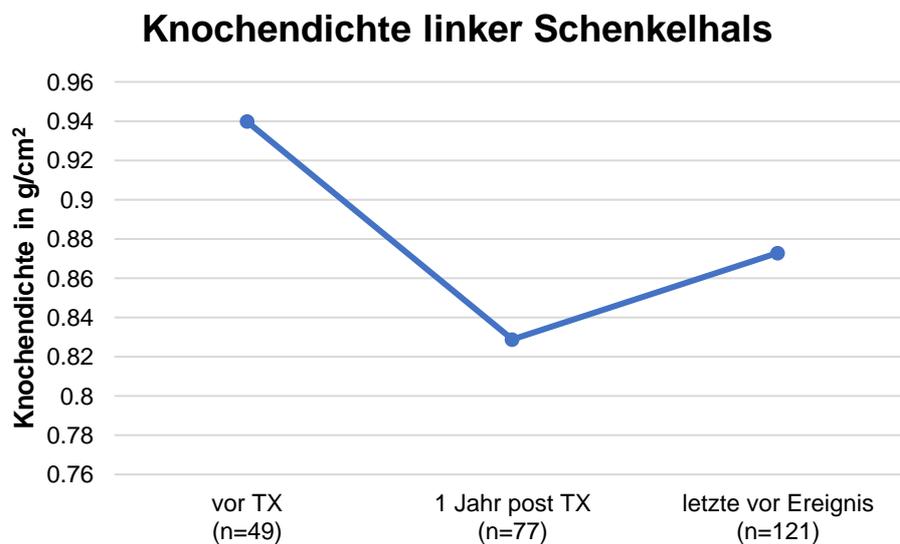


Abb. 4: Knochendichtewerte am linken Schenkelhals im Verlauf. Angabe von Mittelwerten in g/cm².

3.2 Orthopädische Ereignisse

Es wurden insgesamt 252 orthopädisch-unfallchirurgische Vorfälle in dieser Arbeit untersucht. Hierbei handelte es sich sowohl um an der Charité versorgte, als auch außerhalb therapierte Ereignisse.

3.2.1 Betroffenes Skelettteil

Am häufigsten wurden Ereignisse an der unteren Extremität beobachtet. Da das Femur besonders häufig betroffen war, wurde diese in eine eigene Gruppe eingeteilt (34,9%). An der übrigen unteren Extremität wurden 50 (19,8%) Vorfälle beobachtet. Die obere Extremität war in 48 (19,0%) Fällen betroffen. Ähnlich häufig konnten Ereignisse an der Wirbelsäule (17,9%) verzeichnet werden. Seltener kam es zu Eingriffen an Schädel, Schulter, Becken oder Rippen (8,3%) (Abb. 5).

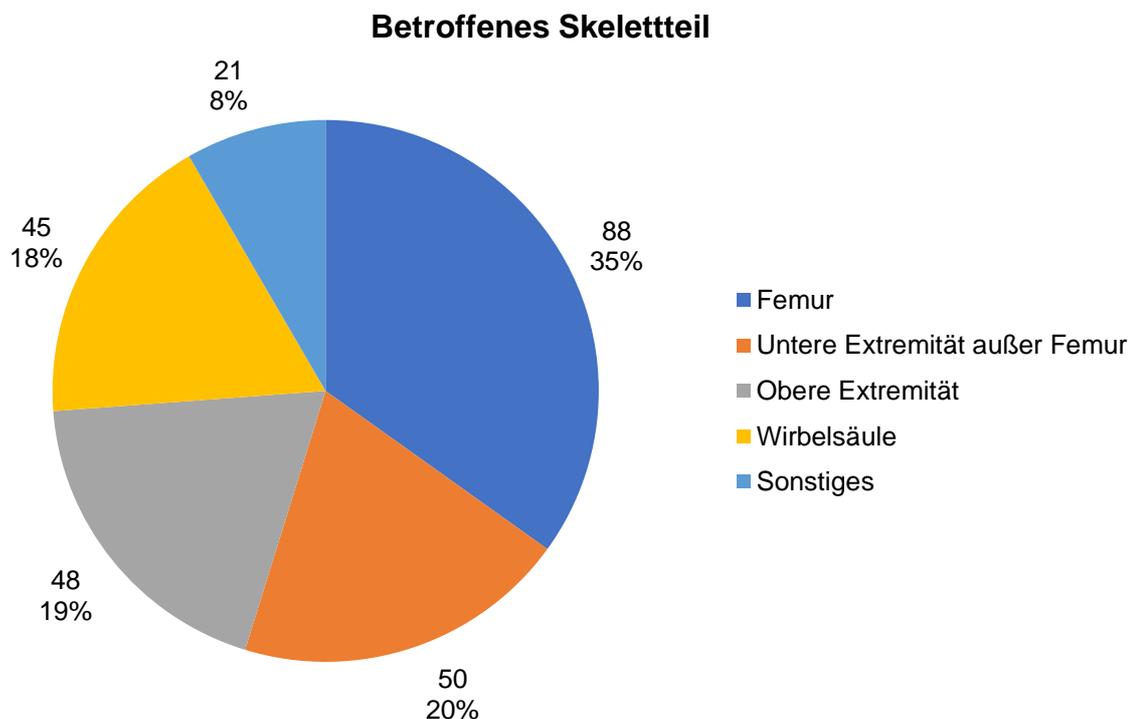


Abb. 5: Betroffenes Skelettteil bei orthopädischen/unfallchirurgischen Eingriffen. N=252.

3.2.2 Versorgungsart

Von 252 Fällen wurden 100 (39,7%) notfallmäßig und 88 (34,9%) elektiv versorgt. 64 (25,4%) Ereignisse wurden konservativ therapiert. Häufige Beispiele für notfallmäßige Eingriffe waren Frakturen, insbesondere die Schenkelhalsfraktur. Elektive Eingriffe erfolgten zum größten Teil in Rahmen eines Gelenkersatzes mit Totalendoprothesen bei

Hüft- oder Kniegelenksarthrose. Konservative Therapieregime wurden vor allem bei Frakturen im Bereich des Unterarms sowie stabilen Wirbelkörper- oder Rippenfrakturen angewandt. Einen Überblick bietet Abbildung 6.

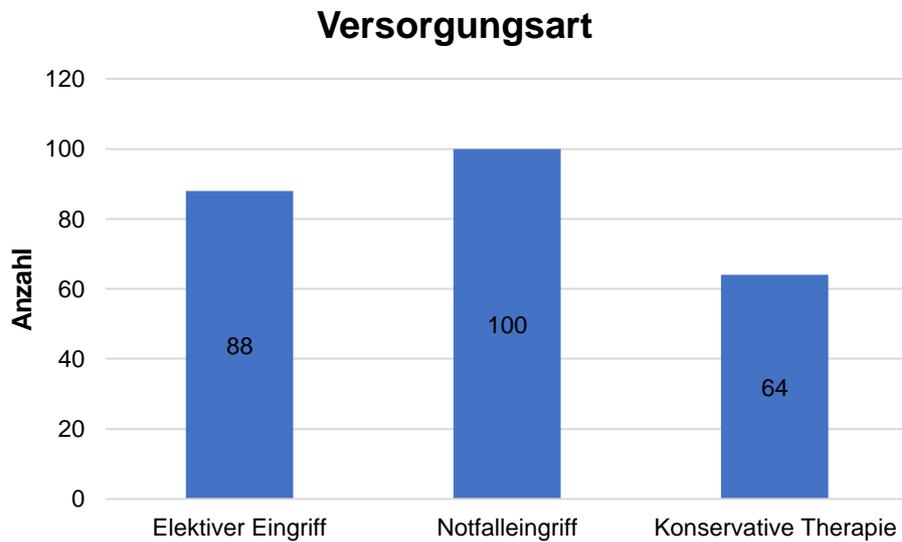


Abb. 6: Überblick der Versorgungsarten. N = 252.

3.2.3 Dauer der Immunsuppressionseinnahme

Der Median für den zeitlichen Abstand zwischen der Transplantation und dem Ereignis betrug 6 (0;33) Jahre. Dies entsprach ebenso der medianen Dauer der Einnahme der Immunsuppression (Abb. 7).

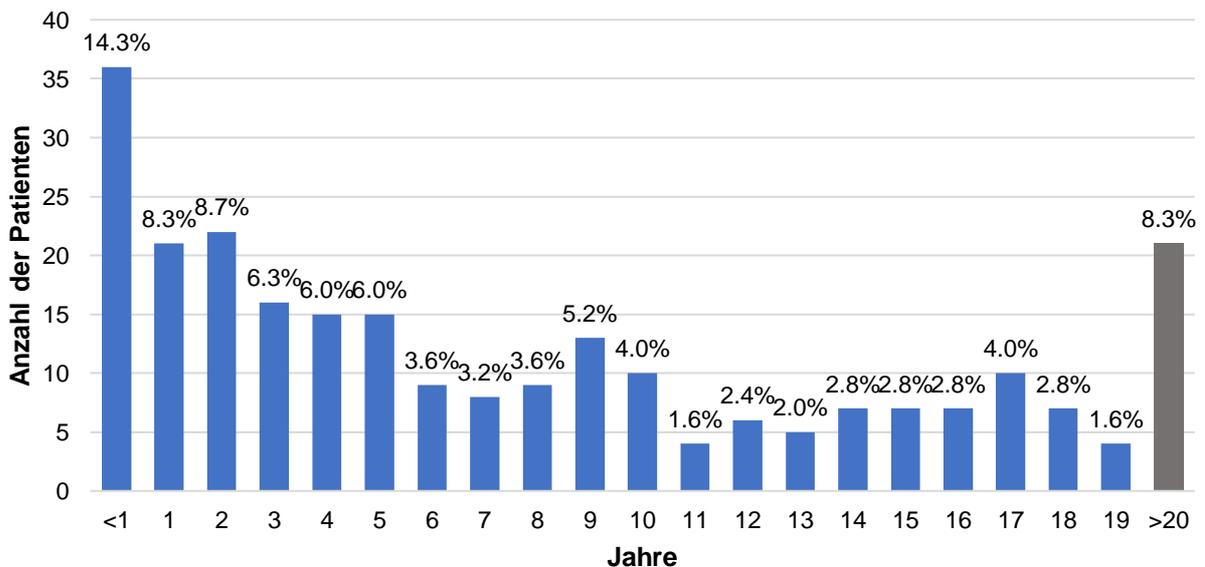


Abb. 7: Abstand zwischen Tx und Ereignis in Jahren. N=252.

3.2.4 Krankenhausaufenthaltsdauer

Die mediane Liegezeit bezogen auf alle Ereignisse betrug 6,5 (0;71) Tage. Da in 4 Fällen keine Zeitangaben mehr zur Krankenhausaufnahme und -entlassung gemacht werden konnten, wurden diese hier nicht berücksichtigt. In den meisten Fällen (35,1%) betrug die Liegedauer weniger als 3 Tage. 14,9% verbrachten 3-7 Tage im Krankenhaus. In 76 (30,6%) Fällen betrug die stationäre Behandlungszeit 7-14 Tage. Ein Krankenhausaufenthalt über 2 Wochen hinaus wurde in 48 (19,3%) Fällen aufgezeichnet (Abb. 8).

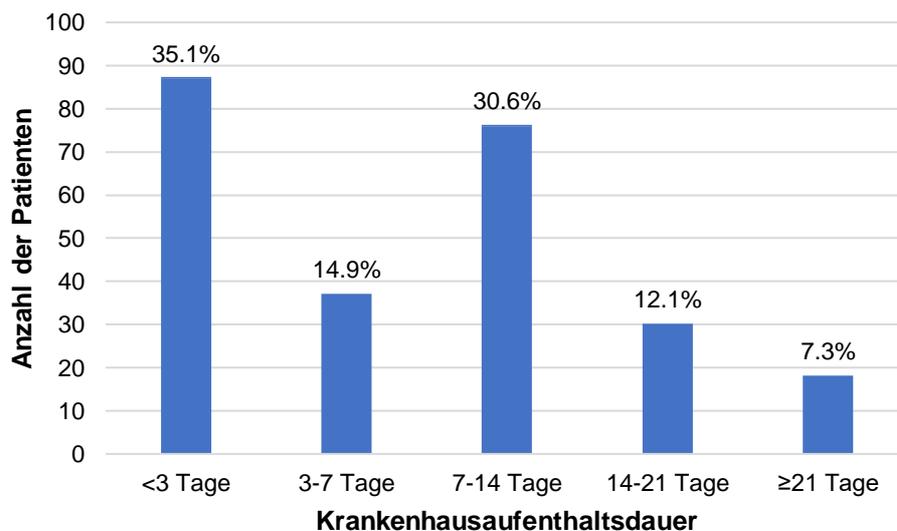


Abb. 8: Krankenhausaufenthaltsdauer in Tagen. N=248.

3.2.5 Immunsuppression zum Zeitpunkt des Ereignisses

Bezogen auf alle Fälle wurden 19 unterschiedliche Kombinationsmöglichkeiten der Immunsuppression verzeichnet. Am häufigsten wurden dabei eine Monotherapie mit Tacrolimus (33,3%) oder die Kombination von Tacrolimus und MMF (24,6%) beobachtet. Tabelle 3 bietet einen Überblick über alle im Rahmen dieser Arbeit aufgezeichneten verschiedenen Kombinationen der Immunsuppression. In Abbildung 9 sind die unterschiedlichen Kombinationsmöglichkeiten gruppiert zusammengefasst.

Tabelle 3: Immunsuppression zum Zeitpunkt des Ereignisses. N=252.

Immunsuppression	Häufigkeit	Prozentualer Anteil
Tacrolimus	84	33,3%
Cyclosporin A	18	7,1%
Tacrolimus, Prednisolon	10	3,9%
Cyclosporin A, Prednisolon	2	0,8%
Tacrolimus, Mycophenolatmofetil	62	24,6%
Mycophenolatmofetil	18	7,1%
Mycophenolatmofetil, Prednisolon	9	3,6%
Cyclosporin A, Mycophenolatmofetil	16	6,4%
Cyclosporin, Mycophenolatmofetil, Prednisolon	1	0,4%
Mycophenolatmofetil, Sirolimus	1	0,4%
Mycophenolatmofetil, Sirolimus, Prednisolon	1	0,4%
Tacrolimus, Everolimus	6	2,4%
Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Prednisolon	12	4,8%
Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Sirolimus	5	2,0%
Sirolimus	3	1,2%
Tacrolimus, Sirolimus	1	0,4%
Tacrolimus, Everolimus, Prednisolon	1	0,4%
Tacrolimus, Sirolimus, Prednisolon	1	0,4%
Everolimus, Prednisolon	1	0,4%

Immunsuppressionsschemata

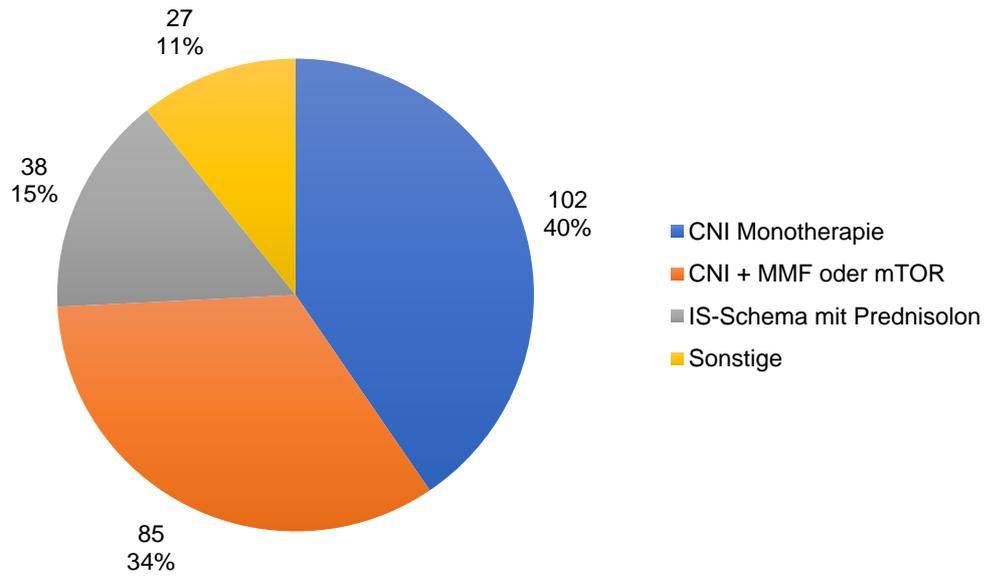


Abb. 9: Therapieschemata der Immunsuppression. CNI: Calcineurininhibitor; MMF: Mycophenolat Mofetil; IS: Immunsuppression. N=252.

Zur Beurteilung des postoperativen Verlaufs in Abhängigkeit einzelner Immunsuppressiva, wird im Folgenden jeder Wirkstoff einzeln betrachtet (Abb.10):

Immunsuppression vor dem Ereignis

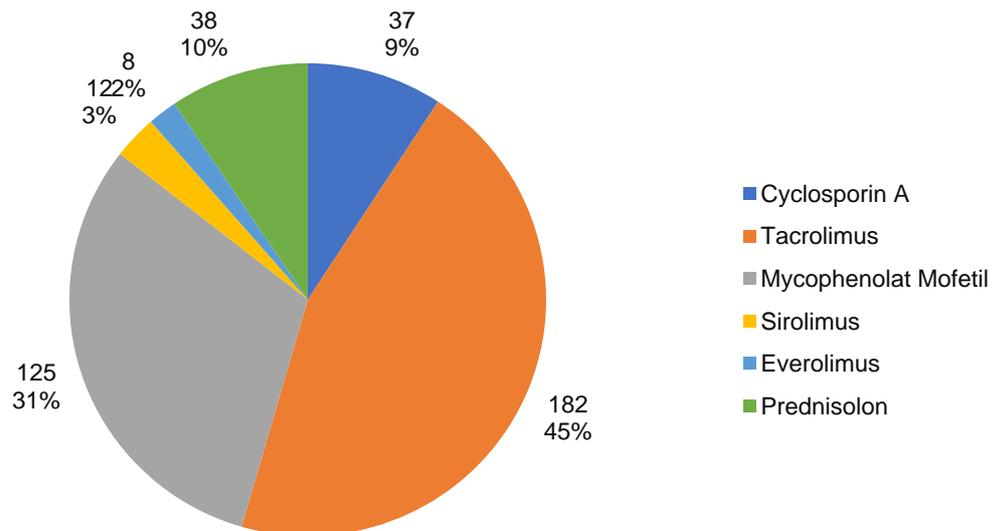


Abb. 10: Immunsuppression vor dem Ereignis. Aufteilung nach einzelnen Wirkstoffen. Mehrfachnennungen sind möglich. N=402.

Zur besseren Übersicht und Auswertbarkeit wurden 3 Gruppen gebildet. Die erste Gruppe (n=102) erhielt eine Immunsuppression bestehend aus einer Monotherapie mit einem Calcineurininhibitor (Tacrolimus oder Cyclosporin A). Die zweite Gruppe (n=12) schloss lediglich Fälle ein, bei denen die Immunsuppression aus einer Zweifachtherapie mit einem Calcineurininhibitor und Prednisolon bestand. In der dritten Gruppe (n=138) wurden alle anderen Kombinationen und Schemata zusammengefasst. Die Abbildung 11 bietet einen Überblick über diese Gruppen.

Zu einer Umstellung der Immunsuppression im Rahmen des orthopädischen bzw. unfallchirurgischen Eingriffes kam es in 27 (10,7%) Fällen. Im Falle einer Immunsuppressionsumstellung wurde Mycophenolat Mofetil entweder abgesetzt oder in der Dosis reduziert. Dosisreduktionen wurden bei Patienten durchgeführt, deren Immunsuppression aus einer Kombination mit einem Calcineurininhibitor und Mycophenolat Mofetil bestand. Die Dosis des Calcineurininhibitors wurde in diesen Fällen folglich kompensatorisch erhöht. Beim Absetzen von MMF wurde eine Immunsuppression in Form einer Monotherapie mit Tacrolimus angestrebt.

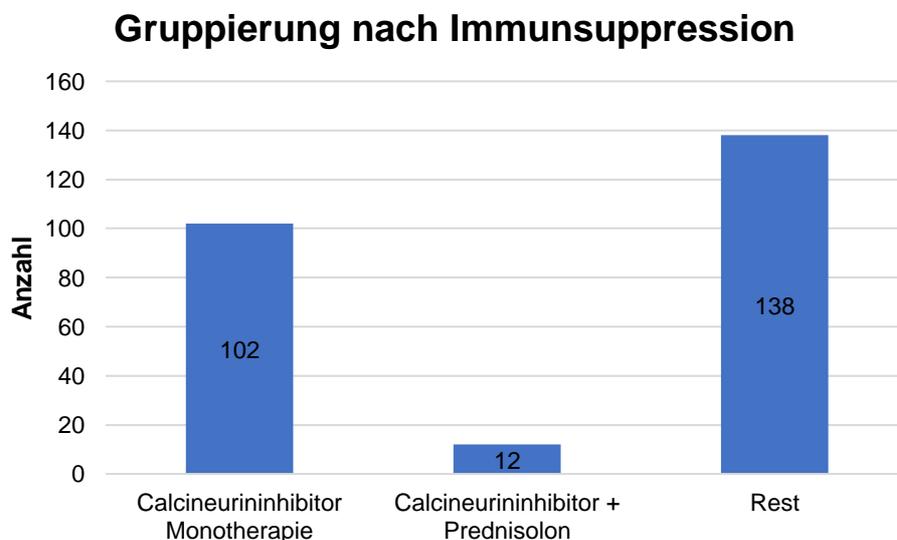


Abb. 11: Gruppierung der Ereignisse nach Immunsuppression. N=252.

3.2.6 Osteoporose

Zum Zeitpunkt des Ereignisses wurde in 46 (18,3%) Fällen eine manifeste Osteoporose anhand der Knochendichtemessung nachgewiesen. In 120 (47,6%) Fällen wurde eine Osteopenie diagnostiziert. Bei 20 (7,9%) Fällen zeigten sich im Rahmen der

Knochendichtemessung je nach Messlokalität sowohl eine Osteoporose, als auch eine Osteopenie.

Eine Einnahme osteoprotektiver Medikamente erfolgte in 70 (28,0%) Fällen. Von diesen wurde in 24 Fällen eine manifeste Osteoporose diagnostiziert. Die Prophylaxe bzw. Therapie bestand dabei aus unterschiedlichen Kombinationen oder Monotherapien mit Vitamin D3, Calcium, Bisphosphonaten oder Natriumfluorid.

3.2.7 Einnahme osteoporosefördernder Medikamente

Im Hinblick auf Medikamente, deren Einnahme mit Osteoporose assoziiert sind, konnten drei Patientengruppen identifiziert werden. Ein Großteil der Patienten nahm regelhaft Protonenpumpeninhibitoren (PPI) ein. Bezogen auf die Gesamtheit der Ereignisse, wurde eine PPI-Einnahme in 118 (46,8%) Fällen verzeichnet. In 18 (7,1%) Fällen bestand eine Dauertherapie mit L-Thyroxin, in 5 (2,0%) Fällen mit Vitamin-K-Antagonisten.

3.3 Einflussfaktoren auf den postoperativen Verlauf

Die meisten Eingriffe (80,6%) verliefen komplikationslos. Bei 32 (12,7%) Fällen kam es zu leichten Komplikationen, wie Anämie oder Schmerzen, welche konservativ oder mit Gabe von Erythrozytenkonzentraten versorgt werden konnten. Schwere Komplikationen, die mit einer invasiven Therapie verbunden waren, traten in 16 (6,4%) Fällen auf und wurden gemäß der Klassifikation dem 2. Grad zugeordnet. Bei einem Patienten (0,4%) kam es postoperativ zu einer Sepsis mit letalem Multiorganversagen, entsprechend Grad 3 der Komplikationsklassifikation. Tabelle 4 bietet einen Überblick über die Häufigkeit der Komplikationen postoperativ.

Tabelle 4: Schweregrad der Komplikationen nach orthopädischen/unfallchirurgischen Eingriffen nach der modifizierten Clavien-Dindo-Klassifikation. N=252.

Schweregrad	Anzahl	Prozentualer Anteil
0	203	80,6%
1	32	12,7%
2	16	6,3%
3	1	0,4%

3.3.1 Postoperative Komplikationsrate in Abhängigkeit des Geschlechts

Bei insgesamt 252 Fällen, ereigneten sich 144 (57,0%) an männlichen und 108 (43,0%) an weiblichen Patienten. Die postoperative Komplikationsrate verhielt sich bei beiden Geschlechtern gleich. Komplikationsfreie Verläufe zeigten 116 (80,6%) der männlichen und 87 (80,6%) der weiblichen Fälle. Leichte Komplikationen 1. Grades traten bei 17 (11,8%) männlichen und bei 15 (13,9%) weiblichen Fällen auf. Komplikationen 2.-3. Grades zeigten sich bei 11 (7,6%) männlichen und 6 (5,6%) weiblichen Fällen. Im Chi-Quadrat-Test konnte kein signifikantes Ergebnis festgestellt werden (*keine Komplikationen* 116(80,6%) vs. 87(80,6%); *Komplikationen* 28(19,4%) vs. 21(19,4%); $p=0,71$) (Abb.12).

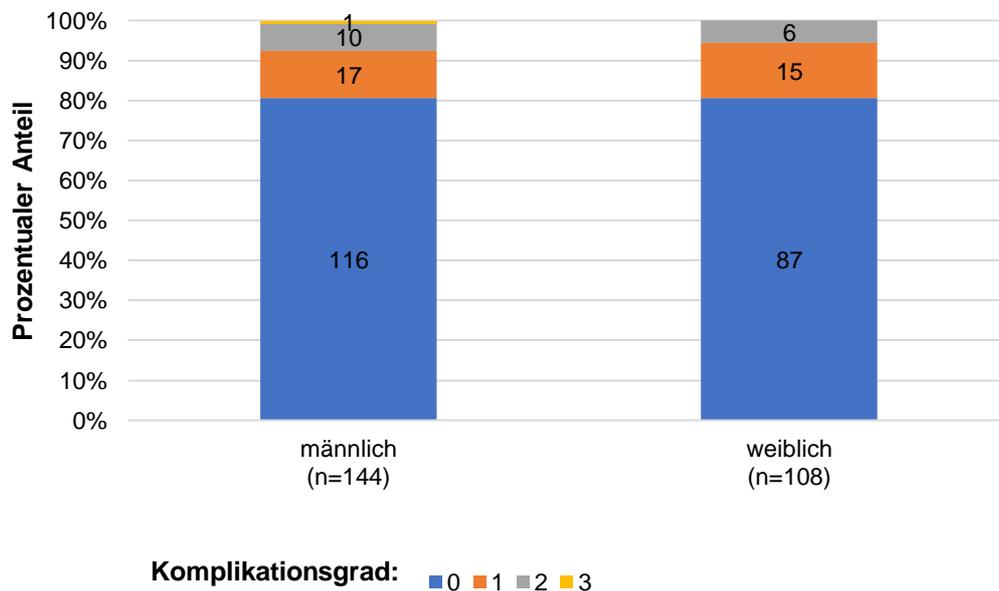


Abb. 12: Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit des Geschlechts. N=252.

3.3.2 Postoperative Komplikationsrate in Abhängigkeit des Alters zum Ereignis

Es ergaben sich Unterschiede in Bezug auf die postoperativen Komplikationsraten bei jüngeren Patienten im Vergleich zu älteren. In insgesamt 3 Fällen, waren die Patienten zum Zeitpunkt des Ereignisses jünger als 30 Jahre alt. Bei allen 3 (100,0%), kam es zu keinen postoperativen Komplikationen. In der Gruppe der 31-40-Jährigen verliefen 9 (90,0%) Ereignisse komplikationsfrei. Bei 41-50-Jährigen betrug die Anzahl komplikationsloser Ereignisse 22 (88,0%), bei 51-60-Jährigen 71 (89,9%). In der Altersgruppe der 61-70-Jährigen verliefen 75 (74,2%) Ereignisse ohne Komplikationen. Bei über 70-Jährigen betrug diese Zahl 23 (67,6%). Demnach wurden bei jüngeren Patienten öfter komplikationslose postoperative Verläufe beobachtet. Die

Rangkorrelationsanalyse nach Spearman ergab einen signifikanten Zusammenhang (*keine Komplikationen* 3(100,0%) vs. 9(90,0%) vs. 22(88,0%) vs. 71(89,9%) vs. 75(74,2%); *Komplikationen* 0(0,0%) vs. 1(10,0%) vs. 3(12,0%) vs. 8(10,1%) vs. 26(25,7%) vs. 11(32,3%); $p < 0,01$). Der Korrelationskoeffizient betrug $r = 0,186$. Somit lag eine positiv gerichtete Korrelation vor. Bei Bewertung der Effektstärke des Ergebnisses nach Cohen, lag bei einem $r < 0,3$ ein schwacher Effekt vor. Das Ergebnis ist in Abbildung 13 dargestellt.

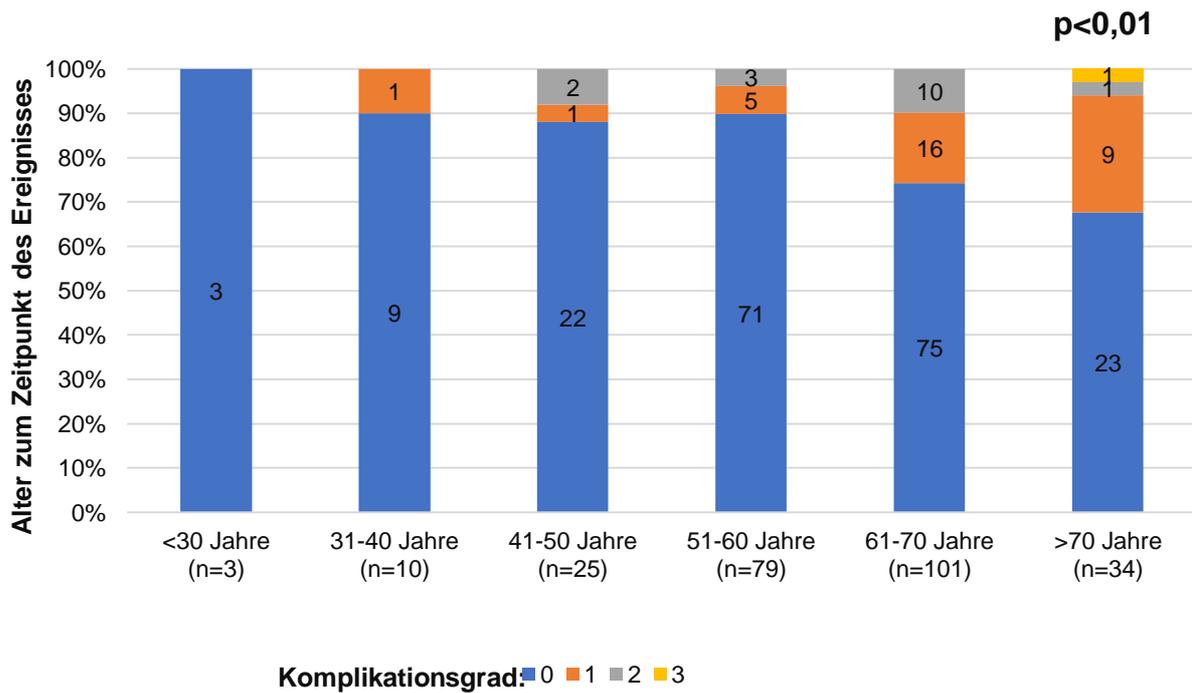


Abb. 13: Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit des Alters zum Zeitpunkt des Ereignisses. N=252.

3.3.3 Postoperative Komplikationsrate in Abhängigkeit der Immunsuppression

Bezogen auf alle Fälle, wurde zum Zeitpunkt des Ereignisses in 102 Fällen eine Immunsuppression basierend auf einer Monotherapie mit einem CNI (Cyclosporin A oder Tacrolimus) verzeichnet. Hierbei verliefen 84 (82,3%) Ereignisse komplikationsfrei, 12 (11,8%) mit leichten Komplikationen (Grad 1) und 6 (5,9%) mit Komplikationen 2. Grades. In 150 Fällen bestand die Immunsuppression aus einem anderen Schema. Darunter fanden sich 119 (79,3%) komplikationsfreie Fälle und 20 (13,3%) Fälle mit leichten Komplikationen (Grad 1). 10 (6,7%) Ereignisse verliefen mit mittelschweren Komplikationen, ein Ereignis (0,7%) mit schweren Komplikationen.

Im Hinblick auf das Auftreten postoperativer Komplikationen waren beide Gruppen nahezu identisch. So wurden in der CNI-Gruppe 18 (17,4%) Ereignisse mit Komplikationen verzeichnet, während es in der Kontrollgruppe in 31 (20,7%) Fällen zu Komplikationen kam. Der Chi-Quadrat-Test zeigte keinen signifikanten Zusammenhang angesichts der postoperativen Komplikationsrate zwischen beiden Gruppen (*keine Komplikationen* 84(82,3%) vs. 119(79,3%); *Komplikationsgrad 1* 12(11,8%) vs. 20(13,3%); *Komplikationsgrad 2* 6(5,9%) vs. 10(6,7%); *Komplikationsgrad 3* 0(0,0%) vs. 1(0,7%); $p=0,50$). Die Ergebnisse sind in Abbildung 14 dargestellt.

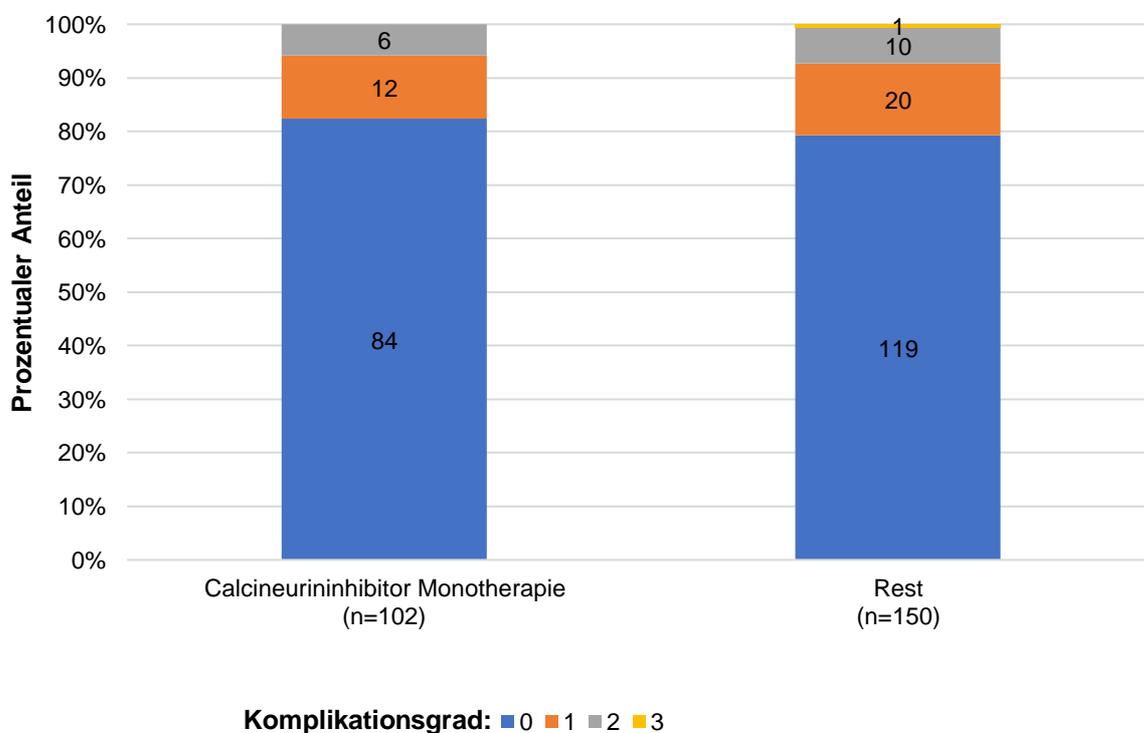


Abb. 14: Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit der Immunsuppression. N=252.

Darüber hinaus sollte untersucht werden, inwiefern sich die Immunsuppression auf den postoperativen Verlauf bei Notfalleingriffen auswirkte, da diese einen quasi-randomisierten Charakter aufwiesen und eine frühzeitige Modifikation der Immunsuppression durch die Unvorhersehbarkeit ausschlossen. Es wurden nur Fälle in die Berechnung einbezogen und im Hinblick auf deren Immunsuppression mit dem postoperativen Verlauf korreliert, welche notfallmäßig versorgt wurden. Die Gruppe der mit CNIs monotherapierten Fälle zeigte 34 (79,1%) komplikationsfreie Fälle. Demgegenüber wurden in der Kontrollgruppe 40 (70,2%) komplikationslose Verläufe beobachtet. Leichte Komplikationen wurden in 6 (13,9%) Fällen der CNI-Monotherapie-Gruppe verzeichnet. In der Vergleichsgruppe wiesen 11 (19,3%) Fälle leichte Komplikationen auf. Mittelschwere Komplikationen zeigten sich in 3 (7,0%) Fällen der CNI-Monotherapie-Gruppe und 6 (10,5%) Fälle der Kontrollgruppe. Schwere Komplikationen konnten bei keinem Notfalleingriff verzeichnet werden. Somit zeigte sich eine relativ ähnliche Verteilung der postoperativen Komplikationsgrade beider Gruppen. Eine signifikant unterschiedliche Verteilung der Komplikationsgruppen hinsichtlich der Immunsuppression konnte nicht festgestellt werden (*keine Komplikationen* 34(79,1%) vs. 40(70,2%); *Komplikationsgrad 1* 6(13,9%) vs. 11(19,3%); *Komplikationsgrad 2* 3(7,0%) vs. 6(10,5%); $p=0,34$) (Abb. 15).

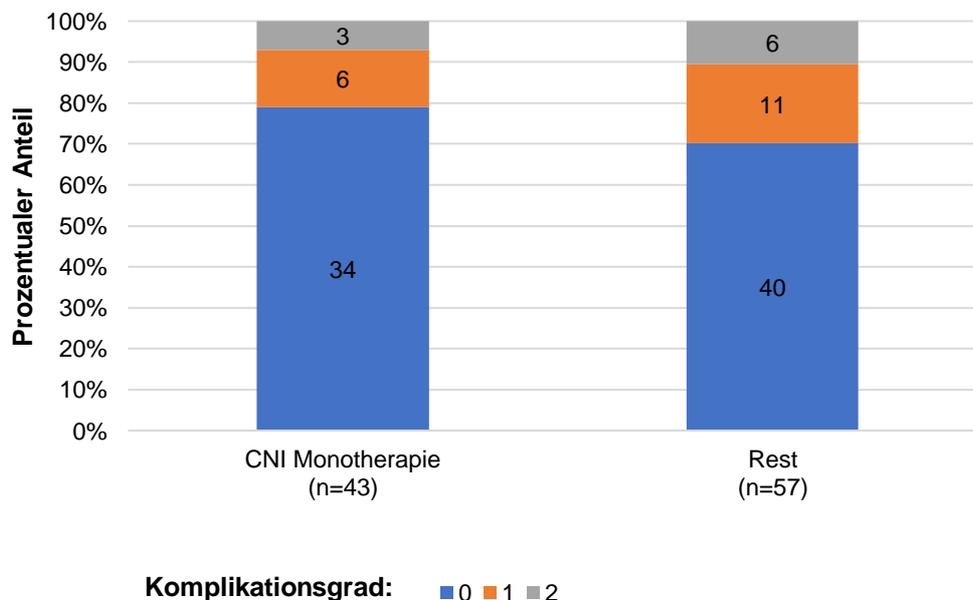


Abb. 15: Postoperative Komplikationen der Patienten bei Notfalleingriffen in Abhängigkeit der Immunsuppression. N=100.

In 12 (4,8%) Fällen bestand die Immunsuppression aus einem CNI in Kombination mit Prednisolon. 10 (83,3%) davon verliefen komplikationsfrei, jeweils 1 (8,3%) Fall zeigte Komplikationen des 1. und 2. Grades. Im Vergleich dazu, verliefen 193 (80,4%) Ereignisse der Kontrollgruppe ohne Komplikationen, 31 (12,9%) mit Komplikationen 1. Grades, 15 (6,3%) mit Komplikationen 2. Grades und ein Ereignis (0,4%) mit Komplikationen 3. Grades. Im Chi-Quadrat-Test konnte auch hier kein signifikanter Unterschied im postoperativen Verlauf zwischen dieser Patientengruppe und dem restlichen Patientenkollektiv festgestellt werden (*keine Komplikationen* 10(83,3%) vs. 193(80,4%); *Komplikationen* 2(16,6%) vs. 47(19,6%); $p=0,92$) (Abb.16).

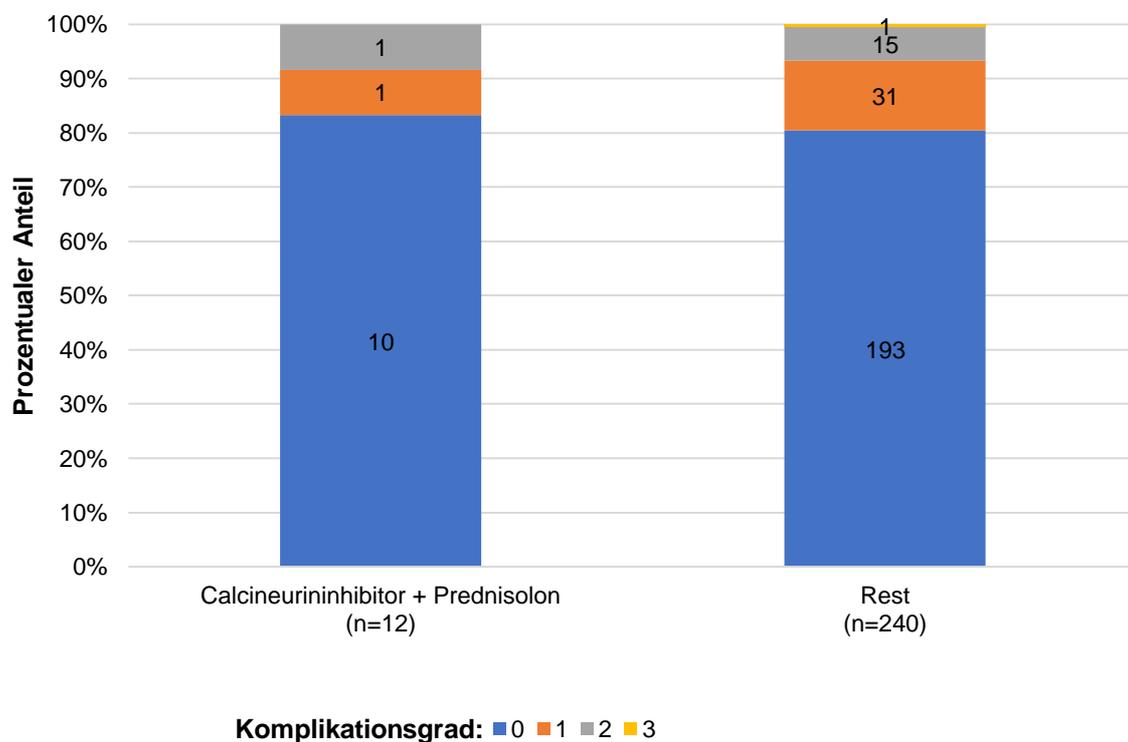


Abb. 16: Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit der Immunsuppression. N=252.

Weiterhin wurden Berechnungen mit den einzelnen Wirkstoffen durchgeführt. Hierfür wurden die einzelnen Wirkstoffe separat betrachtet und mit der postoperativen Komplikationsrate korreliert. Komplikationsfreie Verläufe zeigten sich in 146 (80,2%) Fällen mit Tacrolimus-Einnahme, 31 (83,8%) bei CyA-Einnahme, 97 (77,6%) mit MMF-Einnahme, 10 (83,3%) mit Sirolimus-Einnahme, 7 (87,5%) mit Everolimus-Einnahme sowie 30 (79,0%) unter Prednisolon-Einnahme. Komplikationen (Grad 1-3) zeigten sich gehäuft bei einer Therapie mit MMF (28 (22,4%)), Prednisolon (8 (21,1%)) und Tacrolimus (36 (19,8%)). Der Chi-Quadrat-Test ergab allerdings kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme eines spezifischen Wirkstoffs und dem Outcome (*keine Komplikationen* 146(80,2%) vs. 31(83,8%) vs. 97(77,6%) vs. 10(83,3%) vs. 7(87,5%) vs. 30(78,9%); *Komplikationen* 36(19,8%) vs. 6(16,2%) vs. 28(22,4%) vs. 2(16,7%) vs. 1(12,5%) vs. 8(21,1%); $p=0,285$). Die Ergebnisse sind in Abbildung 17 aufgeführt.

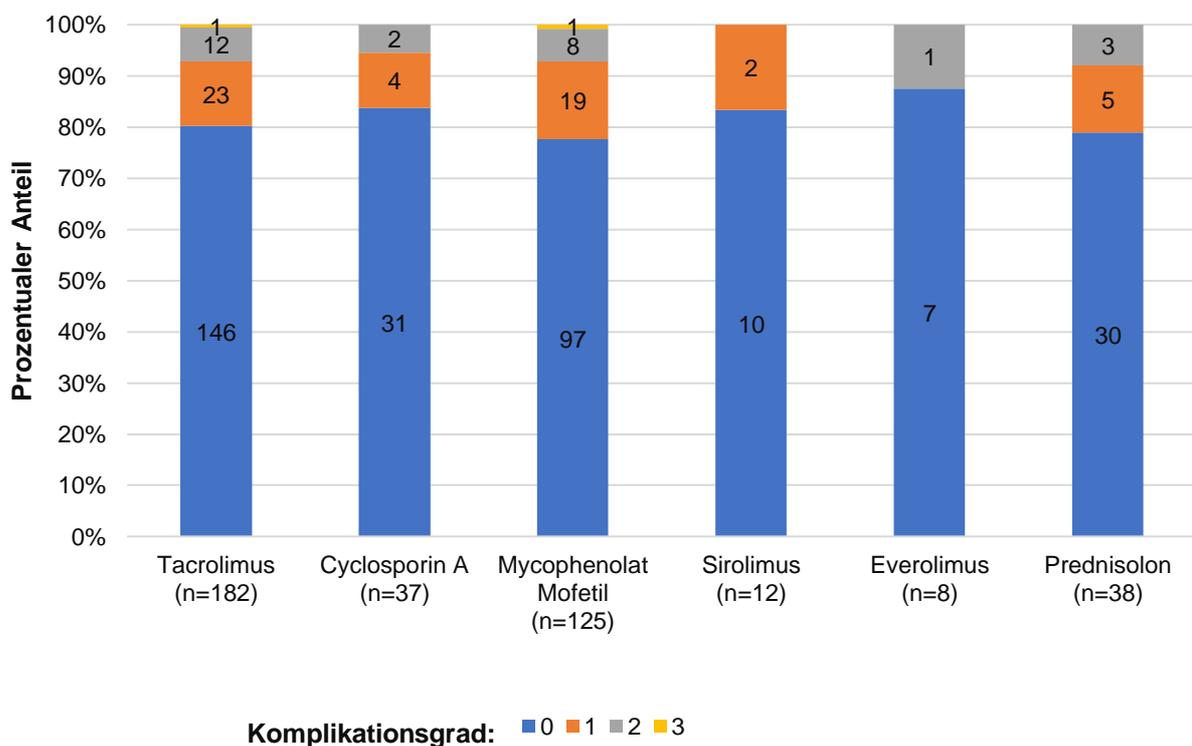


Abb. 17: Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit der Immunsuppression, aufgeteilt nach Wirkstoffen. N=402.

Eine Umstellung der Immunsuppression von MMF auf eine CNi-Monotherapie erfolgte in 27 (11,1%) Fällen. In 9 Fällen konnte die Frage nach einer Umstellung im Nachhinein nicht mehr geklärt werden. Daher betrug N in dieser Rechnung 243. In der Gruppe, bei der die Immunsuppression präoperativ umgestellt wurde, verliefen 21 (77,8%) Fälle ohne Komplikationen. In der Vergleichsgruppe, bei der keine vorherige Umstellung stattfand,

verliefen 174 (80,6%) der 216 Fälle komplikationsfrei. Leichte Komplikationen (Grad 1) traten in der Gruppe mit Immunsuppressionsumstellung in 2 (7,4%) Fällen auf. Bei der Vergleichsgruppe kam es in 29 (13,4%) Fällen zu leichten Komplikationen. Mittelschwere bis schwere Komplikationen konnten in 4 (14,8%) Fällen beobachtet werden, bei denen im Voraus eine Umstellung erfolgte. In der Vergleichsgruppe ohne vorherige Umstellung der Immunsuppression wurden in 13 (6,0%) Fällen postoperativ mittelschwere Komplikationen aufgezeichnet. Im Chi-Quadrat-Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen im Hinblick auf die postoperative Komplikationsrate (*keine Komplikationen* 21(77,8%) vs. 174(80,6%); *Komplikationen Grad 1* 2(7,4%) vs. 29(13,4%); *Komplikationen Grad 2* 3(11,1%) vs. 13(6,0%); *Komplikationen Grad 3* 1(3,7%) vs. 0(0,0%); $p=0,21$). Die Ergebnisse wurden in Abbildung 18 dargestellt.

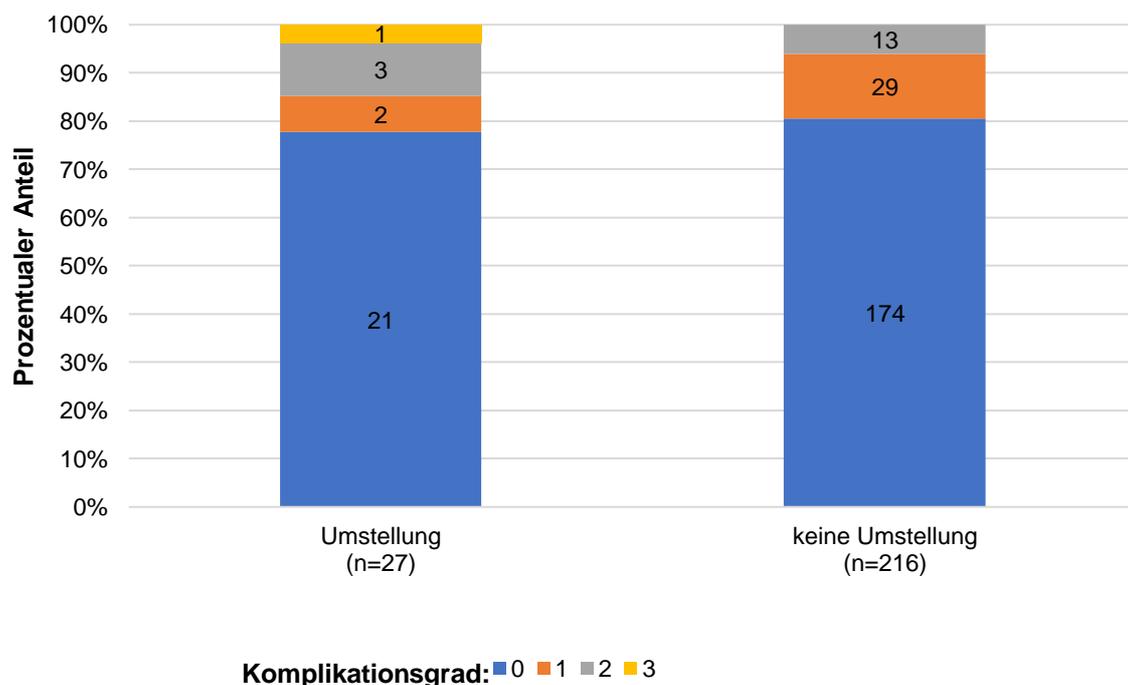


Abb. 18: Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit einer Immunsuppressionsumstellung. N=243.

Es wurde ein möglicher Einfluss der Dauer der Immunsuppressionseinnahme und dem postoperativen Outcome untersucht. Für eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurden hierfür die bereits in 3.2.5 vorgestellten Gruppen weiter zusammengefasst.

Die meisten komplikationsfreien Verläufe zeigten sich bei einer Medikamenteneinnahme von weniger als 2 Jahren. So verliefen 30 (83,3%) Fälle bei einer Immunsuppression von unter einem Jahr komplikationsfrei. Bei einer Einnahme von 1-2 Jahren konnten 39 (90,7%) komplikationsfreie Fälle verzeichnet werden. Eine Einnahme der Immunsuppression von über 3-4 Jahren zeigte in 22 (71,0%) Fällen keine Komplikationen. Bei einer Einnahme von 5-6 Jahren konnten 18 (75,0%) komplikationslose Ereignisse verzeichnet werden. Nach 7-10 Jahren unter Immunsuppression zeigten sich 32 (80,0%) komplikationslose Verläufe, bei 11-15 Jahren unter Therapie betrug die Zahl 24 (82,8%), bei 16-20 Jahren 26 (81,3%) und bei einer Einnahme von über 20 Jahren 12 (70,6%). Im Vergleich dazu verliefen 6 (16,7%) Fälle bei einer Immunsuppressionseinnahme unter einem Jahr mit Komplikationen. Bei Einnahme der Immunsuppression über 1-2 Jahre kam es in 4 (9,3%) Fällen zu Komplikationen. Unter einer Immunsuppression über 3-4 Jahre wurden in 9 (29,0%) Fällen Komplikationen beobachtet. Bei einer Einnahme über 5-6 Jahre verliefen 6 (25,0%) Fälle mit Komplikationen, bei einer Einnahme von 7-10 Jahren zeigten 8 (20,0%) Fälle Komplikationen und bei einer Einnahme von 11-15 Jahren waren es 5 (17,2%). Ereignisse, welche nach einer 16-20-jährigen Immunsuppression stattfanden, zeigten in 6 (18,7%) Fällen Komplikationen. In der Gruppe, bei der eine Immunsuppression seit über 20 Jahren besteht, wurden in 5 (29,4%) Fällen Komplikationen beobachtet. Auf Basis der untersuchten Daten konnte mittels der Rangkorrelationsanalyse nach Spearman keine signifikante Aussage getroffen werden (*keine Komplikationen* 30(83,3%) vs. 39(90,7%) vs. 22(71,0%) vs. 18(75,0%) vs. 32(80,0%) vs. 24(82,8%) vs. 26(81,3%) vs. 12(70,6%); *Komplikationen* 6(16,7%) vs. 4(9,3%) vs. 9(29,0%) vs. 6(25,0%) vs. 8(20,0%) vs. 5(17,2%) vs. 6(18,7%) vs. 5(29,4%); $p=0,43$) (Abb.19).

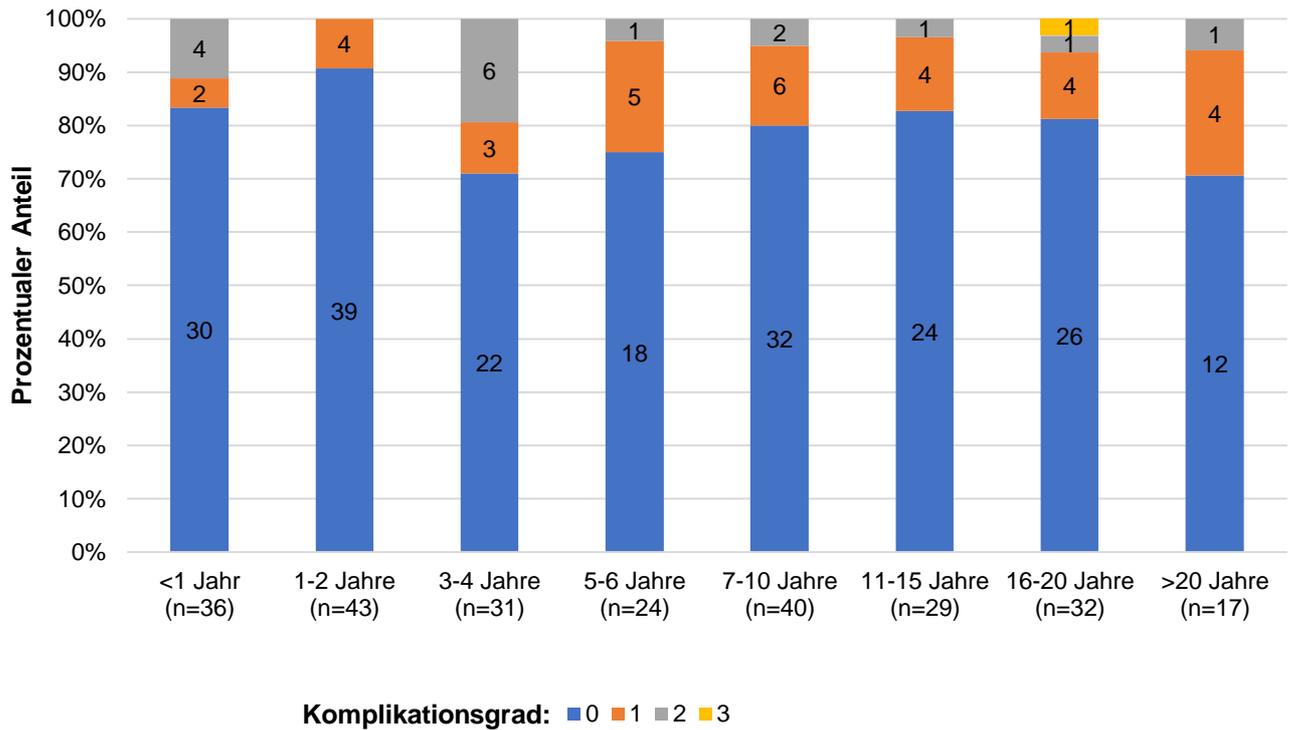


Abb. 19: Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit der Dauer der Immunsuppressionseinnahme. N=252.

3.3.4 Postoperative Komplikationsrate in Abhängigkeit des Skeletteils

Es sollte der Einfluss der verschiedenen betroffenen Skeletteile auf die postoperativen Komplikationen untersucht werden. Dafür wurden 5 Gruppen gebildet. Mithilfe des Chi-Quadrat-Tests wurden diese Gruppen mit den postoperativen Komplikationsraten korreliert. Eingriffe an der oberen Extremität zeigten die prozentual häufigsten komplikationsfreien Verläufe. So verliefen 45 (93,8%) Fälle ohne postoperative Komplikationen. Eingriffe am Femur zeigten in 62 (70,5%) Fällen keine Komplikationen, an der übrigen unteren Extremität waren es 41 (82,0%). Bei Prozeduren an der Wirbelsäule konnten 40 (88,9%) komplikationsfreie Fälle als verzeichnet werden. In der Gruppe der "sonstigen" Eingriffe betrug die komplikationsfreie Rate 15 (71,4%). Eine Signifikanz konnte hierbei jedoch nicht nachgewiesen werden (*keine Komplikationen* 62(70,5%) vs. 41(82,0%) vs. 45(93,8%) vs. 40(88,9%) vs. 15(71,4%); *Komplikationen* 26(29,5%) vs. 9(18,0%) vs. 3(6,2%) vs. 5(11,1%) vs. 6(28,6%); $p=0,13$) (Abb.20).

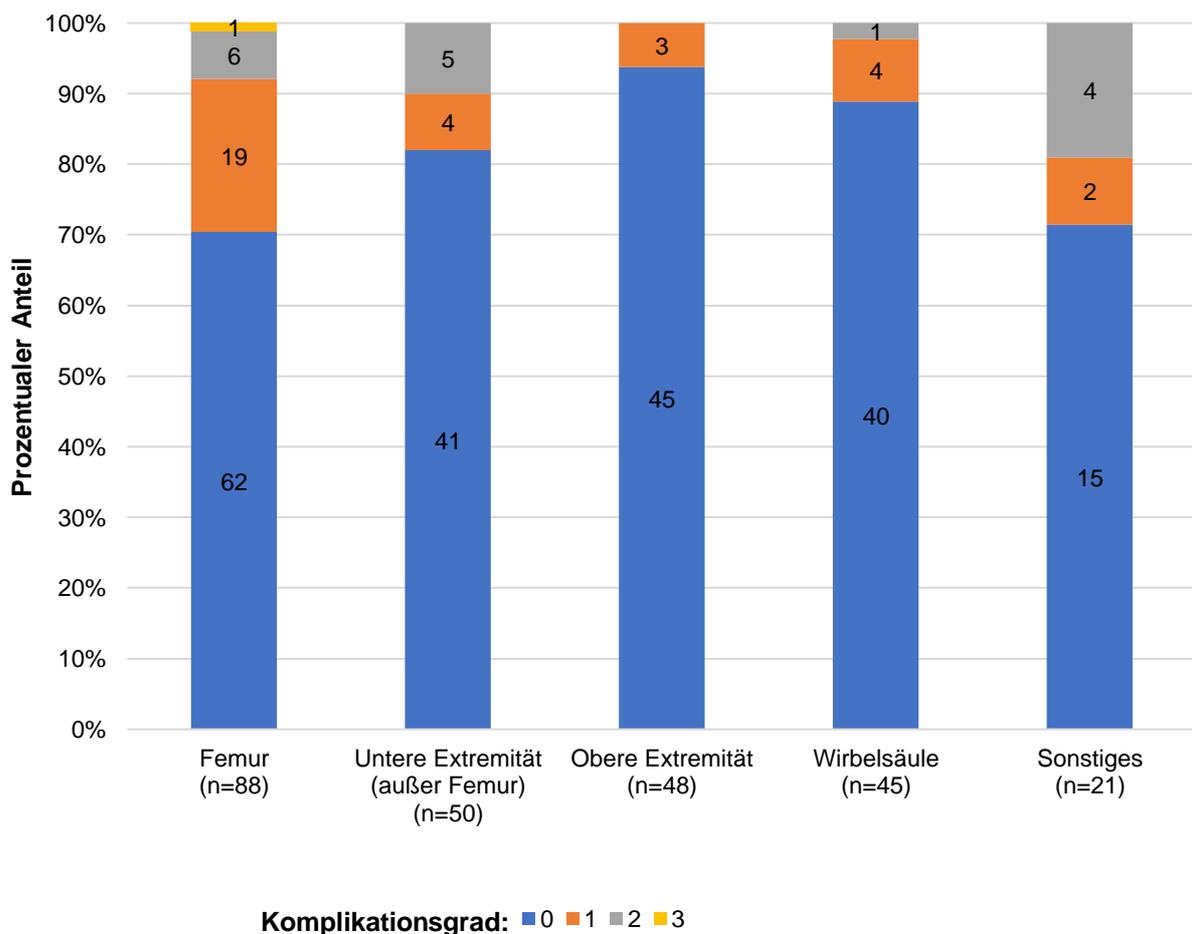


Abb. 20: Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit des Skeletteils. N=252.

3.3.5 Postoperative Komplikationsrate in Abhängigkeit der Versorgungsart

Weiterhin sollte ein möglicher Zusammenhang zwischen dem postoperativen Verlauf und der Versorgungsart untersucht werden. Elektive Eingriffe verliefen in 70 (79,5%) Fällen komplikationsfrei. Bei Notfalleingriffen zeigten 74 (74,0%) Fälle keine Komplikationen. Unter konservativer Therapie konnten 59 (92,3%) als komplikationsfrei klassifiziert werden. Postoperative Komplikationen wurden wiederum bei 18 (20,5%) elektiven Eingriffen, 26 (26,0%) Notfalleingriffen und 5 (7,8%) konservativ versorgten Fällen beobachtet. Dementsprechend zeigten konservative Behandlungsmethoden die wenigsten Komplikationen, während Notfalleingriffe mit den häufigsten Komplikationen assoziiert waren. Im Chi-Quadrat-Test zeigte sich jedoch keine Signifikanz (*keine Komplikationen* 70(79,5%) vs. 74(74,0%) vs. 59(92,3%); *Komplikationen* 18(20,5%) vs. 26(26,0%) vs. 5(7,8%); $p=0,11$) (Abb. 21).

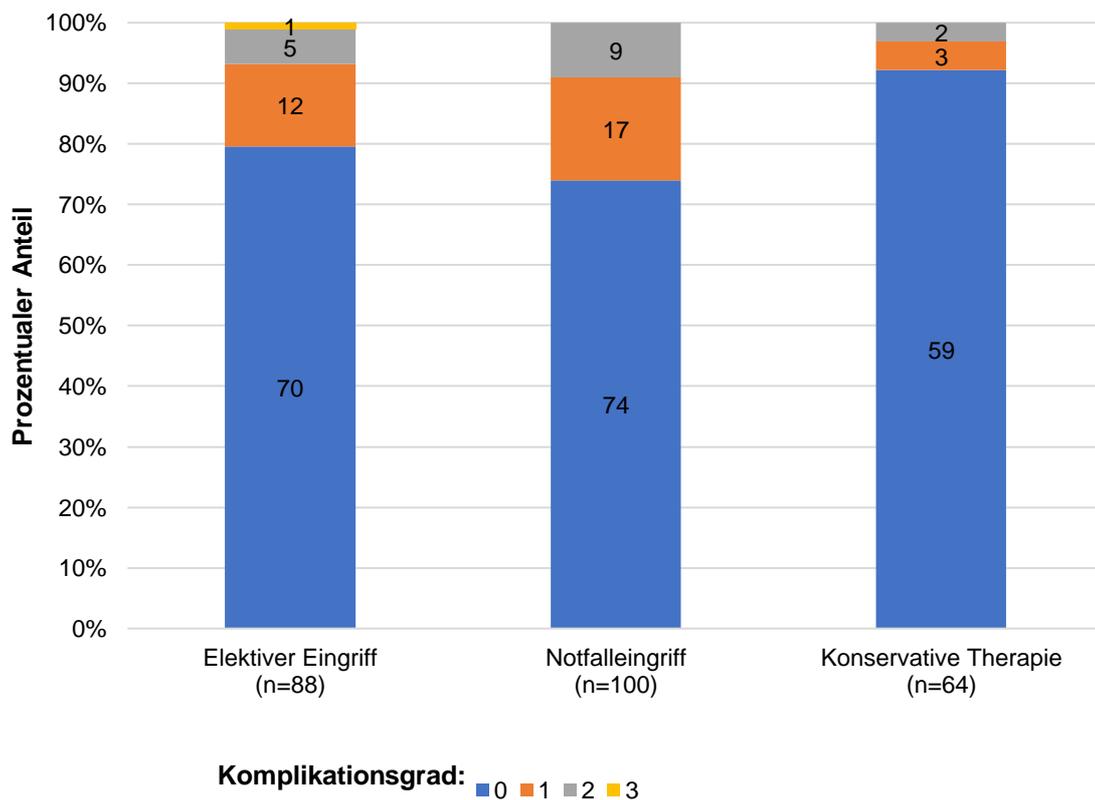


Abb. 21: Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit der Versorgungsart. N=252.

3.3.6 Postoperative Komplikationsrate in Abhängigkeit der Lebergrunderkrankung

Es sollte der Zusammenhang zwischen der Grunddiagnose, welche zur LTx führte und dem postoperativen Verlauf statistisch untersucht werden. Die Hauptindikationen, welche bei diesem Patientenkollektiv zur Lebertransplantation führten, wurden bereits im Abschnitt 3.1.1 aufgeführt. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden diese in 4 Gruppen eingeteilt. Die Einteilung erfolgte hierbei nach dem Grad der Chronizität bzw. der Dringlichkeit, welche vor der Transplantation bestand: akutes Leberversagen (ALV), Leberzirrhose, Karzinom in zirrhotischer Leber und Sonstige. Unter "Sonstige" fielen dabei Diagnosen wie polyzystische Lebererkrankungen, Budd Chiari und andere Gefäßanomalien sowie seltene kongenitale Erkrankungen. Die grafische Auswertung zeigte günstigere Verläufe bei Patienten, deren Ausgangs-Tx-Diagnose weniger schwerwiegend war. So konnten bei Patienten, welche aufgrund eines ALV transplantiert wurden, 21 (91,3%) Fälle als komplikationsfrei beschrieben werden. Im Rahmen einer Leberzirrhose als Ausgangsdiagnose, wurden 138 (79,8%) Verläufe ohne Komplikationen beobachtet. Bei der Fallgruppe "Karzinom in Zirrhose" zeigten sich 32 (76,2%) komplikationslose Eingriffe. Die Gruppe der "sonstigen" Diagnosen wurden aufgrund reduzierter Vergleichbarkeit in der grafischen Auswertung vernachlässigt. Statistisch zeigte sich in der Korrelation nach Spearman jedoch kein signifikanter Zusammenhang (*keine Komplikationen* 21(91,3%) vs. 138(79,8%) vs. 32(76,2%) vs. 12(85,7%); *Komplikationen* 2(8,7%) vs. 35(20,2%) vs. 10(23,8%) vs. 2(14,3%); $p=0,33$) (Abb. 22).

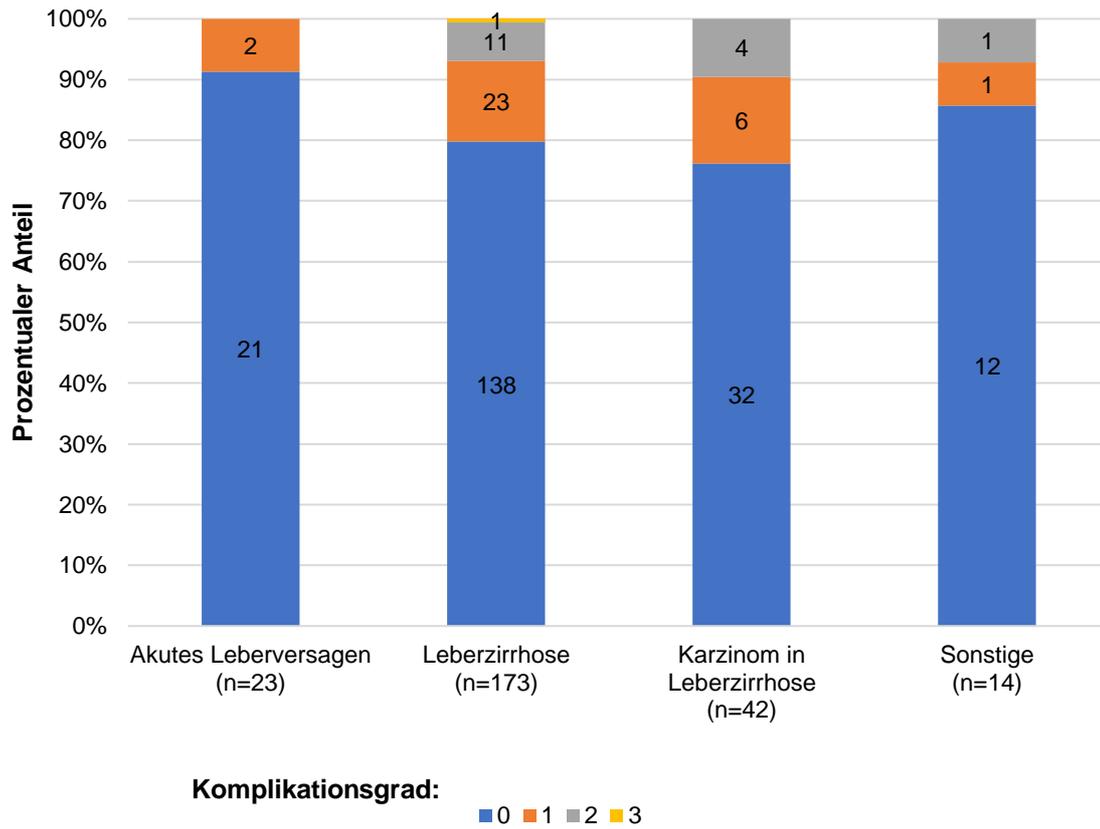


Abb. 22: Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit der LTx-Diagnose. N=252.

3.3.7 Postoperative Komplikationsrate in Abhängigkeit osteoporosefördernder Medikamente

Mithilfe des Chi-Quadrat-Tests sollte der Einfluss osteoporosefördernder Medikamente auf das postoperative Outcome statistisch untersucht werden. Die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren wurde in 118 (46,8%) Fällen dokumentiert. 89 (75,4%) verliefen dabei komplikationsfrei. In der Vergleichsgruppe, ohne PPI-Einnahme zeigten sich 114 (85,1%) komplikationslose Verläufe. Demnach war unter PPI-Therapie ein erhöhtes Aufkommen von Komplikationen ersichtlich. Dieser Zusammenhang war signifikant (*keine Komplikationen 114(85,1%) vs. 89(75,4%); Komplikationen 20 (14,9%) vs. 29(24,6%); $p=0,04$*). Die Ergebnisse sind in Abbildung 23 dargestellt.

Eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten wurde in 5 (2,0%) Fällen verzeichnet. 3 (60,0%) davon zeigten einen komplikationsfreien Verlauf. In der Vergleichsgruppe ohne die Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten wurden 200 (81,0%) komplikationsfreie Verläufe dokumentiert. Die Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten war daher mit einem erhöhten Aufkommen von Komplikationen assoziiert. Diese Beobachtung war signifikant (*keine Komplikationen 200(81,0%) vs. 3(60,0%); Komplikationen 47(19,0%) vs. 2(40,0%); $p=0,04$*) (Abb. 24).

Weitere Berechnungen im Hinblick auf die Einnahme von L-Thyroxin in Abhängigkeit des postoperativen Outcomes lieferten keine statistisch signifikanten Ergebnisse (Chi-Quadrat-Test, $p>0,05$).

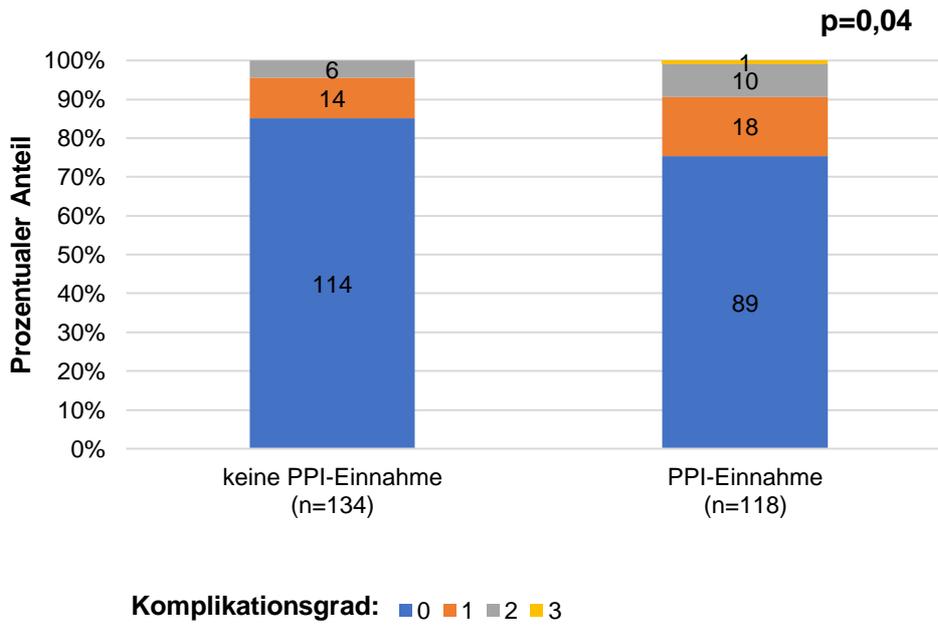


Abb. 23: Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit der Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren (PPI). N=252.

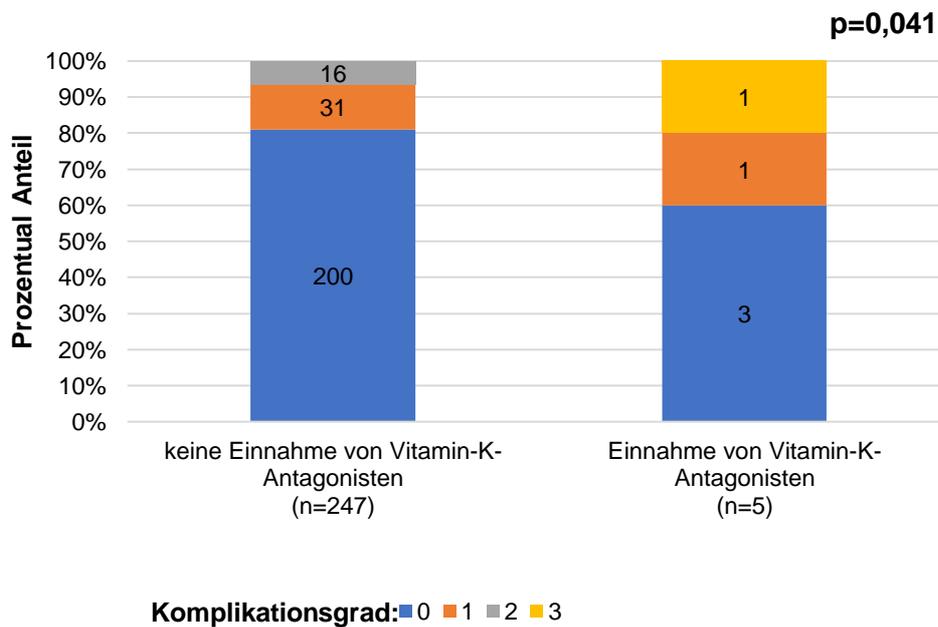


Abb. 24: Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit der Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten. N=252.

3.3.8 Postoperative Komplikationsrate im Zusammenhang mit Osteoporose

Es sollte der Einfluss einer manifesten Osteoporose und -penie sowie deren Therapie bzw. Prophylaxe auf das postoperative Outcome untersucht werden. Hierfür wurden die postoperative Komplikationsraten der Gruppen einander gegenübergestellt.

Bei Ereignissen ohne vordiagnostizierte Osteoporose verliefen 162 (78,6%) ohne Komplikationen. In der Vergleichsgruppe mit Osteoporose konnten 41 (89,1%) komplikationsfreie Ereignisse verzeichnet werden. Der Chi-Quadrat-Test zeigte keine Signifikanz (*keine Komplikationen 162(78,6%) vs. 41(89,1%); Komplikationen 44(21,4%) vs. 5(10,9%); p=0,09*) (Abb. 25).

Von den Fällen mit vordiagnostizierter Osteopenie verliefen 95 (79,2%) komplikationsfrei. Die Vergleichsgruppe ohne Osteopenie zeigte 108 (81,8%) komplikationsfreie Verläufe. Im Chi-Quadrat-Test konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Osteopenie und der postoperativen Komplikationsrate festgestellt werden (*keine Komplikationen 108(81,8%) vs. 95(79,2%); Komplikationen 24(18,2%) vs. 25(20,8%); p=0,82*) (Abb. 26).

Zusätzlich sollten die Fälle, in denen eine Osteoporose diagnostiziert wurde, isoliert betrachtet und im Hinblick auf die postoperative Komplikationsrate in Abhängigkeit der Osteoporosetherapie gegenübergestellt werden. Unter Osteoporosetherapie konnten 22 (91,7%) komplikationsfreie Fälle verzeichnet werden. Im Vergleich dazu zeigten sich 19 (86,4%) Fälle ohne Osteoporosetherapie komplikationsfrei. Es zeigten sich hier vermehrt komplikative Verläufe in der Gruppe ohne Osteoporosetherapie. Die Berechnungen mittels Chi-Quadrat-Test zeigten jedoch keinen signifikanten Zusammenhang (*keine Komplikationen 19(86,4%) vs. 22(91,7%); Komplikationen 3(13,6%) vs. 2(8,3%); p=0,41*) (Abb. 27).

Ebenso erfolgte eine isolierte Betrachtung der Fälle ohne eine diagnostisch gesicherte Osteoporose im Hinblick auf den postoperativen Verlauf in Abhängigkeit der Einnahme einer Osteoporoseprophylaxe. Unter Einnahme einer Prophylaxe zeigten sich 124 (79,0%) komplikationsfreie Verläufe. Im Vergleich dazu verliefen 37 (77,1%) Fälle ohne Osteoporoseprophylaxe komplikationslos. Der Chi-Quadrat-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied (*keine Komplikationen 124(79,0%) vs. 37(77,1%); Komplikationen 33(21,0%) vs. 11(22,9%); p=0,65*) (Abb. 28).

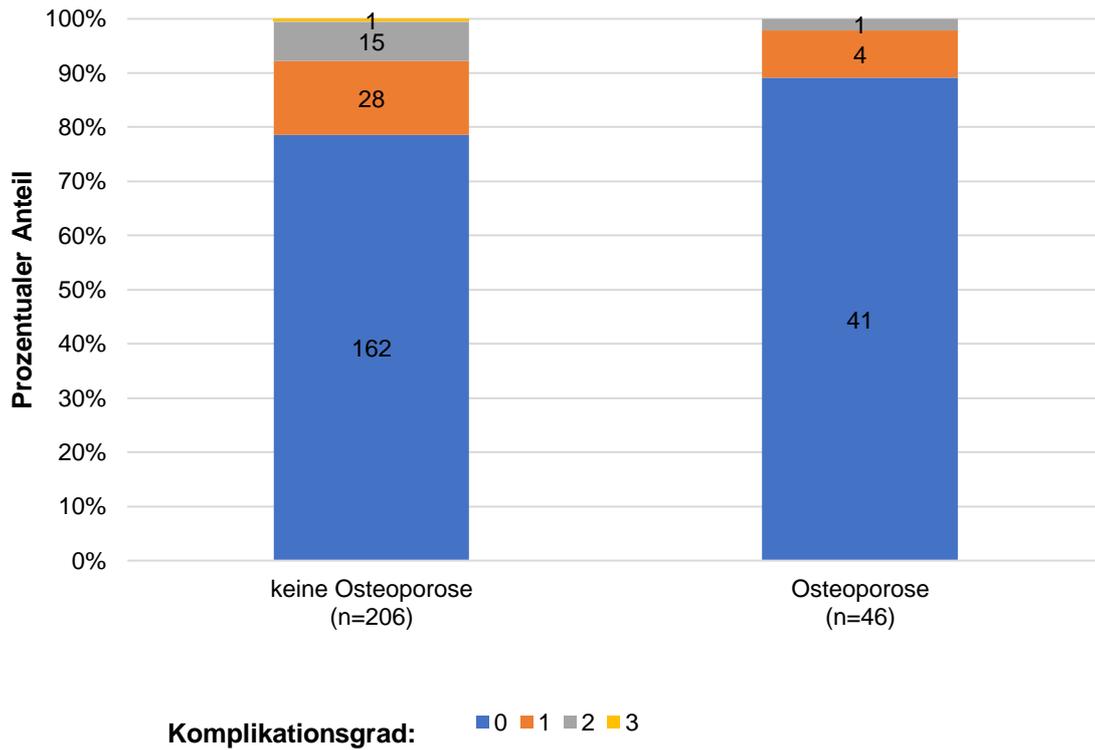


Abb. 25: Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit einer gesicherten Osteoporose.

N=252.

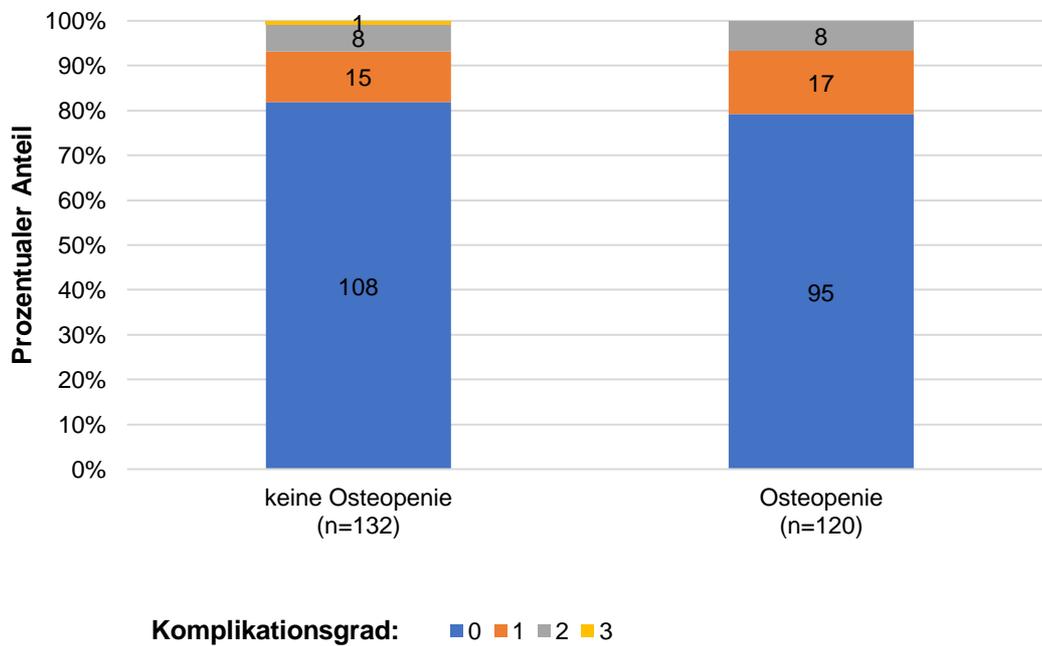


Abb. 26: Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit einer gesicherten Osteopenie.

N=252.

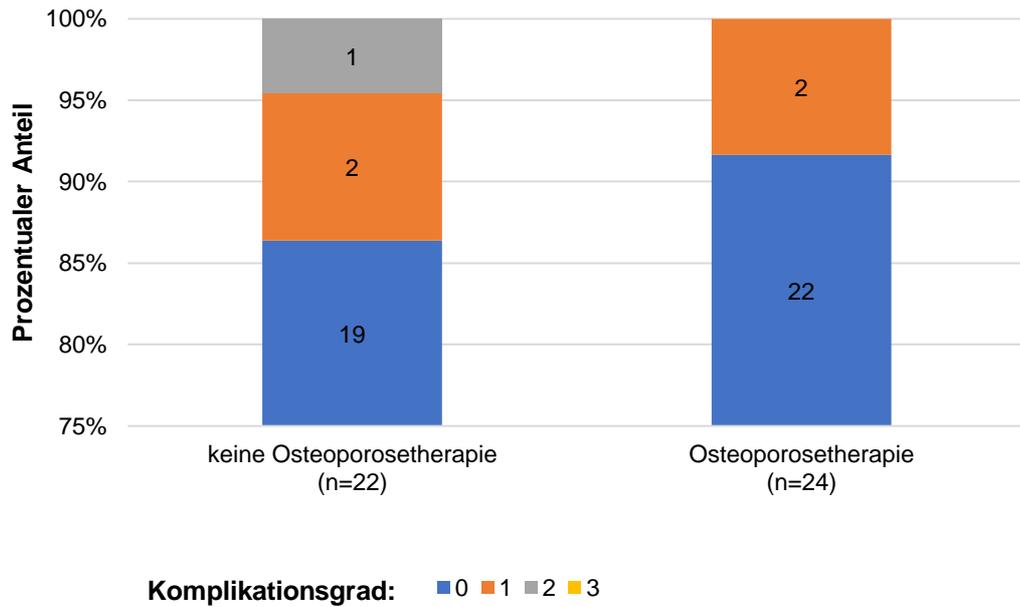


Abb. 27: Postoperative Komplikationen bei gesicherter Osteoporose in Abhängigkeit einer Osteoporosetherapie. N=46.

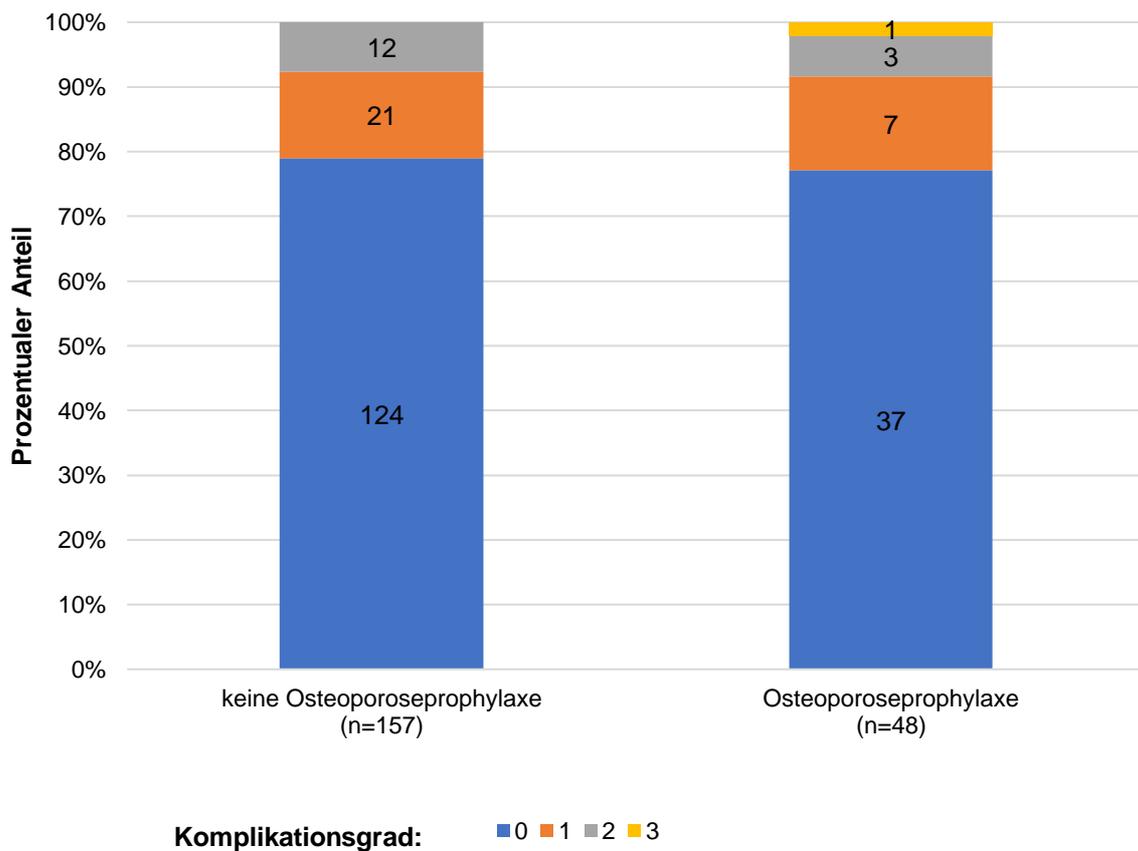


Abb. 28: Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit einer Osteoporoseprophylaxe. N=205.

Weiterhin erfolgte unter Berücksichtigung aller aufgezeichneten Ereignisse eine Gegenüberstellung des postoperativen Verlaufs in Abhängigkeit der Einnahme osteoprotektiver Medikamente. In 179 Fällen ohne Einnahme osteoprotektiver Medikamente verliefen 143 (79,9%) Fällen ohne Komplikationen. Unter Osteoprotektion wurden 59 (81,9%) komplikationsfreie Verläufe beobachtet. Im Hinblick auf die postoperative Komplikationsrate zeigte sich in zwischen beiden Gruppen kein Unterschied. Der Chi-Quadrat-Test zeigte kein signifikantes Ergebnis (*keine Komplikationen 143(79,9%) vs. 59(81,9%); Komplikationen 36(20,1%) vs. 13(18,1%); $p=0,77$*) (Abb. 29).

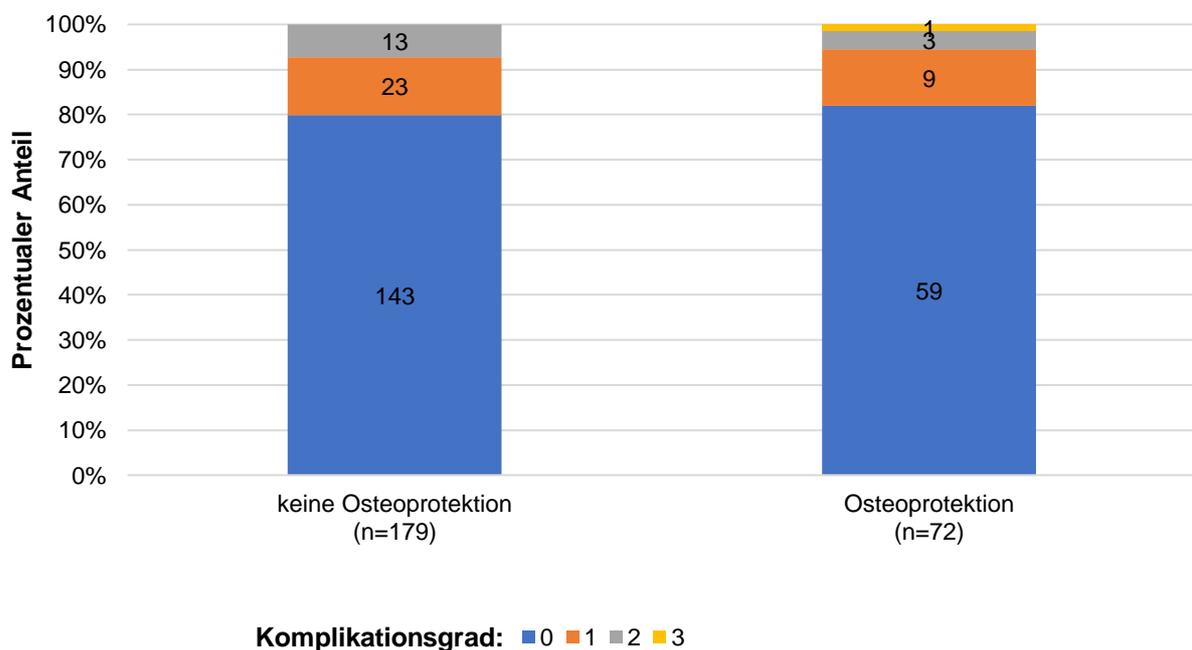


Abb. 29: Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit der Einnahme osteoprotektiver Medikamente. N=251.

3.4 Einflussfaktoren auf die Anzahl der Ereignisse

Es wurden alle, den Einschlusskriterien entsprechenden, Ereignisse innerhalb des Beobachtungszeitraums zusammengefasst und zur Berechnung der nachfolgenden Fragestellungen herangezogen.

3.4.1 Anzahl der Ereignisse in Abhängigkeit vom Geschlecht

Es sollte ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Häufigkeit eines Ereignisses untersucht werden. 49 (57,6%) Männer und 40 (59,7%) erlitten im Beobachtungszeitraum nur ein Ereignis. Eine zweimalige Behandlung fand sich bei 22 (25,9%) Männern und 20 (29,9%) Frauen. Zu mehr als 2 Ereignissen kam es bei 14 (16,5%) Männern und 7 (10,4%) Frauen. In der grafischen Untersuchung ergab sich kein Unterschied in der Häufigkeit der Ereignisse und dem Geschlecht. Der Mann-Whitney-U-Test zeigte keine Signifikanz (1 Ereignis 49(57,6%) vs. 40(59,7%); 2 Ereignisse 22(25,9%) vs. 20(29,9%); 3 Ereignisse 9(10,6%) vs. 2(2,9%); >3 Ereignisse 5(5,9%) vs. 5(7,5%); $p=0,67$) (Abb. 30).

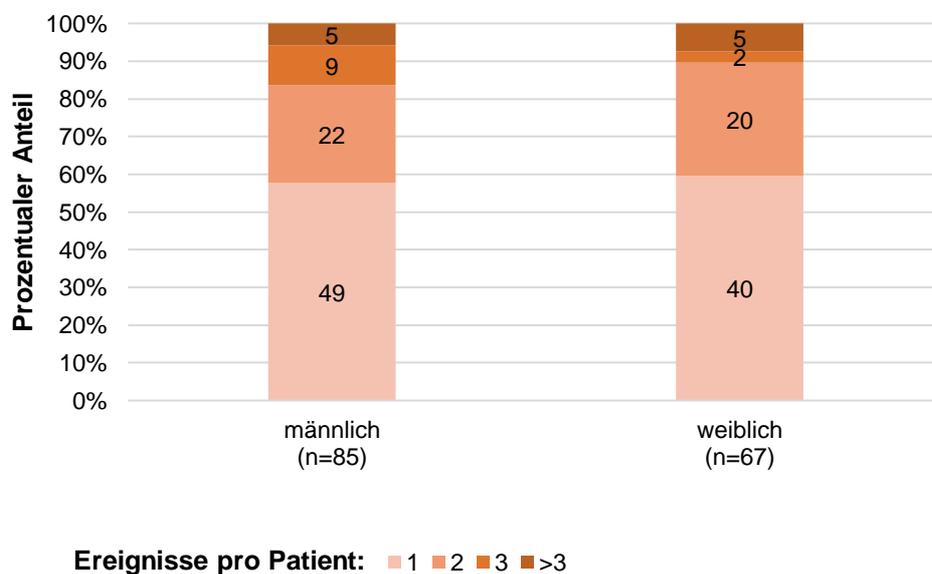


Abb. 30: Anzahl der Ereignisse in Abhängigkeit vom Geschlecht. N=152.

3.4.2 Anzahl der Ereignisse in Abhängigkeit der Immunsuppression

Es wurde der Einfluss der Immunsuppression auf die Anzahl der Ereignisse untersucht. Die Patientengruppe unter einer CNI-Monotherapie erlitt in 32 (56,1%) Fällen nur ein Ereignis. In der Kontrollgruppe betrug diese Anzahl 57 (60,0%). Zu 2 Vorfällen kam es

bei 13 (22,8%) Patienten unter CNI-Monotherapie und 29 (30,5%) Patienten unter einem anderen Therapieregime. 3 oder mehr Vorfälle ereigneten sich bei 12 (21,0%) Patienten der CNI-Monotherapie-Gruppe und 9 (9,5%) Patienten der Vergleichsgruppe. Es zeigte sich kein Unterschied in der prozentualen Häufigkeit von einmaligen Ereignissen zwischen beiden Gruppen. Patienten, welche mit einer Monotherapie immunsupprimiert wurden, zeigten jedoch geringfügig öfter 3 oder mehr Ereignisse (12 (21,0%) vs. 9 (9,5%)). Im Mann-Whitney-U-Test zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Immunsuppression und der Anzahl der Ereignisse (1 Ereignis 32(56,1%) vs. 57(60,0%); 2 Ereignisse 13(22,8%) vs. 29(30,5%); 3 Ereignisse 7 (12,3%) vs. 4 (4,2%); >3 Ereignisse 5(8,8%) vs. 5(5,3%); $p=0,37$). Die Ergebnisse sind in Abbildung 31 dargestellt.

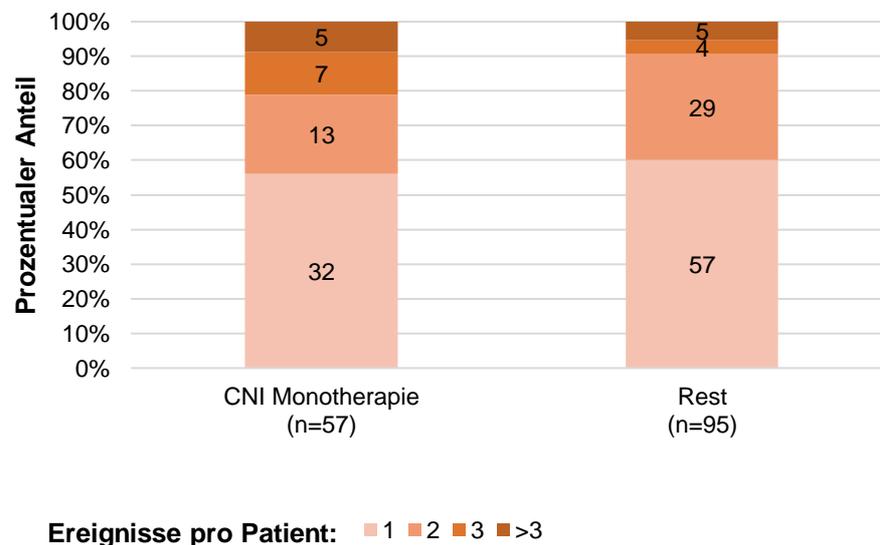


Abb. 31: Anzahl der Ereignisse in Abhängigkeit der Immunsuppression. N=152.

Weiterhin erfolgte die Gegenüberstellung beider CNIs, um auch hier mögliche Zusammenhänge zu untersuchen. Einmalige Vorfälle ereigneten sich bei 8 (66,6%) Patienten unter einer CyA-Monotherapie und 24 (53,3%) unter Tacrolimus-Monotherapie. Zu 2 Ereignissen kam es bei 2 (16,7%) Patienten der CyA-Gruppe und 11 (24,5%) Patienten der Tacrolimus-Gruppe. 3 oder mehr Vorfälle konnten bei 2 (16,7%) Patienten unter CyA-Therapie beobachtet werden. Verglichen damit, kam es bei 10 (22,2%) Patienten der Tacrolimus-Gruppe zu ≥ 3 Ereignissen. Damit zeigte sich ein tendenziell erhöhtes Aufkommen multipler Ereignisse bei Patienten unter einer Tacrolimus-Monotherapie verglichen mit Patienten unter CyA-Monotherapie. Im Mann-Whitney-U-

Test konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden (1 Ereignis 8(66,6%) vs. 24(53,3%); 2 Ereignisse 2(16,7%) vs. 11(24,5%); 3 Ereignisse 2(16,7%) vs. 5(11,1%); >3 Ereignisse 0(0,0%) vs. 5(11,1%); $p=0,38$) (Abb. 32).

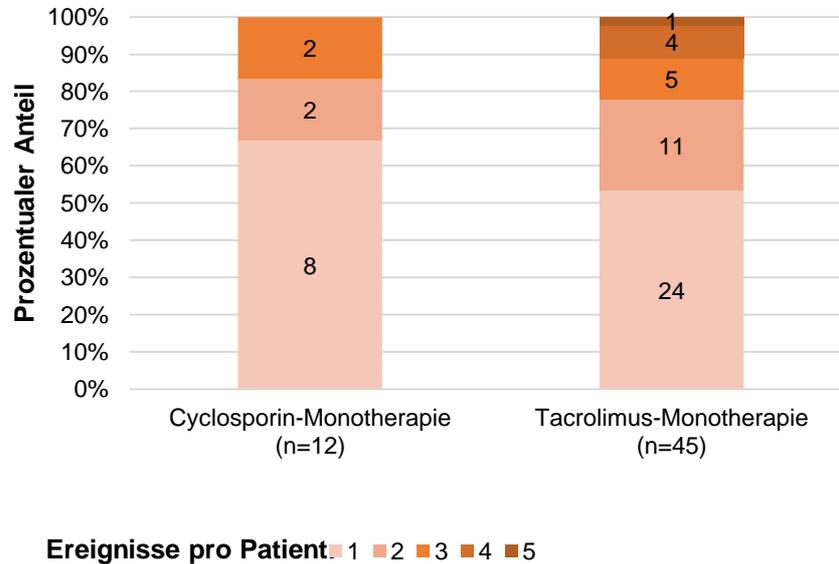


Abb. 32: Ereignisse pro Patient in Abhängigkeit des CNIs bei CNI-Monotherapie. N=57.

3.4.3 Anzahl der Ereignisse in Abhängigkeit osteoporosefördernder Medikamente

Es sollte der Einfluss osteoporosefördernder Medikamente in Abhängigkeit der Anzahl aufgetretener Ereignisse untersucht werden. Unter PPI-Therapie ereignete sich an 45 (60,0%) Patienten nur 1 Vorfall. In der Kontrollgruppe ohne PPI-Therapie wurde bei 44 (57,1%) Patienten nur 1 Ereignis verzeichnet. 2 Ereignisse wurden bei 18 (24,0%) Patienten unter PPI-Einnahme aufgezeichnet, in der Vergleichsgruppe waren es 24 (31,2%). 3 oder mehr Ereignisse zeigten sich bei 12 (16,0%) Patienten der PPI-Gruppe und 9 (11,7%) Patienten der Kontrollgruppe. Es konnten geringfügig häufiger 3 oder mehr Ereignisse unter PPI-Therapie nachgewiesen werden. Der Mann-Whitney-U-Test zeigte jedoch keine Signifikanz (1 Ereignis 44(57,1%) vs. 45(60,0%); 2 Ereignisse 24(31,2%) vs. 18(24,0%); 3 Ereignisse 5 (6,5%) vs. 6 (8,0%); >3 Ereignisse 4(5,2%) vs. (8,0%); $p=0,82$) (Abb. 33).

Weiterhin sollte der Zusammenhang zwischen der Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten sowie L-Thyroxin auf die Anzahl der Ereignisse eruiert werden. Die Berechnungen dazu lieferten bei beiden Medikamentengruppen ebenso keine signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test, $p>0,05$).

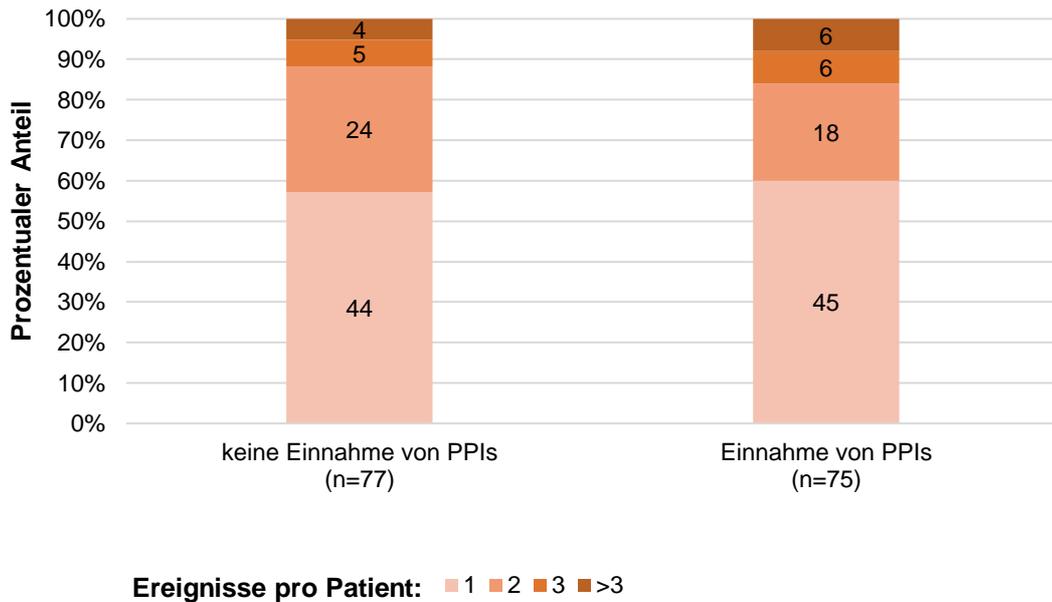


Abb. 33: Anzahl der Ereignisse in Abhängigkeit der Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren. N=152.

3.4.4 Anzahl der Ereignisse in Abhängigkeit der Osteoporoseprophylaxe

Weiterhin sollte die Bedeutung des Vorhandenseins einer Osteoporoseprophylaxe im Hinblick auf die Anzahl der Ereignisse statistisch geprüft werden. 28 (59,6%) der Patienten mit einer Osteoporoseprophylaxe erlitten nur einen Vorfall. In der Vergleichsgruppe ohne Osteoporoseprophylaxe betrug die Anzahl einmaliger Ereignisse 61 (59,2%). 2 Ereignisse zeigten sich bei 13 (27,6%) der Patienten mit Osteoporoseprophylaxe und 27 (26,2%) Patienten ohne Therapie. Zu 3 oder mehr Ereignissen kam es bei 6 (12,8%) Patienten unter Einnahme einer Osteoporosemedikation und 15 (14,6%) Patienten der Kontrollgruppe. Im Mann-Whitney-U-Test zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der Ereignisse und einer Osteoporoseprophylaxe (*1 Ereignis* 61(59,2%) vs. 28(59,6%); *2 Ereignisse* 27(26,2%) vs. 13(27,6%); *3 Ereignisse* 7(6,8%) vs. 4(8,5%); *>3 Ereignisse* 8(7,8%) vs. 2(4,3%); $p=0,86$) (Abb. 34).

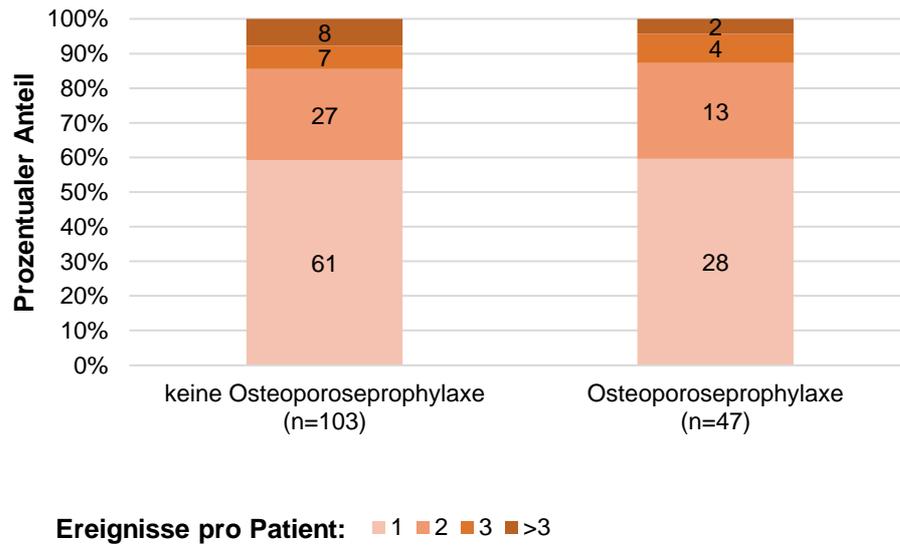


Abb. 34: Anzahl der Ereignisse in Abhängigkeit vorhandener Osteoporoseprophylaxe.

N=152.

3.5 Aktuelle Lebensqualität der Patienten

Als zusätzlicher Indikator für die Wirksamkeit eines Therapieschemas wurde die aktuelle Lebensqualität der Patienten erfasst und demografisch aufgeschlüsselt. Anschließend wurde diese auf mögliche Korrelationen zu verschiedenen Wirkstoffen der Immunsuppression untersucht. Für die Erhebung der aktuellen Lebensqualität konnten die Ergebnisse von 104 Patienten ausgewertet werden. Tabelle 5 bietet einen Überblick zu den befragten Patienten.

Tabelle 5: Überblick über teilnehmende Patienten. N=104.

	N (%) / Median (min; max)
Geschlecht	
männlich	56 (54,0)
weiblich	48 (46,0)
Alter in Jahren	69 (38; 86)
Grunderkrankung	
Nutritiv-Toxische Leberzirrhose	41 (39,4)
Hepatitis B / Hepatitis C	23 (22,1)
Autoimmun	21 (20,2)
Kryptogen	7 (6,7)
Lebertumore	5 (4,8)
Akutes Leberversagen	5 (4,8)
Gefäßanomalien	2 (1,9)

Allgemein berichtete eine deutliche Mehrheit der Befragten von einer hohen Lebensqualität.

Die Frage nach der **allgemeinen Gesundheitswahrnehmung** (Abb. 35) beantworteten 40 (38,5%) Patienten mit "ausgezeichnet". 17 (16,3%) beantworteten diese Frage mit "sehr gut", 20 (19,2%) Patienten mit "gut". 14 Patienten gaben einen reduzierten oder sehr schlechten Gesundheitszustand an. Die Befragung ergab einen Median von 2,0 (1,0-6,0; Mittelwert 2,5 ±1,5).

Die **körperliche Funktionsfähigkeit** wurde mit der Frage über Beeinträchtigungen bei normalen Aktivitäten wie z.B. Treppensteigen oder zu Fuß gehen geprüft. Der Median lag hierbei bei 1,0 (1,0-5,0; Mittelwert 2,2 ± 1,4) (Abb. 37).

Einschränkungen bei der Bewältigung alltäglicher Arbeiten aufgrund körperlicher Probleme, gaben Ausschlag über die **körperliche Rollenfunktion**. Der Median lag bei den Befragten bei 1,0 (1,0-5,0; Mittelwert $2,1 \pm 1,4$) (Abb. 37).

Weiterhin wurden die Patienten nach vorhandenen **Schmerzen** und ihrer Intensität in den vergangenen 4 Wochen gefragt. Es ergab sich ein Median von 1,5 (1,0-6,0; Mittelwert $2,4 \pm 1,7$) (Abb. 36).

Die **soziale Funktion** wurde mittels der Frage nach Einschränkungen im sozialen Leben untersucht. Die Befragung ergab einen Median von 1,0 (1,0-5,0; Mittelwert $1,3 \pm 0,9$). Die Mehrheit der Befragten gab somit an, dass ihre soziale Funktion nach dem Eingriff weitestgehend nicht eingeschränkt ist (Abb. 37).

Die **Vitalität** der Patienten wurde mit der Frage nach der Energie in den letzten 4 Wochen beurteilt. Der Median betrug hierbei 1,0 (1,0-5,0; Mittelwert $1,8 \pm 1,1$) (Abb. 38).

Das **psychische Wohlbefinden** konnte durch die Frage nach seelischen Problemen wie Angst, Reizbarkeit, Niedergeschlagenheit evaluiert werden. Die Daten ergaben einen Median von 1,0 (1,0-5,0; Mittelwert $1,5 \pm 1,0$) (Abb. 38).

Die **emotionale Rollenfunktion** wurde mit der Frage über Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben aufgrund emotionaler Probleme geprüft. Der Median lag bei 1,0 (1,0-5,0; Mittelwert $1,7 \pm 1,2$) (Abb. 38).

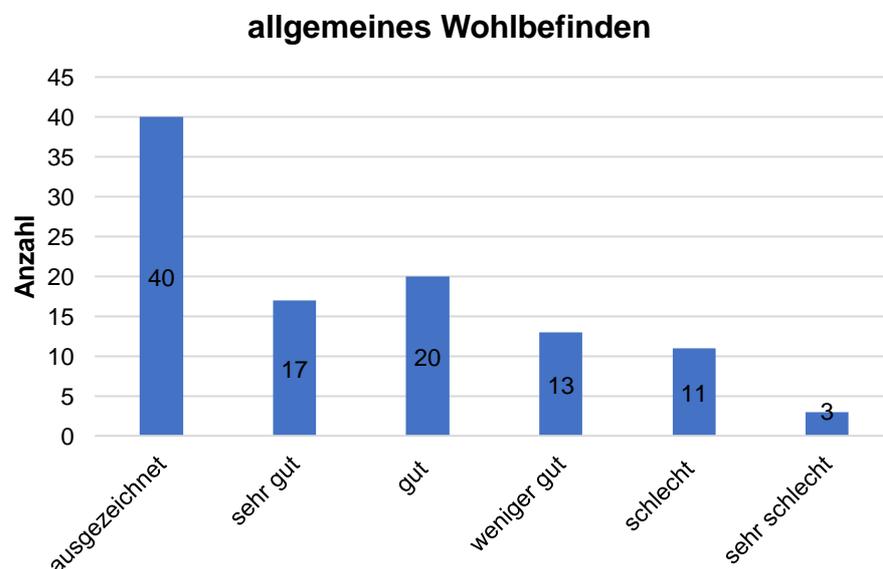


Abb. 35: Überblick zum aktuellen Gesundheitszustand.

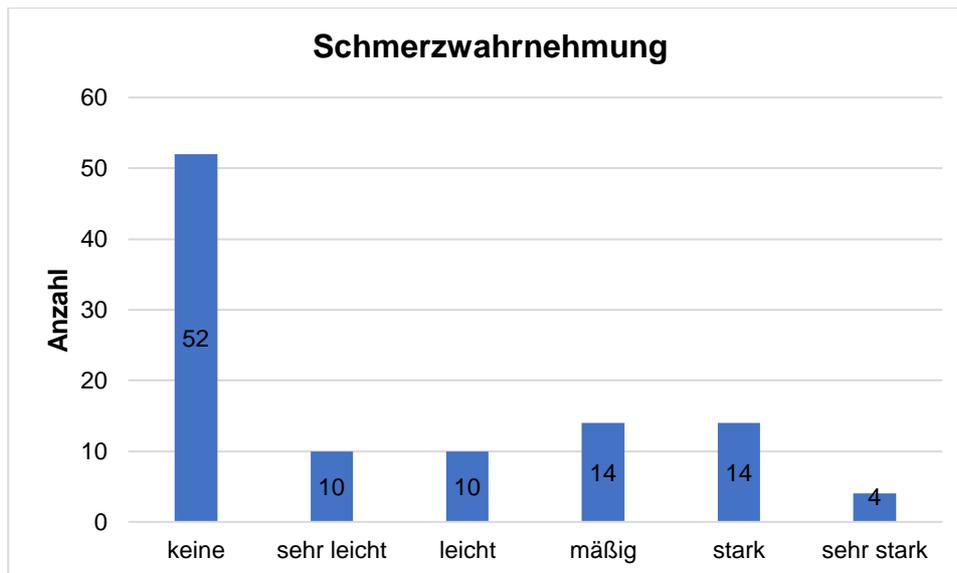


Abb. 36: Überblick zur Schmerzwahrnehmung.

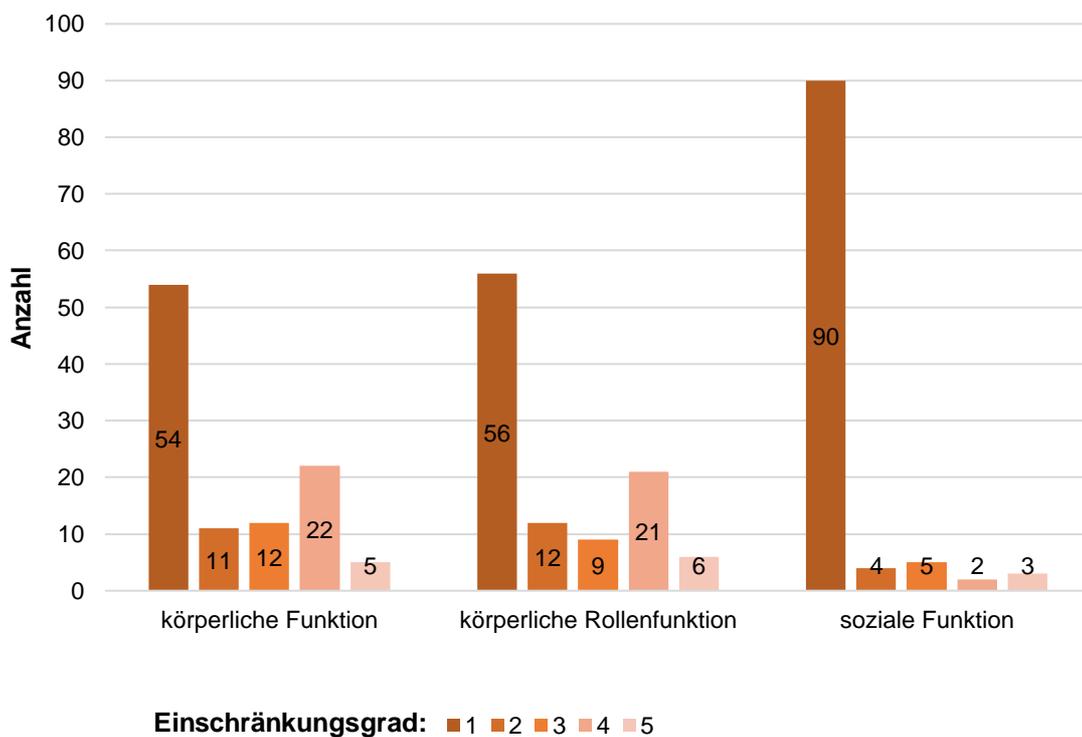


Abb. 37: Überblick zu körperlicher Funktion, körperlicher Rollenfunktion und sozialer Funktion (Einschränkungsgrade: 1 = keine Einschränkung, 2 = sehr wenig eingeschränkt, 3 = mäßig eingeschränkt, 4 = ziemlich eingeschränkt, 5 = absolute Einschränkung).

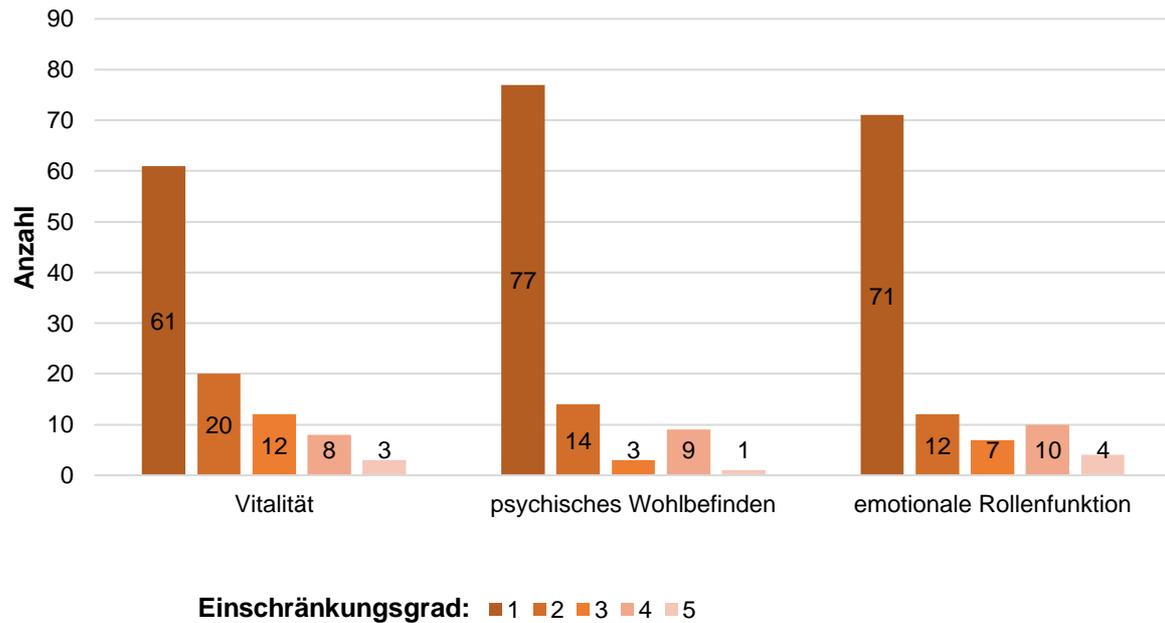


Abb. 38: Überblick zur Vitalität, psychischem Wohlbefinden und emotionaler Rollenfunktion (Einschränkungsgrade: 1 = keine Einschränkung, 2 = sehr wenig eingeschränkt, 3 = mäßig eingeschränkt, 4 = ziemlich eingeschränkt, 5 = absolute Einschränkung).

3.5.1 Lebensqualität in Abhängigkeit des Geschlechts

Es sollten beide Geschlechter im Hinblick auf die empfundene die Lebensqualität verglichen werden. Die Auswertung zeigte eine gering niedrigere Zufriedenheit bei weiblichen Patientinnen bezogen auf die körperliche Funktion und Rollenfunktion sowie die Schmerzwahrnehmung und das psychische Wohlbefinden als bei Männern. Berechnungen im Mann-Whitney-U-Test zeigten jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern im Hinblick auf die Lebensqualität. Die asymptotische Signifikanz lag für jede der acht untersuchten Kategorien bei $>0,05$ (*allgemeine Gesundheitswahrnehmung* $2,5(SA\pm 1,6)$ vs. $2,5(SA\pm 1,4)$; $p=0,90$), (*körperliche Funktion* $2,1(SA\pm 1,4)$ vs. $2,2(SA\pm 1,4)$; $p=0,75$), (*körperliche Rollenfunktion* $2,0(SA\pm 1,4)$ vs. $2,3(SA\pm 1,5)$; $p=0,42$), (*Schmerzwahrnehmung* $2,4(SA\pm 1,8)$ vs. $2,4(SA\pm 1,6)$; $p=0,80$), (*Vitalität* $1,8(SA\pm 1,2)$ vs. $1,8(SA\pm 1,0)$; $p=0,74$), (*soziale Funktion* $1,4(SA\pm 1,1)$ vs. $1,2(SA\pm 0,6)$; $p=0,15$), (*emotionale Rollenfunktion* $1,8(SA\pm 1,3)$ vs. $1,6(SA\pm 1,1)$; $p=0,50$). Die Ergebnisse sind in Abbildung 39 dargestellt.

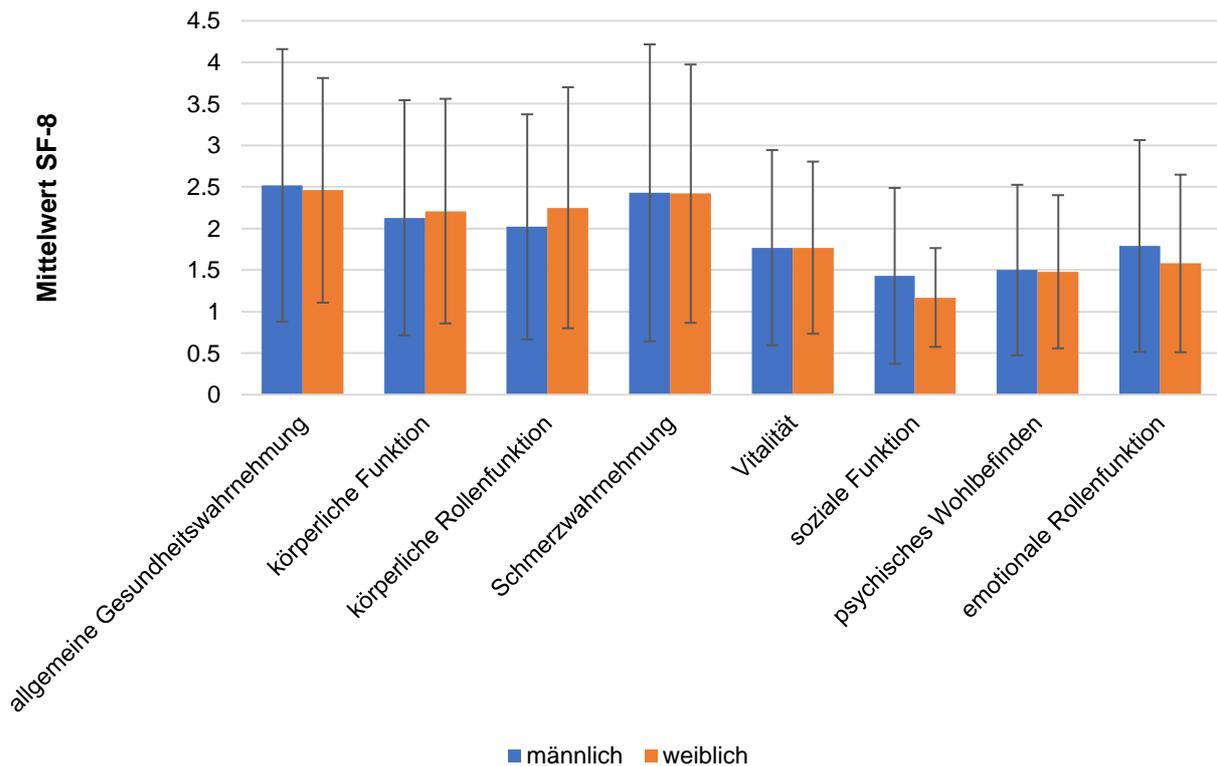


Abb. 39: Lebensqualität in Abhängigkeit des Geschlechts. Angabe der Mittelwerte der acht Dimensionen des SF-8 mit Standardabweichung. Skala für allgemeine Gesundheitswahrnehmung und Schmerzwahrnehmung: 1-6; Skala für restliche Domänen: 1-5. Positivster Wert = 1; negativster Wert = 6 bzw. 5.

3.5.2 Lebensqualität in Abhängigkeit des Alters

Weiterhin sollte untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen der empfundenen Lebensqualität und dem Alter bestand. Hierfür wurden die Patienten nach ihrem Alter in vier Gruppen unterteilt und mittels der Rangkorrelationsanalyse nach Spearman den einzelnen zu untersuchenden Domänen der Lebensqualität gegenübergestellt. Für die Domänen allgemeine Gesundheitswahrnehmung, körperliche Funktion, körperliche Rollenfunktion, Schmerzwahrnehmung, Vitalität und emotionale Rollenfunktion konnten signifikante Ergebnisse festgestellt werden. Der Korrelationskoeffizient war dabei in allen Fragestellungen positiv. Dementsprechend war ein höheres Alter mit einer geringeren Zufriedenheit in den entsprechenden Domänen assoziiert. Da der Korrelationskoeffizient jedoch $<0,3$ war, wurde dieser Effekt (nach Cohen) als schwach definiert. Berechnungen zu den Domänen psychisches Wohlbefinden sowie soziale Funktion zeigten keine statistisch signifikanten Zusammenhänge (*allgemeine Gesundheitswahrnehmung* 2,1 vs. 2,2 vs. 2,8 vs. 2,8; $p=0,03$), (*körperliche Funktion* 1,7 vs. 1,8 vs. 2,5 vs. 2,9; $p<0,01$),

(körperliche Rollenfunktion 1,8 vs. 1,9 vs. 2,4 vs. 3; $p < 0,01$), (Schmerzwahrnehmung 2,1 vs. 2,0 vs. 2,8 vs. 3,1; $p = 0,05$), (Vitalität 1,4 vs. 1,6 vs. 2,0 vs. 2,1; $p = 0,01$), (soziale Funktion 1,2 vs. 1,2 vs. 1,3 vs. 1,9; $p = 0,15$), (psychisches Wohlbefinden 1,4 vs. 1,3 vs. 1,6 vs. 2,1; $p = 0,08$), (emotionale Rollenfunktion 1,6 vs. 1,4 vs. 1,9 vs. 2,1; $p = 0,04$). Die Ergebnisse sind in Abbildung 40 dargestellt.

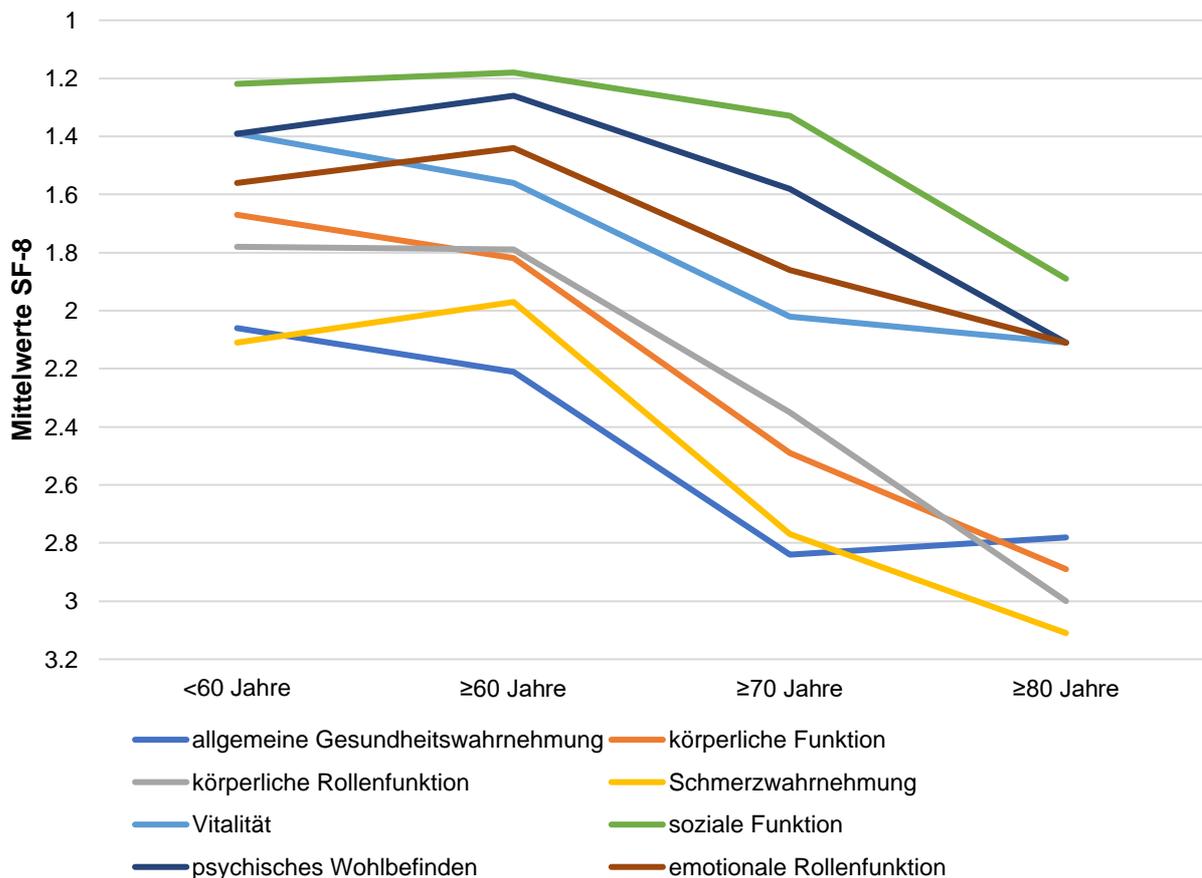


Abb. 40: Lebensqualität in Abhängigkeit des Alters. Angabe der Mittelwerte der acht Domänen des SF-8. Signifikante Zusammenhänge in den Domänen allgemeine Gesundheitswahrnehmung, körperliche Funktion, körperliche Rollenfunktion, Schmerzwahrnehmung, Vitalität und emotionaler Rollenfunktion. *Skala für allgemeine Gesundheitswahrnehmung und Schmerzwahrnehmung: 1-6; Skala für restliche Domänen: 1-5. Positivster Wert = 1; negativster Wert = 6 bzw. 5. Zur besseren Veranschaulichung gedrehte Y-Achse.*

3.5.3 Lebensqualität in Abhängigkeit der Immunsuppression

Anhand der vorliegenden Ergebnisse des SF-8 Fragebogens, wurden Teilaspekte der aktuellen Lebensqualität in Abhängigkeit der Immunsuppressionsart sowie der einzelnen Immunsuppressionswirkstoffe untersucht. Hierfür wurden jeweils die zu untersuchenden Domänen der Lebensqualität den einzelnen Immunsuppressionswirkstoffen gegenübergestellt. Der Mann-Whitney-Test zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Einnahme von Mycophenolat Mofetil sowie Prednisolon und dem psychischen Wohlbefinden. Die Einnahme von MMF und Prednisolon konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe, in welcher keine Einnahme dieser Wirkstoffe erfolgte, mit einem schlechteren psychischen Wohlbefinden assoziiert werden (*psychisches Wohlbefinden mit MMF 1,7 vs. ohne MMF 1,3; $p=0,01$*) (*psychisches Wohlbefinden mit Prednisolon 1,8 vs. ohne Prednisolon 1,4; $p=0,05$*) (Abb. 41). Berechnungen mit den anderen Wirkstoffen und Domänen zeigten keine signifikanten Ergebnisse.

Eine signifikante Korrelation in der Domäne des psychischen Wohlbefindens zeigte sich ebenso bei Gegenüberstellung der CNI-Monotherapie verglichen mit den restlichen Therapieschemata. Die Monotherapie mit CNIs wurde hierbei mit einem besseren psychischen Wohlbefinden assoziiert (*psychisches Wohlbefinden unter CNI-Monotherapie 1,3 vs. psychisches Wohlbefinden unter anderen Therapieschema 1,6; $p=0,02$*). Berechnungen zu den anderen Domänen zeigten keine signifikanten Unterschiede. Die Ergebnisse sind in Abbildung 42 dargestellt.

Die Dauer der Immunsuppressionseinnahme zeigte in keiner der 8 untersuchten Domänen eine statistisch signifikante Korrelation (Rangkorrelation nach Spearman, $p>0,05$).

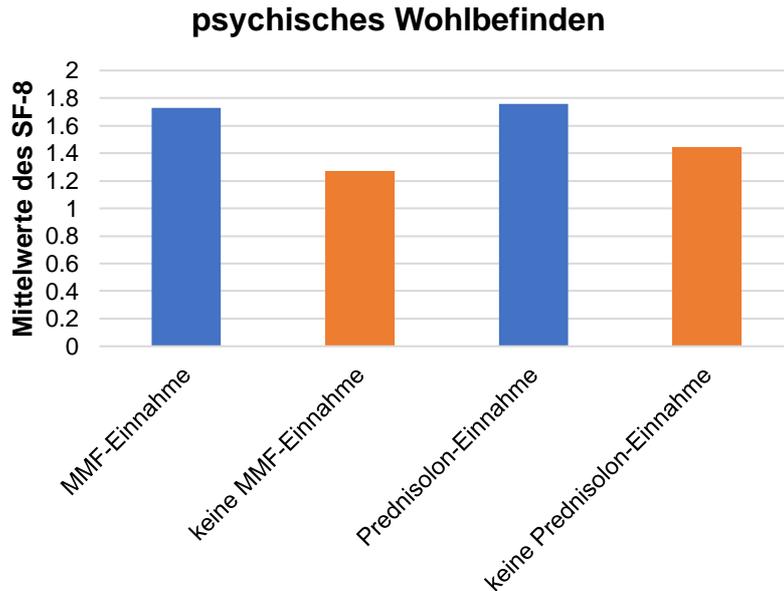


Abb. 41: Psychisches Wohlbefinden in Abhängigkeit der MMF-/Prednisolon-Einnahme.
 Skala: 1-5. Positivster Wert = 1; negativster Wert = 5.

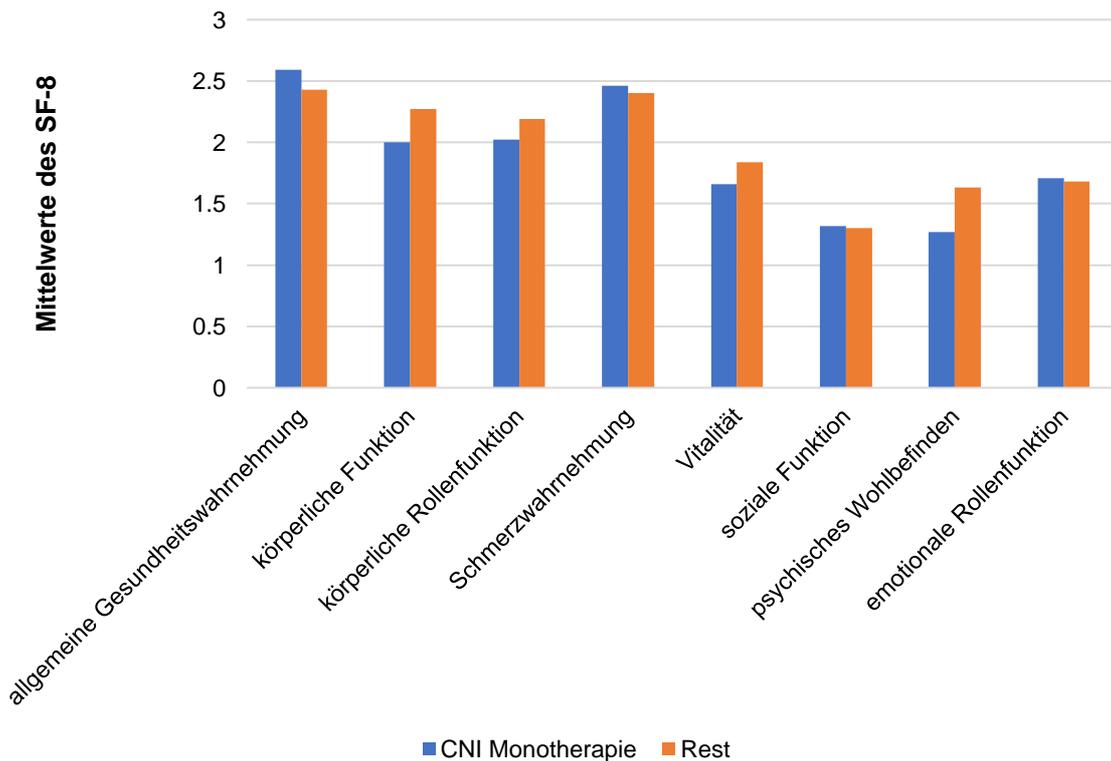


Abb. 42: Lebensqualität in Abhängigkeit der Calcineurininhibitor-Monotherapie. Angabe der Mittelwerte der acht Domänen des SF-8. Signifikanter Unterschied in der Domäne psychisches Wohlbefinden, kein signifikanter Unterschied in den anderen Domänen. Skala für allgemeine Gesundheitswahrnehmung und Schmerzwahrnehmung: 1-6; Skala für restliche Domänen: 1-5. Positivster Wert = 1; negativster Wert = 6 bzw. 5.

3.6 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Die Auswertung der 252 Ereignisse zeigte mehrheitlich ein gutes Ergebnis. Im Hinblick auf die Immunsuppression konnte rechnerisch kein signifikanter Zusammenhang dieser mit dem Outcome nach orthopädischen bzw. unfallchirurgischen Eingriffen festgestellt werden. Ebenso zeigte eine Umstellung der Immunsuppression keinen signifikanten Unterschied im Outcome.

Untersuchungen zu der Anzahl der Ereignisse in Abhängigkeit der Immunsuppression, osteoporosefördernder Medikamente, sowie Osteoporoseprophylaxe zeigten keine signifikanten Zusammenhänge. Die Komplikationsrate war somit unabhängig von der Art der Immunsuppression und von vermeintlich notwendigen Umstellungsschritten zum Eingriff.

Befragungen zur aktuellen Lebensqualität ergaben bei den meisten Patienten eine hohe Zufriedenheit. Anhand der graphischen Auswertung zeigte sich eine gering niedrigere Zufriedenheit bei weiblichen Patientinnen bezogen auf die körperliche Funktion und Rollenfunktion, sowie die Schmerzwahrnehmung und das psychische Wohlbefinden. Berechnungen zeigten jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern im Hinblick auf die Lebensqualität. Berechnungen mit den einzelnen Immunsuppressiva zeigten lediglich bei Mycophenolat Mofetil sowie Prednisolon signifikante Ergebnisse. Die Einnahme der beiden Wirkstoffe konnte mit einem schlechteren psychischen Wohlbefinden assoziiert werden. Beim Vergleich der CNI-Monotherapie-Gruppe mit dem Rest, konnte in der Domäne des psychischen Wohlbefindens eine höhere Zufriedenheit beobachtet werden. Für die übrigen Wirkstoffe konnte kein signifikanter Zusammenhang mit der wahrgenommenen Lebensqualität beobachtet werden.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde das Outcome orthopädischer und unfallchirurgischer Eingriffe bei lebertransplantierten Patienten untersucht. Fokus lag hierbei auf dem Einfluss der Immunsuppression der Patienten auf postoperative Komplikationen. Weiterhin wurde untersucht, ob eine präoperative Umstellung der Immunsuppression, wie oft angenommen, mit einem besseren Outcome verbunden ist. Andere Faktoren, darunter weitere regelmäßig eingenommene Medikamente, welche bekanntermaßen mit einem erhöhten oder erniedrigten Frakturrisiko assoziiert sind, wurden ebenfalls erfasst und auf ihre möglichen Auswirkungen auf das Outcome untersucht. Ebenso wurden mögliche Einflussfaktoren auf die Anzahl orthopädischer/unfallchirurgischer Ereignisse der jeweiligen Patienten sowie deren subjektive Lebensqualität betrachtet.

Andere Arbeiten oder Studien, welche den Einfluss der Immunsuppression spezifisch bei lebertransplantierten Patienten auf deren postoperative Ergebnisse nach orthopädischen bzw. unfallchirurgischen Eingriffen untersuchen, sind zu diesem Zeitpunkt nicht bekannt. Empfehlungen zum perioperativen Umgang, insbesondere im Hinblick auf die Frage nach der Zweckmäßigkeit einer Umstellung der Immunsuppression, sind bis dato noch sehr eingeschränkt.

4.1 Bewertung der Methodik

Die Datensammlung erfolgte durch die Auswertung von Patientenakten sowie Arzt- und Ambulanzbriefen aus dem SAP. Zur Vervollständigung fehlender Informationen wurde eine telefonische Befragung durchgeführt. Bei dieser Arbeit handelt es sich demnach um eine klinische, retrospektive Single-Center-Studie.

Vorteile dieses Studientyps sind die Möglichkeit, eine relativ große Anzahl an Patienten mit der gesuchten Exposition zu erfassen sowie der unkomplizierte Zugang zu den benötigten Daten. Allerdings kann, im Gegensatz zu prospektiven Studien, die Erfassung aller Ereignisse nur schwer garantiert werden. Ebenso ist die Vollständigkeit der Patientenakten von der regelmäßigen Zusendung auswärtiger Befunde abhängig, wobei die lebertransplantierten Patienten angehalten sind, jeden außerhalb des Transplantationszentrums erhobenen medizinischen Befund zu übermitteln und diese Anweisung diszipliniert auszuführen. Weiterhin spielte ebenfalls die Kooperationsbereitschaft der Patienten eine Rolle, wie das Wahrnehmen von Check-Up

Terminen, die Bereitwilligkeit telefonische Auskünfte zu geben und die Zusendung auswärtiger Arztbriefe. Letztendlich ist diese Arbeit auf die Korrektheit der durch das medizinische Personal erhobenen Befunde und deren Dokumentation angewiesen. Da die Datensammlung sowie telefonische Befragung von einer Person durchgeführt wurden, konnten unterschiedliche Interpretationen bei der Datenakquise minimiert werden, obwohl der Bias naturgemäß nicht auszuschließen ist.

Die statistischen Berechnungen wurden teilweise unter Anwendung eines Filters durchgeführt. Dementsprechend sind die Ergebnisse, je nach Fragestellung, auf die Gesamtheit aller orthopädischen bzw. unfallchirurgischen Ereignisse (N=252) oder auf die einzelnen Patienten (N=152) bezogen. Durch diesen, im Abschnitt 2.6 dieser Arbeit näher beschriebenen Auswahlmechanismus, konnte ein Selektionsbias nicht vermieden werden. Eine randomisierte Auswahl der Patienten wäre aufgrund geringerer Repräsentativität nicht zielführend gewesen. Jedoch wurden einzelne Berechnungen nur mit notfallmäßig versorgten Fällen durchgeführt. Diese Notfalleingriffe gewährleisteten eine gewisse Pseudorandomisierung, da hier eine frühzeitige Veränderung der Immunsuppression durch die Unvorhersehbarkeit ausgeschlossen wird.

4.2 Einordnung der Ergebnisse

4.2.1 Patientencharakteristika

Zum Zeitpunkt der orthopädisch-unfallchirurgischen Ereignisse betrug das mediane Alter der in dieser Studie eingeschlossenen Patienten 61 Jahre. 49 (32,2%) Patienten waren zum Eingriffszeitpunkt 65 Jahre oder älter. Der Median für das Alter zum Zeitpunkt der Transplantation betrug 53 Jahre. 11 (7,2%) der Patienten waren bei ihrer Transplantation mindestens 65 Jahre alt. Das Alter des Patientenkollektivs spiegelt somit die Ergebnisse aktueller Studien wider, die sich mit dem in den letzten Jahren verzeichneten Anstieg sowohl von Spender- als auch Empfängeralter bei Lebertransplantationen befassen. In dem vom Eurotransplant abgedeckten Gebiet zeigte sich ein Anstieg von 16% im Anteil der über 65-jährigen Organempfänger zwischen 2012 und 2016. In den USA stieg das mediane Alter der auf die Warteliste aufgenommenen Patienten von 51,2 Jahren im Jahr 2002 auf 55,7 Jahre im Jahr 2014 (36). Aufgrund dieser Entwicklung ist demnach auch mit einer zunehmenden Relevanz der orthopädischen Thematik in den kommenden Jahren zu rechnen.

Die Geschlechterverteilung dieser Studie beläuft sich auf 56% Männer und 44% Frauen, was ebenfalls die prozentualen Häufigkeiten in der Lebertransplantationsambulanz des Virchow Klinikums widerspiegelt. Im Hinblick auf orthopädische/unfallchirurgische Eingriffe, entsprechen diese jedoch nicht exakt den in klinischen Studien beobachteten Geschlechterverteilungen. In der Studie von Wengler et al. wurden die Daten deutscher und US-amerikanischer Patienten, die zwischen 2005 und 2011 eine Hüft- oder Knieendoprothese erhielten, verglichen. In Deutschland lag der prozentuale Anteil von Frauen, die sich einer Hüftendoprothese unterzogen bei 62%. Bei Knieendoprothesen belief sich der Anteil auf 64,8% (37).

4.2.2 Orthopädische Ereignisse

Die meisten Ereignisse betrafen das Femur. Neben einer Coxarthrose waren Frakturen und Nekrosen häufige Ursachen, die zu einer orthopädischen Vorstellung bzw. Versorgung führten. Die Hüftendoprothese war dabei das am häufigsten angewandte operative Verfahren. Im Gegensatz zu einer Osteosynthese, der alternativen Versorgungsmethode, ist eine Endoprothese vor allem bei älteren, weniger mobilen Patienten sowie Osteoporose, Coxarthrose und pathologischen Frakturen indiziert (38). All diese Faktoren spiegeln mehrheitlich die anamnestischen Charakteristika des in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektivs wider.

4.2.3 Postoperativer Verlauf

Der postoperative Verlauf nach orthopädischen bzw. unfallchirurgischen Eingriffen kann insgesamt als gut eingestuft werden. In der Single-Center-Studie von Aminata et al. wurden lebertransplantierte Patienten, welche sich einer Hüftendoprothese unterzogen, über einen Zeitraum von 7 Jahren beobachtet. Zusammenfassend kamen die Autoren zu dem Schluss, dass ein Hüftgelenkersatz bei lebertransplantierten Patienten sowohl sicher, als auch erfolgsversprechend sei (39). Auf ähnliche Ergebnisse kamen Levitsky et al. bei ihren Beobachtungen an 7 lebertransplantierten Patienten, die insgesamt 12 Arthoplastiken erhielten. Es wurden weder Todesfälle, noch schwere intra- oder postoperative Komplikationen beobachtet. Auch beim Langzeit-Follow-Up berichtete keiner der Patienten von Schmerzen, Dislokationen oder Infektionen im postoperativen Zeitraum (40).

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen dem Alter der Patienten zum Zeitpunkt ihrer Eingriffe sowie deren postoperativer Komplikationsrate. Ein höheres Alter ist dementsprechend mit schwereren Komplikationen bzw. einem schlechteren Outcome verbunden. Clark et al. fassten in ihrem Review die Studienlage zu altersbedingten Veränderungen und deren Einfluss auf die Frakturheilung zusammen. Hierbei zeigte sich, dass mit zunehmendem Alter die zellulären und molekularen Prozesse in verschiedenen Stadien der Frakturheilung negativ beeinflusst werden. Es konnten altersbedingte Veränderungen an wichtigen Entzündungszellen und Signalkaskaden, Beeinträchtigungen in der Vaskularisierung und Angiogenese sowie Zelldifferenzierung beobachtet werden. Die Autoren beschrieben jedoch auch, dass der derzeitige Wissensstand über diese altersbedingten Veränderungen nur teilweise die schlechteren Heilungsergebnisse und erhöhte Morbidität bei Älteren erklären (41). Weitere Studien zu dieser Thematik könnten ein umfassenderes Verständnis über die Pathomechanismen und gezieltere Behandlungsmöglichkeiten für die zunehmende ältere Bevölkerung liefern.

4.2.3.1 Postoperative Komplikationsrate in Abhängigkeit der Immunsuppression

Aufgrund vieler unterschiedlicher Kombinationsmöglichkeiten und Therapieschemata bei der Immunsuppression, wurden für eine bessere Übersichtlichkeit Gruppen gebildet. Zum einen wurde das Outcome von Patienten unter CNI-Monotherapie dem restlichen Patientenkollektiv gegenübergestellt. In der Auswertung zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Outcome beider Gruppen. Auch bei separater Betrachtung ausschließlich notfallmäßig behandelter Fälle, zeigte sich in diesem pseudorandomisierten Kontext kein Zusammenhang zwischen dem postoperativen Verlauf und der Immunsuppressionseinstellung vor dem Ereignis. Bei der Untersuchung des Outcomes der Patienten, welche einen CNI in Kombination mit Prednison erhielten, zeigte sich ebenso kein signifikanter Unterschied im Vergleich zum Rest. Weiterhin wurden Berechnungen mit den einzelnen Wirkstoffklassen der Immunsuppression durchgeführt. Schließlich wurde untersucht, ob in Fällen mit präoperativer Umstellung der Immunsuppression, verglichen mit Fällen ohne eine solche, ein komplikationsärmerer Verlauf erzielt werden konnte. Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied im postoperativen Outcome beider Vergleichsgruppen festgestellt werden. Obwohl es in unserem Kollektiv an orthopädisch operierten LTx-Patienten unter Umstellung der

Immunsuppression zu keinen Fällen von Abstoßungsreaktionen oder Nierenversagen kam, sind uns aus anderen operativen Feldern vereinzelte Fälle bekannt, was die Notwendigkeit einer prospektiv randomisierten Klärung unserer Fragestellung verdeutlicht.

Im Hinblick auf die Vergleichbarkeit der Gruppen wird besonders deutlich, dass die prozentualen Häufigkeiten von Gruppe zu Gruppe stets sehr ähnlich ausfallen, unabhängig von den absoluten Häufigkeiten innerhalb dieser.

Derzeit liegen keine weiteren Publikationen vor, die das postoperative Outcome nach orthopädischen/unfallchirurgischen Eingriffen bei lebertransplantierten Patienten in Abhängigkeit ihrer Immunsuppression betrachten. Flechner et al. untersuchten 2003 an 513 nierentransplantierten Patienten den Einfluss von Immunsuppressiva wie Sirolimus, MMF, CyA, Azathioprin und Steroiden auf die Wundheilung. Es handelte sich hierbei um eine Single-Center Studie. Zusammenfassend konnte keine erhöhte Rate an Wundheilungsstörungen mit der Einführung neuerer Immunsuppressiva wie MMF oder Sirolimus in Verbindung gebracht werden. Als bedeutendster Risikofaktor für Wundheilungsstörungen wurde nach wie vor das Körpergewicht genannt (42).

Die durchgängig stabilen Ergebnisse der in dieser Arbeit getätigten Untersuchungen geben jedoch Anlass zur Annahme, dass weder eine Umstellung der Immunsuppression, noch die Auswahl des Wirkstoffes einen Einfluss auf das Outcome orthopädischer/unfallchirurgischer Eingriffe im Langzeitverlauf nehmen. Bezüglich der Frage zur Umstellung der Immunsuppression sind größere, randomisierte, prospektive Studien nötig, um diese Ergebnisse zu bestätigen und die aufgeworfene Frage aus dem Alltag endgültig zu beantworten. Die deutlich wirkenden Ergebnisse dieser Untersuchung legen jedoch nahe, dass diese Ergebnisse auch in einer Studie mit größeren Fallzahlen bestätigt würden. Möglicherweise ist die vermeintlich verspürte, traditionsbedingte Notwendigkeit, die Immunsuppression vor einem Eingriff umzustellen, meist durch das Pausieren der Antimetabolite und der mTor-Inhibitoren und die Erhöhung der CNI-Dosis doch kein zwingender Schritt, da diese Handlung ein funktionierendes System aus dem Gleichgewicht bringt, ohne einen Vorteil in der operativen Therapie für den Patienten zu erzeugen. Diese Frage könnte in einem prospektiven, randomisierten Ansatz unter Betrachtung des Erfolgs des operativen Ansatzes und der Stabilität der sonstigen nicht minder wichtigen Funktionen wie z.B. Abstoßungsrate und Nierenfunktionsstörung erörtert werden.

Bei Betrachtung der Dauer der Immunsuppressionseinnahme im Zusammenhang mit dem postoperativen Verlauf tritt eine deutliche Häufung von orthopädischen/unfallchirurgischen Ereignissen im ersten Jahr nach Tx auf. Eine wahrscheinliche Ursache hierfür ist, dass Patienten durch zunehmendes Wohlbefinden und körperliches Selbstbewusstsein nach erfolgreicher Transplantation zu risikoreicherem Verhalten neigen und hierdurch häufiger verunfallen. Weiterhin wurden in der Gruppe unter einer Immunsuppressionseinnahme von mehr als 20 Jahren die prozentual häufigsten Komplikationen aufgezeichnet. Diese Beobachtung korreliert jedoch möglicherweise eher mit dem Alter, da in diesem Fall zwei gleichgerichtete Prozesse ablaufen. Einerseits die heranschreitende Alterung, andererseits die Dauer der Immunsuppressionseinnahme. Die statistische Auswertung zeigte jedoch keinen signifikanten Einfluss auf den postoperativen Verlauf. Vermeintliche Differenzen in der Komplikationsrate lassen sich möglicherweise durch die in der Studie gewählte Gruppierung erklären, welche zu unterschiedlichen Fallzahlen innerhalb der Gruppen führten. Beispielsweise lagen bei einem untersuchten Zeitraum von über 30 Jahren 49,6% aller aufgezeichneten Ereignisse im Zeitraum der ersten 5 Jahre nach Lebertransplantation. Der nicht-nachweisbare Zusammenhang zwischen dem Outcome und der Dauer der Immunsuppressionseinnahme legt nahe, dass auch eine Langzeittherapie mit den üblichen Immunsuppressiva keine negativen Auswirkungen auf den postoperativen Verlauf der Patienten nach einem orthopädischen Eingriff hat.

Die Repräsentativität dieser Aussage ist jedoch dadurch limitiert, dass sich diese Darstellung auf die Gesamtheit aller orthopädischen/unfallchirurgischen Ereignisse bezieht, wodurch Patienten mit multiplen Ereignissen mehrfach in die Wertung eingingen. Auch die angesprochenen Differenzen in den absoluten Häufigkeiten in den einzelnen Gruppen stellen eine Limitation dar.

4.2.3.2 Postoperative Komplikationsrate in Abhängigkeit des Skeletteils

Bei der Untersuchung des Einflusses des Skeletteils auf das Outcome zeigten sich die meisten komplikationsfreien Verläufe (>90%) bei Ereignissen an der oberen Extremität. Ähnlich gute Verläufe wurden bei Ereignissen beobachtet, welche die Wirbelsäule betrafen. Eingriffe am Femur führten prozentual gesehen am häufigsten zu Komplikationen. Grund hierfür könnten einerseits die größeren Eingriffe am Femur, beispielsweise Gelenkersatzoperationen, sein. Hierbei kommt es unter anderem zu größeren Blutverlusten und einhergehender Anämie (entsprechend dem

Komplikationsgrad 1), zu postoperativ längerer Liegedauer, Mobilisationsproblemen und erhöhtem chirurgischem Revisionsbedarf. Andererseits wirkt sich die unumgängliche Bettlägerigkeit in diesen Fällen zusätzlich negativ auf den postoperativen Verlauf aus. Eine statistische Signifikanz konnte in diesem Zusammenhang jedoch nicht nachgewiesen werden. Im Vergleich dazu untersuchten Mei et al. in ihrem Review den Langzeitverlauf bei gesunden, nicht-transplantierten Patienten nach Hüftgelenkersatzoperationen. Es wurden 32 Studien mit insgesamt 2434 Patienten unter 55 Jahren eingeschlossen. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass Gelenkersatzoperationen an der Hüfte zu vielversprechenden Ergebnissen und zufriedenstellendem Langzeit-Outcomes führen (43).

4.2.3.3 Postoperative Komplikationsrate in Abhängigkeit der Versorgungsart

Es lässt sich anhand der prozentualen Häufigkeiten nur ein geringfügiger Unterschied im postoperativen Verlauf zwischen elektiven Eingriffen und Notfalleingriffen feststellen. Bei elektiven Eingriffen zeigten sich tendenziell häufiger komplikationsfreie Verläufe, eine statistische Signifikanz konnte nicht nachgewiesen werden. Durch die Planbarkeit bei elektiven Eingriffen, dürften sich unter anderem die strukturiertere Vorbereitungsphase und bessere interdisziplinäre Absprachen positiv auf den Heilungsverlauf auswirken.

4.2.3.4 Postoperative Komplikationsrate in Abhängigkeit der Lebergrunderkrankung

Bei Betrachtung der postoperativen Komplikationsrate aller orthopädischen bzw. unfallchirurgischen Ereignisse (n=252) in Abhängigkeit der Tx-Grunddiagnose zeigte sich ein tendenziell, statistisch jedoch nicht signifikanter, besserer Verlauf je akuter die ursprünglich zur Transplantation führende Diagnose war. Die häufigsten komplikationsfreien Verläufe (>90%) wurden bei Patienten beobachtet, die aufgrund eines akuten Leberversagens transplantiert wurden. Eine mögliche Begründung hierfür könnte sein, dass diese Patienten aufgrund der Dringlichkeit zur Transplantation häufig von einer kürzeren hepatologischen Krankengeschichte profitieren konnten und zusätzlich weniger Therapien und damit verbundenen Nebenwirkungen ausgesetzt waren. Chronische Lebererkrankungen münden unbehandelt in einigen Fällen in einer Leberzirrhose, welche einerseits durch den Ausfall der Synthese- und Stoffwechselfunktion der Leber, andererseits durch die Kumulation toxischer

Stoffwechselprodukte gekennzeichnet ist. Komplikationen wie Blutungsneigung, hepatische Enzephalopathien, Aszites, portale Hypertension und Osteoporose sind die Folgen.

4.2.3.5 Postoperative Komplikationsrate im Zusammenhang mit Osteoporose

Die postoperative Komplikationsrate zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Gruppen mit und ohne gesicherter Osteoporose bzw. Osteopenie. Bei isolierter Betrachtung von Fällen, bei denen eine Osteoporose diagnostiziert wurde, zeigten sich prozentual geringfügig häufiger komplikationsfreie Verläufe unter Osteoporosetherapie. Diese Beobachtung zeigte jedoch keine statistische Signifikanz. Die Untersuchung von Fällen, in denen keine Osteoporose nachgewiesen wurde, zeigte keinen Unterschied im postoperativen Verlauf in Abhängigkeit einer Osteoporoseprophylaxe. Bei Betrachtung der Gesamtheit aller Ereignisse konnte ebenfalls kein Zusammenhang zwischen dem Heilungsverlauf und der Einnahme von osteoprotektiven Medikamenten nachgewiesen werden.

Zu den häufig in der Therapie und Prävention der Osteoporose eingesetzten Bisphosphonaten besteht, trotz vieler getätigter Studien, keine Einigkeit bezüglich ihrer Auswirkung (44). Sie stehen, aufgrund ihrer starken inhibitorischen Wirkung auf das Knochenremodelling, unter dem Verdacht, die Frakturheilung zu stören. In Beobachtungsstudien zeigte sich eine verzögerte Vereinigung des Frakturspaltes bei gleichzeitiger Einnahme von Bisphosphonaten. Aufgrund dieser Ungewissheit und des Evidenzmangels über die Effekte auf die Frakturheilung herrscht bei vielen Behandlern Uneinigkeit darüber, wann eine sichere Bisphosphonateinnahme wieder vereinbar wäre. Dies ist insofern von Bedeutung, da eine kontinuierliche Einnahme beispielsweise das Risiko für eine Folgefraktur deutlich reduzieren könnte (45). In der Übersichtsarbeit von Molvik et al. aus dem Jahr 2015 wurde sämtliche bis dahin veröffentlichte Literatur und Studien, welche sich mit dem Einfluss von Bisphosphonaten auf die Frakturheilung bei Menschen befassten, untersucht und zusammengefasst. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass Bisphosphonate die Knochenheilung bei distalen Radiusfrakturen verzögern, während sie keinerlei Einfluss auf Femurfrakturen zu zeigen scheinen (46). In der randomisierten klinischen Multi-Center-Studie von Duckworth et al. aus dem Jahr 2019 wurden 421 nicht-transplantierte Patienten mit Radiusfrakturen eingeschlossen und doppelt verblindet. Die erste Gruppe erhielt innerhalb von 14 Tagen nach der Fraktur 70mg Alendronat, die zweite Gruppe erhielt ein Placebo. Nach vier Wochen wurde die

Frakturheilung radiologisch überprüft, wobei kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen festgestellt werden konnte. Im Gegensatz zum systematischen Review von Molvik et al., kamen Duckworth et al. zu dem Schluss, dass, bei gegebener klinischer Indikation, eine frühzeitige Gabe von Bisphosphonaten weder einen negativen Einfluss auf die Frakturheilung noch dem klinischen Outcome haben (45). In einer Metaanalyse von Liu et al. aus dem Jahr 2018, wurden Studien, die den Einfluss von Bisphosphonaten bei lumbalen Frakturen untersuchen, zusammengefasst. Die Autoren schlussfolgerten dabei, dass Bisphosphonate einen positiven Einfluss auf die intervertebrale Fusion ausüben, während sie gleichzeitig protektive Effekte auf vertebrale Kompressionsfrakturen sowie postoperative Komplikationen, wie Schraubenlockerung und Käfigabsenkung, zeigen (47).

Kasturi et al. untersuchten in einer Metaanalyse den Einfluss von Bisphosphonaten auf die Knochendichte bei Patienten nach Lebertransplantation. An der Lendenwirbelsäule konnten die Knochendichtewerte von 364 Patienten ausgewertet werden. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte sich bei Patienten, welche im Anschluss ihrer Transplantation eine Bisphosphonattherapie erhielten, eine Verbesserung ihrer Knochendichtewerte um $0,03\text{g/cm}^2$ 12 Monate nach der Transplantation. Knochendichtewerte für das Femur konnten bei 268 Patienten ausgewertet werden. Hier zeigte eine 12-monatige Bisphosphonateinnahme nach der Transplantation keinen signifikanten Anstieg. Keiner der eingeschlossenen Studien zeigte relevante Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Bisphosphonateinnahme. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine Therapie mit Bisphosphonaten im ersten Jahr nach der Transplantation dem Knochenverlust entgegenwirkt und die Knochendichte an der Lendenwirbelsäule verbessert (48).

In experimentellen Studien wurden im Rahmen osteoporotischer Erkrankungen zelluläre Veränderungen beobachtet, die mit einer verminderten Proliferationskapazität und reduzierten osteogenen Differenzierung einhergehen. Darüber hinaus wurde bei der senilen Osteoporose festgestellt, dass mesenchymale Stammzellen eher dazu neigen sich in Fettgewebe zu differenzieren, was wiederum zu einer Verringerung der Osteogenese führt (49).

Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen die Annahme, dass die Einnahme von Bisphosphonaten bei orthopädischen/unfallchirurgischen Eingriffen unbedenklich ist. Eine erhöhte Komplikationsrate konnte in diesem Zusammenhang nicht festgestellt werden. Vielmehr konnten bei Patienten mit gesicherter Osteoporose häufiger komplikationsfreie postoperative Verläufe beobachtet werden. Die in vergangenen

experimentellen Studien beobachteten schlechteren Heilungsverläufe bei Osteoporose konnten hier nicht nachvollzogen werden. Die Ergebnisse dieser Arbeit geben jedoch keine Auskunft darüber, wie viele orthopädische/unfallchirurgische Eingriffe präventiv verhindert werden konnten. Patienten mit Radius-, Femur- und Wirbelkörperfrakturen waren Teil des Patientenkollektivs, wurden in diesem Zusammenhang jedoch nicht selektiv untersucht. Bezüglich der in der Studie von Molvik et al. gezeigten verzögerten Heilung von Radiusfrakturen, wäre möglicherweise eine isoliertere Untersuchung hiervon betroffener Patienten notwendig, um die Aussage zu belegen.

4.2.4 Einflussfaktoren auf die Anzahl der Ereignisse

Es wurden Berechnungen zu möglichen Einflussfaktoren auf die Anzahl der Ereignisse durchgeführt.

Bei separater Betrachtung der **Geschlechter** konnte im Hinblick auf die Frakturhäufigkeit im Beobachtungszeitraum kein Unterschied zwischen Männern und Frauen festgestellt werden.

Nach aktueller Studienlage zeigten allerdings insbesondere postmenopausale Frauen eine höhere Prävalenz für Osteoporose und damit einhergehende Frakturen im Vergleich zu gleichaltrigen Männern. So wird das Lebenszeitrisko für eine Fraktur bei einer 60-jährigen Frau auf 44% geschätzt, während es bei Männern gleichen Alters nur 25% beträgt. Diese Unterschiede wurden vor allem in der weißen Bevölkerung beobachtet und können je nach Region viel niedriger ausfallen. In einigen Teilen Asiens zeigte sich teilweise gar kein Unterschied zwischen den Geschlechtern. Trotz der höheren Frakturinzidenz bei Frauen, tendieren ältere Männer zu schlechteren Outcomes und mehr Komplikationen nach der Therapie (50). In einer Metaanalyse wurden anhand von 24 Studien mit insgesamt 578.436 Frauen und 154.276 Männern die Mortalität beider Geschlechter nach Hüftfrakturen verglichen. Es konnte festgestellt werden, dass 80-jährige Männer mit 18% eine mehr als doppelt so hohe Mortalität im Vergleich zu gleichaltrigen Frauen (8%) haben (51).

Dieser Trend konnte zwar in dieser Arbeit beobachtet, jedoch nicht statistisch bestätigt werden.

Bei der Untersuchung der **Immunsuppression** als Einflussfaktor auf die Anzahl der orthopädisch-unfallchirurgischen Ereignisse, zeigten sich statistisch keine signifikanten Zusammenhänge. Bei der Gegenüberstellung zeigten sich im Vergleich zum restlichen

Kollektiv prozentual häufiger multiple Ereignisse bei Patienten, welche mit einem Calcineurininhibitor immunsupprimiert sind. Bei separater Betrachtung beider CNIs, zeigten sich häufiger multiple Ereignisse bei jenen Patienten, die mit Tacrolimus immunsupprimiert waren. Dies könnte möglicherweise an der schwierigeren Dosierung sowie relativ hohen Neurotoxizität liegen, weshalb eine Sturzhäufigkeit unter Tacrolimustherapie theoretisch höher sein kann als bei CyA. Die Zahl der Patienten ist für die Beantwortung der Frage jedoch zu gering, weshalb die Aussagekraft diesbezüglich eingeschränkt ist.

Glukokortikoide kommen in den meisten Immunsuppressionsregimen nach Transplantation zum Einsatz und zeigten in vergangenen Studien einen erhöhten Knochenverlust sowie ein gesteigertes Frakturrisiko. Insbesondere die hochdosierte Glukokortikoidtherapie in den ersten 6 bis 12 Monaten nach der Transplantation wird mit wesentlichen Knochenverlust in Verbindung gebracht (52). Der Mechanismus ist dabei multifaktoriell. Eine Langzeittherapie mit Glukokortikoiden ist mit verminderter Knochenneubildung, erhöhter Knochenresorption sowie Osteonekrose assoziiert. Dies geschieht einerseits durch direkte und indirekte Effekte auf die Osteoklasten, Osteoblasten und Osteozyten. Andererseits üben weitere, indirekte Mechanismen, wie verminderte intestinale Calciumabsorption, erhöhte renale Calciumausscheidung und längere postoperative Immobilität, einen Einfluss aus (53). Die in der Lebertransplantationsambulanz des Virchow Klinikums behandelten Patienten erhalten vergleichsweise niedrige Glukokortikoiddosierungen, wobei bei den meisten Patienten das Cortison innerhalb von 8 Wochen ausgeschlichen wird. Bei Patienten mit einer autoimmunen Grunderkrankung kann eine langfristige Gabe von Cortison, im Sinne einer Rezidivprophylaxe, Vorteile für die Transplantatfunktion bringen. Hierbei nimmt man die Auswirkung des Steroids auf den Knochenstoffwechsel in Kauf.

Calcineurininhibitoren stehen im Verdacht, Osteoporose zu fördern. Allerdings sind die genauen Mechanismen von CNIs auf den menschlichen Knochenmetabolismus bis dato noch nicht vollständig geklärt und die aktuelle Studienlage ist teils widersprüchlich (53). In Tierexperimenten zeigte die Gabe von CyA eine gesteigerte Knochenresorption sowie Abnahme der Knochenmasse. Während einige Studien diesen Effekt ebenso an Menschen beobachteten, konnten andere Studien an nierentransplantierten Patienten dies nicht bestätigen. Zu beachten ist hierbei jedoch, dass der isolierte Effekt von CyA auf den Knochenstoffwechsel transplantierten Patienten, einerseits aufgrund der meist gleichzeitigen Einnahme von Glukokortikoiden, andererseits dem Vorhandensein anderer

Komorbiditäten, nur schwer auszumachen ist (53). Tacrolimus zeigte in Tierexperimenten ebenfalls einen erhöhten Knochenverlust. Sowohl leber- als auch herztransplantierte Patienten wiesen einen Abfall der Knochenmasse bei tacrolimusbasierter Immunsuppression auf. Allerdings konnte an lebertransplantierten Patienten, die mit Tacrolimus immunsupprimiert sind, im Vergleich zu CyA-basierter Immunsuppression, ein besserer Langzeiteffekt auf die Knochendichtewerte am Femur beobachtet werden. Dies hängt möglicherweise mit den niedrigeren Glukokortikoiddosen unter Tacrolimustherapie zusammen (52). In einer Studie von Luo et al. an 72 nierentransplantierten Patienten wurden wiederum höhere Tacrolimus-Blutspiegel mit höherem Risiko für Knochenverlust in Verbindung gebracht (54).

Sirolimus erwies sich über die Inhibition der Osteoklastendifferenzierung, insbesondere im Vergleich mit CNIs, als knochenschonendes Immunsuppressivum. Ebenso zeigte **Everolimus**, sowohl im Tiermodell als auch an Menschen, knochenprotektive Effekte (52).

Mycophenolat Mofetil zeigte in vergangenen Studien keinen schädlichen Effekt auf den Knochenstoffwechsel (52). Die aktuelle Studienlage zu dieser Thematik ist allerdings sehr eingeschränkt.

Die Ergebnisse dieser Arbeit spiegeln die teils widersprüchliche Datenlage wider. Das erhöhte Frakturrisiko unter Glukokortikoidtherapie konnte hier nicht bestätigt werden, was möglicherweise auf die erwähnten niedrigeren Dosierungen (5-10mg/Tag) bei der Behandlung des Patientenkollektivs zurückzuführen ist. Dahingegen wurde die Einnahme von CNIs mit mehr Ereignissen in Verbindung gebracht. Die knochenprotektiven Effekte von Sirolimus und Everolimus sowie die knochenneutrale Wirkung von MMF konnten ebenso nicht beobachtet werden. Da bei einem Großteil der Patienten die Immunsuppression aus mehr als einem Wirkstoff besteht, ist die isolierte Betrachtung nur einzelner Immunsuppressiva lediglich eingeschränkt aussagekräftig. Zudem wurde in diesen Berechnungen der zeitliche Abstand von der Transplantation, und damit die Dauer der Immunsuppressionseinnahme, vernachlässigt, welcher ebenfalls einen Einfluss auf die Ergebnisse ausübt. Weitere Biasmöglichkeiten sind mögliche individuelle Dosisanpassungen der Immunsuppression je nach gewünschtem Wirkstoffspiegel im Blut und der mögliche Wechsel der Therapieregime. Prospektive Studien, eventuell unter Immunsuppressionsmonotherapie, würden möglicherweise verlässlichere Auskünfte geben.

In nahezu der Hälfte der Fälle wurde eine Einnahme von PPIs aufgezeichnet. Bei Patienten unter PPI-Therapie konnten prozentual häufiger 3 oder mehr Ereignisse im Vergleich zu Patienten ohne PPI-Therapie (12,0% vs. 16,0%) beobachtet werden. Weiterhin zeigten Patienten unter PPI-Einnahme geringere Knochendichtewerte über der Lendenwirbelsäule im Vergleich zur Kontrollgruppe. Signifikant waren diese Zusammenhänge jedoch nicht. Die langfristige Einnahme von PPIs ist mit einem erhöhten Risiko für osteoporosebezogene Frakturen assoziiert. Die Ursachen dafür sind bis dato nicht vollständig geklärt und höchstwahrscheinlich multifaktoriell. Diskutiert werden u.a. eine verminderte intestinale Calcium- und Vitamin B12-Absorption aufgrund von Säuremangel, eine Abnahme der Knochendichte und ein erhöhtes Frakturrisiko. Die Kombination von PPIs mit Bisphosphonaten reduziert zusätzlich die frakturhemmende Wirkung dieser, wodurch das Frakturrisiko wiederum steigt. Ähnliches gilt für eine Kombination von PPIs mit Teriparatid (55). In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2018 wurde anhand von 33 Studien mit über 2,7 Mio. beteiligten Patienten der osteoporosefördernde Effekt von PPIs untersucht. Schlussendlich konnte das erhöhte Fraktur- und Osteoporoserisiko bestätigt werden. Ein signifikanter Einfluss auf die Knochendichtewerte konnte allerdings nicht nachgewiesen werden (56). Die Beobachtungen in dieser Arbeit bestätigten dies nur geringfügig. Die Gründe hierfür könnten jedoch im Bias retrospektiver Studien liegen.

Eine L-Thyroxin-Einnahme wurde in 18 Fällen verzeichnet. Bei Betrachtung der Knochendichtemessungen konnten über allen drei Messlokalitäten geringere Knochendichtewerte bei Patienten unter L-Thyroxin-Therapie beobachtet werden. In vergangenen Studien zeigte sich insbesondere bei Übertherapie bzw. Überdosierung von Schilddrüsenhormonen eine erhöhte Knochenresorption und damit einhergehend verminderte Knochendichtewerte sowie osteoporotische Frakturen (57).

In 5 Fällen bestand eine Dauertherapie mit Vitamin-K-Antagonisten. Dabei zeigten diese, im Vergleich zum restlichen Patientenkollektiv, geringfügig höhere Knochendichtewerte. Obwohl bekannt ist, dass Vitamin-K-Antagonisten stark in den Knochenstoffwechsel eingreifen, zeigt die aktuelle Studienlage konträre Befunde bei der Frage nach dem Einfluss dieser auf das Osteoporose- und Frakturrisiko. Dennoch wird davon ausgegangen, dass eine Langzeiteinnahme von Vitamin-K-Antagonisten mit reduzierter Knochendichte und erhöhtem Frakturrisiko assoziiert ist (58). Auch die Beobachtungen in dieser Arbeit entsprachen nicht den ursprünglichen Erwartungen und reflektieren im Grunde die widersprüchliche Studienlage.

In 1/3 der Fälle wurde eine Osteoporoseprophylaxe zum Zeitpunkt des Ereignisses durchgeführt. In Bezug auf die Anzahl beobachteter orthopädisch-unfallchirurgischer Eingriffe konnte kein Zusammenhang festgestellt werden. Aufgrund des erhöhten Osteoporoserisikos, insbesondere in den ersten Monaten post-Tx, wird eine präventive Therapie mit Bisphosphonaten und/oder Vitamin D empfohlen (53). Aktuelle Studien und Metaanalysen zufolge, zeigt eine prophylaktische Therapie mit Bisphosphonaten, Calcitriol sowie Calcium, eine relevante Reduktion von Knochenverlust und Frakturrisiko (52). Die Befunde in dieser Arbeit konnten diesen Effekt jedoch nicht bestätigen. Dies könnte jedoch auf den Bias des retrospektiven Ansatzes dieser Arbeit zurückzuführen sein. Insbesondere die Möglichkeit, gängige Bisphosphonate, Vitamin D und Calcium rezeptfrei zu erhalten, macht eine Einnahme dieser Medikamente ohne weitere Absprache mit der Transplantationsambulanz wahrscheinlicher. Des Weiteren ist davon auszugehen, dass subklinisch verlaufende oder konservativ behandelte Frakturen nicht vollständig der Transplantationsambulanz gemeldet und damit in den Patientenakten vermerkt werden können. Eine prospektive Studie könnte in diesem Fall Aufschluss geben.

Schließlich beruhen all diese Berechnungen, welche die Anzahl orthopädisch-unfallchirurgischer Ereignisse pro Patient in Relation mit möglichen Einflussfaktoren setzen, auf Daten von Patienten, bei denen mindestens ein Ereignis beobachtet wurde. Dementsprechend beginnt die Skala bei 1 und gibt keinerlei Aussagekraft darüber, bei wie vielen Patienten keinerlei orthopädisch-unfallchirurgischen Vorfälle auftraten. Ausblickend wären größere, prospektive Studien wünschenswert, um diese Fragen aussagekräftiger zu beantworten. Ebenso könnten retrospektive Studien an Patienten mit vergleichbareren Beobachtungszeiträumen signifikante Ergebnisse liefern.

4.2.5 Lebensqualität

Ein möglichst komplikationsarmer Verlauf wird bei jeder Behandlung angestrebt. Das übergeordnete Ziel jeder therapeutischen Maßnahme ist es jedoch, Leben zu verlängern und/oder die Lebensqualität zu verbessern. Daher wurde im Zuge dieser Arbeit ebenfalls die Lebensqualität der Patienten untersucht. Es konnten die Daten von 104 Patienten des Patientenkollektivs ausgewertet werden. Zur Beurteilung der Lebensqualität dieser Patienten erfolgte eine telefonische Befragung unter Nutzung des SF-8-Fragebogens. Bei diesem handelt es sich um die Kurzform des SF-36, welcher seit 1993 bei Patienten

nach Lebertransplantation angewendet wird und seither die am meisten verbreitete Messmethode zur Untersuchung der Lebensqualität nach Lebertransplantation darstellt (59). Auch in anderen chirurgischen Bereichen stellt der SF-8 eine zuverlässige Möglichkeit dar, die postoperative Lebensqualität zu beurteilen (60).

Bei den insgesamt 104 befragten Patienten zeigte sich zum Großteil eine hohe empfundene gesundheitsbezogene Lebensqualität. 74,0% der Patienten bewerteten ihren aktuellen Gesundheitszustand als gut, sehr gut oder ausgezeichnet. Statistische Berechnungen gaben dabei keinen Hinweis auf signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern in der empfundenen Lebensqualität. Allerdings zeigten dahingegen Berechnungen signifikante Korrelationen zwischen dem Patientenalter und der empfundenen allgemeinen Gesundheitswahrnehmung, körperlichen Funktion und Rollenfunktion, Schmerzwahrnehmung, Vitalität sowie der emotionalen Rollenfunktion. So berichteten ältere Patienten von einer niedrigeren Zufriedenheit in diesen Bereichen. Ebenso zeigte die Einnahme von MMF und Prednisolon schlechtere Ergebnisse im psychischen Wohlbefinden. Ein höheres psychisches Wohlbefinden dahingegen wurde unter CNI-Monotherapie beobachtet. Bei der Frage nach einem Zusammenhang zwischen der Dauer der Immunsuppressionseinnahme und der empfundenen Lebensqualität zeigte sich in keiner der 8 Domänen ein signifikantes Ergebnis.

In der bundesweiten Gesundheitsumfrage von 2003 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität der deutschen Bevölkerung anhand von 8318 Telefoninterviews unter Nutzung des SF-8 untersucht. Die Ergebnisse sind dabei repräsentativ für die 18-jährige und ältere Bevölkerung in Deutschland. Eindrücklich war die Abnahme der empfundenen Lebensqualität in allen körperlichen Dimensionen und in der Vitalitätsskala mit steigendem Alter. Dahingegen nahm die Lebensqualität im Hinblick auf das psychische Wohlbefinden im Alter zu. Männer berichten in allen Dimensionen von einer durchweg besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu Frauen (61).

In einer Metaanalyse zeigte sich bei Longitudinalstudien an Patienten nach LTx eine statistisch signifikante Verbesserung ihrer Lebensqualität in den Domänen allgemeine Gesundheitswahrnehmung, soziale Rollenfunktion, körperliche Funktion und mentales Wohlbefinden. Hinsichtlich der Geschlechterunterschiede liefert die Literatur unterschiedliche Ergebnisse. Während einige Studien keine Unterschiede in der empfundenen Lebensqualität zwischen Männern und Frauen nach LTx ausfindig machen konnten, deuteten andere Studienergebnisse auf eine höhere postoperative Zufriedenheit bei männlichen Patienten hin. Bei Gegenüberstellung der Ergebnisse der

lebertransplantierten Patienten mit denen der Normalbevölkerung konnte jedoch eine deutliche Diskrepanz nachgewiesen werden. Patienten nach LTx zeigten insbesondere in den Domänen körperliche Funktion und Rollenfunktion, Vitalität, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, emotionale und soziale Rollenfunktion deutlich schlechtere Ergebnisse. Zusammenfassend kamen die Autoren zu dem Schluss, dass die zuvor berichteten positiven Umfrageergebnisse bei LTx-Patienten möglicherweise überbewertet wurden (62).

Das systematische Review von Yang et al. fasste die Ergebnisse von Studien, die die gesundheitsbezogene Langzeit-Lebensqualität von Patienten nach LTx untersuchten, zusammen. Dabei wurden ausschließlich Studien beachtet, bei denen die eingeschlossenen Patienten mindestens seit 5 Jahren lebertransplantiert sind. Insgesamt zeigte die LTx eine deutliche Verbesserung der körperlichen Funktion sowie empfundenen Langzeitlebensqualität verglichen zum präoperativen Zustand (63).

Im Bezug auf orthopädische Ereignisse konnten Lee et al. bei Patienten nach Knie-TEP eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität in allen o.g. 8 Domänen nachweisen (64). Ebenso berichteten Mariconda et al. in ihrer Studie mit 250 Patienten nach Hüft-TEP von einer deutlich höheren Langzeit-Lebensqualität und Zufriedenheit im Vergleich zu deren präoperativen Status (65). Die Vergleichbarkeit dieser beiden Studien zu dieser Arbeit ist jedoch deutlich eingeschränkt, da die in dieser Arbeit untersuchten orthopädischen/unfallchirurgischen Ereignisse eine Vielzahl weiterer Diagnosen einschlossen.

Die oben erwähnten Studien basieren überwiegend auf dem normierten Fragebogen SF-36, der eine ausführlichere Version des SF-8 darstellt. Hierdurch ist eine gute Vergleichbarkeit mit dem in dieser Arbeit genutzten SF-8 gegeben. Die Ergebnisse der aufgeführten Studien zu LTx-Patienten sowie zu orthopädischen Patienten untermauern die in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse zur Lebensqualität von lebertransplantierten Patienten nach orthopädischen/unfallchirurgischen Eingriffen. Die Patienten berichteten von einer relativ hohen postoperativen Zufriedenheit zum Zeitpunkt des telefonischen Interviews. Auch hier ließ sich eine abnehmende Zufriedenheit im Alter nachweisen. Im Unterschied zur bundesweiten Gesundheitsumfrage der Normalbevölkerung konnten keine Geschlechterunterschiede festgestellt werden.

Als methodische Limitation ist an dieser Stelle jedoch zu erwähnen, dass der SF-8 nicht spezifisch für lebertransplantierte Patienten entwickelt wurde. Daher bietet er nur eine begrenzte Verlässlichkeit bezüglich seiner Aussagekraft. Spezifischere Symptome sowie

die Zufriedenheit mit der Immunsuppression sind Aspekte, welche die Lebensqualität transplantierten Patienten in einem großen Maße beeinflussen, jedoch nicht abgefragt werden. Darüber hinaus ist der SF-8 bzw. SF-36 ebenso nicht spezifisch für orthopädische oder unfallchirurgische Ereignisse verfasst worden. Für genauere Einschätzungen der postoperativen Zufriedenheit dieser Patientengruppen wären spezifischere Messinstrumente, wie beispielsweise der OsteoArthritis Knee and Hip Quality of Life (OAKHQOL) oder der Knee Quality of Life-26, mit größerem Fokus auf die jeweiligen Eingriffspunkte sinnvoll. Da in dieser Arbeit jedoch Patienten mit einer Doppelkombination von LTx und verschiedener orthopädischer und unfallchirurgischer Diagnosen untersucht wurden, stellte der SF-8 die praktikabelste Grundlage für das Interview dar. Als weitere Limitation anzumerken ist, dass in diesem Zusammenhang Berufsstand und soziale Schicht nicht erfasst wurden. Die in anderen Studien dargestellten signifikanten Korrelationen zwischen diesen Faktoren und der empfundenen Lebensqualität wurden in dieser Arbeit daher nicht nachvollzogen. Des Weiteren wurden lediglich Befragungen nach vollzogenem Eingriff durchgeführt. Eine Verlaufsbetrachtung durch den Vergleich von prä- und postoperativen Daten, oder ein Vergleich mit einer gematchten Kontrollgruppe, könnte in zukünftigen Studien detaillierte Aussagen generieren.

Abschließend sei angemerkt, dass jegliche interviewbasierten Studien zur Lebensqualität eine Befragung von schwerstkranken Patienten im Regelfall ausschließen. Dieser Selektionsbias führte möglicherweise zu verzerrten Studienresultaten. Zusätzlich wurden Befragungen häufig sehr früh nach der Transplantation durchgeführt, wodurch die Ergebnisse unter Umständen weiter verzerrt würden.

4.3 Fazit und Ausblick

Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss der Immunsuppression auf das postoperative Outcome nach orthopädischen bzw. unfallchirurgischen Eingriffen an lebertransplantierten Patienten zu erfassen und eine Empfehlung für die Praxis abzuleiten. Insbesondere sollte geklärt werden, ob eine präoperative Umstellung der Immunsuppression wirklich notwendig ist. Weitere mögliche Einflussfaktoren auf das Outcome sollten identifiziert und deren Relevanz untersucht werden. Weiterhin wurden Einflussfaktoren auf die Anzahl orthopädischer/unfallchirurgischer Ereignisse je Patient detektiert und auf eine mögliche Korrelation untersucht. Von besonderem Interesse war ebenfalls die empfundene Lebensqualität der Patienten.

Insgesamt zeigten sich bei dieser Studie relativ gute Verläufe nach orthopädischen/unfallchirurgischen Eingriffen. Bei Gegenüberstellung der Patientengruppen, die eine Monotherapie mit Calcineurininhibitoren erhielten mit dem restlichen Patientenkollektiv, zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang in deren postoperativer Komplikationsrate. Ebenso zeigte die Untersuchung einzelner Wirkstoffe keine signifikante Kausalität. Dementsprechend scheint der postoperative Verlauf bei lebertransplantierten Patienten nach orthopädischen bzw. unfallchirurgischen Eingriffen nicht maßgebend von der Art der eingenommenen Immunsuppression beeinflusst zu werden. Eine präoperative Umstellung der Immunsuppression zeigte ebenfalls keinen Unterschied im postoperativen Verlauf. Zusammenfassend wird anhand dieser Ergebnisse weder eine präoperative Umstellung noch ein Pausieren der Immunsuppression für sinnvoll erachtet. Vielmehr sollte das stabile immunsuppressive Regime fortgesetzt werden, da die Umstellung keinen Vorteil für den Patienten bedeutet, sondern ein Risiko für Sekundärkomplikationen darstellen kann.

Auch die statistischen Untersuchungen zur Anzahl der erfassten orthopädischen bzw. unfallchirurgischen Ereignisse je Patient wiesen keine Korrelation zwischen dem Therapieschema und dem Frakturrisiko der eingeschlossenen Patienten nach. Während ein erhöhtes Frakturrisiko durch Immunsuppression nicht ausgeschlossen wird, gibt es jedoch keinen Anlass zur Annahme, dass in diesem Zusammenhang bestimmte Wirkstoffe zu präferieren wären.

In Anbetracht weiterer Einflussfaktoren auf das Outcome korrelierten sowohl ein höheres Patientenalter als auch die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren signifikant mit

einem schlechteren postoperativen Verlauf. Daher sollte insbesondere eine langzeitige Einnahme von PPIs kritisch hinterfragt und bei fehlender Indikation vermieden werden.

Ausblickend wäre es sinnvoll, die in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse durch weitere Studien zu validieren und zu ergänzen. Zielführend wären hierzu größer angelegte, prospektive Studien, beispielsweise mit einer randomisierten Gegenüberstellung lebertransplantierter Patienten mit und ohne präoperativer Umstellung der Immunsuppression. Um zukünftig die postoperative Versorgung besser optimieren zu können, wäre es auch sinnvoll zu untersuchen, ob die perioperative Einnahme von PPIs tatsächlich mit schlechterem Outcome in Verbindung gebracht und ob das Konzept der maßgeschneiderten Immunsuppression weiterhin fortgesetzt werden kann.

5. Literaturverzeichnis

1. Berlin Charite Leber 2018.pdf [Internet]. [cited 2019 Nov 15]. Available from: <https://www.dso.de/BerichteTransplantationszentren/Berlin%20Charite%20Leber%202018.pdf>
2. DOT_2018_17_98_Indikationen_LeberTX.jpg (2802x1947) [Internet]. [cited 2019 Nov 16]. Available from: https://www.dso.de/DSO-Infografiken/DOT_2018_17_98_Indikationen_LeberTX.jpg
3. Ursachen für eine Lebertransplantation Vor der Transplantation Transplantation [Internet]. [cited 2020 May 20]. Available from: <https://lebertransplantation.eu/transplantation/vor-der-transplantation/ursachen-fuer-eine-lebertransplantation/>
4. Graziadei I, Zoller H, Fickert P, Schneeberger S, Finkenstedt A, Peck-Radosavljevic M, Müller H, Kohl C, Sperner-Unterweger B, Eschertzhuber S, Hofer H, Öfner D, Tilg H, Vogel W, Trauner M, Berlakovich G. Indications for liver transplantation in adults. *Wien Klin Wochenschr.* 2016;128(19):679–90.
5. Calculator: MELD-Score für Lebererkrankung im Endstadium (NICHT geeignet für Patienten im Alter unter 12 Jahren) [Internet]. MSD Manual Profi-Ausgabe. [cited 2020 Apr 3]. Available from: https://www.msmanuals.com/de/profi/multimedia/clinical-calculator/clinicalcalculator_de_v13949776_de
6. Sauer IM, Bechstein WO, Neuhaus P. Liver transplantation. In: *Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented* [Internet]. 2001 [cited 2019 Nov 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6890/>
7. Farkas S, Hackl C, Schlitt HJ. Overview of the indications and contraindications for liver transplantation. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014 May 1;4(5):a015602.
8. Moini M, Schilsky ML, Tichy EM. Review on immunosuppression in liver transplantation. *World J Hepatol.* 2015 Jun 8;7(10):1355–68.
9. Alice Tung Wan Song VIA-S, Albuquerque EA. Liver transplantation: Fifty years of experience. *World Journal of Gastroenterology.* 2014 May 14;20(18):5363–74.
10. Issa DH, Alkhouri N. Long-term management of liver transplant recipients: A review for the internist. *Cleve Clin J Med.* 2015 Jun 1;82(6):361.
11. Schmeding M, Kiessling A, Neuhaus R, Heidenhain C, Bahra M, Neuhaus P, Neumann UP. Mycophenolate Mofetil Monotherapy in Liver Transplantation: 5-Year

- Follow-Up of a Prospective Randomized Trial. Transplantation. 2011 Oct;92(8):923.
12. Schrem H, Barg-Hock H, Strassburg CP, Schwarz A, Klempnauer J. Nachsorge bei Organtransplantierten. Dtsch Arztebl International. 2009 Feb 27;106(9):148–55.
 13. Osteoporose - Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises und des Bewegungsapparats [Internet]. MSD Manual Profi-Ausgabe. [cited 2020 Jul 24]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/de-de/profi/erkrankungen-des-rheumatischen-formenkreises-und-des-bewegungsapparats/osteoporose/osteoporose>
 14. Pietschmann P, Peterlik M. Pathophysiologie und Therapie der Osteoporose. Der Radiologe. 1999 Mar 23;39:228–34.
 15. About osteoporosis [Internet]. [cited 2020 Jul 23]. Available from: <https://courses.washington.edu/bonephys/opop/opop.html>
 16. Overview of Fractures - Injuries; Poisoning [Internet]. MSD Manual Professional Edition. [cited 2020 Jul 23]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/professional/injuries-poisoning/fractures/overview-of-fractures>
 17. Butt Z, Parikh ND, Skaro A, Ladner D, Cella D. Quality of life, Risk Assessment, and Safety Research in Liver Transplantation: New Frontiers in Health Services and Outcomes Research. Curr Opin Organ Transplant. 2012 Jun;17(3):241–7.
 18. Onghena L, Develtere W, Poppe C, Geerts A, Troisi R, Vanlander A, Berrevoet F, Rogiers X, Van Vlierberghe H, Verhelst X. Quality of life after liver transplantation: State of the art. World J Hepatol. 2016 Jun 28;8(18):749–56.
 19. Lan G, Xie X, Peng L, Liu L, Song L, Dai H. Current Status of Research on Osteoporosis after Solid Organ Transplantation: Pathogenesis and Management. Rezzani R, editor. BioMed Research International. 2015 Nov 15;2015:413169.
 20. Guichelaar MMJ, Kendall R, Malinchoc M, Hay JE. Bone mineral density before and after OLT: Long-term follow-up and predictive factors. Liver Transpl. 2006 Sep;12(9):1390–402.
 21. Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. Hepatology. 2007 Oct 1;46(4):1271–8.
 22. Ito T, Jensen RT. Association of Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy with Bone Fractures and effects on Absorption of Calcium, Vitamin B12, Iron, and Magnesium. Curr Gastroenterol Rep. 2010 Dec;12(6):448–57.
 23. Bootun R. Effects of immunosuppressive therapy on wound healing.

International Wound Journal. 2013;10(1):98–104.

24. Willems MC, Hendriks T, Lomme RM, de Man BM, van der Vliet JA. The Effect of Mycophenolate Mofetil on Early Wound Healing in a Rodent Model. *Transplant Direct* [Internet]. 2016 May 20 [cited 2019 Nov 25];2(6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4946522/>
25. Valente JF, Hricik D, Weigel K, Seaman D, Knauss T, Siegel CT, Bodziak K, Schulak JA. Comparison of Sirolimus vs. Mycophenolate Mofetil on Surgical Complications and Wound Healing in Adult Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2003;3(9):1128–34.
26. Horn D, Klaas C, Raschke M, Stange R. Immunsuppressive Therapie und Knochenheilung. *Unfallchirurg*. 2019 Jul 1;122(7):518–25.
27. Wagner J, Lubert V, Lock JF, Dietz UA, Lichthardt S, Matthes N, Krajcinovic K, Germer C -T., Knop S, Wiegering A. Perioperativer Umgang mit immunsuppressiver Therapie. *Chirurg*. 2018 Feb 1;89(2):116–21.
28. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004 Aug;240(2):205–13.
29. Osteodensitometrie (Knochendichtemessung) [Internet]. [cited 2020 Mar 29]. Available from: <https://www.osd-ev.org/osteoporose/knochendichtemessung/osteodensitometrie/>
30. Knochendichtemessung bei Osteoporose [Internet]. [cited 2020 Mar 29]. Available from: <https://www.osd-ev.org/osteoporose/knochendichtemessung/>
31. Garratt AM, Ruta DA, Abdalla MI, Buckingham JK, Russell IT. The SF36 health survey questionnaire: an outcome measure suitable for routine use within the NHS? *BMJ*. 1993 May 29;306(6890):1440–4.
32. SF-8 Health Survey [Internet]. [cited 2020 Feb 1]. Available from: <https://www.optum.com/solutions/life-sciences/answer-research/patient-insights/sf-health-surveys/sf-8-health-survey.html>
33. Pearson Chi-Quadrat-Test (Kontingenzanalyse) [Internet]. Universität Zürich; [cited 2020 Mar 28]. Available from: https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/zusammenhaenge/pearsonzush.html
34. Rangkorrelation nach Spearman [Internet]. Universität Zürich; [cited 2020 Mar 28]. Available from:

https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/zusammenhaenge/rangkorrelation.html

35. Mann-Whitney-U-Test [Internet]. Universität Zürich; [cited 2020 Mar 28]. Available from: https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/unterschiede/zentral/manann.html
36. Durand F, Levitsky J, Cauchy F, Gilgenkrantz H, Soubrane O, Francoz C. Age and liver transplantation. *Journal of Hepatology*. 2019 Apr 1;70(4):745–58.
37. Wengler A, Nimptsch U, Mansky T. Hip and Knee Replacement in Germany and the USA. *Dtsch Arztebl Int*. 2014 Jun;111(23–24):407–16.
38. Weber A. Schenkelhalsfraktur des Erwachsenen. :63.
39. Aminata I, Lee S-H, Chang J-S, Lee C-S, Chun J-M, Park J-W, Pawaskar A, Jeon I-H. Perioperative Morbidity and Mortality of Total Hip Replacement in Liver Transplant Recipients: A 7-Year Single-Center Experience. *Transplantation*. 2012 Dec;94(11):1154.
40. Levitsky J, Te HS, Cohen SM. The safety and outcome of joint replacement surgery in liver transplant recipients. *Liver Transplantation*. 2003 Apr 1;9(4):373–6.
41. Clark D, Nakamura M, Miclau T, Marcucio R. Effects of Aging on Fracture Healing. *Curr Osteoporos Rep*. 2017 Dec;15(6):601–8.
42. Flechner SM, Zhou L, Derweesh I, Mastroianni B, Savas K, Goldfarb D, Modlin CS, Krishnamurthi V, Novick A. The impact of sirolimus, mycophenolate mofetil, cyclosporine, azathioprine, and steroids on wound healing in 513 kidney-transplant recipients. *Transplantation*. 2003 Dec;76(12):1729.
43. Mei XY, Gong YJ, Safir O, Gross A, Kuzyk P. Long-term outcomes of total hip arthroplasty in patients younger than 55 years: a systematic review of the contemporary literature. *Can J Surg*. 2019 Aug 1;62(4):249–58.
44. Xue D, Li F, Chen G, Yan S, Pan Z. Do bisphosphonates affect bone healing? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res*. 2014 Jun 5;9:45.
45. Duckworth AD, McQueen MM, Tuck CE, Tobias JH, Wilkinson, Biant LC, Pulford EC, Aldridge S, Edwards C, Roberts CP, Ramachandran M, McAndrew AR, Cheng KC, Johnston P, Shah NH, Mathew P, Harvie J, Hanusch BC, Harkess R, Rodriguez A, Murray GD, Ralston SH. Effect of Alendronic Acid on Fracture Healing: A Multicenter Randomized Placebo-Controlled Trial. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2019 Jun 1;34(6):1025–32.

46. Molvik H, Khan W. Bisphosphonates and their influence on fracture healing: a systematic review. *Osteoporosis International*. 2015 Jan 9;26.
47. Liu W, Zhao W, Shen P, Zhang F. The effects of bisphosphonates on osteoporotic patients after lumbar fusion: a meta-analysis. *Drug Design, Development and Therapy*. 2018 Jul 17;2018(12):2233–40.
48. Kasturi KS, Chennareddygar S, Mummadi RR. Effect of bisphosphonates on bone mineral density in liver transplant patients: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Transplant International*. 2010 Feb 1;23(2):200–7.
49. Tarantino U, Cerocchi I, Scialdoni A, Saturnino L, Feola M, Celi M, Liuni F, Iolascon G, Gasbarra E. Bone healing and osteoporosis. *Aging clinical and experimental research*. 2011 Apr 1;23:62–4.
50. Cawthon PM. Gender Differences in Osteoporosis and Fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 2011 Jul;469(7):1900–5.
51. Haentjens P, Magaziner J, Colón-Emeric CS, Vanderschueren D, Milisen K, Velkeniers B, Boonen S. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med*. 2010 Mar 16;152(6):380–90.
52. Lan G, Xie X, Peng L, Liu L, Song L, Dai H. Current Status of Research on Osteoporosis after Solid Organ Transplantation: Pathogenesis and Management. *Biomed Res Int [Internet]*. 2015 [cited 2019 Dec 3];2015. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4662986/>
53. Kulak CAM, Borba VZC, Kulak Júnior J, Custódio MR, Kulak CAM, Borba VZC, Kulak Júnior J, Custódio MR. Bone disease after transplantation: osteoporosis and fractures risk. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2014 Jul;58(5):484–92.
54. Luo L, Shi Y, Bai Y, Zou Y, Cai B, Tao Y, Lin T, Wang L. Impact of tacrolimus on bone metabolism after kidney transplantation. *International Immunopharmacology*. 2012 May 1;13(1):69–72.
55. Gasser RW. Protonenpumpeninhibitoren und Osteoporoserisiko. *J Miner Stoffwechs Muskuloskelet Erkrank [Internet]*. 2020 Jan 8 [cited 2020 Jan 28]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s41970-019-00095-5>
56. Nassar Y, Richter S. Proton-pump Inhibitor Use and Fracture Risk: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J Bone Metab*. 2018 Aug;25(3):141–51.
57. Ko Y-J, Kim JY, Lee J, Song H-J, Kim J-Y, Choi N-K, Park B-J. Levothyroxine Dose and Fracture Risk According to the Osteoporosis Status in Elderly Women. *J*

Prev Med Public Health. 2014 Jan;47(1):36–46.

58. Signorelli SS, Scuto, Salvatore S, Marino, Elisa E, Giusti M, Xourafa A, Gaudio A. Anticoagulants and Osteoporosis. *Int J Mol Sci*. 2019 Oct 24;20(21):5275.
59. Jay CL, Butt Z, Ladner DP, Skaro AI, Abecassis MM. A review of quality of life instruments used in liver transplantation. *J Hepatol*. 2009 Nov;51(5):949–59.
60. Valencia L, Valles J, Williams M, Briones Z, Guilera M. Validity and clinical applicability of SF-8 quality of life questionnaire in surgical patients: A population-based study: 1AP4-6. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*. 2008 Jun;25:16–17.
61. Ellert U, Lampert T, Ravens-Sieberer U. Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-8. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*. 2005 Dec 1;48(12):1330–7.
62. Tome S, Wells JT, Said A, Lucey MR. Quality of life after liver transplantation. A systematic review. *Journal of Hepatology*. 2008 Apr 1;48(4):567–77.
63. Yang LS, Shan LL, Saxena A, Morris DL. Liver transplantation: a systematic review of long-term quality of life. *Liver International*. 2014 Oct 1;34(9):1298–313.
64. Lee J, Kim J, Jung E, Lee B-H. The comparison of clinical features and quality of life after total knee replacement. *J Phys Ther Sci*. 2017 Jun;29(6):974–7.
65. Mariconda M, Galasso O, Costa GG, Recano P, Cerbasi S. Quality of life and functionality after total hip arthroplasty: a long-term follow-up study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011 Oct 6;12:222.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Mia Hami Doan, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Retrospektive, monozentrische Auswertung orthopädisch-unfallchirurgischer Eingriffe nach Lebertransplantation mit Schwerpunkt auf die Immunsuppression" selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet. Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

An erster Stelle bedanke ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. Dennis Eurich, für die Möglichkeit über dieses Thema promovieren zu dürfen sowie das entgegengebrachte Vertrauen und die wertvollen Anregungen. Besonders bedanke ich mich auch für die Geduld und den unermüdlichen Ansporn.

Auch bei Frau Dr. Brigitta Globke möchte ich mich für die Betreuung und Unterstützung im Rahmen dieser Arbeit bedanken.

Ich danke den Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Lebertransplantationsambulanz für die freundliche Zusammenarbeit, Hilfsbereitschaft und gewissenhafte Dokumentation der Patientendaten.

Ich danke meinen Eltern und Freunden für den Rückhalt und die emotionale Unterstützung während meines Studiums. Mein größter Dank gilt meinem Freund für seine uneingeschränkte Unterstützung, Zusprüche und seinen stetigen Glauben an mich.