

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

D I S S E R T A T I O N

Klinische Ergebnisse und Erfahrungen nach  
Leber-Retransplantation an der Charité – CVK

Zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae  
(Dr. med.)

vorgelegt der Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Birgit Benschmidt  
aus Wuppertal

Dekan: Prof. Dr. med. M. Paul

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. R. Pfitzmann

2. Prof. Dr. med. H. Lippert

3. Prof. Dr. med. H. Dancygier

Datum der Promotion: 23. Juni 2006

Meiner Tochter Katharina

28. September 2004

★

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Historische Entwicklung . . . . .	1
1.2	Hintergrund . . . . .	3
1.3	Fragestellung . . . . .	4
<b>2</b>	<b>Patienten und Methoden</b>	<b>7</b>
2.1	Auswahl der Patienten . . . . .	7
2.2	Therapie und Nachbehandlung . . . . .	9
2.3	Datenerhebung und -erfassung . . . . .	13
2.4	Statistische Methoden . . . . .	14
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>17</b>
3.1	Retransplantationsraten . . . . .	17
3.2	Patientenüberleben mit und ohne Retransplantation . . . . .	17
3.3	Grunderkrankung und Indikation zur Retransplantation . . . . .	19
3.3.1	Grunderkrankungen . . . . .	19
3.3.2	Indikationen zur Retransplantation . . . . .	23
3.3.3	Einfluß einer HCV-Infektion . . . . .	27
3.4	Zeit zwischen primärer OLT und Re-OLT, Wartezeit . . . . .	30
3.4.1	Zeitintervall . . . . .	30
3.4.2	Wartezeit . . . . .	30
3.5	Zustand des Patienten vor Retransplantation . . . . .	31
3.5.1	Vier Wochen vor Retransplantation . . . . .	31
3.5.2	Eine Woche vor Retransplantation . . . . .	33
3.5.3	24 Stunden vor Retransplantation . . . . .	34
3.6	Qualität des Spenderorgans . . . . .	34
3.7	Intraoperative Daten . . . . .	37
3.8	Multivariate Analyse . . . . .	39
3.9	Prognostische Modelle . . . . .	41
3.9.1	Child-Turcotte-Pugh-Score (CTP) . . . . .	41
3.9.2	MELD-Score (model for end-stage liver disease) . . . . .	42

3.9.3	Rosen-Score . . . . .	46
3.9.4	Markmann-Score . . . . .	49
3.10	Verlauf nach Retransplantation . . . . .	50
3.10.1	Immunsuppression . . . . .	50
3.10.2	Aufenthaltsdauer . . . . .	50
3.10.3	Komplikationen nach Retransplantation . . . . .	50
3.10.4	Verteilung der Komplikationen nach Indikation . . . . .	58
3.11	Versterben nach Retransplantation . . . . .	59
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>61</b>
	<b>Zusammenfassung</b>	<b>83</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>87</b>

# Abbildungsverzeichnis

2.1	Altersverteilung bei OLT/Re-OLT . . . . .	8
3.1	Patientenüberleben mit und ohne Retransplantation . . . . .	18
3.2	Patientenüberleben mit und ohne Retransplantation innerhalb der ersten 12 Monate . . . . .	19
3.3	Patientenüberleben nach Grunderkrankung . . . . .	21
3.4	Patientenüberleben nach Indikation zur Retransplantation . . . . .	24
3.5	Überleben nach Indikation zur Retransplantation innerhalb der er- sten 12 Monate . . . . .	25
3.6	Organüberleben nach Indikation zur Retransplantation . . . . .	26
3.7	Patientenüberleben bei HCV-Patienten . . . . .	28
3.8	Organüberleben nach Retransplantation bei HCV-Patienten . . . . .	29
3.9	Zeitintervall primäre OLT – Re-OLT . . . . .	31
3.10	Spenderalter . . . . .	36
3.11	Organüberleben nach der Child-Gruppierung . . . . .	42
3.12	Prognostische Modelle: ROC-Kurven . . . . .	44
3.13	Prognostische Modelle: Erwartetes vs. beobachtetes Überleben . . . . .	45
3.14	Organüberleben nach dem MELD-Score . . . . .	46
3.15	Organüberleben nach dem Rosen-Score . . . . .	47
3.16	Organüberleben nach dem Markmann-Score . . . . .	48
3.17	Todeszeitpunkt nach Retransplantation . . . . .	59



# Tabellenverzeichnis

2.1	Indikationen zur Re-OLT . . . . .	8
2.2	Kontrolluntersuchungen im Langzeitverlauf nach OLT . . . . .	10
2.3	Initiale Immunsuppression nach primärer OLT und Re-OLT . . . . .	12
2.4	Patienten-adaptierte Immunsuppression . . . . .	13
2.5	Dosierungsschema der Kortisontherapie . . . . .	14
3.1	Anteil der Retransplantationen pro 5-Jahres-Intervall . . . . .	17
3.2	Quote retransplantiertter Organe pro 5-Jahres-Intervall . . . . .	18
3.3	Grunderkrankungen der retransplantierten Patienten . . . . .	20
3.4	Grunderkrankung und Indikation zur Re-OLT . . . . .	22
3.5	Indikationen zur Re-OLT . . . . .	23
3.6	Komplikationen nach Retransplantation bei HCV-Patienten . . . . .	30
3.7	Wartezeit auf eine primäre OLT bzw. Re-OLT . . . . .	32
3.8	Zustand der Patienten vier Wochen vor Re-OLT . . . . .	32
3.9	Zustand der Patienten eine Woche vor Re-OLT . . . . .	33
3.10	Zustand der Patienten 24 Stunden vor Re-OLT . . . . .	35
3.11	Laborwerte 24 Stunden vor Re-OLT . . . . .	35
3.12	Blutgruppenkompatibilität von Spender und Empfänger . . . . .	37
3.13	Qualität des Spenderorgans . . . . .	37
3.14	Arterielle Anastomosen . . . . .	38
3.15	Intraoperative Daten . . . . .	39
3.16	In die multivariate Analyse aufgenommene Faktoren . . . . .	40
3.17	Prognostische Modelle . . . . .	43
3.18	Aufenthaltsdauer nach primärer OLT und Re-OLT . . . . .	50
3.19	Indikationen zur zweiten Retransplantation . . . . .	51
3.20	Infektionen . . . . .	52
3.21	Blutungsursachen . . . . .	53
3.22	Gefäßkomplikationen . . . . .	53
3.23	Gallenwegskomplikationen . . . . .	54
3.24	Sonstige chirurgische Komplikationen . . . . .	54
3.25	Rejektionen . . . . .	55



3.26	Sonstige Komplikationen . . . . .	56
3.27	Komplikationen nach Indikation zur Re-OLT . . . . .	57
3.28	Todesursachen . . . . .	60

# Kapitel 1

## Einleitung

### 1.1 Historische Entwicklung

Im Jahr 2004 wurden allein in den Vereinigten Staaten von Amerika 6169 Lebertransplantationen durchgeführt,<sup>1</sup> im Bereich von Eurotransplant erhielten 1262 Patienten ein neues Organ.<sup>2</sup> In Deutschland wurden in diesem Zeitraum an 23 Zentren 810 Organe transplantiert,<sup>3</sup> davon 102 am Virchow-Klinikum in Berlin.

Daß durch eine Transplantation der Leber heute so vielen an terminaler Leberinsuffizienz erkrankten Menschen geholfen werden kann, ist das Resultat einer mittlerweile über 40 Jahre währenden wissenschaftlichen Arbeit und klinischen Erfahrung.

Zunächst schuf Alexis Carrel 1905 mit der Verbesserung der Gefäßanastomose die Voraussetzung für die Transplantation von Spenderorganen (Carrel, 1902). 1912 erhielt er für seine Arbeit den Nobelpreis.

Am 1. März 1963, nach zahlreichen Transplantationsversuchen an Tieren, führte Thomas Starzl in Denver (USA) die erste orthotope Lebertransplantation am Menschen durch (Starzl et al., 1963). Der Patient, ein dreijähriges Kind mit Gallengangsatresie, starb jedoch noch intraoperativ an einer unstillbaren Blutung. Vier weitere im selben Jahr transplantierte Patienten überlebten den Eingriff nur bis zu 23 Tagen, worauf die Transplantationen zunächst wieder eingestellt wurden.

Obwohl auch Starzl 1963 noch mit chirurgisch-technischen Problemen konfrontiert war, in deren Folge es zu Blutungen und Nachblutungen kam, hatte sich

---

<sup>1</sup>United Network For Organ Sharing (UNOS), [www.unos.org](http://www.unos.org)

<sup>2</sup>Eurotransplant International Foundation, [www.eurotransplant.nl](http://www.eurotransplant.nl)

<sup>3</sup>Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO), [www.dso.de](http://www.dso.de); die Internetseiten wurden am 31.08.2005 aufgerufen.

doch schon in den 50er Jahren die immunologisch bedingte Transplantatzerstörung als das schwerwiegendste Problem nach Organtransplantationen erwiesen. Nach einer 1954 in Boston von J. Murray und J. Merrill erfolgreich durchgeführten Nierentransplantation bei Zwillingen (Merrill et al., 1956) wurde die genetische Kompatibilität als grundlegend für das Transplantatüberleben erkannt.

In den Anfängen der Transplantationsmedizin standen nur wenige immunsuppressive Substanzen zur Verfügung, zunächst 6-Mercaptopurin und Kortikosteroide, etwas später Azathioprin und Kortikosteroide (Starzl et al., 1982). Von großer Bedeutung war deshalb die Arbeit der Gruppe um R. Y. Calne, der 1968 in Cambridge, England, das weltweit zweite klinische Lebertransplantationsprogramm begründet hatte und besonders die Entwicklung neuer immunsuppressiver Konzepte vorantrieb. 1978 wurde Cyclosporin A in der Transplantationsmedizin durch Calne erstmals am Menschen angewandt (Calne et al., 1979; Calne und Williams, 1968). Hierdurch konnten die 1-Jahres-Überlebensraten nach Lebertransplantation von etwa 30 % auf 60-70 % gesteigert werden (Krom, 1986). Es war diese Ergebnisverbesserung, die 1984 die Konsensuskonferenz des amerikanischen „National Institute of Health“ dazu bewog, die Lebertransplantation als klinisch etabliertes Behandlungsverfahren der terminalen Leberinsuffizienz anzuerkennen.

Auch in den folgenden Jahren wurde die Entwicklung der immunologischen Therapie weiter vorangetrieben. Die klinische Einführung des monoklonalen Antikörpers OKT3 bei lebertransplantierten Patienten 1984 erweiterte die Behandlungsmöglichkeiten der steroidresistenten akuten Rejektion (Cosimi et al., 1987). Mit Tacrolimus (FK506) wurden die Möglichkeiten der Immunsuppression ebenfalls verbessert (Goto et al., 1987; Kino et al., 1987). Im Rahmen von zwei großen Multicenter-Studien erwies sich Tacrolimus in den 90er Jahren als potentes Immunsuppressivum, das sowohl die Häufigkeit akuter und steroidresistenter Rejektionen senkte, als auch unter Cyclosporin A aufgetretene akute Rejektionen erfolgreich therapierte (European FK506 Multicentre Liver Study Group, 1994; The US Multicenter FK506 Liver Study Group, 1994).

In Deutschland führte A. Gütgemann (Bonn) 1969 die erste Lebertransplantation durch (Gütgemann et al., 1969). Von großer Bedeutung für die Entwicklung sowohl in Deutschland als auch international war das 1972 von R. Pichlmayr an der Medizinischen Hochschule Hannover begründete Transplantationsprogramm (Pichlmayr und Berner, 1981). Die dort von P. Neuhaus entwickelte Seit-zu-Seit-Anastomosierung des Gallenganges stellte eine wichtige chirurgisch-technische Verbesserung dar, die, ebenso wie die Einführung des extrakorporalen Bypasses, entscheidenden Einfluß auf die Entwicklung der Lebertransplantation hatte (Griffith et al., 1985; Neuhaus et al., 1982). Auch die Split-Lebertransplantation (Bismuth et al., 1989) und die Leber-Lebendspende (Broelsch et al., 1990) waren weitere bedeutsame chirurgische Innovationen.

Nicht nur die immunologische Therapie und die chirurgische Technik, auch die Behandlung des Spenderorgans wurde ständig weiterentwickelt. Durch verbesserte Konservierungstechniken wurden längere Ischämiezeiten und damit längere Transportzeiten möglich. Hier sind vor allem die 1988 von F. Belzer entwickelte University of Wisconsin-Lösung (UW-Lösung) zur Leberkonservierung und die Einführung der arteriellen Druckperfusion des Spenderorgans zu nennen (Blumhardt et al., 1993; Cofer et al., 1990).

Zu weiteren Verbesserungen der Ergebnisse führten nicht zuletzt Fortschritte im perioperativen Management (Bechstein et al., 1993; Rossaint et al., 1990) und in der intensivmedizinischen Nachbetreuung sowie eine konsequente Infektionsprophylaxe (Rayes et al., 2002).

Ein Jahrhundert nach der Arbeit von Carrel und mehr als 40 Jahre nach der ersten Transplantation durch Starzl in Denver hat sich die Lebertransplantation zu einem erfolgreichen chirurgischen Therapiekonzept bei terminaler Leberinsuffizienz entwickelt.

## 1.2 Hintergrund

Seit mehr als 15 Jahren werden am Virchow-Klinikum der Charité in Berlin unter der Leitung von Prof. Neuhaus orthotope Lebertransplantationen (OLT) durchgeführt. Mit mehr als 1500 postmortalen Leberspendetransplantationen zwischen September 1988 und Dezember 2003 ist Berlin mit Essen, Hannover und Hamburg eines der größten Zentren Deutschlands. Schon 1991, im vierten Jahr nach Beginn des Transplantationsprogrammes, wurden in Berlin 101 Lebertransplantationen durchgeführt. In den Jahren bis 2003 betrug die Anzahl an Lebertransplantationen zwischen 91 und 139 pro Jahr. Dieser Zuwachs an Eingriffen und entsprechender klinischer Erfahrung hat sich sehr günstig auf die Mortalität, die Morbidität und die Lebensqualität chronisch leberkranker Patienten ausgewirkt. Heute werden in Berlin 1-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten von 89,8 %, 81,1 % und 72,8 % erreicht. Allerdings verzeichnen alle Zentren mit steigendem Langzeitüberleben der Patienten eine Zunahme der Komplikationen nach einer Lebertransplantation. Insbesondere das Wiederauftreten der Grunderkrankung und chronische Rejektionen führen zu einer steigenden Zahl von Retransplantationen (Re-OLT) (Biggins und Terrault, 2003; Facciuto et al., 2000). Es wurden zwar viele Arbeiten zum Langzeitverlauf nach einer Lebertransplantation veröffentlicht, aber nur wenige Studien über den Verlauf nach Retransplantation. Zudem wird in den bisherigen Arbeiten, bis auf wenige Ausnahmen (Lemmens et al., 1993), nur über die Überlebensraten nach Indikation und die Haupttodesursachen nach Retransplantation berichtet (Roayaie et al., 2003; Watt et al., 2003; Kumar et al., 1999; Wong et al.,

1997). Komplikationen und Langzeitverlauf sind in der Regel nicht Gegenstand der Betrachtungen.

Auch an der Charité, Campus Virchow-Klinikum, steigt bei einer so großen Zahl von primären Lebertransplantationen in der Folge die Zahl der Retransplantationen. Die nunmehr über 15jährige Betreuung dieser Patientengruppe und die kontinuierliche Dokumentation ihrer Daten, beginnend mit der präoperativen Phase, bilden die Grundlage dieser Arbeit.

Die besonders in den letzten Jahren deutliche Zunahme an Veröffentlichungen zur Retransplantation weist auf eine weitere Problematik hin, die Eingang in diese Arbeit finden soll. Bei steigender Zahl der Lebertransplantationen ist das Angebot an Spenderorganen deutlich geringer als der Bedarf. In Deutschland finden zur Zeit etwa 800 orthotope Lebertransplantation pro Jahr bei einem tatsächlichen Bedarf von ca. 1100 bis 1300 Organen statt. Der Organmangel, verbunden mit immer längeren Wartezeiten, führt zu einem Anstieg der Sterberaten auf den Wartelisten für eine Lebertransplantation, was auch in internationalen Studien bestätigt wurde (Azoulay et al., 2002; Rosen et al., 1999; Markmann et al., 1999; Wong et al., 1997). Die ebenfalls steigende Zahl von Retransplantationen verschärft dieses Problem noch zusätzlich. Aufgrund der bei retransplantierten Patienten schlechteren Überlebensraten (Azoulay et al., 2002) und häufigeren Komplikationen bemühen sich zum einen viele Studien um die Identifizierung der möglichen Ursachen sowie um eine Ergebnisverbesserung (Meneu-Diaz et al., 2003; Bilbao et al., 2003; Azoulay et al., 2002; Lerut et al., 1999). Zudem geht es in einigen Arbeiten um die Feststellung von Faktoren, die prognostische Aussagen zum Verlauf nach Retransplantation erlauben (Facciuto et al., 2000; Kumar et al., 1999; Rosen et al., 1999; Markmann et al., 1999).

Hieraus entwickelte prognostische Modelle wurden auch schon in Multicenter-Studien getestet (Rosen et al., 2003).

Ein weiterer Schwerpunkt vieler Studien liegt auf der Untersuchung des Verlaufes nach Retransplantation bei Patienten, die wegen einer HCV-Zirrhose ersttransplantiert wurden (Watt et al., 2003; Ghobrial, 2002; Rosen und Martin, 1998).

In der vorliegenden Arbeit sollen die Erfahrungen und Ergebnisse von 119 zwischen September 1988 und Dezember 2003 durchgeführten Retransplantationen auch unter diesen Aspekten betrachtet und analysiert werden.

### **1.3 Fragestellung**

Die Arbeit soll den Verlauf aller am Virchow-Klinikum in Berlin von September 1988 bis einschließlich Dezember 2003 retransplantierten Erwachsenen ab dem

16. Lebensjahr, die ein Vollorgan erhielten, beschreiben und analysieren. Dies umfaßt sowohl die Indikationen zur Retransplantation, die früh und spät auftretenden Komplikationen, die Überlebensraten sowie die Todesursachen.

In diesem Zusammenhang soll untersucht werden, ob sich während der letzten 15 Jahre in Bezug auf eine Retransplantation Veränderungen ergeben haben, und worauf diese gegebenenfalls zurückzuführen sind.

Einen weiteren Punkt stellt der Vergleich der Überlebensraten nach Erst- und Retransplantation dar.

Es sollen außerdem Faktoren identifiziert werden, die das Überleben nach einer Retransplantation beeinflussen. Hier werden die Grunderkrankung, die Indikation zur Retransplantation, der Zustand des Patienten vor der Retransplantation, Daten in Bezug auf das Spenderorgan sowie alle die Operation selbst betreffenden Daten untersucht.

Der Einfluß einer HCV-Infektion auf den Verlauf nach einer Retransplantation soll hierbei gesondert berücksichtigt werden.

In den vergangenen fünf Jahren wurden mehrere Modelle zur Vorhersage des Überlebens nach Retransplantation entwickelt. Einige dieser in der aktuellen Literatur diskutierten Modelle sollen retrospektiv auf die untersuchten Fälle angewendet und getestet werden



# Kapitel 2

## Patienten und Methoden

### 2.1 Auswahl der Patienten

Zwischen September 1988 und Dezember 2003 wurden am Virchow-Klinikum der Charité insgesamt 1619 orthotope Lebertransplantationen, davon 157 (9,7 %) Retransplantationen, bei 1469 Patienten durchgeführt. Von diesen Patienten benötigten 143 eine und 14 eine weitere Retransplantation. Unter den retransplantierten Patienten befanden sich sieben, die nicht im Virchow-Klinikum primär transplantiert wurden, so daß die Zahl der hier durchgeführten Erst-Transplantationen nur 1462 beträgt.

Sowohl bei den Erst- als auch bei den Retransplantationen überwog der Anteil der Männer (Erst-OLT 58,3 %, Re-OLT 58,0 %).

Die Altersverteilung zeigt für beide Geschlechter bei Erst- und Retransplantation eine deutliche Häufung zwischen dem vierzigsten und dem sechzigsten Lebensjahr (s. Abbildung 2.1).

Bei den Indikationen zur Ersttransplantation findet sich der größte Anteil in der Gruppe der viralen Erkrankungen (n = 368, 25,1 %), gefolgt von äthyltoxischen Zirrhosen (n = 293, 19,9 %), Tumorerkrankungen (n = 240, 16,3 %) und cholestatischen Erkrankungen (n = 231, 15,7 %).

Die Indikationen zu den 157 Retransplantationen bei 143 Patienten zeigt Tabelle 2.1.

In dieser Arbeit war ausschließlich die erste Retransplantation Gegenstand der Betrachtung. Der Verlauf nach einer zweiten Retransplantation wurde nicht berücksichtigt, da diese nicht mit der ersten Retransplantation gleichgestellt werden kann und hiervon auch nur eine zu geringe Patientenzahl (n = 14) betroffen war. Ausschlußkriterien waren bei Erst- oder Retransplantation neben einem Alter unter 16 Jahren kombinierte Transplantationen (z. B. mit Nieren) oder eine gleich-



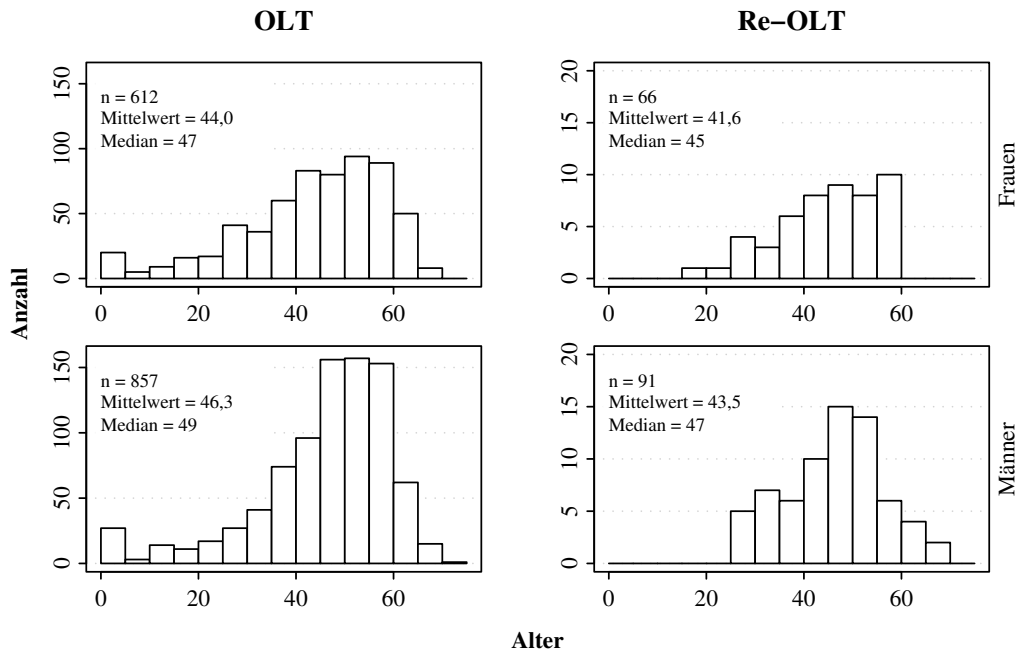


Abbildung 2.1: Altersstruktur bei primärer OLT und Re-OLT

Indikation	n	%
Initial Non Function (INF)	39	24,8
Rejektion	32	20,4
Rezidiv der Grunderkrankung	29	18,5
Thrombose der A. hepatica	27	17,2
Ischemic Type Biliary Lesion (ITBL)	18	11,5
Sonstige	12	7,6
<i>gesamt</i>	<i>157</i>	<i>100,0</i>

Tabelle 2.1: Indikationen zur Re-OLT

zeitige OP nach Whipple. Ausgenommen waren ebenfalls Leber-Lebendspenden sowie Split- oder Domino-Transplantationen bei der Erst- oder bei der Retransplantation. Unter Berücksichtigung der Ausschlußkriterien verblieben 119 Patienten (50 Frauen, 69 Männer), deren Verlauf untersucht wurde. Fünf Patienten dieser Studiengruppe wurden primär extern transplantiert.

Der Nachbeobachtungszeitraum, das heißt das Patientenüberleben vom Zeitpunkt der Ersttransplantation an, betrug zwischen 6 Tagen und 15,6 Jahren (mittlerer Beobachtungszeitraum 6,1 Jahre) und endete am 30.06.2004.

## 2.2 Therapie und Nachbehandlung

**Chirurgische Technik** Unter einer Kombinationsnarkose mit Fentanyl und Methohexital wurden sowohl die Erst- als auch die Retransplantationen orthotop in Standardtechnik durchgeführt. Nach Anschluß des veno-venösen Bypasses über die V. portae, die V. femoralis und die V. axillaris erfolgte die Hepatektomie des erkrankten Organs. Der Bypass leitet dabei das Mesenterialblut, das Blut der unteren Extremitäten und der Nieren zur V. axillaris um und verhindert so schwere Hämodynamikstörungen sowie sekundäre Organschäden.

Bei der Transplantation der Spenderleber wurde eine End-zu-End-Anastomosierung der supra- und infrahepatischen V. cava inferior sowie der V. portae durchgeführt. Die Anastomosierung des Spender-Truncus coeliacus erfolgte in der Regel auf die A. hepatica communis des Empfängers am Abgang der A. gastroduodena lis. Standardverfahren für die Gallenganganastomose war eine von P. Neuhäus entwickelte Seit-zu-Seit-Choledocho-Choledochostomie mit Einlage einer T-Drainage. Durch diese Technik konnten anastomosenbedingte biliäre Komplikationen auf unter 1 % reduziert werden. Dies wird durch eine bessere Erhaltung der Durchblutung im Anastomosenbereich und die Möglichkeit, die Anastomose breit auf einer Länge von 10-12 mm anzulegen, erklärt. Zudem ist auch nach Schrumpfung der Anastomose ein ausreichend weites Gallengangslumen gewährleistet.

**Postoperatives Management** Im Anschluß an die Transplantation wie auch an die Retransplantation erfolgte die Versorgung auf einer eigens für diese Patienten eingerichteten Intensivstation.

Zur Reduktion des Reperfusionsschadens ist ein ungehinderter Abfluß in die V. cava bedeutsam. Deshalb wurde bei gutem klinischen Zustand des Patienten eine frühe, nach Möglichkeit unmittelbar postoperative Extubation angestrebt. Zudem diente die frühe Extubation sowie die Entfernung von Kathetern für ein invasives Monitoring am zweiten postoperativen Tag der unspezifischen Infektionsprophylaxe. Auch die früh-postoperative enterale Ernährung über eine Duodenalsonde hat sich zur schnelleren Verbesserung der Transplantatfunktion sowie der Verminderung schwerer Infektionen bewährt (Rayes et al., 2002; Emre et al., 1999; Wiesner et al., 1988). Zur Kontrolle der Organfunktionen erfolgten in den ersten 10 Tagen täglich umfangreiche Laborkontrollen. Sonografische Kontrollen von Abdomen und Lebergefäßen sowie eine T-Drain-Darstellung mit Kontrastmittel am fünften postoperativen Tag vervollständigten die diagnostischen Maßnahmen. Bei normalem postoperativem Verlauf konnten die Patienten ab dem siebten bis zehnten postoperativen Tag auf die Normalstation und nach etwa vier Wochen in die Anschlußheilbehandlung entlassen werden. Nachkontrollen wurden in

Intervall nach Lebertransplantation	ambulante Vorstellung	stationäre Untersuchung	Leber-PE
4.-6. Monat	1 × / Woche	–	–
6 Monate nach OLT		✓	–
7.-12. Monat	2 × / Monat	–	–
12 Monate nach OLT		✓	✓
13.-24. Monat	1 × / Monat	–	–
ab 25. Monat	6 × / Jahr	–	–
3/5/7/10/13/15 Jahre nach OLT		✓	✓

Tabelle 2.2: Kontrolluntersuchungen im Langzeitverlauf nach Lebertransplantation. Die ambulante Vorstellung umfaßte die klinische Untersuchung und Labor, zur stationären Kontrolluntersuchung gehörten Anamneseerhebung, klinische Untersuchung, Labor, EKG, Röntgen-Thorax, Sonographie-Abdomen mit Dopplersonographie der Lebergefäße und eine Knochendichtemessung.

festgelegten Intervallen in der Transplantationsambulanz des Virchow-Klinikums durchgeführt (s. Tabelle 2.2). In den dazwischen liegenden Zeitabständen wurden die notwendigen Laborwerte nach einem festgelegten Schema in enger Zusammenarbeit mit der Transplantationsambulanz von den Hausärzten untersucht.

**Postoperative Infektionsprophylaxe** Spezifische Maßnahmen kamen sowohl bei der primären Transplantation als auch bei den Retransplantationen in der frühen postoperativen Phase, d. h. in den ersten 90 Tagen zur Anwendung. Hierzu zählte die selektive Darmdekontamination (SDD) mit den Antibiotika Polymyxin B, Tobramycin und Amphotericin B, welche oral viermal täglich bis zum 21. postoperativen Tag verabreicht wurden. Zusätzlich erfolgte systemisch über 48 Stunden eine perioperative Antibiotikaprophylaxe mit Cefotaxim (4 × 1 g/Tag), Tobramycin (3 × 80 mg/Tag) und Metronidazol (2 × 500 mg/Tag). Zur Verhütung von Pneumocystis-carinii- und Herpes-simplex-Infektionen wurden ab dem ersten postoperativen Tag Cotrimoxazol (3 × 480 mg/Woche p. o.) bzw. Acyclovir (3 × 200 mg/Tag p. o.) für sechs Wochen gegeben. Als Prophylaxe gegen Cytomegalievirus-Infektionen erhielten die Patienten bis zum Jahr 1996 am ersten und 14. postoperativen Tag je eine intravenöse Gabe von CMV-Hyperimmunglobulinen (50 IE/kg/Körpergewicht). Unter dem heute möglichen Labormonitoring einer CMV-Infektion wird eine generelle CMV-Prophylaxe nicht mehr durchgeführt. Zudem haben neuere Studien einen Rückgang der manifesten CMV-Erkrankungen aufgrund der in den letzten Jahren reduzierten Immunsuppression festgestellt (Seehofer et al., 2005).

Zur Infektionsüberwachung wurden mikrobiologische Kulturkontrollen in der ersten postoperativen Woche alle zwei Tage, danach zweimal in der Woche bis zum Ende der SDD-Gabe durchgeführt. Dies betraf alle nicht-invasiv erreichbaren Schleimhäute und Körperflüssigkeiten.

**Prophylaxe von Hepatitis-Reinfektionen** Von 1988 bis April 1989 erhielten transplantierte und retransplantierte Patienten mit einer Hepatitis B zur Prophylaxe einer Reinfektion nur intraoperativ und an den ersten sieben postoperativen Tagen Anti-HBV-Hyperimmunglobulin. Ab Mai 1989 wurde diese Therapie zu einer Dauerimmunisierung erweitert. Unter serologischer Kontrolle wurden Anti-HBs-Erhaltungsblutspiegel von mindestens 100 IE/l angestrebt. Diese passive Immunisierung wurde nur dann abgebrochen, wenn die Patienten dennoch wieder eine positive Serologie aufwiesen. HBs-AG-positive Transplantationspatienten erhielten ab November 1993 zur Abschwächung einer möglichen Reinfektionshepatitis zusätzlich Famcyclovir ( $3 \times 500$  mg/Tag p. o.), nach April 1996 Lamivudin ( $1 \times 100$  mg/Tag p. o.) als Dauertherapie.

Seit April 1995 wurden alle Patienten mit einer Hepatitis C zur Prophylaxe einer Reinfektion postoperativ dauerhaft mit Ribavirin ( $3 \times 300$  mg/Tag p. o.) und Interferon-alpha ( $3$  Mill. IE/ $3 \times$  pro Wo s. c.) behandelt. Ab Mai 2000 kam pegyliertes Interferon-alpha-2b ( $1 \times 1,5$   $\mu$ g/kg KG/Wo s. c.), seit Mitte 2000 pegyliertes Interferon-alpha-2a ( $1 \times 180$   $\mu$ g/Wo s. c.) zum Einsatz. Dieses Behandlungsregime wurde später dahingehend geändert, daß transplantierte Patienten nur medikamentös behandelt wurden, wenn histologisch eine erneute Reinfektionshepatitis nachgewiesen wurde.

**Immunsuppression** Während des Beobachtungszeitraumes von 1988 bis 2003 wurde die primäre Immunsuppression dem jeweiligen Forschungs- und Kenntnisstand immer wieder angepasst. Es kamen verschiedene Substanzkombinationen zum Einsatz, die auf Cyclosporin A (CyA, Sandimmun<sup>®</sup>, Optoral<sup>®</sup>) oder Tacrolimus (FK 506, Prograf<sup>®</sup>) und Glukokortikoiden basierten. Tabelle 2.3 zeigt die initial angewandte Immunsuppression. Die möglichen Variationen der immunsuppressiven Therapie in Abhängigkeit von der Indikation zur Lebertransplantation bzw. Retransplantation sowie dem postoperativen Verlauf sind in Tabelle 2.4 aufgeführt.

Das ab 1978 als Basisimmunsuppressivum eingesetzte Cyclosporin A inhibiert insbesondere die Interleukin 2-Produktion und verhindert so eine T-Zell-Aktivierung.

Seit 1994 kam das Basisimmunsuppressivum Tacrolimus (Tac) zum Einsatz. Es unterdrückt auf ähnliche Weise wie Cyclosporin A die T-Zell-Aktivierung. Dieses

Basisimmunsuppression	Induktionstherapie (Antikörper)	Antimetaboliten (Azathioprin, MMF)
CyA / Steroide (n = 613)	ja (n = 432)	ja (n = 389)
	nein (n = 181)	nein (n = 43)
		ja (n = 137)
		nein (n = 44)
FK 506 / Steroide (n = 968)	ja (n = 382)	ja (n = 99)
	nein (n = 586)	nein (n = 283)
		ja (n = 137)
		nein (n = 449)

Tabelle 2.3: Systematik der initial angewandten Immunsuppression bei 1581 Lebertransplantationen. In 45 Fällen waren die Daten der primären Immunsuppression unvollständig.

Medikament verhindert jedoch nicht nur Abstoßungen, sondern kann auch zur Therapie von unter Cyclosporin A aufgetretenen Abstoßungen eingesetzt werden (sog. Rescue-Therapie). Die Dosierung beider Medikamente orientierte sich an den jeweils im Vollblut gemessenen Talspiegeln.

Um akute Abstoßungen in der frühen Phase nach der Transplantation zu verhindern, wurden Induktionstherapien peri- und postoperativ an den ersten Tagen eingesetzt. Hierbei handelte es sich um Lymphozyten-Antikörper wie ATG (Anti-T-Lymphozyten-Globulin) und ALG (Anti-Lymphozyten-Globulin) sowie um Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper wie BT 563, Basiliximab (Simulect<sup>®</sup>) und Daclizumab (Zenapax<sup>®</sup>).

Glukokortikoide wurden zusätzlich zur Basisimmunsuppression und als hochdosierte Stoßtherapie bei akuten Abstoßungen eingesetzt (Prednisolon (P) und Methylprednisolon (MP)). Sie wirken anti-inflammatorisch und führen zu einer reduzierten Makrophagen- und T-Lymphozytenaktivität. Die Dosierung erfolgte nach dem in Tabelle 2.5 angegebenen Schema.

Azathioprin (Imurek<sup>®</sup>) führt als Antimetabolit zu einer unspezifischen Hemmung der Zellproliferation und wurde zusätzlich zur Basisimmunsuppression verabreicht.

Auch Mycophenolatmofetil (MMF, CellCept<sup>®</sup>) ist ein Antimetabolit, hemmt aber selektiv die Lymphozytenproliferation und ist somit nebenwirkungsärmer als Azathioprin. Bei fehlender Nephro- und Neurotoxizität sowie einer in vitro nachgewiesenen antiviralen Wirkung wurde es 1995 als Studienmedikament und seit

---

*Basisimmunsuppression*

Induktionstherapie  
 Tacrolimus oder Cyclosporin A  
 Prednisolon

*Bei rezidivierender akuter Abstoßung*

Addition von MMF oder Sirolimus

*Bei Nephro- oder Neurotoxizität*

Addition von MMF oder Sirolimus  
 Reduktion von Tacrolimus oder Cyclosporin A  
 Umstellung von Tacrolimus auf Cyclosporin A

*Patienten mit HCV-Zirrhose*

Tacrolimus  
 MMF  
 keine Kortikoide

*Patienten mit HCC in Zirrhose*

Sirolimus  
 Tacrolimus niedrig dosiert

---

Tabelle 2.4: Variationen der Immunsuppression in Abhängigkeit von der Indikation zur Lebertransplantation bzw. Retransplantation sowie dem postoperativen Verlauf

seiner Zulassung 1997 als weitere Substanz zusätzlich zur Basistherapie eingeführt.

Sirolimus (Rapamune®) hemmt ebenfalls die Aktivierung von T-Lymphozyten. Dieses Medikament zeigt einen synergistischen Effekt mit Cyclosporin A bzw. Tacrolimus bei gleichfalls sehr geringer Nephro- und Neurotoxizität. Es wurde zunächst additiv zu reduzierten Cyclosporin A- oder Tacrolimus-Dosierungen angewendet. Bei HCC-Patienten kam es auch singulär zum Einsatz.

Bei steroidresistenten Abstoßungen wurde OKT3 (Orthoclone®), ein monoklonaler Antikörper, verabreicht. Dieser bindet spezifisch an reife, aktivierte T-Lymphozyten, führt zu einer Blockierung der T-Zellaktivität und zur Zytolyse der T-Zellen.

## 2.3 Datenerhebung und -erfassung

Die Datenerhebung erfolgte während des stationären Aufenthaltes durch die betreuenden Stationsärztinnen und -ärzte. Die Nachsorge der Patienten wurde eng-

Zeitpunkt	Dosis	P / MP
intraoperativ	500 mg	MP
Tag 0	250 mg	MP
Tag 1-3	1 mg/kg KG	P
Tag 4	0,5 mg/kg KG	P
Tag 5-7	0,4 mg/kg KG	P
Tag 8-14	0,25 mg/kg KG	P
Tag 15-30	0,2 mg/kg KG	P
ab 2. Monat	individuell, in der Regel	
	ab 3. Monat ausgeschlichen	
akute Rejektion	500 mg/Tag i.v. über 3 Tage	MP

Tabelle 2.5: Dosierungsschema der Kortisontherapie (KG = Körpergewicht, P = Prednisolon, MP = Methylprednisolon)

maschig von den Hausärzten durchgeführt. Zusätzlich stellten sich die Patienten in regelmäßigen Abständen in der Transplantationsambulanz vor. Alle bei Studienbeginn fehlenden Daten wurden anhand der archivierten Akten retrospektiv erhoben. Patienten mit dennoch unvollständigen Daten wurden bei den jeweiligen Analysen ausgeschlossen, d. h. es wurden keine fehlenden Daten interpoliert oder durch Mittelwertberechnungen ersetzt.

Für die Datenerfassung wurde eine mit Microsoft® Access97® entwickelte Datenbank („Proton“) eingesetzt. In Proton werden seit 1989 alle relevanten Daten des präoperativen Patientenstatus, der Organspende, der Operation und des postoperativen Verlaufes dokumentiert.

## 2.4 Statistische Methoden

Die Beschreibung der erhobenen Daten erfolgte mit Hilfe deskriptiver Verfahren.

Das Patienten- und Organüberleben wurde in dieser Arbeit mit Kaplan-Meier-Kurven und den zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen dargestellt. Bei sich kreuzenden Überlebenskurven ist ein statistischer Vergleich zwischen den betroffenen Gruppen nicht möglich, so daß in diesen Fällen nur ein Trend beschrieben werden konnte.

Der Log-Rank-Test diente dem Vergleich des Überlebens zwischen Riskogruppen. Zusätzlich kam der Gehan-Wilcoxon-Test zum Einsatz, um Unterschiede in der frühen Phase nach Lebertransplantation identifizieren zu können. Im Text wurde darauf aber nur bei vom Log-Rank-Test abweichendem signifikantem Ergebnis

eingegangen. In jedem Fall fand eine Überprüfung der Follow-Up-Maturity, d. h. der Gleichverteilung der zensierten Fälle in den getesteten Gruppen statt; dies geschah ebenfalls mittels Log-Rank-Test.

Zur Quantifizierung der Unterschiede zwischen Überlebenskurven wurden bei statistisch signifikantem p-Wert jeweils das Risiko (Hazard Ratio, HR) und dessen 95 %-Konfidenzintervall durch Cox-Regression ermittelt.

Die Untersuchung der Auswirkungen stetiger Kovariaten auf das Überleben der Patienten oder Organe erfolgte ebenfalls mit der Cox-Regression.

ROC-Kurven (Receiver Operating Characteristic) dienen dazu, die Fähigkeit verschiedener Scores zur Diskrimination zu testen. Hierbei gilt allgemein eine Testvariable als geeigneter Vorhersagewert für die Zustandsvariable, wenn die Fläche unter der Kurve (AUC, Area Under the Curve) mindestens 0,7 beträgt und das 95 %-Konfidenzintervall oberhalb von 0,5 liegt.

Die Übereinstimmung von erwartetem und beobachtetem Überleben (Kalibrierung) wurde grafisch anhand der Kurven beurteilt (Cox-Regression bzw. Kaplan-Meier). Für die jeweiligen Risikogruppen wurden außerdem One-Sample Log-Rank-Tests durchgeführt, wobei ein Ergebnis kleiner als 0,05 den betreffenden Score als Vorhersagemodell für diese Patienten ausschließt.

Die Ermittlung von Zusammenhängen zwischen je zwei kategorialen Variablen erfolgte durch den  $\chi^2$ -Test.

Um Unterschiede zwischen Patientengruppen bei nicht normalverteilten Variablen festzustellen, wurden der Wilcoxon-Rangsummen-Test und, bei mehr als zwei Gruppen, der Kruskal-Wallis-Test herangezogen.

Grundsätzlich galt als Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$ . Bei multiplen Tests, d. h. beim kreuzweisen Vergleich der Gruppen einer kategorialen Variablen mit mehr als zwei Ausprägungen, wurde die Bonferroni-Holm-Adjustierung durchgeführt (das lokale p wird mit  $p_{lok}$ , das adjustierte mit  $p_{adj}$  bezeichnet).

Bei der Bestimmung der Variablen, die in die multivariate Analyse einzuschließen waren, galt zunächst ein Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,1$ .

Alle Ergebnisse sind explorativ zu betrachten.

Für die statistische Analyse und die Erstellung der Diagramme wurde die Software R (R Development Core Team, 2003) in der Version 2.0 für GNU/Linux eingesetzt.





# Kapitel 3

## Ergebnisse

### 3.1 Retransplantationsraten

In Tabelle 3.1 wird die Anzahl aller Erst- und Zweit-Retransplantationen pro 5-Jahres-Intervall im Verlauf der letzten 15 Jahre dargestellt. Hierbei zeigt sich ein deutlicher Zuwachs bis Dezember 2003. Betrachtet man jedoch den Anteil der in einem Intervall transplantierten Organe, die im Beobachtungszeitraum bis zum 30.06.2004 retransplantiert wurden, so findet sich hier eine ebenso deutliche Abnahme der Zahlen (s. Tabelle 3.2).

Intervall	Erst-OLT	1. Re-OLT	2. Re-OLT	gesamt	Re-OLT %
1988-1993	417	36	4	457	8,8
1994-1998	568	51	5	624	9,0
1999-2003	484	56	5	545	11,2
<i>gesamt</i>	<i>1469</i>	<i>143</i>	<i>14</i>	<i>1626</i>	<i>9,7</i>

Tabelle 3.1: Anteil der Retransplantationen an allen Transplantationen pro 5-Jahres-Intervall

### 3.2 Patientenüberleben mit und ohne Retransplantation

Von September 1988 bis Dezember 2003 wurden 1469 primäre Lebertransplantationen durchgeführt. Bei 146 Patienten war bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes (30.06.2004) zusätzlich eine Retransplantation notwendig. Nach 90

Intervall	Transplantationen	davon retransplantiert bis zum 30.06.2004	%
1988-1993	457	63	13,8
1994-1998	624	51	8,2
1999-2003	545	47	8,6
<i>gesamt</i>	<i>1626</i>	<i>161</i>	<i>9,9</i>

Tabelle 3.2: Anteil der Organe, die im jeweiligen 5-Jahres-Abschnitt transplantiert und bis zum 30.06.2004 retransplantiert wurden (146 1. Re-OLT, 15 2. Re-OLT)

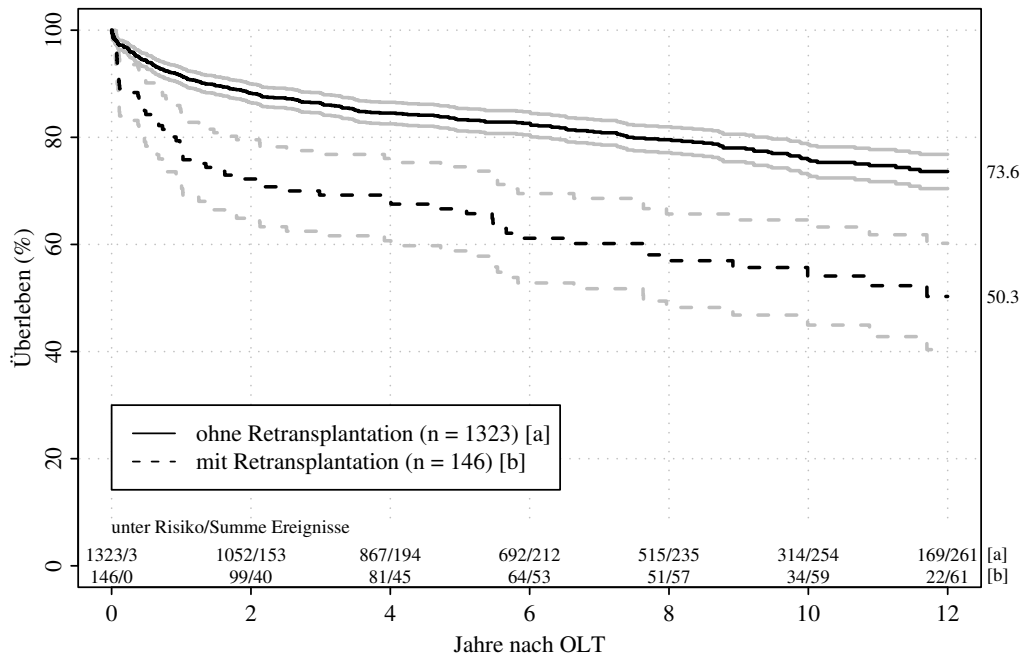


Abbildung 3.1: Kaplan-Meier-Kurven retransplantiert und nicht-retransplantiert Patienten

Tagen, einem Jahr und fünf Jahren lagen die Überlebensraten der nicht retransplantierten Patienten bei 96,4 %, 91,5 % und 83,3 %, die der retransplantierten Patienten bei 89,0 %, 77,9 % und 66,6 %. Abbildung 3.1 zeigt das jeweilige Patientenüberleben vom Zeitpunkt der Erst-Lebertransplantation an, der Verlauf der ersten 12 Monate ist separat in Abbildung 3.2 dargestellt. Der deutliche Unterschied zwischen beiden Überlebenskurven spiegelt sich auch in einem Risiko von  $R=2,3$  (Konfidenzintervall von 1,8 bis 3,1) der retransplantierten zu den nicht retransplantierten Patienten wieder. Das Ergebnis des Log-Rank-Testes ist höchst signifikant ( $p < 0,001$ ).

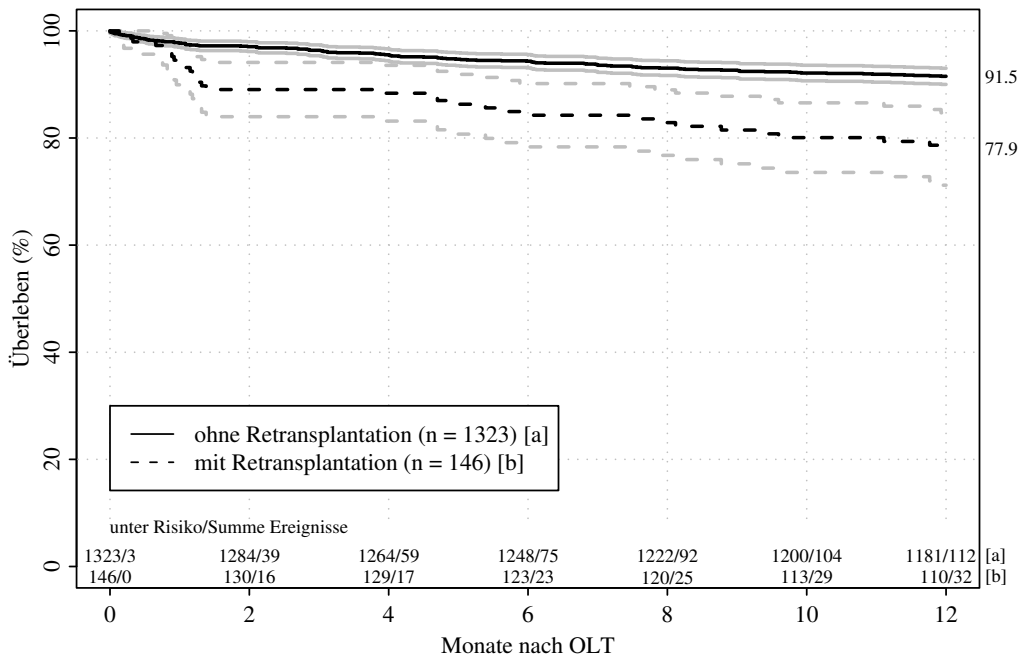


Abbildung 3.2: Kaplan-Meier-Kurven des Patientenüberlebens retransplantierter und nicht-retransplantierter Patienten innerhalb der ersten 12 Monate

### 3.3 Grunderkrankung und Indikation zur Retransplantation

#### 3.3.1 Grunderkrankungen

Die Grunderkrankungen der in die Arbeit eingeschlossenen 119 Patienten lassen sich in neun große Gruppen einteilen. Die viralen Erkrankungen bilden hierbei mit 39 Patienten (32,7 %) die größte Gruppe (s. Tabelle 3.3).

Betrachtet man die Indikation zur Retransplantation in Bezug auf die jeweilige Grunderkrankung, so fällt eine deutliche Häufung der Rezidive bei viralen Erkrankungen auf. Die Indikationen zur Retransplantation, verteilt auf die Grunderkrankungen, finden sich in Tabelle 3.4.

Das nach Kaplan-Meier berechnete Patientenüberleben nach Retransplantation, bezogen auf die Grunderkrankung, wird in Abbildung 3.3 dargestellt. Auf die Überlebenskurven für die Patienten mit metabolischer, autoimmuner und vaskulärer Grunderkrankung wurde wegen der geringen Fallzahl verzichtet. Die Abbildung zeigt, daß das 10-Jahres-Überleben der cholestatischen Erkrankungen mit 83,3 % am besten ist. Im Gegensatz hierzu schneiden die Tumorerkrankungen mit

Grunderkrankung	n	%
Viral	39	32,7
HCV	21	17,6
HBV	15	12,6
HCV / HBV kombiniert	3	2,5
Cholestatisch	20	16,8
PBC	10	8,4
PSC	10	8,4
Alkohol	17	14,3
Tumor	13	10,9
Akutes Leberversagen	12	10,1
HBV-Zirrhose	1	0,85
HCV-Zirrhose	1	0,85
Kryptogen	4	3,36
Autoimmun	1	0,85
Toxisch	2	1,68
Budd-Chiari-Syndrom	2	1,68
Morbus Wilson	1	0,85
Kryptogen	10	8,4
Metabolisch	4	3,4
Morbus Wilson	1	0,85
Hämochromatose	1	0,85
Alpha 1-Antitrypsinmangel	1	0,85
Mucoviszidose	1	0,85
Autoimmun	2	1,7
Vaskulär	2	1,7
<b>Gesamt</b>	<b>119</b>	<b>100,0</b>

Tabelle 3.3: Verteilung der Grunderkrankungen bei den 119 untersuchten retransplantierten Patienten

28,5 % am schlechtesten ab. Der Log-Rank-Test weist zwar mit  $p = 0,032$  ein signifikantes Ergebnis auf (auch hier wurden die Grunderkrankungen mit zu geringer Fallzahl nicht in die Berechnungen einbezogen). Aber bei adjustiertem p-Wert zeigen nur cholestatische gegen Tumor-Erkrankungen einen signifikanten Unterschied ( $p_{lok} = 0,001$  mit  $p_{adj} = 0,015$ ).

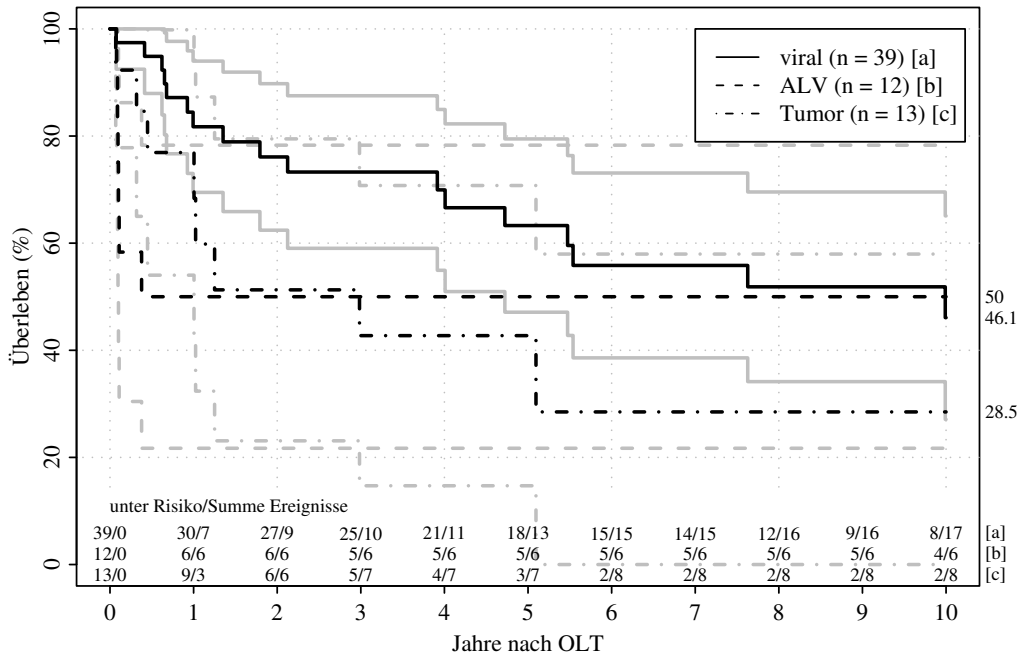
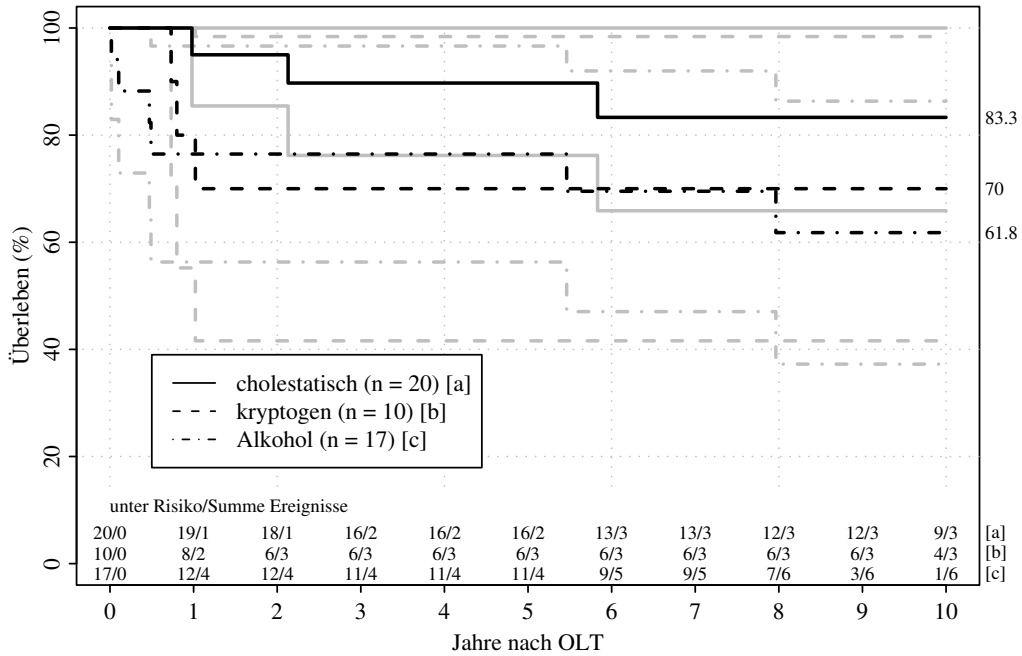


Abbildung 3.3: Patientenüberleben, bezogen auf die Grunderkrankung

Grunderkrankung	Indikation zur Re-OLT	n	%
Viral	Rezidiv	18	46,2
	INF	9	23,1
	A. hepatica-Thrombose	5	12,8
	ITBL / Rejektion	3 / 3	15,4
	andere	1	2,6
Cholestatisch	Rejektion	8	40,0
	A. hepatica-Thrombose	4	20,0
	INF / ITBL	3 / 3	30,0
	Rezidiv / andere	1 / 1	10,0
Alkohol	A. hepatica-Thrombose	6	35,3
	INF	4	23,6
	andere	3	17,6
	ITBL / Rejektion	2 / 2	23,6
Tumor	INF	4	30,8
	Rezidiv	3	23,1
	Rejektion / andere	2 / 2	30,8
	ITBL / A. hepatica-Thrombose	1 / 1	15,4
Akutes Leberversagen	INF	5	41,7
	Rejektion	3	25,0
	Rezidiv	2	16,7
	ITBL / A. hepatica-Thrombose	1 / 1	16,7
Kryptogen	ITBL / A. hepatica-Thrombose	3 / 3	60,0
	INF	2	20,0
	Rejektion / andere	1 / 1	20,0
Metabolisch	ITBL	2	50,0
	INF / Rejektion	1 / 1	50,0
Autoimmun	INF	2	100,0
Vaskulär	INF	2	100,0
<i>Gesamt</i>		<i>119</i>	

Tabelle 3.4: Grunderkrankung und Indikationen zur Retransplantation (Die Prozentzahlen geben den jeweiligen Anteil der Indikationen an der Grunderkrankung an). Die Rezidive waren in allen Gruppen ausschließlich viraler Art.

Indikation	1988-1993		1994-1998		1999-2003		gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%
INF	8	22,2	9	20,9	15	37,5	32	26,9
Rezidiv	11	30,6	6	14,0	7	17,5	24	20,2
Rejektion	8	22,2	7	16,3	5	12,5	20	16,8
A. hep.-Thrombose	3	8,3	9	20,9	8	20,0	20	16,8
ITBL	5	13,9	7	16,3	3	7,5	15	12,6
Sonstige	1	2,8	5	11,6	2	5,0	8	6,7
gesamt	36	100,0	43	100,0	40	100,0	119	100,0

Tabelle 3.5: Indikationen zur Retransplantation, verteilt auf 5-Jahres-Intervalle. (Die Prozentzahl gibt den Anteil der jeweiligen Indikation an der Gesamtzahl der Retransplantationen in diesem Zeitraum an)

Hinsichtlich des Organüberlebens nach Retransplantation zeigt der Log-Rank-Test mit  $p=0,198$  kein signifikantes Ergebnis. Die Grunderkrankungen mit zu geringer Fallzahl wurden auch hier nicht in die Berechnungen einbezogen.

### 3.3.2 Indikationen zur Retransplantation

Häufigste Indikation zur Retransplantation war die primäre Nichtfunktion des Ersttransplantates (INF, initial nonfunction) in den ersten 72 Stunden nach Transplantation (s. Tabelle 3.5). Zur Einschätzung der Transplantatfunktion wurden Gallenmenge und -farbe sowie der maximale Transaminasenanstieg innerhalb der ersten 72 Stunden postoperativ beurteilt. Die Produktion von weniger als 50 ml heller Galle in den ersten 24 Stunden sowie AST- und ALT-Werte über 1000 U/l (gemessen bei 25 °C) deuteten auf eine INF hin.

Bei den Patienten mit einem Rezidiv der Grunderkrankung fanden sich nur HBV- (n = 14) und HCV-Rezidive (n = 10). Tumor- und Alkoholrezidive wurden grundsätzlich nicht retransplantiert.

Die Gruppe „Sonstige“ beinhaltet V. cava-Stenosen und -Thrombosen, V. portae-Thrombosen und ein akutes Leberversagen.

Im Verlauf des Beobachtungszeitraumes von 15 Jahren findet sich eine Verschiebung der Häufigkeit der Indikationen zur Re-OLT. Hier zeigt sich ein deutlicher Rückgang der Rezidive, der Rejektionen und der ITBL gegenüber einem Anstieg der INF und der A. hepatica-Thrombosen (s. Tabelle 3.5).

Das nach Kaplan-Meier berechnete Patientenüberleben, bezogen auf die Indikation zur Retransplantation, wird in Abbildung 3.4 dargestellt.



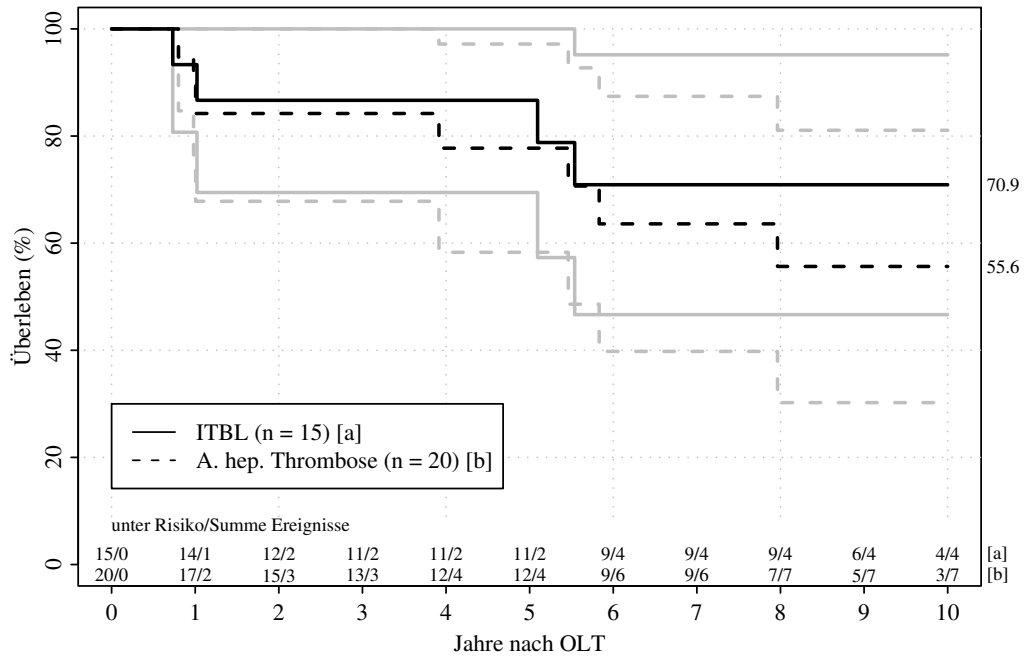
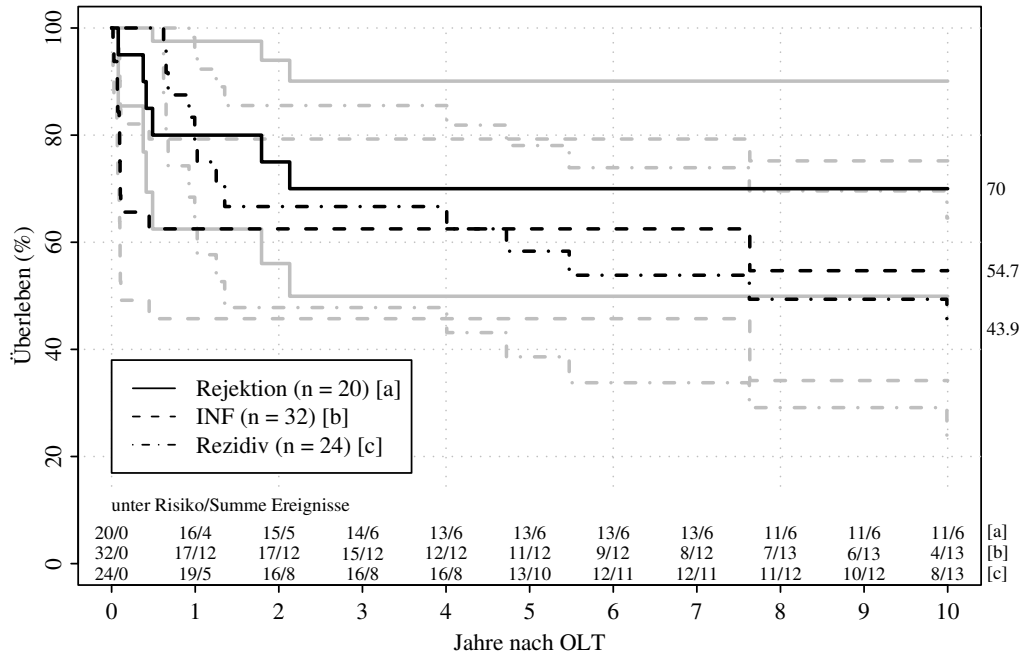


Abbildung 3.4: Patientenüberleben bezogen auf die Indikation zur Retransplantation

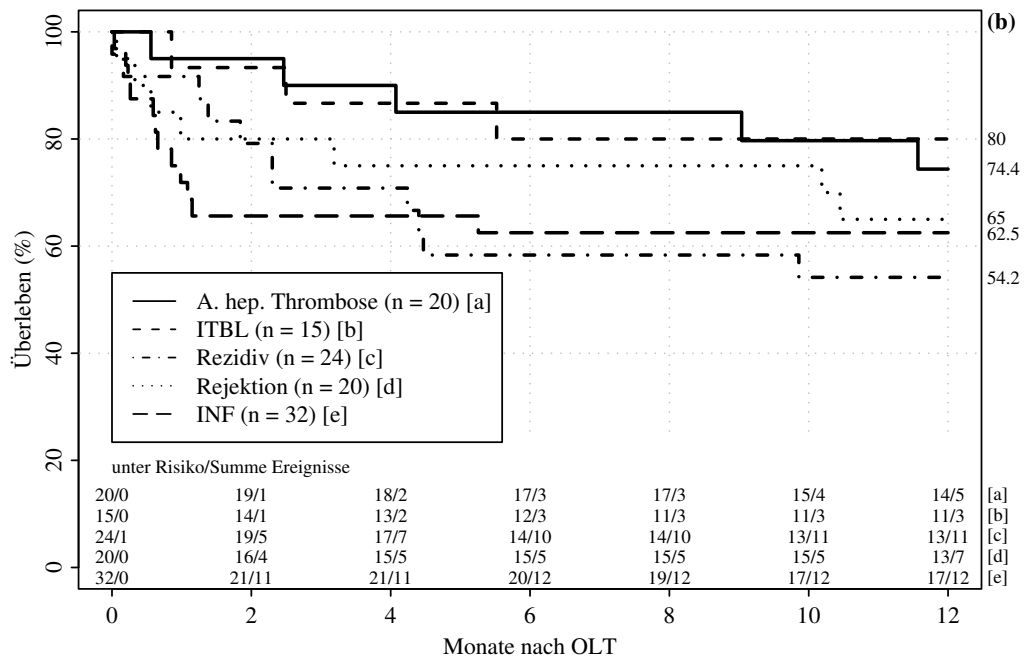
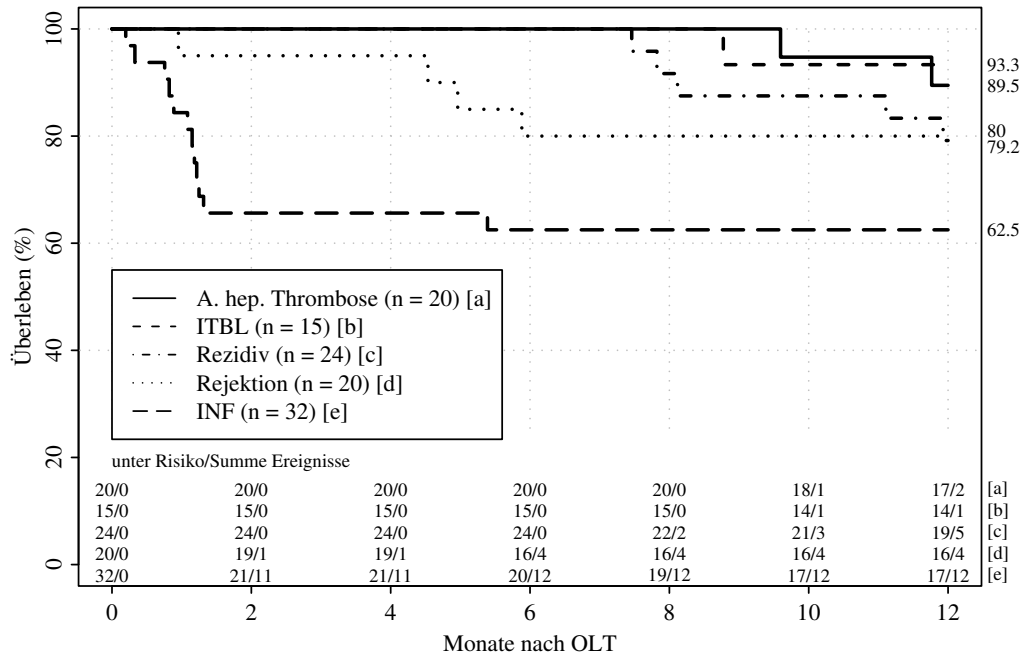


Abbildung 3.5: Patienten- (a) und Organüberleben (b) bezogen auf die Indikation zur Retransplantation innerhalb der ersten 12 Monate

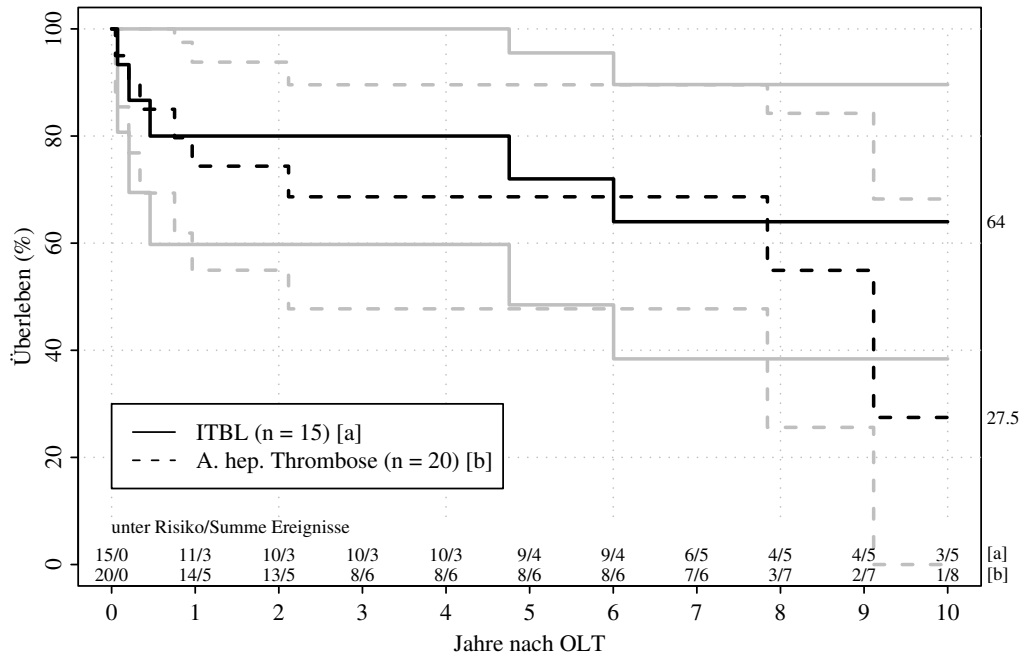
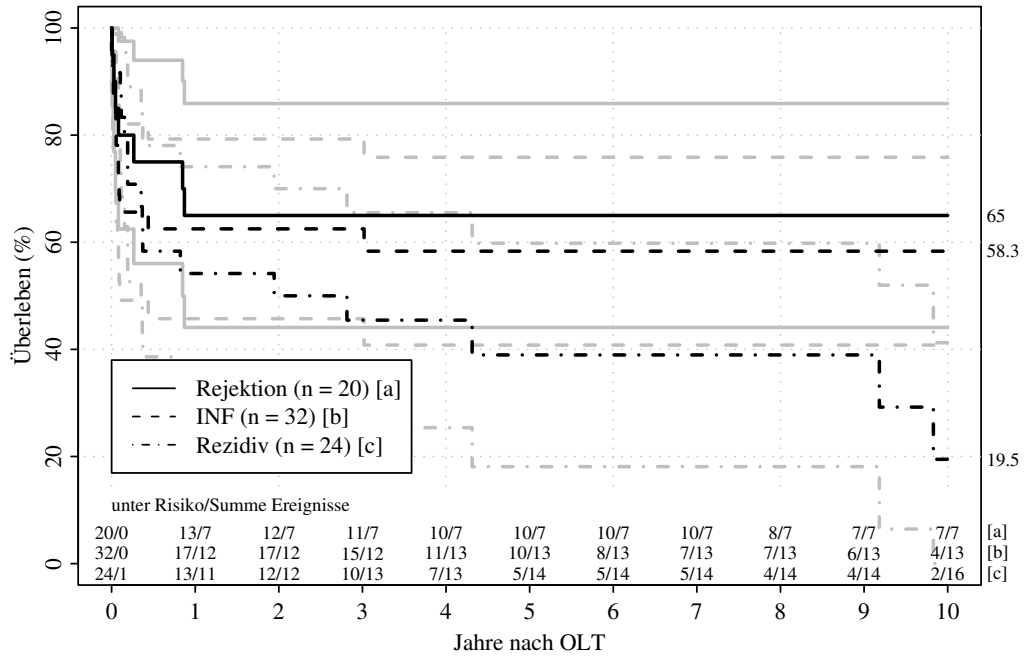


Abbildung 3.6: Organüberleben bezogen auf die Indikation zur Retransplantation

Auf die Überlebenskurven für die Patienten mit sonstigen Indikationen wurde wegen der geringen Fallzahl und der völlig heterogenen Gruppenzusammensetzung verzichtet. Es zeigt sich, daß das 10-Jahres-Überleben der Patienten mit ITBL mit 70,9 % und der Patienten mit einer Rejektion (70,0 %) am besten, das der Rezidive mit 43,9 % am schlechtesten ist. Im Log-Rank-Test findet sich jedoch kein signifikanter Unterschied ( $p=0,185$ ). Abbildung 3.5 (a) verdeutlicht den Verlauf innerhalb der ersten 12 Monate nach Retransplantation.

Die Kaplan-Meier-Kurven des Organüberlebens (s. Abbildung 3.6), ebenfalls bezogen auf die Indikation zur Retransplantation, zeigen hier auch bei den Patienten mit einer Rejektion das beste 10-Jahres-Überleben (65,0 %), direkt gefolgt von 64,0 % bei den ITBL-Patienten (Indikationen mit zu geringer Fallzahl wurden nicht in die Berechnungen mit einbezogen). Im Log-Rank-Test findet sich kein signifikantes Ergebnis ( $p=0,230$ ). Abbildung 3.5 (b) verdeutlicht den Verlauf innerhalb der ersten 12 Monate nach Retransplantation.

### 3.3.3 Einfluß einer HCV-Infektion

**Patienten- und Organüberleben HCV-infizierter Patienten** Von den 119 in die Arbeit eingeschlossenen Patienten wurden 21 unter der Primärdiagnose HCV-Infektion geführt. Vergleicht man diese mit allen anderen Patienten, so finden sich bei den Kaplan-Meier-Kurven für das Patienten- und Organüberleben nur geringe Unterschiede (s. Abbildung 3.7 und 3.8). Der Unterschied zwischen beiden Patientengruppen ist im Log-Rank-Test statistisch nicht signifikant ( $p=0,797$  [Patientenüberleben] und  $p=0,629$  [Organüberleben]). Von den 21 HCV-Patienten starben neun. Wie bei den anderen Grunderkrankungen ereigneten sich bei den HCV-Patienten die meisten Todesfälle im ersten Halbjahr nach der Retransplantation (sieben von neun Patienten; die genaue Verteilung der Sterbefälle zeigt Abbildung 3.17 (b) auf Seite 59). Todesursache war in zwei Fällen eine gastrointestinale Blutung, bei zwei Patienten trat ein Herz-Kreislaufversagen ein. Je einmal wurden eine Sepsis, ein Multiorganversagen sowie ein hypoxischer Hirnschaden als Ursache angegeben. Zwei Patienten verstarben im Spätverlauf an einer Reinfektionshepatitis.

**Reinfektionen** Bei der Betrachtung der Reinfektionen wurden fünf Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom in einer HCV-Zirrhose und ein Patient mit einem akuten Leberversagen wegen einer HCV-Infektion mit eingeschlossen. Das bedeutet, daß unter dem Aspekt der Reinfektion der Verlauf von 27 Patienten untersucht wurde.

Seitdem eine genaue quantitative und qualitative Virusbestimmung möglich ist,

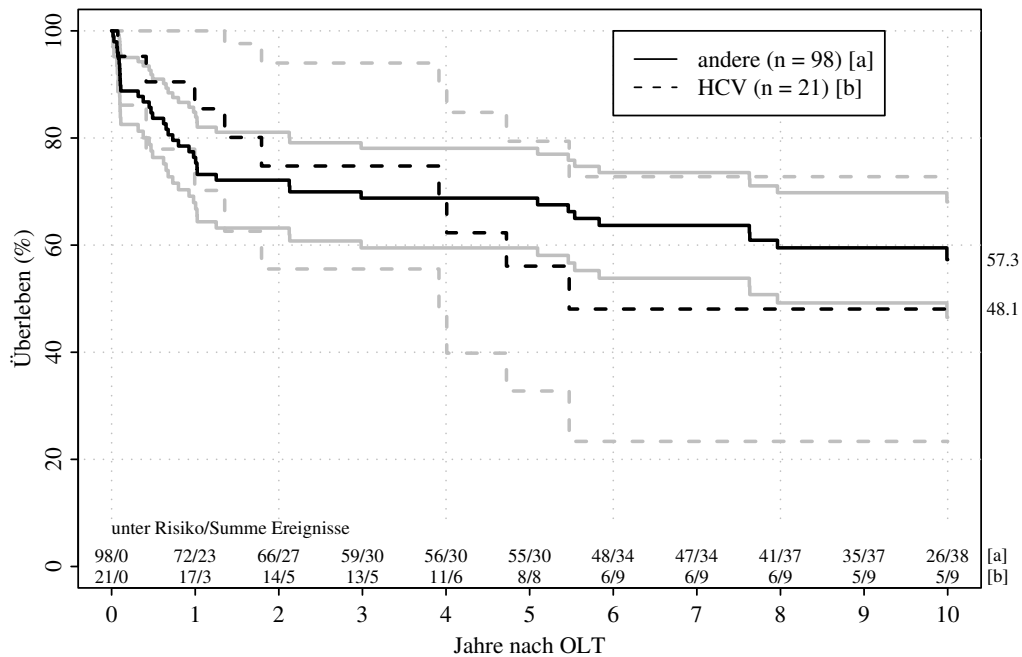


Abbildung 3.7: Patientenüberleben bei HCV-Patienten im Vergleich mit allen anderen Grunderkrankungen

wurde deutlich, daß sich alle HCV-Patienten nach einer Transplantation wieder reinfizieren. Insofern sind der Zeitpunkt und der Schweregrad einer Reinfektionshepatitis und einer erneuten Fibrose von besonderem Interesse. Die entzündliche Aktivität kann am sichersten histologisch beurteilt werden, da die histologischen Aktivitätszeichen wesentlich ausgeprägter sein können, als es aufgrund der eventuell auch normalen Transaminasen zu erwarten wäre. So sind Entzündungs- und Fibrosegrad relativ zuverlässig erkennbar. Routinemäßig erfolgte die erste Leberpunktion ein Jahr nach Transplantation, wenn nicht eine entsprechende Klinik eine frühere PE notwendig machte. Von den 27 unter diesem Aspekt untersuchten Patienten waren 10 innerhalb der ersten sechs Monate verstorben und es lagen keine histologischen Befunde vor. Bei 13 Patienten fand sich innerhalb des ersten postoperativen Jahres eine positive HCV-Serologie mit Fibrose (mindestens Grad eins), bei einem Patienten führte eine Cholestase zu einer Fibrose. Zwei Patienten zeigten in der Histologie keine Fibrose, von einem fehlten die entsprechenden Befunde.

**Indikation zur Retransplantation bei HCV-Patienten** Von den 21 in der Arbeit untersuchten HCV-Patienten wurden zehn (47,6 %) wegen eines Rezidives retransplantiert. Bei einem Patienten kam es zusätzlich zu einer Thrombose der

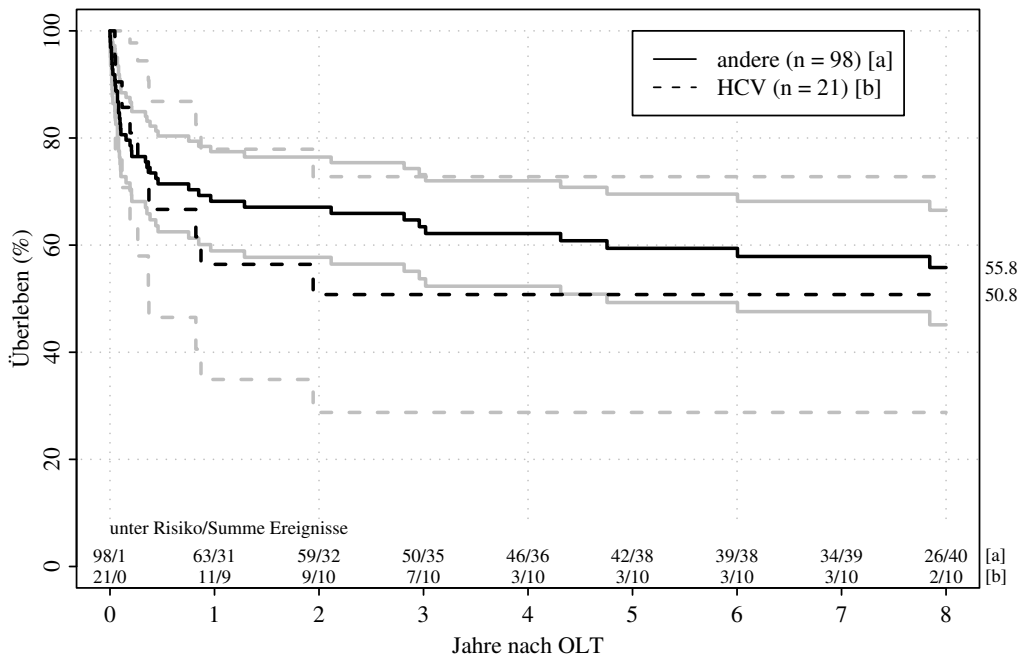


Abbildung 3.8: Organüberleben nach Retransplantation bei HCV-Patienten im Vergleich mit allen anderen Grunderkrankungen

*V. portae*. Bei fünf Patienten (23,8 %) trat eine INF, bei drei (14,3 %) eine Rejektion (zwei akute, eine chronische Rejektion) auf. Zwei Patienten (9,5 %) wurden wegen einer Thrombose der *A. hepatica* retransplantiert.

**Komplikationen nach der Retransplantation bei HCV-Patienten** Komplikationen nach der Retransplantation fanden sich bei den 21 HCV-Patienten in unterschiedlicher Häufigkeit. Hier wurden insbesondere Blutungen, Gefäß- und Gallenwegskomplikationen, Infektionen und Rejektionen betrachtet. Tabelle 3.6 zeigt die Anzahl der Komplikationen pro Patient. Die Ergebnisse des Wilcoxon-Rangsummen-Testes in Bezug auf die Komplikationen im Vergleich der HCV-Patienten mit den Patienten aller anderen Grunderkrankungen waren nicht signifikant.

Komplikation	relative Häufigkeit	p
Blutungen	0,5	0,160
Gefäßkomplikationen	1,0	0,745
GG-Komplikationen	0,8	0,321
Infektionen	0,5	0,202
Rejektionen	0,6	0,254

Tabelle 3.6: Nach Retransplantation aufgetretene Komplikationen bei den 21 HCV-Patienten und ihre Signifikanz im Vergleich zu den Patienten mit allen anderen Grunderkrankungen (Wilcoxon-Rangsummen-Test)

## 3.4 Zeit zwischen primärer OLT und Re-OLT, Wartezeit

### 3.4.1 Zeitintervall

Abbildung 3.9 zeigt, daß 65,5 % der Retransplantationen im ersten Jahr nach Ersttransplantation stattfanden (n = 78). Von diesen erfolgte der weitaus größte Teil in den ersten 30 Tagen (n = 47). 58 Patienten (48,7 %) wurden binnen 90 Tagen nach Ersttransplantation retransplantiert.

Der p-Wert in der Cox-Regression hinsichtlich des Patientenüberlebens war 0,012, für das Organüberleben 0,102. Die hierzu erstellte ROC-Kurve zeigt mit einer AUC unter 0,6 und einem den Wert 0,5 einschließenden Konfidenzintervall, daß der Faktor Zeitintervall nicht geeignet ist, eine Aussage hinsichtlich des frühen Organversagens nach der Retransplantation zu treffen.

### 3.4.2 Wartezeit

Nach Meldung bei Eurotransplant betrug die Wartezeit der in die Arbeit eingeschlossenen Patienten bis zur Ersttransplantation im Durchschnitt 90 Tage mit einem Minimum von wenigen Stunden und einem Maximum von 559 Tagen. Bei fünf Patienten war die Wartezeit nicht bekannt (extern ersttransplantierte Patienten). Demgegenüber lag die Wartezeit bis zur Retransplantation im Mittel bei 50 Tagen mit einem Minimum von ebenfalls wenigen Stunden und einem Maximum von 532 Tagen. Im Verlauf der 15 Jahre stieg die Wartezeit sowohl bei Erst- als auch bei Retransplantation deutlich an (s. Tabelle 3.7).

Das Ergebnis der Cox-Regression ist sowohl für das Patienten- wie auch für das Organüberleben bezüglich der Wartezeit mit  $p=0,132$  bzw.  $p=0,218$  nicht

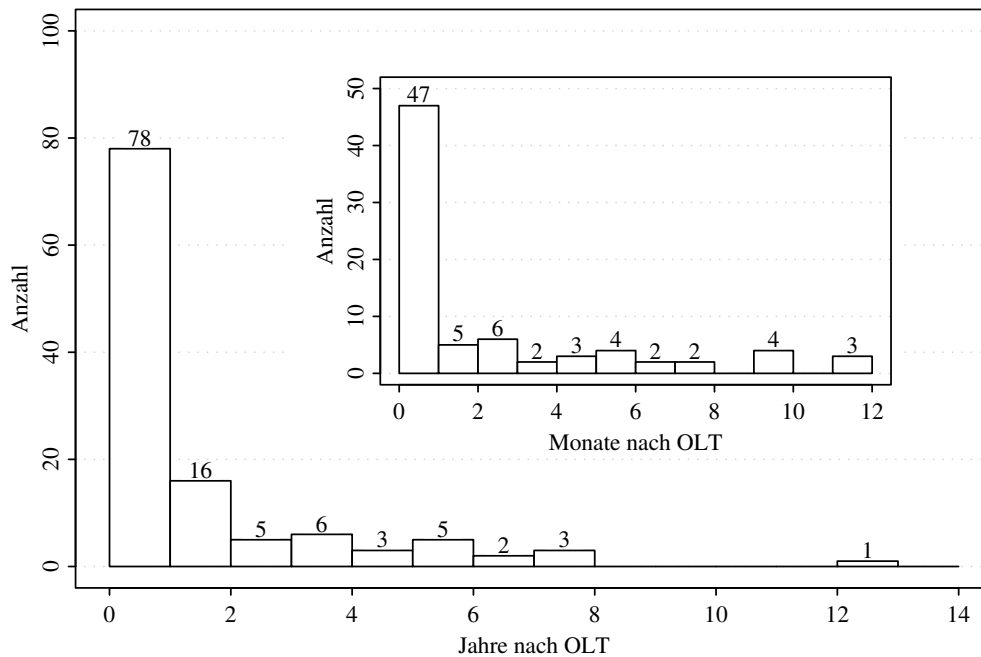


Abbildung 3.9: Anzahl der Retransplantationen im Verlauf nach primärer OLT

signifikant.

### 3.5 Zustand des Patienten vor Retransplantation

Zunächst wurden Empfängeralter und -geschlecht der 119 in die Arbeit eingeschlossenen Patienten mittels Cox-Regression bzw. Log-Rank-Test hinsichtlich ihrer Relevanz für das Organüberleben nach der Retransplantation getestet. Die Ergebnisse waren in beiden Fällen statistisch nicht signifikant ( $p = 0,226$  [Alter] und  $p = 0,366$  [Geschlecht]).

Für die Beurteilung des Zustandes der Patienten wurde der Beobachtungszeitraum in vier Wochen, eine Woche und 24 Stunden vor der Retransplantation eingeteilt.

#### 3.5.1 Vier Wochen vor Retransplantation

Für die Betrachtung von Rejektionen, gastrointestinale Blutungen und Koma-Episoden wurde ein Zeitraum von vier Wochen vor der Retransplantation gewählt. Für diese Zeit wurde auch die Art der Immunsuppression (CyA, Tacrolimus



Intervall						
primäre OLT	n	Min	Max	Mw	Median	StdAbw
1988-1993	34	0	141	28	14	35
1994-1998	42	1	264	62	37	70
1999-2003	38	1	559	178	137	169
<i>Gesamt</i>	<i>114</i>	<i>0</i>	<i>559</i>	<i>90</i>	<i>38</i>	<i>125</i>
Re-OLT	n	Min	Max	Mw	Median	StdAbw
1988-1993	36	0	152	13	2	32
1994-1998	43	0	390	39	11	70
1999-2003	40	0	532	94	3	150
<i>Gesamt</i>	<i>119</i>	<i>0</i>	<i>532</i>	<i>50</i>	<i>3</i>	<i>103</i>

Tabelle 3.7: Wartezeit (in Tagen) auf Erst- bzw. Re-OLT, bezogen auf 5-Jahres-Intervalle

Ereignis	n	%	p
Rejektionen	17	14,3	–
GI-Blutungen	13	10,9	0,274
Koma-Episoden	13	10,9	0,002
CyA / Tac	47/69	39,5/58,0	–
Switch	7	5,9	0,678
MMF	21	17,6	–
OKT3	5	4,2	–

Tabelle 3.8: Anzahl der Patienten mit Rejektionen, gastrointestinalen Blutungen und Koma-Episoden sowie die Art der Immunsuppression (CyA, Tac, Switch) und MMF- und OKT3-Gaben innerhalb von vier Wochen vor der Retransplantation (Die Prozentzahlen beziehen sich jeweils auf 119 Patienten. Die p-Werte stellen das Ergebnis der univariaten Tests bezüglich des Organüberlebens nach Retransplantation für diese Faktoren dar. In vier Fällen war keine Follow-Up-Maturity gegeben.)

(Tac), Switch zwischen CyA und Tac) sowie Mycophenolatmofetil- (MMF) und OKT3-Gaben untersucht, wobei hier die Angaben von drei Patienten fehlten. Die Ergebnisse sowie ihre Relevanz für das Organüberleben nach der Retransplantation (durch Log-Rank-Test ermittelt) werden in Tabelle 3.8 dargestellt. Für die Faktoren Rejektion, Immunsuppression, MMF und OKT3 war keine Follow-Up-Maturity gegeben, so daß in diesen Fällen eine statistische Aussage nicht möglich war.

Ereignis	n	%	p
Infektionen	35	29,4	0,474
Hypertonie	12	10,1	–
Rhythmusstörungen	13	10,9	0,867
Diabetes mellitus	63	52,9	–
Nierenfunktionsstörung	80	67,2	0,071

Tabelle 3.9: Anzahl der Patienten mit Infektionen, kardialen Komplikationen (Hypertonie, Rhythmusstörungen), einem Diabetes mellitus oder einer Nierenfunktionsstörung innerhalb von einer Woche vor der Retransplantation (Die Prozentzahlen beziehen sich jeweils auf 119 Patienten. Die p-Werte stellen das Ergebnis der univariaten Tests bezüglich des Organüberlebens nach Retransplantation für diese Faktoren dar. In zwei Fällen war keine Follow-Up-Maturity gegeben.)

### 3.5.2 Eine Woche vor Retransplantation

In der Woche vor der Retransplantation wurden Infektionen, kardiale Komplikationen (behandlungsbedürftige Hypertonie und Rhythmusstörungen), Diabetes mellitus, bzw. eine diabetische Stoffwechsellage oder eine Nierenfunktionsstörung als relevant erachtet.

Bei den dokumentierten Infektionen war die Ursache meist bakterieller Art ( $n = 24$ ). Die Pilzinfektionen wurden in neun von 11 Fällen durch *Candida albicans* verursacht. Bei den drei viralen Infektionen waren immer Cytomegalieviren die Ursache. Von den insgesamt 35 dokumentierten Infekten wurde der Ausprägungsgrad bei acht Infekten (22,9 %) als mild, in 23 Fällen (65,7 %) als ausgeprägt und in vier Fällen (11,4 %) als lebensbedrohlich eingeschätzt.

Als diabetische Stoffwechsellage wurden ein Diabetes mellitus Typ I oder Typ II sowie dauerhafte Glucosewerte über 200 mg/dl oder Insulingaben innerhalb dieser Woche gewertet.

Dialysepflichtigkeit (mindestens zweimal innerhalb dieser Woche) oder Kreatinin-Werte über 1,5 mg/dl wurden als Nierenfunktionsstörung definiert. Das Ergebnis des Gehan-Wilcoxon-Testes war hier, anders als beim Log-Rank-Test, mit  $p = 0,031$  signifikant.

Die Ergebnisse sowie ihre Relevanz für das Organüberleben nach der Retransplantation (durch Log-Rank-Test ermittelt) werden in Tabelle 3.9 dargestellt. Für die Faktoren Hypertonie und Diabetes mellitus war keine Follow-Up-Maturity gegeben, so daß in diesen Fällen eine statistische Aussage nicht möglich war.

### 3.5.3 24 Stunden vor Retransplantation

Innerhalb der letzten 24 Stunden vor der Retransplantation wurden bestimmte Laborwerte (Leukozyten, Hb, Thrombozyten, TPZ, INR, Blutzucker, Serum-Kreatinin, Gesamt-Bilirubin und Albumin), das Vorhandensein einer Enzephalopathie, ein mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)  $< 60$  mmHg und Katecholaminpflichtigkeit analysiert.

Da der INR-Wert in der Charité erst ab dem Jahr 2000 routinemäßig bestimmt wurde, fand eine nachträgliche Berechnung der Werte von 1988 bis 2000 statt. Das Gerinnungslabor der Charité konnte für die fragliche Zeit Tabellen zur Verfügung stellen, in denen den einzelnen TPZ-Werten der jeweilige INR zugeordnet war. Da in dieser Zeit zwar vier verschiedene Thromboplastinreagenzien zur Bestimmung des TPZ zum Einsatz kamen, die jeweils zugeordneten INR-Werte jedoch nur äußerst geringe Unterschiede aufwiesen, wurde aus den vier Tabellen mit TPZ/INR-Werten der Mittelwert bestimmt. So konnte mit Hilfe der vorhandenen TPZ-Werte der Patienten der INR-Wert nachträglich ermittelt werden.

Hinsichtlich des Blutdruckes wurde zusätzlich bei jedem Patienten der MAP erfaßt, der vorlag, als die Anästhesie zur Retransplantation begann. Der niedrigste MAP lag bei 53, der höchste bei 117 mmHg, der Mittelwert betrug 85 mmHg. Für diesen Zeitraum wurden außerdem der Aufenthaltsort des Patienten vor der Retransplantation (Intensivstation (ITS), Normalstation oder zu Hause) und die Beatmungspflichtigkeit berücksichtigt. Der Wilcoxon-Test für die Faktoren Enzephalopathie und Beatmungspflichtigkeit ergab mit  $p = 0,067$  bzw.  $p = 0,038$  ein nahezu signifikantes bzw. signifikantes Ergebnis.

Die Ergebnisse sowie ihre Relevanz für das Organüberleben nach der Retransplantation (durch Log-Rank-Test bzw. Cox-Regression ermittelt) werden in Tabelle 3.10 dargestellt. Die Daten für den Zeitraum der letzten 24 Stunden vor der Retransplantation waren nicht bei allen Patienten vorhanden. Die statistische Signifikanz der Laborwerte zeigt Tabelle 3.11.

## 3.6 Qualität des Spenderorgans

Um den Einfluß der Qualität des Spenderorgans auf das Überleben nach Retransplantation zu ermitteln, wurden Spenderalter und -geschlecht, die Laborwerte vor Organentnahme, die Verfettung des Spenderorgans, die verwendete Konservierungslösung, die kalte Ischämiezeit und die Blutgruppenkompatibilität untersucht. Zusätzlich wurde berücksichtigt, ob das Spenderorgan von Chirurgen des Virchow-Klinikums oder durch ein Chirurgenteam einer anderen Klinik explantiert worden war (shipped / non-shipped).

Parameter	n	%	p
MAP	114	95,8	0,596
MAP < 60 mmHg	3	2,5	0,426
Katecholaminpflichtig	45	37,8	0,560
Enzephalopathie	38	31,9	0,125
Beatmet	41	34,5	0,115
ITS / Normalstation / Zu Hause	69/23/23	58,0/19,3/19,3	0,250

Tabelle 3.10: Auflistung der innerhalb der letzten 24 Stunden vor Retransplantation verzeichneten Parameter Blutdruck (MAP bei jedem Patienten und Anzahl der Patienten mit einem MAP < 60 mmHg), Katecholaminpflichtigkeit, Vorhandensein einer Enzephalopathie, Beatmungspflichtigkeit und Aufenthaltsort des Patienten vor der Retransplantation (Die p-Werte stellen das Ergebnis der univariaten Tests bezüglich des Organüberlebens nach Retransplantation für diese Parameter dar)

Laborwert	p
Leukozyten	0,518
Hämoglobin	0,033
Thrombozyten	0,144
TPZ	0,124
INR	0,486
Blutzucker	0,182
Serum-Kreatinin	0,104
Ges.-Bilirubin	0,292
Albumin	0,150

Tabelle 3.11: Relevanz der 24 Stunden vor Retransplantation gemessenen Laborwerte für das Organüberleben nach Retransplantation (p-Werte wurden durch Cox-Regression ermittelt)

Das Spenderalter betrug zwischen 9,6 und 69,2 Jahren mit einem Mittelwert von 37,4 Jahren. In Abbildung 3.10 ist der deutliche Anstieg des Spenderalters im Verlauf des Beobachtungszeitraumes sowohl bei Erst- als auch bei Re-OLT dargestellt.

In 51 Fällen (42,9 %) handelte es sich um ein weibliches Spenderorgan, in 68 Fällen (57,1 %) um ein männliches. Bei der Verteilung auf die Empfänger erhielten von den 50 Frauen 48,0 % (n = 24) ein weibliches, 52,0 % (n = 26) ein männliches Spenderorgan. Den 69 Männern wurde in 39,1 % (n = 27) der Fälle ein weibliches, in 60,9 % (n = 42) ein männliches Organ transplantiert.

Von den vor der Organentnahme bestimmten Laborparametern wurden ASAT, ALAT, AP,  $\gamma$ -GT, Gesamt-Bilirubin, Serum-Kreatinin und -Natrium untersucht. Hierbei lagen nicht von allen Spendern die vollständigen Werte vor.

Bei der Explantation wurde das Spenderorgan von den explantierenden Chi-

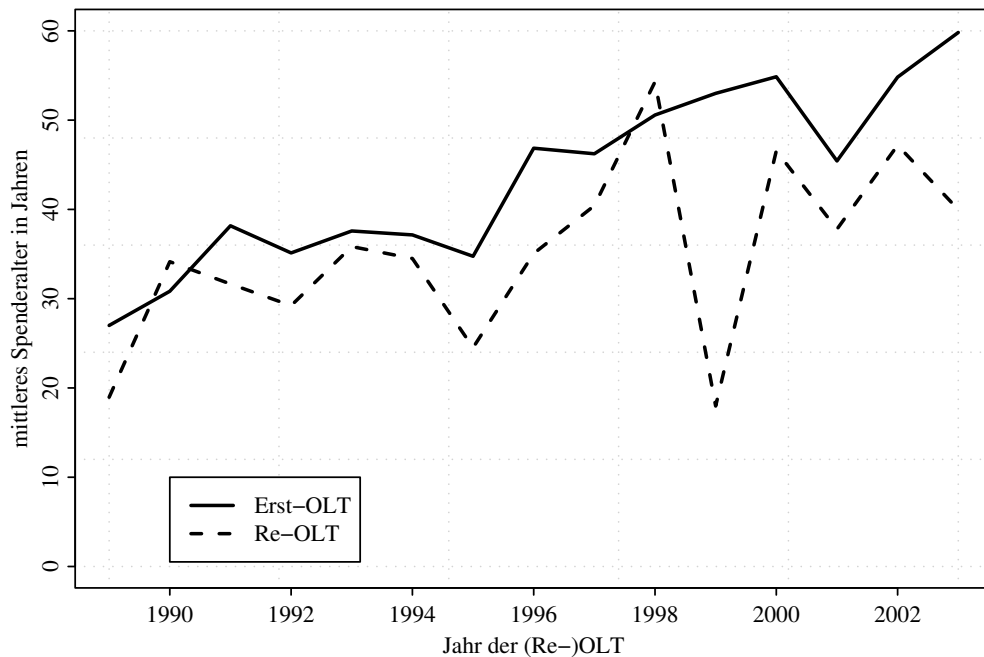


Abbildung 3.10: Mittelwerte des Spenderalters bei Erst- und Re-OLT im Verlauf des Beobachtungszeitraumes

rungen beurteilt und in 19,3 % ( $n=23$ ) der Fälle als makroskopisch verfettet, in 80,7 % ( $n=96$ ) als nicht verfettet bezeichnet.

Als Konservierungslösung wurde in 110 Fällen (92,4 %) UW-Lösung, einmal (0,8 %) zusätzlich Euro-Collins-Lösung benutzt. Achtmal (6,7 %) kam HTK-Lösung zum Einsatz (Konservierungslösung mit Histidin, Tryptophan und Ketoglutarat). Da in der überwiegenden Anzahl der Fälle UW-Lösung eingesetzt wurde, fand kein Test in Bezug auf das Organüberleben statt.

Die kalte Ischämiezeit betrug zwischen 175 Minuten und 19 Stunden, 45 Minuten mit einem Mittelwert von 9 Stunden. Sie bezeichnet den Zeitpunkt vom Beginn der Konservierung und Kühlung bis zum Beginn der Implantation in den Empfängerkörper. In dieser Zeit wird durch die Hypothermie der zelluläre Stoffwechsel maximal reduziert und der vorhandene Reststoffwechsel durch die Konservierungslösung kompensiert.

Die Blutgruppenverteilung der 119 Patienten entsprach der Verteilung in der Normalbevölkerung. Bis auf eine Ausnahme wurde blutgruppenkompatibel transplantiert, weshalb keine Überprüfung der Relevanz hinsichtlich des Organüberlebens durchgeführt wurde. Tabelle 3.12 zeigt die Verteilung der Spender- und Empfänger-Blutgruppen.

Empfänger	Spender				gesamt
	A	B	AB	0	
A	53	0	0	8	61
B	0	8	0	3	11
AB	2	0	4	0	6
0	1	0	0	40	41
gesamt	56	8	4	51	119

Tabelle 3.12: Kompatibilität zwischen Spender- und Empfänger-Blutgruppen

Faktor	p
Alter	0,343
Geschlecht	0,954
ASAT	0,920
ALAT	0,630
AP	0,878
$\gamma$ -GT	0,377
Ges.-Bilirubin	0,871
Serum-Kreatinin	0,952
Serum-Natrium	0,507
Organ-Verfettung	0,592
kalte Ischämiezeit	0,813
shipped / non-shipped	0,536

Tabelle 3.13: Univariate Analyse der Faktoren zur Qualität des Spenderorgans in Bezug auf das Organüberleben nach Retransplantation

105 der 119 Spenderorgane wurden von Chirurgen des Virchow-Klinikums explantiert (88,2 %), nur in 14 Fällen (11,8 %) fand die Organentnahme durch andere Chirurgenteams statt (shipped).

Die Spender-Daten wurden mittels Cox-Regression (Alter, Labor-Parameter und kalte Ischämiezeit) bzw. Log-Rank-Test (Geschlecht, shipped / non-shipped, Organverfettung) hinsichtlich ihrer Relevanz für das Organüberleben nach der Retransplantation überprüft. Hierbei ergaben sich keine signifikanten p-Werte (s. Tabelle 3.13).

### 3.7 Intraoperative Daten

Um den Einfluß intraoperativer Parameter auf das Organüberleben zu untersuchen, wurden verschiedene Faktoren betrachtet. Hierbei interessierten insbesondere die arterielle und die Gallenganganastomose sowie der intraoperative Beginn der Galleproduktion. Außerdem wurden der Einfluß der Anzahl transfun-

Anastomose	n	%
Abgang A. gastroduodenalis	45	37,8
A. hepatica communis	12	10,1
Truncus coeliacus	12	10,1
Abgang A. lienalis	11	9,2
A. hepatica propria	4	3,4
Suprarenal direkt auf die Aorta	1	0,8
Infrarenal direkt auf die Aorta	1	0,8
Suprarenales Aorteninterponat	27	22,7
Infrarenales Aorteninterponat	6	5,1
<i>gesamt</i>	<i>119</i>	<i>100,0</i>

Tabelle 3.14: Bei der Retransplantation angewandte arterielle Anastomosierung

dierter Erythrozytenkonzentrate (EK) und Frischplasmen (FFP), das intraoperative Ereignis Hypotension / Reanimation sowie die OP-Dauer untersucht.

Tabelle 3.14 zeigt die verschiedenen arteriellen Anastomosen. Am häufigsten erfolgte die Anastomosierung auf den Abgang der A. gastroduodenalis (n = 45, 37,8 %).

Die Gallengänge wurden in 87 Fällen (73,1 %) in Seit-zu-Seit-Technik anastomosiert. Bei 32 Patienten (26,9 %) wurde eine Choledocho-Jejunostomie (n = 10) oder -Duodenostomie (n = 5), eine Kobra-Kopf-Anlage (n = 3), eine Hepaticojejunostomie (n = 1), eine End-zu-Seit (n = 6) oder eine End-zu-End-Anastomosierung (n = 7) durchgeführt.

Eine intraoperative Galleproduktion des Transplantates ließ sich bei 90 Patienten (75,6 %) feststellen, bei 21 Patienten (17,7 %) war dies nicht der Fall, von acht Patienten (6,7 %) fehlten die Angaben.

Intraoperativ wurden minimal keine und maximal 54 EK transfundiert (Mittelwert = 10 EK). Die Anzahl der FFP betrug minimal null und maximal 97 FFP (Mittelwert = 14 FFP). Hier fehlten von zwei Patienten die Angaben.

Intraoperativ kam es bei 37 Patienten (31,1 %) zu einer Hypotension mit einem mittleren arteriellen Druck von unter 60 mmHg über einen Zeitraum von mehr als 10 Minuten, wobei zwei Patienten nach Reperfusion reanimiert werden mußten. Bei der Mehrzahl der Patienten (n = 73, 61,3 %) kam es nicht zu einer Hypotension, von neun Patienten (7,6 %) fehlten die Angaben.

Die OP-Dauer betrug im Mittel fünf Stunden und 35 Minuten mit einem Minimum von zwei Stunden, 40 Minuten und einem Maximum von 13 Stunden, 10 Minuten. Von zwei Patienten fehlten wiederum die Angaben.

Faktor	p
Anzahl EK	0,010
Anzahl FFP	0,017
OP-Dauer	0,853
Arteriell Interponat	–
Anastomose A. gastroduodenalis	0,129
Gallengangsanastomose	0,104
intraop. Beginn Galleproduktion	0,618
Hypotension	–

Tabelle 3.15: *Univariate Analyse der OP-Parameter in Bezug auf das Organüberleben nach Retransplantation. In zwei Fällen war keine Follow-Up-Maturity gegeben.*

Die Anzahl intraoperativ transfundierter EK und FFP sowie die OP-Dauer wurden mittels Cox-Regression, die Gallengangsanastomose, der intraoperative Beginn der Galleproduktion und eine intraoperative Hypotension durch den Log-Rank-Test hinsichtlich des Organüberlebens nach der Retransplantation untersucht. Die arterielle Anastomosierung wurde durch den Log-Rank-Test erstens in Bezug auf die Verwendung eines Interponates getestet. Zweitens wurde die am häufigsten verwendete arterielle Anastomosierung (auf den Abgang der A. gastroduodenalis) mit allen anderen Möglichkeiten verglichen (s. Tabelle 3.15). Für die Faktoren arterielles Interponat und Hypotension war allerdings keine Follow-Up-Maturity gegeben, so daß in diesen Fällen eine statistische Aussage nicht möglich war.

### 3.8 Multivariate Analyse

Zunächst wurden die Faktoren, die einen Einfluß auf das Organüberleben nach der Retransplantation haben könnten, univariat getestet. Dies waren die Grunderkrankung, die Indikation zur Retransplantation, das Zeitintervall zwischen Erst-OLT und Re-OLT, die Wartezeit auf ein Organ für die Retransplantation, der Zustand des Patienten vor der Retransplantation, die Qualität des Spenderorgans sowie der intraoperative Verlauf. Für die Bestimmung der Variablen, die in die multivariate Analyse eingeschlossen werden sollten, wurde ein Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,1$  angenommen. In Tabelle 3.16 sind nochmals alle für die multivariate Analyse in Frage kommenden Faktoren, der entsprechende p-Wert und das Risiko (Hazard Ratio) mit 95 %-Konfidenzintervall aufgeführt.

Die Ausgabe des Statistikprogramms zur multivariaten Analyse findet sich im Anhang. Bei jedem Zwischenschritt wurde jeweils die Kovariate mit dem höch-



Faktor	univariat		multivariat	
	p	Risiko (HR)	p	Risiko (HR)
Intervall				
Erst-OLT / Re-OLT	0,102	1,00 [1,00-1,00]	0,063	0,99 [0,99-1,00]
Koma-Episoden	0,002	2,89 [1,45-5,77]	0,041	2,15 [1,03-4,48]
Nierenfunktionsstörung	0,071	1,74 [0,95-3,19]	0,810	0,91 [0,41-2,02]
Hb-Wert	0,033	0,82 [0,68-0,98]	0,015	0,77 [0,63-0,95]
Kreatinin-Wert	0,104	1,17 [0,97-1,42]	0,075	1,22 [0,98-1,52]
Anzahl intraop. EK	0,010	1,03 [1,01-1,05]	0,470	1,01 [0,98-1,05]
Anzahl intraop. FFP	0,017	1,03 [1,00-1,05]	0,001	1,04 [1,01-1,06]
Gallengangsanastomose	0,104	0,58 [0,30-1,13]	0,390	0,74 [0,37-1,48]

Tabelle 3.16: Zusammenstellung der in die multivariate Analyse aufgenommenen Faktoren, ihre univariat und multivariat getesteten  $p$ -Werte und das jeweilige Risiko mit 95 %-Konfidenzintervall. Für die kategorialen Variablen Koma, Nierenfunktionsstörung und Gallengangsanastomose sind kein Koma, keine Nierenfunktionsstörung und Seit-zu-Seit-Anastomose die jeweiligen Referenzkategorien.

sten  $p$ -Wert ausgeschlossen, so daß das Modell am Ende fünf Variablen umfaßte (Intervall Erst-OLT / Re-OLT, Koma-Episoden, Hb- und Kreatinin-Wert, Anzahl intraop. FFP). Während präoperative Koma-Episoden und die Anzahl intraoperativ transfundierter FFP das Risiko des Organversagens erhöhen, verbessert ein höherer Hämoglobinwert die Bedingungen für das Organüberleben. Koma-Episoden führen bei den 113 untersuchten Patienten zu einer deutlichen Vergrößerung des Risikos ( $HR > 2$ ) bei allerdings sehr großem Konfidenzintervall. Bei deutlich kleinerem Konfidenzintervall bedeutet die Transfusion eines zusätzlichen Plasmas eine Risikoerhöhung um drei Prozent. Der um einen Punkt höhere Hämoglobinwert entspricht einer Risikominderung um etwa 20 Prozent bei einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,63 bis 0,95. Die Kovariate Kreatinin erreicht in der multivariaten Analyse mit einem  $p$  von 0,075 ( $HR = 1,22$ , Konfidenzintervall 0,98-1,52) nicht ganz das geforderte Signifikanzniveau. Das Gleiche trifft für den Faktor Intervall zu ( $p = 0,063$ ). Der Wald-Test in Schritt vier weist nach, daß die Null-Hypothese (oben genannte Faktoren sind für das Organüberleben nach Re-transplantation prognostisch irrelevant) mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,001$  verworfen werden kann.

## 3.9 Prognostische Modelle

Prognostische Modelle werden entwickelt, um anhand verschiedener Faktoren oder einer Kombination derselben eine Aussage über das voraussichtliche Überleben der Patienten zu treffen. Um aussagekräftig zu sein, sollte ein Modell zwei Voraussetzungen erfüllen (Clark et al., 2003).

Erstens soll es deutlich zwischen Hoch- und Niedrig-Risiko-Patienten unterscheiden können. In dieser Arbeit wurde die Diskrimination (Trennschärfe) mit Hilfe von ROC-Kurven und ihren jeweiligen AUC-Werten für ein Organversagen bei 30 und 90 Tagen sowie einem und drei Jahren nach Retransplantation überprüft.

Zweitens muß die vorhergesagte Wahrscheinlichkeit dem festgestellten Überleben der Patienten möglichst gut entsprechen (Kalibrierung). Nach der Einteilung der Patienten in Risikogruppen wurde anschließend das Verhältnis des erwarteten (Cox-Regression) zum beobachteten (Kaplan-Meier-Kurven) Überleben grafisch und mit Hilfe des One-Sample Log-Rank-Testes beurteilt.

Schließlich wurden noch die mit Hilfe der Scores gebildeten Risikogruppen bzw. deren Überleben, dargestellt durch Kaplan-Meier-Kurven, anhand des Log-Rank- bzw. Gehan-Wilcoxon-Testes verglichen.

Die folgenden vier Modelle wurden auf die untersuchten Patienten angewandt und unter den beschriebenen Aspekten hinsichtlich des Organüberlebens nach Retransplantation betrachtet.

### 3.9.1 Child-Turcotte-Pugh-Score (CTP)

Der Child-Turcotte-Score wurde ursprünglich entwickelt, um das Operationsrisiko bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung und Varizenblutungen, die einen portocavalen Shunt erhalten sollten, zu beurteilen. Pugh modifizierte den Score, um das Ergebnis einer Ligatur von Ösophagusvarizen zu beschreiben. Einige Jahre später wurde der CTP ein Instrument zur Beurteilung der Prognose bei terminaler Leberinsuffizienz. In diesem Zusammenhang galt er auch als Kriterium zur Indikationsstellung einer Lebertransplantation (Wiesner et al., 2001).

Die CTP-Klassifikation beinhaltet die Faktoren Enzephalopathie, Aszites, Serum-Bilirubin und -Albumin sowie den TPZ-Wert. Nach einem Punktesystem wird dann in Child A, B oder C eingeteilt, was einer zunehmenden Morbidität entspricht.

Bei den 119 untersuchten Patienten lag nur von 95 Patienten ein präoperativer Child-Score vor. Tabelle 3.17 zeigt die Einteilung der Patienten nach dem CTP. In Abbildung 3.11 werden die Kaplan-Meier-Kurven für diese drei Gruppen dar-

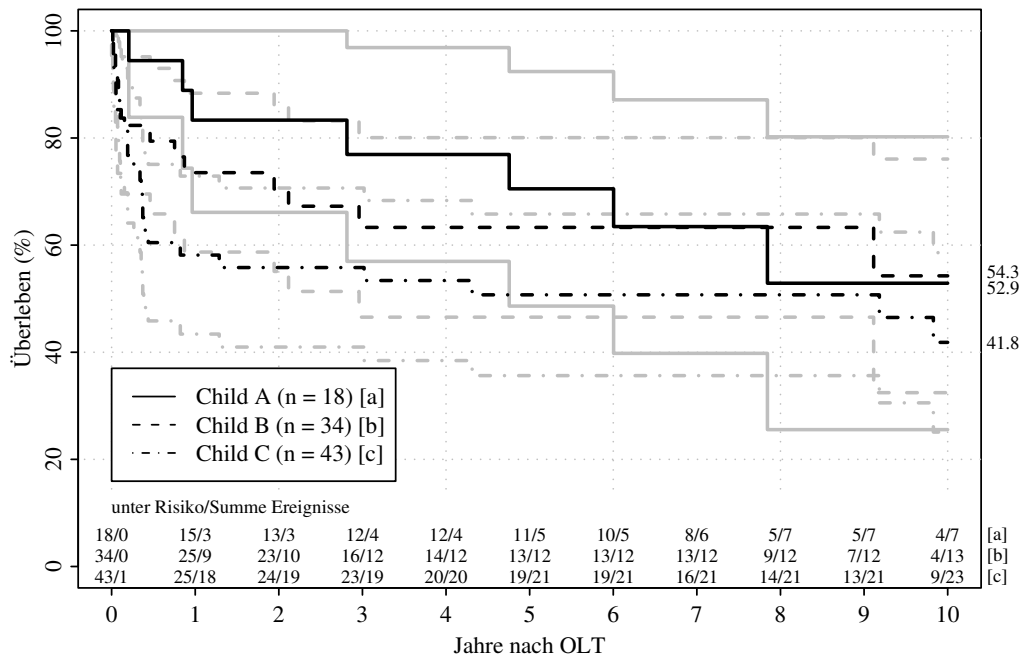


Abbildung 3.11: Kaplan-Meier-Kurven für Patienten mit Child A, B und C

gestellt. Der p-Wert hinsichtlich des Organversagens nach Retransplantation war mit 0,377 nicht signifikant. Die ROC-Kurve für ein Organversagen nach 30 Tagen weist eine AUC von 0,580 aus (s. Abbildung 3.12 auf Seite 44). In Bezug auf die Kalibrierung liegen die Kaplan-Meier-Kurven bis auf die Frühphase der Child-A-Patienten relativ nahe an den Kurven der Cox-Regression (s. Abbildung 3.13 auf Seite 45). Die p-Werte des One-Sample Log-Rank-Testes für alle drei Risikogruppen sind nicht signifikant (Child A:  $p=0,996$ , Child B:  $p=0,991$ , Child C:  $p=0,999$ ).

### 3.9.2 MELD-Score (model for end-stage liver disease)

Ursprünglich wurde der MELD-Score entwickelt, um die Prognose bei Patienten mit terminaler Leberinsuffizienz, die einen transjugulären intrahepatischen portosystemischen Stent Shunt (TIPSS) erhalten sollten, zu beurteilen. 1998 erhob das amerikanische Department of Health and Human Services (DHHS) die Forderung nach einer Verteilung der zu transplantierenden Organe anhand der Dringlichkeit bzw. der Schwere der Erkrankung und nicht mehr nach der Wartezeit. Die ansteigende Zahl von Todesfällen auf der Warteliste sollte auf diese Weise reduziert werden. Das DHHS forderte einen Index, mit dem eine Abschätzung der Morta-

Score	n	gesamt	%	p
Child-Score (A/B/C)	18/34/43	95	18,9/35,8/45,3	0,377/0,241
MELD-Score (6-36/37-40)	80/34	114	70,2/29,8	0,037/0,004
Rosen-Score (Gruppe 1/2/3)	48/36/30	114	42,1/31,6/26,3	0,026/0,008
Markmann-Score (1,2,3/4,5)	85/26	111	76,6/23,4	0,049/0,017

Tabelle 3.17: Einteilung der Patienten nach Child-, MELD-, Rosen- und Markmann-Score sowie das Ergebnis des Log-Rank- / Wilcoxon-Testes (Vergleich der jeweiligen Risikogruppen eines Scores)

lität bei terminaler Leberinsuffizienz möglich sein sollte. Da sich in prospektiven Untersuchungen herausstellte, daß der MELD-Score gut zur prognostischen Einschätzung der 3-Monats-Mortalität geeignet ist, wurden seit Februar 2002 Organe in den USA mit Hilfe des MELD-Scores zugeteilt (Wiesner et al., 2001).

Der MELD-Score wird mit Hilfe von Serum-Kreatinin und -Bilirubin sowie des INR berechnet. Laborwerte kleiner als 1,0 werden für die Berechnung mit 1,0 eingesetzt, Serum-Kreatinin-Werte über 4,0 mg/dl mit 4,0 mg/dl. Bei Patienten mit mindestens zwei Dialysen innerhalb der Woche vor der Retransplantation wird ein Kreatinin-Wert von 4,0 mg/dl angenommen. Die ermittelten Laborwerte werden in folgende Formel eingesetzt:

$$\begin{aligned} \text{MELD} = & [0.957 \times \ln(\text{Serum-Kreatinin mg/dl}) \\ & + 0.378 \times \ln(\text{Serum-Bilirubin mg/dl}) \\ & + 1.120 \times \ln(\text{INR}) \\ & + 0.643] \times 10 \end{aligned}$$

Das Ergebnis wird anschließend auf die nächste ganze Zahl gerundet. Aus dieser Berechnung ergibt sich ein Punktesystem mit sechs bis maximal 40 Punkten. Eine Erhöhung der Punktwerte geht mit steigender Morbidität einher.

Für 114 der 119 untersuchten Patienten konnte ein präoperativer MELD-Score berechnet werden. Die minimale Punktzahl lag bei sechs, die maximale bei 40 Punkten (Mittelwert 28,7, Median 30, Standardabweichung 9,39).

Die konventionelle Einteilung der Punkte (<10, 11-18, 19-24, ≥25) ergab teilweise so kleine Gruppengrößen (n = 2, 18, 21, 73), daß die ersten beiden Grup-

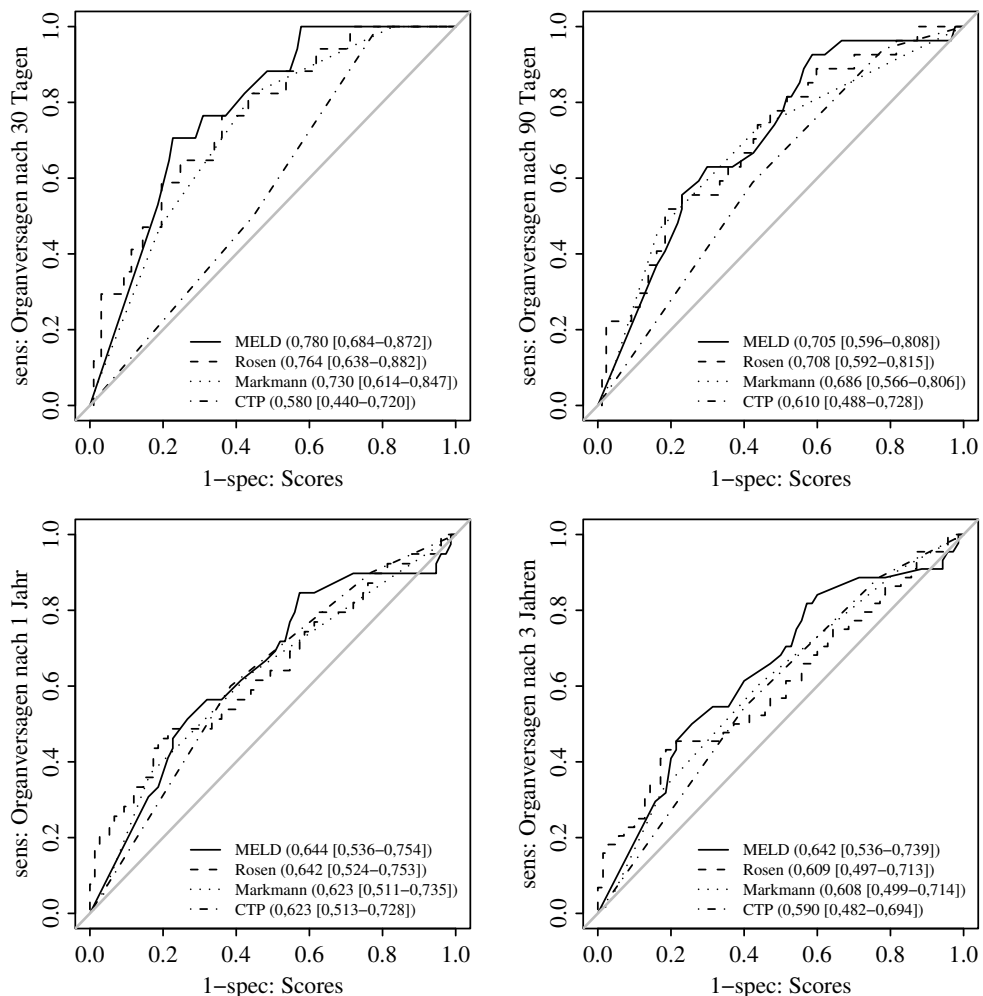


Abbildung 3.12: ROC-Kurven des Child-, MELD-, Rosen- und Markmann-Scores für ein Organversagen bei 30 und 90 Tagen, bzw. einem und drei Jahren (AUC mit 95%-Konfidenzintervallen)

pen zusammengefaßt wurden. Der Log-Rank-Test war bei dieser Einteilung mit  $p=0,3$  nicht signifikant.

Da die konventionelle Gruppierung für die Einschätzung der Patienten vor Ersttransplantation vorgesehen ist, sowie aufgrund der verhältnismäßig kleinen Fallzahl in dieser Arbeit, wurde eine neue Einteilung in zwei Gruppen vorgenommen. Um einen Schwellenwert zu bestimmen, bei dem ein möglichst günstiges Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität besteht, wurde eine ROC-Kurve erstellt. Hierbei fand sich als Trennwert ein MELD-Score von 36 Punkten mit einer Sensitivität von 0,706 und einer Spezifität von 0,773. Tabelle 3.17 auf Seite 43

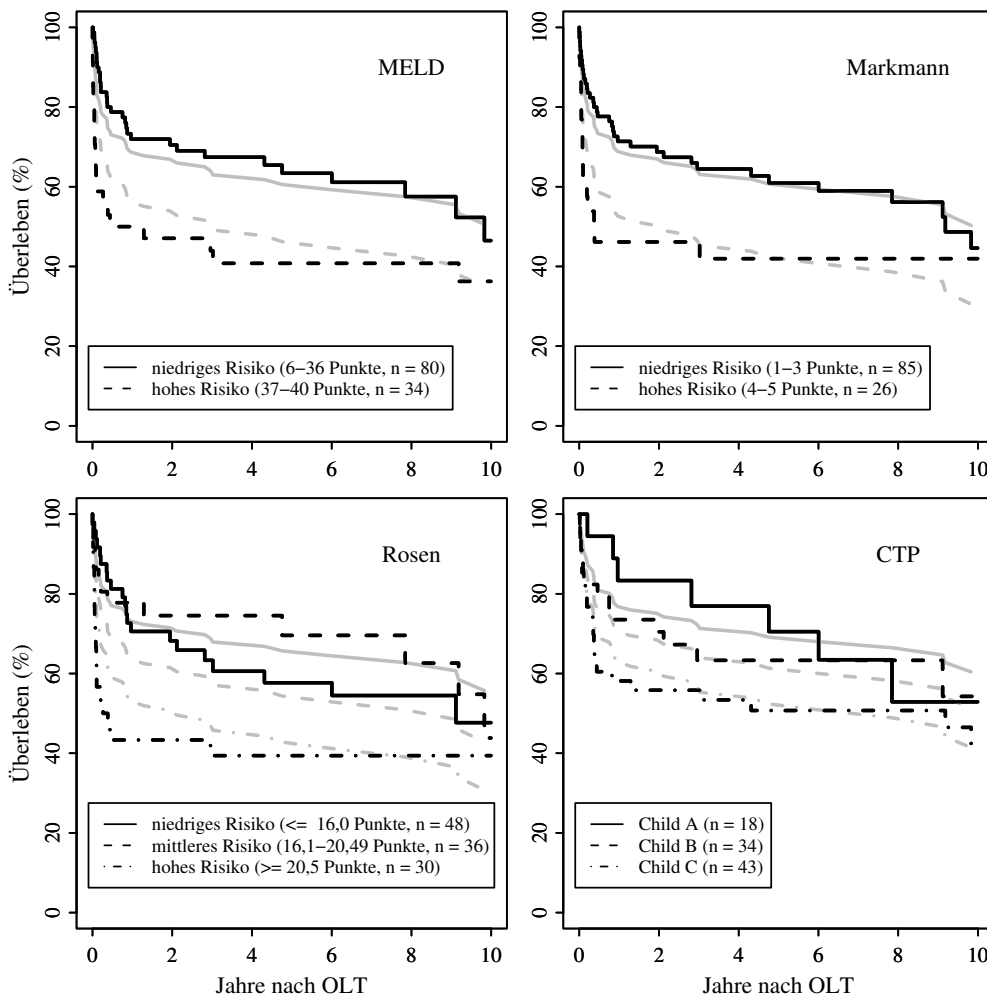


Abbildung 3.13: Erwartetes (Cox-Regression, graue Kurven) vs. beobachtetes (Kaplan-Meier-Kurven, schwarz) Überleben der jeweiligen Risikogruppen der vier prognostischen Modelle

zeigt die Verteilung der 114 Patienten auf die so ermittelten beiden Gruppen. In Abbildung 3.14 werden die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Der Log-Rank-Test ergibt hier mit  $p=0,037$  einen signifikanten Wert (im Wilcoxon-Test  $p=0,004$ ). Die ROC-Kurve für ein Organversagen nach 30 Tagen weist eine AUC von 0,780 aus (s. Abbildung 3.12 auf Seite 44). In Bezug auf die Kalibrierung liegen erwartetes und beobachtetes Überleben in beiden Risikogruppen nahe beieinander (s. Abbildung 3.13 auf Seite 45). Die p-Werte des One-Sample Log-Rank-Testes sind statistisch nicht signifikant (niedriges Risiko  $p=0,745$ , hohes Risiko  $p=0,667$ ).

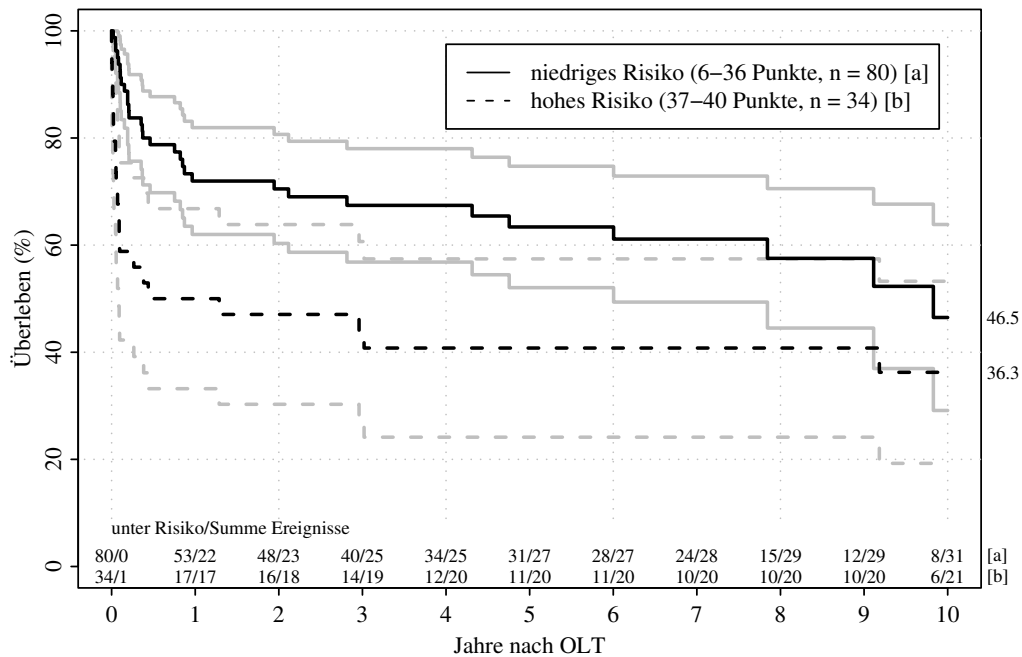


Abbildung 3.14: Kaplan-Meier-Kurven der Patienten mit einem MELD von 6-36 und von 37-40 Punkten

### 3.9.3 Rosen-Score

Rosen entwickelte 1999 aus retrospektiven Datenberechnungen ein Modell zur Vorhersage des Überlebens von Patienten nach Retransplantation (Rosen et al., 1999). Das Modell beinhaltete die Faktoren Empfängeralter, Serum-Kreatinin und -Bilirubin, UNOS-Status und Grund des Organversagens. Aus diesen Faktoren wurde eine Formel erstellt, mit der drei Risiko-Gruppen benannt werden konnten. Da seit 2002 bei der Verteilung der Organe in den USA der UNOS-Status durch den MELD-Score ersetzt wurde und ein Patient mit INF dort aus ethischen Erwägungen immer retransplantiert wird, entwickelte Rosen 2003 ein neues Modell, welches auf diese Faktoren verzichtete (Rosen et al., 2003). Die erstellte Formel beinhaltete nun die Faktoren Empfängeralter, Serum-Kreatinin und -Bilirubin sowie das Intervall zwischen Erst- und Retransplantation, dem folgende Werte zugewiesen wurden:

$$\text{Intervall} = \begin{cases} 0 & \text{falls 15–60 Tage} \\ 1 & \text{falls } > 60 \text{ Tage} \end{cases}$$

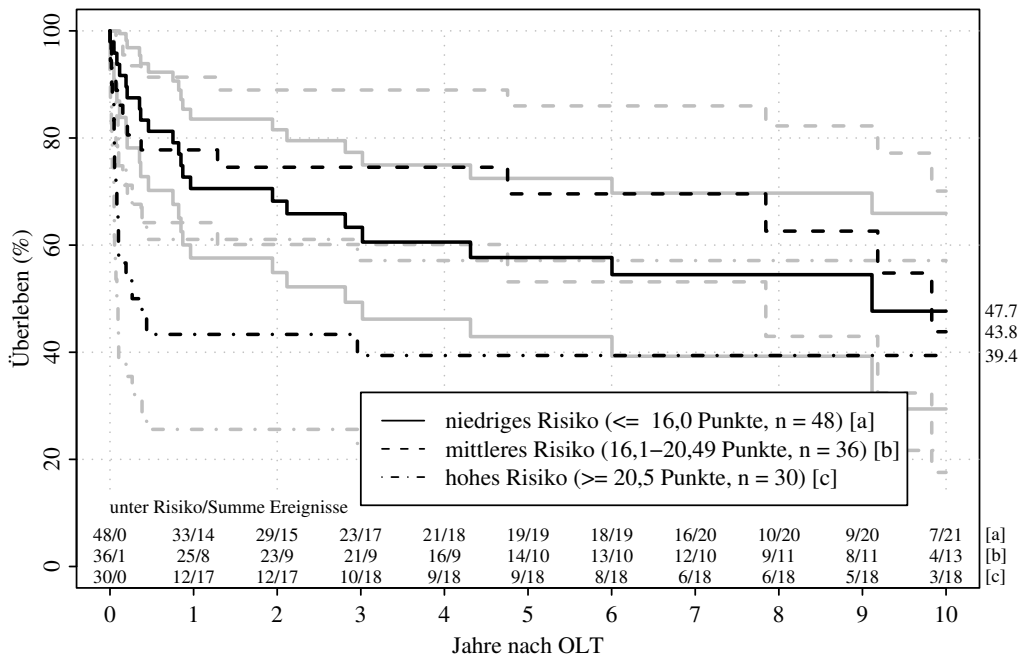


Abbildung 3.15: Kaplan-Meier-Kurven der nach dem Rosen-Score in Niedrig-, Mittel- und Hoch-Risiko-Gruppen eingeteilten Patienten

Der Score wird mit folgender Formel berechnet:

$$\begin{aligned}
 \text{Rosen-Score} = & [0.0236 \times (\text{Empfängeralter}) \\
 & + 0.125 \times \sqrt{\text{Serum-Bilirubin mg/dl}} \\
 & + 0.438 \times \ln(\text{Serum-Kreatinin mg/dl}) \\
 & - 0.234 \times (\text{Intervall})] \times 10
 \end{aligned}$$

Die berechneten Werte wurden von Rosen in drei Risiko-Gruppen eingeteilt (niedriges Risiko  $< 16$ , mittleres Risiko  $16,1-20,49$ , hohes Risiko  $\geq 20,5$ ).

Um diesen Score auf möglichst viele der 119 untersuchten Patienten anzuwenden, wurden auch alle Patienten mit einer INF einbezogen, weshalb der Variablen Intervall ebenfalls der Wert 0 zugewiesen wurde, wenn weniger als 15 Tage bis zur Retransplantation vergangen waren.

Tabelle 3.17 auf Seite 43 zeigt die Verteilung von 114 der 119 Patienten auf die drei Risikogruppen. Die minimale Punktzahl lag bei 6,56, die maximale bei 28,66 Punkten (Mittelwert 17,19, Median 17,13, Standardabweichung 4,61). In Abbildung 3.15 sind die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Auffällig ist hier der schon in der Frühphase nach Retransplantation deutlich schlechtere



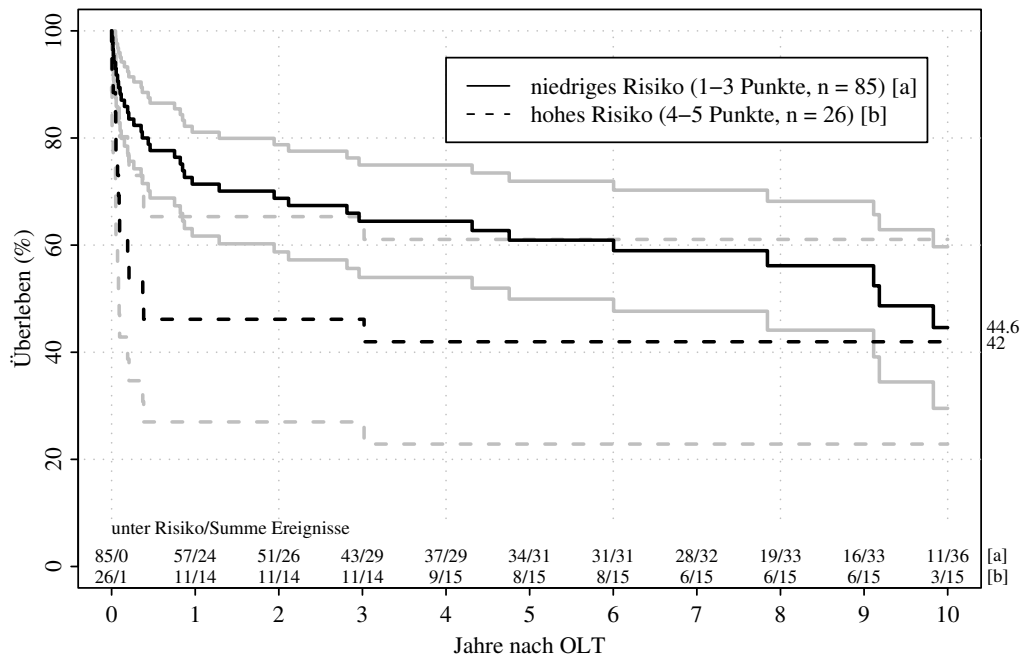


Abbildung 3.16: Kaplan-Meier-Kurven für Patienten mit einem Markmann-Score der Gruppen 1,2,3 bzw. 4,5

Kurvenverlauf der Patienten mit niedrigem gegenüber dem der Patienten mit mittlerem Risiko. Der lokale p-Wert des Log-Rank-Testes zeigt im Vergleich der Patienten mit niedrigem gegenüber denjenigen mit mittlerem Risiko kein signifikantes Ergebnis ( $p_{lok} = 0,510$ ). Beim Vergleich der Niedrig- gegenüber der Hoch-Risiko-Gruppe bzw. der Patienten mit mittlerem gegenüber denjenigen mit hohem Risiko ist der adjustierte Log-Rank-Test nur knapp nicht signifikant ( $p_{lok} = 0,029$  mit  $p_{adj} = 0,058$  bzw.  $p_{lok} = 0,021$  mit  $p_{adj} = 0,063$ ). Im Gehan-Wilcoxon-Test jedoch zeigt die Hoch-Risiko-Gruppe auch bei adjustiertem p-Wert einen signifikanten Unterschied zu den anderen beiden Gruppen (gegen niedriges Risiko  $p_{lok} = 0,006$  mit  $p_{adj} = 0,018$ , gegen mittleres Risiko  $p_{lok} = 0,017$  mit  $p_{adj} = 0,034$ ). Die ROC-Kurve für ein Organversagen nach 30 Tagen weist eine AUC von 0,764 aus (s. Abbildung 3.12 auf Seite 44). In Bezug auf die Kalibrierung fällt eine große Diskrepanz der Kurve des erwarteten zum beobachteten Überleben bei den Patienten mit mittlerem Risiko auf (s. Abbildung 3.13 auf Seite 45). Dies trifft in ähnlicher Weise im Langzeitverlauf auch auf die Patienten mit niedrigem Risiko zu. Die p-Werte des One-Sample Log-Rank-Testes sind für alle drei Risikogruppen nicht signifikant (niedriges Risiko  $p = 0,381$ , mittleres Risiko  $p = 0,143$ , hohes Risiko  $p = 0,506$ ).

### 3.9.4 Markmann-Score

Auch Markmann entwickelte 1999 ein Modell zur Abschätzung des Überlebens nach Retransplantation (Markmann et al., 1999). Aus den retrospektiven Datenberechnungen ging ein Modell mit den Faktoren Empfängeralter, kalte Ischämiezeit, Beatmung, Serum-Bilirubin und -Kreatinin hervor, denen folgende Werte zugewiesen wurden:

$$\text{Empfängeralter} = \begin{cases} 0 & \text{falls} < 18 \text{ Jahre} \\ 1 & \text{falls} \geq 18 \text{ Jahre} \end{cases}$$

$$\text{kalte Ischämiezeit} = \begin{cases} 0 & \text{falls} < 12 \text{ Stunden} \\ 1 & \text{falls} \geq 12 \text{ Stunden} \end{cases}$$

$$\text{Beatmung} = \begin{cases} 0 & \text{falls nein} \\ 1 & \text{falls ja} \end{cases}$$

$$\text{Serum-Bilirubin} = \begin{cases} 0 & \text{falls} < 13 \text{ mg/dl} \\ 1 & \text{falls} \geq 13 \text{ mg/dl} \end{cases}$$

$$\text{Serum-Kreatinin} = \begin{cases} 0 & \text{falls} < 1,6 \text{ mg/dl} \\ 1 & \text{falls} \geq 1,6 \text{ mg/dl} \end{cases}$$

Aufgrund der Punktwerte entstanden fünf Risiko-Gruppen. Markmann verglich nun die Gruppen eins, zwei und drei mit den Gruppen vier und fünf.

Für 111 der 119 untersuchten Patienten konnte der Markmann-Score berechnet und die Einteilung der Patienten in fünf Gruppen ( $n = 16, 39, 30, 23, 3$ ) vorgenommen werden. In Tabelle 3.17 auf Seite 43 wird die Verteilung auf die zwei von Markmann vorgeschlagenen Vergleichsgruppen aufgeführt. Abbildung 3.16 stellt die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven dar. Das Ergebnis des Log-Rank-Testes ist mit  $p = 0,049$  (Wilcoxon-Test  $p = 0,017$ ) signifikant. Die ROC-Kurve für ein Organversagen nach 30 Tagen weist eine AUC von 0,730 aus (s. Abbildung 3.12 auf Seite 44). In Bezug auf die Kalibrierung liegen erwartetes und beobachtetes Überleben in beiden Risikogruppen ebenfalls nahe beieinander (s. Abbildung 3.13 auf Seite 45). Die  $p$ -Werte des One-Sample Log-Rank-Testes für beide Risikogruppen zeigen, daß es zwischen erwartetem und beobachtetem Überleben keine statistisch signifikanten Unterschiede gibt (niedriges Risiko  $p = 0,950$ , hohes Risiko  $p = 0,931$ ).

	n	Min	Max	Mw	Median	StdAbw
Erst-OLT ITS	611	0	92	15	10	14
Re-OLT ITS	115	0	160	31	23	30
Erst-OLT Krankenhaus	1436	0	526	40	31	35
Re-OLT Krankenhaus	119	0	160	49	38	33

Tabelle 3.18: Vergleich der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und gesamter Krankenhausaufenthalt (in Tagen) nach primärer OLT und nach Re-OLT

## 3.10 Verlauf nach Retransplantation

### 3.10.1 Immunsuppression

Nach der Retransplantation wurde die primäre Immunsuppression bei 84 Patienten mit Tacrolimus durchgeführt, 35 Patienten erhielten Cyclosporin A. Auswirkungen auf das Organüberleben konnten wegen fehlender Follow-Up-Maturity nicht untersucht werden.

### 3.10.2 Aufenthaltsdauer

Bei der Betrachtung des Aufenthaltes nach der Retransplantation wurde zwischen der Zeit auf der Intensivstation (ITS) und der gesamten Aufenthaltsdauer im Krankenhaus (Krhs) unterschieden. Für die Dauer der intensivmedizinischen Betreuung fehlten von vier der 119 Patienten die genauen Daten. Tabelle 3.18 zeigt die jeweilige Aufenthaltsdauer der 119 in die Arbeit eingeschlossenen Patienten im Vergleich mit den Daten der ersttransplantierten Patienten. Bei diesen waren allerdings insbesondere die Daten für die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation nicht vollständig. In beiden Gruppen ergibt sich ein Minimum von null Tagen, weil Patienten direkt nach der Operation verstarben.

Beim Vergleich der erst- und retransplantierten Patienten zeigt der Wilcoxon-Rangsummen-Test sowohl für die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation als auch für den gesamten Krankenhausaufenthalt ein höchst signifikantes Ergebnis ( $p < 0,001$  [ITS] /  $p = 0,002$  [Krhs]).

### 3.10.3 Komplikationen nach Retransplantation

Nach Retransplantation kam es sowohl im früh- wie auch im spät-postoperativen Verlauf zu Komplikationen verschiedenster Art. Als früh-postoperative Phase gilt

Ursache des Organversagens	n	%
Rejektion	3	21,4
HBV-oder HCV-Reinfektion	3	21,4
INF	3	21,4
ITBL	2	14,3
A. hepatica-Thrombose	1	7,1
V. portae-Thrombose	1	7,1
Septisches Leberversagen	1	7,1
<i>Gesamt</i>	<i>14</i>	<i>100,0</i>

Tabelle 3.19: Indikationen zur zweiten Retransplantation

ein Zeitraum bis zu 90 Tagen nach der Retransplantation. Als Komplikationen in der spät-postoperativen Phase werden Ereignisse bezeichnet, die später als 90 Tage nach der Retransplantation auftraten.

Bei 14 Patienten (11,8 %) war eine weitere Retransplantation notwendig. Die entsprechenden Indikationen sind in Tabelle 3.19 aufgeführt.

**Infektionen** Infektionen nach einer Organtransplantation sind aufgrund der Immunsuppression häufig und finden sich auch bei retransplantierten Patienten in vielen Fällen in Form einer Pneumonie oder aufsteigenden Cholangitis. Hierbei konnten an einem Infektort oft mehrere Keimarten nachgewiesen werden. Eine genaue Verteilung der Infektorte sowie ihr Auftreten im früh- oder spät-postoperativen Verlauf zeigt Tabelle 3.20.

Insgesamt kam es nach der Retransplantation bei 69 Patienten (58,0 %) zu 121 früh-postoperativen Infektionen, von denen 40 als mild, 72 als ausgeprägt und 9 als lebensbedrohlich eingeschätzt wurden. Der infektverursachende Erreger war überwiegend bakterieller Art (n = 87), wobei Enterokokken (n = 29), Koagulase-negativen Staphylokokken (n = 23) und Pseudomonaden (n = 12) am häufigsten auftraten. Bei Pilzinfektionen (n = 44) konnten in der Regel *Candida albicans* (n = 28) und *Aspergillus* (n = 9) identifiziert werden. Die viralen Infektionen wurden in der frühen Phase ausschließlich von Cytomegalieviren ausgelöst (n = 31).

24 Patienten (20,2 %) erkrankten an 45 spät-postoperativen Infektionen, die in 14 Fällen als mild, in 26 Fällen als ausgeprägt und in 5 Fällen als lebensbedrohlich beurteilt wurden. Auch hier fanden sich überwiegend bakterielle Infektionen (n = 25), die besonders von Enterokokken (n = 6), Legionellen (n = 5), Koagulase-negativen Staphylokokken (n = 4) und Pseudomonaden (n = 4) verursacht wurden. Auslöser der viralen Infektionen (n = 8) waren in der späten Phase Herpes-Viren

Infektort	Früh		Spät		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Pneumonie	27	22,3	10	22,3	37	22,3
Cholangitis	25	20,7	13	28,9	38	22,9
Erreger im Blut	25	20,7	2	4,4	27	16,3
Urogenitaltrakt	12	9,9	2	4,4	14	8,4
Sonstige	32	26,4	18	40,0	50	30,1
<b>Gesamt</b>	<b>121</b>	<b>100,0</b>	<b>45</b>	<b>100,0</b>	<b>166</b>	<b>100,0</b>

Tabelle 3.20: Infektorte im früh- und spät-postoperativen Verlauf nach Retransplantation sowie deren Anteil an der Gesamtzahl der Infektionen

(HZV und HSV je  $n = 2$ ), Cytomegalieviren ( $n = 3$ ) und Varizellen ( $n = 1$ ). Als Ursache von Pilzinfektionen ( $n = 4$ ) konnten ebenfalls *Candida albicans* ( $n = 3$ ) und *Aspergillus* ( $n = 1$ ) identifiziert werden.

**Chirurgische Komplikationen** Insgesamt war bei 63 (52,9 %) der 119 Patienten nach der Retransplantation mindestens ein weiterer chirurgischer Eingriff notwendig. Zu den chirurgischen Komplikationen wurden Blutungen, Gefäß- und Gallenwegskomplikationen gezählt. Weitere Ursachen wurden gesondert aufgeführt.

Die meisten Blutungen traten intraabdominell oder thorakal auf. Als Ursache für eine intraabdominelle Blutung kamen im Wesentlichen diffuse Blutungsquellen oder Anastomosenblutungen (drei Patienten mit arterieller, zwei mit cavaler Blutung, einer ohne nähere Angabe) in Betracht. Thorakale Blutungen entstanden nach Anlage einer Bülau-Drainage, einmal nach Leber-Punktion. Die Anzahl der jeweiligen Ursachen sowie ihre Einteilung in früh und spät auftretende Blutungen zeigt Tabelle 3.21.

Insgesamt wurden 19 Gefäßkomplikationen bei 16 Patienten (13,4 %) dokumentiert. Bei 11 Patienten (9,2 %) kam es zu Stenosen oder Thrombosen der A. hepatica, die in fünf Fällen operativ und in sechs Fällen konservativ behandelt wurden. Fünf dieser Patienten waren bei der Retransplantation mit einem supra- oder infrarenalen Aorteninterponat versorgt worden. Der p-Wert bezüglich der Interponate war im Log-Rank-Test jedoch mit 0,176 nicht signifikant. Sonstige Gefäßkomplikationen betrafen andere als die Lebergefäße. Die genaue Verteilung der chirurgisch und konservativ behandelten Gefäßkomplikationen wird in Tabelle 3.22 dargestellt.

Bei 28 Patienten traten insgesamt 44 Gallenwegskomplikationen auf (23,5 %).

Blutung	Patienten		Ereignis	
	n	%	früh	spät
Diffus	21	17,6	32	8
Anastomose	6	5,0	6	-
Thorakal	4	3,4	6	-
Gallenblasenbett	2	1,7	2	-
Sonstige	24	20,7	42	2
<b>Gesamt</b>	<b>43</b>	<b>36,1</b>	<b>88</b>	<b>10</b>

Tabelle 3.21: Blutungsursachen nach Retransplantation sowie der Zeitpunkt ihres Auftretens (Mehrfachnennungen)

Komplikation	Patienten		Ereignis	
	n	%	früh	spät
Stenose der A. hepatica	1	0,8	-	1
Thrombose der A.hepatica	3	2,5	3	-
Thrombose der A.hepatica (ReRetx)	1	0,8	1	-
Thrombose der V. portae (ReRetx)	1	0,8	1	-
Sonstige	4	3,4	2	3
Konservativ therapierte Patienten	6	6,7	5	3
<b>Gesamt</b>	<b>16</b>	<b>13,4</b>	<b>12</b>	<b>7</b>

Tabelle 3.22: Chirurgisch und konservativ behandelte Gefäßkomplikationen nach Retransplantation sowie der Zeitpunkt ihres Auftretens (Mehrfachnennungen)

Chirurgisch zu versorgen waren hiervon meist Galleleckagen und Gallengangsstenosen. Endoskopisch konnten 32 Komplikationen bei 25 Patienten (23,5 %) therapiert werden. Ursachen waren in der Regel Gallengangs- und Papillenstenosen, die mittels endoskopisch retrograder Cholangiographie (ERC) dilatiert und mit einem Stent versorgt bzw. papillotomiert wurden. Bei zehn Patienten (8,4 %) wurde durch die ERC eine ITBL diagnostiziert. Hierbei handelt es sich definitionsgemäß um einen nicht-immunologischen oder -ischämischen Gallengangsschaden mit Dilatationen und Strikturen der Gallengänge. Die Schäden sind eher konservierungsbedingt. Tabelle 3.23 zeigt die Verteilung der operativ und endoskopisch versorgten Gallenwegskomplikationen nach Retransplantation.

Weitere Ursachen für einen chirurgischen Eingriff in der früh- oder spät-postoperativen Phase waren Komplikationen des GI-Traktes (Ileus, Perforationen, Resektionen, etc.), Hernien (Zwerchfell-, Narben-, Nabel- und Leistenhernien) sowie

	operativ		endoskopisch		Gesamt	
	Kompl.	Pat.	Kompl.	Pat.	Kompl.	Pat. (%)
Galleleck	7	6	9	9	16	11 (9,2)
Gallengangs-, Papillenstenosen	3	3	20	19	23	19 (16,0)
Sonstige	2	2	3	3	5	5 (4,2)
<b>Gesamt</b>	<b>12</b>	<b>10</b>	<b>32</b>	<b>25</b>	<b>44</b>	<b>28 (23,5)</b>

Tabelle 3.23: Gallenwegskomplikationen nach Retransplantation (eingeteilt in operativ und endoskopisch behandelte Komplikationen; Mehrfachnennungen)

Komplikation	Patienten		Ereignis	
	n	%	Früh	Spät
GI-Trakt	14	11,8	9	6
Hernien	7	5,9	1	6
Abszesse	3	2,5	1	2
Sonstige	25	21,0	26	8
<b>Gesamt</b>	<b>44</b>	<b>37,0</b>	<b>37</b>	<b>22</b>

Tabelle 3.24: Anzahl weiterer Komplikationen im früh- und spät-postoperativen Verlauf nach Retransplantation, die chirurgisch versorgt werden mußten

Abszesse unterschiedlichster Lokalisationen. Unter sonstigen Ursachen wurden alle Operationen an anderen Organen als der Leber zusammengefaßt (s. Tabelle 3.24).

**Rejektionen** Nach einer Transplantation besteht das lebenslange Risiko einer Abstoßung, was eine dauerhafte immunsuppressive Therapie notwendig macht. Dabei werden akute von chronischen Rejektionen unterschieden. Die Diagnose wurde anhand klinischer, laborchemischer und histologischer Kriterien gestellt.

Bei akuten Abstoßungen korreliert der klinische und laborchemische Schweregrad nicht immer mit dem histologischen Befund, bei dem unter anderem eine Veränderung der Gallenwege nachgewiesen werden kann. Die Therapie bestand in der Gabe von je 500 mg Methylprednisolon an drei aufeinanderfolgenden Tagen, einer Erhöhung der Basisimmunsuppression sowie gegebenenfalls der Applikation von MMF oder Sirolimus. Bei persistierender steroid-resistenter Rejektion wurde eine Therapie mit je 5 mg OKT3 an fünf aufeinanderfolgenden Tagen eingeleitet.

Rejektion	Patienten		Ereignis	
	n	%	früh	spät
Steroid-sensibel	41	34,5	42	12
Steroid-resistent	3	2,5	3	-
<i>Gesamt</i>	<i>44</i>	<i>37,0</i>	<i>45</i>	<i>12</i>

Tabelle 3.25: Verteilung aller akuten Rejektionen im postoperativen Verlauf und ihr Ansprechen auf die Stoßtherapie mit Steroiden (Mehrfachnennungen)

Chronische Abstoßungen manifestieren sich in Form einer schleichenden, kontinuierlichen Verschlechterung der Transplantatfunktion über Wochen bis Monate bzw. über Jahre. Histologisch findet sich ein Verlust der intra- und extrahepatischen Gallengänge (Vanishing Bile Duct Syndrome, VBDS). Bei frühen chronischen Rejektionen kann eine additive Therapie mit MMF Erfolg haben. Ebenso kommt eine Umstellung von Cyclosporin A auf Tacrolimus oder eine Erhöhung der Tacrolimus-Blutspiegel in Frage.

Von den untersuchten 119 Patienten kam es bei 45 Patienten (37,8 %) zu insgesamt 61 Rejektionen, wovon vier (6,6 %) als chronisch klassifiziert wurden. Drei der chronischen Abstoßungen traten in der spät-postoperativen Phase auf. Die Verteilung der akuten Rejektionen im postoperativen Verlauf und ihr Ansprechen auf die Stoßtherapie mit Steroiden wird in Tabelle 3.25 dargestellt.

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Immunsuppression und den Rejektionen herauszufinden, wurde die präoperative Immunsuppression vor der Retransplantation betrachtet. 47 der 119 Patienten erhielten Cyclosporin A, 69 Patienten Tacrolimus. Die postoperative Immunsuppression basierte bei 35 Patienten auf Cyclosporin A, bei 84 Patienten auf Tacrolimus. Der Wilcoxon-Rangsummen-Test erbrachte in Bezug auf die Rejektionen weder für die prä- ( $p=0,150$ ) noch für die postoperative Immunsuppression ( $p=0,099$ ) ein signifikantes Ergebnis.

**Sonstige Komplikationen** Weitere Komplikationen nach Retransplantation sowie den Zeitpunkt ihres Auftretens zeigt Tabelle 3.26.

Als Ateminsuffizienz wurde für diese Arbeit die Notwendigkeit der Reintubation definiert. 41 Patienten waren schon vor der Retransplantation beatmet (34,5 %), mußten allerdings nur in zwei Fällen auch noch postoperativ beatmet werden. Eine länger als 24 Stunden dauernde Nachbeatmung war bei insgesamt 17 Patienten (14,3 %) notwendig. Diese 17 Patienten wurden zu der Gruppe von 44 Patienten gezählt, bei denen in der früh-postoperativen Phase insgesamt 70 Ateminsuffizi-



Komplikation	Patienten		Komplikationen	
	n	%	früh n	spät n
Pleuraerguß	49	41,2	46	9
Ateminsuffizienz	47	39,5	70	8
Neurolog. Symptome	42	35,3	93	23
Nierenfunktionsstörung	38	31,9	31	11
davon dauerhaft	18	15,1	13	5
art. Hypertonie	38	31,9	30	8
Osteoporose	37	31,1	0	37
Diabetes mellitus	31	26,1	27	4
Rezidiv	30	25,2	14	13
GI-Blutung	13	10,9	22	4
De-novo-Malignom	8	6,7	1	9
Sonstige	60	50,4	72	20

Tabelle 3.26: Weitere Komplikationen nach Retransplantation sowie der Zeitpunkt ihres Auftretens (Mehrfachnennungen)

enzen auftraten. Die Nachbeatmungsdauer der 28 Patienten (23,5 %), die nicht unmittelbar postoperativ, aber innerhalb von 24 Stunden extubiert werden konnten, betrug im Mittel 10,3 Stunden. Bei sechs Patienten kam es in der späten Phase zu insgesamt acht Ateminsuffizienzen.

Neurologische Komplikationen fanden sich hauptsächlich in der frühen Phase nach Retransplantation. 35 Patienten (29,4 %) klagten in dieser Zeit über 41 neurologische Symptomkomplexe, von 11 Patienten (9,2 %) wurden 16 Symptomkomplexe in der spät-postoperativen Phase beschrieben. In der frühen Phase traten besonders Angstzustände, innere und motorische Unruhe, Schlafstörungen, Alpträume und depressive Verstimmungen auf. Hiervon waren 26 Patienten (21,8 %) betroffen. Bei 15 Patienten (12,6 %) fielen Aggressivität, Desorientiertheit und paranoide Symptome auf. 11 Patienten klagten (9,2 %) über Artikulationsstörungen, bei neun Patienten (7,6 %) zeigte sich ein Tremor. Zusätzlich fanden sich noch zahlreiche andere neurologische Symptome, die hier nicht einzeln aufgeführt werden. In der späten Phase wurden von den Patienten insbesondere Kopfschmerzen (n = 5 Patienten, 4,2 %), Parästhesien der Hände und Füße (n = 5 Patienten, 4,2 %) sowie ein Tremor (n = 3 Patienten, 2,5 %) beschrieben.

Bei 80 der 119 Patienten (67,2 %) bestand schon vor der Retransplantation eine Nierenfunktionsstörung, d. h. ein Kreatinin-Werte über 1,5 mg/dl oder eine bestehende Dialysepflichtigkeit (von zwei Patienten fehlten die präoperativen Anga-

Komplikationen	INF	Rezidiv	Rejektion	A. hepatica		p
				Thrombose	ITBL	
Blutungen	0,8	1,0	1,0	0,7	0,3	0,105
Gefäße	0,2	–	0,2	0,4	–	–
Gallenwege	0,3	0,5	0,4	0,3	0,4	0,665
Infekte	1,4	1,4	1,5	1,3	1,3	0,991
Rejektionen	0,3	0,4	0,9	0,6	0,6	0,213

Tabelle 3.27: Relative Häufigkeit der Komplikationen je Indikation (Die Annahme der Gleichverteilung der Komplikationen wurde mit dem Kruskal-Wallis-Test überprüft)

ben). Diese war in 63 Fällen direkt nach der Retransplantation reversibel, bei 17 der 80 Patienten war sie zunächst auch postoperativ zu beobachten. Bei 20 Patienten (16,8 %) wurde postoperativ eine neu aufgetretene Nierenfunktionsstörung diagnostiziert, davon 11 im spät-postoperativen Verlauf. In Tabelle 3.26 ist die Gesamtzahl aller postoperativ aufgetretenen sowie die Anzahl der dauerhaft weiter bestehenden Nierenfunktionsstörungen aufgeführt.

12 Patienten litten schon vor der Retransplantation an einer arteriellen Hypertonie (10,1 %), die sich bei acht der Patienten in der frühen und bei einem Patienten bis in die späte postoperative Phase fortsetzte. Diese 12 Patienten sind in der tabellarischen Auflistung für die arterielle Hypertonie mit enthalten.

Von den 37 nach der Retransplantation an Osteoporose erkrankten Patienten war bei 13 (10,9 %) schon präoperativ mittels Osteodensitometrie eine Osteoporose diagnostiziert worden.

Bei 19 Patienten (16,0 %) fand sich auch präoperativ ein Diabetes mellitus (4 Patienten mit IDDM, 15 Patienten mit NIDDM). Somit erkrankten nach der Retransplantation 12 der 119 Patienten (10,1 %) an einem de-novo-Diabetes (6 Patienten mit frühem IDDM, 2 Patienten mit frühem und 4 Patienten mit spätem NIDDM).

Bei 30 (25,2 %) der 119 Patienten kam es nach der Retransplantation zu einem Rezidiv der Grunderkrankung, hauptsächlich in der Gruppe der viralen Erkrankungen (n = 19, 16,0 %). Hierbei wurden nur drei HBV-Rezidive diagnostiziert, überwiegend kam es zu einem Rezidiv der HCV-Erkrankung. Weitere Rezidive fanden sich bei den Tumoren (n = 5) sowie den cholestatischen (n = 3), kryptogenen (n = 2) und autoimmunen Erkrankungen (n = 1). Von drei Patienten fehlte der Zeitpunkt des Auftretens. Die in Tabelle 3.26 aufgeführten gastrointestinalen Blutungen konnten endoskopisch versorgt werden.

### 3.10.4 Verteilung der Komplikationen nach Indikation

Die aufgeführten Komplikationen finden sich in unterschiedlicher Häufigkeit bei den verschiedenen Indikationen zur Retransplantation. Bei den 119 in die Arbeit eingeschlossenen Patienten wurden diesbezüglich insbesondere Blutungen, Gefäß- und Gallenwegskomplikationen, Infektionen und Rejektionen betrachtet. Die Ergebnisse (berechnete Anzahl der Komplikationen pro Patient) werden in Tabelle 3.27 dargestellt. Das Ergebnis des Kruskal-Wallis-Testes ist jedoch für alle Komplikationen nicht signifikant. Allerdings war bei den Gefäßkomplika-tionen die Anzahl der Ereignisse zu gering, so daß hier keine statistische Aussage gemacht werden kann. Der prozentuale Anteil der Patienten mit einem Rezidiv der Grunderkrankung betrug in der Gruppe INF 18,8 %, Rezidiv 45,8 %, Rejek-tion 20,0 %, A. hepatica-Thrombose 20,0 % und ITBL 13,3 %. Ein statistischer Vergleich der Gruppen untereinander mittels  $\chi^2$ -Test zeigte ebenfalls kein signifi-kantes Ergebnis ( $p = 0,088$ ).

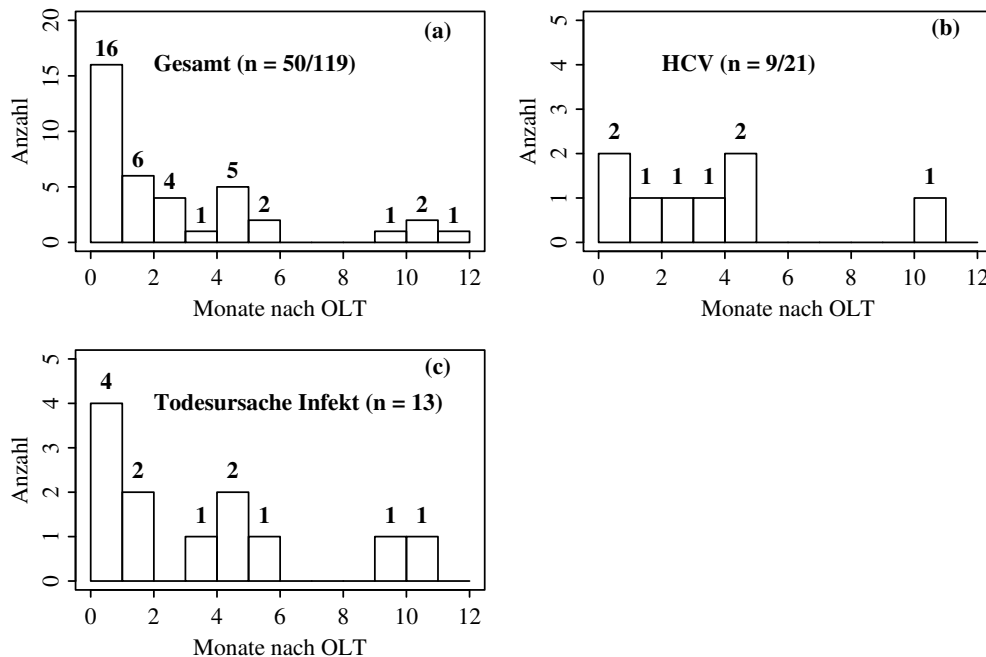


Abbildung 3.17: Histogramm (a) zeigt den jeweiligen Todeszeitpunkt bei allen im ersten Jahr nach Retransplantation verstorbenen Patienten, (b) den Todeszeitpunkt bei allen im ersten Jahr nach Retransplantation verstorbenen Patienten, die primär an HCV erkrankten, (c) den Todeszeitpunkt bei allen im ersten Jahr nach Retransplantation verstorbenen Patienten, deren Todesursache eine Infektion war. „n“ bezeichnet die Gesamtzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe, die während des Beobachtungszeitraumes (bis zum 30.06.2004) verstorben sind.

### 3.11 Versterben nach Retransplantation

**Todeszeitpunkt nach Retransplantation** Von den 50 nach Retransplantation verstorbenen Patienten (42,0 %) verstarben die meisten in den ersten 90 Tagen (n = 26, 52,0 %). Nach 12 Monaten waren 38 Patienten (76,0 %) verstorben (Verteilung s. Abbildung 3.17 (a)).

Vergleicht man die einzelnen Indikationsgruppen (INF, Rezidiv, ITBL, Rejektion und Thrombose der A. hepatica) anhand ihres Versterbens innerhalb des ersten Jahres nach der Retransplantation, so ist das Ergebnis des  $\chi^2$ -Testes nicht signifikant (p = 0,552).

**Todesursache nach Retransplantation** In vielen Fällen führte eine Infektion zum Tod der Patienten (n = 13, 26,0 %), wobei in der Regel der auslösende Erreger bekannt war. Es handelte sich um Enterokokken, Staphylokokken, Pneumokokken, Pseudomonaden (je einmal), Aspergillen (n = 2), Pneumocystis carinii (n = 1)

Todesursache	n	%
Infektion	13	26,0
Blutung	8	16,0
Rezidiv	8	16,0
Sonstige	8	16,0
Kardio-Pulmonales Versagen	7	14,0
Multiorganversagen	6	12,0
<i>Gesamt</i>	<i>50</i>	<i>100,0</i>

Tabelle 3.28: Verteilung der Todesursachen nach Retransplantation

und CMV (n = 3). Bei drei Patienten war der ursächliche Erreger unbekannt. Betrachtet man den Zeitpunkt des Todes bei den 13 nach Retransplantation an einer Infektion verstorbenen Patienten, so liegt dieser häufig in der früh-postoperativen Phase (n = 6, 46,6 %, Verteilung in Abbildung 3.17 (c)). In der Gruppe der Patienten, bei denen ein Rezidiv der Grunderkrankung als Todesursache vorlag, finden sich fünf Patienten mit einer HBV- oder HCV-Reinfektion. Bei den anderen handelte es sich um ein PSC-Rezidiv sowie jeweils um ein Rezidiv eines HCC und eines Gallengangs-Karzinoms.

In der Gruppe der sonstigen Todesursachen wurden eine nekrotisierende Pankreatitis, eine Darmischämie, ein hypoxischer Hirnschaden, zwei De-Novo-Malignome und je zwei Thrombosen der A. hepatica zusammengefaßt. Bei einem Patienten war die Todesursache unbekannt. Die Verteilung der Todesursachen wird in Tabelle 3.28 angegeben.

# Kapitel 4

## Diskussion

Seit 1988 werden an der Charité, Campus Virchow-Klinikum Patienten mit einer terminalen Leberinsuffizienz erfolgreich transplantiert. Zur Beurteilung der Qualität dieser Therapie dient hauptsächlich das Patientenüberleben (90 Tage, ein Jahr und fünf Jahre), das im Dezember 2003 nach Erst-OLT bei 96,4 %, 91,5 % und 83,3 % lag. Das Überleben der retransplantierten Patienten ist mit 89,0 %, 77,9 % und 66,6 % signifikant schlechter, belegt aber die im internationalen Vergleich sehr guten Ergebnisse dieser Klinik (Yao et al., 2004; Postma et al., 2004; Watt et al., 2003; Azoulay et al., 2002).

Bei einer Gesamtzahl von 1626 Lebertransplantationen bis Dezember 2003 stieg der Anteil der Retransplantationen pro 5-Jahres-Intervall von 8,8 auf 11,2 %, was einem Gesamtanteil von 9,7 % innerhalb von 15 Jahren entspricht (s. Tabelle 3.1 auf Seite 17). Damit befindet sich das Virchow-Klinikum im unteren Drittel der in der Literatur veröffentlichten Zahlen anderer großer Transplantationszentren (Adam et al., 2003; Kashyap et al., 2001; Lerut et al., 1999).

Der Anstieg der Retransplantationen in den letzten Jahren ist einerseits mit der ebenfalls steigenden Anzahl an Ersttransplantationen zu erklären. Andererseits kommt es mit der Verbesserung des Langzeitüberlebens auch zu einer Zunahme von Komplikationen, insbesondere chronischen Rejektionen und dem Wiederauftreten der Grunderkrankung. Der Anteil der in einem 5-Jahres-Intervall transplantierten Organe, die innerhalb des Beobachtungszeitraumes retransplantiert wurden, ist jedoch gesunken (s. Tabelle 3.2 auf Seite 18). Als Gründe hierfür sind verbesserte OP- und Konservierungstechniken, eine weiterentwickelte Immunsuppression, Fortschritte im perioperativen Management und in der intensivmedizinischen Nachbetreuung sowie eine konsequente Infektionsprophylaxe zu nennen.

Alle Zentren sind darum bemüht, die Gründe für die signifikant schlechteren Überlebensraten bei retransplantierten Patienten herauszufinden. Die meisten Autoren der in den letzten Jahren veröffentlichten Arbeiten zum Thema Retransplantation suchen somit nach Faktoren, die das Überleben nach einer Retransplantation beeinflussen könnten. In diesem Zusammenhang wurden insbesondere von Rosen (Rosen et al., 1999) und Markmann (Markmann et al., 1999) Modelle entwickelt, die prognostische Aussagen ermöglichen sollen. Auch der Child-Turcotte-Pugh- und der MELD-Score wurden hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft von einigen Autoren untersucht (Desai et al., 2004; Yao et al., 2004; Rosen et al., 2003).

In der vorliegenden Arbeit war bei der Untersuchung aller in Frage kommenden Faktoren als Zielvariable für die statistischen Tests das Organüberleben nach Retransplantation von Bedeutung. Zunächst wurde der Einfluß der Grunderkrankung untersucht. Bei den Grunderkrankungen der 119 in die Arbeit eingeschlossenen Patienten bilden die viralen Erkrankungen, insbesondere HCV-Infektionen, mit 32,7 % die größte Gruppe, gefolgt von cholestatischen und Alkoholkrankungen (s. Tabelle 3.3 auf Seite 20). Die inzwischen auf weltweit ca. 170 Millionen angewachsene Zahl von HCV-positiven-Patienten erklärt, warum in den meisten Transplantationszentren eine Leberzirrhose nach HCV-Infektion mittlerweile die häufigste Indikation zur Lebertransplantation darstellt (Rosen et al., 2003).

Für das Organüberleben nach Retransplantation waren die Grunderkrankungen bei den in dieser Analyse untersuchten Patienten nicht von statistischer Bedeutung ( $p=0,198$ ). In Bezug auf das Patientenüberleben ergab bei adjustiertem p-Wert nur der Vergleich von cholestatischen gegen Tumorerkrankungen ein signifikantes Ergebnis. Es fällt auf, daß cholestatische und kryptogene Erkrankungen auch nach Retransplantation das beste Patientenüberleben aufweisen (83,3 %, bzw. 70,0 %, s. Abbildung 3.3 auf Seite 21). Allerdings können diese Ergebnisse angesichts der sehr breiten Konfidenzintervalle nicht verallgemeinert werden, zumal sich einige der Kurven kreuzen, was eine Interpretation im Sinne eines besseren oder schlechteren Überlebens unmöglich macht. Patienten mit äthyltoxischer Zirrhose zeigen im Langzeitverlauf eine erhöhte Mortalität, da es bei ihnen häufiger zum Auftreten von für diese Grunderkrankung typischen Malignomen (bes. Mundboden-, Ösophagus-Ca) kommt (Patientenüberleben 61,8 %).

Patienten mit einem akuten Leberversagen weisen bei der in dieser Arbeit untersuchten Gruppe ein 10-Jahres-Patientenüberleben von nur noch 50 % auf. Dies läßt sich einerseits mit dem schlechten Zustand der Patienten vor der Lebertransplantation erklären. Zudem ist aufgrund einer derart akuten Situation auch die Akzeptanz schlechterer Spenderorgane notwendig, was unter Umständen eine Retransplantation zur Folge haben kann.

Sowohl Patienten mit einer viralen Zirrhose als auch Tumor-Patienten erleiden häufig ein Rezidiv ihrer Grunderkrankung. Erstere müssen in Folge oft retransplantiert werden, letztere werden bei Wiederauftreten der malignen Grunderkrankung nicht retransplantiert und weisen somit auch hier die schlechtesten Überlebensraten auf (s. Abbildung 3.3 auf Seite 21).

Betrachtet man die Indikation zur Retransplantation in Bezug auf die jeweilige Grunderkrankung, so fällt eine deutliche Häufung der Rezidive bei den viralen Erkrankungen auf, was unter anderem mit den nach wie vor nicht zufriedenstellenden Therapiemöglichkeiten einer HCV-Infektion erklärt werden kann (s. Tabelle 3.4 auf Seite 22).

Viele aktuelle Studien diskutieren den Einfluß einer HCV-Infektion auf das Überleben nach einer Retransplantation. Da eine HCV-Infektion auch bei den in dieser Arbeit eingeschlossenen Patienten die häufigste Grunderkrankung darstellte, wurden sie gesondert betrachtet. Beim Vergleich der HCV-infizierten Patienten mit allen anderen ergab sich jedoch in vielen Aspekten kein statistisch signifikanter Unterschied. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Arbeiten (McCashland, 2003; Watt et al., 2003; Ghobrial, 2002) war das Organüberleben nach Retransplantation bei HCV-Patienten mit 50,8 % dem aller anderen Patienten (55,8 %) sehr ähnlich, allerdings bei recht großem Konfidenzintervall und sich in der Frühphase überkreuzenden Kaplan-Meier-Kurven (s. Abbildung 3.8 auf Seite 29). Eine HCV-Erkrankung ist somit zwar für die hier untersuchte kleine Patientenzahl kein unabhängiger prognostischer Faktor, größere Studien hingegen kamen zu anderen Ergebnissen mit einem deutlich schlechteren Überleben HCV-infizierter retransplantierten Patienten (Pelletier et al., 2005; Roayaie et al., 2003; Yoo et al., 2003; Rosen, 2000).

Die Verteilung der Sterbefälle bei den HCV-positiven-Patienten zeigt, wie bei allen anderen Patienten auch, eine Häufung im ersten Halbjahr nach Retransplantation (s. Abbildung 3.17 auf Seite 59). Eine Haupttodesursache läßt sich jedoch aufgrund der geringen Patientenzahl (neun verstorbene HCV-Patienten) nicht bestimmen. In anderen Untersuchungen wurde als Todesursache bei HCV-Patienten meist eine Sepsis festgestellt (Roayaie et al., 2003; Biggins und Terrault, 2003; Ghobrial, 2002), was jedoch nach einer Retransplantation auch bei Patienten ohne HCV-Infektion häufig zutrifft.

Etwa die Hälfte der HCV-infizierten Patienten wurde wegen eines Rezidives retransplantiert (47,6 %). Dies entspricht der Beobachtung, daß der Prozentsatz der Patienten, die an einer Reinfektion erkranken, bei nahezu 100 % liegt, so auch der der retransplantierten Patienten (Ghobrial, 2002). Berenguer berichtet in seiner Arbeit, daß etwa ein Drittel der reinfizierten Patienten eine Retransplantation benötigt (Berenguer et al., 2003). Von besonderer Bedeutung ist deshalb die erneute



Entwicklung einer Fibrose. Hier fand sich bei 13 Patienten innerhalb des ersten Jahres nach der Retransplantation eine histologisch diagnostizierte Fibrose. Ob der Infektionsverlauf, wie von Wall beschrieben, im Vergleich zur Erst-OLT nach der Retransplantation beschleunigt ist und es auch zu einem schnelleren Wiederauftreten einer erneuten Fibrose kommt, ist aufgrund der geringen Patientenzahl nicht beurteilbar (Wall und Khakhar, 2003).

Die antivirale Therapie senkt die Viruslast im Idealfall zwar unter die Nachweisgrenze, was aber nicht zwingend einer vollständigen Elimination des Virus gleichzusetzen ist. Eine Transplantation der Leber kann somit das geschädigte Organ ersetzen, nicht aber die Infektion beseitigen. So muß nach jeder Transplantation das Ziel einer möglichst effektiven antiviralen Therapie weiter verfolgt werden, um eine erneute Zirrhose der Leber zu verhindern. Hier wird das Problem einer insbesondere bei Genotyp 1 unzureichenden HCV-Therapie deutlich. Die Erforschung und Entwicklung neuer Medikamente, insbesondere der HCV-Protease-Hemmer (Lin et al., 2004; Lamarre et al., 2003), könnte in der Zukunft die Chancen der HCV-Patienten deutlich verbessern, wie es auch bei HBV-Patienten schon länger der Fall ist (Biggins und Terrault, 2003). Diese mußten in der Vergangenheit ebenfalls oft wegen einer Reinfektion retransplantiert werden. Noch vor gut zehn Jahren hatten HBV-reinfizierte Patienten bei einer Retransplantation kaum Überlebenschancen (Lemmens et al., 1993), so daß diese Therapieoption eher abgelehnt wurde (Crippin et al., 1994). Unter der aktuellen HBV-Therapie hat sich die Einstellung dazu allerdings vollkommen verändert (Ishitani et al., 1997). Nach Einführung der antiviralen Substanz Lamivudine 1996 in Kombination mit Anti-HBV-Hyperimmunglobulin konnte die Rezidivrate bei HBV-Patienten unter 10 % gesenkt werden. Zudem sind in aktuellen Arbeiten Risikofaktoren für eine Progression der Fibrose bei HCV-Patienten aufgezeigt worden (Condrón et al., 2005; Neumann et al., 2004; Ghobrial, 2002). Hier werden besonders HCV-Genotyp 1 und 4, ein Spenderalter über 33 Jahren, OKT-Gaben sowie häufige Steroidstoßtherapien mit daraus folgendem erhöhten Sepsis- und CMV-Risiko genannt. Auch wird darauf hingewiesen, daß die Fibrose-Progression in den ersten drei Jahren nach Lebertransplantation am ausgeprägtesten sei und sich anschließend verlangsamt, wobei der klinische Zustand und der histologische Fibrosegrad im ersten Jahr bestimmend für das Langzeitüberleben seien. Besonders innerhalb des ersten postoperativen Jahres stellen somit die Vermeidung einer Über-Immunsuppression, eine möglichst restriktive Anwendung von Steroiden und die Therapie mit MMF nach Retransplantation weitere Optionen der Ergebnisverbesserung für HCV-Patienten dar. Nicht zuletzt hängt auch das Langzeitüberleben HCV-infizierter retransplantierten Patienten von ihrem präoperativen Zustand ab. Die ermittelten negativen Faktoren wirken sich bei allen retransplantierten Patienten aus und verschlechtern dann deren Prognose.

Bei den beobachteten Komplikationen nach einer Retransplantation finden sich keine wesentlichen Unterschiede der HCV-Patienten zu den Patienten mit anderen Grunderkrankungen. Im Gegensatz zu den Erfahrungen anderer Zentren, wo in der Regel eine Sepsis die Haupttodesursache HCV-infizierter Patienten darstellt (Ghobrial, 2002), ist selbst die Anzahl der Infektionen statistisch nicht signifikant (s. Tabelle 3.6 auf Seite 30).

In der Gruppe der cholestatischen Erkrankungen treten Rejektionen als häufigste Indikation zur Retransplantation in Erscheinung, was den Beobachtungen anderer Autoren entspricht (s. Tabelle 3.4 auf Seite 22). Als Ursache wird hier die besonders bei PSC-Patienten erhöhte Aktivität des Immunsystems angenommen (Florman et al., 2004; Graziadei et al., 1999).

Bei Erst-OLT wegen akuten Leberversagens mußte in 41,7 % der Fälle aufgrund von INF retransplantiert werden, was mit der in solchen Fällen notwendigen Akzeptanz auch schlechterer Spenderorgane zusammenhängen kann.

Bei den Indikationen zur Retransplantation stellt die INF mit 26,9 % die größte Gruppe dar, gefolgt von Rezidiven mit 20,2 %. Der Anteil der Rejektionen und A. hepatica-Thrombosen liegt bei jeweils 16,8 %. Dies entspricht den Beobachtungen anderer Transplantationszentren (Meneu-Diaz et al., 2003; Biggins et al., 2002; DeCarlis et al., 2001). In der Zusammenfassung der ELTR-Daten durch Adam (Adam et al., 2003) stehen hingegen technische Komplikationen, insbesondere vaskulärer Art, an erster Stelle, gefolgt von INF und Rejektionen. In der Multicenter-Studie von Rosen (Rosen et al., 2003) werden die häufigsten Indikationen in der Reihenfolge Rejektionen, A. hepatica-Thrombosen und INF genannt. Die unterschiedliche Reihung der Häufigkeiten könnte an den verschiedenen Gruppengrößen liegen. Dennoch finden sich bei allen Untersuchungen die gleichen Indikationen an der Spitze der Aufzählungen.

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes läßt sich eine Verschiebung der Häufigkeiten der Indikationen zur Retransplantation feststellen (s. Tabelle 3.5 auf Seite 23). Einem deutlichen Rückgang der Rezidive (verbesserte HBV- und HCV-Prophylaxe), Rejektionen (weiterentwickelte Immunsuppression) und ITBL (Einführung der arteriellen Druckperfusion des Spenderorgans) steht ein Anstieg der INF und A. hepatica-Thrombosen gegenüber. Das im Verlauf des Beobachtungszeitraumes sowohl bei Erst- als auch bei Retransplantation deutlich gestiegene Spenderalter (s. Abbildung 3.10 auf Seite 36) könnte eine mögliche Ursache für ein vermehrtes Auftreten der INF und auch der Thrombosen sein (Kashyap et al., 2001). Zusätzlich werden eine Verfettung des Spenderorgans sowie verlängerte kalte Ischämiezeiten über 15 Stunden als prädisponierend für eine INF angesehen (Brokelman et al., 1999). Allerdings weist Pokorny darauf hin, daß in seiner Studie in der multivariaten Analyse nur eine kalte Ischämiezeit über 10 Stunden und

ein Spendernatrium über 155 mg/dl bedeutsam für das Auftreten einer INF nach einer Lebertransplantation waren (Pokorny et al., 2005). Andere Faktoren (auch das Spenderalter) seien nur bei einem kumulativen Auftreten schlechter Spenderkriterien (mehr als drei Faktoren) prädisponierend für eine INF. Demgegenüber stellt Borchert in seiner Arbeit über den Einfluß eines Spenderorganalters über 70 Jahren keinen Zusammenhang zur Diagnose einer INF fest (Borchert et al., 2005).

In Bezug auf das Organüberleben nach Retransplantation finden sich die besten Ergebnisse bei Patienten, die wegen einer Rejektion oder einer ITBL retransplantiert wurden (65,0 bzw. 64,0 %), gefolgt von INF, A. hepatica-Thrombosen und Rezidiven (s. Abbildung 3.6 auf Seite 26). Aufgrund von Rejektionen oder ITBL erfolgt in der Regel keine Notfall-Retransplantation. Die Patienten werden meist im Spätverlauf nach Lebertransplantation bei langsam progredientem Krankheitsbild elektiv retransplantiert, was das gute Organüberleben erklärt. Außerdem sind Rejektionen mittlerweile dank einer verbesserten Immunsuppression wesentlich erfolgreicher therapierbar. Ebenso können heute ITBL-Patienten bei einem Wiederauftreten dieses Symptomes sehr lange und gut konservativ mittels endoskopischer Therapie behandelt werden. Bei den entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven ist jedoch zu beachten, daß die Kurven kreuzen, gegen Ende des 10-Jahres-Zeitraumes bei allen Indikationsgruppen nur noch wenige Patienten unter Risiko stehen und die Konfidenzintervalle groß sind. Somit ist nur eine Tendenz erkennbar. Ein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf das Organüberleben nach Retransplantation ließ sich nicht ermitteln ( $p=0,230$ ).

Das Zeitintervall zwischen Erst-OLT und Re-OLT wurde trotz geringfügiger Überschreitung des geforderten Signifikanzniveaus ( $p=0,102$ ) in die multivariate Analyse einbezogen. Im letzten Schritt dieser Analyse erreicht das Zeitintervall einen nahezu signifikanten Wert ( $p=0,063$ ). Das univariat und multivariat berechnete Risiko von 1,00 zeigt jedoch, daß dieser Faktor das Organüberleben der 119 Patienten nach Retransplantation nicht beeinflusst. Er wurde von Rosen (Rosen et al., 2003) hingegen bei der Analyse seiner Daten als präoperativer Faktor mit prognostischer Aussagekraft eingeschätzt. Die Auswirkungen der ersten Transplantation sowie der bei früher Retransplantation dann meist schlechte Allgemeinzustand könnten eine Erklärung für ein schlechteres Organüberleben dieser Patienten sein. Die Untersuchung der Daten des Virchow-Klinikums ergab, daß auch in diesem Zentrum die meisten Retransplantationen im ersten Jahr, insbesondere in den ersten 30 Tagen stattfanden (s. Abbildung 3.9 auf Seite 31). Adam berichtet in seiner Beurteilung des europäischen Lebertransplantation-Registers (ELTR), daß drei Viertel aller Retransplantationen innerhalb des ersten Halbjahres nach Lebertransplantation stattfinden (Adam et al., 2003). Ein Grund für die gehäuften frühen Retransplantationen ist sicherlich die steigende Zahl an INF-Patienten. Zudem treten die meisten Komplikationen in der früh-postoperativen

Phase nach Ersttransplantation auf. In Bezug auf Rezidive und Rejektionen könnten hier vermutlich mit der weiteren Verbesserung der HCV-Prophylaxe sowie der Immunsuppression noch Fortschritte erzielt werden. Im Spätverlauf traten hingegen deutlich weniger Retransplantationen auf.

Bei der Suche nach möglichen Einflüssen auf das Organüberleben ist der Zustand des Patienten vor der Retransplantation von erheblicher Bedeutung. Bei den meisten der 119 Patienten war im Frühverlauf nach Erst-OLT eine erneute Transplantation notwendig, d. h. die Patienten waren noch von der ersten Operation beeinträchtigt. Zudem verschlechterte sich mit zunehmendem Leberversagen der Allgemeinzustand beträchtlich und weitere Organsysteme wurden in Mitleidenschaft gezogen. Dies erklärt den verhältnismäßig hohen Anteil an schwer kranken Patienten, die sich zu fast 60 % in den letzten 24 Stunden vor der Retransplantation auf der Intensivstation befanden. Viele dieser Patienten waren beatmet (34,5 %) und katecholaminpflichtig (37,8 %). Der Anteil der als enzephalopathisch eingeschätzten Patienten war mit 31,9 % ebenfalls relativ hoch. Über die Hälfte der Patienten litt in der Woche vor der Retransplantation an einer diabetischen Stoffwechsellage sowie an einer Nierenfunktionsstörung. In fast 30 % der Fälle wurde eine meist als ausgeprägt eingeschätzte Infektion festgestellt. Trotzdem waren bei der univariaten Analyse der vorliegenden Daten nur die Faktoren Koma (Log-Rank-Test  $p=0,002$ ) und Nierenfunktionsstörung (Log-Rank-Test  $p=0,071$ , Wilcoxon-Test  $p=0,031$ ) von statistisch signifikanter Bedeutung. Insbesondere die Nierenfunktionsstörung und der Kreatinin-Wert werden auch in nahezu jeder anderen Studie als prognostisch aussagekräftig beschrieben (Azoulay et al., 2002; Rosen et al., 1999; Markmann et al., 1999; Wong et al., 1997; Doyle et al., 1996). Der in Bezug auf die frühe Phase nach Retransplantation aussagekräftige Wilcoxon-Test führte für die Faktoren Enzephalopathie und präoperative Beatmungspflichtigkeit ebenfalls zu signifikanten Ergebnissen, welche die Bedeutung des Allgemeinzustandes der Patienten vor einer Retransplantation unterstreichen. Bei der Betrachtung der 24 Stunden vor Retransplantation ermittelten Laborwerte ergab der Hämoglobin-Wert mit  $p=0,033$  in der univariaten Analyse (multivariat  $p=0,015$ ) ein statistisch relevantes Ergebnis. Der Kreatinin-Wert erreichte mit  $p=0,104$  (multivariat  $p=0,075$ ) nicht ganz das geforderte Signifikanzniveau, unterstreicht aber die Bedeutung der Nierenfunktionsstörung für das Organüberleben nach Retransplantation. Eine pathophysiologische Erklärung für die Relevanz der Nierenfunktionsstörung liegt in der hierdurch verminderten zellulären und humoralen Immunität, woraus eine prä-, peri- und postoperativ erhöhte Infektionsgefahr resultiert (Rosen und Martin, 1998). Zusätzlich führt die bei Lebererkrankungen auftretende Hyperbilirubinämie ebenfalls zu Störungen der zellulären Immunität und verminderter Kupfferzellfunktion (Wong et al., 1997). Obwohl Koma-Episoden und Hämoglobin-Wert auch in der multivariaten Ana-

lyse, d. h. unter Berücksichtigung der Wechselwirkungen der einzelnen Kovariaten eine signifikante Bedeutung für das Organüberleben nach Retransplantation haben, sind sie Ausdruck eines zunehmenden Leberversagens und somit nur als Symptom therapierbar. Ob z. B. eine präoperative Anhebung des Hämoglobins durch Transfusionen auf hochnormale Werte für den Verlauf nach Retransplantation von Bedeutung sein könnte, ist fraglich und müßte gegebenenfalls in einer prospektiven Studie untersucht werden. Das Gleiche gilt für eine Senkung des Kreatinins unterhalb bestimmter Grenzwerte, gegebenenfalls mittels Dialyse. Allerdings kann als Ursache der Nierenfunktionsstörung außer dem hepatorealen Syndrom die Nephrotoxizität der Immunsuppressiva angenommen werden. Ist die Entscheidung zur Retransplantation gefallen, so könnte eine möglichst niedrige Basisimmunsuppression oder der Wechsel zu den nicht bzw. weniger nephrotoxischen Medikamenten MMF oder Sirolimus zu einer Verbesserung der Ergebnisse führen. Alle Beobachtungen münden in die Forderung, die Indikation zur Retransplantation frühzeitig zu stellen, um die betroffenen Patienten in einem bestmöglichen Allgemeinzustand einer erneuten Transplantation zu unterziehen. Der Einfluß der vor der Retransplantation verabreichten Immunsuppression (CyA oder FK) konnte in dieser Arbeit statistisch nicht beurteilt werden, da keine Gleichverteilung der Fälle vorlag (fehlende Follow-Up-Maturity). Takaya berichtet hierzu, daß sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens nach Retransplantation feststellen läßt (Takaya et al., 1991).

Organmangel und anwachsende Wartelisten haben zu veränderten Spenderorganankriterien geführt. Inzwischen werden weltweit Organe von Spendern akzeptiert, die vor einigen Jahren noch abgelehnt worden wären. So hat z. B. das Spenderalter kaum noch eine Relevanz, ausschlaggebend ist vielmehr die Organfunktion. Um den Einfluß der Qualität des Spenderorgans auf das Organüberleben zu überprüfen, wurden in der vorliegenden Arbeit etliche Faktoren getestet. Diese waren Spenderalter und -geschlecht, die Laborwerte vor Organentnahme, die Verfettung des Spenderorgans, die verwendete Konservierungslösung, die kalte Ischämiezeit und die Blutgruppenkompatibilität. Zusätzlich wurde berücksichtigt, ob das Spenderorgan von Chirurgen des Virchow-Klinikums oder durch ein Chirurgenteam einer anderen Klinik explantiert worden war (shipped / non-shipped). Das im Beobachtungszeitraum stetig gestiegene Spenderalter könnte zwar eine der Ursachen für eine Zunahme der INF sein, ist aber wie alle anderen Kovariaten in der vorliegenden Untersuchung statistisch nicht signifikant. Das bestätigt die Ergebnisse von DeCarlis (DeCarlis et al., 2001). Er erklärt dies mit der sorgfältigen Auswahl der Spenderorgane (Verzicht auf stark verfettete Organe) und der möglichst kurz gehaltenen kalten Ischämiezeit, was auch am Virchow-Klinikum von großer Bedeutung ist. Pokorny hingegen kommt in seiner Untersuchung zu dem Ergebnis, daß die Qualität des Spenderorgans hinsichtlich einer INF durch-

aus bedeutsam ist (Pokorny et al., 2005). Er überprüfte eine kalte Ischämiezeit über 10 Stunden, ein Spendernatrium über 155 mg/dl, ein Spenderkreatinin über 1,2 mg/dl, hohe Katecholamingaben, einen BMI über 30, ein Spenderalter über 60 Jahren sowie einen länger als vier Tage dauernden ITS-Aufenthalt. Univariat ermittelte Faktoren sind hier die kalte Ischämiezeit, das Spendernatrium und der BMI (als Hinweis auf eine Steatosis des Spenderorgans). Multivariat getestet waren nur die ersten beiden Faktoren statistisch signifikant. Allerdings weist Pokorny darauf hin, daß ein negativer kumulativer Einfluß in Bezug auf eine INF zu finden ist, wenn mehr als drei dieser Spenderkriterien zutreffen.

Da aufgrund des Organmangels weiterhin Organe mit schlechterer Qualität akzeptiert werden müssen, ist auch eine gute Spenderbetreuung und -konditionierung notwendig. Hierzu gehören eine möglichst zügige Meldung potentieller Spender und die bis zur Organentnahme durchzuführenden organerhaltenden Maßnahmen (Verhinderung bzw. Therapie von Kreislaufinstabilität, Hyperglykämie und -natriämie, Hypokaliämie, Hypothermie). Von Seiten der transplantierenden Chirurgen kann im Hinblick auf eine Ergebnisverbesserung neben einer technisch-chirurgisch einwandfreien Entnahme der Organe nur Einfluß auf eine möglichst kurze kalte Ischämiezeit genommen werden.

Bei der Untersuchung der intraoperativen Parameter war die Anzahl transfundierter EK und FFP univariat statistisch signifikant. Zu diesem Ergebnis kommt auch Facciuto in seiner univariaten Analyse (Facciuto et al., 2000). Da es im Rahmen des progredienten Leberversagens zu einer verminderten Bildung von Gerinnungsfaktoren mit erhöhter Blutungsneigung kommt, sind diese Ergebnisse Ausdruck der Therapie solcher Störungen. Auch die durch die portale Hypertension verursachte Splenomegalie mit daraus resultierender Thrombozytopenie und Anämie ist Folge der zunehmenden Erkrankung der Leber. Somit ist die Anzahl der transfundierten Plasmen ( $p = 0,001$  in der multivariaten Analyse) eher ein Hinweis auf die Schwere der Lebererkrankung, welche sicherlich das Organüberleben nach Retransplantation beeinflusst. Zudem ist der erhöhte Transfusionsbedarf auch Ausdruck einer nach Ersttransplantation schwierigeren und somit komplikationsreicheren Retransplantation. Häufig bestehende Verwachsungen und eine teilweise wieder aufgetretene portale Hypertension mit Kollateralkreisläufen führen hier zu einem erhöhten Blutungsrisiko. Die Anzahl der Transfusionen konnte im Verlauf der letzten Jahre durch eine weitgehend atraumatische Operationstechnik deutlich verringert werden (Bechstein und Neuhaus, 2000; Bechstein et al., 1990). So werden am Virchow-Klinikum, wie an anderen Zentren, Lebertransplantationen auch ohne Fremdblutgabe durchgeführt. Eine möglichst atraumatische Operationstechnik und eine sorgfältige intraoperative Blutstillung ist demnach besonders bei einer Retransplantation wichtig und zu fordern. Der bei einer Retransplantation erhöhte Transfusionsbedarf wird aber wohl nicht völlig auszuschließen sein.

Die Faktoren Empfänger-Alter und Bilirubin waren in dieser Untersuchung nicht aussagekräftig, werden aber von anderen Autoren mit in ihre multivariaten Analysen einbezogen (Bilbao et al., 2003; Markmann et al., 1999; Rosen et al., 1999; Wong et al., 1997; Doyle et al., 1996).

Bei der Betrachtung der vier in dieser Studie untersuchten prognostischen Modelle stellt sich zu Beginn die Frage, mit welchem Ziel sie angewendet werden sollen. Einige Autoren weisen darauf hin, daß aufgrund des Organmangels und stetig anwachsender Wartelisten eine effizientere Ausnutzung der vorhandenen Spenderorgane notwendig sei (Azoulay et al., 2002; Kumar et al., 1999; Markmann et al., 1999). Retransplantationen werden in diesem Zusammenhang kritisch beurteilt oder gar abgelehnt, so daß ein Modell hier einer veränderten Organverteilung im Sinne des besten Organüberlebens dienen soll. Auch am Virchow-Klinikum stieg im Verlauf der letzten 15 Jahre die Wartezeit sowohl bei Erst- als auch bei Retransplantation deutlich an (s. Tabelle 3.7 auf Seite 32), erwies sich jedoch als statistisch nicht signifikant. Wird der Score als Index der Morbidität mit daraus folgender rechtzeitiger Retransplantation genutzt, kann er eine Möglichkeit sein, das Überleben nach Retransplantation zu verbessern (Yao et al., 2004; Facciuto et al., 2000). Bei beiden Ansätzen ist die untersuchte Zielvariable das Organversagen nach Retransplantation. Andere Zentren nutzen ein Modell zur Einschätzung der Schwere der Erkrankung, nach dem dann die Patienten auf der Warteliste eingeordnet werden. So sollen die Organe nicht mehr nach der Länge der Wartezeit sondern nach Erkrankungsschwere zugeteilt und damit die zunehmende Zahl von Todesfällen auf der Warteliste reduziert werden. Dies entspricht der aktuellen Praxis der Organverteilung in den USA. In diesem Fall wird als Zielvariable ein Organversagen vor Retransplantation angenommen. Unter welcher Fragestellung ein Modell auch benutzt wird, muß es immer bestimmten Anforderungen genügen. So sollte es gut zwischen Hoch- und Niedrig-Risiko-Patienten unterscheiden (Diskrimination) und zuverlässig eine Aussage über das Überleben nach Retransplantation treffen können (Kalibrierung). Um als Index der Schwere der Erkrankung zu gelten, sollte ein Score auf wenigen, verfügbaren und objektiven Variablen aufbauen, auf heterogene Patientengruppen anwendbar und statistisch und klinisch validiert worden sein (Wiesner et al., 2001).

Der CTP-Score wird als Kriterium zur Indikationsstellung einer Lebertransplantation benutzt. Die Nachteile dieses Scores liegen zum einen in seiner mangelnden Objektivität, da die Beurteilung von Aszites und Enzephalopathie vom jeweiligen Untersucher abhängt. Zudem können sich diese Faktoren, z. B. aufgrund einer medikamentösen Therapie, sehr schnell wieder verändern. Außerdem unterscheidet er nicht zwischen verschiedenen Schweregraden innerhalb einer Child-Kategorie. So können sich Patienten mit einem Serum-Bilirubin von 3 mg/dl in

der gleichen Gruppe wie Patienten mit einem Serum-Bilirubin von 30 mg/dl befinden. Nicht zuletzt hängt der TPZ-Wert auch vom bestimmenden Labor ab und kann somit zwischen den einzelnen Zentren variieren. Ob also die Schwere der Erkrankung mit diesem Score gut beurteilt werden kann, ist fraglich. Dennoch wird der Child-Score von einigen Autoren bevorzugt, da er ein seit 40 Jahren in der klinischen Praxis erprobtes Modell und zudem einfacher als der MELD anzuwenden ist (Yao et al., 2004).

Log-Rank- und Wilcoxon-Test ergaben bei den für Child A, B und C erstellten Kaplan-Meier-Kurven kein signifikantes Ergebnis. Die besonders im Spätverlauf kreuzenden Überlebenskurven mit großen, sich überlappenden Konfidenzintervallen lassen keine Rückschlüsse auf eine Grundgesamtheit zu (s. Abbildung 3.11 auf Seite 42).

Hinsichtlich der Diskrimination erreichte der CTP-Score für ein Organversagen nach einem Jahr seinen besten AUC-Wert. Allerdings weisen die anderen Modelle für alle Zeitpunkte nach Retransplantation höhere AUC-Werte auf. Somit ist eine aussagekräftige Einteilung der Patienten in Hoch- und Niedrig-Risiko-Gruppen mit dem Child-Score schlechter möglich (s. Abbildung 3.12 auf Seite 44).

In Bezug auf die Kalibrierung zeigen zwar die Ergebnisse des One-Sample Log-Rank-Testes, daß bei diesem Score erwartetes und beobachtetes Überleben statistisch nicht signifikant voneinander abweichen. Auffällig ist jedoch die besonders in der Frühphase zu erkennende Abweichung des erwarteten vom beobachteten Überleben der Child-A-Patienten (s. Abbildung 3.13 auf Seite 45). Hier wird das Überleben durch diesen Score zu schlecht eingeschätzt.

Mit Hilfe des MELD-Scores werden in den USA seit Februar 2002 Spenderorgane zugeteilt. Da sich der MELD gut zur Vorhersage der 3-Monats-Mortalität bei terminaler Leberinsuffizienz eignet, konnte so die ansteigende Zahl von Todesfällen auf der Warteliste reduziert werden. Der Vorteil dieses Scores liegt darin, daß er mittels objektiver Parameter errechnet wird, die ihrerseits durch standardisierte Tests ermittelt wurden. Allerdings ist zu beachten, daß der im MELD enthaltene INR-Wert zur Überwachung und Steuerung einer stabilen oralen Antikoagulation bei ansonsten normaler Gerinnungsfunktion entwickelt wurde. Gerade diese ist jedoch oft bei Patienten mit einer schweren Lebererkrankung gestört. Zudem beeinflussen Alter, Geschlecht und Body Mass Index das Serum-Kreatinin und können somit zu Verfälschungen führen (Wiesner et al., 2001). Unter Beachtung dieser Aspekte kann mit Hilfe des MELD die Schwere der Erkrankung gut beurteilt werden.

Der Wilcoxon-Test ergab bei der Analyse der Kaplan-Meier-Kurven für einen MELD unter und über 36 Punkten mit  $p = 0,004$  ein hoch signifikantes Ergebnis,



womit die Aussagekraft dieses Scores hinsichtlich des Frühverlaufes nach Retransplantation unterstrichen wird. Im Spätverlauf nähern sich die Kaplan-Meier-Kurven aufgrund der geringen Gruppengröße wieder an, doch auch im Log-Rank-Test lag mit  $p=0,037$  ein signifikantes Ergebnis vor. (s. Abbildung 3.14 auf Seite 46).

Bei der Diskrimination zeigte der MELD für ein Organversagen nach 30 Tagen den besten AUC-Wert (0,780) und verringerte sich dann im weiteren Verlauf nach Retransplantation. Dies war gleichzeitig auch der höchste Wert im Vergleich mit allen anderen Scores. Das Modell teilt somit besonders in Bezug auf die Frühphase nach Retransplantation, wo die meisten Komplikationen und Todesfälle auftraten, erfolgreich in Hoch- und Niedrig-Risiko-Patienten ein (s. Abbildung 3.12 auf Seite 44). Der MELD kann hier unter Umständen einer Verbesserung der Ergebnisse dienen. Eine Schlußfolgerung ist die frühzeitige Entscheidung zur Retransplantation, bevor der in dieser Untersuchung als kritisch ermittelte Wert von 36 Punkten erreicht wird. In Untersuchungen mit größeren Patientenzahlen wurde allerdings ein MELD-Score von 25 als kritischer Wert ermittelt (Yao et al., 2004; Ravaioli et al., 2004; Rosen et al., 2003).

Hinsichtlich der Kalibrierung schätzte dieses Modell das Überleben nach einer Retransplantation gut ein, die Ergebnisse des One-Sample Log-Rank-Testes sind nicht signifikant. Besonders bei den Patienten mit niedrigerem Risiko (6-36 Punkte) verlaufen die Kurven des erwarteten und des tatsächlichen Überlebens nahe beieinander (s. Abbildung 3.13 auf Seite 45). Diese Bewertung entspricht den Angaben anderer Autoren (Yao et al., 2004; Ravaioli et al., 2004; Rosen et al., 2003). Demgegenüber kommt Desai in seiner retrospektiven Auswertung der UNOS-Daten zu einem anderen Ergebnis (Desai et al., 2004). Er weist in seiner Untersuchung eine schlechte prognostische Aussagekraft des MELD hinsichtlich des Überlebens nach Lebertransplantation nach. Eine mögliche Erklärung sei der Umstand, daß sich von den im MELD verwendeten einzelnen Faktoren bei einer Cox-Regression nur der Kreatinin-Wert als statistisch signifikant erwiesen hat.

Sowohl der Rosen- als auch der Markmann-Score wurden ausschließlich zur Vorhersage des Überlebens nach Retransplantation entwickelt. Eine Einteilung hinsichtlich der Schwere der Lebererkrankung war nicht Ziel dieser Modelle.

Nach Erstellung der Kaplan-Meier-Kurven für die jeweiligen Gruppierungen ergab der Log-Rank-Test bei beiden Modellen ein signifikantes Ergebnis (Rosen  $p=0,026$ , Markmann  $p=0,049$ ). Bezüglich der frühen Phase nach Retransplantation war für den Rosen-Score das Ergebnis des Wilcoxon-Testes dem beim MELD sehr ähnlich (Rosen  $p=0,008$ , MELD  $p=0,004$ ). Allerdings kreuzen beim Rosen-Score die Kaplan-Meier-Kurven der Patienten mit niedrigem und mittlerem Risiko

bei zusätzlich recht großen, überlappenden Konfidenzintervallen. Warum der Kurvenverlauf der Patienten mit niedrigem Risiko deutlich schlechter als der der Patienten mit mittlerem Risiko ist, bleibt ungeklärt (s. Abbildung 3.15 auf Seite 47). Dieses Ergebnis weist aber darauf hin, daß jedes Modell nur eine Annäherung sein und nie den bei jedem Patienten individuellen Krankheitsverlauf vollständig vorhersagen kann. Während der Rosen-Score somit für die hier untersuchten Patienten nicht geeignet ist, kann das Modell nach Markmann jedoch angewendet werden (s. Abbildung 3.16 auf Seite 48).

Der Rosen-Score erreichte für ein Organversagen nach 30 Tagen einen AUC-Wert von 0,764, der sich dann im weiteren Verlauf verringerte. Dieser Trend ist auch beim Modell von Markmann zu beobachten, das mit einem AUC-Wert von 0,730 für die ersten 30 Tage nach Retransplantation ein ähnliches Ergebnis aufweist (s. Abbildung 3.12 auf Seite 44). Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß beide Modelle besonders in der Frühphase nach Retransplantation ebenfalls gut zwischen Hoch- und Niedrig-Risiko-Patienten unterscheiden konnten, dem MELD jedoch etwas unterlegen waren.

Bei der Kalibrierung zeigten beide Scores keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen erwartetem und beobachtetem Überleben. Besonders beim Markmann-Score verlaufen die Kurven in der Gruppe mit niedrigem Risiko nahe beieinander (s. Abbildung 3.13 auf Seite 45). Im Modell von Rosen fanden sich hingegen insbesondere bei den Patienten mit mittlerem Risiko starke Abweichungen des erwarteten vom beobachteten Überleben. Der für diese Gruppe berechnete p-Wert ist ebenfalls nicht signifikant, jedoch mit 0,143 niedriger als alle anderen p-Werte des One-Sample Log-Rank-Testes.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß mit dem MELD ein Modell existiert, mit dem die Einschätzung der Schwere der Lebererkrankung unter Berücksichtigung der oben erwähnten Aspekte gut möglich ist. Hinsichtlich der Diskrimination ist dieser Score besonders für die früh-postoperative Phase aussagekräftiger als die anderen Modelle. In Bezug auf die Kalibrierung ergab die statistische Analyse aller vier Scores keine signifikanten Unterschiede zwischen erwartetem und beobachtetem Überleben (p-Wert bei allen Modellen größer als 0,05). Bei der Betrachtung der entsprechenden Kurven fällt jedoch auf, daß für die vorliegende Untersuchungsgruppe der Child- und insbesondere der Rosen-Score keine geeigneten Prognosemodelle darstellen. Beim MELD- und Markmann-Score verlaufen hingegen besonders die Kurven in der Patientengruppe mit niedrigem Risiko nahe beieinander, so daß hier prognostische Aussagen möglich sind. Das unterschiedliche Verhalten der vier Scores kann an der verhältnismäßig kleinen Patientenzahl liegen. Außerdem teilten zwei Modelle (MELD und Markmann) die Patienten in zwei, die beiden anderen Modelle (Child und Rosen) hingegen in drei Gruppen

ein, wobei die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Gruppen teilweise sehr unterschiedlich war. Um Rückschlüsse auf eine Grundgesamtheit ziehen zu können, sind größere, homogene Studiengruppen und prospektive Untersuchungen notwendig. Zudem wird es als problematisch angesehen, ein mathematisches Modell auf einen komplexen und individuellen Krankheitsprozess anzuwenden, was laut Rosen eine zusätzliche Erklärung für die weiten Konfidenzintervalle sein könnte (Rosen et al., 2003; Biggins et al., 2002). Auch kann es schwierig sein, ein Modell, welches für eine Gruppe von Patienten getestet wurde, auf einen einzelnen Patienten zu übertragen (Altman und Royston, 2000). Desai weist zudem in seiner Arbeit darauf hin, daß die Prognose eines Patienten nicht nur durch seinen präoperativen Zustand bestimmt, sondern multifaktoriell beeinflusst wird (Desai et al., 2004). Ein Zusammenhang zwischen MELD- und Markmann-Score und der postoperativen Mortalität wird jedoch auch in dieser Arbeit deutlich. So könnte der MELD dazu dienen, eine präoperativ ansteigende Morbidität frühzeitig zu erkennen und mit einer rechtzeitigen Retransplantation das im Vergleich zu ersttransplantierten Patienten schlechtere Überleben nach Retransplantation zu verbessern (Facciuto et al., 2000). Die in den USA praktizierte Anwendung des MELD führt hingegen zu einer bevorzugten Organverteilung an schwerkranke Patienten, die jedoch ein nachgewiesen schlechteres Überleben aufweisen. Eine frühzeitige Retransplantation, bei der sich die Patienten noch in einem guten Allgemeinzustand befinden, ist hier kaum möglich (Biggins und Terrault, 2003).

Ob ein prognostisches Modell auch einer veränderten Verteilung der Organe dienen soll, wird in der aktuellen Literatur unterschiedlich diskutiert. Einige Autoren fordern, daß nur noch Patienten mit einem voraussichtlich guten Ergebnis retransplantiert werden sollten, um eine effizientere Nutzung der wenigen vorhandenen Spenderorgane zu erreichen (Azoulay et al., 2002; Kumar et al., 1999; Powelson et al., 1993). So würden allerdings Patienten zur Ersttransplantation aufgrund ihrer Dringlichkeit (zur Verhinderung des Todes), Patienten zur Retransplantation jedoch aufgrund ihres erwarteten Überlebens ein Organ erhalten (Ghobrial, 2003). Wird eine gleiche Verteilung der Organe angestrebt, müßte dann für alle Patienten das erwartete Ergebnis nach einer Transplantation als Richtlinie gelten (Inzidenz und Schwere des Wiederauftretens der Grunderkrankung, Lebensqualität, erwartetes Überleben) (Rosen et al., 1999). Das Problem des Organmangels führt ebenso zur Forderung der verstärkten Suche nach Alternativen zur postmortalen Organspende. Hier sind die Split-Leber-Transplantation, die Leber-Lebendspende, die Xenotransplantation sowie die Weiterentwicklung von extrakorporalen Leberunterstützungsverfahren zu nennen. Zudem ist eine intensivere Aufklärung und Information der Gesellschaft zu fordern, um eine erhöhte Spendebereitschaft und dadurch eine größere Anzahl an Spenderorganen zu erreichen.

Hinsichtlich des Verlaufes nach einer Retransplantation können im Wesentli-

chen nur Todeszeitpunkt und -ursache mit den Ergebnissen anderer Zentren verglichen werden. Es existieren nur wenige Arbeiten, die über die Inzidenz von Komplikationen und den Langzeitverlauf nach einer Retransplantation berichten. Ob sowohl früh- als auch spät-postoperativ auftretende Komplikationen bei retransplantierten Patienten häufiger oder in anderer Form als bei ersttransplantierten Patienten auftreten, muß in weiteren Studien geklärt werden.

Das Überleben retransplantiertter Patienten ist auch am Virchow-Klinikum signifikant schlechter als das der Patienten ohne eine Retransplantation (s. Abbildung 3.1 auf Seite 18). Nach der Retransplantation besteht ein etwa doppelt so hohes Sterberisiko, welches, wie bei Erst-OLT auch, in den ersten drei Monaten nach Retransplantation am größten ist (s. Abbildung 3.5 auf Seite 25 und Abbildung 3.17 auf Seite 59). In diesem Zeitraum ereignen sich 50 % aller Todesfälle der untersuchten Patientengruppe, was den Ergebnissen anderer Studien entspricht (Azoulay et al., 2002). Die erhöhte Mortalität läßt sich durch die in dieser Phase am häufigsten auftretenden Komplikationen erklären. In dem Zusammenhang ist auch die signifikant längere Aufenthaltsdauer der retransplantierten Patienten sowohl auf der ITS als auch im Krankenhaus überhaupt zu interpretieren (s. Tabelle 3.18 auf Seite 50). Nach dem ersten postoperativen Jahr sinkt das Sterberisiko dann deutlich ab.

Als Haupttodesursache ließen sich in der Frühphase, wie auch in anderen Zentren, Infektionen ermitteln (s. Tabelle 3.28 auf Seite 60). Die meisten Autoren berichten von einer früh-postoperativ auftretenden Sepsis als häufigster Todesursache nach einer Retransplantation (Sánchez-Bueno et al., 2000; Lerut et al., 1999; Wong et al., 1997; Anthuber et al., 1992). Blutungen und ein kardio-pulmonales oder Multiorganversagen führen ebenfalls eher in der Frühphase zum Tod des Patienten. Ein Rezidiv als Todesursache wurde häufiger in der Spätphase beobachtet. Die Überlebensraten nach Retransplantation sind zwar deutlich schlechter als nach Erst-OLT, doch eine Retransplantation ist nach wie vor die einzige Therapiemöglichkeit bei einem erneuten Organversagen. Um hier zu einer Ergebnisverbesserung zu gelangen, sollten besonders die in der früh-postoperativen Phase auftretenden Komplikationen noch sorgfältiger betrachtet werden. Ein statistisch signifikanter Unterschied der betrachteten Komplikationen bei bestimmten Indikationen zur Retransplantation konnte jedoch nicht festgestellt werden (s. Tabelle 3.27 auf Seite 57).

Häufigste Komplikation nach einer Retransplantation war bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten eine Infektion. Etwa 60 % der Infektionen wurden in der früh-postoperativen Phase beobachtet. Dies erklärt auch die Tatsache, daß eine Infektion bzw. Sepsis die Haupttodesursache nach Retransplantation darstellte (s. Tabelle 3.28 auf Seite 60 und Abbildung 3.17 auf Seite 59). Andere Studien

kommen hier zu ähnlichen Ergebnissen (Facciuto et al., 2000; Kumar et al., 1999). Der große Anteil an schwer kranken Patienten, die sich zu fast 60 % in den letzten 24 Stunden vor der Retransplantation auf der Intensivstation befanden, liefert eine Erklärung für den hohen Prozentsatz an Infektionen. Nierenfunktionsstörungen und eine diabetische Stoffwechsellage schwächen, wie oben erwähnt, das Immunsystem der Patienten schon vor der Retransplantation. Die präoperativ häufig anzutreffende Beatmungspflichtigkeit erhöht ebenfalls die Gefahr für Infektionen und erklärt die umfangreiche Anzahl an Pneumonien (s. Tabelle 3.20 auf Seite 52). Da sich mit zunehmendem Leberversagen der Allgemeinzustand beträchtlich verschlechtert und weitere Organsysteme in Mitleidenschaft gezogen werden, muß möglichst eine frühzeitige Entscheidung zur Retransplantation getroffen und umgesetzt werden. Elektive Retransplantationen sollten also bevorzugt zu einem Zeitpunkt erfolgen, an dem der Patient sich in einem bestmöglichen klinischen Zustand befindet. Eine unter CD4/CD8-Kontrolle reduzierte Immunsuppression sowie eine schon präoperativ begonnene, evtl. medikamentöse Infektionsprophylaxe können die in der Frühphase nach Retransplantation hohe Infektionsrate senken (DeCarlis et al., 2001). Da gerade in dieser Phase nach Retransplantation mit einer noch relativ hohen Immunsuppression Infektionen eine erhebliche Gefährdung der Patienten darstellen, muß auch hier entsprechend prophylaktisch antibiotisch behandelt werden. In welchem Ausmaß postoperativ eine möglichst niedrige Immunsuppression anwendbar ist, bleibt sicher für jeden Patienten individuell unterschiedlich. Auch in dieser Studie traten bakterielle Infektionen (Enterokokken und Koagulase-negative Staphylokokken) am häufigsten auf, so daß das Konzept der selektiven Darmdekontamination und der früh-postoperativen enteralen Ernährung für die Gruppe der retransplantierten Patienten ebenfalls außerordentlich wichtig ist (Rayes et al., 2002).

Bei etwa 50 % der retransplantierten Patienten war ein erneuter chirurgischer Eingriff notwendig. Hierbei handelte es sich hauptsächlich um Revisionseingriffe aufgrund von meist früh-postoperativ aufgetretenen Blutungen (s. Tabelle 3.21 auf Seite 53). Dies entspricht den von Meneu-Diaz veröffentlichten Ergebnissen (Meneu-Diaz et al., 2002). Als Ursache kamen im wesentlichen diffuse Blutungsquellen oder Anastomosenblutungen in Betracht. Nach der Ersttransplantation entstandene Verwachsungen und Vernarbungen sowie teilweise erneut durch die portale Hypertension aufgetretene Kollateralkreisläufe erschweren die Retransplantation. Sie führen zu einer großen Wundfläche mit daraus resultierender erhöhter Nachblutungsgefahr. Gerade bei Retransplantationen ist deshalb eine möglichst atraumatische Operationstechnik sowie eine sehr sorgfältige intraoperative Blutstillung notwendig. Zusätzlich kann eine zu Beginn noch unzureichende Funktion der transplantierten Leber mit mangelnder Bildung von Gerinnungsfaktoren zu ausgeprägten Blutungen führen. Eine engmaschige Kontrolle der entspre-

chenden Laborparameter mit frühzeitiger Substitution der fehlenden Gerinnungsfaktoren kann das Risiko für das Auftreten von Nachblutungen senken.

Gallenwegskomplikationen traten auch in dieser Untersuchung mit 23,5 % verhältnismäßig häufig auf, konnten aber überwiegend endoskopisch behandelt werden (s. Tabelle 3.23 auf Seite 54). Nur in wenigen Fällen war bei Leckagen und Stenosen eine operative Revision erforderlich. Die Seit-zu-Seit-Anastomose kann das Auftreten von Stenosen im Anastomosenbereich deutlich verringern (Neuhaus et al., 1982) und wird im Virchow-Klinikum auch bei Retransplantationen bevorzugt. Die in der Regel bei der Transplantation eingesetzte T-Drainage erlaubt nicht nur eine unkomplizierte Routinedarstellung der Gallenwege und der Gallenganganastomose, sondern reduziert auch die Anzahl an Galleleckagen. Eine ITBL wurde bei zehn Patienten (8,4 %) endoskopisch diagnostiziert. In der Regel liegt die Rate nach Lebertransplantation bei 15-25 % (Moench et al., 2003). Als mögliche Ursache dieser Erkrankung wird außer einem hohen Spenderalter eine unzureichende Spülung der kleinen Gefäße der Gallengänge und eine insuffiziente Konservierung der Gallengänge bei der Entnahme des Spenderorgans angenommen (Moench et al., 2003). Eine Verbesserung der Konservierung des Kapillarbettes durch arterielle Druckperfusion vermindert den Konservierungsschaden ebenso wie eine sorgfältige Spülung der Spendergallengänge.

Stenosen oder Thrombosen der anastomosierten Gefäße standen an dritter Stelle der chirurgischen Komplikationen (s. Tabelle 3.22 auf Seite 53). Etwa die Hälfte der betroffenen Patienten konnte konservativ erfolgreich mittels Ballondilatation und Stentimplantation therapiert werden. Ein statistischer Zusammenhang bei der Verwendung von Interponaten ließ sich nicht belegen, was aber aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht verallgemeinert werden kann.

Von den untersuchten Patienten kam es bei etwa 40 % zu einer Rejektion, die in der Mehrzahl der Fälle in der Frühphase nach Retransplantation auftrat (s. Tabelle 3.25 auf Seite 55). Bei einer Retransplantation läuft die spezifische Immunreaktion aufgrund der Vorsensibilisierung durch die erste Transplantation häufig rascher und heftiger ab. Die für die Induktionstherapie neu entwickelten Il-2-Rezeptorantagonisten Basiliximab und Daclizumab werden hier mit gutem Erfolg eingesetzt. Allgemein wurde nach Einführung von Tacrolimus als Basisimmunsuppressivum ein Rückgang akuter und chronischer Rejektionen auf 30-40 % verzeichnet (European FK506 Multicentre Liver Study Group, 1994; The US Multicenter FK506 Liver Study Group, 1994). Bei der in dieser Arbeit untersuchten Patientengruppe ließ sich jedoch in Bezug auf Rejektionen weder für die präoperative noch für die postoperative Immunsuppression ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Cyclosporin A und Tacrolimus feststellen. Die überwiegende Anzahl von Patienten mit einer akuten Rejektion konnte erfolgreich

durch die Stoßtherapie mit Steroiden behandelt werden. Auch wenn Abstoßungsreaktionen mittlerweile gut therapiert werden können, ist diese Behandlung nach wie vor noch mit sekundären Komplikationen wie z. B. Infektionen verbunden. Neue Entwicklungen in der immunologischen Diagnostik können hier hilfreich sein. Zum Beispiel besteht mit der Bestimmung der HLA-DR-Expression auf den Monozyten die Möglichkeit, die Immundepression durch Immunsuppressiva zu quantifizieren und das weitere Vorgehen danach auszurichten. So kann versucht werden, die immunsuppressive Therapie bei Infektionen so weit wie möglich zu reduzieren, ohne daß ein erhöhtes Rejektionsrisiko besteht.

Bei etwa 40 % der Patienten wurde in der Frühphase nach Retransplantation ein Pleuraerguß festgestellt. Die vor der Retransplantation wieder aufgetretene Leberzirrhose sowie eine prä- und postoperativ häufig diagnostizierte Pneumonie sind oft die Ursache eines Pleuraergusses, der in der Regel mit der Anlage einer Büllau-Drainage gut therapierbar ist. Auch das Operationstrauma mit Adhäsio lyse der Leber insbesondere vom rechten Zwerchfell kann zu solch einem Erguß führen. Der ähnlich hohe Prozentsatz an früh-postoperativ aufgetretenen Ateminsuffizienzen weist darauf hin, daß gerade retransplantierte Patienten zu intensivem Atemtraining angehalten werden müssen. Zwar konnten fast alle der präoperativ beatmeten Patienten postoperativ extubiert werden. Dennoch waren viele von ihnen durch die Auswirkungen der ersten Transplantation weiterhin beeinträchtigt und in hohem Maß gefährdet, an einer Pneumonie zu erkranken.

Eine nicht zu unterschätzende Komplikation stellt eine Nierenfunktionsstörung dar. Bei nahezu 70 % der Patienten bestand sie schon vor der Retransplantation, war dann aber unmittelbar postoperativ reversibel und somit überwiegend als hepatorenales Syndrom zu werten. In diesem Zusammenhang wurde sie schon als prognostisch wichtiger Faktor für das Organüberleben nach Retransplantation identifiziert. Ihre Relevanz liegt in der verminderten zellulären und humoralen Immunität, so daß die Patienten deutlich infektionsgefährdeter sind. Postoperativ neu aufgetretene Nierenfunktionsstörungen wurden zwar in der Mehrzahl im Frühverlauf beobachtet, traten aber auch spät-postoperativ auf. Da viele Patienten in einem schlechten Allgemeinzustand retransplantiert wurden, sind auch postoperativ noch etliche Organsysteme in Mitleidenschaft gezogen, so auch die Nieren. Unter entsprechender Therapie ist diese Komplikation dann meist reversibel. Erschwerend kommt hier die potentiell nephrotoxische Wirkung der Immunsuppressiva hinzu, die auch bei spät aufgetretenen Niereninsuffizienzen als Ursache benannt werden kann (Cyclosporin A, Tacrolimus). Aus der Langzeitanwendung dieser Medikamente kann im Verlauf der Jahre eine schleichende Verschlechterung der Nierenfunktion, unter Umständen bis hin zur Dialysepflichtigkeit, resultieren sowie die daraus folgende erhöhte Morbidität und Mortalität der Patienten.

Renale Hypertonie, hämatologische Störungen (z. B. Thrombozytopenie, renale Anämie), intestinale Blutungen und neurologische Störungen (z. B. Polyneuropathie, Konzentrationsschwäche) können dann Folge einer Niereninsuffizienz sein. Dies muß frühzeitig festgestellt werden, um mit einer rechtzeitigen Dosisreduktion eine Verbesserung zu erzielen. Unter der zusätzlichen Anwendung von nicht-nephrotoxischen Substanzen wie MMF oder Sirolimus kann eine weitere Reduktion oder in Einzelfällen sogar ein völliger Verzicht auf Cyclosporin A bzw. Tacrolimus erreicht werden. Zusätzlich sollten die Patienten mit einer ausreichenden Trinkmenge von zwei bis drei l/Tag für einen guten Volumendurchsatz sorgen.

Ein weiteres, besonders von den Patienten subjektiv als sehr unangenehm empfundenen und die Lebensqualität einschränkendes Problem sind die auch nach Re-transplantation auftretenden neurologischen Komplikationen. Sie wurden in der Mehrzahl direkt postoperativ beobachtet und schwächten dann in vielen Fällen im Langzeitverlauf deutlich ab. Am häufigsten wurde über Angstzustände, innere und motorische Unruhe, Schlafstörungen, Alpträume und depressive Verstimmungen geklagt, was je nach Ausprägung zu erheblichen Verschlechterungen auch des körperlichen Zustandes des Patienten führen kann. Im Langzeitverlauf wurden von den Patienten besonders Kopfschmerzen, Parästhesien an den Händen und Füßen sowie ein Tremor beschrieben. Für die meisten dieser Symptome kann die Neurotoxizität der Basisimmunsuppressiva Cyclosporin A bzw. Tacrolimus verantwortlich gemacht werden. Hier scheint besonders die intravenöse Applikation von Tacrolimus gegenüber Cyclosporin A schlechter verträglich zu sein, die deswegen nicht mehr angewandt wird. Erschwerend kommen im Rahmen der Grunderkrankung auftretende Störungen wie z. B. eine hepatische Enzephalopathie hinzu. Auch perioperative Hypoxien, ein Durchgangssyndrom, metabolische Stoffwechselerkrankungen, Infektionen des zentralen Nervensystems oder hohes Fieber können zu Vigilanz-, Orientierungs- und Gedächtnisstörungen führen. Da auch retransplantierte Patienten direkt postoperativ häufig hiervon betroffen sind, ist eine Abgrenzung zu medikamentösen Nebenwirkungen oft schwierig. Seitdem regelmäßige Serum-Spiegel-Bestimmungen bei Cyclosporin A und Tacrolimus durchgeführt werden, sind die in der Anfangsphase ihrer Anwendung sehr hohen Dosierungen deutlich reduziert und damit die Ausprägungen neurologischer Komplikationen im Verlauf der letzten Jahre erheblich verringert worden. So wird mittlerweile eine Patienten-adaptierte und möglichst niedrige Basisimmunsuppression angewandt. Dennoch können diese Symptome bei der gerade in der Frühphase nach Re-transplantation notwendigen hohen Immunsuppression nicht vollständig vermieden werden. Sie sind aber mit zunehmender Reduktion dieser Medikamente rückläufig und werden im Langzeitverlauf wesentlich seltener beobachtet. Bei Persistenz der Beschwerden kann ein Wechsel von Tacrolimus auf Cyclosporin A erfolgreich sein.



Weitere insbesondere früh-postoperativ häufig zu beobachtende Komplikationen sind eine arterielle Hypertonie und ein Diabetes mellitus. Allerdings war daran ein nicht unerheblicher Anteil der Patienten schon nach der Ersttransplantation erkrankt. Zudem führt die vor der Retransplantation wieder bestehende Leberinsuffizienz häufig zu einer metabolischen Funktionseinschränkung der Leber, die den Kohlenhydratstoffwechsel in Form eines hepatogenen Diabetes betrifft (reduzierte Glucosetoleranz, verminderte Glykogensynthese). Diese Störungen sind jedoch nach der Retransplantation rückläufig. Aus dem postoperativ auftretenden Postaggressionsstoffwechsel resultiert ebenfalls eine Hyperglykämie, so daß viele der Patienten anfänglich mit Insulin therapiert werden mußten. Durch die diabetogene und hypertensionsfördernde Wirkung der Basisimmunsuppression und der Glukokortikoidgabe wird diese Problematik noch verstärkt. Mit dem Ausschleichen der Glukokortikoide verbessern sich im Langzeitverlauf sowohl die Hypertonie als auch der Diabetes, beide sind dann deutlich seltener zu beobachten. Auch die individuelle und spät-postoperativ niedriger dosierte Immunsuppression mit Tacrolimus oder Cyclosporin A wirkt sich hier positiv aus. Trotzdem müssen beide Komplikationen bzw. Nebenwirkungen sorgfältig beobachtet und gegebenenfalls therapiert werden. Andernfalls kommt es sonst in hohem Maß im Langzeitverlauf zum Auftreten besonders kardio- und cerebrovaskulärer Folgeerkrankungen, die einen nicht unerheblichen Einfluß auf das Patientenüberleben nach einer Retransplantation haben.

Auch bei retransplantierten Patienten sind mit zunehmendem Langzeitverlauf Komplikationen wie Osteoporose, Rezidive der Grunderkrankung und De-Novo-Malignome zu berücksichtigen. Durch regelmäßige Osteodensitometrien war bei etwa 11 % der Patienten schon vor der Retransplantation eine Osteoporose diagnostiziert worden. Dies ist wiederum hauptsächlich als Nebenwirkung der immunsuppressiven Therapie anzusehen, da Cyclosporin A und Tacrolimus toxisch auf den Knochenmetabolismus wirken und Kortison unter anderem zu einer negativen Kalziumbilanz führt. Zudem wird die Kalziumresorption im Dünndarm durch die Calcineurininhibitoren vermindert. Mit steigendem Langzeitüberleben kommen dann noch ein höheres Alter und bei Frauen der postmenopausale Hypogonadismus als begünstigende Faktoren hinzu. Das zügige Ausschleichen der Glukokortikoide und eine frühzeitige Therapie mit Kalzium, Vitamin D und Bisphosphonaten zeigen hier einen positiven Effekt. Zudem sollten die Patienten zu regelmäßigem körperlichem Training im Rahmen ihrer Möglichkeiten angehalten werden.

Bei etwa 25 % der Patienten wurde ein Rezidiv der Grunderkrankung festgestellt, wobei dies hauptsächlich in der Gruppe der viralen Erkrankungen auftrat. HBV-Patienten waren hiervon nur in drei Fällen betroffen, was den Erfolg der aktuellen Therapie einer HBV-Erkrankung belegt. Die weitere Erforschung neuer

Therapieoptionen bei Hepatitis C kann in der Zukunft unter Umständen auch hier zu einer Verbesserung der Ergebnisse führen.

Patienten mit einem Tumorrezidiv wurden zwar grundsätzlich nicht retransplantiert. Dennoch fanden sich bei aus anderen Gründen retransplantierten Tumorpatienten im Verlauf nach Retransplantation Tumorrezidive, da die Immunsuppression ein erneutes Tumorwachstum begünstigt (Jonas et al., 1997). Der Einsatz von Sirolimus als Monotherapie bei HCC-Patienten scheint hier aufgrund seiner zusätzlich zur immunsuppressiven auch antiproliferativen Wirkung günstig zu sein (Sehgal, 2003).

Eine Immunsuppression erhöht generell die Anfälligkeit, an Lymphomen oder anderen bösartigen Neubildungen besonders der Haut zu erkranken. Medikamente dieser Gruppe beeinträchtigen nicht nur die Immunregulation gegenüber Karzinomzellen, sondern wirken auch direkt karzinogen. Besonders gefährdet sind laut Jonas Patienten mit einem positiven Crossmatch und einem niedrigen CD4/CD8-Verhältnis (Jonas et al., 1997). Der in der vorliegenden Arbeit ermittelte Prozentsatz von 6,7 % entspricht der von Jonas beschriebenen Gesamtinzidenz für ein De-Novo-Malignom von etwa 7 % nach einer Lebertransplantation. Hier sind regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen zur Früherkennung wichtig, um die Therapieaussichten zu verbessern.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die Retransplantation ein erfolgreiches Verfahren zur Therapie bei erneuter terminaler Leberinsuffizienz ist. Das Überleben der retransplantierten Patienten belegt die im internationalen Vergleich sehr guten Ergebnisse des Virchow-Klinikums (90 Tage 89,0 %, ein Jahr 77,9 %, fünf Jahre 66,6 %). Für eine weitere Ergebnisverbesserung sollte die Indikation zur Retransplantation so rechtzeitig gestellt werden, daß die Patienten in einem bestmöglichen Allgemeinzustand einer erneuten Transplantation unterzogen werden, um auch postoperativ einen komplikationsärmeren Verlauf zu erreichen. Hierbei kann die Anwendung des MELD-Scores hilfreich sein.



# Zusammenfassung

Zwischen September 1988 und Dezember 2003 wurden am Virchow-Klinikum der Charité insgesamt 1619 orthotope Lebertransplantationen, davon 157 Retransplantationen, bei 1469 Patienten durchgeführt. Von diesen Patienten benötigten 143 eine und 14 eine weitere Retransplantation. Unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien verblieben 119 Patienten (50 Frauen, 69 Männer), deren Verlauf untersucht wurde. Die Anzahl der Retransplantationen pro 5-Jahres-Intervall stieg von 8,8 auf 11,2 %, was einem Gesamtanteil von 9,7 % innerhalb von 15 Jahren entspricht (steigende Anzahl an Ersttransplantationen, Verbesserung des Langzeitüberlebens mit einer Zunahme von Komplikationen, insbesondere chronischer Rejektionen und Wiederauftreten der Grunderkrankung). Der Anteil der in einem 5-Jahres-Intervall transplantierten Organe, die bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraumes (30.06.2004) retransplantiert wurden, nahm jedoch von 13,8 % auf 8,6 % ab (verbesserte OP- und Konservierungstechniken, Weiterentwicklung der Immunsuppression, Fortschritte im perioperativen Management und in der intensivmedizinischen Nachbetreuung, konsequente Infektionsprophylaxe).

Bei den Grunderkrankungen der 119 in die Arbeit eingeschlossenen Patienten bilden die viralen Erkrankungen, insbesondere HCV-Infektionen, mit 32,7 % die größte Gruppe, gefolgt von cholestatischen und Alkoholkrankungen. Für das Organüberleben nach Retransplantation waren die Grunderkrankungen nicht von statistischer Bedeutung. Auch eine HCV-Infektion war bei der Analyse der vorliegenden Daten kein eigenständiger negativer prognostischer Faktor. Zwar wurden etwa 50 % dieser Patienten aufgrund eines Rezidives retransplantiert, was unter anderem mit den nach wie vor nicht zufriedenstellenden Therapiemöglichkeiten einer HCV-Infektion erklärt werden kann. Aber sowohl Todeszeitpunkt und -ursache als auch Anzahl und Art der beobachteten Komplikationen waren im Vergleich zu allen anderen Patienten statistisch nicht signifikant. Vielmehr wirken sich die für alle Patienten ermittelten negativen prognostischen Faktoren auch bei dieser Gruppe aus und verschlechtern gegebenenfalls deren Outcome.

Die häufigste Indikation zur Retransplantation war eine INF (26,9 %). Es folg-

ten Rezidive der Grunderkrankung (20,2 %), A. hepatica-Thrombosen (16,8 %), Rejektionen (16,8 %) und ITBL (12,6 %). Innerhalb des Beobachtungszeitraumes läßt sich eine Verschiebung der Häufigkeiten der Indikationen zur Retransplantation feststellen. Einem Rückgang der Rezidive (verbesserte HBV- und HCV-Prophylaxe), Rejektionen (weiterentwickelte Immunsuppression) und ITBL (Einführung der arteriellen Druckperfusion des Spenderorgans) steht ein Anstieg der INF und A. hepatica-Thrombosen gegenüber. Bezogen auf das Organüberleben nach Retransplantation findet sich hier ebenfalls kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Bei der Untersuchung von Faktoren, die das Organüberleben nach Retransplantation beeinflussen könnten, ist der Zustand des Patienten vor der Retransplantation von erheblicher Bedeutung. Hierfür wurde der Beobachtungszeitraum zur Erhebung verschiedenster Parameter in vier Wochen, eine Woche und 24 Stunden vor Retransplantation eingeteilt. So stellten sich bei univariater Untersuchung die Kovariaten präoperative Koma-Episoden und Hb-Wert sowie die Anzahl der intraoperativ transfundierten EK und FFP als statistisch signifikant heraus. In die multivariate Analyse wurden zusätzlich die Variablen Intervall Erst-OLT/Re-OLT, Nierenfunktionsstörung, Kreatinin-Wert und Gallengangsanastomose eingeschlossen. Koma-Episoden, Hb-Wert und transfundierte FFP haben hier zu einem signifikanten Ergebnis geführt und sind Ausdruck eines zunehmenden Lebersversagens. Der Kreatinin-Wert erreichte multivariat nicht ganz das geforderte Signifikanzniveau. Das Ergebnis unterstreicht dennoch die Bedeutung einer präoperativen Nierenfunktionsstörung. Aufgrund der bekannten Nephrotoxizität der Immunsuppressiva (besonders CyA und FK) sollte bei frühzeitiger Entscheidung zur Retransplantation eine möglichst niedrige Basisimmunsuppression bzw. der Wechsel zu den nicht nephrotoxischen Medikamenten MMF oder Sirolimus erwogen werden. Insgesamt führen die Ergebnisse zu der Forderung, die Indikation zur Retransplantation rechtzeitig zu stellen, um die Patienten in einem bestmöglichen Allgemeinzustand einer erneuten Transplantation zu unterziehen. Auch bei den intraoperativen Daten ist das signifikante Ergebnis der transfundierten FFP ein Hinweis auf die Schwere der Lebererkrankung mit verminderter Bildung von Gerinnungsfaktoren. Die nach Erst-OLT durch Verwachsungen und teilweise wieder aufgetretene Kollateralkreisläufe schwierigere Retransplantation erfordert eine möglichst atraumatische Operationstechnik und eine besonders sorgfältige intraoperative Blutstillung. Hinsichtlich der Qualität des Spenderorgans waren alle in dieser Studie getesteten Faktoren statistisch nicht signifikant.

Die Beurteilung der vier in dieser Arbeit untersuchten prognostischen Modelle (Child, MELD, Rosen- und Markmann-Score) zeigte auf, daß mit dem MELD die Schwere der Lebererkrankung gut eingeschätzt werden kann, da er mittels objektiver Parameter errechnet wird. Bei der Analyse der Kaplan-Meier-Kurven ergab

zwar der Wilcoxon-Test für die in geeigneter Weise gruppierten MELD-, Rosen- und Markmann-Scores jeweils ein hoch signifikantes Ergebnis (MELD:  $p = 0,004$ , Rosen:  $p = 0,008$ , Markmann:  $p = 0,017$ ). Log-Rank-Test und Kurvenverlauf des Rosen-Scores belegen jedoch im Gegensatz zum MELD- und Markmann-Score, daß dieses Modell wie der Child-Score zumindest für die hier untersuchten Patienten nicht aussagekräftig ist. Hinsichtlich der Diskrimination hat die statistische Analyse gezeigt, daß der MELD, bezogen auf ein Organversagen nach 30 Tagen, am ehesten geeignet ist, Hoch- und Niedrig-Risiko-Patienten zu differenzieren. Da die meisten Komplikationen und auch Todesfälle in der früh-postoperativen Phase beobachtet wurden, kann der MELD-Score hier einer Verbesserung der Ergebnisse dienen. Eine Schlußfolgerung aus den Ergebnissen dieser Arbeit ist die frühzeitige Entscheidung zur Retransplantation, bevor ein kritischer Wert erreicht wird, der in der vorliegenden Untersuchung bei 36 Punkten ermittelt wurde. In Bezug auf die Kalibrierung ergab zwar die statistische Analyse aller vier Modelle keine signifikanten Unterschiede zwischen erwartetem und beobachtetem Überleben. Bei der Betrachtung der entsprechenden Kurven fällt jedoch auf, daß für diese Untersuchungsgruppe der Child- und insbesondere der Rosen-Score keine geeigneten Prognosemodelle darstellen. Demgegenüber verlaufen beim MELD- und Markmann-Score besonders die Kurven in der Patientengruppe mit niedrigem Risiko nahe beieinander, so daß hier prognostische Aussagen möglich sind. Für eine ausführliche Beurteilung der Modelle sind jedoch noch prospektive Untersuchungen, größere Studiengruppen und evtl. Multicenter-Studien notwendig.

Das Sterberisiko nach einer Retransplantation war in den ersten drei Monaten am größten und sank nach dem ersten postoperativen Jahr deutlich ab. Die erhöhte Mortalität läßt sich durch die in dieser Phase am häufigsten auftretenden Komplikationen erklären. Hier sind an erster Stelle meist bakterielle Infektionen zu nennen, wobei eine früh-postoperativ auftretende Sepsis auch als Haupttodesursache ermittelt werden konnte. Möglichst elektiv durchgeführte Retransplantationen, eine evtl. schon präoperativ begonnene Antibiotika-Prophylaxe, eine individuell angepasste Immunsuppression sowie das Konzept der selektiven Darmdekontamination und der früh-postoperativen enteralen Ernährung können zur Vermeidung von Infektionen beitragen.

Bei den nach einer Retransplantation notwendigen chirurgischen Eingriffen handelte es sich in der Regel um Revisionen aufgrund von Blutungen. Gerade bei Retransplantationen ist deshalb eine möglichst atraumatische Operationstechnik sowie eine sehr sorgfältige intraoperative Blutstillung notwendig. Eine engmaschige Laborkontrolle mit rechtzeitiger Substitution der fehlenden Gerinnungsfaktoren kann ebenfalls das Risiko für das Auftreten von Nachblutungen senken. Gallenwegskomplikationen konnten hingegen überwiegend endoskopisch behandelt werden, wobei es sich in der Mehrzahl der Fälle um Gallengangs- oder Papillenstenosen handelte.

Eine häufig in der Frühphase nach Retransplantation auftretende Rejektion konnte bei der überwiegenden Anzahl von Patienten erfolgreich durch die Stoßtherapie mit Steroiden behandelt werden. Um sekundäre Komplikationen wie z. B. Infektionen zu vermeiden, sollte die immunsuppressive Therapie mit Hilfe der immunologischen Diagnostik individuell angepaßt werden. Weder für die präoperative noch für die postoperative Immunsuppression ließ sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Cyclosporin A und Tacrolimus feststellen.

Zu den weiteren, häufig in der Frühphase nach der Retransplantation auftretenden Komplikationen zählten Pleuraergüsse, Ateminsuffizienzen, Nierenfunktionsstörungen, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und neurologische Symptome. Auswirkungen der ersten Transplantation, der präoperativ häufig schlechte Zustand der Patienten sowie Nebenwirkungen der Immunsuppression waren in der Regel die Ursache dieser Komplikationen, die sich unter der entsprechenden Therapie jedoch meist als reversibel erwiesen. Mit zunehmendem Langzeitverlauf waren Rezidive, De-Novo-Malignome und Osteoporose zu berücksichtigen. Regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen und eine rechtzeitige Therapie zeigen hier einen positiven Effekt.

Abschließend läßt sich feststellen, daß die Retransplantation ein erfolgreiches Verfahren zur Therapie bei erneuter terminaler Leberinsuffizienz ist. Das Organüberleben nach einer Retransplantation belegt die im internationalen Vergleich sehr guten Ergebnisse dieser Klinik (90 Tage 89,0 %, ein Jahr 77,9 %, fünf Jahre 66,6 %), ist aber, gemessen am Verlauf nach Erst-OLT, signifikant schlechter. Für eine weitere Ergebnisverbesserung sollte die Indikation zur Retransplantation rechtzeitig gestellt werden, so daß die Patienten in einem bestmöglichen Allgemeinzustand einer erneuten Transplantation unterzogen werden. Hier kann die Anwendung des MELD-Scores hilfreich sein. In der Frühphase nach Retransplantation waren in der Regel Auswirkungen der ersten Transplantation und der präoperativ häufig schlechte Zustand der Patienten Ursache der dann beobachteten Komplikationen. Auch hier kann die frühzeitige Entscheidung zu einer möglichst elektiv durchgeführten Retransplantation zu einer Ergebnisverbesserung führen. Im Langzeitverlauf sind regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen und eine rechtzeitige Therapie der auftretenden Komplikationen von entscheidender Bedeutung. Ob sowohl früh- als auch spät-postoperativ auftretende Komplikationen bei retransplantierten Patienten häufiger oder in anderer Form als bei ersttransplantierten Patienten auftreten, muß in weiteren Studien geklärt werden.

# Literaturverzeichnis

Adam, R, McMaster, P, O'Grady, J G, Castaing, D, Klempnauer, J L, Jamieson, N, Neuhaus, P, Lerut, J, Salizzon, I M, Pollard, S, Muhlbacher, F, Rogiers, X, Valdecasas, J C G, Berenguer, J, Jaeck, D und Gonzalez, E M: Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. In: *Liver Transpl*, Band 9(12):S. 1231–43, 2003.

Altman, Douglas G und Royston, P: What do we mean by validating a prognostic model? In: *Stat Med*, Band 19(4):S. 453–73, 2000.

Anthuber, M, Pratschke, E, Jauch, K W, Zuelke, C, Groh, J, Welte, M und Forst, H: Liver retransplantation–indications, frequency, results. In: *Transplant Proc*, Band 24(5):S. 1965–6, 1992.

Azoulay, Daniel, Linhares, Marcello M, Huguet, Emmanuel, Delvart, Valérie, Castaing, Denis, Adam, René, Ichai, Philippe, Saliba, Faouzi, Lemoine, Antoinette, Samuel, Didier und Bismuth, Henri: Decision for retransplantation of the liver: an experience- and cost-based analysis. In: *Ann Surg*, Band 236(6):S. 713–21; discussion 721, 2002.

Bechstein, Wolf Otto und Neuhaus, Peter: Bleeding problems in liver surgery and liver transplantation. In: *Chirurg*, Band 71(4):S. 363–368, 2000.

Bechstein, Wolf Otto, Riess, H, Neuhaus, Peter, Himmelreich, G, Steffen, R, Slama, KJ, Rossaint, R und Blumhardt, G: The effect of aprotinin on blood product requirements during orthotopic liver transplantation. In: *Clin Transplant*, Band 5:S. 422–426, 1990.

Bechstein, Wolf Otto, Wiens, Matthias, Raakow, Roland, Blumhardt, G und Neuhaus, Peter: Spezielle unterstützende Therapie (Ernährung, Infektionsbekämpfung, Intensivtherapie) in der Transplantationstherapie. In: *Zentralbl Chir*, Band 118:S. 477–481, 1993.



- Berenguer, Marina, Prieto, Martín, Palau, Antonio, Rayón, José M, Carrasco, Domingo, San Juan, Fernando, López-Labrador, F-Xavier, Moreno, Rosalba, Mir, José und Berenguer, Joaquín: Severe recurrent hepatitis C after liver retransplantation for hepatitis C virus-related graft cirrhosis. In: *Liver Transpl*, Band 9(3):S. 228–35, 2003. URL <http://dx.doi.org/10.1053/jlts.2003.50029>.
- Biggins, Scott W, Beldecos, Athena, Rabkin, John M und Rosen, Hugo R: Retransplantation for hepatic allograft failure: prognostic modeling and ethical considerations. In: *Liver Transpl*, Band 8(4):S. 313–22, 2002. URL <http://dx.doi.org/10.1053/jlts.2002.31746>.
- Biggins, Scott W und Terrault, Norah A: Should HCV-related cirrhosis be a contraindication for retransplantation? In: *Liver Transpl*, Band 9(3):S. 236–8, 2003. URL <http://dx.doi.org/10.1053/jlts.2003.50048>.
- Bilbao, I, Figueras, J, Grande, L, Clèries, M, Jaurrieta, E, Visa, J und Margarit, C: Risk factors for death following liver retransplantation. In: *Transplant Proc*, Band 35(5):S. 1871–3, 2003.
- Bismuth, H, Morino, M, Castaing, D, Gillon, M C, Descorps-Declere, A, Saliba, F und Samuel, D: Emergency orthotopic liver transplantation in two patients using one donor liver. In: *Br J Surg*, Band 76:S. 722–724, 1989.
- Blumhardt, G, Lemmens, P, Topalidis, T, Meissler, M, Baer, P, Steffen, R, Schön, M, Müller, C und Neuhaus, P: Increased flow rate of preservation solution in the hepatic artery during organ preservation can improve postischemic liver function. In: *Transplant Proc*, Band 25(4):S. 2540–2, 1993.
- Borchert, Dietmar, Glanemann, Matthias, Mogl, Martina, Langrehr, Jan M und Neuhaus, Peter: Older liver graft transplantation, cholestasis and synthetic graft function. In: *Transpl Int*, Band 18(6):S. 709–15, 2005. doi:10.1111/j.1432-2277.2005.00128.x. URL <http://dx.doi.org/10.1111/j.1432-2277.2005.00128.x>.
- Broelsch, C E, Emond, J C, Whittington, P F, Thistlethwaite, J R, Baker, A L und Lichtor, JL.: Application of reduced-size liver transplants as split grafts, auxiliary orthotopic grafts, and living related segmental transplants. In: *Ann Surg*, Band 212:S. 368–377, 1990.
- Brokelman, W, Stel, A L und Ploeg, R J: Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation in the University of Wisconsin solution era. In: *Transplant Proc*, Band 31(5):S. 2087–90, 1999.

- Calne, R Y, Rolles, K, Thiru, S, McMaster, P, Craddock, G N, Aziz, S, White, D J G, Evans, D B, Dunn, D C, Henderson, R G und Lewis, P: Cyclosporine A initially as the only immuno-suppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases and 2 livers. In: *Lancet*, Band 2:S. 1033–1036, 1979.
- Calne, R Y und Williams, R: Liver transplantation in man. I. Observation on technique and organization in five cases. In: *Br Med J*, Band 4:S. 535–540, 1968.
- Carrel, A: La technique operatoire des anatomes vasculaires et la transplantation des visceres. In: *Lyon Med*, Band 98:S. 859–864, 1902.
- Clark, T G, Bradburn, M J, Love, S B und Altman, D G: Survival analysis part I: basic concepts and first analyses. In: *Br J Cancer*, Band 89(2):S. 232–8, 2003. doi:10.1038/sj.bjc.6601118. URL <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6601118>.
- Cofer, J B, Klintmalm, G B, Howard, T K, Morris, C V, Husberg, B S, Goldstein, R M und Gonwa, T A: A comparison of UW with Eurocollins preservation solution in liver transplantation. In: *Transplantation*, Band 49:S. 1088–1093, 1990.
- Condron, Steven L, Heneghan, Michael A, Patel, Keyur, Dev, Anouk, McHutchison, John G und Muir, Andrew J: Effect of donor age on survival of liver transplant recipients with hepatitis C virus infection. In: *Transplantation*, Band 80(1):S. 145–8, 2005.
- Cosimi, A B, Cho, S I, Delmonico, F L, Kaplan, M M, Rohrer, R J und Jenkins, R L: A randomized clinical trial comparing OKT3 and steroids for treatment of hepatic allograft rejection. In: *Transplantation*, Band 43(1):S. 91–95, 1987.
- Crippin, J, Foster, B, Carlen, S, Borcich, A und Bodenheimer, H: Retransplantation in hepatitis B—a multicenter experience. In: *Transplantation*, Band 57(6):S. 823–6, 1994.
- DeCarlis, L, Slim, A O, Giacomoni, A, DiBenedetto, F, Pirotta, V, Lauterio, A, Sammartino, C, Rondinara, G F und Forti, D: Liver retransplantation: indications and results over a 15-year experience. In: *Transplant Proc*, Band 33(1-2):S. 1411–3, 2001.
- Desai, Niraj M, Mange, Kevin C, Crawford, Michael D, Abt, Peter L, Frank, Adam M, Markmann, Joseph W, Velidedeoglu, Ergun, Chapman, William C

- und Markmann, James F: Predicting outcome after liver transplantation: utility of the model for end-stage liver disease and a newly derived discrimination function. In: *Transplantation*, Band 77(1):S. 99–106, 2004. doi: 10.1097/01.TP.0000101009.91516.FC. URL <http://dx.doi.org/10.1097/01.TP.0000101009.91516.FC>.
- Doyle, H R, Morelli, F, McMichael, J, Doria, C, Aldrighetti, L, Starzl, T E und Marino, I R: Hepatic Retransplantation—an analysis of risk factors associated with outcome. In: *Transplantation*, Band 61(10):S. 1499–505, 1996.
- Emre, S, Sebastian, A, Chodoff, L, Boccagni, P, Meyers, B, Sheiner, P A, Mor, E, Guy, S R, Atillasoy, E, Schwartz, M E und Miller, C M: Selective decontamination of the digestive tract helps prevent bacterial infections in the early postoperative period after liver transplant. In: *Mt Sinai J Med*, Band 66(5-6):S. 310–313, 1999.
- European FK506 Multicentre Liver Study Group: Randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in prevention of liver allograft rejection. In: *Lancet*, Band 344:S. 423–427, 1994.
- Facciuto, M, Heidt, D, Guarrera, J, Bodian, C A, Miller, C M, Emre, S, Guy, S R, Fishbein, T M, Schwartz, M E und Sheiner, P A: Retransplantation for late liver graft failure: predictors of mortality. In: *Liver Transpl*, Band 6(2):S. 174–9, 2000. URL <http://dx.doi.org/10.1002/lt.500060222>.
- Florman, Sander, Schiano, Thomas, Kim, Leona, Maman, Dan, Levay, Adam, Gondolesi, Gabriel, Fishbein, Thomas, Emre, Sukru, Schwartz, Myron, Miller, Charles und Sheiner, Patricia: The incidence and significance of late acute cellular rejection (>1000 days) after liver transplantation. In: *Clin Transplant*, Band 18(2):S. 152–5, 2004. doi:10.1046/j.1399-0012.2003.00139.x. URL <http://dx.doi.org/10.1046/j.1399-0012.2003.00139.x>.
- Ghobrial, R M: Retransplantation for recurrent hepatitis C. In: *Liver Transpl*, Band 8(10 Suppl 1):S. S38–43, 2002. URL <http://dx.doi.org/10.1053/jlts.2002.35861>.
- Ghobrial, R M: Retransplantation for recurrent hepatitis C in the model for end-stage liver disease era: how should we or shouldn't we? In: *Liver Transpl*, Band 9(10):S. 1025–7, 2003. URL <http://dx.doi.org/10.1053/jlts.2003.50215>.
- Goto, T, Kino, T, Hatanaka, H, Nishiyama, M, Okuhara, M, Kohsaka, M, Aoki, H und Imanaka, H: Discovery of FK506, a novel immunosuppressant isolated from *Streptomyces tsukubaensis*. In: *Transplant Proc*, Band 19:S. 4–8, 1987.

- Graziadei, I W, Wiesner, R H, Marotta, P J, Porayko, M K, Hay, J E, Charlton, M R, Poterucha, J J, Rosen, C B, Gores, G J, LaRusso, N F und Krom, R A: Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. In: *Hepatology*, Band 30(5):S. 1121–7, 1999. doi: 10.1002/hep.510300501. URL <http://dx.doi.org/10.1002/hep.510300501>.
- Griffith, B P, Shaw jr., B W, Hardesty, R L, Iwatsuki, S, Bahnson, H A T und Starzl, T E: Veno-venous bypass without systemic anticoagulation for transplantation of the human liver. In: *Surg Gynecol Obstet*, Band 160:S. 272–272, 1985.
- Gütgemann, A, Schriefers, K H, Eßer, G, Lie, T S, Paquet, K J und Käufer, C: Erfahrungsbericht über eine homologe Lebertransplantation. In: *Dtsch Med Wochenschr*, Band 94:S. 1713–1717, 1969.
- Ishitani, M, McGory, R, Dickson, R, Caldwell, S, Bickston, S, McCullough, C, Pruett, T, Terrault, N, Roberts, J, Ascher, N, Wright, T und Lake, J: Retransplantation of patients with severe posttransplant hepatitis B in the first allograft. In: *Transplantation*, Band 64(3):S. 410–4, 1997.
- Jonas, S, Rayes, N, Neumann, U P, Neuhaus, R, Bechstein, W O, Guckelberger, O, Tullius, S G, Serke, S und Neuhaus, P: De novo malignancies after liver transplantation using Tacrolimus-based protocols or Cyclosporine-based quadruple immunosuppression with an interleukin-2 receptor antibody or antithymocyte globulin. In: *American Cancer Society*, Band 80, number 6:S. 1141–1150, 1997.
- Kashyap, R, Jain, A, Reyes, J, Demetris, A J, Elmagd, K A, Dodson, S F, Marsh, W, Madariaga, V, Mazariegos, G, Geller, D, Bonham, C A, Cacciarelli, T, Fontes, P, Starzl, T E und Fung, J J: Causes of retransplantation after primary liver transplantation in 4000 consecutive patients: 2 to 19 years follow-up. In: *Transplant Proc*, Band 33(1-2):S. 1486–7, 2001.
- Kino, T, Hatanaka, H, Miyata, S, Inamura, N, Nishiyama, M, Yajima, T, Goto, T, Okuhara, M, Kohsaka, M und Aoki, H: FK506, a novel immunosuppressant isolated from *Streptomyces tsukubaensis*. II. Immunosuppressive effect of FK506 in vitro. In: *J Antibiot Tokyo*, Band 40:S. 1256–1265, 1987.
- Krom, R A F: Liver transplantation at the Mayo Clinic. In: *Mayo Clin Proc*, Band 61:S. 278–282, 1986.
- Kumar, N, Wall, W J, Grant, D R, Bloch, M, Ghent, C N, Adams, P C und Marotta, P: Liver retransplantation. In: *Transplant Proc*, Band 31(1-2):S. 541–2, 1999.

- Lamarre, Daniel, Anderson, Paul C, Bailey, Murray, Beaulieu, Pierre, Bolger, Gordon, Bonneau, Pierre, Bös, Michael, Cameron, Dale R, Cartier, Mireille, Cordingley, Michael G, Faucher, Anne-Marie, Goudreau, Nathalie, Kawai, Stephen H, Kukolj, George, Lagacé, Lisette, LaPlante, Steven R, Narjes, Hans, Poupart, Marc-André, Rancourt, Jean, Sentjens, Roel E, St George, Roger, Simoneau, Bruno, Steinmann, Gerhard, Thibeault, Diane, Tsantrizos, Youla S, Weldon, Steven M, Yong, Chan-Loi und Llinàs-Brunet, Montse: An NS3 protease inhibitor with antiviral effects in humans infected with hepatitis C virus. In: *Nature*, Band 426(6963):S. 186–9, 2003. URL <http://dx.doi.org/10.1038/nature02099>.
- Lemmens, H P, Tsiblakis, N, Langrehr, J M, Blumhardt, G, Lohmann, R, Keck, H und Neuhaus, P: Comparison of perioperative morbidity following primary liver transplantation and liver retransplantation. In: *Transplant Proc*, Band 25(2):S. 1923–4, 1993.
- Lerut, J P, Laterre, P F, Roggen, F, Mauel, E, Gheerardyn, R, Ciccarelli, O, Donataggio, M, de Ville de Goyet, J, Reding, R, Goffette, P, Geubel, A und Otte, J B: Adult hepatic retransplantation. UCL experience. In: *Acta Gastroenterol Belg*, Band 62(3):S. 261–6, 1999.
- Lin, C, Lin, K, Luong, Y P, Rao, B G, Wei, Y Y, Brennan, D L, Fulghum, J R, Hsiao, H M, Ma, S, Maxwell, J P, Cottrell, K M, Perni, R B, Gates, C A und Kwong, A D: In vitro resistance studies of hepatitis C virus serine protease inhibitors, VX-950 and BILN 2061: Structural analysis indicates different resistance mechanisms. In: *J Biol Chem*, 2004. URL <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M313020200>.
- Markmann, J F, Gornbein, J, Markowitz, J S, Levy, M F, Klintmalm, G B, Yersiz, H, Morrissey, M, Drazan, K, Farmer, D G, Ghobrial, R M, Goss, J, Seu, P, Martin, P, Goldstein, L I und Busuttil, R W: A simple model to estimate survival after retransplantation of the liver. In: *Transplantation*, Band 67(3):S. 422–30, 1999.
- McCashland, Timothy M: Retransplantation for recurrent hepatitis C: positive aspects. In: *Liver Transpl*, Band 9(11):S. S67–72, 2003. URL <http://dx.doi.org/10.1053/jlts.2003.50249>.
- Meneu-Diaz, J C, Moreno, Gonzalez E, Moreno, Elola-Olaso A, Lopez, E Vicente, Vazquez, J Nuño, Jimenez, C, Turrion, V, Loinaz, C, Gomez, R und Abadelo, M: Liver recipients undergoing hepatic transplantation and subsequent retransplantation: a comparison between clinical characteristics. In: *Hepatology*, Band 50(54):S. 2143–8, 2003.

- Meneu-Diaz, J C, Moreno, Gonzalez E, Vicente, E, Nuño, J, Quijano, Y, Pinto, I Gonzalez, Turrion, V und Ardaiz, J: Does hepatic retransplantation entail an increase in the number of early reoperations? A decade of experience. In: *Transplant Proc*, Band 34(1):S. 303, 2002.
- Merrill, J P, Murray, J E, Harrison, J H und Guild, W R: Successful homo transplantation of the kidney between identical twins. In: *JAMA*, Band 160(277-288), 1956.
- Moench, C, Moench, K, Lohse, A W, Thies, J C und Otto, G: Arterial back table pressure perfusion prevents ischemic biliary lesions after orthotopic liver transplantation. In: *Chirurg*, Band 74(6):S. 570–4, 2003. URL <http://dx.doi.org/10.1007/s00104-003-0628-4>.
- Neuhaus, P, Neuhaus, R und Pichlmayr, R: An alternative technique of biliary reconstruction after liver transplantation. In: *Res Exp Med Berl*, Band 180:S. 239–245, 1982.
- Neumann, U P, Berg, T, Bahra, M, Seehofer, D, Langrehr, J M, Neuhaus, R, Radke, C und Neuhaus, P: Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. In: *Journal of Hepatology*, Band 41:S. 830–836, 2004. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2004.06.029>.
- Pelletier, Shawn J, Schaubel, Douglas E, Punch, Jeffrey D, Wolfe, Robert A, Port, Friedrich K und Merion, Robert M: Hepatitis C is a risk factor for death after liver retransplantation. In: *Liver Transpl*, Band 11(4):S. 434–40, 2005. doi: 10.1002/lt.20342. URL <http://dx.doi.org/10.1002/lt.20342>.
- Pichlmayr, R und Berner, W: Transplantation von Geweben und Organen. Idee und Praxis im Laufe der Zeit. In: *Münch Med Wochenschr*, Band 123:S. 644–648, 1981.
- Pokorny, H, Langer, F, Herkner, H, Schernberger, R, Plöchl, W, Soliman, T, Steininger, R und Muehlbacher, F: Influence of cumulative number of marginal donor criteria on primary organ dysfunction in liver recipients. In: *Clin Transplant*, Band 19(4):S. 532–6, 2005. doi:10.1111/j.1399-0012.2005.00384.x. URL <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0012.2005.00384.x>.
- Postma, Renske, Haagsma, Elizabeth B, Peeters, P M J G, van den Berg, Aad P und Slooff, MJH: Retransplantation of the liver in adults: outcome and predictive factors for survival. In: *Transpl Int*, Band 17(5):S. 234–40, 2004. doi:10.1007/s00147-004-0708-5. URL <http://dx.doi.org/10.1007/s00147-004-0708-5>.

- Powelson, JA, Cosimi, A B, Lewis, W D, Rohrer, R J, Freeman, R B, Vacanti, J P, Jonas, M, Lorber, M I, Marks, W H und Bradley, J: Hepatic retransplantation in New England—a regional experience and survival model. In: *Transplantation*, Band 55(4):S. 802–6, 1993.
- R Development Core Team: *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2003. ISBN 3-900051-00-3, URL <http://www.R-project.org>.
- Ravaioli, M, Grazi, G L, Ercolani, G, Cescon, M, Varotti, G, Del Gaudio, M, Vetrone, G, Lauro, A, Ballardini, G und Pinna, A D: Efficacy of MELD score in predicting survival after liver retransplantation. In: *Transplant Proc*, Band 36(9):S. 2748–9, 2004. doi:10.1016/j.transproceed.2004.09.051. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2004.09.051>.
- Rayes, Nada, Seehofer, Daniel, Hansen, Sonja, Boucsein, Kathrin, Müller, Andrea Raffaella, Serke, Stefan, Bengmark, Stig und Neuhaus, Peter: Early enteral supply of lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients. In: *Transplantation*, Band 74(1):S. 123–7, 2002.
- Roayaie, Sasan, Schiano, Thomas D, Thung, Swan N, Emre, Sukru H, Fishbein, Thomas M, Miller, Charles M und Schwartz, Myron E: Results of retransplantation for recurrent hepatitis C. In: *Hepatology*, Band 38(6):S. 1428–36, 2003. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.hep.2003.09.010>.
- Rosen, H R: Retransplantation for hepatitis C: implications of different policies. In: *Liver Transpl*, Band 6(6 Suppl 2):S. S41–6, 2000. URL <http://dx.doi.org/10.1053/jlts.2000.18689>.
- Rosen, H R, Madden, J P und Martin, P: A model to predict survival following liver retransplantation. In: *Hepatology*, Band 29(2):S. 365–70, 1999. URL <http://dx.doi.org/10.1002/hep.510290221>.
- Rosen, H R und Martin, P: Hepatitis C infection in patients undergoing liver retransplantation. In: *Transplantation*, Band 66(12):S. 1612–6, 1998.
- Rosen, Hugo R, Prieto, Martin, Casanovas-Taltavull, Teresa, Cuervas-Mons, Valentin, Guckelberger, Olaf, Muiesan, Paolo, Strong, Russell W, Bechstein, Wolf O, O'grady, John, Zaman, Atif, Chan, Benjamin, Berenguer, Joaquin, Williams, Roger, Heaton, Nigel und Neuhaus, Peter: Validation and refinement of survival models for liver retransplantation. In: *Hepatology*, Band 38(2):S. 460–9, 2003. URL <http://dx.doi.org/10.1053/jhep.2003.50328>.

- Rossaint, R, Slama, K, Jäger, M, Konrad, M, Pappert, D, Bechstein, W O, Blumhardt, G, Neuhaus, P und Falke, K J: Fluid restriction and early extubation for successful liver transplantation. In: *Transplant Proc*, Band 22:S. 1533–1534, 1990.
- Sánchez-Bueno, F, Acosta, F, Ramirez, P, Robles, R, Rodriguez, J M, Munitiz, V, Rios, A und Parrilla, P: Incidence and survival rate of hepatic retransplantation in a series of 300 orthotopic liver transplants. In: *Transplant Proc*, Band 32(8):S. 2671–2, 2000.
- Seehofer, Daniel, Rayes, Nada, Neumann, Ulf P, Meisel, Helga, Oettle, Helmut, Nüssler, Natascha C, Jonas, Sven, Langrehr, Jan M und Neuhaus, Peter: Changing impact of cytomegalovirus in liver transplantation – a single centre experience of more than 1000 transplantations without ganciclovir prophylaxis. In: *Transpl Int*, Band 18(8):S. 941–8, 2005. doi:10.1111/j.1432-2277.2005.00162.x. URL <http://dx.doi.org/10.1111/j.1432-2277.2005.00162.x>.
- Sehgal, S N: Sirolimus: Its discovery, biological properties, and mechanism of action. In: *Transplantation Proceedings*, Band 35(Suppl 3A):S. 7S–14S, 2003.
- Starzl, T E, Iwatsuki, S, van Thiel, DH, Gartner, JC, Zitelli, BJ, Malatack, J, Schade, RR, Shaw, BW, Hakala, TR, Rosenthal, T und Porter, KA: Evolution of liver transplantation. In: *Hepatology*, Band 2:S. 614–636, 1982.
- Starzl, T E, Marchioro, T L, Von Kaulla, K N, Hermann, G, Brittain, R S und Waddell, W R: Homotransplantation of the liver in humans. In: *Surg Gynecol Obstet*, Band 117:S. 559–576, 1963.
- Takaya, S, Bronsther, O, Todo, S, Abu-Elmagd, K, Jain, A, Alessiani, M, Madariaga, J, Marino, I R, Selby, R und Fung, J J: Retransplantation of liver: a comparison of FK 506- and cyclosporine-treated patients. In: *Transplant Proc*, Band 23(6):S. 3026–8, 1991.
- The US Multicenter FK506 Liver Study Group: A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. In: *N Engl J Med*, Band 331:S. 1110–1117, 1994.
- Wall, William J und Khakhar, Anand: Retransplantation for recurrent hepatitis C: the argument against. In: *Liver Transpl*, Band 9(11):S. S73–8, 2003. URL <http://dx.doi.org/10.1053/jlts.2003.50258>.
- Watt, Kymberly D S, Lyden, Elizabeth R und McCashland, Timothy M: Poor survival after liver retransplantation: is hepatitis C to blame? In: *Liver Transpl*,



Band 9(10):S. 1019–24, 2003. URL <http://dx.doi.org/10.1053/jlts.2003.50206>.

Wiesner, R H, Hermans, P und Rakela, J: Selective bowel decontamination to decrease gram-negative aerobic bacterial and *Candida* colonization and prevent infection after orthotopic liver transplantation. In: *Transplantation*, Band 45:S. 570–574, 1988.

Wiesner, R H, McDiarmid, S V, Kamath, P S, Edwards, E B, Malinchoc, M, Kremers, W K, Krom, R A F und Kim, W R: MELD and PELD: Application of Survival Models to Liver Allocation. In: *Liver Transplantation*, Band 7(7):S. 567–580, 2001. URL <http://dx.doi.org/10.1053/jlts.2001.25879>.

Wong, T, Devlin, J, Rolando, N, Heaton, N und Williams, R: Clinical characteristics affecting the outcome of liver retransplantation. In: *Transplantation*, Band 64(6):S. 878–82, 1997.

Yao, Francis Y, Saab, Sammy, Bass, Nathan M, Hirose, Ryutaro, Ly, David, Terrault, Norah, Lazar, Ann A, Bacchetti, Peter, Ascher, Nancy L und Roberts, John P: Prediction of survival after liver retransplantation for late graft failure based on preoperative prognostic scores. In: *Hepatology*, Band 39(1):S. 230–8, 2004. doi:10.1002/hep.20005. URL <http://dx.doi.org/10.1002/hep.20005>.

Yoo, Hwan Y, Maheshwari, Anurag und Thuluvath, Paul J: Retransplantation of liver: primary graft nonfunction and hepatitis C virus are associated with worse outcome. In: *Liver Transpl*, Band 9(9):S. 897–904, 2003. URL <http://dx.doi.org/10.1053/jlts.2003.50176>.

# Multivariate Analyse

Die folgende Ausgabe des Statistik-Programms zeigt den ersten und den letzten Schritt der Cox-Regression.

## Schritt 1

Call:

```
coxph(formula = s ~ Intervall + Koma + Nierendysfunktion +  
      Haemoglobin + Kreatinin + Transfusionen_EK +  
      Transfusionen_FFP + GG_Anastomose)
```

n=114 (5 observations deleted due to missing)

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p
Intervall	-0.000523	0.999	0.000289	-1.808	0.071
Koma	0.672324	1.959	0.381513	1.762	0.078
Nierendysfunktion	-0.097950	0.907	0.409821	-0.239	0.810
Haemoglobin	-0.244418	0.783	0.111706	-2.188	0.029
Kreatinin	0.175732	1.192	0.143539	1.224	0.220
Transfusionen_EK	0.013192	1.013	0.019806	0.666	0.510
Transfusionen_FFP	0.027743	1.028	0.017356	1.599	0.110
GG_Anastomose	-0.348580	0.706	0.363437	-0.959	0.340

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
Intervall	0.999	1.001	0.999	1.000
Koma	1.959	0.511	0.927	4.137
Nierendysfunktion	0.907	1.103	0.406	2.024
Haemoglobin	0.783	1.277	0.629	0.975
Kreatinin	1.192	0.839	0.900	1.579
Transfusionen_EK	1.013	0.987	0.975	1.053
Transfusionen_FFP	1.028	0.973	0.994	1.064
GG_Anastomose	0.706	1.417	0.346	1.439

Rsquare= 0.196 (max possible= 0.983 )

Likelihood ratio test= 24.9 on 8 df, p=0.0016

Wald test = 24.4 on 8 df, p=0.00194

Score (logrank) test = 26.2 on 8 df, p=0.000964

## Schritt 4

Call:

```
coxph(formula = s ~ Intervall + Koma + Haemoglobin + Kreatinin +  
      Transfusionen_FFP)
```

n=115 (4 observations deleted due to missing)

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p
Intervall	-0.000521	0.999	0.00028	-1.86	0.0630
Koma	0.765602	2.150	0.37448	2.04	0.0410
Haemoglobin	-0.256707	0.774	0.10551	-2.43	0.0150
Kreatinin	0.198096	1.219	0.11128	1.78	0.0750
Transfusionen_FFP	0.035833	1.036	0.01107	3.24	0.0012

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
Intervall	0.999	1.001	0.999	1.000
Koma	2.150	0.465	1.032	4.480
Haemoglobin	0.774	1.293	0.629	0.951
Kreatinin	1.219	0.820	0.980	1.516
Transfusionen_FFP	1.036	0.965	1.014	1.059

Rsquare= 0.191 (max possible= 0.982 )

Likelihood ratio test= 24.4 on 5 df, p=0.000179

Wald test = 24.2 on 5 df, p=0.000195

Score (logrank) test = 26.0 on 5 df, p=8.75e-05

# Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Neuhaus für die freundliche Überlassung des Themas sowie Herrn PD Dr. med. Pfitzmann für die intensive und stets zuverlässige Betreuung bei der Planung, Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit.

Frau Siebert danke ich für die Beratung bei allen Fragen der Statistik, meinem Ehemann Herrn Hippler-Benscheidt für seine Hilfe bei den statistischen Analysen und für seine geduldige Unterstützung bei allen Problemen der Datenverarbeitung.

Weiterhin bedanke ich mich bei Frau OÄ Dr. med. Ziemer für die Bereitstellung der Tabellen zur nachträglichen Berechnung der INR-Werte.

Nicht zuletzt danke ich Frau Skalei, die mir bei der Erfassung und Eingabe der Daten eine große Hilfe war.



# **Selbständigkeitserklärung**

Ich, Birgit Benscheidt, erkläre, daß ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: Klinische Ergebnisse und Erfahrungen nach Leber-Retransplantation an der Charité - CVK selbst verfaßt und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfaßt und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe