

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Kardio- und zerebrovaskuläre Risiko- Stratifikation nach  
Lebertransplantation: Überprüfung von Risiko- Scores anhand  
retrospektiver Analyse eines Kollektivs von 313 Patienten mit  
20- Jahres- Follow- Up

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nadja Neidel

aus Berlin

Datum der Promotion: 30.05.2015

# Inhaltsverzeichnis

<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>1</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>3</b>
<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>4</b>
1.1. Allgemeines zur Lebertransplantation	4
1.2. Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Lebertransplantierten	6
1.3. Risiko- Scores zur Evaluation des kardiovaskulären Risikos	7
1.3.1 Framingham- Risiko- Score:	8
1.3.2 PROCAM- Risiko- Score	8
1.3.3. SCORE- Risiko- Score	8
1.4. Kardiovaskuläre Ereignisse nach L-Tx	9
1.5. Zerebrovaskuläre Ereignisse nach L-Tx	10
1.6. Herleitung der Fragestellung	10
1.7. Fragestellung	11
1.8. Haupthypothese	12
<b>2. METHODEN</b>	<b>13</b>
2.1. Patienten und Beobachtungszeitraum	13
2.2. Datenauswertung	14
2.3. PROCAM- Risiko- Score	15
2.3.1. Berechnung des PROCAM- Risiko- Scores von 2002	15
2.3.2. Berechnung des PROCAM- Risiko- Scores von 2007	18
2.3.3. Berechnung des PROCAM- Risiko- Scores von 2007 für einen Schlaganfall	21
2.4. Validierung des PROCAM- Risiko- Scores	22
2.4.1. Validierung des PROCAM- Risiko- Scores von 2002	22
2.4.2. Validierung des PROCAM- Risiko- Scores von 2007	23
2.4.3. Validierung des PROCAM- Risiko- Scores von 2007 für einen Schlaganfall	23

<b>2.5. Validierung kardiovaskulärer Risiko- Scores bei lebertransplantierten Patienten am Campus Virchow Klinikum, Charité Berlin</b>	<b>23</b>
<b>2.6. Analyse einzelner kardio- und zerebrovaskulärer Risikofaktoren</b>	<b>24</b>
<b>2.7. Statistische Analyse</b>	<b>25</b>
<b>3. ERGEBNISSE</b>	<b>26</b>
<b>3.1. Patientenkollektiv</b>	<b>26</b>
<b>3.2. Die Gabe von Immunsuppressiva im Langzeitverlauf über 20 Jahre</b>	<b>27</b>
<b>3.3. Untersuchung kardio- und zerebrovaskulärer Risikofaktoren im Langzeitverlauf über 20 Jahre</b>	<b>31</b>
3.3.1. BMI	32
3.3.2. Glukose	33
3.3.3. HDL- Cholesterin	34
3.3.4. LDL- Cholesterin	35
3.3.5. Systolischer Blutdruck	36
3.3.6. Diastolischer Blutdruck	37
3.3.7. Triglyceride	38
3.3.8. Entwicklung von HBMI, HGLY, HLIP und HTN im Langzeitverlauf über 20 Jahre	39
<b>3.4. Nierenfunktion nach L-Tx im Langzeitverlauf über 20 Jahre</b>	<b>40</b>
<b>3.5. Kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse im Langzeitverlauf über 20 Jahre</b>	<b>42</b>
3.5.1. Kardiovaskuläre Ereignisse bis 10 Jahre nach L-Tx	42
3.5.2. Kardiovaskuläre Ereignisse im Zeitraum von 10 bis 20 Jahren nach L-Tx	45
3.5.3. Zerebrovaskuläre Ereignisse bis 10 Jahre nach L-Tx	49
3.5.4. Zerebrovaskuläre Ereignisse im Zeitraum von 10 bis 20 Jahren nach L-Tx	51
<b>4. DISKUSSION</b>	<b>53</b>
<b>4.1. Immunsuppression im Langzeitverlauf über 20 Jahre</b>	<b>53</b>
<b>4.2. Risikofaktoren im Langzeitverlauf über 20 Jahre</b>	<b>55</b>
<b>4.3. PROCAM- Risiko- Score für die kardiovaskuläre Risikoeinschätzung</b>	<b>56</b>
<b>4.4. PROCAM- Risiko- Score für die zerebrovaskuläre Risikoeinschätzung</b>	<b>57</b>
<b>4.5. Kardiovaskuläre Ereignisse im Langzeitverlauf über 20 Jahre</b>	<b>58</b>
4.5.1. Kardiovaskuläre Ereignisse bis 10 Jahre nach L-Tx	58

4.5.2. Kardiovaskuläre Ereignisse im Zeitraum von 10 bis 20 Jahren nach L-Tx	59
4.6. Zerebrovaskuläre Ereignisse im Langzeitverlauf über 20 Jahre	60
<b>5. SCHLUSSFOLGERUNG</b>	<b>64</b>
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>66</b>
<b>7. ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>74</b>
<b>8. ANHANG</b>	<b>77</b>
Eidesstattliche Versicherung	77
Lebenslauf	79
Danksagung	82

## Abkürzungsverzeichnis (alphabetisch)

<b>A</b>	Apoplex
<b>AUC</b>	Area under the Curve
<b>BMI</b>	Body- Mass- Index
<b>CRP</b>	C- reaktives Protein
<b>DSO</b>	Deutsche Stiftung Organtransplantation
<b>ET</b>	Eurotransplant
<b>E<sub>PRO</sub></b>	Ereignisrate innerhalb der PROCAM- Population (pro 1000)
<b>E<sub>AUF</sub></b>	tatsächlich aufgetretene Ereignisse innerhalb der jeweiligen Risikoklasse der Studienpopulation
<b>eGFR</b>	Estimated Glomerular Filtration Rate
<b>HBMI</b>	High Body- Mass- Index
<b>HCC</b>	Hepatozelluläres Karzinom
<b>HDL</b>	High Density Lipoprotein
<b>HGLY</b>	Hyperglykämie
<b>HLIP</b>	Hyperlipidämie
<b>HTN</b>	Hypertonus
<b>KHK</b>	Koronare Herzkrankheit
<b>LDL</b>	Low Density Lipoprotein
<b>LT</b>	Liver Transplantation
<b>L-Tx</b>	Lebertransplantation
<b>MDRD</b>	Modification of Diet in Renal Disease
<b>MELD</b>	Model for End-stage Liver Disease
<b>MI</b>	Myokardinfarkt
<b>MIRF</b>	Moderately Impaired Renal Function
<b>MMF</b>	Mycophenolat- Mofetil
<b>N</b>	Anzahl untersuchter Fälle
<b>N<sub>ST</sub></b>	Anzahl der Patienten innerhalb der einzelnen Risikoklassen im Studienkollektiv (in 1000)

<b>n</b>	Anzahl beobachteter Fälle bzw. Anzahl der Patienten
<b>n.a.</b>	Nicht anwendbar
<b>PROCAM</b>	Prospective Cardiovascular Münster Study
<b>SIRF</b>	Severely Impaired Renal Function
<b>SCORE</b>	Systematic Coronary Risk Evaluation Project
<b>TIA</b>	Transitorische Ischämische Attacke

# Zusammenfassung

## Einleitung:

Kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse bilden im Langzeitverlauf nach Lebertransplantation (L-Tx) die dritthäufigste Todesursache. Zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos innerhalb von 10 Jahren nach L-Tx wurde der PROCAM-Score als probates Testverfahren für männliche Patienten zwischen 35 und 65 Jahren beschrieben (Version 2002). Eine erweiterte Version (neuer PROCAM, Version 2007) ermöglicht nun für Männer *und* Frauen die Berechnung des kardio- *und* zerebrovaskulären Risikos mit Altersbeschränkungen von 20-75 für die kardio- und 35-65 Jahren für die zerebrovaskuläre Risikoeinschätzung. Hauptfragestellung dieser Arbeit ist, ob der alte und neue PROCAM- Score die Einschätzung des kardio- und zerebrovaskulären Risikos langzeit-lebertransplantierter Patienten (über 10 Jahre) suffizient ermöglicht und ob gegebenenfalls der neue PROCAM- Score dem alten überlegen ist.

## Patienten und Methoden:

In einer retrospektiven Analyse einer Kohorte von 313 lebertransplantierten Patienten mit einem Follow-Up von 20 Jahren wurden Patienten 10 und 20 Jahre nach L-Tx auf kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse untersucht. Der alte und neue PROCAM- Score wurde 10 Jahre nach L-Tx berechnet und die aufgetretenen kardio- und zerebrovaskulären Ereignisse im Zeitraum von 10 bis 20 Jahren nach der Transplantation mit der Einschätzung durch den alten und neuen PROCAM verglichen.

## Ergebnisse:

Die kardiovaskuläre Risikoeinschätzung mit dem neuen PROCAM ist für Männer im Zeitraum zwischen 10 und 20 Jahren nach L-Tx dem alten PROCAM überlegen. Für Frauen ermöglicht der neue PROCAM eine suffiziente kardiovaskuläre Risikoeinschätzung. Bei der zerebrovaskulären Risikoeinschätzung zeigt sich eine Unschärfe. Es wurden mehr Ereignisse registriert als mittels PROCAM erwartet.

## Diskussion:

Der alte und neue PROCAM ermöglichen eine suffiziente Einschätzung des kardiovaskulären Risikos langzeit-lebertransplantierter Patienten, wobei für Männer die neue Version der alten überlegen ist. Das Versagen der zerebrovaskulären

Risikoeinschätzung könnte durch eine über den Verlauf zunehmend eingeschränkte Nierenfunktion als zusätzlichen Risikofaktor bedingt sein, der nicht mit in die Risikoberechnung mittels PROCAM eingeht. Patienten nach L-Tx scheinen im Vergleich zur Normalbevölkerung ein deutlich erhöhtes zerebrovaskuläres Risiko zu haben. Hierauf sollte in der Nachbetreuung geachtet, bzw. die Screening-Diagnostik erweitert werden.



# Summary

## Introduction:

Cardio- and cerebrovascular events are the third leading cause of death in long-term follow up after liver transplantation (LT). The PROCAM score was described in males (35-65 years) as an useful tool to estimate the cardiovascular risk in the first 10 years after liver transplantation (version 2002). A more recent version (version 2007) of this score is now available to estimate risks in males *and* females. Age groups are 20-75 for cardio- and 35-65 years for cerebrovascular risk estimation. Aim of this study was to test the accuracy of the old and new PROCAM in long-term follow up ( $\geq 10$  years) after LT and to compare both versions concerning their validity.

## Patients and Methods:

A single center retrospective study of 313 consecutive LTs with a follow up of 20 years was conducted. 10 and 20 years after transplantation patients were screened for cardio- and cerebrovascular events and 10 years after LT the old and new PROCAM was calculated. The PROCAM estimates were compared to the cardio- and cerebrovascular events that actually happened during the time frame 10 to 20 years after transplantation.

## Results:

Concerning cardiovascular risk estimation, for females and males the new PROCAM is appropriate between 10 and 20 years, and for males superior to the old PROCAM. The cerebrovascular estimate seems to be inaccurate. More events were observed than expected.

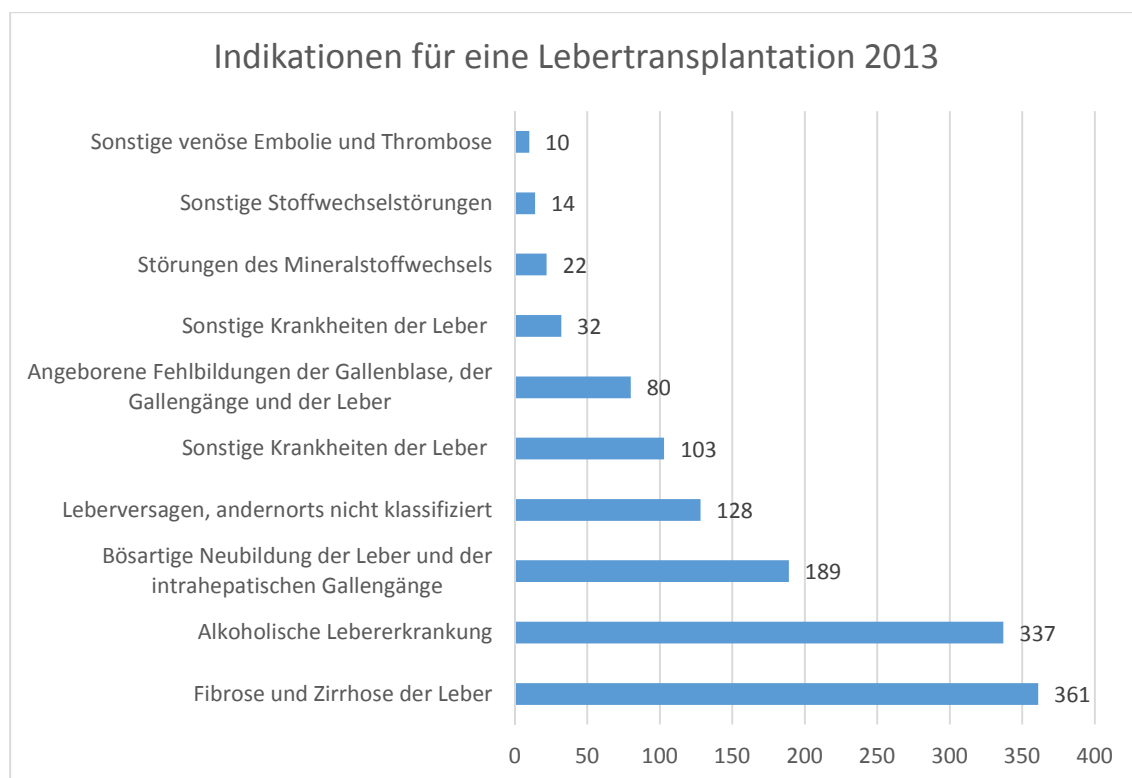
## Discussion:

The old and new PROCAM is sufficient for the longtime- estimation of the cardiovascular risk after liver transplantation, for men the new version is superior to the old PROCAM. The underestimate of cerebrovascular events may be due to increasingly impaired renal function of our patients, a factor not considered by the PROCAM. LT patients seem to have a considerably higher cerebrovascular risk than normal population, long-term surveillance should take this into account and screening should be extended accordingly.

# 1. Einleitung

## 1.1. Allgemeines zur Lebertransplantation

Die erste Lebertransplantation (L-Tx) wurde 1963 durch Thomas E. Starzl in Denver durchgeführt [1]. Der erstmals 1969 auch in Deutschland durchgeführte, anfänglich experimentelle Therapieansatz ist mittlerweile zur regulären und einzig kausalen Standardtherapie beim irreversiblen chronischen und akuten Leberversagen avanciert [2]. Nach Daten der DSO von 2013 [3] ist die Fibrose und Zirrhose der Leber Hauptindikation für eine Transplantation, dicht gefolgt von der alkoholischen Lebererkrankung. Weitere häufige Ursachen finden sich in nachstehender Grafik, sortiert nach ihrem Auftreten:



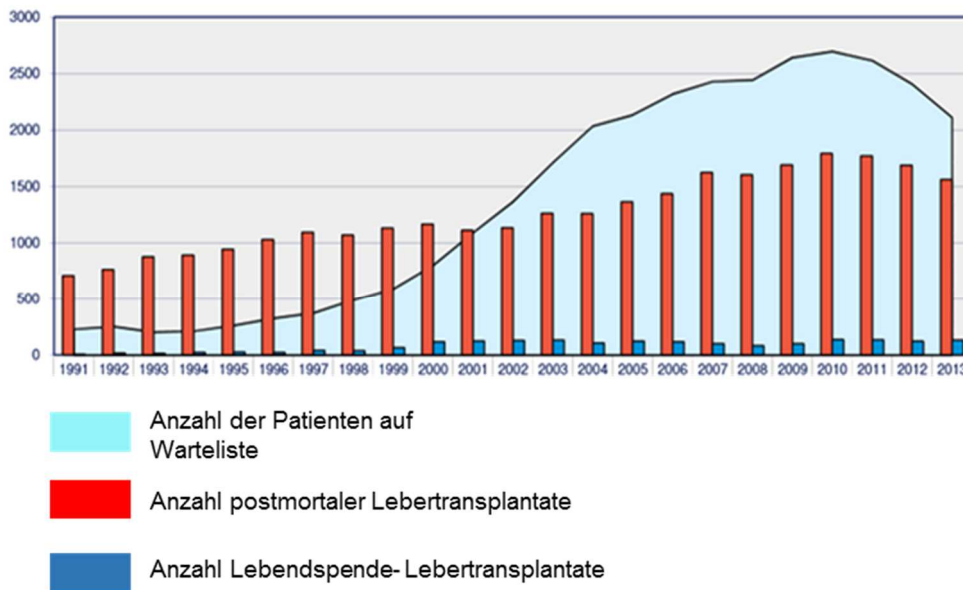
**Abbildung 1: Indikationen für Lebertransplantationen 2013**

Bei einem Patienten sind mehrere Diagnosen möglich. Insgesamt: 19 Hauptdiagnosen bei 1.305 Fällen.  
nach: Jahresbericht DSO 2013 [3]

Wie man dem offiziellen Jahresbericht von Eurotransplant (ET) aus dem Jahr 2013 entnehmen kann, besteht seit 2001 ein Defizit zwischen benötigten Organen und

Organspendern. So waren 2013 2111 Patienten für eine L-Tx gelistet, es gab aber nur 1562 Transplantate [4].

Die folgende Grafik verdeutlicht diesen Trend:



**Abbildung 2: Entwicklung der ET- Warteliste und der Lebertransplantate zwischen 1991 und 2013**

Dargestellt ist zwischen 1991 und 2013 der Verlauf der Anzahl der Patienten auf der ET- Warteliste sowie der postmortalen- und Lebendspende- Lebertransplantate  
 Aus: Jahresbericht Eurotransplant 2013 [4]

Aufgrund der Akzeptanz von Organen mit sogenannten erweiterten Spenderkriterien (s.u.) konnte in den letzten 15 Jahren die Anzahl der Lebertransplantationen verdoppelt werden [2]. 2006 wurde Eurotransplant weit ein neues Allokationssystem für die Vermittlung von Spenderorganen eingeführt, die sogenannte MELD (Model of End-Stage Liver Disease)- Allokation. Basierend auf den Laborwerten INR, Kreatinin und Bilirubin wird hier ein Wert zwischen 6 und 40 berechnet, der die 3-Monats- Mortalität des Patienten angibt. Die Organvergabe erfolgt mit Ausnahmen wie beispielsweise beim HCC nach der Höhe dieses Scores, basierend auf der Dringlichkeit einer Organtransplantation (Sickest-First-Policy) [2]. Viele Organempfänger versterben durch perioperativ bedingte Probleme nicht beim primären Krankenhausaufenthalt sondern innerhalb des ersten postoperativen Jahres, was zu zweiphasigen Überlebenskurven mit steilerem Abfall innerhalb des ersten postoperativen Jahres führt. Mittlerweile ist die 1- Jahres-Überlebensrate Indikator für eine erfolgreiche L-Tx und international anerkannte Bezugsgröße für die frühpostoperative Ergebnisqualität [5]. Im Zuge der oben genannten Veränderungen (MELD- Allokation, Mismatch zwischen Organangebot und -bedarf,

Akzeptanz von Organen mit erweiterten Kriterien) sank das Ein- Jahres-Überleben von über 90 auf unter 80 Prozent [6]. Gründe hierfür sind eine Kombination aus ungünstigem Spender- und Empfängerprofil [5]. Der beschriebene Organmangel führte zur Akzeptanz von qualitativ schlechteren Organen. 63% der Organe sind mit einem so genannten Donor-Risk-Index  $>1,5$  „suboptimal“. Außerdem zeigte sich ein nahezu lineares Ansteigen des Spenderalters von 26 auf 53 Jahre zwischen 1990 und 2009 [7] mit anschließend mangelhafter Transplantatfunktion. Dazu kommt der schlechte medizinische Zustand von Patienten mit einem hohen MELD- Score, nach Subgruppenanalysen zählen diese zu dem Patientenkollektiv mit dem schlechtesten Outcome nach L-Tx (Mortalität dieser Subgruppe 40-50%) [7, 8]. Sie sind meist infekтанfällig, weisen eine lange Hospitalisierung oder vorangegangene Intensivtherapie auf [5].

Die im Vergleich hohe Ein-Jahres- Mortalität sinkt im späteren Verlauf nach einer L-Tx. Typische Spätkomplikationen umfassen Krankheitsrezidiv, chronische Niereninsuffizienz, Malignomentstehung, Gallengangsschäden und die Entstehung von De-Novo-Diabetes-mellitus, Adipositas sowie kardiovaskuläre Komplikationen.

## 1.2. Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Lebertransplantierten

Während derzeit eine Diskussion um die Verschlechterung der 1- Jahresergebnisse und deren Einfluss auf das Langzeitüberleben nach Einführung der MELD-Allokation geführt wird [7], erreicht die L-Tx mit der zunehmenden Publikation von 20- Jahresergebnissen [9-15] eine neue Ära des Langzeit-Follow-Ups. Wie oben beschrieben zählen kardiovaskuläre Erkrankungen zu den typischen Spätkomplikationen nach L-Tx sowie gemeinsam mit zerebrovaskulären Erkrankungen zu den drei häufigsten Ursachen für ein spätes Transplantatversagen [16]. Ausgehend von dieser Erkenntnis wurde die Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren in Patientenkollektiven nach L-Tx untersucht. Zu den Risikofaktoren zählen in erster Linie Komponenten des so genannten metabolischen Syndroms (auch Insulinresistenzsyndrom) wie stammbetonte Adipositas, Dyslipidämie, u.a. mit Erhöhung des Triglyceridspiegels und erniedrigtem HDL-Cholesterin, Hypertonie sowie als Vorstufe zum Diabetes mellitus eine Glukosetoleranzstörung [17]. Einige Studien konnten erhöhte Prävalenzen oben genannter Risikofaktoren im Vergleich zur Normalbevölkerung nachweisen. Deren

Entstehung wird meist mit der Einnahme von Immunsuppressiva in Verbindung gebracht [18]. 1998 konnten Everhart et al. [19] zeigen, dass ein Großteil der Empfänger nach L-Tx deutlich an Gewicht zunimmt. Vergleichbare Ergebnisse fanden Laryea et al. 2007 [20]. Neben typischen Nebenwirkungen immunsuppressiver Medikamente zählt man zu den Gründen hierfür den hypermetabolischen Status bei fortgeschrittener Leberinsuffizienz [21], „Wiederentdecken des Appetits“ nach langer Krankheitsphase und reduzierte körperliche Aktivität [22]. Die Gewichtszunahme kann andere Komplikationen bahnen [23]. Sheiner et al. zeigten verglichen mit der US- Normalbevölkerung erhöhte Prävalenzen für Diabetes und Hypertonus nach L-Tx [24]. Parekh et al. konnten einen stetigen Anstieg der Prävalenzen von Diabetes, Hypertonus sowie Hyperlipidämie nachweisen [25]. Auch Laish et al. [26] fanden statistisch signifikant erhöhte Raten von Adipositas, Hypertriglyceridämie, HDL- Cholesterin <40 mg/dl, Hypertonus sowie Diabetes in deren Patientenkollektiv nach L-Tx. Zu gegenläufigen Ergebnissen kamen Fernández- Miranda et al. [27]. Nach zunächst erhöhtem Auftreten kardiovaskulärer Risikofaktoren, beschrieben sie 5 Jahre nach L-Tx vergleichbare Prävalenzen für Adipositas, Hypertonie und Hypercholesterinämie zwischen ihrer Kohorte und der spanischen Normalbevölkerung. Insgesamt lässt sich aus oben genannten Studienergebnissen schließen, dass auch die Prävalenz des metabolischen Syndroms als Summe der Risikofaktoren nach Lebertransplantationen erhöht ist. Laish et al. [26] publizierten einen Anstieg der Prävalenz des metabolischen Syndroms von 5,4% auf 51,9% (mean follow up: 6.2 ± 4.4 Jahre). Laryea et al. [20] konnten das metabolische Syndrom bei 58% ihrer Patienten im Follow- Up nach L-Tx nachweisen. Zudem scheint das Auftreten des Syndrom- Komplexes unabhängig vom Immunsuppressionsregime und verursachender Lebererkrankung nach L-Tx hoch zu sein [23].

### 1.3. Risiko- Scores zur Evaluation des kardiovaskulären Risikos

Um das Risiko für die Entstehung eines kardiovaskulären Ereignisses abschätzen zu können, wurden in den letzten Jahrzehnten ausgehend von Langzeitstudien weltweit Algorithmen zur Berechnung des kardiovaskulären Risikos entworfen. Sie basieren auf Daten aus unterschiedlichen geografischen Regionen sowie von verschiedenen Bevölkerungs- und Patientenkohorten. Im Folgenden sind drei relevante Scores kurz erläutert:

### 1.3.1 Framingham- Risiko- Score:

Beim Framingham- Score wird das 10- Jahres- Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis berechnet. Dazu zählen koronare Herzerkrankung, Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit und Herzversagen. Der Score ist geschlechtsspezifisch und benötigt für die Berechnung: Alter, HDL- und Gesamtcholesterin, systolischen Blutdruck, Therapie des systolischen Blutdrucks sowie Raucher- und Diabetesstatus. Die Einteilung in Risikoklassen erfolgt je nach Prozent in geringes (<10%), mittleres (10-20%) und hohes (>20%) kardiovaskuläres Risiko [28].

### 1.3.2 PROCAM- Risiko- Score

Beim PROCAM- Score wird das Risiko bestimmt, in 10 Jahren einen Herzinfarkt oder einen plötzlichen Herztod zu erleiden. Ursprüngliche galt dieser Score nur für Männer zwischen 35 und 65 [29]. 2007 wurde eine Ergänzung veröffentlicht, die eine Berechnung des Scores auch für Frauen und mit erweiterten Altersgrenzen (20-75 Jahre) zulässt. Zudem wurde ein Algorithmus für die Vorhersage eines Schlaganfalls in 10 Jahren bei Männern und Frauen zwischen 35 und 65 ergänzt [30]. Die Berechnung erfolgt beim alten und neuen PROCAM durch die Parameter: Alter, Triglyceride, LDL- und HDL- Cholesterin, Blutdruck, Raucher- und Diabetesstatus sowie Familienanamnese. Den PROCAM Stroke bestimmt man über die Parameter Geschlecht, Alter, Raucher-, Diabetes- Status und systolischen Blutdruck.

### 1.3.3. SCORE- Risiko- Score

Der SCORE- Risiko Score gibt das Risiko an, in 10 Jahren eine kardiovaskuläre Erkrankung mit Todesfolge zu erleiden. Das Model beinhaltet Geschlecht, Alter, systolischen Blutdruck, Gesamtcholesterin und den Raucherstatus. Ein Score zwischen 0 und 4% gilt als niedriges, 5-9% als mittleres und über 10% als hohes Risiko für einen kardiovaskulären Tod [31].

#### 1.4. Kardiovaskuläre Ereignisse nach L-Tx

Die in 1.2. genannten Komponenten des metabolischen Syndroms führen zur begünstigten Entstehung von Arteriosklerose und diese im Verlauf zur Erhöhung der Wahrscheinlichkeit für ein kardiovaskuläres Ereignis. Ausgehend von diesen Erkenntnissen wurde deren Auftreten in Patientenkollektiven nach L-Tx untersucht und diskutiert, häufig mithilfe der in 1.3. beschriebenen Risiko -Scores. Laut Guckelberger et al. [32] bleiben die Entwicklung kardiovaskulärer Risikofaktoren und das Risiko für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses im Vergleich zur nichttransplantierten Bevölkerung weiterhin unklar und bedürfen weiterer Untersuchungen.

Johnston et al. verglichen die Framingham- Risiko- Scores ihres Patientenkollektivs mit dem der ursprünglich untersuchten Framingham- Studien- Population und fanden ein gering erhöhtes kardiovaskuläres Risiko [33]. Sie beobachteten in 10 Jahren 25 ischämisch- kardiovaskuläre Ereignisse in ihrem Patientenkollektiv nach L-Tx. Verglichen mit 8,15 Ereignissen in einer Kontrollgruppe aus Männern und Frauen im selben Alter aus England und Wales ergab dies ein relatives Risiko von 3,07 (95% KI, 1,98-4,53) für ein ischämisch- kardiovaskuläres Ereignis. Analog wurde ein relatives Risiko von 2,56 (95% KI, 1,52-4,05) für einen kardiovaskulär bedingten Herztod ermittelt. Die Ermittlung des deutlich erhöhten relativen Risikos steht im Widerspruch zu oben beschriebener Risikoeinschätzung mittels Framingham- Risiko- Score. Dieser konnte für Patienten nach L-Tx keine exakte Einschätzung des kardiovaskulären Risikos leisten. Neal et al. beschrieben für ihr Patientenkollektiv ein Jahr nach Transplantation ein 10- Jahres- Risiko von 11,5% (95% KI, 10,1-13) für ein kardiovaskuläres Ereignis, verglichen mit einem von 6,9% (95% KI, 6,5-7,4) vor Transplantation und 7% (95% KI, 6,7-7,4) in einer lokalen Kontrollgruppe (Ely- Kohorte). Trotz dieses erhöhten Risikos war das Auftreten von Herzinfarkten und kardiovaskulär bedingtem Tod gering [34]. Guckelberger et al. [32] beschrieben erhöhte PROCAM-Risiko-Scores in ihrer Lebertransplantations- Kohorte, die Anzahl der kardiovaskulären Ereignisse entsprach in etwa den Schätzungen, die mithilfe der PROCAM- Population berechnet wurden. Borg et al. [11] zeigten, dass in ihrer Kohorte innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 20 Jahren jeder zweite an einem vaskulären Ereignis verstarb. Diese hohe Zahl verdeutlicht, wie relevant es ist, sowohl kardiovaskuläre Komplikationen nach L-Tx zu verstehen als auch Standards zum Detektieren kardiovaskulär gefährdeter Patienten zu finden. Kardiovaskuläre

Erkrankungen infolge von erhöhten Risikofaktoren entwickeln sich über Jahre und erst spät nach einer Transplantation. Es mangelt an Langzeitstudien mit längeren Beobachtungszeiträumen, die die Auswirkungen der erhöhten Risikofaktoren darstellen können.

### 1.5. Zerebrovaskuläre Ereignisse nach L-Tx

Zerebrovaskuläre Ereignisse wie intrakranielle Blutungen und ischämische Schlaganfälle zählen neben Enzephalopathien und Krampfanfällen zu den neurologischen Komplikationen, die hauptsächlich für erhöhte Morbidität und Mortalität bei lebertransplantierten Patienten sind [35]. Dennoch ist deren Auftreten im Vergleich zu anderen Komplikationen recht gering [36]. Studien fanden eine Prävalenz von 2-13% nach Transplantation [37-42] wobei intrazerebrale Blutungen häufiger als ischämische Schlaganfälle waren [36]. Höhere Risiken für das Auftreten einer zerebrovaskulären Komplikation fanden sich ähnlich wie in der Normalbevölkerung bei älteren Patienten, Patienten mit vorbestehendem Diabetes [43], bei Hypertonus und Hyperlipidämie [36]. In den oben genannten Studien zur Abklärung neurologischer Komplikationen nach L-Tx ist der Beobachtungszeitraum sehr gering, z.T. nur während der primären Hospitalisation [42] oder wie bei Saner et al. über ein Jahr [40]. Bei Bronster et al. [37] wurden lebertransplantierte Patienten im Median 6,5 Jahre post- L-Tx nachbeobachtet. Hier mangelt es eindeutig an Langzeitstudien, die das Schlaganfallrisiko über einen längeren Zeitraum betrachten.

### 1.6. Herleitung der Fragestellung

Nach der Veröffentlichung kardiovaskulärer Risikoabschätzung im 10- Jahres-Follow-Up nach L-Tx durch Guckelberger et al. [32] liegen nun aus unserer Klinik 20- Jahres- Follow-Up-Ergebnisse vor. Diese zeigen das weltweit bisher beste Langzeitüberleben nach L-Tx. Eine kardiovaskuläre Todesursache fand sich bei 14,9% der Verstorbenen im 20- Jahres- Follow-Up. Während in dieser Kohorte innerhalb der ersten Dekade 13,1% der Todesursachen kardiovaskulär bedingt waren (fünft häufigste Todesursache), stieg dieser Anteil innerhalb der zweiten Dekade auf 17,5 % (dritt häufigste Todesursache) [9].



Der PROCAM- Score wurde bereits 2006 durch Guckelberger et al. validiert und mit dem SCORE- und Framingham- Risiko- Score verglichen. Der PROCAM- Score bewies dabei eine gute Anwendbarkeit auf ein Patientenkollektiv nach L-Tx (s. 2.5.) [44]. Es soll nun anhand der prospektiv gesammelten Daten unserer L-Tx- Datenbank innerhalb dieser Kohorte retrospektiv das kardio- und zerebrovaskuläre Risiko von Patienten, die bereits 10 Jahre transplantiert waren, mittels des PROCAM bzw. neuen- sowie zerebralen PROCAM- Score eingeschätzt und mit den tatsächlichen eingetretenen kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen bzw. Todesfällen verglichen werden. Da durch die Entwicklung des neuen PROCAM-Scores ein repräsentativeres Kollektiv untersucht werden kann (s.1.3.2) sollen auch die ersten 10 Jahre nach L-Tx mithilfe des neuen und zerebralen PROCAM von 2007 reevaluiert werden.

## 1.7. Fragestellung

Lässt sich das kardiovaskuläre und Schlaganfall- Risiko langzeit-lebertransplantierter Patienten ( $\geq 10$  Jahre) mittels des PROCAM und neuen PROCAM- Score suffizient einschätzen und ist der neue PROCAM hierbei der alten Version überlegen?

Folgende weitere Fragen sollen darüber hinaus bearbeitet werden:

1. Ermöglicht die Verwendung des neuen PROCAM- Score von 2007 eine genauere Risikoeinschätzung der kardio- und zerebrovaskulären Ereignisse in den ersten 10 Jahren nach L-Tx im Vergleich mit den bereits publizierten Daten von Guckelberger et al. [30]?
2. Welche Veränderungen erfolgen in der immunsuppressiven Therapie als einen wichtigen Einflussfaktor auf das erhöhte kardio- und zerebrovaskuläre Risiko und die Nierenfunktion?
3. Wie entwickeln sich Einzelfaktoren des kardio- und zerebrovaskulären Risikos wie Body- Mass- Index (BMI), Glukose (bzw. Vorhandensein eines Diabetes mellitus), HDL, LDL, Triglyceride, systolischer und diastolischer Blutdruck sowie die Nierenfunktion über den Verlauf von 20 Jahren im untersuchten Kollektiv lebertransplantierter Patienten?

## 1.8. Haupthypothese

Mittels des neuen PROCAM- Score ist eine suffiziente und im Vergleich zur alten Version überlegenere Einschätzung des kardiovaskulären und Schlaganfall- Risikos langzeit-lebertransplantierter Patienten ( $\geq 10$  Jahre) möglich.

## 2. Methoden

### 2.1. Patienten und Beobachtungszeitraum

Zwischen 1988 und 1992 wurden an der Charité Berlin, Campus Virchow- Klinikum, insgesamt 313 Patienten, davon 178 Männer und 135 Frauen, lebertransplantiert. Im gesamten Beobachtungszeitraum von 20 Jahren wurden innerhalb dieses Kollektivs 54 Re- Transplantationen nötig, davon 46 als Erst-, 7 als Zweit- und eine als Dritt- Re- Transplantation. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Ersttransplantation war  $45\pm 11$  Jahre, die primären Indikationen für die L-Tx finden sich in nachstehender Tabelle 1.

**Tabelle 1: Indikationen zur L-Tx zwischen 1988 und 1993 an der Charité Berlin, Campus Virchow Klinikum**

<b>Primäre Indikation für L- Tx</b>	<b>Anzahl</b>
Alkoholtoxische Leberzirrhose	50 (16%)
Hepatitis B	47 (15%)
Hepatitis C	32 (10,2%)
Primäre biliäre Zirrhose	29 (9,3%)
Kryptogene Zirrhose	29 (9,3%)
Hepatozelluläres Karzinom	27 (8,6%)
Akutes Leberversagen	23 (7,3%)
Primär sklerosierende Cholangitis	19 (6,1%)
Autoimmun- Hepatitis	12 (3,8%)
Kombinierte Hepatitis B und D	10 (3,2%)
Morbus Wilson	5 (1,6%)
Cholangiozelluläres Karzinom	5 (1,6%)
Klatskin- Tumor	4 (1,3%)
Polyzystische Lebererkrankung	4 (1,3%)
Budd- Chiari- Syndrom	3 (1,0%)
Kombinierte Hepatitis B und C	3 (1,0%)
Sekundär sklerosierende Cholangitis	3 (1,0%)
Alpha- 1- Antitrypsinmangel	2 (0,6%)
Hämochromatose	2 (0,6%)
Neuroendokrines Karzinom	1 (0,3%)
Gallengangsatresie	1 (0,3%)
Porphyrie	1 (0,3%)
Sekundär biliäre Zirrhose	1 (0,3%)

Von: Schöning et al. [9]

## 2.2. Datenauswertung

Im Rahmen der regelmäßigen Nachsorge unserer lebertransplantierten Patienten zu den Zeitpunkten 0,5- 1- 3- 5- 7- 10- 13- 15- 17 und 20 Jahre nach Transplantation wurden routinemäßig kardiovaskuläre Risikofaktoren sowie aktuelle Immunsuppression erfasst. Retrospektiv wurden diese anhand der Patientenakten bzw. unserer Transplantationsdatenbank zu den Zeitpunkten T1 (0,5 Jahre), T2 (10 Jahre) und T3 (20

Jahre) analysiert und auf ihre Prävalenz hin untersucht. Des Weiteren fand eine Dokumentation kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse in diesem Zeitraum statt. Der neue- und zerebrale PROCAM- Score [30] wurde auf die ersten 10 Jahre nach Transplantation angewandt und dessen Aussagekraft überprüft. Die Auswertung des 10-Jahres- Follow- Up inklusive der Anwendung des alten PROCAM- Scores [29] wurde 2005 von Guckelberger et al. [32] veröffentlicht. Zum Zeitpunkt T2 wurde der alte, der neue und der zerebrale PROCAM- Score der Patienten bestimmt und das Zeitintervall 10 bis 20 Jahre nach L- Tx bezüglich kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse analysiert. Die Daten wurden zur besseren Übersicht in Excel- Tabellen zusammengefasst und die unterschiedlichen PROCAM- Risiko Scores mithilfe der von Assmann et al. [29, 30] veröffentlichten Daten berechnet. Verglichen wurden die berechneten Risiken mit der Anzahl tatsächlich aufgetretener Ereignisse sowie in Abhängigkeit vom errechneten PROCAM- Score die Ereignisraten in der PROCAM- Population mit denen in unserer Kohorte.

### 2.3. PROCAM- Risiko- Score

Wie bereits oben beschrieben, erfolgt mithilfe des PROCAM- Risiko- Scores die Einschätzung für das Auftreten eines Herzinfarkts oder kardial bedingtem plötzlichen Tod im Zeitintervall von 10 Jahren. Mithilfe eines zweiten Scores kann auch das Risiko für einen Schlaganfalls oder eine TIA (transitorische ischämische Attacke) in diesem Zeitraum bestimmt werden. Insgesamt wurden durch Assmann et al. drei verschiedene Algorithmen veröffentlicht [29],[30]. Im Folgenden werden Informationen zu deren Berechnung aufgeführt.

#### 2.3.1. Berechnung des PROCAM- Risiko- Scores von 2002

Der 2002 von Assmann et al. [29] veröffentlichte Score ermöglicht die Abschätzung des Risikos für einen Herzinfarkt oder plötzlichen Herztod in 10 Jahren bei Männern zwischen 35 und 65 Jahren. Die Rekrutierung der Freiwilligen zur Erstellung des Scores startete 1979 rund um Münster und wurde 1985 beendet. Insgesamt konnten in diesem Zeitraum 20060 Mitarbeiter verschiedener Unternehmen untersucht werden. Die Entwicklung des Scores basiert auf den Daten von 5389 Männern mittleren Alters (35-65 Jahre). Aus 57

klinischen und laborchemischen Variablen konnten insgesamt 8 gefunden werden, die unabhängig einen Einfluss auf das Ereignis- Risiko hatten. Diese sind: Alter, HDL- und LDL- Cholesterin, Triglyceride, Glucose im Serum, systolischer Blutdruck sowie Raucher- und Familienanamnese. In diesen Kategorien werden Punkte vergeben, die Summe ergibt dann den PROCAM- Risiko- Score. Die folgende Tabelle wurde in Anlehnung an die Originalpublikation erstellt [29]. Man kann ihr die Berechnung des PROCAM- Scores von 2002 entnehmen.

**Tabelle 2: Berechnung des PROCAM- Risiko- Scores von 2002**

<b>Kategorie</b>	<b>Punkte</b>
<b>Alter in Jahren</b>	
35-39	0
40-44	6
45-49	11
50-54	16
55-59	21
60-65	26
<b>LDL- Cholesterin in mg/dl</b>	
<100	0
100-129	5
130-159	10
160-189	14
≥190	20
<b>HDL- Cholesterin in mg/dl</b>	
<35	11
35-44	8
45-54	5
≥55	0
<b>Triglyceride in mg/dl</b>	
<100	0
100-149	2
150-199	3
≥200	4
<b>Rauchanamnese</b>	
Nein	0
Ja	6
<b>positive Familienanamnese auf Myokardinfarkt</b>	
Nein	0
Ja	4
<b>Systolischer Blutdruck in mmHg</b>	
<120	0
120-129	2
130-139	3
140-159	5
≥160	8

Von: Assmann et al. [29]

Anhand dieses Punktwertes erfolgt in einem zweiten Schritt die Zuordnung eines Risikos für einen Herzinfarkt oder einen kardial bedingten plötzlichen Tod.

### 2.3.2. Berechnung des PROCAM- Risiko- Scores von 2007

Diese Erweiterung [30] erlaubt die Angabe des PROCAM- Risiko- Scores auch für Frauen und mit erweiterten Altersgrenzen von 20- 75 Jahren. Insgesamt wurden zur Bestimmung dieses Algorithmus 26975 Individuen zwischen 1978 und 1995 untersucht. Die zu bestimmenden Kategorien zur Berechnung sind dieselben wie die von 2002. Folgende Tabellen geben einen Überblick über die Ermittlung des neuen Scores:

**Tabelle 3: Berechnung des PROCAM- Risiko- Scores von 2007, Teil 1**

<b>LDL- Cholesterin in mg/dl</b>	<b>Punkte</b>	<b>HDL- Cholesterin in mg/dl</b>	<b>Punkte</b>	<b>Systolischer Blutdruck in mmHg</b>	<b>Punkte</b>		
≤100	0	≤35	11	<110	0		
101-105	1	36-37	10	110-119	1		
106-110	2	38-39	9	120-129	2		
111-115	3	40-41	8	130-139	3		
116-120	4	42-43	7	140-149	4		
121-125	5	44-45	6	150-159	5		
126-130	6	46-47	5	160-169	6		
131-135	7	48-49	4	170-179	7		
136-140	8	50-51	3	≥180	8		
141-145	9	52-53	2	<b>Nüchtern glukose ≥ 120mg/dl oder Diagnose eines Diabetes mellitus</b>			
146-150	10	54-55	1		Nein	0	
151-155	11	>55	0		ja (Männer)	9	
156-160	12	<b>Triglyceride in mg/dl</b>			ja (Frauen)	11	
161-165	13		<100		0		
166-170	14		100-149		2		
171-175	15		150-199		3		
176-180	16		≥200		4		
181-185	17						
186-190	18						
191-195	19						
≥196	20						
			<b>Raucheranamnese</b>		<b>Familienanamnese auf Myokardinfarkt</b>		
		Nein	0	nein	0		
		Ja	12	ja	5		

Von: Assmann et al. [30]



Um mithilfe dieses Punktwertes das kardiovaskuläre Risiko abschätzen zu können, muss der oben berechnete Zahlenwert alters- und geschlechtsabhängig in nachstehende Tabelle übertragen und das Risiko abgelesen werden. Dafür sucht man die entsprechende Spalte mit dem Alter des Patienten aus der Tabelle, ordnet den berechneten Punktwert dazu und liest aus der oberen Zeile das erwartete Risiko ab. Beispielhaft folgt hier die Tabelle für das Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses in 10 Jahren bei Männern zwischen 20 und 75 Jahren.

**Tabelle 4: Berechnung des PROCAM- Risiko- Scores von 2007, Teil 2 (Männer), 10- Jahres- Risiko**

Alter in Jahren	0-4%	5-9%	10-19%	20-29%	=30%
20-24	<71				
25	<66	67			
26	<63	64-71			
27	<60	61-69	=70		
28	<57	58-67	=68		
29	<55	56-64	=65		
30	<53	54-62	=63		
31	<51	52-60	61-62	=63	
32	<49	50-58	59-67	68	
33	<47	48-56	57-65	66	
34	<45	46-54	55-63	64-69	=70
35	<43	44-52	53-62	63-67	=68
36	<41	42-51	52-60	61-66	=67
37	<40	41-49	50-58	59-64	=65
38	<38	39-48	49-57	58-63	=64
39	<37	38-46	47-55	56-61	=62
40	<35	36-45	46-54	55-60	=61
41	<34	35-43	44-53	54-58	=59
42	<33	34-42	43-51	52-57	=58
43	<31	32-41	42-50	51-56	=57
44	<30	31-39	40-49	50-55	=56
45	<29	30-38	39-48	49-53	=54
46	<28	29-37	38-46	47-52	=53
47	<27	28-36	37-45	46-51	=52
48	<26	27-35	36-44	45-50	=51
49	<25	26-34	35-43	44-49	=50
50	<23	24-33	34-42	43-48	=49
51	<23	24-32	33-41	42-47	=48
52	<22	23-31	32-40	41-46	=47
53	<21	22-30	31-39	40-45	=46
54	<20	21-29	30-38	39-44	=45
55	<19	20-28	29-37	38-43	=44
56	<18	19-27	28-37	38-42	=43
57	<17	18-26	27-36	37-41	=42
58	<16	17-26	27-35	36-41	=42
59	<15	16-25	26-34	35-40	=41
60	<15	16-24	25-33	34-39	=40
61	<14	15-23	24-33	34-38	=39
62	<13	14-22	23-32	33-28	=39
63	<12	13-22	23-31	32-37	=38
64	<12	13-21	22-30	31-36	=37
65	<11	12-20	21-30	31-35	=36
66	<10	11-20	21-29	30-35	=36
67	<10	11-19	20-28	29-34	=35
68	<9	10-18	19-28	29-33	=34
69	<8	9-17	18-27	28-33	=34
70	<8	9-17	18-26	27-32	=33
71	<7	8-16	17-26	27-31	=32
72	<6	7-16	17-25	26-31	=32
73	<6	7-15	16-24	25-30	=31
74	<5	6-14	15-24	25-29	=30
75	<4	5-14	15-23	24-29	=30

Von: Assmann et al. [30]

### 2.3.3. Berechnung des PROCAM- Risiko- Scores von 2007 für einen Schlaganfall

Gemeinsam mit der erweiterten Version des kardiovaskulären PROCAM- Risiko- Scores wurde auch ein Algorithmus zur Abschätzung des zerebrovaskulären Risikos (Schlaganfall oder TIA) in 10 Jahren veröffentlicht (PROCAM Stroke) [30]. Er beruht auf einer Kohorte von 5906 Männern und 2224 Frauen zwischen 35 und 65 Jahren. Das zerebrovaskuläre Risiko kann für Männer und Frauen dieses Alters bestimmt werden. Die Kategorien für die Ermittlung des Scores unterscheiden sich von denen für die kardiovaskuläre Risikoabschätzung. Gemeinsam mit der Berechnung können sie nachstehenden Tabellen entnommen werden. Zur Risikoabschätzung wird der berechnete Punktwert analog in Tabelle 6 übertragen.

**Tabelle 5: Berechnung des PROCAM- Risiko- Scores für einen Schlaganfall, anwendbar für Männer und Frauen zwischen 35 und 65 Jahren**

Geschlecht		Rauchstatus		Systolischer Blutdruck	
Männlich	6	Nein	0	<140	0
Weiblich	0	Ja	9	140-144	1
<b>Alter</b>		<b>Diabetes mellitus</b>		145-149	2
1 Punkt pro Jahr		Nein	0	150-154	3
		Ja	7	155-159	4
				160-164	5
				165-169	6
				170-174	7
				175-179	8
				>180	9

Von: Assmann et al. [30]

**Tabelle 6: 10- Jahres- Risiko für einen Schlaganfall/ TIA, basierend auf dem Punktwert aus Tabelle 5**

Punktzahl	Risiko für einen Schlaganfall in 10 Jahren (%)	Punktzahl	Risiko für einen Schlaganfall in 10 Jahren (%)
<42	≤0,1	66	2,2
42-46	0,2	57	2,4
47-49	0,3	68	2,7
50-51	0,4	69	3
52-53	0,5	70	3,4
54-55	0,6	71	3,8
56	0,7	72	4,2
57	0,8	73	4,7
58	0,9	74	5,2
59	1	75	5,8
60	1,1	76	6,5
61	1,3	77	7,3
62	1,4	78	8,1
63	1,6	79	9
64	1,7	80	10
65	1,9	>80	>10

Von: Assmann et al. [30]

## 2.4. Validierung des PROCAM- Risiko- Scores

### 2.4.1. Validierung des PROCAM- Risiko- Scores von 2002

Zur Erstellung des 2002 veröffentlichten PROCAM- Scores wurde von Assmann et al. [29] mithilfe der 8 oben genannten Variablen ein Cox- Modell entwickelt. Um das Modell zu validieren, wurden die PROCAM- Daten in 5 gleichwertige Datensätze aufgeteilt. Jeweils vier davon wurden zur Bestimmung der Cox- Modells herangezogen, der fünfte diente dann der Überprüfung des Modells an einem unbekanntem Datensatz. Diese Kreuz- Validierung wurde an jeder möglichen 4+1- Kombination durchgeführt, die Ergebnisse bewiesen eine gute Anwendbarkeit. Basierend auf dem  $\beta$ - Koeffizienten des Cox- Modells konnte dann das einfachere und im klinischen Alltag besser anwendbare Punktesystem zur Bestimmung des kardiovaskulären Risikos abgeleitet werden. Das Cox- Modell zeigte eine AUC (area under the curve) von 82,9%, verglichen mit einer von 82,4% beim PROCAM- Score. Dies bewies eine äquivalente Aussagekraft des Scores im

Vergleich zum vollen Cox- Modell. Zum Schluss wurde das geschätzte Risiko mittels PROCAM- Score mit den tatsächlich aufgetretenen Ereignissen verglichen. Es zeigte sich eine gute Korrelation.

#### 2.4.2. Validierung des PROCAM- Risiko- Scores von 2007

Das 2007 veröffentlichte Punktesystem [30] zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos beruht auf der Entwicklung eines Weibull- Modells. Um die Aussagekraft des Modells zu überprüfen, wurden dieses und das Cox- Modell erneut auf Daten des Patientenkollektivs von 2002 angewendet. Es zeigten sich vergleichbare Ergebnisse, die AUC betrug jeweils 82,4%. Der Korrelationskoeffizient zwischen beiden Verfahren wurde mit 0,976 bestimmt. Zudem wurden die geschätzten Risiken für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses mit den tatsächlich aufgetretenen verglichen. Es zeigte sich eine gute Korrelation, wobei die Übereinstimmung bei Frauen geringer war als bei Männern. Aus dem Weibull- Modell wurde der neue PROCAM- Risiko- Score abgeleitet, dessen Aussagekraft sich mit dem Modell vergleichbar erwies.

#### 2.4.3. Validierung des PROCAM- Risiko- Scores von 2007 für einen Schlaganfall

Ähnlich wie der 2002 veröffentlichte PROCAM- Score beruht der PROCAM Stroke [30] auf der Entwicklung eines Cox- Modells. Als unabhängige Variablen konnten Alter, Raucherstatus, Geschlecht, systolischer Blutdruck und Diabetes mellitus identifiziert werden. Die Validierung erfolgte analog zum Score von 2002 [29].

#### 2.5. Validierung kardiovaskulärer Risiko- Scores bei lebertransplantierten Patienten am Campus Virchow Klinikum, Charité Berlin

Die Validierung der unterschiedlichen kardiovaskulären Risiko- Scores bei lebertransplantierten Patienten am Campus Virchow- Klinikum, Charité Berlin wurde 2005 durch Guckelberger et al. veröffentlicht [44]. Während mithilfe des Framingham- Risiko- Scores keine akkurate Identifizierung der Hochrisikopatienten gelang, konnte durch den PROCAM- und SCORE- Risiko- Score eine gute Unterscheidung zwischen Patienten mit hohem und niedrigem kardiovaskulären Risiko stattfinden. Der Endpunkt

des SCORE- Risiko- Scores ist allerdings ein tödliches kardiales Ereignis, weshalb bei geringem Auftreten innerhalb der Kohorte die Anwendung des Scores nicht sinnvoll erschien. Der PROCAM- Risiko- Score wies mit 0.778 eine bessere AUC auf als der Framingham- Risiko- Score mit 0,707. Der PROCAM- Risiko- Score demonstrierte eine gute Korrelation zwischen kalkuliertem und tatsächlichem Auftreten eines kardiovaskulären Ereignis. Lediglich im sehr niedrigen und niedrigen Risikobereich kam es zu einer deutlichen Diskrepanz mit höher erwartetem Auftreten eines Ereignisses.

## 2.6. Analyse einzelner kardio- und zerebrovaskulärer Risikofaktoren

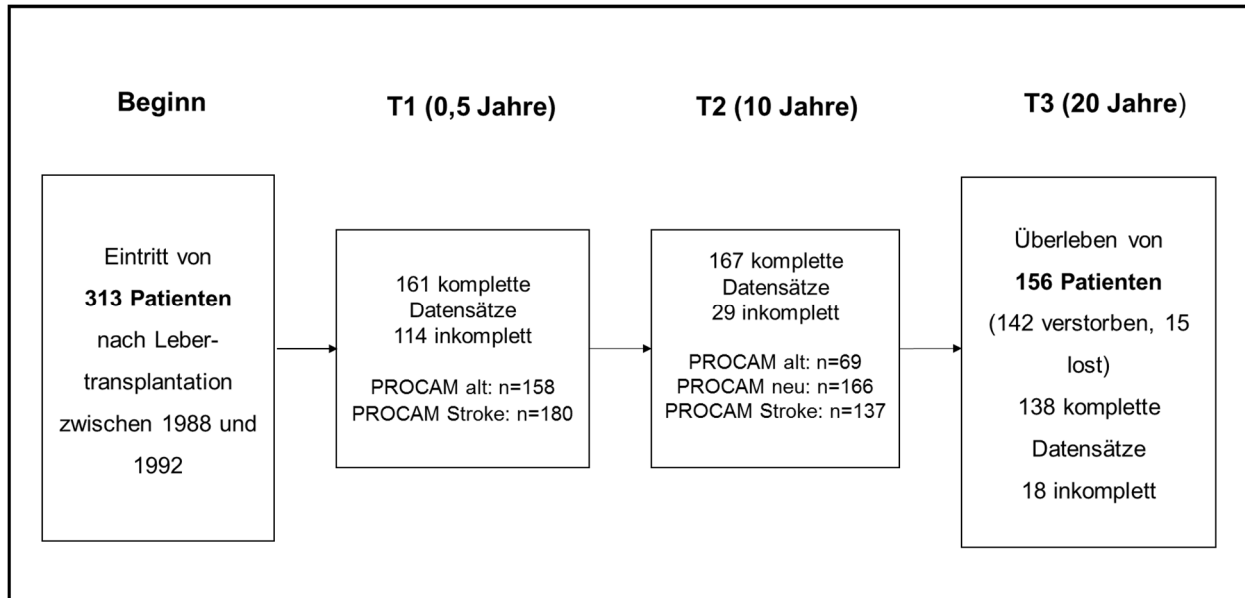
„Übergewicht“ wurde nach Richtlinien der WHO als BMI ( $=\text{Gewicht}(\text{kg})/\text{Größe}(\text{cm})^2$ ) über 25 definiert. „Hypertonie“ galt ab einem systolischen Blutdruck über 139mmHg, einem diastolischen über 89mmHg als Grenzwert bzw. bei Vorliegen antihypertensiver Therapie (mit Ausnahme alleiniger diuretischer Therapie) [45]. Zur Definition „Hyperglykämie“ führten Nüchtern-Blutglukose- Werte über 120 mg/dl, orale antidiabetische Therapie oder Insulinabhängigkeit [46]. „Hyperlipidämie“ wurde durch Cholesterinwerte über 200mg/dl, Triglyceride über 175mg/dl oder Behandlung mit einem Statin definiert. Die Blutwerte wurden jeweils nach einer Fastenperiode von mindestens 12 Stunden bestimmt. Zur Einschätzung der Nierenfunktion wurde die geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) mithilfe der MDRD- Formel aus den Parametern Serum- Kreatinin, Geschlecht und Alter berechnet [47]. Zudem wurde zu den Zeitpunkten T1 (0,5 Jahre), T2 (10 Jahre) und T3 (20 Jahre) nach L-Tx die Anzahl der Patienten mit MIRF (moderat eingeschränkte Nierenfunktion- eGFR von 30-60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) und SIRF (schwer eingeschränkte Nierenfunktion-eGFR < 30ml/min/1,73m<sup>2</sup>) bestimmt.

## 2.7. Statistische Analyse

Die statistische Analyse der Daten wurde mithilfe der Programme IBM SPSS Statistics 22.0 sowie SigmaPlot/Stat 9.01 durchgeführt. Zur grafischen Veranschaulichung des Verlaufs der Parameter HDL, LDL, Triglyceride, Glucose, BMI, eGFR sowie systolischer und diastolischer Blutdruck über den Zeitraum von 0,5 bis 20 Jahren nach L-Tx wurden Boxplots erstellt. Die statistische Analyse erfolgte mittels one-way-ANOVA on Ranks und ein Untergruppenvergleich mittels Dunn-Test. Kategorische Variablen wie Übergewicht (HBMI), arterielle Hypertonie (HTN), Hyperglykämie (HGLY), Hyperlipidämie (HLIP) sowie moderat und schwer eingeschränkte Nierenfunktion (MIRF bzw. SIRF) wurden für das gesamte Patientenkollektiv nach L-Tx beschrieben und mit dem  $\chi^2$ -test auf statistische Signifikanz überprüft. P-Werte  $<0,05$  wurden als statistisch signifikant gewertet.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Patientenkollektiv



**Abbildung 3: Übersicht über das Studienkollektiv im Verlauf**

Angegeben sind Anzahl kompletter und inkompletter Datensätze ausgehend von den zur Berechnung des kardiovaskulären Risikos nötigen Variablen (höchste Anforderung an Datenvollständigkeit) sowie die jeweilige Anzahl der Patienten (n), für die der alte, neue bzw. der PROCAM Stroke (niedrigste Anforderung an Datenvollständigkeit) bestimmt werden konnte.

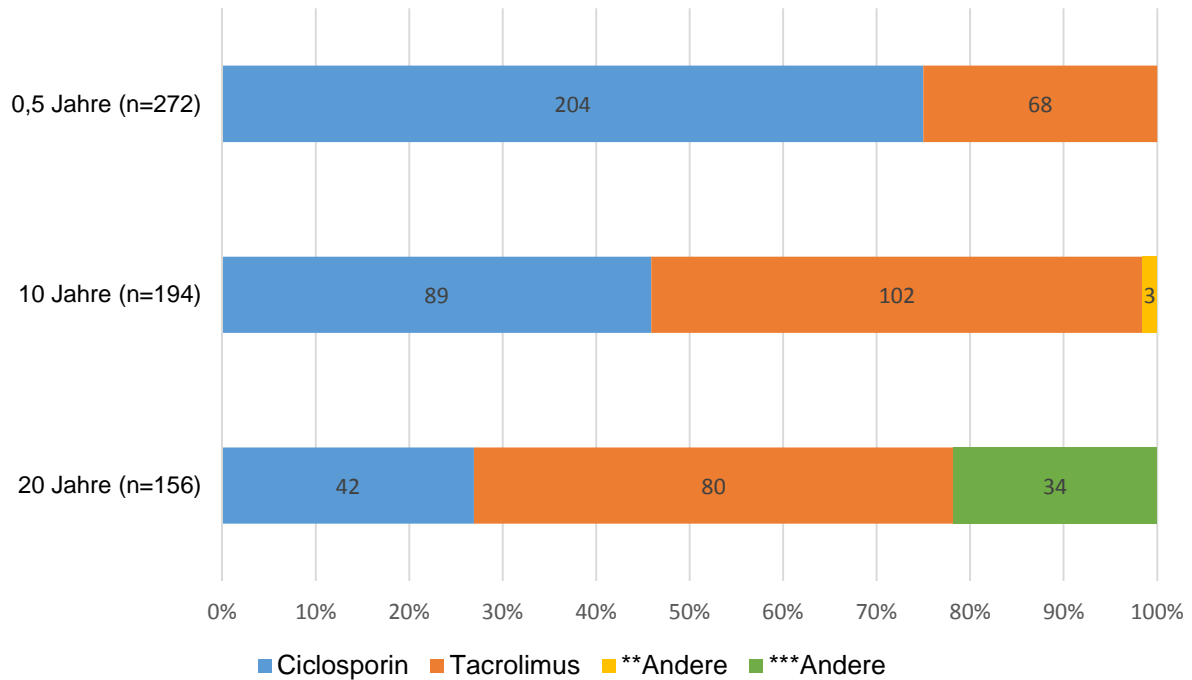
Von den 313 Patienten, die zwischen 1988 und 1992 eine L-Tx an der Charité, Campus Virchow- Klinikum erhalten haben, verstarben 142 im Median 94 Monate nach L-Tx (0-249), 156 waren 20 Jahre nach Transplantation noch am Leben. 15 Patienten wurden aufgrund von Zentrumswechseln aus der Nachbeobachtung von 20 Jahren ausgeschlossen. Nach 0,5 Jahren, zum **Zeitpunkt T1**, konnten zur Berechnung des kardiovaskulären Risikos 161 komplette Datensätze ermittelt werden. Durch die fehlende Differenzierung des Gesamtcholesterins in HDL und LDL- Cholesterin im Labor zu Beginn der Datenaufzeichnung entsteht die hohe Zahl an inkompletten Datensätzen (114) zum Zeitpunkt T1. Die PROCAM- Berechnung von 2002 wurde für diesen Zeitraum bereits durch Guckelberger et al. [32] veröffentlicht. Für 158 Patienten war eine Berechnung des PROCAM- Scores von 2007 möglich, drei Patienten waren zu jung für eine Risikobestimmung. Die Schlaganfall- Risikoeinschätzung gelang für 180 Patienten, 46 Patienten lagen nicht in den Altersgrenzen von 35 bis 65 Jahren.



10 Jahre nach L-Tx, zum **Zeitpunkt T2**, konnten zur kardiovaskulären PROCAM-Bestimmung 167 komplette und 29 inkomplette Datensätze erfasst werden. Aufgrund der Geschlechts- und Altersbestimmungen des PROCAM- Scores von 2002 konnte nur für 69 Männer zwischen 35 und 65 ein Punktwert berechnet werden. Die Ermittlung des neuen PROCAM- Scores von 2007 gelang für 166 Patienten, eine Patientin war über 75 Jahre alt. Für sie war keine Punktwertberechnung möglich. Die Schlaganfall- Risiko-Einschätzung konnte für 137 Patienten erfolgen. Die Patienten mit bestimmbarem PROCAM- Score wurden auf kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse hin untersucht und deren Auftreten in den Tabellen 9-19 dokumentiert (s. 3.4.)

### 3.2. Die Gabe von Immunsuppressiva im Langzeitverlauf über 20 Jahre

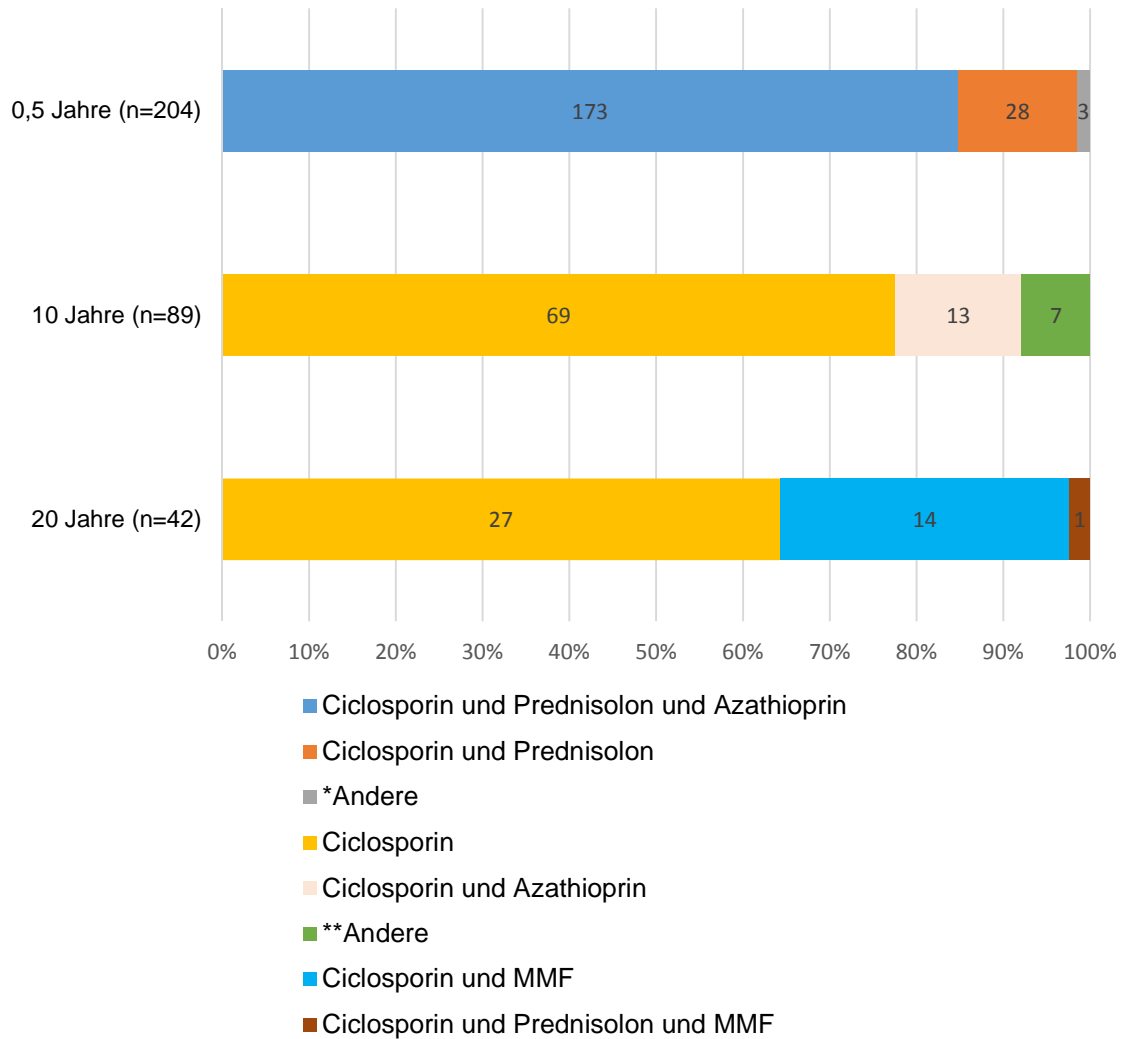
Zu den Hauptursachen für das erhöhte kardio- und zerebrovaskuläre Risiko wird die Gabe von Immunsuppressiva gezählt [18]. Die folgenden Abbildungen geben einen Überblick über das Immunsuppressions- Regime in unserem Patientenkollektiv nach L-Tx. Die Analyse erfolgt ausgehend von den Calcineurin- inhibierenden Basistherapeutika Ciclosporin und Tacrolimus.



**Abbildung 4: Übersicht über die Gabe von Ciclosporin und Tacrolimus im Langzeitverlauf**

\*\*Andere: Prednisolon+Azathioprin  
 \*\*\*Andere: Sirolimus, MMF

Abbildung 4 gibt an, wie sich der Einsatz von Ciclosporin und Tacrolimus über den Zeitraum von 20 Jahren verändert hat. 0,5 Jahre nach L-Tx erhielten 204 Patienten Ciclosporin, dies entspricht 75%. Tacrolimus wurde zu diesem Zeitpunkt bei 68 Patienten (25%) verabreicht. 20 Jahre nach L-Tx erhielten nur noch knapp 27% der Patienten Ciclosporin (42 von 155), 51,6% (80 von 155) bekamen eine Immunsuppression mit Tacrolimus. Zu „Anderen“ zählt zum Zeitpunkt T3 MMF und Sirolimus.

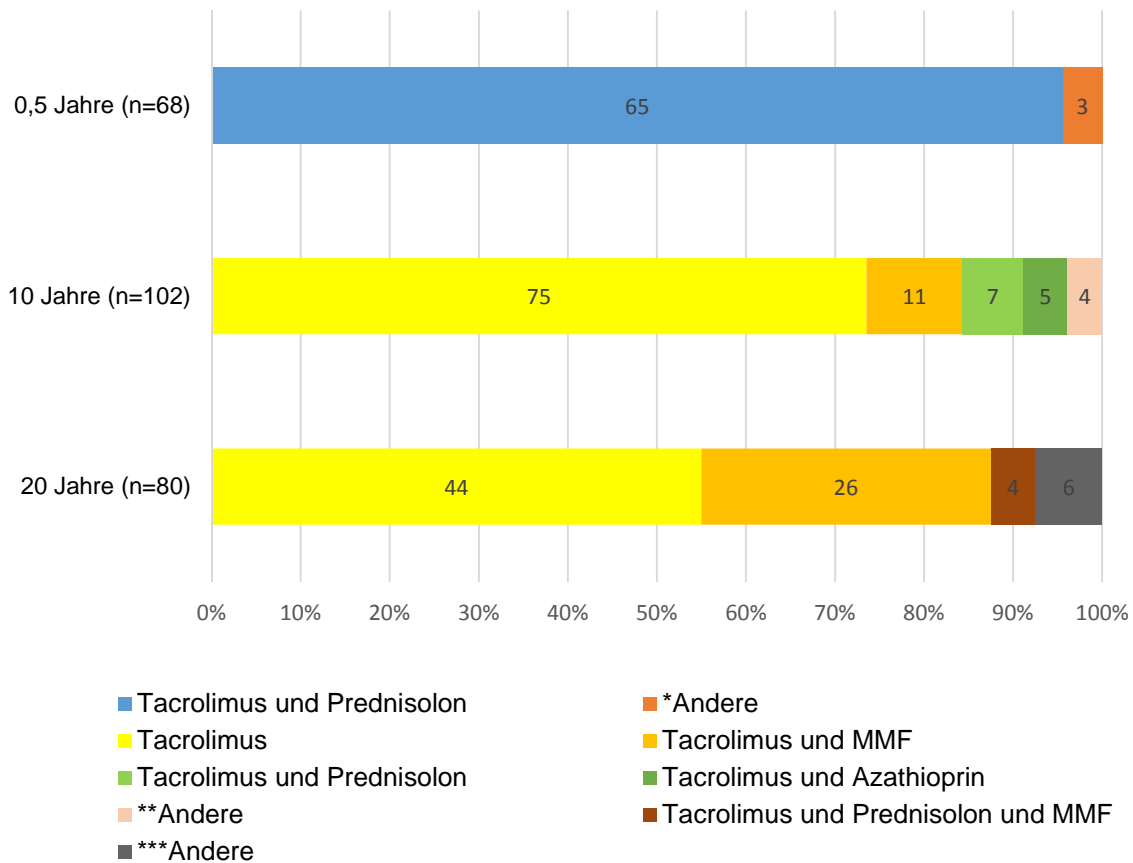


**Abbildung 5: Cyclosporin und dessen Kombinationen im Langzeitverlauf**

\*Andere: Cyclosporin; Cyclosporin+Azathioprin  
 \*\*Andere: Cyclosporin+Prednisolon;Cyclosporin+Prednisolon+Azathioprin;  
 Cyclosporin+Prednisolon+MMF; Cyclosporin+MMF

Diese Abbildung gibt die möglichen Kombinationen von Cyclosporin über den Verlauf von 20 Jahren an. Zur verbesserten Übersichtlichkeit wurden die weniger häufigen Kombinationsmöglichkeiten zu „Andere“ zusammengefasst. Während Cyclosporin kurzfristig nach L-Tx vor allem mit Azathioprin und Prednisolon kombiniert worden ist (84,3%), überwog 20 Jahre nach L-Tx die alleinige Gabe von Cyclosporin, dicht gefolgt von einer Kombination aus Cyclosporin und MMF.

Abbildung 6 verdeutlicht den Einsatz von Tacrolimus über den Verlauf von 20 Jahren.



**Abbildung 6: Tacrolimus und dessen Kombinationen im Langzeitverlauf**

\*Andere: Tacrolimus+Prednisolon+Azathioprin

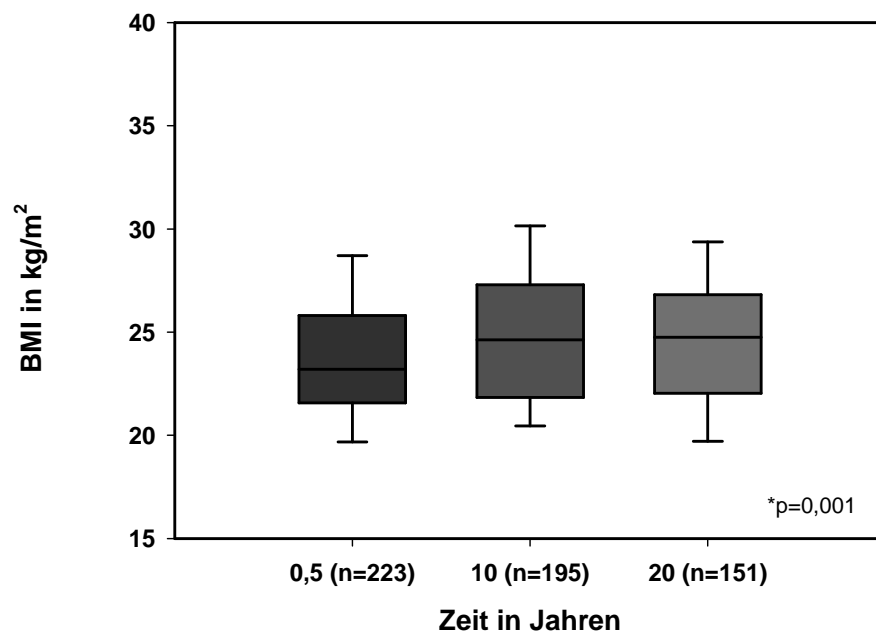
\*\*Andere: Tacrolimus+Prednisolon; Tacrolimus+Prednisolon+Azathioprin; Tacrolimus+Azathioprin

Es wird deutlich, dass Tacrolimus 0,5 Jahre nach L-Tx vor allem mit Prednisolon kombiniert worden ist (94,1%). Im Verlauf dominieren die alleinige Gabe von Tacrolimus sowie die zunehmende Kombination mit MMF. Dieses wurde, wie man Abbildung 4 entnehmen kann, zum Zeitpunkt T3 auch häufig als Monotherapie verabreicht.

### 3.3. Untersuchung kardio- und zerebrovaskulärer Risikofaktoren im Langzeitverlauf über 20 Jahre

Die folgenden Abbildungen in Form von Boxplots dienen der grafischen Visualisierung des Verlaufs einzelner kardiovaskulärer Risikofaktoren über 20 Jahre in unserem Studienkollektiv nach L-Tx. Angegeben sind die Zeitpunkte T1 (0,5 Jahre); T2 (10 Jahre) und T3 (20 Jahre) nach Transplantation. Insgesamt wird vor allem deutlich, dass die meisten statistisch signifikanten Veränderungen in den ersten 10 Jahren nach L-Tx stattgefunden haben.

### 3.3.1. BMI

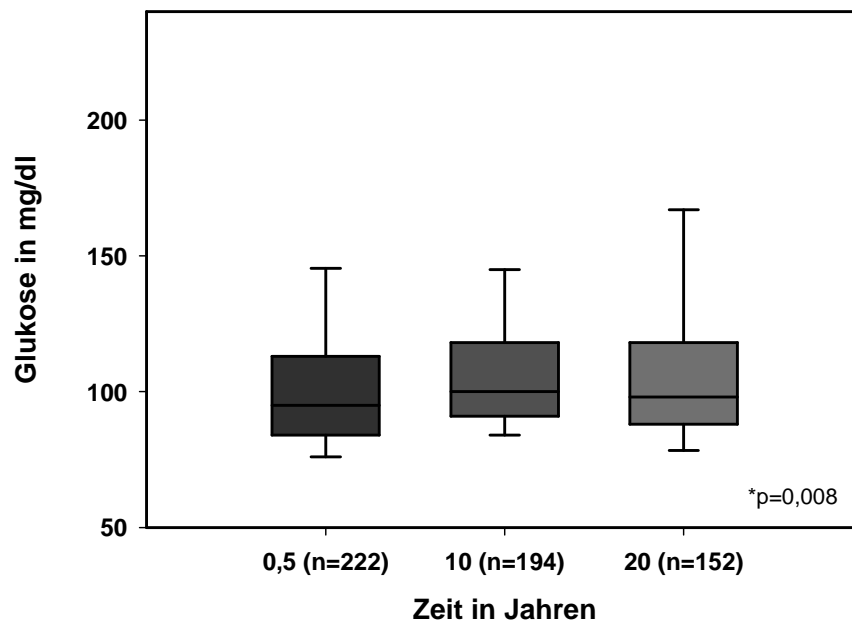


**Abbildung 7: BMI im Verlauf**

Darstellung des BMI im Verlauf als Boxplot zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde auf die Darstellung der Ausreißer verzichtet.

Aufgezeigt ist als Boxplot der BMI über die Zeit. Die statistische Berechnung erfolgte hier wie auch für die Punkte 3.2.2-3.2.7 mithilfe der one-way ANOVA on Ranks und zur Untergruppenanalyse mit dem Dunn-Test. Es zeigt sich über den Verlauf ein statistisch signifikanter Anstieg des Median ( $p=0,001$ ). Dieser beträgt zu den einzelnen Zeitpunkten T1, T2, T3: 23,2 (16,4-35,3) kg/m<sup>2</sup>; 24,6 (16,6-41,6) kg/m<sup>2</sup>; 24,75 (14,9-40,8) kg/m<sup>2</sup>, wobei im einzelnen Vergleich der Gruppen nach dem Dunn-Test lediglich die Veränderungen T1 vs. T2 und T1 vs. T3 statistisch signifikant sind ( $p<0,05$ ).

### 3.3.2. Glukose

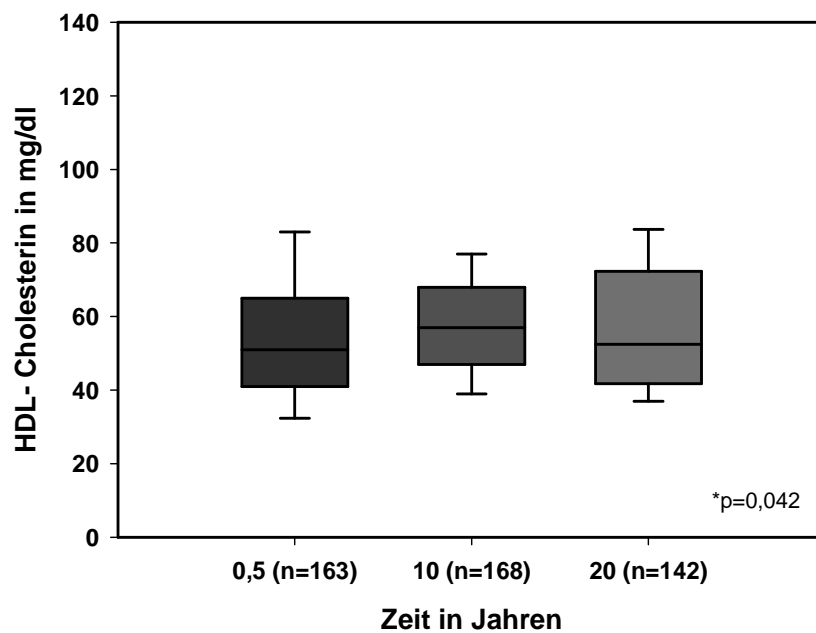


**Abbildung 8: Glukose im Verlauf**

Darstellung der Glukose im Verlauf als Boxplot zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde auf die Darstellung der Ausreißer verzichtet.

Hier ist die Nüchtern- Glukose über die Zeit als Boxplot aufgetragen. Die Veränderungen der Nüchtern- Glukose über den Verlauf von 20 Jahren sind statistisch signifikant ( $p=0,008$ ). Insgesamt zeigt sich ein statistisch signifikantes ( $p<0,05$ ) Ansteigen des Median von 95 (50-313) mg/dl zum Zeitpunkt T1 auf 99,5 (65-345) mg/dl zum Zeitpunkt T2. Der Median zum Zeitpunkt T3 beträgt 98 (53-516) mg/dl. Die Veränderungen zwischen T1 vs. T3 und T2 vs. T3 verfehlen im Einzelvergleich die statistische Signifikanz ( $p>0,05$ ).

### 3.3.3. HDL- Cholesterin



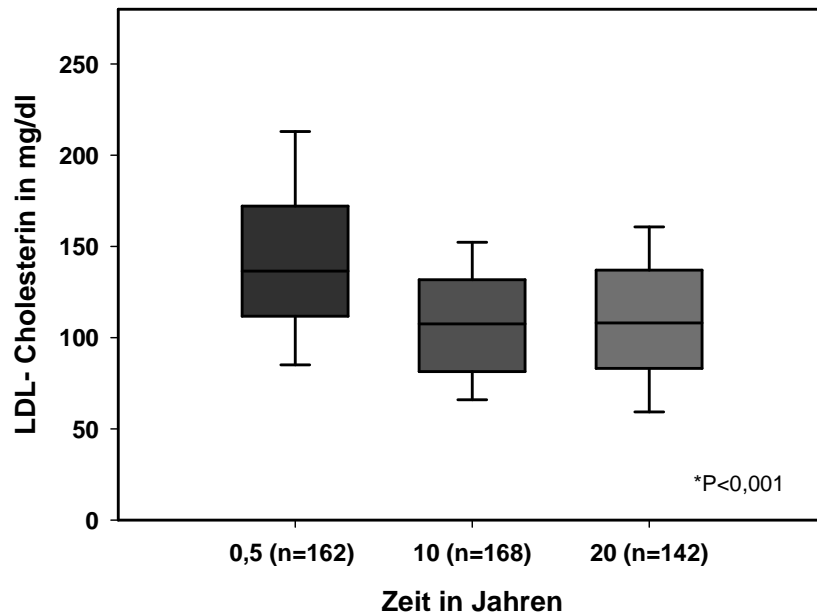
**Abbildung 9: HDL- Cholesterin im Verlauf**

Darstellung des HDL- Cholesterins im Verlauf als Boxplot zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde auf die Darstellung der Ausreißer verzichtet.

Hier ist als Boxplot das HDL- Cholesterin über die Zeit aufgetragen. Deutlich wird zunächst ein Anstieg des Median von 51 (2-199) mg/dl auf 57 (7-148) mg/dl und im letzten Abschnitt ein Absinken auf 52,5 (20-151) mg/dl. Lediglich die Veränderungen des HDL- Cholesterins zwischen T1 und T2 erreichen die statistische Signifikanz ( $p < 0,05$ ).



### 3.3.4. LDL- Cholesterin

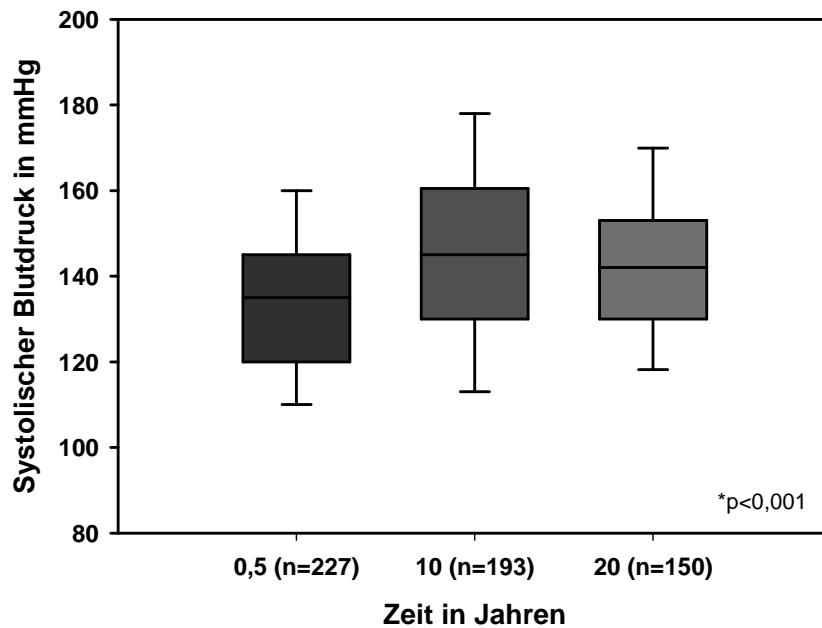


**Abbildung 10: LDL- Cholesterin im Verlauf**

Darstellung des LDL- Cholesterins im Verlauf als Boxplot zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde auf die Darstellung der Ausreißer verzichtet.

Aufgezeigt ist das LDL- Cholesterin als Boxplot. Es stellt sich ein Absinken des Median zwischen T1 und T2 dar mit Werten um 136,5 (15- 995) mg/dl zu T1, 107,5 (3-241) mg/dl zu T2 und 108 (11-236) mg/dl zu T3. Das LDL- Cholesterin verändert sich über den gesamten Verlauf statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ). Im Einzelvergleich nach Dunn zeigt die Veränderung des LDL- Cholesterins zwischen T2 und T3 keine statistische Signifikanz ( $p > 0,05$ ).

### 3.3.5. Systolischer Blutdruck

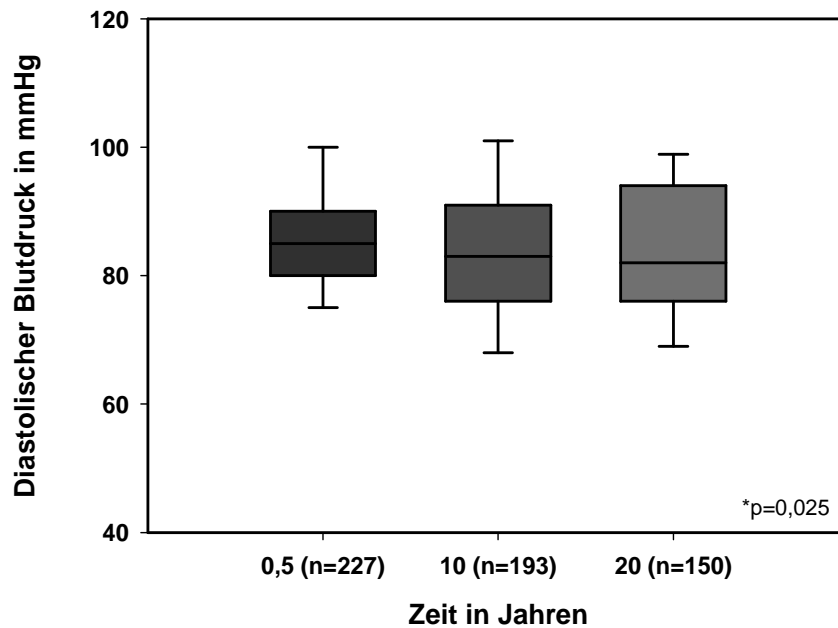


**Abbildung 11: Systolischer Blutdruck im Verlauf**

Darstellung des systolischen Blutdrucks im Verlauf als Boxplot zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde auf die Darstellung der Ausreißer verzichtet.

Dargestellt ist der systolische Blutdruck als Boxplot über die Zeit. Vor allem zwischen T1 und T2 kommt es zu einem deutlichen Anstieg des Median von 135 (90-200) mmHg auf 145 (91-228) mmHg. Der Median zum Zeitpunkt T3 beträgt 142 (83-195) mmHg. Die Veränderungen zwischen T1 und T2 sowie zwischen T1 und T3 sind im Einzelvergleich statistisch signifikant.

### 3.3.6. Diastolischer Blutdruck

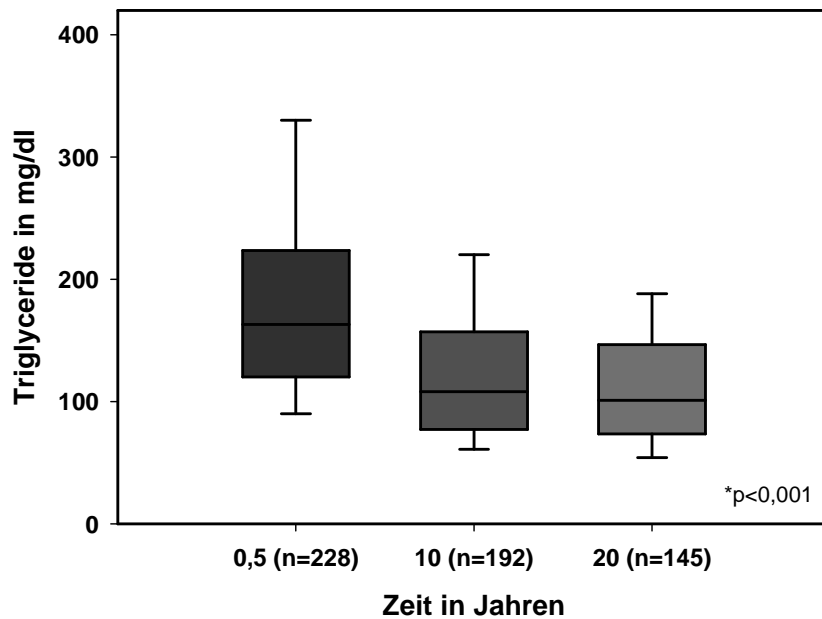


**Abbildung 12: Diastolischer Blutdruck im Verlauf**

Darstellung des diastolischen Blutdrucks im Verlauf als Boxplot zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde auf die Darstellung der Ausreißer verzichtet.

Aufgetragen ist der diastolische Blutdruck als Boxplot über den Zeitraum von 20 Jahren. Es zeigt sich ein Abfall des Median des diastolischen Blutdrucks von 85 (60-140) mmHg zum Zeitpunkt T1 auf 83 (53-117) mmHg zum Zeitpunkt T2. Dieser ist allerdings nicht statistisch signifikant ( $p > 0,05$ ). Der Median zum Zeitpunkt T3 beträgt 82 (11-116) mmHg.

### 3.3.7. Triglyceride



**Abbildung 13: Triglyceride im Verlauf**

Darstellung der Triglyceride im Verlauf als Boxplot zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde auf die Darstellung der Ausreißer verzichtet.

Aufgetragen sind die Triglyceride über die Zeit als Boxplot. Man erkennt einen deutlichen Abfall der Werte über die Zeit. Der Median beträgt zu T1 163 (56-539) mg/dl, zu T2 108 (30-379) mg/dl und zu T3 101 (26-431) mg/dl. T1 vs. T2 und T1 vs. T3 weisen im Einzelvergleich der Gruppen nach dem Dunn- Test eine statistisch signifikante Veränderung auf ( $p < 0,05$ ).

### 3.3.8. Entwicklung von HBMI, HGLY, HLIP und HTN im Langzeitverlauf über 20 Jahre

In der folgenden Tabelle ist der Anteil der Patienten mit Übergewicht (HBMI), arterieller Hypertonie (HTN), Hyperglykämie (HGLY) und Hyperlipidämie (HLIP) zu T1 (0,5 Jahre), T2 (10 Jahre) und T3 (20 Jahre) nach Transplantation dargestellt. Die jeweiligen Definitionen finden sich unter 2.6.

**Tabelle 7: Anteil der Patienten mit HBMI, HGLY, HLIP und HTN im Verlauf**

	<b>0,5 Jahre (T1)</b>	<b>10 Jahre (T2)</b>	<b>20 Jahre (T3)</b>
<b>HBMI</b> (n/N(%))	74/223 (33,2%)	87/195 (44,6%)*	68/151 (45%)*
<b>HGLY</b> (n/N(%))	63/274 (23%)	50/196 (25,5%)	44/155 (28,4%)
<b>HLIP</b> (n/N(%))	177/227 (78%)	92/192 (47,9%)*	62/147 (42,2%)*
<b>aHTN</b> (n/N(%))	157/274 (57,3%)	152/196 (77,6%)*	132/155 (85,2%)*

n= Anzahl beobachteter Fälle, N= Anzahl untersuchter Fälle; \*p<0,05 vs. T1 (s.u.)

Statistische Signifikanz (nach Chi-Quadrat-Test):

HBMI: **T1 vs. T2 (p=0,017)**; T2 vs. T3 (p=0,938); **T1 vs. T3 (p=0,022)**

HGLY: T1 vs. T2 (p=0,529); T2 vs. T3 (p=0,546); T1 vs. T3 (p=0,215)

HLIP: **T1 vs. T2 (p<0,001)**; T2 vs. T3 (p=0,293); **T1 vs. T3 (p<0,001)**

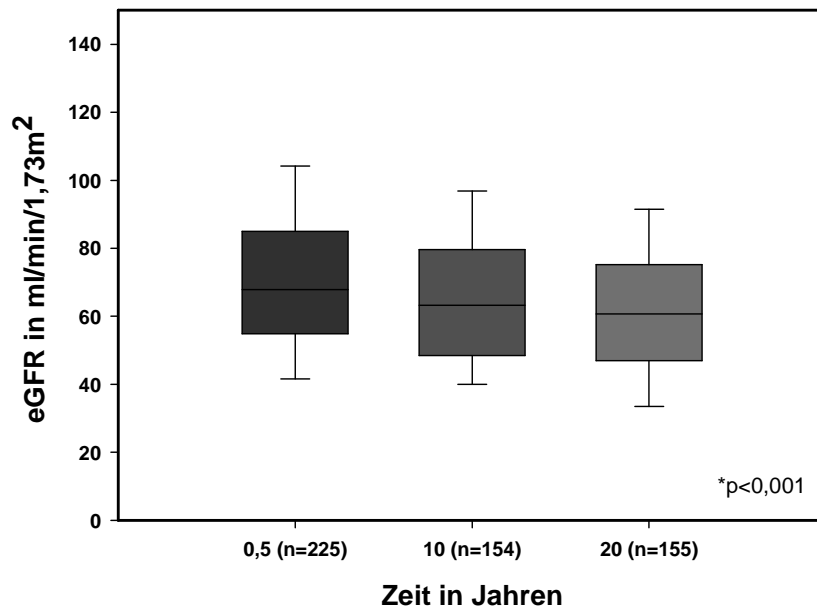
aHTN: **T1 vs. T2 (p<0,001)**; T2 vs. T3 (p=0,072); **T1 vs. T3 (p<0,001)**

Fettgedruckt sind statistisch signifikante Werte.

Diese Tabelle verdeutlicht die Veränderungen im Bereich der kardiovaskulären Risikofaktoren im Patientenkollektiv nach L-Tx. Diese betreffen vor allem die Zeitspanne zwischen T1 und T2. In diesem Zeitraum findet sich für die Veränderung von 3 der 4 Kriterien eine statistische Signifikanz, während zwischen T2 und T3 für keines der Kriterien eine statistische Signifikanz erreicht wird. Angegeben sind Anzahl der Patienten mit entsprechendem Kriterium (HBMI, HGLY, HLIP, aHTN), Gesamtanzahl der Patienten zu diesem Zeitpunkt sowie in Klammern der prozentuale Anteil der Patienten, die die entsprechenden Einschlusskriterien erfüllen. Nach 0,5 Jahren wiesen 33,2% der Patienten einen BMI über 25 kg/m<sup>2</sup> auf, in 10 Jahren nach Transplantation stieg dieser Anteil statistisch signifikant auf 44,6% (p=0,017). Besonders eindrücklich ist auch die Entwicklung des Hypertonus, welcher 0,5 Jahre nach L-Tx bei 57,3% der Patienten nachweisbar war. 10 Jahre nach L-Tx litt mit 77,6% ein statistisch signifikant größerer

Anteil der Patienten an arteriellem Hypertonus ( $p < 0,001$ ). Deutlich wird zudem der statistisch signifikante Abfall des Anteils der Patienten mit einer Fettstoffwechselstörung von 78% auf 47,9% in den ersten 10 Jahren nach L-Tx ( $p < 0,001$ ).

### 3.4. Nierenfunktion nach L-Tx im Langzeitverlauf über 20 Jahre



**Abbildung 14: eGFR im Verlauf**

Darstellung der eGFR im Verlauf als Boxplot zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde auf die Darstellung der Ausreißer verzichtet.

Aufgetragen ist hier die über die MDRD- Formel geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) über den Verlauf von 20 Jahren als Boxplot. Es zeigt sich ein statistisch signifikantes Absinken der eGFR ( $p < 0,001$ ). Der Median sinkt von 67,8 (24,4-164) ml/min/1,73m<sup>2</sup> zu T1 auf 63,3 (8-172) ml/min/1,73m<sup>2</sup> zu T2 auf 60,7 (6,4-132,6) ml/min/1,73m<sup>2</sup> zu T3. Nach dem Dunn- Test finden sich für T1 vs. T2 und T1 vs. T3 statistisch signifikante Verschlechterungen der Nierenfunktion ( $p < 0,05$ ).

In der folgenden Tabelle findet sich eine Übersicht über die Entwicklung der Nierenfunktion- angegeben als MIRF (moderat eingeschränkte Nierenfunktion- eGFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) und SRF (schwer eingeschränkte Nierenfunktion- eGFR < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

**Tabelle 8: Übersicht über MIRF und SIRF im 20- Jahre- Verlauf**

	<b>0,5 Jahre (T1)</b>	<b>10 Jahre (T2)</b>	<b>20 Jahre (T3)</b>
<b>MIRF</b> (n/N(%)) eGFR<60 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	67/225 (29,8%)	62/154 (40,3%)*	65/155 (41,9%)*
<b>SIRF</b> (n/N(%)) eGFR<30 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	5/225 (2,2%)	4/154 (2,6%)	10/155 (6,5%)*

n= Anzahl beobachteter Fälle, N= Anzahl untersuchter Fälle; \*p<0,05 vs. T1 (s.u.)

**Statistische Signifikanz (nach Chi- Quadrat- Test):**

MIRF: **T1 vs. T2 (p=0,034)**; T2 vs. T3 (p=0,765); **T1 vs. T3 (p=0,014)**

SIRF: T1 vs. T2 (p=0,814); T2 vs. T3 (p=0,103); **T1 vs. T3 (p=0,037)**

Fettgedruckt sind statistisch signifikante Werte.

Wie man der Tabelle entnehmen kann, hat sowohl der Anteil der Patienten mit moderat eingeschränkter als auch der Anteil der Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion über den Beobachtungszeitraum zugenommen. Eine statistisch signifikante Erhöhung des Patientenanteils mit MIRF findet sich für den gesamten Zeitraum von knapp 20 Jahren (p=0,014) sowie für die ersten 10 Jahre nach L-Tx (p=0,034). Ein statistisch signifikanter Anstieg der Patienten mit einer eGFR unter 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> findet sich für den Zeitraum zwischen 10 und 20 Jahren nach L-Tx. Hier beträgt der p- Wert 0,037.

### 3.5. Kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse im Langzeitverlauf über 20 Jahre

#### 3.5.1. Kardiovaskuläre Ereignisse bis 10 Jahre nach L-Tx

Im Folgenden soll der Anwendbarkeit des PROCAM- Scores und der Frage nach einer suffizienten kardiovaskulären Risikoeinschätzung in unserem Kollektiv nach L-Tx nachgegangen werden. Die nachstehende Tabelle zeigt kardiovaskuläre Ereignisse in den ersten 10 Jahren nach L-Tx. In Tabelle 9 sind Ereignisse mit und ohne Todesfolge angegeben, Monate des Ereignisses nach L-Tx sowie der „alte“ und „neue“ PROCAM-Score. In Klammern hinter dem neuen Score findet man das Alter zum Zeitpunkt T1, welches zur Risikobestimmung notwendig ist. Jeder Score ist einem bestimmten Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis zuzuordnen. Patienten mit mehreren kardiovaskulären Ereignissen nach der PROCAM- Klassifikation wurden pro Zeitraum nur einmalig erfasst.



**Tabelle 9: Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse beider Geschlechter in 10 Jahren nach L- Tx**

Ereignis	Monate nach L-Tx	PROCAM-Score 2002	Risiko für ein Ereignis in 10 Jahren nach PROCAM 2002	PROCAM-Score 2007	Risiko für ein Ereignis in 10 Jahren nach PROCAM 2007
<b>Tödlich</b>					
MI	88	n.a. <sup>1)</sup>	n.a. <sup>1)</sup>	n.a. <sup>1)</sup>	n.a. <sup>1)</sup>
MI	119	n.a. <sup>1)</sup>	n.a. <sup>1)</sup>	n.a. <sup>1)</sup>	n.a. <sup>1)</sup>
MI	119	23	0,013	28(37)	0-0,04
Plötzlicher Herztod	44	n.a. <sup>1,4)</sup>	n.a. <sup>1,4)</sup>	n.a. <sup>1)</sup>	n.a. <sup>1)</sup>
Plötzlicher Herztod	118	n.a. <sup>3)</sup>	n.a. <sup>3)</sup>	42(56)	0,10-0,19
<b>nicht-tödlich</b>					
MI	9	29	0,023	11(56)	0-0,04
MI	46	n.a. <sup>1)</sup>	n.a. <sup>1)</sup>	n.a. <sup>1)</sup>	n.a. <sup>1)</sup>
MI	53	n.a. <sup>1)</sup>	n.a. <sup>1)</sup>	n.a. <sup>1)</sup>	n.a. <sup>1)</sup>
MI	78	31	0,028	29(35)	0-0,04
MI	115	n.a. <sup>3)</sup>	n.a. <sup>3)</sup>	33(48)	0-0,04
KHK	73	48	0,128	38(47)	0,10-0,19
KHK	111	39	0,057	35(43)	0,05-0,09
KHK	113	47	0,107	35(47)	0,05-0,09
KHK	113	52	0,175	35(52)	0,10-0,19
KHK	119	47	0,107	29(53)	0,05-0,09

n.a.: nicht anwendbar; <sup>1)</sup>inkompletter Datensatz <sup>2)</sup>>65 Jahre <sup>3)</sup> weiblich <sup>4)</sup><35 Jahre

Insgesamt fanden in diesem Zeitraum 5 tödliche Ereignisse statt, drei Myokardinfarkte sowie zweifaches Auftreten von plötzlichem Herztod. Zudem wurden fünf Myokardinfarkte ohne Todesfolge beobachtet. Zur Vollständigkeit ist hier auch das Auftreten koronarer Herzkrankheit erwähnt, die aber im strengen Sinne nicht als ein Ereignis nach der PROCAM- Klassifikation gezählt werden kann. Man erkennt bereits in oben stehender Tabelle, dass viele der PROCAM- Ereignisse bei Patienten beobachtet wurden, deren Datensatz unvollständig war oder die nach der PROCAM- Risikoabschätzung in die Gruppe mit niedrigem Risiko fallen.

Da Guckelberger et al. [32] den alten PROCAM- Score für diesen Zeitraum nach L-Tx bereits auf ein vergleichbares Patientenkollektiv angewandt haben, wird an dieser Stelle auf eine erneute Analyse verzichtet.

Ausgehend von den 5 Risikoklassen des Originalartikels von 2007 gelang die Berechnung, wie viele Ereignisse nach dem neuen PROCAM- Score in 10 Jahren zu erwarten waren. Diese sind im Vergleich zu den tatsächlich aufgetretenen Ereignissen unseres Patientenkollektivs getrennt für Männer und Frauen in folgenden Tabellen aufgeführt.

**Tabelle 10:** *Vergleich von erwartetem und tatsächlichem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse bei Männern zwischen 20 und 75 Jahren (n=92), bis 10 Jahre nach L-Tx; PROCAM 2007*

PROCAM-Risikoklasse in %	Anzahl der Patienten in jeweiliger Risikoklasse zum Zeitpunkt T1	Nach Risiko-klassen berechnete Anzahl von Ereignissen in 10 Jahren	Aufgetretene Ereignisse in 10 Jahren	Aufgetretene Ereignisse in 10 Jahren plus KHK
0-4	39	0-1,56	3	3
5-9	21	1,05-1,89	0	3
10-19	19	1,9-3,61	0	2
20-29	8	1,6-2,32	0	0
>30	5	>1,5	0	0

Für Männer in den ersten 10 Jahren nach L-Tx findet sich eine deutliche Abweichung zwischen erwartetem und tatsächlichem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse. Insgesamt wurden nur 3 Ereignisse beobachtet, es wurde aber mit mindestens 6 gerechnet. Die Vorhersagekraft des Scores ist für diese Studienpopulation ungenügend. Alle drei Ereignisse wurden in der ersten Subklasse beobachtet. Als Vorstufe zu einem Myokardinfarkt ist außerdem das Auftreten kardiovaskulärer Herzkrankheit (KHK) angegeben.

Analog zu Tabelle 10 zeigt die folgende Tabelle den Vergleich zwischen aufgetretenen und erwarteten Ereignissen bei Frauen in den ersten 10 Jahren nach L-Tx.

**Tabelle 11: Vergleich von erwartetem und tatsächlichem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse bei Frauen zwischen 20 und 75 Jahren (n=66), bis 10 Jahre nach L-Tx; PROCAM 2007**

PROCAM-Risikoklasse in %	Anzahl der Patienten in jeweiliger Risikoklasse zum Zeitpunkt T1	Nach Risiko-klassen berechnete Anzahl von Ereignissen in 10 Jahren	Aufgetretene Ereignisse in 10 Jahren	Aufgetretene Ereignisse in 10 Jahren plus KHK
0-4	53	0-2,12	1	1
5-9	7	0,35-0,63	0	0
10-19	4	0,4-0,76	1	1
20-29	0	0	0	0
>30	2	>0,6	0	0

Für Frauen in den ersten zehn Jahren nach L-Tx findet sich eine bessere Aussagekraft des Scores. Insgesamt sind zwei Ereignisse aufgetreten. Laut Kalkulation wurde mit mindestens 1,35 Ereignissen in diesem Patientenkollektiv gerechnet. Auch die erwartete Verteilung in den einzelnen Risiko- Subklassen stimmt gut mit den beobachteten kardiovaskulären Ereignissen überein.

### 3.5.2. Kardiovaskuläre Ereignisse im Zeitraum von 10 bis 20 Jahren nach L-Tx

Entsprechend den oben aufgeführten Untersuchungen wurde der neue PROCAM- Score von 2007 auch auf den Zeitraum 10 bis 20 Jahre nach L-Tx angewandt. Um eine Vergleichbarkeit der beiden PROCAM- Scores zu gewährleisten, erfolgt hier zudem eine Evaluation der kardiovaskulären Ereignisse mithilfe des alten PROCAM- Scores von 2002.

Die Tabelle zeigt das Auftreten der kardiovaskulären Ereignisse, die Monate nach L-Tx, den PROCAM- Score von 2002 und 2007 sowie die daraus resultierenden Risikoeinschätzungen.

**Tabelle 12: Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse beider Geschlechter 10- 20 Jahre nach L- Tx**

Ereignis	Monate nach L-Tx	PROCAM-Score 2002	Risiko in 10 Jahren nach PROCAM 2002	PROCAM-Score 2007 (Alter)	Risiko in 10 Jahren nach PROCAM 2007
<b>Tödlich</b>					
MI	191	34	0,035	22(53)	0,05-0,09
MI	199	n.a. <sup>1,3,4)</sup>	n.a. <sup>1,3,4)</sup>	n.a. <sup>1)</sup>	n.a. <sup>1)</sup>
MI	202	n.a. <sup>2)</sup>	n.a. <sup>2)</sup>	n.a. <sup>2)</sup>	n.a. <sup>2)</sup>
Plötzlicher Herztod bei KHK	224	20	<0,01	16(44)	0-0,04
Plötzlicher Herztod bei KHK	221	n.a. <sup>3)</sup>	n.a. <sup>3)</sup>	43(69)	0,300
<b>Nicht tödlich</b>					
MI	131	31	0,028	22(47)	0-0,04
MI	136	n.a. <sup>3)</sup>	n.a. <sup>3)</sup>	25(68)	0,10-0,19
MI	168	n.a. <sup>3)</sup>	n.a. <sup>3)</sup>	25(72)	0,10-0,19
MI	210	28	0,019	23(43)	0-0,04
MI	218	38	0,051	16(65)	0,05-0,09
MI	231	n.a. <sup>3,4)</sup>	n.a. <sup>3,4)</sup>	19(70)	0,05-0,09
MI	236	n.a. <sup>4)</sup>	n.a. <sup>4)</sup>	6(56)	0-0,04
KHK	122	n.a. <sup>1)</sup>	n.a. <sup>1)</sup>	n.a. <sup>1)</sup>	n.a. <sup>1)</sup>
KHK	134	20	<0,01	16(44)	0-0,04
KHK	137	34	0,035	22(53)	0,05-0,09
KHK	137,202	n.a. <sup>1)</sup>	n.a. <sup>1)</sup>	n.a. <sup>1)</sup>	n.a. <sup>1)</sup>
KHK	150	n.a. <sup>4)</sup>	n.a. <sup>4)</sup>	30(59)	0,05-0,09
KHK	157	n.a. <sup>1)</sup>	n.a. <sup>1)</sup>	n.a. <sup>1)</sup>	n.a. <sup>1)</sup>
KHK	162	n.a. <sup>3)</sup>	n.a. <sup>3)</sup>	30(69)	0,20-0,29%
KHK	173	37	0,048	13(64)	0,05-0,09
KHK	189	46	0,105	26(57)	0,05-0,09
KHK	189	n.a. <sup>3)</sup>	n.a. <sup>3)</sup>	39(67)	0,300
KHK	208	40	0,061	17(58)	0,05-0,09
KHK	166, 174, 225, 228	42	0,074	27(53)	0,05-0,09

n.a.: nicht anwendbar; <sup>1)</sup> Inkompletter Datensatz <sup>2)</sup> fehlender Datensatz <sup>3)</sup> >65 Jahre <sup>4)</sup> weiblich

Insgesamt traten im Zeitraum zwischen 10 und 20 Jahren nach L-Tx 12 PROCAM-Ereignisse auf. 5 davon waren tödlich (3x Myokardinfarkt, 2x plötzlicher Herztod), 7 Myokardinfarkte verliefen nicht tödlich. Für den alten PROCAM- Score von 2002 [29] gelang ausgehend von den Daten des Originalartikels [29] mithilfe der PROCAM- Kohorte die Berechnung, wie viele kardiovaskuläre Ereignisse wir in den einzelnen Risikoklassen

unseres Studienkollektivs erwartet hätten. In den folgenden Tabellen sind diese gemeinsam mit den tatsächlich aufgetretenen Ereignissen unseres Patientenkollektivs aufgeführt.

In Tabelle 13 entspricht  $E_{PRO}$  den Ereignisraten innerhalb der PROCAM- Population (pro 1000),  $N_{ST}$  entspricht der Anzahl der Patienten innerhalb der einzelnen Risikoklassen in unserem Studienkollektiv (in 1000).  $E_{AUF}$  steht für die tatsächlich aufgetretenen Ereignisse innerhalb der jeweiligen Risikoklassen unserer Studienpopulation.

**Tabelle 13: Vergleich von erwartetem und tatsächlichem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse für Männer zwischen 35 und 65 ( $n=69$ ), 10 bis 20 Jahre nach L-Tx; PROCAM 2002**

PROCAM- Risikoklasse in Punkten	Ereignisse in PROCAM- Population (1/1000) ( $E_{PRO}$ )	Anzahl der Patienten des Studien- kollektivs in jeweiliger Risikoklasse (1000) ( $N_{ST}$ )	Erwartete Ereignisse im Studienkollektiv ( $E_{PRO} \times N_{ST}$ )	Aufgetretene Ereignisse im Studien- kollektiv ( $E_{AUF}$ )	Aufgetretene Ereignisse im Studien- kollektiv, Inklusive KHK
00-20	5	0,013	0,065	1	2
21-28	15	0,008	0,12	1	1
29-37	23	0,018	0,414	2	4
38-44	66	0,015	0,99	1	3
45-53	148	0,013	1,924	0	1
54-61	281	0,002	0,562	0	0
>61	432	0	0	0	0
$\Sigma$		0,069	4,075	5	11

$E_{PRO}$ : Ereignisrate innerhalb der PROCAM- Population (pro 1000)

$E_{AUF}$ : tatsächlich aufgetretene Ereignisse innerhalb der jeweiligen Risikoklassen der Studienpopulation

$N_{ST}$ : Anzahl der Patienten innerhalb der einzelnen Risikoklassen im Studienkollektiv (in 1000)

Es wird deutlich, dass die Gesamtanzahl der erwarteten kardiovaskulären Ereignisse gut mit den tatsächlich aufgetretenen übereinstimmt. Auch in den einzelnen Klassen sind die Vorhersagen relativ passend, meist sind etwas mehr Ereignisse aufgetreten als erwartet. Die größte Abweichung gibt es in der fünften Risikoklasse (45-53 Punkte). Hier wurden knapp zwei Ereignisse erwartet, aber keines beobachtet.

Tabelle 14 und 15 liefern Auskunft über die aufgetretenen Ereignisse in Übereinstimmung mit dem neuen PROCAM von 2007. Unterschieden wird hier zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht.

**Tabelle 14:** *Vergleich von erwartetem und tatsächlichem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse bei Männern zwischen 20 und 75 Jahren (n=90), 10 bis 20 Jahre nach L-Tx, PROCAM 2007*

PROCAM-Risikoklasse in %	Anzahl der Patienten in jeweiliger Risikoklasse zum Zeitpunkt T2	Nach Risiko-klassen berechnete Anzahl von Ereignissen in 10 Jahren	Aufgetretene Ereignisse in 10 Jahren	Aufgetretene Ereignisse in 10 Jahren plus KHK
0-4	47	0-1,88	3	4
5-9	23	1,5-2,07	2	7
10-19	12	1,2-2,28	2	2
20-29	6	1,2-1,74	0	1
>30	2	>0,6	1	2

Für Männer im Zeitraum 10 bis 20 Jahre nach L-Tx gelingt die Risikovorhersage mithilfe des neuen PROCAMs recht genau, vor allem in der zweiten, dritten und fünften Risikoklasse. Hier liegt die Anzahl der erwarteten Ereignisse genau im kalkulierten Rahmen. Leichte Abweichungen gibt es in der ersten und vierten Risikoklasse, wobei in Risikoklasse 4 die Anzahl der Patienten mit n=6 sehr gering ist.

**Tabelle 15:** *Vergleich von erwartetem und tatsächlichem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse bei Frauen zwischen 20 und 75 Jahren (n=76), 10 bis 20 Jahre nach L-Tx; PROCAM 2007*

PROCAM-Risikoklasse in %	Anzahl der Patienten in jeweiliger Risikoklasse zum Zeitpunkt T2	Nach Risiko-klassen berechnete Anzahl von Ereignissen in 10 Jahren	Aufgetretene Ereignisse in 10 Jahren	Aufgetretene Ereignisse in 10 Jahren plus KHK
0-4	58	0-2,32	1	1
5-9	14	0,7-1,26	1	2
10-19	3	0,3-0,57	0	0
20-29	1	0,2-0,29	0	0
>30	0	0	0	0

Die oben stehende Tabelle zeigt den Vergleich von erwartetem und aufgetretenem Ereignis für Frauen im Zeitraum zwischen 10 und 20 Jahren nach L-Tx. Die

Vorhersagekraft des Scores in dieser Kohorte ist sehr gut. Die zwei aufgetretenen Ereignisse liegen in diesem Zeitraum im zuvor kalkulierten Rahmen.

### 3.5.3. Zerebrovaskuläre Ereignisse bis 10 Jahre nach L-Tx

Der PROCAM- Score zur Schlaganfall- und TIA- Risikoeinschätzung in 10 Jahren von 2007 wurde retrospektiv auf die ersten 10 Jahre nach L-Tx angewandt.

Die folgende Tabelle zeigt das Auftreten zerebrovaskulärer Ereignisse in diesem Zeitintervall nach L-Tx. Angegeben sind das Ereignis, Monate nach L-Tx, der PROCAM-Score für ein zerebrovaskuläres Ereignis sowie das entsprechend berechnete Risiko. Patienten mit mehreren zerebrovaskulären Ereignissen nach der PROCAM-Klassifikation wurden pro Zeitraum nur einmalig erfasst.

**Tabelle 16: Auftreten zerebrovaskulärer Ereignisse beider Geschlechter bis 10 Jahre nach L-Tx**

Ereignis	Monate nach L-Tx	PROCAM Stroke	Risiko in 10 Jahren
A	7	41	≤0,001
A	12	50	0,004
A	20	57	0,008
A	73	72	0,042
A	82	56	0,007
A	101	63	0,016
A	114	n.a. <sup>1)</sup>	n.a. <sup>1)</sup>
A	120	68	0,027
A	120	69	0,030
TIA	43	65	0,019
TIA	48	63	0,016
TIA	117	77	0,073

A: Apoplex; n.a.: nicht anwendbar, <sup>1)</sup> Inkompletter Datensatz

In diesem Zeitraum sind in der Studienpopulation 9 zerebrale Insulte und 3 TIAs aufgetreten. Analog zur Auswertung des PROCAM von 2002 [29] findet sich in nachstehender Tabelle die mittels der PROCAM- Population berechnete Anzahl von zerebrovaskulären Ereignissen im Vergleich zu denen, die in der Studienpopulation nach L-Tx tatsächlich aufgetreten ist.

Die Einteilung erfolgt nach den 2007 veröffentlichten Risikoklassen.

**Tabelle 17: Vergleich von erwartetem und tatsächlichem Auftreten zerebrovaskulärer Ereignisse bei Männern und Frauen zwischen 35 und 65 Jahren (n=180) bis 10 Jahren nach L-Tx, PROCAM Stroke 2007**

PROCAM-Risikoklasse in Punkten	Ereignis in PROCAM-Population (1/1000) ( $E_{PRO}$ )	Anzahl der Patienten des Studienkollektivs in jeweiliger Risikoklasse (1000) ( $N_{ST}$ )	Erwartete Ereignisse im Studienkollektiv ( $E_{PRO} \times N_{ST}$ )	Aufgetretene Ereignisse im Studienkollektiv ( $E_{AUF}$ )
35-58	4	0,09	0,36	4
59-65	6	0,049	0,294	3
66-71	45	0,021	0,945	2
>71	82	0,02	1,64	2
$\Sigma$		0,18	3,239	11

$E_{PRO}$ : Ereignisrate innerhalb der PROCAM- Population (pro 1000)

$E_{AUF}$ : tatsächlich aufgetretene Ereignisse innerhalb der jeweiligen Risikoklasse der Studienpopulation

$N_{ST}$ : Anzahl der Patienten innerhalb der einzelnen Risikoklassen im Studienkollektiv (in 1000)

In diesem Zeitraum sind deutlich mehr zerebrovaskuläre Ereignisse aufgetreten als kalkuliert.

Die Abweichung ist besonders gravierend in den Subklassen 1 und 2, also in denen mit vergleichsweise niedrigem Risiko für ein zerebrovaskuläres Ereignis.



### 3.5.4. Zerebrovaskuläre Ereignisse im Zeitraum von 10 bis 20 Jahren nach L-Tx

In folgender Tabelle finden sich analog zur Tabelle 16 die zerebrovaskulären Ereignisse unseres Patientenkollektivs im Zeitraum von 10 bis 20 Jahren nach L-Tx.

**Tabelle 18: Auftreten zerebrovaskulärer Ereignisse beider Geschlechter 10 bis 20 Jahre nach L-Tx**

Ereignis	Monate nach L- Tx	PROCAM Stroke	Risiko in 10 Jahren
<b>Tödlich</b>			
A	234	n.a. <sup>3)</sup>	n.a. <sup>3)</sup>
<b>nicht- tödlich</b>			
A	132	n.a. <sup>3)</sup>	n.a. <sup>3)</sup>
A	134	68	0,027
A	135	n.a. <sup>3)</sup>	n.a. <sup>3)</sup>
A	153,213	n.a. <sup>3)</sup>	n.a. <sup>3)</sup>
A	182	n.a. <sup>3)</sup>	n.a. <sup>3)</sup>
A	212	73	0,047
A	241	73	0,047
A	133, 160	65	0,019
TIA	*	68	0,027
TIA	168	n.a. <sup>3)</sup>	n.a. <sup>3)</sup>
TIA	181	39	≤0,001
TIA	228	62	0,014

A: Apoplex; n.a.: nicht anwendbar; <sup>3)</sup> >65 Jahre

\*eigenanamnestische Angabe, Ereignisdatum nicht genau bekannt

Es traten 13 zerebrovaskuläre Ereignisse auf, die laut der PROCAM- Definition als Ereignis gerechnet werden können. Ein zerebraler Insult verlief tödlich, insgesamt 8 ohne Todesfolge. Dazu kamen 4 TIAs.

Analog zu oben aufgeführter Tabelle 17 zeigt Tabelle 19 das Verhältnis zwischen kalkulierten und tatsächlich aufgetretenen Ereignissen.

**Tabelle 19: Vergleich von erwartetem und tatsächlichem Auftreten zerebrovaskulärer Ereignisse für Männer und Frauen zwischen 35 und 65 Jahren (n=137), 10 bis 20 Jahre nach L-Tx, PROCAM Stroke 2007**

PROCAM-Risikoklassen in Punkten	Ereignisse in PROCAM-Population (1/1000) ( $E_{PRO}$ )	Anzahl der Patienten des Studienkollektivs in jeweiliger Risikoklasse (1000) ( $N_{ST}$ )	Erwartete Ereignisse im Studienkollektiv ( $E_{PRO} \times N_{ST}$ )	Aufgetretene Ereignisse im Studienkollektiv ( $E_{AUF}$ )
35-58	4	0,065	0,26	1
59-65	6	0,025	0,15	2
66-71	45	0,023	1,035	2
>71	82	0,024	1,968	2
$\Sigma$		0,137	3,413	7

$E_{PRO}$ : Ereignisrate innerhalb der PROCAM- Population (pro 1000)

$E_{AUF}$ : tatsächlich aufgetretene Ereignisse innerhalb der jeweiligen Risikoklassen der Studienpopulation

$N_{ST}$ : Anzahl der Patienten innerhalb der einzelnen Risikoklassen im Studienkollektiv (in 1000)

Man kann mittels der Tabelle deutlich erkennen, dass die Gesamtzahl der beobachteten Ereignisse die erwarteten deutlich übersteigt. Vor allem in den niedrigen Risikoklassen kommt es zu Abweichungen. Dieses Ergebnis bestätigt die zuvor beschriebenen Analysen aus den ersten 10 Jahren nach L-Tx.

## 4. Diskussion

### 4.1. Immunsuppression im Langzeitverlauf über 20 Jahre

Durch eine suffiziente Immunsuppression ist die L-Tx mittlerweile zur Standardtherapie bei irreversiblen chronischen- und akutem Leberversagen avanciert. 1988 wurden durch Starzl et al. Daten veröffentlicht, die eine Verbesserung des Ein- Jahres- Überleben nach L-Tx von 27% auf 74% beschrieben [48]. Grund hierfür war die Einführung von Ciclosporin. Zudem wurde 1989 in Pittsburgh Tacrolimus eingeführt [49, 50]. Die beiden Calcineurin- Inhibitoren wurden zu den Haupt-Immunsuppressiva nach L-Tx. Ciclosporin erwies sich dabei als gutes Medikament, um Inzidenz und Schwere von akuten Abstoßungsreaktionen zu verringern [48]. Im Vergleich zwischen Tacrolimus und Ciclosporin zeigte Tacrolimus in großen randomisierten multizentrischen Studien sowohl in den USA als auch in Europa eine noch bessere Wirksamkeit, v.a. bezüglich steroid-resistenter und chronischer Abstoßungsreaktionen [51, 52]. Ursächlich hierfür scheint die im Vergleich zu Ciclosporin größere therapeutische Breite zu sein, die eine Steigerung der Medikation im Rahmen einer Abstoßungsreaktion zulässt [53]. Da beide Medikamente eine gute immunsuppressive Wirkung aufweisen, sind vor allem Nebenwirkungen der Medikamente relevant. Diese unterscheiden sich zwischen Ciclosporin und Tacrolimus geringfügig, wie auch Otto et al. in folgender Tabelle zeigen [54].

**Tabelle 20: Nebenwirkungen der Immunsuppressiva**

	Steroids	Cyclosporin	Tacrolimus	mTOR-inhibitors	Mycophenolic acid	Azathioprine
Nephrotoxicity		+++	+++			
Neurotoxicity	+	++	+++			
Hypertonus	+++	+++	++			
Hyperlipidemia	++	++	+	+++		
Diabetes	++	+	+++			
Gingival hyperplasia		++				
Hirsutism	+	++				
Leukopenia				+	+++	+++
Thrombopenia				++	+	+
Diarrhoe		+	+	+	+++	+
Hepatotoxicity	+	+	+	+		+

+ = Mild; ++ = moderate; +++ = pronounced.

Aus: Otto et al. [54]

Die unerwünschten Nebenwirkungen der Calcineurin- Inhibitoren betreffen vor allem kardio- und zerebrovaskuläre Risikofaktoren. Während sowohl Ciclosporin als auch Tacrolimus eine starke Nephrotoxizität aufweisen, sind die Auswirkungen auf Hypertonus und Hyperlipidämie bei Tacrolimus geringer ausgeprägt als bei Ciclosporin. Diabetes wird bei Einnahme von Tacrolimus häufiger beobachtet. Für die Betrachtung des kardio- und zerebrovaskulären Risikos nach L-Tx sind diese Arzneimittelnebenwirkungen von großer Bedeutung. Gerade die Nephrotoxizität ist eine schwerwiegende Folge, die häufig bis hin zu Niereninsuffizienz führt. Borg et al. [11] konnten sogar zeigen, dass Niereninsuffizienz ein unabhängiger Prädiktor für vaskuläre Mortalität nach L-Tx ist. Da eine Senkung der Dosierungen von Tacrolimus und Ciclosporin die Gefahr einer unzureichenden Immunsuppression birgt, sind zusätzliche Immunsuppressiva zur Optimierung der Langzeitergebnisse nötig, die eine Senkung der nötigen Dosis ermöglichen. Wie man in Tabelle 20 erkennt, haben diese neu eingeführten Medikamente bis auf die mTOR-Inhibitoren weniger Einfluss auf kardio- und zerebrovaskuläre Risikofaktoren. Studien demonstrierten, dass Medikamente wie MMF (Mycophenolat-Mofetil) die Option einer Monotherapie bieten. Schmeding et al. [55] zeigten, dass die Single- Gabe von MMF eine sichere Alternative zur Calcineurin- Inhibitor- basierten Therapie darstellt. Raimundo et al. [56], Moreno et al. [57] und Koch et al. [58] zeigten Abstoßungsraten unter 10% unter MMF- Monotherapie. Zudem konnten Kamphues et al. [59] nachweisen, dass die Umstellung der Medikation von einer Calcineurin- Inhibitor- basierten Therapie auf eine MMF- Monotherapie mit einer statistisch signifikanten Verbesserung der Nierenfunktion einherging (Abfall des Kreatinins von  $1.54 \pm 0.59 \text{ mg/dl}$  auf  $1.47 \pm 0.61 \text{ mg/dl}$ ). In unserem

Studienkollektiv kann man die medizinischen Konsequenzen aus der veränderten Datenlage zu einzelnen Immunsuppressiva erkennen. Zu Beginn des Beobachtungszeitraums wurden die meisten Patienten mit einer Kombination aus Ciclosporin und Prednisolon behandelt. Nur 25% erhielten Tacrolimus. In 20 Jahren stieg dieser Anteil auf 51,6%, lediglich 27% erhielten noch Ciclosporin. Zudem wurden im Verlauf neuere Immunsuppressiva wie MMF eingeführt, das in Kombination oder als Monotherapie verabreicht wurde.

#### 4.2. Risikofaktoren im Langzeitverlauf über 20 Jahre

Die Ergebnisse aus 3.3. machen deutlich, dass es zu starken Veränderungen der kardio- und zerebrovaskulären Risikofaktoren im Langzeitverlauf nach L-Tx gekommen ist. Es zeigte sich ein statistisch signifikantes Ansteigen des Median vom BMI über den Verlauf von 20 Jahren. Dieser war in der Untergruppenanalyse nach Dunn statistisch signifikant, allerdings nur für T1 vs. T2 sowie für T1 vs. T3. Für das LDL- Cholesterin und die Triglyceride fand sich im Langzeitverlauf ein statistisch signifikantes Absinken des Median, wobei auch hier in der Untergruppenanalyse nach Dunn nur die Veränderungen T1 vs. T2 und T1 vs. T3 statistisch signifikant waren. Die Parameter systolischer Blutdruck, Glucose und HDL wiesen jeweils einen statistisch signifikanten Anstieg der Werte zwischen T1 und T2, sowie zwischen T2 und T3 einen nicht statistisch signifikanten Abfall auf. Für den diastolischen Blutdruck konnte zwar mithilfe der one- way ANOVA on Ranks über den Langzeitverlauf von 20 Jahren ein Abfall der Werte mit  $p=0,025$  ermittelt werden, im Untergruppenvergleich zeigte sich aber keine statistische Signifikanz. Die Ergebnisse machen deutlich, dass Veränderungen der kardio- und zerebrovaskulären Parameter vor allem in den ersten 10 Jahren nach L-Tx stattgefunden haben. Zwischen 10 und 20 Jahren nach L-Tx kam es für keinen der im Zuge dieser Arbeit bestimmten Parameter zu einer statistisch signifikanten Veränderung mehr. Übereinstimmende Ergebnisse finden sich für die Entwicklung von HBMI, HLIP und aHTN in unserem Patientenkollektiv nach L-Tx. Auch hier kam es zu einem statistisch signifikanten Anstieg des Anteils der Patienten mit HBMI und aHTN über den Zeitraum von 20 Jahren, wobei auch hier nur für T1 vs. T2 und nicht für T2 vs. T3 eine statistische Signifikanz nachgewiesen werden konnte. Beim Abfall des Anteils der Patienten mit HLIP fand sich dieselbe Verteilung der statistischen Signifikanzen. Zusammenfassend lässt sich sagen,

dass auch in unserem Patientenkollektiv nach L-Tx eine Erhöhung der Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren über 20 Jahre nachweisbar ist. Ausnahme bildet der starke Abfall des LDL- Cholesterin und der Triglyceride über den Verlauf, der wahrscheinlich mit einer flächendeckenden Einführung von Statinen Anfang der 90er einherging. Entscheidend ist auch die Abgrenzung von Schoening et al. [9]. Sie beschrieben die Veränderung der kardio- und zerebrovaskulären Risikofaktoren über den gesamten Zeitraum von 20 Jahren. Unsere Untersuchungen verdeutlichen allerdings, dass diese vor allem in den ersten 10 Jahren nach Transplantation stattgefunden haben. Patienten nach L-Tx benötigen in diesem Zeitraum eine besonders enge Anbindung an das Transplantationszentrum zur optimalen Einstellung der Risikofaktoren. An dieser Stelle sei erwähnt, dass die Aussagen dieser Untersuchung durch ein Selektionsbias verändert sein können. Über den Zeitraum von 20 Jahren besteht die Möglichkeit, dass Patienten mit schlecht eingestellten Risikofaktoren früher verstorben sind, als Patienten mit gut eingestellten, es also über 20 Jahre zu einer Selektion gekommen ist. Dies führt zur eingegrenzten Beurteilbarkeit der Ergebnisse.

#### 4.3. PROCAM- Risiko- Score für die kardiovaskuläre Risikoeinschätzung

Der PROCAM- Score von 2002 sowie die verbesserte Version von 2007 ermöglicht, das Risiko eines Patienten für ein kardiovaskuläres Ereignis in Form eines Myokardinfarkts oder eines plötzlichen Herztods mithilfe bestimmter klinischer und paraklinischer Parameter einzuschätzen. Der alte PROCAM- Score von 2002 ist nur für Männer zwischen 35 und 65 Jahren anwendbar, was nur einen kleinen Teil eines Patientenkollektivs repräsentieren kann. Die Verbesserung von 2007 ermöglicht diese Risikoeinschätzung auch für Frauen und im Alter von 25- 75 Jahren. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob der PROCAM- Score für ein Patientenkollektiv nach L-Tx im 20- Jahres- Verlauf suffizient anwendbar ist. Die engen Altersgrenzen und die alleinige Zulassung des alten PROCAM- Scores auf das männliche Geschlecht führen zu einer starken Limitierung der Anwendbarkeit. Für den Zeitraum 10 bis 20 Jahre nach L-Tx konnte bei insgesamt 12 Ereignissen für nur 5 Patienten ein „alter“ PROCAM- Score berechnet werden. Die erweiterte Version liefert hier schon eine bessere Aussagekraft. Für diesen Zeitraum war für 10 von 12 Ereignissen eine Score- Zuordnung möglich (Tabelle 12). Für die ersten 10 Jahre nach L-Tx konnte für 5 von 10 Ereignissen ein Risiko

bestimmt werden. Hier gab es viele inkomplette Datensätze (Tabelle 9). Grund hierfür ist, dass 0,5 Jahre nach L-Tx im Labor keine Differenzierung des Gesamtcholesterins in HDL- und LDL- Cholesterin erfolgt ist. Da diese Parameter für die Berechnung des PROCAM- Scores notwendig sind, resultieren inkomplette Datensätze.

Insgesamt besteht durchaus die Möglichkeit, dass das von uns berechnete kardiovaskuläre Risiko geringer ist als das tatsächliche Risiko für einen Myokardinfarkt oder plötzlichen Herztod. Diese möglichen Ungenauigkeiten beruhen auf den anamnestischen Angaben zur Berechnung des Scores wie Rauchen und Familienanamnese. Nach einer Transplantation werden unsere Patienten aufgefordert, das Rauchen einzustellen und weiterhin regelmäßig darauf hingewiesen, dabei zu bleiben. Somit besteht hierbei, wie bei jeder anamnestischen Erhebung, eine gewisse Unschärfe. Der Parameter Rauchen hat aber einen entscheidenden Einfluss auf die Höhe des PROCAM- Scores. Beim alten PROCAM von 2002 geht Rauchen mit 6 Punkten in die Berechnung ein, beim neuen von 2007 für die kardiovaskuläre Risikoeinschätzung mit 12 und für das zerebrovaskuläre Risiko mit 9 Punkten. McPherson et al. [60] beschrieben nach Einstellung des Rauchens eine Rückfallrate von 75-80% innerhalb von 6 Monaten. Somit stellt sich die Frage, ob das Rauchen zur besseren Risikoeinschätzung unabhängig von anamnestischen Angaben ausgeschlossen werden sollte. Möglich wäre hier beispielsweise die von McPherson et al. beschriebene Messung der Cotinin-Konzentration im Speichel. Cotinin als primäres Abbauprodukt von Nikotin hat eine geschätzte Halbwertszeit von 18 Stunden. McPherson et al. gelang der Nachweis, dass solche biochemischen Nachweismethoden im Vergleich zu eigenanamnestischen Angaben eine größere Aussagekraft über den aktuellen Raucherstatus eines Patienten haben.

#### 4.4. PROCAM- Risiko- Score für die zerebrovaskuläre Risikoeinschätzung

Wie man Tabelle 16 entnehmen kann, konnte im Vergleich zur kardiovaskulären PROCAM- Bestimmung der PROCAM Stroke zum Zeitpunkt T1 für deutlich mehr Patienten berechnet werden. Grund hierfür ist sicherlich, dass der zerebrale PROCAM auf beide Geschlechter anwendbar ist, aber auch, dass weniger Parameter zur Score-Bestimmung notwendig sind. Weder LDL, HDL noch Triglyceride gehen mit in die Berechnung ein. Es resultiert für diese spezifische Fragestellung eine höhere Anzahl an

„kompletten Datensätzen“ (s. 3.1.) So konnte in den ersten 10 Jahren nach L-Tx für 11 von 12 Patienten mit zerebrovaskulären Ereignissen ein Risiko bestimmt werden. Aufgrund der Alterslimitierung bei älter werdendem Patientenkollektiv gelang dies im zweiten Abschnitt- 10 bis 20 Jahre nach L-Tx- nur für 7 der 13 Ereignisse.

#### 4.5. Kardiovaskuläre Ereignisse im Langzeitverlauf über 20 Jahre

##### 4.5.1. Kardiovaskuläre Ereignisse bis 10 Jahre nach L-Tx

Wie oben erwähnt, sind die Ereignisraten nach dem alten PROCAM bereits von Guckelberger et al. [32] an einem sehr ähnlichen Patientenkollektiv veröffentlicht worden, sodass hier nur die Auswertung und Deutung des neuen PROCAMs aufgeführt ist. Es ist eindeutig zu erkennen, dass eine Risikoabschätzung mittels des neuen PROCAM in diesem Zeitintervall für Frauen exakter möglich war als für Männer. Die Gesamtanzahl und auch die Verteilung in den Subklassen sind präzise. Für Männer findet sich eine deutliche Abweichung von insgesamt 3 beobachteten Ereignissen bei mindestens 6 von uns kalkulierten. Allerdings war aufgrund eines inkompletten Datensatzes zum Zeitpunkt T1 für 5 Patienten mit plötzlichem Herztod oder Myokardinfarkt keine Risikoeinschätzung möglich. Gegebenenfalls hätte sich hier eine Veränderung der Tabelle ergeben, wobei die Patienten mit inkomplettem Datensatz natürlich nicht mit in die Kalkulation eingehen konnten. Guckelberger et al. [32] beschrieben 2005, dass in der Studienkohorte nach Transplantation die kardiovaskulären Ereignisraten mit den Schätzungen durch die PROCAM- Population vergleichbar waren, wobei sich eine leichte Tendenz zu etwas höheren Ereignisraten im Studienkollektiv nach L-Tx zeigte. Bei genauer Betrachtung der Studie fällt allerdings auf, dass auch das Auftreten von Koronarer Herzkrankheit als ein Ereignis gewertet worden ist. Zur Herstellung der Vergleichbarkeit haben wir daher in oben aufgeführten Tabellen sowohl Myokardinfarkt und plötzlichen Herztod als auch das Auftreten von Koronarer Herzkrankheit dargestellt. Bis auf die hohen Risikoklassen lässt sich somit der von Guckelberger et al. [32] angedeutete Trend nachvollziehen. Vor allem die interventionspflichtige Koronare Herzkrankheit kann man durchaus als Vorboten für einen Myokardinfarkt oder plötzlichen Herztod ansehen. Anscheinend ist es in unserem Zentrum gerade in diesem Zeitraum nach L-Tx gelungen, durch enge Anbindung der Patienten an unsere Ambulanz und entsprechende Surveillance Betroffener hochgradige



kardiovaskuläre Komplikationen zu verhindern und damit ein besseres Ergebnis als in der PROCAM- Population zu erzielen.

#### 4.5.2. Kardiovaskuläre Ereignisse im Zeitraum von 10 bis 20 Jahren nach L-Tx

Im Zeitraum 10 bis 20 Jahre nach Transplantation gelingt eine kardiovaskuläre Risikoeinschätzung mithilfe des alten und neuen PROCAM sowohl für Männer als auch für Frauen gut. Nach Auswertung des alten PROCAM zeigt sich mit 5 Ereignissen bei eigentlich knapp vier erwarteten eine leichte Tendenz in Richtung höhere Risikorate im Patientenkollektiv nach L-Tx im Vergleich zur PROCAM- Population. Da sich dieser Zeitraum direkt an die ersten 10 Jahre nach L-Tx anschließt, ist davon auszugehen, dass einige Patienten mit hohem PROCAM zu T1 (0,5 Jahre) ein Ereignis im Zeitraum 10 bis 20 Jahre nach L-Tx und nicht direkt in den ersten 10 Jahren nach L-Tx hatten. Die genauere Einstufung in die einzelnen Risikoklassen gelingt besser mit dem neuen PROCAM- Score von 2007. Vor allem für Frauen findet sich auch schon wie in den ersten 10 Jahren nach L-Tx eine sehr genaue Vorhersagekraft. Wie unter 1.4 beschrieben, zeigten Johnston [33], Guckelberger [44], Neal [34] und Borg [11], dass das kardiovaskuläre Risiko im Patientenkollektiv nach L-Tx erhöht ist. Johnston et al. [33] fanden dabei ausgehend vom Framingham- Risiko- Score gering erhöhte Risiko- Scores, die aber insgesamt im Widerspruch mit dem hohen relativen Risiko von 3,07 (95% KI, 1,98-4,53) für ein ischämisch- kardiovaskuläres Ereignis sowie von 2,56 (95% KI; 1,52-4,05) für einen kardiovaskulär bedingten Herztod standen. Entgegen beschrieben Neal et al. [34] ein 10- Jahres- Risiko von 11,5% (95% KI, 10,1-13) für ein kardiovaskuläres Ereignis, verglichen mit einem von 7% (95% KI; 6,7-7,4) in einer lokalen Kontrollgruppe. Auch diese Berechnung erfolgte auf der Grundlage des Framingham- Risiko- Scores. Es zeigte sich allerdings im Verlauf, dass das berechnete erhöhte kardiovaskuläre Risiko nicht zu einer Erhöhung der kardiovaskulären Ereignisrate im Vergleich zu lokalen Kontrollen führte. Im Gegensatz dazu scheint es, als wäre die Anwendung v.a. des neue PROCAM- Scores eine gute Möglichkeit, Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko im Patientenkollektiv nach L-Tx zu detektieren.

#### 4.6. Zerebrovaskuläre Ereignisse im Langzeitverlauf über 20 Jahre

Sowohl in den ersten 10 Jahren als auch im Zeitraum 10 bis 20 Jahre nach L-Tx wurden deutlich mehr zerebrovaskuläre Ereignisse beobachtet als von uns erwartet (doppelt bis vierfach erhöhte Anzahl von beobachteten Schlaganfällen und TIAs im Vergleich zu den kalkulierten). Dementsprechend ist der PROCAM- Score für Schlaganfälle auf unser Patientenkollektiv nach L-Tx nicht suffizient anwendbar, eine Bestimmung des zerebrovaskulären Risikos gelingt nicht. Das Schlaganfall- und TIA- Risiko scheint in unserem Kollektiv im Vergleich zur Normalbevölkerung bzw. zur PROCAM- Population erhöht zu sein. Unter 1.5. ist die derzeitige Studienlage in Bezug auf zerebrovaskuläre Komplikationen nach L-Tx beschrieben. Untersuchungen beziehen sich vor allem auf neurologische Komplikationen wie Enzephalopathie und Krampfgeschehen direkt nach der Transplantation. Untersuchungen zur Abschätzung des zerebrovaskulären Risikos im Langzeitverlauf gibt es für Lebertransplantierte kaum. Auch für Patienten nach Nierentransplantation sind Studien über das Auftreten zerebrovaskulärer Ereignisse rar. Oliveras et al. [61] zeigten eine Prävalenz von 7,97% über 10 Jahre für einen Schlaganfall im Patientenkollektiv nach Nierentransplantation. Im Median trat der Schlaganfall 49,3 Monate nach Nierentransplantation auf (3,4-87,8 Monate). Auch Adams et al. [62] wiesen mit 9,5 % eine ähnliche Prävalenz für zerebrovaskuläre Ereignisse nach.

Assmann et al. [30] konnten aus 57 klinischen und laborchemischen Parametern nur 5 prädiktiv unabhängige Variablen detektieren, die anschließend zur Erstellung des PROCAM Stroke herangezogen wurden (Alter, Geschlecht, Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus). Finden sich in unserem Patientenkollektiv zerebrovaskuläre Risikofaktoren, die nicht Variablen des PROCAM Stroke sind, die aber ursächlich für das scheinbar erhöhte Risiko eines Insults sein könnten? Nach den AWMF- Leitlinien von 2012 zählen zu präventionspflichtigen Risikofaktoren für einen Schlaganfall neben den oben genannten Faktoren Herzerkrankungen wie Vorhofflimmern, intrakardiale Thromben, offenes Foramen ovale sowie Herzklappenersatz, Stenosen der Arteria carotis interna (extra- und intrakraniell), Hypercholesterinämie und hoher Alkoholkonsum. Auch andere Risikofaktoren konnten in Studien nachgewiesen werden. So beschrieben He et al. [63] in einer Metaanalyse auf der Grundlage von 9 prospektiven Studien, dass eine Erhöhung des Homocystein- Spiegels mit einem erhöhten Risiko für

einen ischämischen Schlaganfall und einem Schlaganfall- Rezidiv verbunden ist. Patienten in der Kategorie mit dem höchsten Homocystein- Spiegel hatten dabei ein Risiko von 69% für einen ischämischen Insult. Wie Napoli et al. [64] in einem Review beschrieben, gelang in einigen prospektiven Studien auch der Nachweis, dass ein erhöhter einmalig gemessener CRP-Wert Prädiktor für zukünftige tödlich und nicht tödlich verlaufende zerebrovaskuläre Ereignisse ist. In den meisten Studien konnte sogar nachgewiesen werden, dass der CRP- Wert dabei unabhängig von Alter, Blutdruck, Diabetes mellitus, Rauchen und Cholesterinspiegel ist. Kuo et al. [65] zeigten in einer Metaanalyse von 4 Studien mit einem Langzeitverlauf von mindestens 8 Jahren, dass das relative Risiko für einen Schlaganfall im Vergleich zwischen höchster und niedrigster Quartile der CRP- Konzentration 1,68 betrug. Zudem konnte im klinischen Setting nachgewiesen werden, dass ein erhöhter CRP- Wert mit einem größeren Hirninfarkt und schwereren neurologischen Komplikationen assoziiert ist [66]. Aus einem Review- Artikel von 2014 [67] geht hervor, dass auch die chronische Niereninsuffizienz das Schlaganfall- Risiko erhöht. Lee et al. [68] beschrieben in ihrer Metaanalyse aus 33 prospektiven Studien, dass sich das Schlaganfall- Risiko für Patienten mit einer GFR (glomeruläre Filtrationsrate) unter 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> im Vergleich zu Patienten mit normaler GFR um 43% erhöht. Außerdem steigt das Risiko für die Entwicklung zerebrovaskulärer Ereignisse bei Dialysepflicht der Patienten [69]. Auch nach Nierentransplantation ist das Schlaganfall- Risiko erhöht, wenn auch geringer als vor der Transplantation. Extrakranielle Arteriosklerose bei Nierentransplantierten tritt im Vergleich zur Normalbevölkerung 4-fach häufiger auf [70]. Lentine et al. [71] verglichen die Ereignisraten von Patienten nach Nierentransplantation mit denen auf der Warteliste und denen nach Transplantatverlust. Es zeigte sich eine kumulative 3- Jahres- Inzidenz für ein neues zerebrovaskuläres Ereignis von 6,5% für Patienten nach Nierentransplantation; 11,8% für Patienten auf der Warteliste und 11,2% für Patienten nach Transplantatverlust. Dies entspricht nach zeitabhängiger Regression einer Senkung des zerebrovaskulären Risikos von 34% für Patienten nach Nierentransplantation im Vergleich zu Patienten auf der Warteliste. Insgesamt scheinen für die Erhöhung des thrombo-embolischen Risikos verschiedene physiologische Prozesse verantwortlich zu sein, die insgesamt zu einer Veränderung der Hämostase führen. So ist bereits länger bekannt, dass ein erhöhter Fibrinogen- Spiegel mit einem höheren Risiko für einen Schlaganfall korreliert [72-75]. Auch für den von- Willebrand- Faktor und Faktor VIII konnte ein positiver Zusammenhang gefunden werden [75]. Suri et al. [76] zeigten auch eine positive Korrelation zwischen

Faktor XI und dem Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls, unabhängig von anderen kardiovaskulären- und hämostatischen Faktoren. Ein erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall war auch mit erhöhten Spiegeln von  $\alpha_2$ -Antiplasmin und Faktor IX assoziiert, wobei hier die Unabhängigkeit von anderen kardiovaskulären Faktoren nicht gegeben war. Leider ist es uns retrospektiv nicht möglich, die oben erwähnten Risikofaktoren zu untersuchen und deren Einfluss auf das zerebrovaskuläre Risiko in unserem Kollektiv zu analysieren. Informationen über CRP- Werte, Homocysteinsäure und einzelne Blutgerinnungsfaktoren liegen im Langzeitverlauf nicht verlässlich vor. Weitere Untersuchungen wären hier sicherlich sinnvoll. Bezüglich der verschlechterten Nierenfunktion über den Langzeitverlauf von 20 Jahren sei auf Kapitel 3.3 verwiesen. Dort beschrieben wir einen statistisch signifikanten Abfall des Median der eGFR über 20 Jahre von 67,84 (24,4-163,98) ml/min/1,73m<sup>2</sup> auf 60,73 (6,41-132,59) ml/min/1,73m<sup>2</sup> (p<0,001). Auch der Anteil der Patienten mit MIRF und SIRF nahm im 20- Jahres- Verlauf statistisch signifikant zu. Wir verglichen Patienten mit zerebrovaskulärem Ereignis bezüglich der eGFR zum Zeitpunkt T1 und T2 mit denen ohne zerebrovaskuläres Ereignis. Zum Zeitpunkt T2 war der Mittelwert der eGFR der Patienten mit einem zerebrovaskulären Ereignis 57,115 ( $\pm$ 19,368) ml/min/1,73m<sup>2</sup> im Vergleich zu 66,863 ( $\pm$ 23,190) ml/min/1,73m<sup>2</sup> bei Patienten ohne Schlaganfall oder TIA. Der Unterschied entgeht allerdings der statistischen Signifikanz (p=0,098). Auch zum Zeitpunkt T1 konnte zwischen diesen beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden werden. Der Anteil der Patienten mit MIRF zum Zeitpunkt T2 ist bei Patienten mit zerebrovaskulärem Ereignis 10 bis 20 Jahre nach L-Tx im Vergleich zu Patienten mit leerer Anamnese erhöht (38,7% vs. 58,3%, p=0,184). Auch dieser Unterschied entgeht der statistischen Signifikanz. Zusammenfassend ist uns der Nachweis gelungen, dass die Nierenfunktion über den Verlauf von 20 Jahren statistisch signifikant abnimmt, statistisch signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne zerebrovaskulärem Ereignis konnten jedoch nicht gefunden werden. Die Tendenz geht in Richtung schlechtere Nierenfunktion in der Gruppe mit Schlaganfall oder TIA. Es sei erwähnt, dass unsere Untersuchungen sich auf die Zeitpunkte 0,5 und 10 Jahre nach L-Tx beziehen. Dementsprechend kann zwischen der Bestimmung der Nierenfunktion und dem zerebrovaskulären Ereignis ein großes Zeitintervall liegen. Dies schränkt die Aussagekraft oben genannter Untersuchungen ein. Weitere Untersuchungen sind auch hier empfehlenswert. Ein Schwerpunkt in der Nachsorge nach L-Tx sollte auch auf das Vermeiden von zerebrovaskulären Ereignissen gelegt werden und primärpräventiv eine

optimale Einstellung von oben genannten Risikofaktoren gewährleisten. Patienten und Angehörige sollten geschult werden, um die Symptome eines Schlaganfalls möglichst früh zu erkennen und eine zeitnahe Vorstellung in einer anliegenden Stroke Unit anstreben. Zudem könnte zum Beispiel im Rahmen der regelmäßigen Check-Up-Untersuchungen eine farbkodierte Dopplersonografie der hirnversorgenden Arterien sowie einige von den oben erwähnten Markern (CRP- Wert, Homocysteinsäure, etc.) in das Untersuchungsprogramm mit aufgenommen werden.

## 5. Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der alte und neue PROCAM- Score für die kardiovaskuläre Risikoeinschätzung langzeit- lebertransplantiertes Patienten ( $\geq 10$  Jahre) für beide Geschlechter gut anwendbar ist und die Möglichkeit bietet, Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko zu detektieren. Für männliche Patienten ist der PROCAM von 2007 der Version von 2002 überlegen. Unsere Haupthypothese lässt sich hiermit bestätigen. In den ersten 10 Jahren nach L-Tx gelingt die kardiovaskuläre Risikoabschätzung für Frauen gut, bei den Männern unseres Studienkollektivs kommt es zu weniger Ereignissen als mittels PROCAM kalkuliert. Ursächlich hierfür könnte eine enge Anbindung an unsere Ambulanz mit guter Surveillance lebertransplantiertes Patienten sein. Insgesamt empfehlen wir dementsprechend den PROCAM von 2007 für beide Geschlechter und mit erweiterten Altersgrenzen zur kardiovaskulären Risikoeinschätzung lebertransplantiertes Patienten.

Eine suffiziente Vorhersage des zerebrovaskulären Risikos mittels PROCAM Stroke gelingt sowohl innerhalb der ersten 10 Jahre als auch 10 bis 20 Jahre nach L-Tx nicht. Da in beiden Zeiträumen deutlich mehr Ereignisse aufgetreten sind als von uns kalkuliert, lässt sich vermuten, dass das zerebrovaskuläre Risiko für Patienten nach L-Tx im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht ist. Mögliche Ursache hierfür könnte die im Verlauf verschlechterte Nierenfunktion sein, die einen Risikofaktor für zerebrovaskuläre Ereignisse darstellt, der nicht in die Berechnung des PROCAM- Stroke eingeht. Einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Schlaganfall und schlechter Nierenfunktion konnten wir allerdings nicht herzustellen. Ein zusätzlicher Schwerpunkt in der Nachsorge nach L-Tx sollte auf das Vermeiden von zerebrovaskulären Ereignissen gelegt werden und eine optimale Einstellung der kardio- und zerebrovaskulären Risikofaktoren gewährleisten. Weitere Studien bezüglich zerebrovaskulärer Ereignisse mit Langzeit- Follow- Up nach L-Tx sind nötig, um den Trend unserer Analyse zu validieren. Kardio- und zerebrovaskuläre Risikofaktoren zeigten in unserem Patientenkollektiv nach L-Tx deutliche Veränderungen über den Verlauf von 20 Jahren. LDL- Cholesterin- und Triglycerid- Werte sanken im Verlauf, wahrscheinlich durch die flächendeckende Einführung von Statinen in den 90er Jahren. Statistisch signifikant war die Verschlechterung der Werte BMI, systolischer Blutdruck, eGFR und Glucose im Patientenkollektiv nach L-Tx. Der Anteil der Patienten mit Hypertonus und erhöhtem BMI

stieg über den Gesamtverlauf von 20 Jahren statistisch signifikant. Auffällig ist, dass sich für oben genannte Veränderungen im Untergruppenvergleich nach Dunn nur für die ersten 10 Jahre nach L-Tx statistische Signifikanzen finden. Zwischen 10 und 20 Jahren nach L-Tx veränderte sich keiner der Parameter mehr statistisch signifikant. Gegebenenfalls ist hierfür die oben beschriebene Anpassung der Immunsuppressiva-Gabe verantwortlich. Medikamente wie MMF, aber auch Tacrolimus haben im Vergleich zu Ciclosporin ein verbessertes Nebenwirkungsprofil bezüglich kardio- und zerebrovaskulärer Risikofaktoren. Zudem wirkt das Absetzen bzw. die Reduktion der Steroidgabe im Verlauf nach L-Tx kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen entgegen.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Starzl, T.E., Marchioro T.L.; Vonkaulla K.N., *Homotransplantation of the liver in humans*. Surg Gynecol Obstet 1963, 117:659-676 1963.
2. Pascher, A., Nebrig, M., and Neuhaus, P., *Irreversibles Leberversagen – Transplantation als Behandlungsoption: Teil 3 der Serie zur Leberzirrhose*. Dtsch Arztebl International, 2013. 110(10): p. 167-73.
3. *Jahresbericht DSO*. 2013.  
<http://www.dso.de/servicecenter/downloads/jahresberichte-und-grafiken.html>
4. *Annual Report Eurotransplant*. 2013.  
[http://eurotransplant.org/cms/index.php?page=annual\\_reports](http://eurotransplant.org/cms/index.php?page=annual_reports)
5. Seehofer, D., Schöning, W., and Neuhaus, P., *L-Tx mit postmortalen Organen*. Der Chirurg, 2013. 84(5): p. 391-397.
6. Weismuller, T.J., Negm, A., Becker, T., Barg-Hock, H., Klemphauer, J., Manns, M.P., and Strassburg, C.P., *The introduction of MELD-based organ allocation impacts 3-month survival after liver transplantation by influencing pretransplant patient characteristics*. Transpl Int, 2009. 22(10): p. 970-8.
7. Schlitt, H.J., Loss, M., Scherer, M.N., Becker, T., Jauch, K.W., Nashan, B., Schmidt, H., Settmacher, U., Rogiers, X., Neuhaus, P., and Strassburg, C., *Aktuelle Entwicklungen der L-Tx in Deutschland: MELD-basierte Organallokation und „incentives“ für Transplantationszentren*. Z Gastroenterol, 2011. 49(01): p. 30-38.
8. Kim, W.R.S., J.M.; Skeans, M.A., *OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: liver 2012*.
9. Schoening, W.N., Buescher, N., Rademacher, S., Andreou, A., Kuehn, S., Neuhaus, R., Guckelberger, O., Puhl, G., Seehofer, D., and Neuhaus, P., *Twenty-Year Longitudinal Follow-Up After Orthotopic Liver Transplantation: A Single-Center Experience of 313 Consecutive Cases*. American Journal of Transplantation, 2013. 13(9): p. 2384-2394.
10. Jain, A., Singhal, A., Fontes, P., Mazariegos, G., DeVera, M.E., Cacciarelli, T., Lopez, R.C., Sindhi, R., Humar, A., and Marsh, J.W., *One thousand consecutive primary liver transplants under tacrolimus immunosuppression: a 17- to 20-year longitudinal follow-up*. Transplantation, 2011. 91(9): p. 1025-30.



11. Borg, M.A., van der Wouden, E.J., Sluiter, W.J., Slooff, M.J., Haagsma, E.B., and van den Berg, A.P., *Vascular events after liver transplantation: a long-term follow-up study*. *Transpl Int*, 2008. 21(1): p. 74-80.
12. Germani, G., Theocharidou, E., Adam, R., Karam, V., Wendon, J., O'Grady, J., Burra, P., Senzolo, M., Mirza, D., Castaing, D., Klempnauer, J., Pollard, S., Paul, A., Belghiti, J., Tsochatzis, E., and Burroughs, A.K., *Liver transplantation for acute liver failure in Europe: outcomes over 20 years from the ELTR database*. *J Hepatol*, 2012. 57(2): p. 288-96.
13. Duffy, J.P., Kao, K., Ko, C.Y., Farmer, D.G., McDiarmid, S.V., Hong, J.C., Venick, R.S., Feist, S., Goldstein, L., Saab, S., Hiatt, J.R., and Busuttil, R.W., *Long-term patient outcome and quality of life after liver transplantation: analysis of 20-year survivors*. *Ann Surg*, 2010. 252(4): p. 652-61.
14. Busuttil, R.W., Farmer, D.G., Yersiz, H., Hiatt, J.R., McDiarmid, S.V., Goldstein, L.I., Saab, S., Han, S., Durazo, F., Weaver, M., Cao, C., Chen, T., Lipshutz, G.S., Holt, C., Gordon, S., Gornbein, J., Amersi, F., and Ghobrial, R.M., *Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-center experience*. *Ann Surg*, 2005. 241(6): p. 905-16; discussion 916-8.
15. Adam, R., Karam, V., Delvart, V., O'Grady, J., Mirza, D., Klempnauer, J., Castaing, D., Neuhaus, P., Jamieson, N., Salizzoni, M., Pollard, S., Lerut, J., Paul, A., Garcia-Valdecasas, J.C., Rodriguez, F.S., and Burroughs, A., *Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR)*. *J Hepatol*, 2012. 57(3): p. 675-88.
16. Abbasoglu, O., Levy, M.F., Brkic, B.B., Testa, G., Jeyarajah, D.R., Goldstein, R.M., Husberg, B.S., Gonwa, T.A., and Klintmalm, G.B., *Ten years of liver transplantation: an evolving understanding of late graft loss*. *Transplantation*, 1997. 64(12): p. 1801-7.
17. *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report*. *Circulation*, 2002. 106(25): p. 3143-421.
18. Watt, K.D., *Metabolic syndrome: is immunosuppression to blame?* *Liver Transpl*, 2011. 17 Suppl 3: p. S38-42.
19. Everhart, J.E., Lombardero, M., Lake, J.R., Wiesner, R.H., Zetterman, R.K., and Hoofnagle, J.H., *Weight change and obesity after liver transplantation: incidence and risk factors*. *Liver Transpl Surg*, 1998. 4(4): p. 285-96.

20. Laryea, M., Watt, K.D., Molinari, M., Walsh, M.J., McAlister, V.C., Marotta, P.J., Nashan, B., and Peltekian, K.M., *Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with major vascular events*. *Liver Transpl*, 2007. 13(8): p. 1109-14.
21. Perseghin, G., Mazzaferro, V., Sereni, L.P., Regalia, E., Benedini, S., Bazzigaluppi, E., Pulvirenti, A., Leao, A.A., Calori, G., Romito, R., Baratti, D., and Luzi, L., *Contribution of reduced insulin sensitivity and secretion to the pathogenesis of hepatogenous diabetes: effect of liver transplantation*. *Hepatology*, 2000. 31(3): p. 694-703.
22. Anastacio, L.R., Pereira, M.C., Vilela, E.G., Lima, A.S., and Correia, M.I., *Overweight in liver transplant recipients*. *Rev Col Bras Cir*, 2013. 40(6): p. 502-507.
23. Bianchi, G., Marchesini, G., Marzocchi, R., Pinna, A.D., and Zoli, M., *Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression*. *Liver Transpl*, 2008. 14(11): p. 1648-54.
24. Sheiner, P.A., Magliocca, J.F., Bodian, C.A., Kim-Schluger, L., Altaca, G., Guarrera, J.V., Emre, S., Fishbein, T.M., Guy, S.R., Schwartz, M.E., and Miller, C.M., *Long-term medical complications in patients surviving > or = 5 years after liver transplant*. *Transplantation*, 2000. 69(5): p. 781-9.
25. Parekh, J., Corley, D.A., and Feng, S., *Diabetes, hypertension and hyperlipidemia: prevalence over time and impact on long-term survival after liver transplantation*. *Am J Transplant*, 2012. 12(8): p. 2181-7.
26. Laish, I., Braun, M., Mor, E., Sulkes, J., Harif, Y., and Ben Ari, Z., *Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular events*. *Liver Transpl*, 2011. 17(1): p. 15-22.
27. Fernández-Miranda, C., Sanz, M., dela Calle, A., Loinaz, C., Gómez, R., Jiménez, C., García, I., de la Cámara, A.G., and Moreno, E., *Cardiovascular risk factors in 116 patients 5 years or more after liver transplantation*. *Transplant International*, 2002. 15(11): p. 556-562.
28. D'Agostino, R.B., Sr., Vasan, R.S., Pencina, M.J., Wolf, P.A., Cobain, M., Massaro, J.M., and Kannel, W.B., *General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study*. *Circulation*, 2008. 117(6): p. 743-53.
29. Assmann, G., Cullen, P., and Schulte, H., *Simple Scoring Scheme for Calculating the Risk of Acute Coronary Events Based on the 10-Year Follow-Up of the*

- Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study*. *Circulation*, 2002. 105(3): p. 310-315.
30. Assmann, G., Schulte, H., Cullen, P., and Seedorf, U., *Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study*. *European Journal of Clinical Investigation*, 2007. 37(12): p. 925-932.
  31. Conroy, R.M., Pyörälä, K., Fitzgerald, A.P., Sans, S., Menotti, A., De Backer, G., De Bacquer, D., Ducimetière, P., Jousilahti, P., Keil, U., Njølstad, I., Oganov, R.G., Thomsen, T., Tunstall-Pedoe, H., Tverdal, A., Wedel, H., Whincup, P., Wilhelmsen, L., and Graham, I.M., *Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project*. *European Heart Journal*, 2003. 24(11): p. 987-1003.
  32. Guckelberger, O., Byram, A., Klupp, J., Neumann, U.P., Glanemann, M., Stockmann, M., Neuhaus, R., and Neuhaus, P., *Coronary event rates in liver transplant recipients reflect the increased prevalence of cardiovascular risk-factors*. *Transplant International*, 2005. 18(8): p. 967-974.
  33. Johnston, S.D., Morris, J.K., Cramb, R., Gunson, B.K., and Neuberger, J., *Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation*. *Transplantation*, 2002. 73(6): p. 901-6.
  34. Neal, D.A., Tom, B.D., Luan, J., Wareham, N.J., Gimson, A.E., Delriviere, L.D., Byrne, C.D., and Alexander, G.J., *Is there disparity between risk and incidence of cardiovascular disease after liver transplant?* *Transplantation*, 2004. 77(1): p. 93-9.
  35. Guarino, M., Benito-Leon, J., Decruyenaere, J., Schmutzhard, E., Weissenborn, K., and Stracciari, A., *EFNS guidelines on management of neurological problems in liver transplantation*. *Eur J Neurol*, 2006. 13(1): p. 2-9.
  36. Zivkovic, S.A., *Neurologic complications after liver transplantation*. *World J Hepatol*, 2013. 5(8): p. 409-16.
  37. Bronster, D.J., Emre, S., Boccagni, P., Sheiner, P.A., Schwartz, M.E., and Miller, C.M., *Central nervous system complications in liver transplant recipients--incidence, timing, and long-term follow-up*. *Clin Transplant*, 2000. 14(1): p. 1-7.
  38. Kim, B.S., Lee, S.G., Hwang, S., Park, K.M., Kim, K.H., Ahn, C.S., Moon, D.B., Ha, T.Y., Song, G.W., Kim, D.S., Moon, K.M., and Jung, D.H., *Neurologic*

- complications in adult living donor liver transplant recipients.* Clin Transplant, 2007. 21(4): p. 544-7.
39. Lewis, M.B. and Howdle, P.D., *Neurologic complications of liver transplantation in adults.* Neurology, 2003. 61(9): p. 1174-8.
  40. Saner, F.H., Gensicke, J., Olde Damink, S.W., Pavlakovic, G., Treckmann, J., Dammann, M., Kaiser, G.M., Sotiropoulos, G.C., Radtke, A., Koeppen, S., Beckebaum, S., Cicinnati, V., Nadalin, S., Malago, M., Paul, A., and Broelsch, C.E., *Neurologic complications in adult living donor liver transplant patients: an underestimated factor?* J Neurol, 2010. 257(2): p. 253-8.
  41. Mellado, P., Peredo, P., Valenzuela, R., Arrese, M., Perez, R.M., Dominguez, P., Guerra, J.F., Jarufe, N., and Martinez, J., *[Neurological complications following a liver transplantation: experience from a Chilean center].* Rev Med Chil, 2008. 136(10): p. 1255-63.
  42. Ling, L., He, X., Zeng, J., and Liang, Z., *In-hospital cerebrovascular complications following orthotopic liver transplantation: a retrospective study.* BMC Neurol, 2008. 8: p. 52.
  43. Gaynor, J.J., Moon, J.I., Kato, T., Nishida, S., Selvaggi, G., Levi, D.M., Island, E.R., Pylsopoulos, N., Weppler, D., Ganz, S., Ruiz, P., and Tzakis, A.G., *A cause-specific hazard rate analysis of prognostic factors among 877 adults who received primary orthotopic liver transplantation.* Transplantation, 2007. 84(2): p. 155-65.
  44. Guckelberger, O., Mutzke, F., Glanemann, M., Neumann, U.P., Jonas, S., Neuhaus, R., Neuhaus, P., and Langrehr, J.M., *Validation of cardiovascular risk scores in a liver transplant population.* Liver Transplantation, 2006. 12(3): p. 394-401.
  45. *European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension.* J Hypertens, 2003: p. 1011-1053.
  46. Forouhi, N.G., Balkau, B., Borch-Johnsen, K., Dekker, J., Glumer, C., Qiao, Q., Spijkerman, A., Stolk, R., Tabac, A., and Wareham, N.J., *The threshold for diagnosing impaired fasting glucose: a position statement by the European Diabetes Epidemiology Group.* Diabetologia, 2006. 49(5): p. 822-7.
  47. Levey, A.S., Coresh, J., Balk, E., Kausz, A.T., Levin, A., Steffes, M.W., Hogg, R.J., Perrone, R.D., Lau, J., and Eknoyan, G., *National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification.* Ann Intern Med, 2003. 139(2): p. 137-47.

48. Iwatsuki, S., Starzl, T.E., Todo, S., Gordon, R.D., Esquivel, C.O., Tzakis, A.G., Makowka, L., Marsh, J.W., Koneru, B., Stieber, A., and et al., *Experience in 1,000 liver transplants under cyclosporine-steroid therapy: a survival report*. *Transplant Proc*, 1988. 20(1 Suppl 1): p. 498-504.
49. Starzl, T.E., Todo, S., Fung, J., Demetris, A.J., Venkataramman, R., and Jain, A., *FK 506 for liver, kidney, and pancreas transplantation*. *Lancet*, 1989. 2(8670): p. 1000-4.
50. Todo, S., Fung, J.J., Starzl, T.E., Tzakis, A., Demetris, A.J., Kormos, R., Jain, A., Alessiani, M., Takaya, S., and Shapiro, R., *Liver, kidney, and thoracic organ transplantation under FK 506*. *Ann Surg*, 1990. 212(3): p. 295-305; discussion 306-7.
51. *A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. The U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group*. *N Engl J Med*, 1994. 331(17): p. 1110-5.
52. *Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. European FK506 Multicentre Liver Study Group*. *Lancet*, 1994. 344(8920): p. 423-8.
53. Jain, A., Reyes, J., Kashyap, R., Rohal, S., Abu-Elmagd, K., Starzl, T., and Fung, J., *What have we learned about primary liver transplantation under tacrolimus immunosuppression? Long-term follow-up of the first 1000 patients*. *Ann Surg*, 1999. 230(3): p. 441-8; discussion 448-9.
54. Otto, G., *Liver transplantation: an appraisal of the present situation*. *Dig Dis*, 2013. 31(1): p. 164-9.
55. Schmeding, M., Kiessling, A., Neuhaus, R., Heidenhain, C., Bahra, M., Neuhaus, P., and Neumann, U.P., *Mycophenolate mofetil monotherapy in liver transplantation: 5-year follow-up of a prospective randomized trial*. *Transplantation*, 2011. 92(8): p. 923-9.
56. Raimondo, M.L., Dagher, L., Papatheodoridis, G.V., Rolando, N., Patch, D.W., Davidson, B.R., Rolles, K., and Burroughs, A.K., *Long-term mycophenolate mofetil monotherapy in combination with calcineurin inhibitors for chronic renal dysfunction after liver transplantation*. *Transplantation*, 2003. 75(2): p. 186-90.
57. Moreno Planas, J.M., Cuervas-Mons Martinez, V., Rubio Gonzalez, E., Gomez Cruz, A., Lopez-Monclus, J., Sanchez-Turrion, V., Lucena Poza, J.L., Jimenez

- Garrido, M., and Millan, I., *Mycophenolate mofetil can be used as monotherapy late after liver transplantation*. Am J Transplant, 2004. 4(10): p. 1650-5.
58. Koch, R.O., Graziadei, I.W., Schulz, F., Nachbaur, K., Konigsrainer, A., Margreiter, R., and Vogel, W., *Long-term efficacy and safety of mycophenolate mofetil in liver transplant recipients with calcineurin inhibitor-induced renal dysfunction*. Transpl Int, 2004. 17(9): p. 518-24.
  59. Kamphues, C., Bova, R., Rocken, C., Neuhaus, R., Pratschke, J., Neuhaus, P., and Neumann, U.P., *Safety of mycophenolate mofetil monotherapy in patients after liver transplantation*. Ann Transplant, 2009. 14(4): p. 40-6.
  60. McPherson, S., Packer, R.R., Cameron, J.M., Howell, D.N., and Roll, J.M., *Biochemical marker of use is a better predictor of outcomes than self-report metrics in a contingency management smoking cessation analog study*. Am J Addict, 2014. 23(1): p. 15-20.
  61. Oliveras, A., Roquer, J., Puig, J.M., Rodriguez, A., Mir, M., Orfila, M.A., Masramon, J., and Lloveras, J., *Stroke in renal transplant recipients: epidemiology, predictive risk factors and outcome*. Clin Transplant, 2003. 17(1): p. 1-8.
  62. Adams, H.P., Jr., Dawson, G., Coffman, T.J., and Corry, R.J., *Stroke in renal transplant recipients*. Arch Neurol, 1986. 43(2): p. 113-5.
  63. He, Y., Li, Y., Chen, Y., Feng, L., and Nie, Z., *Homocysteine level and risk of different stroke types: A meta-analysis of prospective observational studies*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2014.
  64. Di Napoli, M., Schwaninger, M., Cappelli, R., Ceccarelli, E., Di Gianfilippo, G., Donati, C., Emsley, H.C., Forconi, S., Hopkins, S.J., Masotti, L., Muir, K.W., Paciucci, A., Papa, F., Roncacci, S., Sander, D., Sander, K., Smith, C.J., Stefanini, A., and Weber, D., *Evaluation of C-reactive protein measurement for assessing the risk and prognosis in ischemic stroke: a statement for health care professionals from the CRP Pooling Project members*. Stroke, 2005. 36(6): p. 1316-29.
  65. Kuo, H.K., Yen, C.J., Chang, C.H., Kuo, C.K., Chen, J.H., and Sorond, F., *Relation of C-reactive protein to stroke, cognitive disorders, and depression in the general population: systematic review and meta-analysis*. Lancet Neurol, 2005. 4(6): p. 371-80.
  66. Smith, C.J., Emsley, H.C., Gavin, C.M., Georgiou, R.F., Vail, A., Barberan, E.M., del Zoppo, G.J., Hallenbeck, J.M., Rothwell, N.J., Hopkins, S.J., and Tyrrell, P.J., *Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first*

- week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome.* BMC Neurol, 2004. 4: p. 2.
67. Glicklich, D. and Vohra, P., *Cardiovascular risk assessment before and after kidney transplantation.* Cardiol Rev, 2014. 22(4): p. 153-62.
  68. Lee, M., Saver, J.L., Chang, K.H., Liao, H.W., Chang, S.C., and Ovbiagele, B., *Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis.* Bmj, 2010. 341: p. c4249.
  69. Seliger, S.L., Gillen, D.L., Longstreth, W.T., Jr., Kestenbaum, B., and Stehman-Breen, C.O., *Elevated risk of stroke among patients with end-stage renal disease.* Kidney Int, 2003. 64(2): p. 603-9.
  70. Ojo, A.O., *Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention.* Transplantation, 2006. 82(5): p. 603-11.
  71. Lentine, K.L., Rocca Rey, L.A., Kolli, S., Bacchi, G., Schnitzler, M.A., Abbott, K.C., Xiao, H., and Brennan, D.C., *Variations in the risk for cerebrovascular events after kidney transplant compared with experience on the waiting list and after graft failure.* Clin J Am Soc Nephrol, 2008. 3(4): p. 1090-101.
  72. Wilhelmsen, L., Svardsudd, K., Korsan-Bengtson, K., Larsson, B., Welin, L., and Tibblin, G., *Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction.* N Engl J Med, 1984. 311(8): p. 501-5.
  73. Kannel, W.B., Wolf, P.A., Castelli, W.P., and D'Agostino, R.B., *Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study.* Jama, 1987. 258(9): p. 1183-6.
  74. Smith, F.B., Lee, A.J., Fowkes, F.G., Price, J.F., Rumley, A., and Lowe, G.D., *Hemostatic factors as predictors of ischemic heart disease and stroke in the Edinburgh Artery Study.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1997. 17(11): p. 3321-5.
  75. Folsom, A.R., Rosamond, W.D., Shahar, E., Cooper, L.S., Aleksic, N., Nieto, F.J., Rasmussen, M.L., and Wu, K.K., *Prospective study of markers of hemostatic function with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators.* Circulation, 1999. 100(7): p. 736-42.
  76. Suri, M.F., Yamagishi, K., Aleksic, N., Hannan, P.J., and Folsom, A.R., *Novel hemostatic factor levels and risk of ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study.* Cerebrovasc Dis, 2010. 29(5): p. 497-502.

## 7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Indikationen für Lebertransplantationen 2013 .....	4
Abbildung 2: Entwicklung der ET- Warteliste und der Lebertransplantate zwischen 1991 und 2013 .....	5
Abbildung 3: Übersicht über das Studienkollektiv im Verlauf .....	26
Abbildung 4: Übersicht über die Gabe von Ciclosporin und Tacrolimus im Langzeitverlauf .....	28
Abbildung 5: Ciclosporin und dessen Kombinationen im Langzeitverlauf .....	29
Abbildung 6: Tacrolimus und dessen Kombinationen im Langzeitverlauf .....	30
Abbildung 7: BMI im Verlauf.....	32
Abbildung 8: Glukose im Verlauf.....	33
Abbildung 9: HDL- Cholesterin im Verlauf.....	34
Abbildung 10: LDL- Cholesterin im Verlauf.....	35
Abbildung 11: Systolischer Blutdruck im Verlauf .....	36
Abbildung 12: Diastolischer Blutdruck im Verlauf .....	37
Abbildung 13: Triglyceride im Verlauf .....	38
Abbildung 14: eGFR im Verlauf.....	40



Tabelle 1: Indikationen zur L-Tx zwischen 1988 und 1993 an der Charité Berlin, Campus Virchow Klinikum .....	14
Tabelle 2: Berechnung des PROCAM- Risiko- Scores von 2002 .....	17
Tabelle 3: Berechnung des PROCAM- Risiko- Scores von 2007, Teil 1 .....	18
Tabelle 4: Berechnung des PROCAM- Risiko- Scores von 2007, Teil 2 (Männer), 10- Jahres- Risiko .....	20
Tabelle 5: Berechnung des PROCAM- Risiko- Scores für einen Schlaganfall, anwendbar für Männer und Frauen zwischen 35 und 65 Jahren .....	21
Tabelle 6: 10- Jahres- Risiko für einen Schlaganfall/ TIA, basierend auf dem Punktwert aus Tabelle 5 .....	22
Tabelle 7: Anteil der Patienten mit HBMI, HGLY, HLIP und HTN im Verlauf.....	39
Tabelle 8: Übersicht über MIRF und SIRF im 20- Jahre- Verlauf .....	41
Tabelle 9: Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse beider Geschlechter in 10 Jahren nach L- Tx.....	43
Tabelle 10: Vergleich von erwartetem und tatsächlichem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse bei Männern zwischen 20 und 75 Jahren (n=92), bis 10 Jahre nach L-Tx; PROCAM 2007 .....	44
Tabelle 11: Vergleich von erwartetem und tatsächlichem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse bei Frauen zwischen 20 und 75 Jahren (n=66), bis 10 Jahre nach L-Tx; PROCAM 2007 .....	45
Tabelle 12: Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse beider Geschlechter 10- 20 Jahre nach L- Tx.....	46
Tabelle 13: Vergleich von erwartetem und tatsächlichem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse für Männer zwischen 35 und 65 (n=69), 10 bis 20 Jahre nach L- Tx; PROCAM 2002 .....	47
Tabelle 14: Vergleich von erwartetem und tatsächlichem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse bei Männern zwischen 20 und 75 Jahren (n=90), 10 bis 20 Jahre nach L-Tx, PROCAM 2007 .....	48
Tabelle 15: Vergleich von erwartetem und tatsächlichem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse bei Frauen zwischen 20 und 75 Jahren (n=76), 10 bis 20 Jahre nach L-Tx; PROCAM 2007 .....	48
Tabelle 16: Auftreten zerebrovaskulärer Ereignisse beider Geschlechter bis 10 Jahre .... nach L-Tx.....	49

Tabelle 17: Vergleich von erwartetem und tatsächlichem Auftreten zerebrovaskulärer Ereignisse bei Männern und Frauen zwischen 35 und 65 Jahren (n=180) bis 10 Jahren nach L-Tx, PROCAM Stroke 2007 .....	50
Tabelle 18: Auftreten zerebrovaskulärer Ereignisse beider Geschlechter 10 bis 20 Jahre nach L-Tx.....	51
Tabelle 19: Vergleich von erwartetem und tatsächlichem Auftreten zerebrovaskulärer Ereignisse für Männer und Frauen zwischen 35 und 65 Jahren (n=137), 10 bis 20 Jahre nach L-Tx, PROCAM Stroke 2007 .....	52
Tabelle 20: Nebenwirkungen der Immunsuppressiva.....	54

## 8. Anhang

### Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Nadja Neidel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Kardio- und zerebrovaskuläre Risiko-Stratifikation nach Lebertransplantation: Überprüfung von Risiko- Scores anhand retrospektiver Analyse eines Kollektivs von 313 Patienten mit 20- Jahres- Follow- Up“ 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

## **Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Nadja Neidel hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Schoening W, Neidel N, Buescher N, Andreou A, Pascher A, Seehofer D, Bahra M, Schmitz V, Pratschke J, Puhl G.

*Cardiovascular risk and events after liver transplantation. Experiences from 313 consecutive transplants with a follow-up of 20 years.*

Clinical Transplantation 2015

Beitrag im Einzelnen:

Datenerhebung, Auswertung unter Anleitung, grafische- und tabellarische Darstellung, Literaturrecherche, wissenschaftliche Diskussion anhand aktueller Literatur

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## Lebenslauf

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





## Danksagung

Ich danke in erster Linie meinem Betreuer Wenzel Schöning, der durch seine überaus engagierte und freundliche Art dafür gesorgt hat, dass diese Arbeit zügig fertig geworden ist.

Meinem Vater sowie Amir Kotobi und Cornelius Joos danke ich für ihre endlose Geduld bei Fragen rund um den PC. Meiner Familie gilt besonderer Dank für die Unterstützung, die Motivation sowie für die Möglichkeit, diese Dissertation auch nach dem abgeschlossenen Medizinstudium noch einmal in Angriff nehmen zu können. Insgesamt war der Weg bis zur Fertigstellung der Arbeit ein sehr langer und führte über einige Umwege.