

3. Patienten und Methoden

3.1 Studiendesign und Datenverarbeitung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse der Lebertransplantation an der Chirurgischen Klinik des Virchow-Klinikums ausgewertet, die zum Transplantationszeitpunkt mindestens 16 Jahre alt waren, keine Leberlebendspende erhielten und zwischen September 1988 und Dezember 2002 im Virchow-Klinikum transplantiert wurden. Die klinischen Verlaufsergebnisse wurden in Form einer Beobachtungsstudie untersucht, die bis zum 31.12.2003 reichte. Der Beobachtungszeitraum betrug minimal 13 und maximal 185 Monate. Als Beginn der Ergebniserhebung wurde das Ende der Transplantation festgelegt.

Die Erhebungen zur Lebensqualität, die den formalen Erwerbs- und Einkommensstatus, den Gesundheitszustand und die subjektive Lebensqualitätsbeschreibung umfaßten, erfolgten als Querschnittuntersuchung von Dezember 2003 bis April 2004 bei insgesamt 500 Patienten.

Hierzu wurden zunächst alle Patientendaten auf speziellen Erhebungs- und Fragebögen festgehalten (s. Anhang) und danach in ein relationales Datenbanksystem auf der Basis von Microsoft-Access übertragen.

Die Datenauswertung erfolgte dann zunächst deskriptiv. Im Anschluß wurden uni- und multivariate Analysen zur Identifikation determinierender Prognosefaktoren auf untersuchte Zielgrößen durchgeführt (Schemper 1996; Ulm 1997). Für die statistische Auswertung nominal-skaliertes Merkmale wurden der χ^2 -Test, für ordinal-skalierte Daten oder metrische Merkmale mit unsymmetrischen Verteilungen und/oder kleinen Stichprobenumfängen der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben angewandt. Für Mehrfelder-Kreuztabellen erfolgte die Berechnung der p-Werte nach Pearson (Altman 1997). Im Fall von Kontingenztafel-Auswertungen mit entsprechenden Tests fanden bei kleinen und/oder unbalanzierten Stichprobenumfängen oder bei nur spärlich besetzten Kontingenztafeln exakte Tests Verwendung (Mehta 1998). Überlebenskurven wurden nach Kaplan-Meier geschätzt und mit dem Log-Rank-Test univariat auf Unterschiede getestet. Die Beurteilung der Relevanz prognostischer Faktoren erfolgte stets multivariat mit Hilfe der Cox-Regression und durch eine logistische Regression für binäre Zielgrößen. Zum Vergleich der unterschiedlichen Indikationsgruppen zur Lebertransplantation wurden die Patienten nach dem Prinzip der „matched-pairs“ unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Child-Score und gleichem Basisimmunsuppressivum (Cyclosporin A oder Tacrolimus) einander zugeordnet (s. Anhang).

Das Signifikanzniveau wurde für alle Testverfahren mit 5% festgelegt ($p < 0,05$).

Die Durchführung der statistischen Analysen erfolgte mit Hilfe des Programms SPSS, Version 11.0 (Statistical Software, Chicago, USA) sowie S-PLUS.

3.2 Auswahl der Patienten zur Lebertransplantation

3.2.1 Evaluierung des Empfängers

Grundlage für die Indikationsstellung (s.Tab.1) zur Lebertransplantation war ein, in Verbindung mit Vorbefunden zuweisender Institutionen, standardisiertes interdisziplinäres Untersuchungsprogramm (s.Tab.2), das im Rahmen eines mehrtägigen stationären Aufenthaltes durchgeführt wurde und neben der Sicherung der Indikation und des Indikationszeitpunktes sowie einer ausführlichen körperlichen Untersuchung auch laborchemische, mikrobiologische, apparative und konsiliarische Untersuchungen zum Ausschluß von relevanten Nebenerkrankungen bzw. spezifischen Kontraindikationen beinhaltete (s.Tab.3+4).

Durch fakultative Untersuchungen wurden die erhobenen Befunde ggf. noch weiter spezifiziert bzw. für einzelne Indikationsgruppen betreffende Fragestellungen, wie z. B. eine CT- oder MRT-Untersuchung bei Tumorverdacht oder eine ERCP bei Patienten mit PSC oder Gallengangstumoren, noch weiter abgeklärt.

Patienten mit alkoholtoxischer Lebererkrankung mussten sich einer ausführlichen psychosomatischen Erhebung zur Bestimmung der präoperativ geforderten Abstinenzzeit von mindestens 6 Monaten und einer langfristigen Abstinenzprognose unterziehen

Im Fall eines akuten Leberversagens wurde die Evaluierung aufgrund des Zeitmangels auf die Klärung der Ätiologie und des sozialen Patientenumfeldes sowie den Ausschluß kardio-pulmonaler Kontraindikationen beschränkt. Ausgenommen von diesem standardisierten Untersuchungsprogramm waren lediglich Patienten zur Retransplantation. Diese wurden individuell reevaluiert, da in diesen Fällen der Verlauf und Zustand des Patienten nahezu immer gut bekannt war. Den Abschluß der Evaluierung bildete die gemeinsame Entscheidung von Transplantationschirurgen und Hepatologen, unter Einbeziehung des Patienten, ob eine Lebertransplantation unter Abwägung aller relevanten Aspekte die günstigste bzw. erfolgversprechendste Therapieoption ist.

Posthepatitische Zirrhose	Hepatitis B Hepatitis C Autoimmunhepatitis
Alkoholtoxische Zirrhose*	
Lebertumore	Hepatocelluläre Karzinome in Zirrhose Gallengangskarzinome Polyzystische Lebererkrankungen Karzinoide (Metastasen)**
Cholestatische Erkrankungen	Primär biliäre Zirrhose (PBC) Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) Sekundär sklerosierende Cholangitis (SBC) Gallengangsatresie Kongenitale Cholestase Caroli-Syndrom
Akutes Leberversagen	fulminanter Verlauf einer Hepatitis A, B oder C Intoxikationen (Paracetamol, Knollenblätterpilze, Medikamente, etc.) Budd-Chiari Syndrom Morbus Wilson Alkohol, Autoimmun, Trauma unklare Ursachen
Stoffwechselerkrankungen	Morbus Wilson Hämochromatose α_1 -Antitrypsin-Mangel Mukoviszidose, Oxalose, Amyloidose, Porphyrie, pharmakotoxisch
Vaskuläre Erkrankungen	Budd-Chiari Syndrom Morbus Osler
Retransplantationen	Initiale Nicht-Funktion (INF) Chronische Abstoßung Ischemic Type Biliary Lesions (ITBL) Hepatitis B und C-Rezidiv Arteria hepatica-Thrombose

* Alkoholkarenz > 6 Monate, stabiles soziales Umfeld

** Bei Karzinoidmetastase: Ausschluß weiterer Tumorabsiedelungen

Tabelle 1: Indikationen zur Lebertransplantation.

• schwere Infektionen, Pneumonie, Sepsis, Multiorganversagen
• extrahepatische Malignome
• große hepatocelluläre Karzinome ($\varnothing > 5\text{cm}$)
• fortgeschrittene kardio-pulmonale Erkrankungen (z.B. KHK, COPD, Myokardinsuffizienz > NYHA-Stadium II)
• HIV, AIDS
• manifeste Alkoholkrankheit, Polytoxikomanie
• schwere neurologische oder psychiatrische Erkrankungen
• technische Inoperabilität aufgrund ausgedehnter Mesenterial- und portal-venöser Thrombosen (Verschluß der V. portae, V. mes.sup. + V. lienalis)
• Non-Compliance des Patienten
• biologisches Alter > 65 Jahre
• akutes Leberversagen mit fortgeschrittenem Hirnödem

Tabelle 2: Kontraindikationen für eine Lebertransplantation.

• 1 HCC-Knoten < 5 cm oder maximal 3 HCC-Knoten < 3 cm
• Ausschluss einer HCC-Infiltration der Pfortader oder grösserer Pfortaderäste
• Ausschluss einer extrahepatischen HCC-Manifestation
• ggf. neoadjuvante Therapie: Chemoembolisation oder lokal ablativ Verfahren (Radiofrequenz-Thermoablation (=RITA), Laser-induzierte Thermo-Therapie (=LITT)) bei langer Wartezeit auf die Lebertransplantation mit dem Ziel der Progressionshemmung (Cave: ausreichende Leberfunktion erforderlich).
• Indikation zur Lebertransplantation auch im Child A-Stadium prüfen
• Möglichkeit der Leber-Lebendspende evaluieren

Tabelle 3: Lebertransplantation beim hepatozellulären Karzinom (HCC).

<i>Obligate Untersuchungen</i>	<i>Fakultative Untersuchungen</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Sonographie/CT-Abdomen • Röntgen: Thorax, BWS, LWS, OPMG, Knochendichte • Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) • Coeliacographie, indirekte Spleno-Portographie • EKG, Spirometrie • Laboruntersuchungen: Klinische Chemie, Enzyme Leber funktionsparameter, Endokrinologie, Differentialblutbild, Hämostaseologie, Krea-Clearance, Urinchemie, Hepatitis-Serologie/PCR, Tumormarker, infektiolog./immunolog. Screening, Hormonanalytik, HLA-Typisierung • Blutzucker-Tagesprofil • Konsiliarische Untersuchungen: Kardiologie, Neurologie, Hepatologie, HNO, Anästhesie, Zahnmedizin 	<ul style="list-style-type: none"> • ERCP • MRT-Abdomen, CT-Thorax • Echokardiographie, Herzkatheter • Koloskopie • konsiliarische Untersuchungen: Psychosomatik, Urologie, Gynäkologie, Augenheilkunde • ggf. weitere Untersuchungen

Tabelle 4: Evaluierungsuntersuchungen vor Lebertransplantation am Virchow-Klinikum.

3.2.2 Evaluierungsergebnis

Ohne die Kandidaten zur Retransplantation (n=120) wurden rund 1700 Patienten wegen einer chronischen oder akuten Lebererkrankung mit der Frage nach einer möglichen Lebertransplantation in der Chirurgischen Klinik vorgestellt. Als geeignete Kandidaten konnten 1245 Patienten zur Primärtransplantation akzeptiert und bei „EUROTRANSPLANT“ als Organempfänger auf der Warteliste gemeldet werden. Die Ablehnungsrate betrug insgesamt 18%, wobei jeweils ein Drittel bei Patienten mit einem Lebertumor oder alkoholtoxischer Zirrhose vorlag, der vorwiegend auf krankheitsspezifische Gründe zurückzuführen war. So wurde die Ablehnung bei Patienten mit alkoholtoxischer Lebererkrankung nahezu ausschließlich mit typischen Problemen der ursächlichen Suchtkrankheit wie mangelnder Compliance und Krankheitseinsicht sowie unzureichender Abstinenz begründet. Patienten mit Lebertumoren konnten vor allem wegen eines fortgeschrittenen lokalen Tumorwachstums oder bereits eingetretener Metastasierung nicht als Organempfänger akzeptiert werden. Die wesentlich niedrigeren Ablehnungsquoten bei den anderen Indikationsgruppen zwischen 5-9% waren überwiegend durch allgemeine Kontraindikationen, wie kardio-pulmonale Erkrankungen, ein zu hohes Alter oder zu frühe Krankheitsstadien begründet.

Die Indikation zur Retransplantation wurde auf der Grundlage des bekannten klinischen Verlaufs gestellt, eine umschriebene Auswahl, wie bei den anderen Indikationsgruppen, fand deshalb nicht statt.

3.2.3 Anmeldung zur Transplantation und Wartezeit

Nach Abschluß und Wertung aller Evaluierungsuntersuchungen und endgültiger Akzeptanz durch das Transplantationsteam wurden insgesamt 1556 Patienten bei „EUROTRANSPLANT“ als Organempfänger mit der entsprechenden Meldestufe gemeldet. Davon wurden letztendlich 1365 Patienten transplantiert, wobei der überwiegende Anteil der ET-Meldestufe 1 zugeordnet war (s.Tab.5).

20% der Patienten waren während der Wartezeit, überwiegend wegen Infektionen, temporär nicht transplantabel und wurden deshalb auf Meldestufe 3 gelistet.

<i>ET-Meldestufe</i>	<i>Definition, Indikation</i>	<i>Patienten (n = 1365)</i>
0	Höchste Dringlichkeit, akutes Leberversagen oder primäre Nichtfunktion des Transplantats ohne chronischen Vorverlauf	116 (8,5 %)
1	Lebertransplantation jederzeit möglich, bei chronischer Lebererkrankung	1249 (91,5 %)

Tabelle 5: EUROTRANSPLANT-Meldestufen und Anzahl der 1365 transplantierten Patienten.

Bei 12,3% (n=191) der insgesamt 1556 gemeldeten Patienten erfolgte keine Lebertransplantation. 69,6% dieser Patienten (n=133) verstarben während der Wartezeit auf der Liste, 26 warteten dabei mit höchster Dringlichkeit (ET-Stufe 0) auf ein Spenderorgan, weitere fünf Patienten waren für eine

Retransplantation angemeldet (s.Tab.6). Andere Gründe für eine nicht durchgeführte Lebertransplantation waren eine schlechte Patientencompliance im Wartezeitraum mit der Konsequenz einer Abmeldung als Organempfänger, ein inoperabler Tumorprogress zum Zeitpunkt des Organangebotes, meist bei der Laparotomie vor geplanter Transplantation festgestellt, oder eine nachträgliche Ablehnung des Patienten, aber auch Funktionsverbesserungen bei akutem Leber- oder Transplantatversagen.

<i>Gemeldete, aber nicht transplantierte Patienten</i>		<i>Gründe</i>
<i>[n]</i>	<i>[%]</i>	
133	69,6 %	Verstorben während der Wartezeit
22	11,5 %	Inoperabler Tumor bei Organangebot
18	9,4 %	mangelnde Compliance des Patienten
12	6,3 %	Transplantation vom Patienten nachträglich abgelehnt
6	3,2 %	Akutes Leberversagen/Transplantatversagen mit Besserung

Tabelle 6: Gründe für nicht durchgeführte Transplantationen (n=191) bei insgesamt 1556 gemeldeten Patienten.

Die Dauer der Wartezeit variierte zwischen 0 und 818 Tagen und war in hohem Maße von der Blutgruppe des Empfängers und der ET-Meldestufe abhängig (s.Tab.7). Die längste mittlere Wartezeit bestand mit 144 Tagen für Patienten mit der Blutgruppe 0 bei normaler Dringlichkeit (Stufe 1).

<i>Blutgruppe</i>	<i>ET-Meldestufe</i>	<i>Anzahl [n]</i>	<i>Mittlere Wartezeit [Tage ± SE]</i>	<i>Min./Max. Wartezeit [Tage]</i>
0	0	44	3,3 ± 7,9	0/47
0	1	415	144 ± 161	0/770
A	0	54	1,7 ± 1,6	0/9
A	1	590	82 ± 119	0/818
B	0	14	2,1 ± 2,7	0/11
B	1	162	86 ± 103	0/515
AB	0	4	1,8 ± 1,0	1/3
AB	1	82	69 ± 87	1/324

Tabelle 7: Wartezeit der 1365 Patienten auf eine Lebertransplantation am Virchow-Klinikum in Abhängigkeit von der Blutgruppe und dem Wartestatus.

3.3 Charakterisierung der transplantierten Patienten

3.3.1 Indikation zur Lebertransplantation

Zwischen 09/1988 und 12/2002 wurden insgesamt 1365 Lebertransplantationen bei 1245 Patienten durchgeführt (s.Tab.8). Primäre Lebertransplantationen hatten an der Gesamtzahl einen Anteil von 91,2%, die Anzahl der Retransplantationen betrug insgesamt 8,8% (n=120).

<i>Modus</i>	<i>Anzahl [n]</i>	<i>Anteil [%]</i>
Primäre Transplantation	1245	91,2
Erste Retransplantation	109	8,0
Zweite Retransplantation	11	0,8

Tabelle 8: Modus der durchgeführten Lebertransplantationen (n=1365).

Die Indikation zur primären Lebertransplantation lassen sich pathogenetisch in 9 Hauptgruppen unterteilen. In Tabelle 9 wird der endgültige Diagnosestand nach der histologischen Aufarbeitung der Leberexplantate und der serologischen Nachtestung aller vor 1990 als Non-A-Non-B-Zirrhosen bezeichneten Lebererkrankungen wiedergegeben. Größte Einzelgruppe am Gesamtaufkommen durchgeführter Lebertransplantationen waren Zirrhosen viraler Genese mit einem Anteil von 27,0%. Alkoholtoxisch bedingte Zirrhosen lagen in 21,0% der Fälle vor. Lebertumoren hatten einen Anteil von 15,7% am Transplantationsaufkommen und waren zu annähernd drei Viertel hepatozelluläre Karzinome (n=145). Häufigste Ursache der mit den Leberzellkarzinomen nahezu immer assoziierten Leberzirrhose waren 56 Hepatitis C- und 29 Hepatitis B -Virusinfektionen. In 107 Fällen war das hepatozelluläre Karzinom primäre Indikation, die übrigen 38 (26,2%) Leberzellkarzinome fanden sich inzidentell. In 16 Fällen fand sich ein inzidentelles HCC bei HCV-Zirrhose, 10 bei HBV-Zirrhose, 7 bei alkoholtoxischer Leberzirrhose und jeweils 1 Fall bei PSC, PBC, Porphyrie, kryptogener und autoimmuner Zirrhose. Zentrale Gallengangskarzinome bestanden bei 24 Patienten, wovon 5 inzidentell waren (4 Fälle bei PSC; 1 Fall bei alkoholtoxischer Leberzirrhose). Lebermetastasen, ausschließlich bei Karzinomen als langfristig palliative Therapie in Kenntnis der sehr langsamen Wachstumsdynamik dieser Tumoren, waren in 6 Fällen (0,5%) Transplantationsindikation. Ausgeprägte Zystenlebern führten bei 19 Patienten zur Transplantation. Die viertgrößte Gruppe bildeten cholestatische Lebererkrankungen, vor allem in Form der primären biliären Zirrhose (PBC) und der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC). Die Indikationsgruppe der kryptogenen Leberzirrhosen umfaßte einen Anteil von 6,4%, akute Leberversagen führten in 5,6% der Fälle zur Transplantation, wobei kryptogene und durch Hepatitis B-Virusinfektionen bedingte Leberausfälle zwei Drittel aller Fälle ausmachten. Kleinere Indikationsgruppen waren metabolische Lebererkrankungen (3,9%), die ein breites Spektrum von Stoffwechseldefekten umfaßten, wobei 71% der Transplantationsindikation auf den Morbus Wilson und die Hämochromatose entfielen und

vaskuläre Lebererkrankungen (1,9%), die in 19 Fällen das Budd-Chiari-Syndrom und in 5 Fällen Patienten mit ausgeprägter hepatischer Beteiligung (Links-Rechts-Shunts) des Morbus Osler umfaßten.

Indikation	Anzahl [n]	Anteil [%]	
		primäre LTx (n = 1245)	alle LTX (n = 1365)
Virale Zirrhose	336	27,0	24,6
<i>Hepatitis B</i>	157	12,6	11,5
<i>Hepatitis C</i>	165	13,3	12,1
<i>Hepatitis B + C</i>	14	1,1	1,0
Alkoholtoxische Zirrhose	262	21,0	19,2
Tumor	195	15,7	14,3
<i>hepatozelluläres Karzinom in HBV-Zirrhose</i>	29	2,3	2,1
<i>hepatozelluläres Karzinom in HCV-Zirrhose</i>	56	4,5	4,1
<i>andere hepatozelluläre Karzinome</i>	60	4,9	4,4
<i>Gallengangskarzinome</i>	24	1,9	1,8
<i>Zystenleber</i>	19	1,5	1,4
<i>Karzinoidmetastase</i>	6	0,5	0,4
<i>malignes Hämangioendotheliom</i>	1	0,1	0,1
Cholestatische Lebererkrankung	182	14,6	13,3
<i>primär biliäre Zirrhose (PBC)</i>	96	7,7	7,0
<i>primär sklerosierende Zirrhose (PSC)</i>	67	5,4	4,9
<i>Sekundäre Cholestase</i>	11	0,9	0,8
<i>Kongenitale Cholestase</i>	5	0,4	0,4
<i>Caroli-Syndrom</i>	3	0,2	0,2
Kryptogene Zirrhose	80	6,4	5,9
Akutes Leberversagen	70	5,6	5,1
<i>kryptogen</i>	28	2,3	2,0
<i>Hepatitis B</i>	19	1,5	1,4
<i>Budd-Chiari</i>	8	0,6	0,6
<i>Intoxikation</i>	6	0,5	0,4
<i>Hepatitis C</i>	3	0,2	0,2
<i>Morbus Wilson</i>	3	0,2	0,2
<i>Hepatitis A</i>	1	0,1	0,1
<i>Autoimmun</i>	1	0,1	0,1
<i>Trauma</i>	1	0,1	0,1
Autoimmune Zirrhose	47	3,8	3,4
Metabolische Lebererkrankung	49	3,9	3,6
<i>Morbus Wilson</i>	15	1,2	1,1
<i>Hämochromatose</i>	12	1,0	0,9
<i>Alpha1-Antitrypsinmangel</i>	8	0,6	0,6
<i>Mukoviszidose</i>	4	0,3	0,3
<i>Porphyrie</i>	3	0,2	0,2
<i>Oxalose</i>	3	0,2	0,2
<i>pharmakotoxisch</i>	2	0,2	0,1
<i>Glykogenose Typ 1</i>	1	0,1	0,1
<i>Amyloidose</i>	1	0,1	0,1
Vaskuläre Lebererkrankung	24	1,9	1,8
<i>Budd-Chiari</i>	19	1,5	1,4
<i>Morbus Osler</i>	5	0,4	0,4
Gesamt	1245	100 %	91,2 %

Tabelle 9: Indikationen zur primären Lebertransplantation.

Zu den 109 ersten Retransplantationen führten als bedeutendste Indikationsgruppen initiale Nichtfunktionen des Primärtransplantates (26,6%), Rezidive der Grunderkrankung (22,9%), vaskuläre Komplikationen (19,2%), akute und chronische Rejektionen und die Entwicklung einer ITBL in jeweils 14,7% der Fälle (s.Tab.10). Zwei Patienten mußten wegen einer Hepatitis B-Neuinfektion jeweils 3 Jahre nach Primärtransplantation bei PBC bzw. äthyltoxischer Zirrhose, der eine Patient aufgrund des fulminanten Verlaufs mit akutem Leberversagen, retransplantiert werden.

Indikation	Anzahl [n]	Anteil [%]	
		erste Re-LTx (n = 109)	alle LTX (n = 1365)
Initiale Nichtfunktion (INF)	29	26,6	2,1
Rezidiv der Grundkrankheit	25	22,9	1,8
<i>Hepatitis B</i>	11	10,1	0,8
<i>Hepatitis C</i>	11	10,1	0,8
<i>Budd-Chiari</i>	2	1,8	0,15
<i>PSC</i>	1	0,9	0,07
Vaskuläre Komplikationen	21	19,2	1,5
<i>Verschuß der Art. hepatica</i>	17	15,6	1,2
<i>Pfortaderthrombose</i>	2	1,8	0,15
<i>Thrombose/Stenose der Vena cava</i>	2	1,8	0,15
Rejektionen	16	14,7	1,2
<i>chronisch</i>	10	9,2	0,7
<i>akut</i>	6	5,5	0,5
ITBL	16	14,7	1,2
Hepatitis B-Neuinfektionen (davon 1 mit ALV)	2	1,8	0,15

Tabelle 10: Indikationen zur ersten Retransplantation (n=109).

Zweit-Retransplantationen wurden in 3 Fällen bei initialer Nichtfunktion des Retransplantats, bei jeweils 3 Patienten aufgrund von Rezidiven der Grundkrankheit oder Rejektionen und bei zwei Patienten bei einem ischämisch-biliären Transplantatschaden (ITBL) durchgeführt (s.Tab.11).

Indikation	Anzahl [n]	Anteil [%]	
		2. Re-LTx (n = 11)	alle LTX (n = 1365)
Initiale Nichtfunktion (INF)	3	27,3	0,2
Rezidiv der Grundkrankheit - <i>Hepatitis B/Hepatitis C</i>	3 (2/1)	27,3	0,2
Rejektion (<i>akut/chronisch</i>)	3	27,3	0,2
ITBL	2	18,2	0,1

Tabelle 11: Indikationen zur zweiten Retransplantation (n=11).

3.3.2 Biographisch-soziologische Daten

Zum Zeitpunkt der 1365 Transplantationen hatten die 1245 Patienten ein mittleres Alter von $47,2 \pm 11,2$ Jahren (16-72 Jahre) (s.Abb.1). Der Anteil der Männer betrug 58,4 % ($n=727$; mittleres Alter 48 ± 11 Jahre; Spannweite 16-72 Jahre) gegenüber 518 Frauen (mittleres Alter 46 ± 12 Jahre; Spannweite 16-69 Jahre). Die Lebererkrankungsdauer vor der Transplantation betrug anamnestisch im Mittel 6,1 Jahre, wobei die Zeitspanne von drei Tagen bei akutem Leberversagen bis zu einem Maximum von 44 Jahren bei einer Patientin mit kryptogener Leberzirrhose reichte.

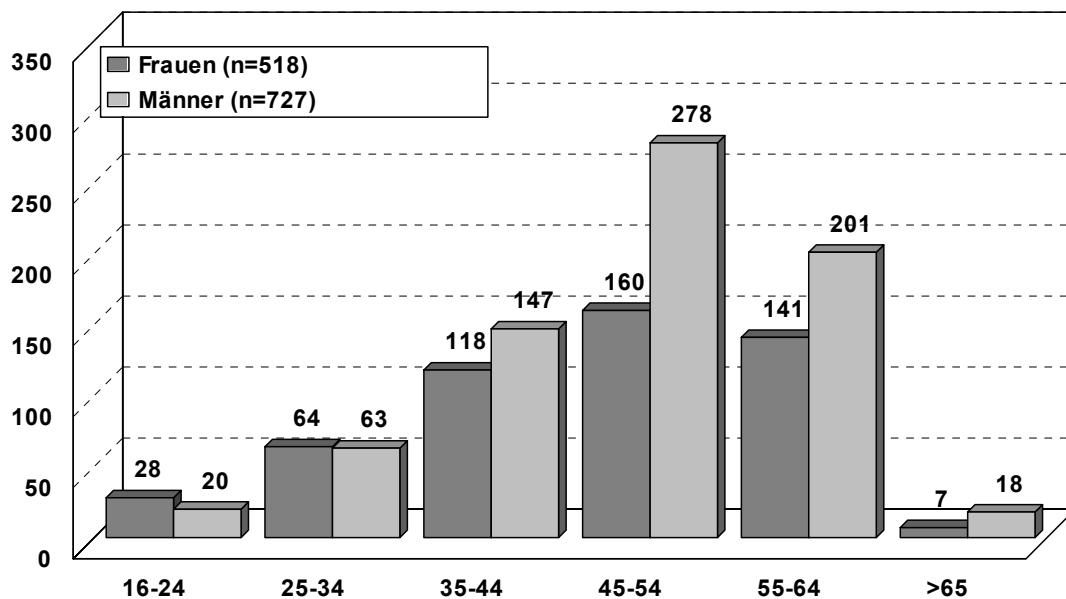


Abbildung 1: Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der primären Lebertransplantation.

Als soziologischer Patientenparameter wurde der formale Bildungsstand präoperativ erhoben. Differenziert nach dem erreichten Schulabschluß und einer weiterführenden Berufsausbildung bzw. eines abgeschlossenen Hochschulstudiums fand sich das in Tabelle 12 wiedergegebene Bildungsniveau der transplantierten Patienten.

<i>Bildungsstand</i>	<i>Definition</i>	<i>Patienten</i>	
		<i>Anzahl [n]</i>	<i>Anteil [%]</i>
Einfach	Hauptschule/Realschule, keine Berufsausbildung	247	19,8
Mittel	Abitur, abgeschlossene Berufsausbildung	782	62,8
Hoch	abgeschlossenes Hochschulstudium	216	17,4

Tabelle 12: Formaler Bildungsstand der transplantierten Patienten.

3.3.3 Somatischer Patientenzustand

Die präoperativ erhobenen Laborparameter zeigten zum Teil deutliche, für lebererkrankte Patienten typische Veränderungen gegenüber der Norm (s.Tab.13). Transaminasen, Cholestaseparameter und der die Entgiftungsfunktion der Leber widerspiegelnde Ammoniakspiegel waren deutlich erhöht. Als weitere Auffälligkeiten fanden sich neben einer Anämie und Thrombozytopenie eine Koagulopathie und Verminderung der Pseudocholinesterase als Ausdruck der Synthesestörung sowie eine geringe Einschränkung der Nierenfunktion.

Hb [g/dl]	Thrombo [/nl]	Leuko [/nl]	TPZ [%]	PTT [sec]
11,0 ± 1,9	115 ± 101	6,5 ± 3,9	58 ± 22	41,1 ± 12,1
Na⁺ [mmol/l]	K⁺ [mmol/l]	Gluc [mg/dl]	Hst [mg/dl]	Krea [mg/dl]
134,6 ± 6,0	4,2 ± 0,7	123 ± 60	51,7 ± 43,7	1,3 ± 0,9
Lip [U/l]	Prot [g/dl]	Alb [g/dl]	t-Bili [mg/dl]	ALT [U/l]
116 ± 110	7,1 ± 1,1	3,2 ± 0,9	7,3 ± 11,4	83 ± 245
AST [U/l]	GLDH [U/l]	AP [U/l]	PCHE [kU/l]	NH₃ [µmol/l]
83 ± 341	13,8 ± 38,3	319 ± 302	2,0 ± 1,1	82,6 ± 56,1

Tabelle 13: Relevante präoperative Laborparameter (Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung).

<i>Präoperative Symptome und Nebenerkrankungen</i>	<i>Betroffene Fälle [n]*</i>
Aszites	842 (61,7%)
Enzephalopathie	573 (42%)
Z.n. oberer gastrointestinaler Blutung	475 (34,8%)
Z.n. spontan bakterieller Peritonitis	70 (5,1%)
Präoperative Beatmung	93 (6,8%)
Voroperationen im Abdomen	374 (27,2%)
Nierenfunktionseinschränkung (Krea > 1,5 mg/dl)	187 (13,7%)
Diabetes mellitus (behandlungsbedürftig)	150 (11,0%)
Arterielle Hypertonie (RR dias. > 90 mmHg)	98 (7,2%)
Chronische Pankreatitis	75 (5,5%)
Lungenerkrankung (Asthma bronchiale, GOLD)	67 (4,9%)
Herzerkrankung (NYHA-Stadium I-III)	58 (4,2%)
Chronisch entzündliche Darmerkrankung (Colitis ulcerosa, M. Crohn)	55 (4,0%)

*(Angaben in der Anzahl der betroffenen Fälle vor Transplantation und Anteil an der Gesamtzahl durchgeführter Lebertransplantationen (Mehrfachzählungen bei Re-LTx))

Tabelle 14: Präoperatives Symptom- und Nebenerkrankungsprofil transplanteder Patienten.

In Tabelle 14 sind die wesentlichen präoperativen Symptome der Grundkrankheit und die relevanten Nebenerkrankungen in ihrer Häufigkeit aufgeführt. Als typische Symptome der Lebererkrankung bestanden in der Mehrzahl der Fälle Aszites (61,7%) und Enzephalopathien (42%). Auch ein Zustand nach oberer gastrointestinaler Blutung war häufig (34,8%). Schwere Enzephalopathiestadien (III/IV⁰) und präoperative Beatmung fanden sich in 6,8% der Fälle nahezu ausschließlich bei Patienten mit

Akutindikation zur Lebertransplantation. Relevante Nebenerkrankungen und Voroperationen im Oberbauch wiesen vor dem Eingriff insgesamt 27,2% der Transplantierten auf. In rund 15% der Fälle bestanden parallel zwei oder mehrere dieser möglichen Risikofaktoren.

Für eine zusammenfassende präoperative Zustandsbeschreibung wurden die Patienten nach Child (Child 1964) oder dem APACHE II und dem APACHE III-Score klassifiziert (Knaus 1985, 1991; Butt 1998).

In 1247 Fällen mit chronischer Lebererkrankung (präoperative leberspezifische Anamnesedauer > 3 Monate) wurde die Child-Klassifikation angewandt, für die cholestatischen Erkrankungen mit einem entsprechenden Korrekturfaktor für die Gesamtbilirubinwerte (Bilirubin < 4mg/dl = 1 Punkt; 4-10 mg/dl = 2 Punkte; > 10 mg/dl = 3 Punkte). Die pathologisch-biochemisch orientierten APACHE II- und III-Scores wurden für 118 Patienten mit akuter oder dringlicher Transplantationsindikation (präoperative leberspezifische Anamnesedauer < 3 Monate) berechnet, da diese Situation mit der Child-Klassifikation nicht ausreichend erfasst werden kann. Hierbei wurde der klinisch geläufigere APACHE II-Score sowie der novellierte APACHE III-Score, der zusätzliche pathologisch-biochemische Parameter bei leberkranken Patienten berücksichtigt und eine damit noch genauere Zustandsbeschreibung der Patienten zulässt, berechnet.

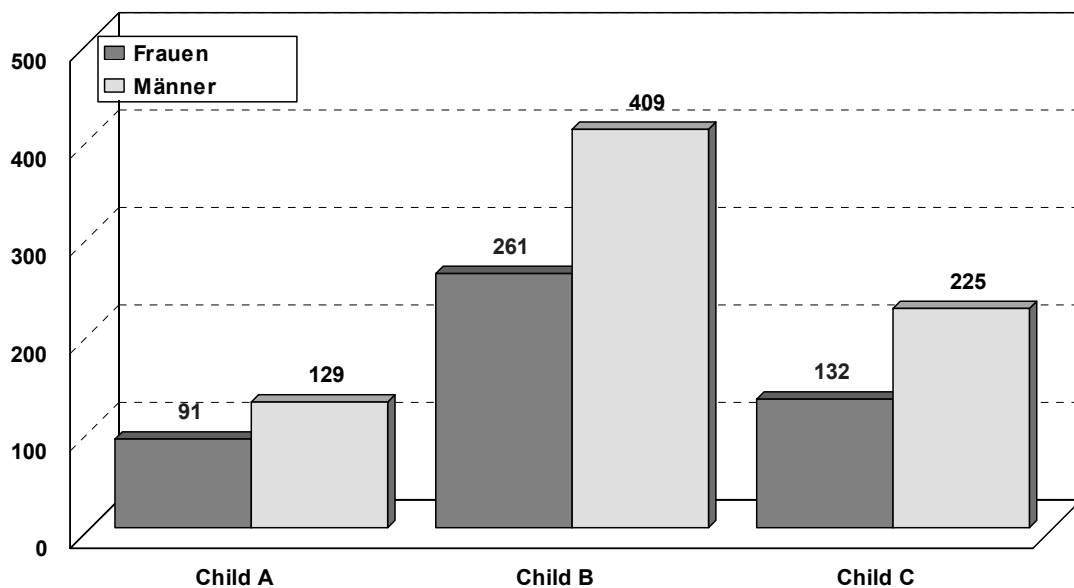


Abbildung 2: Verteilung der präoperativen Child-Stadien in 1247 Fällen mit chronischer Lebererkrankung.

Von den nach Child klassifizierten Fällen gehörten 82,3% den fortgeschrittenen Stadien B (n=670) und C (n=357) an. 17,6% (n=220), vorwiegend Tumorpatienten und Patienten mit cholestatischen Erkrankungen, entsprachen in ihrem präoperativen Zustand dem Child-Stadium A (s.Abb.2).

Der mittlere präoperative APACHE II-Score für 118 Fälle (8,6%) mit akuter oder subakuter Indikation zur Lebertransplantation betrug 13 ± 6 (range 2-32). Nach Gliederung in drei Score-Stufen bestand eine mäßige Erkrankungsschwere (Score<9) in 37,4% der Fälle (n=44), mittlere und hohe Schweregrade der präoperativen Erkrankung (Score 10-19 bzw. > 20) überwogen (n=59 bzw. 15) mit einem Anteil von 62,6% (s.Abb.3).

Der Mittelwert für den APACHE III-Score in diesen 118 Fällen betrug 75 ± 21 (range 40-138). Nach Gliederung in drei Score-Stufen bestand eine mäßige Erkrankungsschwere (Score < 50) in 7,8% der Fälle (n=10), mittlere und hohe Schweregrade der präoperativen Erkrankung (Score 50-100 bzw. > 100) überwogen (n=94 bzw. 14) mit einem Anteil von 92,2 % (s.Abb.3).

12 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Retransplantation (n = 120) ein Child A- (15,6%) bzw. 49 und 23 Patienten ein Child B- (56,7%) und C-Stadium (27,8%). Sechs von insgesamt 36 Patienten (30%) wurden bei dringlicher Indikation nach dem Apache II-Score in eine mäßige Erkrankungsschwere (16,7%) und 30 Patienten in einen mittleren und hohen Schweregrad der Erkrankung (83,3%) klassifiziert. Der Mittelwert für den APACHE II- bzw. III-Score der Retransplantationen betrug 14 ± 6 (range 2-32) bzw. 88 ± 16 (range 55-126). Nach dem APACHE III-Score bestand eine mäßige Erkrankungsschwere (Score < 50) in 11,1% der Fälle (n=4), mittlere und hohe Schweregrade (Score 50-100 bzw. > 100) lagen bei 25 bzw. 7 Patienten vor (88,9%).

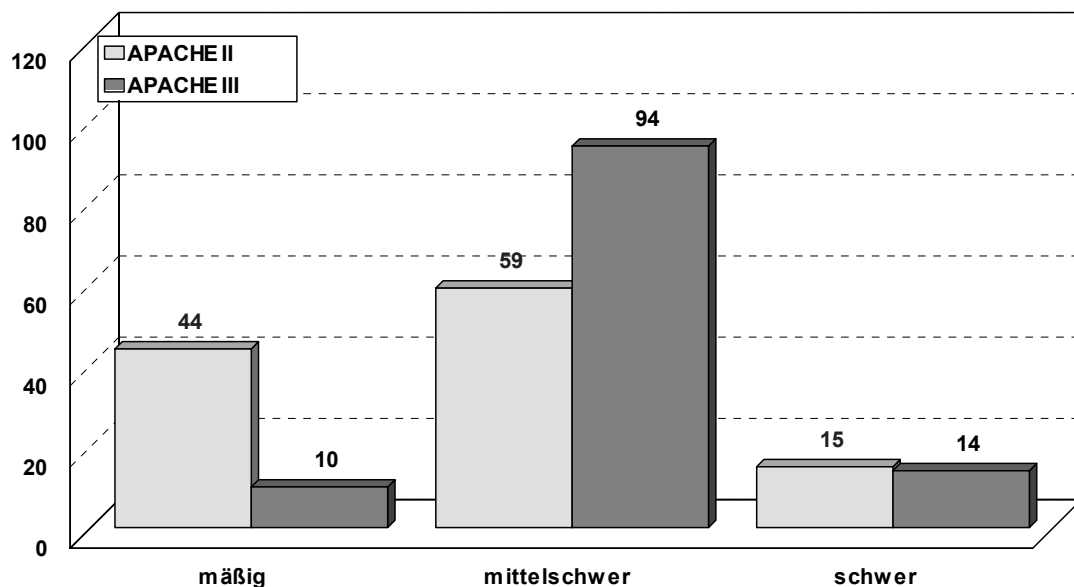


Abbildung 3: Verteilung der präoperativen APACHE II/III-Erkrankungsgrade in 118 Fällen mit akuter oder dringlicher Indikation zur Lebertransplantation.

3.4 Charakterisierung der Spenderorgane

3.4.1 Spenderauswahl

Die Vermittlung der Spenderorgane erfolgte überregional durch „EUROTRANSPLANT“ in Abhängigkeit von der Dringlichkeitsstufe, den Blutgruppenmerkmalen, der Wartezeit und zentrierorientierten Vergaberegeln, die mehrfach zwischen 1988 und 2002 verändert wurden. Bedingung für die Organspende waren der durch zwei unabhängige Untersucher klinisch und apparativ zweifelsfrei festgestellte dissoziierte Hirntod und das Einverständnis zur Organentnahme durch die nächsten Angehörigen nach dem Tod oder eine zu Lebzeiten abgegebene Spendenerklärung (Organspendeausweis). Die klinikinternen Kriterien zur Akzeptanz einer angebotenen Spenderleber sind in Tabelle 15 wiedergegeben. Grundsätzlich wurde eine Gesamtbeurteilung des Spenders vorgenommen, so daß im Einzelfall nicht alle Punkte erfüllt sein mußten. Die definitive Entscheidung zur Akzeptanz des Spenderorgans, wurde erst während der Organentnahme unter Einbeziehung des inspektorischen und palpatorischen Befundes sowie der Perfusionsqualität durch den die Spenderoperation ausführenden Chirurgen getroffen.

- Keine Leberverschädigung; kein Lebertrauma
- Keine maligne Grunderkrankung mit Ausnahme von Hirntumoren
- Spenderalter in der Regel < 65 Jahre
- HIV und Hepatitis-Serologie negativ
- Keine septischen Komplikationen
- Intensivbehandlungsdauer möglichst ≤ 10 Tage
- Stabiler Kreislauf (keine längerfristigen hypotonen Phasen mit $AP_{\text{sys}} < 60$ mmHg)
- Nur geringer bis mittlerer Katecholaminbedarf
- Keine ausgeprägten Elektrolytentgleisungen
- Nur mäßige Erhöhung der Transaminasen, Cholestaseparameter und des Bilirubins (AST/ALT < 100 U/l; t-Bili < 2 mg/dl)

Tabelle 15: Kriterien zur Akzeptanz von Spenderlebern.

3.4.2 Parameter des Organspenders und des Spenderorgans

Die 1365 Organspender waren zu 64,8% männlichen Geschlechts und hatten ein mittleres Alter von 37,9 (7-80) Jahren (s.a.Abb.4). Todesursachen waren überwiegend spontane intrakranielle Blutungen und Schlaganfälle (48,8%) sowie Schädel-Hirn-Traumen (42,7%). Die Intensivbehandlungsdauer vor der Organentnahme betrug im Mittel 3,5 Tage, länger als 5 Tage wurden 12,5% der Organspender mit einem Maximum von 60 Tagen behandelt. Obwohl Kreislaufinstabilitäten bis zur Asystolie während der Behandlungszeit bei 79 Organspendern auftraten, waren deutliche Erhöhungen der

leberspezifischen Laborwerte (AST, Gesamt-Bilirubin) in weniger als 10% der Fälle zu verzeichnen. Rund die Hälfte aller Organspender waren CMV-positiv.

Bei der Einschätzung des Spenderorgans durch den Entnahmekirurgen fanden sich in 19,5% der Fälle erkennbare Organverfettungen bei den Spenderlebern. Die Qualität der Organperfusion war mit wenigen Ausnahmen (n=36) homogen gut, wobei zur Konservierung in 94,6% der Fälle University-of-Wisconsin Lösung verwendet wurde (s.Tab.16) (Cofer 1990; Sollinger 1989; Todo 1988,1989).

Parameter	Spender/Organe [n = 1365]
Mittleres Alter (Jahre)	37,97 (7-80)
fremd entnommen („shipped“) / selbst entnommen	520 (38,1%) / 845 (61,9%)
≤ 29 Jahre [n]	476 (34,8 %)
30-59 Jahre [n]	761 (55,8 %)
> 60 Jahre [n]	128 (9,4 %)
Geschlecht [n] <i>männlich/weiblich</i>	884 (64,8 %) / 481 (35,2 %)
Todesursache [n]:	
<i>Schädel-Hirn-Trauma</i>	583 (42,7 %)
<i>spontane intrakranielle Blutung, Apoplex</i>	666 (48,8 %)
<i>Hypoxie</i>	78 (5,7 %)
<i>Andere</i>	38 (2,8 %)
Mittlere Dauer der Intensivbehandlung [Tage]:	3,5 (0-60)
0-5 Tage [n]	1194 (87,5 %)
> 5 Tage [n]	171 (12,5 %)
Hypotension > 30 Min.(AP _{sys} < 60 mmHg)/Asystolie [n]	79 (5,8 %)
Labor [n Pat.]:	
<i>AST > 100 U/l</i>	96 (7,0 %)
<i>t-Bili > 2mg/dl</i>	80 (5,9 %)
CMV-pos.	688 (50,4 %)
Makroskopische Organverfettung [n]: <i>ja/nein</i>	266 (19,5 %) / 1099 (80,5 %)
Konservierungslösung [n]:	
<i>University of Wisconsin(UW)-Lösung</i>	1291 (94,6 %)
<i>Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat-(HTK)Lösung</i>	69 (5,0 %)
<i>Andere</i>	5 (0,4 %)
Einschätzung der Organperfusion [n]:	
<i>homogen gut</i>	1329 (97,4 %)
<i>verzögert, fleckig, inhomogen</i>	36 (2,6 %)

Tabelle 16: Parameter der Organspender/Spenderorgane.

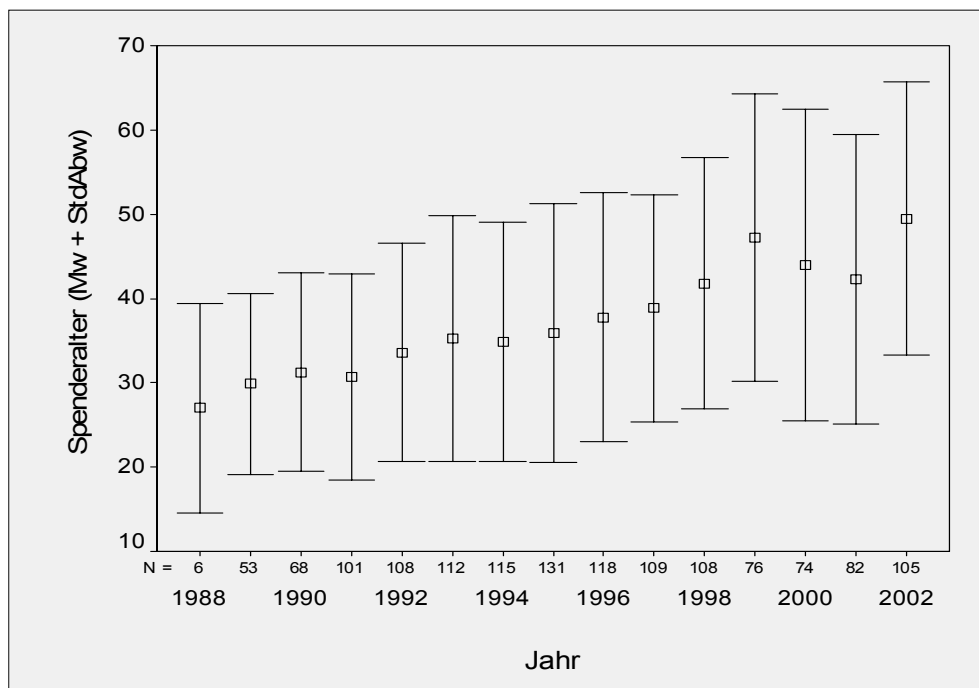


Abbildung 4: Entwicklung des Spenderorganalters von 1988-2002 am Virchow-Klinikum.

3.5 Immunologische Spender- und Empfängercharakterisierung

Zur Charakterisierung der immunologischen Kompatibilität von Spenderorgan und Empfänger wurden neben dem für die Lebertransplantation maßgeblichen ABO-Blutgruppensystem, die Kreuzprobe (cross-match) für B- und T-Zellen sowie die HLA-Typisierung in den Loci, A, B und DR erfasst.

Im ABO-Blutgruppensystem waren Spender und Empfänger in 95,1% der Fälle identisch und in weiteren 4,5% kompatibel (s.Tab.17). Ein blutgruppeninkompatibles Transplantat erhielten fünf Patienten (0,4%), drei wegen sehr dringlicher Indikation und der Unmöglichkeit auf ein identisches oder kompatibles Spenderorgan zu warten und zwei Patienten durch Blutgruppenverwechslungen. Hierbei erhielten zwei Patienten mit Blutgruppe 0 ein Blutgruppe A-Spenderorgan, zwei Patienten mit Blutgruppe A ein AB-Spenderorgan und ein Patient mit Blutgruppe A ein B-Spenderorgan.

Empfängerblutgruppe	Spenderblutgruppe [n]		
	identisch	kompatibel	inkompatibel
0	456	-	2
A	614	26	3
B	159	18	0
AB	70	17	0
gesamt	1299 (95,1 %)	61 (4,5 %)	5 (0,4 %)

Tabelle 17: Empfänger/Spenderkompatibilitäten im ABO-Blutgruppensystem.

Bei den Cross-match-Untersuchungen fand sich ein positiver Befund für T-Zellen in 64 (4,7%) bzw. für B-Zellen in 49 (3,6%) Fällen. Die Kreuzprobe wurde als positiv gewertet, wenn mehr als 20% der jeweiligen Spenderlymphozyten durch das Serum des Empfängers bei der Inkubation zerstört wurden. Die Bestimmung der Kompatibilitäten im HLA-System liegen in Tabelle 18 vor. In der Zusammenfassung der 3 Loci A, B, und DR fanden sich keine, eine oder zwei Übereinstimmungen in einer Größenordnung zwischen 21,4% und 38,8%. Drei von 6 möglichen Übereinstimmungen fanden sich nur noch in 7,9% der untersuchten Fälle, 4-5 Übereinstimmungen waren mit 1,0% bzw. 0,2% noch wesentlich seltener. Identische HLA-Antigene von Spender und Empfänger in den Loci A, B und DR (6 Übereinstimmungen) fanden sich bei 5 Transplantationen (0,4%).

HLA-Locus	Anzahl der Übereinstimmungen						
	0	1	2				
HLA-A	665	402	46				
HLA-B	805	292	16				
HLA-DR	706	360	47				
Anzahl der Übereinstimmungen							
HLA-A/B/DR	0	1	2	3	4	5	6
	337 (30,3 %)	432 (38,8 %)	238 (21,4 %)	88 (7,9 %)	11 (1,0 %)	2 (0,2 %)	5 (0,4 %)

Tabelle 18: Empfänger/Spenderkompatibilitäten im HLA-System bei insgesamt 1113 Testungen.

3.6 Operative Technik

3.6.1 Organentnahme

Die Entnahme erfolgte üblicherweise im Spenderkrankenhaus. 845 Spenderoperationen (=61,9%) wurden dabei vom eigenen Entnahmeteam, die übrigen 520 von örtlichen (externen) Entnahmeteams in Deutschland und insgesamt 15 europäischen Staaten durchgeführt („shipped organ“). In der Regel handelte es sich um Mehrorganentnahmen (Leber, Nieren, Pankreas, ggf. Herz, Lungen). Die Spenderorganentnahme wurde von den Entnahmeteams des Virchow-Klinikums standardisiert in Anlehnung an die von Starzl und anderen Autoren beschriebene Technik vorgenommen (Collins 1995; Gubernatis 1988; Henne-Bruns 1994; Königsrainer 1999; Lang 2002; Margreiter 1999; Starzl 1984). Nach medianer Sternotomie und Laparotomie erfolgte nach Einsetzen des Thorax- und Bauchspreizers zunächst die inspektorische und palpatorische Beurteilung der vorgesehenen Spenderorgane (Größe, Farbe, Konsistenz und Form sowie makroskopische Abschätzung des Fettgehalts der Leber mit ggf. Schnellschnittdiagnostik). Fanden sich keine erkennbaren Kontraindikationen zur Organentnahme,

wurde die Operation mit der Mobilisierung des gesamten Dick- und Dünndarmkonvolutes von rechts caudal nach links cranial fortgesetzt, so daß die distale Aorta und Vena cava vom Nierenvenenkreuz bis zur Bifurkation freigelegt werden konnte. Es folgten die Ligatur der A. mesenterica inferior, die Darstellung des Stammes der A. mesenterica superior zur Identifikation eines möglichen Abgangs einer rechten Leberarterie und die Anschlingung des Gefäßes. Im Anschluß an die Cholezystektomie wurden die A. hepatica bis zum Truncus coeliacus freigelegt und die A. lienalis angeschlungen. Fand sich eine akzessorische linke Leberarterie, blieb der Hauptstamm der A. gastrica sinistra erhalten. Andernfalls wurde dieser ebenso wie die A. gastrica dextra und A. gastroduodenalis ligiert und durchtrennt. Weitere Schritte waren die Darstellung und Anschlingung der Pfortader und der Aorta oberhalb des Abgangs des Truncus coeliacus nach Mobilisierung des linken Leberlappens. Nach ggf. Präparation der thorakalen Spenderorgane und systemischer Heparinisierung (300 IE/kgKG) erfolgte die aortale und portale in-situ Perfusion der Leber mit insgesamt 5-6 l UW-Lösung über einen in die distale Aorta sowie Pfortader eingebundenen Perfusionskatheter. Seit 1992 wurde die arterielle Perfusion unter Zuhilfenahme von Druck durchgeführt, so daß in der Aorta initiale Perfusionsdrücke von 90-100 mmHg erreicht werden konnten (Blumhardt 1993). Kurz vor Perfusion erfolgte die Ligatur der distalen Aorta kurz oberhalb der Bifurkation, zeitgleich mit dem Perfusionsbeginn wurde die Aorta oberhalb des Truncus coeliacus und die Vena cava nach distal ligiert und zur venösen Entlastung die Vena cava oberhalb der Ligatur quer inzidiert. Die A. lienalis und A. mesenterica sup. wurden nur verschlossen wenn keine Pankreasentnahme vorgesehen war. Bei gleichzeitiger Pankreasentnahme wurde die Portalvene am Pankreasoberrand komplett durchtrennt, um einen freien Abfluß des Mesenterialvenenblutes zu gewährleisten (Büsing 1994). Nach zusätzlicher topischer Kühlung mit Eiswasser und Absaugen des venösen Blutrückstromes über zwei großlumige Sauger wurde die vollständig perfundierte Leber unter Mitnahme eines Aortenpatches am Truncus coeliacus und eines langen Pfortaderstumpfes und nach Klarspülung des Gallengangssystems steril verpackt und bei ca. +4°C in einer Transportbox gelagert. Die definitive ex-situ Präparation der Spenderleber erfolgte dann im Empfänger-OP mit zunächst der Entfernung von restlichen Zwerchfellanteilen, ggf. der Cholezystektomie bei fremd entnommenen Organen, und der Darstellung der oberen und unteren Vena cava mit Ligatur bzw. Naht von Zwerchfellvenen und rechter Nebennierenvene. Im weiteren wurden der arterielle Gefäßstamm, die Pfortader und der Ductus choledochus präpariert und auf Dichtigkeit geprüft. Varianten der arteriellen Gefäßversorgung fanden sich bei insgesamt 307 Spenderorganen (22,5%). In 209 Fällen war deshalb im Rahmen der ex-situ Präparation eine arterielle Gefäßrekonstruktion (112 rechte und 42 linke Leberarterien + 55 andere) in mikrochirurgischer Technik erforderlich.

3.6.2 Durchführung der orthotopen Lebertransplantation

Die orthotope Lebertransplantation erfolgte standardisiert (Bussutil 1996; Kremer 1994; Starzl 1963, 1989) in Intubationsnarkose, die als „totale intravenöse Anästhesie“ (TIVA) unter Verwendung von Methohexal und Fentanyl durchgeführt wurde (Rossaint 1990). Es bestanden keine grundsätzlichen Unterschiede hinsichtlich Primäreingriff bzw. Retransplantationen (s.Tab.19).

Zunächst erfolgte die Darstellung und Anschlingung der V. axillaris sowie der V. saphena magna über eine ca. 5 cm lange Inzision im Bereich der linken Axilla und Leiste zur späteren Anlage des venösen Bypass. Danach erfolgt die Eröffnung des Abdomens mittels querer Oberbauchlaparotomie mit aufgesetzter medianer Erweiterung bis zum Xiphoid.

Nach Exploration des Bauchhöhle sowie Durchtrennung des Lig. teres hepatis und Lig. falciforme erfolgte die Mobilisation des linken Leberlappens, die Darstellung der suprahepatischen V. cava unter Ablösung des rechten Leberlappens vom Zwerchfell und das Anschlingen der V. cava. Nach Darstellung und Ligatur der A. hepatica propria bzw. der A. hepatica dextra und sinistra weitere Präparation der A. hepatica communis und der A. gastroduodenalis für die spätere Arterienanastomose. Nun folgte die Darstellung und Durchtrennung des Ductus Zysticus sowie des Ductus choledochus nahe des Leberhilus. Die Freilegung der Pfortader und der infrahepatischen Vena cava schloß dann vorbereitende Gefäßpräparation ab. Nach Einlage von Kathetern in die V. femoralis und V. axillaris und Ligatur und Durchtrennung der Pfortader unter Einlage eines weiteren Katheters erfolgte der Übergang auf den veno-venösen Bypass. Die Ausklemmung der infra- und suprahepatischen Vena cava und das scharfe Herauslösen der Leber aus dem Retroperitoneum unter Mitnahme der V. cava und unter Schonung der rechten Nebenniere vollendete die Empfänger-Hepatektomie.

Nach Einbringen des Spenderorgans auf kalten, feuchten Bauchtüchern in den Empfängersitus begann der Wiederanschluß mit der Anastomosierung der supra- und infrahepatischen V.cava-Stümpfe mit fortlaufenden, nicht resorbierbaren Nähten. Als Standard wurde der Truncus coeliacus des Spenderorgans ggf. mit Aortenpatch End-zu-Seit auf den Abgangsbereich der A. gastroduodenalis aus der A. hepatica in fortlaufender mikrochirurgischer Nahttechnik anastomosiert. Nach Entfernung der portalen Bypasskanüle erfolgte die End-zu-End Anastomose beider Pfortaderstümpfe. Hierauf wurde die Leberperfusion antegrad unter Ablassung von in der Regel 500 ml kaltem Perfusat aus der infrahepatischen V. cava oder bei der retrograden Perfusion über die Pfortader freigegeben und der Bypass wieder vollständig entfernt. Standardverfahren für die Gallenganganastomose war eine Seit-zu-Seit-Choledocho-Choledochostomie nach Neuhaus mit fortlaufender resorbierbarer Naht und Schienung mittels T-Drainage und Ausleitung perkutan aus dem rechten lateralen Oberbauch (Neuhaus 1982,1994). Nach Prüfung auf Bluttrockenheit des Situs und Einlage von zwei perihepatisch platzierten Wunddrainagen wurde die Transplantation durch einen fortlaufenden Nahtverschluß der Bauchdecken sowie der Axilla- und Leisteninzision abgeschlossen.

Das operative Vorgehen wurde im Einzelfall den anatomischen und indikatorischen Gegebenheiten angepaßt. Bedeutende Abweichungen der oben beschriebenen Technik fanden sich im Bereich der

arteriellen und portal-venösen Anastomosierung, der Galleableitung und in der Erweiterung des Transplantationseingriffs (s.Tab.19).

Gründe für eine veränderte arterielle Rekonstruktion waren überwiegend schlechte Perfusionsverhältnisse am Abgang der A. gastroduodenalis oder vorgeschaltete, angiographisch nachgewiesene Gefäßstenosen. Die abweichend von der Standardtechnik ausgeführten arteriellen Anschlüsse (34,5%) erfolgten deshalb nahezu ausschließlich proximal der üblichen Anastomosenlokalisierung am Truncus coeliacus und seinen Abgängen (n=299) oder auf die Aorta (n=185), hier meist unter Verwendung eines Iliaca-Interponates.

Eine gegenüber dem Standard veränderte portalvenöse Anastomosierung war nur selten erforderlich (4,4%) und wurde vor allem durch alte oder frische Pfortaderthrombosen bedingt. Die den Standard der Gallengangsableitung darstellende Seit-zu-Seit-Anastomose wurde nur verlassen, wenn der empfangenseitige Gallengang wie z. B. bei der primär sklerosierenden Cholangitis für die Anastomosierung ungeeignet war. Häufigste Technik war in diesem Fall die Choledocho-jejunostomie (n=80) bzw. die Choledocho-duodenostomie (n=40). Erweiterungen des Transplantationseingriffs wurden in der überwiegenden Zahl zur Verbesserung des arteriellen Einstroms und bei Hypersplenismus in Form eines Banding oder Ligatur der Milzarterie, einer Spaltung des Ligamentum arcuatum oder einer Splenektomie in insgesamt 266 Fällen durchgeführt. Weitere bedeutende Erweiterungen der Lebertransplantation waren die Kombination mit einer Nierentransplantation bei 16 Frauen und 27 Männern (n=43) und die komplette Resektion des extrahepatischen Gallengangsystems durch eine simultan durchgeführte partielle Pankreatikoduodenektomie nach Kausch-Whipple (n=18; 7 Frauen, 11 Männer) bei 17 Patienten mit zentralen Gallengangskarzinomen und einem Patienten mit Karzinoidmetastasen. In einem Fall wurde bei intraoperativ erkannter akuter Sigmadivertikulitis zusätzlich eine Sigmaresektion durchgeführt.

Operative Durchführungsdetails	alle OLT Anzahl [n]	alle OLT Anteil [%]	Re-OLT Anzahl [n]	OLT + NTx Anzahl [n]
Arterielle Anastomosierung:				
Abgang der A. gastroduodenalis (Standard)	881	64,5	38	35
Aorta mit Interponat (suprarenal/infrarenal)	147/19	12,2	35/8	4/0
A. hepatica	141	10,3	13	3
Abgang A. lienalis	93	6,8	11	1
Truncus coeliacus	65	4,8	13	-
Aorta ohne Interponat (suprarenal/infrarenal)	16/1	1,2	1/1	-
andere	2	0,2	-	-
Portal-venöse Anastomosierung:				
End-zu-End (Standard)	1305	95,6	115	43
direkt auf den Konfluenz	45	3,3	3	-
Interponat auf den Konfluenz	12	0,9	1	-
Arterialisierung	3	0,2	1	-
Gallengangsableitung:				
Seit-zu-Seit-Anastomosierung (Standard)	1218	89,2	86	40
Choledocho-jejunostomie	80	5,9	14	1
Choledocho-duodenostomie	40	2,9	6	-
End-zu-Seit-Anastomosierung	13	1,0	4	2
End-zu-End-Anastomosierung	9	0,7	5	-
andere (Hepaticojejunostomien; Kobrakopf)	2/3	0,4	-/3	-
Gesamtanzahl	1365	100	120	43
Split-Leber-Transplantation	25	1,8	-	-
Erweiterung des Eingriffs:				
Verbesserung des art. Einstroms				
Ligatur der Milzarterie	88	6,4	6	1
Banding der Milzarterie	85	6,2	4	3
Spaltung des Lig. Arcuatum	39	2,9	4	2
Splenektomie	54	4,0	4	-
Nierentransplantation	43	3,2	3	-
Kausch-Whipple Operation	18	1,3	-	-
Sigmaresektion	1	0,07	-	-

Tabelle 19: Operative Details bei allen Lebertransplantationen sowie bei den Retransplantationen bzw. kombinierten Leber-Nieren-Transplantationen.

3.6.3 Intraoperativer Verlauf

Die 1365 Lebertransplantationen konnten in einer mittleren Operationszeit von 337 Minuten bei einer Zeitspanne von 160 bis 840 Minuten durchgeführt werden (s.Tab.20). Insgesamt wurden 1340 Vollorgan- und 25 Split-Lebertransplantationen durchgeführt. Zum Ersatz des intraoperativen Blutverlustes mußten während des Eingriffs im Mittel sieben Erythrozytenkonzentrate und zehn gefrorene Frischplasmaeinheiten substituiert werden. Zu längeren Hypotensionsphasen (> 5 Minuten) mit systolischen Blutdruckwerten unter 60 mmHg und reanimationspflichtigem Herzstillständen kam es bei 48 Lebertransplantationen (3,5%), überwiegend während der Reperfusionphase des Transplantats. Drei Patienten starben intraoperativ. Todesursache waren in zwei Fällen unstillbare Blutungen während ersten bzw. zweiten Retransplantation, jeweils bei Hepatitis-B-Rezidiv-Zirrhosen und eine elektromechanische Entkopplung nach Reperfusion bei akutem Leberversagen. Die in über 80% der Fälle vom Operateur als gut beurteilte Transplantatreperfusion erfolgte nach einer mittleren kalten Ischämiezeit von 9,8 Stunden, die längste betrug 26,8 Stunden. Hierbei betrug die kalte Ischämiezeit bei selbst entnommenen Organen $9,2 \pm 3,4$ Stunden, bei geschickten Organen $10,7 \pm 3,4$ Stunden und war damit signifikant kürzer ($p=0,001$). Am Ende der Operation konnte in 89,7% eine gute Blutstillung erreicht werden. Annähernd vier Fünftel aller Transplantate zeigten zu diesem Zeitpunkt bereits eine beginnende Galleproduktion (s.Tab.20). Statistisch signifikante Differenzen fanden sich nicht für die intraoperativ erhobenen Befunde zwischen Primär- und Retransplantation bzw. der kombinierten Leber-Nieren-Transplantation ($p>0,05$).

Operative Daten/Befunde	alle OLT	Re-OLT	OLT + NTx
Operationsdauer [min]*	337,2 ± 92,8	347,4 ± 123,7	386,7 ± 105,2
<i>Spannbreite [min]</i>	160 - 840	160 - 840	185 - 590
<i>≤ 360 min [n Pat.]</i>	946 (69,3%)	79 (65,8%)	21 (48,8%)
<i>> 360 min [n Pat.]</i>	419 (30,1%)	41 (34,2%)	22 (51,2%)
Erythrozytenkonzentrate (EK) [n]*	7,1 ± 7,0	11,4 ± 9,3	8,6 ± 7,7
<i>Spannbreite [n]</i>	0 - 150	0 - 45	0 - 36
<i>0-10 EK [n Pat.]</i>	1142 (83,7%)	71 (59,2%)	29 (67,4%)
<i>> 10 EK [n Pat.]</i>	223 (16,3%)	49 (40,8%)	14 (32,6%)
Gabe von gefrorenen Frischplasmen (FFP) [n]*	10,0 ± 7,8	13,7 ± 9,5	11,8 ± 9,1
<i>Spannbreite [n]</i>	0 - 150	0 - 49	0 - 44
<i>0-10 FFP [n Pat.]</i>	921 (67,5%)	58 (48,3%)	25 (58,1%)
<i>> 10 FFP [n Pat.]</i>	444 (32,5%)	62 (51,7%)	18 (41,9%)
Hypotension >5 min (AP _{sys} <60 mmHg/Asystolie) [n Pat.]	48 (3,5%)	6	-
Intraoperativer Tod [n Pat.]	3 (0,2%)	2	-
Kalte Ischämie des Transplantats [Std.]*	9,8 ± 3,5	9,1 ± 3,4	8,5 ± 2,7
<i>Spannbreite [Std.]</i>	1,7 - 26,8	2,9 - 19,9	1,6 - 15,4
<i>≤ 6 Std. [n Pat.]</i>	158 (11,6%)	21 (17,5%)	7 (16,3%)
<i>6-12 Std. [n Pat.]</i>	902 (66,1%)	77 (64,2%)	32 (74,4%)
<i>> 12 Std. [n Pat.]</i>	305 (22,3%)	22 (18,3%)	4 (9,3%)
Qualitätsbeurteilung der Transplantatreperfusion [n Pat.]			
<i>Gut</i>	1113 (81,5%)	98 (81,7%)	34 (79,1%)
<i>Mäßig</i>	219 (16,1%)	19 (15,8%)	8 (18,6%)
<i>Mangelhaft</i>	33 (2,4%)	3 (2,5%)	1 (2,3%)
Intraoperativer Beginn der Galleproduktion [n Pat.]	1071 (78,5%)	92 (76,7%)	36 (83,7%)
Blutstillung am Ende der OP [n Pat.]			
<i>Gut</i>	1224 (89,7%)	86 (71,7%)	37 (86,0%)
<i>Unvollständig</i>	141 (10,3%)	34 (28,3%)	6 (14,0%)

*Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung

Tabelle 20: Vergleich der intraoperativen Daten und Befunde bei allen Lebertransplantationen sowie bei den Retransplantationen und kombinierten Leber-Nieren-Transplantationen.

3.7 Postoperatives Management

3.7.1 Therapie im früh-postoperativen Verlauf

Als früh-postoperativer Verlauf wurden die ersten 3 Monate (≤ 90 Tage) nach der Lebertransplantation gewertet (s.a.Tab.21).

Die initiale Versorgung im Anschluß an die Transplantation erfolgte auf einer Sonderstation nach intensivmedizinischen Grundsätzen, später auf einer eigens für lebertransplantierte Patienten eingerichteten Intensivpflegestation. Besondere Maßnahmen unmittelbar postoperativ waren die Weiterführung der bereits intraoperativ begonnenen Applikation von niedrig dosiertem Dopamin ($< 3 \mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{Stunde i.v.}$) zur Verbesserung der Nierenfunktion und des Splanchnikusgebietes und von Aprotinin (Trasylo[®] 100.000E/Stunde i.v.; seit 1990) zur Hemmung der Fibrinolyse (Bechstein 1990) über 48 bzw. 72 Stunden. Als unspezifische Infektionsprophylaxe wurden eine frühe Extubation, nach Möglichkeit noch im Operationssaal oder in den ersten Stunden nach der Operation sowie die Entfernung der Katheter und Wunddrainagen ab dem 2. postoperativen Tag angestrebt. Der orale Kostaufbau begann üblicherweise am 3. postoperativen Tag. Gleichzeitig wurde die Gabe von enteraler Ernährungslösung über eine Duodenalsonde (Fresubin hepa[®], 25ml/kgKG/Tag) begonnen und in der Regel bis zum 12. postoperativen Tag fortgesetzt.

Neben dem engmaschigen klinischen Monitoring erfolgten zur Kontrolle der Organfunktion an den ersten 10 Tagen umfangreiche tägliche Laboruntersuchungen, die im weiteren Verlauf gemäß dem Patientenzustand verringert wurden. Weitere diagnostische Maßnahmen in der ersten postoperativen waren Ultraschalluntersuchungen des Abdomens einschließlich der dopplersonographischen Untersuchung der Lebergefäße sowie eine T-Drain-Darstellung am 5. postoperativen Tag, die bei unauffälligen Darstellungsverhältnissen den Verschuß des T-Drains erlaubte. Entsprechend dem individuellen Verlauf wurden die Patienten ab dem 10. postoperativen Tag auf eine Normalstation verlegt. Hier erfolgte neben der Fortsetzung der allgemeinen postoperativen Behandlung die Einstellung der Basisimmunsuppression. Bei normalem postoperativen Verlauf konnten die Patienten in der Regel 4 Wochen nach der Transplantation aus der stationären Primärbehandlung entlassen werden. Innerhalb von 2 Wochen schloß sich hieraufhin eine 4-wöchige stationäre Anschlußheilbehandlung (AHB) zur physischen Rehabilitation an.

<i>Zeitpunkt nach LTx</i>	<i>Therapeutische Maßnahmen</i>	
	<i>speziell</i>	<i>allgemein</i>
Tag 0	Extubation	Intensivtherapie, Überwachung und Stabilisierung der Vitalfunktionen
Tag 2	Entfernung von ZVK, Magensonde, Blasenkatheter und Wunddrainagen	
Tag 3	Beginn des oralen Kostaufbaus, Ernährungssonde	
Tag 5	T-Drainage-Cholangiographie, T-Drain zu	
Tag 10	Verlegung auf Normalstation	
Tag 12	Entfernung der Ernährungssonde	Normalstation, Weiterbehandlung und stabile Einstellung der Immunsuppression
Tag 14	Entfernung der Wundfäden	
Tag 21	Absetzen der selektiven Darm- dekontamination (SDD)	
Tag 28	Entlassung aus der stationären Primärbehandlung	
Woche 7-11		Stationäre Anschlußheilbehandlung zur Rehabilitation (AHB)
Tag 42	T-Drain-Cholangiographie, Entfernung des T-Drains	
ab 12. Woche		ambulante Weiterbetreuung

Tabelle 21: Behandlungsablauf in der frühen postoperativen Phase nach Lebertransplantation.

3.7.2 Patientenbetreuung und Therapie im Langzeitverlauf

Als Langzeit- oder Spätverlauf wurde die Beobachtungszeit nach dem 90. postoperativen Tag (> 3 Monate) bezeichnet. Nach abgeschlossener Anschlußheilbehandlung begaben sich die Patienten in die ambulante Weiterbetreuung. In enger Kooperation zwischen betreuendem Hausarzt und der eigenen Transplantationsambulanz erfolgten nach einem festen Protokoll und den individuellen Gegebenheiten der Patienten regelmäßige Vorstellungstermine zu Kontrolluntersuchungen und ggf. notwendigen Behandlungen. Ergänzt wurden die ambulanten Vorstellungen in größeren Zeitabständen durch umfangreiche Check-Untersuchungen unter stationären Bedingungen im Virchow-Klinikum. In diesem Rahmen erfolgten auch Protokollbiopsien der Transplantatleber nach dem in Tabelle 22 aufgeführten Zeitplan.

Patienten, die wegen Erkrankungen und Komplikationen in direktem Zusammenhang mit der Lebertransplantation einer stationären Behandlung bedurften, wurden nach Möglichkeit im Virchow-Klinikum behandelt.

Maßnahme	Zeit nach Lebertransplantation
Ambulante Vorstellung (klinische Untersuchung, Labor)	4.-6. Monat: 1x/Woche 7.-12. Monat: 2x/Monat 13.-24. Monat: 1x/Monat ab 25. Monat: 6x/Jahr
Stationäre Check-Untersuchung (Anamneseerhebung, klin. Untersuchung, Labor, EKG, Röntgen-Thorax, Sonographie - Abdomen mit Dopplersonographie der Lebergefäße)	6/12 Monate, 3/5/7/10/13/15 Jahre
Leber-PE	12 Monate, 3/5/7/10/13/15 Jahre

Tabelle 22: Kontrolluntersuchungen im Langzeitverlauf nach Lebertransplantation.

3.7.3 Postoperative Infektionsprophylaxe

Spezifische Maßnahmen zur Infektionsprophylaxe erfolgten während der frühen postoperativen Phase. Zur Vermeidung von Infektionen mit gram-negativen Erregern und Candida wurde bei allen Patienten eine selektive Darmdekontamination (SDD) mit den nicht-resorbierbaren Antibiotika Polymyxin E mit 100mg, Tobramycin mit 80mg und Amphotericin mit 500mg pro Flasche durchgeführt. Die orale Applikation der Suspension erfolgte 4 mal täglich bis zum 21. postoperativen Tag. Zusätzlich erhielten die Patienten eine systemische perioperative Antibiotikaprophylaxe über 48 Stunden mit Cefotaxim (4x1g/Tag), Tobramycin (1x240 mg/Tag) und Metronidazol (2x500 mg/Tag). Als Kolonisations- und Infektionsüberwachung beinhaltete dieses Konzept zudem eine mikrobiologische Kulturkontrolle von allen nicht invasiv erreichbaren Schleimhäuten und Körperflüssigkeiten 2 mal pro Woche bis zum Ende der SDD-Gabe.

Zur Verhütung von Pneumocystis carinii-Infektionen erhielten die Patienten ab dem ersten postoperativen Tag Cotrimoxazol (3x480 mg/Woche p.o.) für insgesamt 6 Wochen. Über den gleichen Zeitraum wurde Acyclovir (3x200 mg/Tag p.o.) zur Vermeidung von Herpes simplex-Infektionen verabreicht. Als Infektionsprophylaxe gegen Cytomegalievirus-Infektionen erhielten alle Patienten am 1. und 14. postoperativen Tag eine i.v.-Gabe mit 50E/kgKG CMV-Hyperimmunglobulin.

3.7.4 Prophylaxe von Hepatitis-Reinfektionen

Die Prophylaxe von Hepatitis B-Reinfektionen mit Anti-HBV-Hyperimmunglobulin (Hepatect®) kann in zwei Zeitabschnitte unterteilt werden. Von 1988 bis April 1989 erhielten Patienten mit einer Hepatitis B-Virus-induzierten Lebererkrankung Anti-HBV-Hyperimmunglobulin nur intraoperativ während der anhepatischen Phase (10.000 IE i.v.) und an den ersten 7 postoperativen Tagen (jeweils 2000 IE i.v.)(Kurzzeittherapie). Ab Mai 1989 wurde diese perioperative Hyperimmunglobulingabe zu einer postoperativen Dauerimmunisierung erweitert (König 1994). Unter serologischer Kontrolle (1-

4x/Monat) eines angestrebten Anti-HBs-Erhaltungsblutspiegels von zunächst 200 IE/l innerhalb der ersten vier Wochen und danach von mindestens 100 IE/l erfolgte eine regelmäßige i.v.-Substitution (1.000-2.000 IE i.v.) von Anti-HBV-Hyperimmunglobulin. Ein Abbruch der passiven Immunisierung erfolgte nur dann, wenn Patienten trotz dieser Prophylaxe wieder eine positive Serologie zeigten.

HBs-Antigen-positive Transplantationspatienten erhielten zur Abschwächung einer möglichen Reinfektionshepatitis ab November 1993 das Virostatikum Famciclovir (3x500 mg/Tag p.o.) oder alternativ ab April 1996 Lamivudine (1x100-150 mg/Tag p.o.) als Dauertherapie zusätzlich zum Anti-HBV-Hyperimmunglobulin (Hepatect®).

Zur Prophylaxe von Hepatitis C-Reinfektionen konnten bis März 1995 keine spezifischen Maßnahmen durchgeführt werden. Seit April 1995 erhielten dann alle transplantierten Hepatitis C-Patienten eine prophylaktische Dauergabe von Ribavirin (3x300 mg/Tag p.o.), beginnend am ersten postoperativen Tag, und Interferon- α in einer Dosierung von 3 Mio. IE s.c., die 3 mal wöchentlich ab der 3. postoperativen Woche verabreicht wurden. Seit Mai 2000 wurde die Ribavirin-Gabe (3x300 mg/Tag p.o.) dann mit pegylierten Interferonen- α -2b (Peg-Intron®; je nach Körpergewicht 50 oder 80 μ g) oder seit Mitte 2000 mit pegyliertem Interferon- α -2a (Pegasys®) 1 x 180 μ g/Woche kombiniert.

3.7.5 Immunsuppressive Therapie

Cyclosporin A

Das als Basisimmunsuppressivum eingesetzte Cyclosporin A (Sandimmun[®]), ist ein cyclisches Endekapeptid, das 1970 aus dem Pilz *Tolypocladium inflatum* isoliert wurde (Kahan 1989). Die Substanz bindet intrazellulär an Cyclophilin und inhibiert in dieser Form eine Calcineurin/Calmodulin abhängige Phosphorylierung des zytoplasmatischen Transkriptionsfaktors für Interleukin-2 und weitere Zytokine, wie IL-1, IL-3, IL-4 und TNF- α , (Elliot 1984; Kahan 1989) wodurch die Antigenstimulierende T-Zell-Proliferation verhindert wird. Die Applikation erfolgte bis 1993 initial intravenös mit einer Tagesdosis von 2 x 1 mg/kgKG und wurde am dem 3. postoperativen Tag auf eine orale Gabe, beginnend mit 2 x 5-7,5 mg/kgKG/Tag, umgestellt. Seit Verfügbarkeit der deutlich besser enteral resorbierbaren mikroverkapselten Form, zunächst als Studiensubstanz, später als Sandimmun[®]Optoral (Levy 1997), wurde Cyclosporin ausschließlich oral mit anfänglichen Tagesdosen von 2 x 2,5-3,5 mg/kgKG gegeben. Die Dosiseinstellung von Cyclosporin richtete sich nach dem Vollblutspiegel, dessen Bestimmung routinemäßig polyklonal mit einem Fluoreszenz-Polarisations-Immunoassay (FPIA) erfolgte. Es wurden zunächst Talspiegel von 600-900 ng/ml angestrebt, ab dem 4. postoperativen Monat galten 300-600 ng/ml als ausreichend.

Tacrolimus

Die immunsuppressive Potenz von Tacrolimus (FK506) wurde 1985 entdeckt (Goto 1987). Chemisch handelt es sich um ein zyklisches Makrolidantibiotikum, ähnlich dem Erythromycin, das aus dem Pilz *Streptomyces tsukubaensis* isoliert wurde. Tacrolimus (ab 1995 Prograf[®]) bindet an das FK-Bindungsprotein FKBP12 und blockiert über diesen Komplex die Calcineurin-Calmodulin-induzierte Phosphorylierung des zytoplasmatischen Transkriptionsfaktors. Die Folge ist eine Transkriptionshemmung von Interleukin-2 und anderen Zytokinen in ähnlicher Weise wie durch Cyclosporin (Goto 1987; Kino 1987), weshalb beide Substanzen als Calcineurininhibitoren bezeichnet werden. Tacrolimus ist ebenfalls ein Basisimmunsuppressivum, kann aber auch zur Therapie von Abstoßungen, die unter einer Cyclosporin-Basisimmunsuppression auftreten, durch Anhebung des Vollblutspiegels, eingesetzt werden („Rescue-Therapie“) (Platz 1995).

Zu Beginn der Anwendung am Virchow-Klinikum ab September 1990 im Rahmen einer europäischen Multicenterstudie wurde FK506 bis zum 3. postoperativen Tag intravenös mit einer Dosierung von 0,075 mg/kgKG/Tag und dann weiter oral mit 0,15 mg/kgKG/Tag verabreicht. Die initiale i.v.-Gabe wurde ab März 1991 dosisreduziert auf 0,03-0,05 mg/kgKG/Tag. Basierend auf den Erfahrungen dieser bis Januar 1992 andauernden Studie wurde in der nachfolgenden Zeit auf eine intravenöse Tacrolimus-Gabe verzichtet und die 6 Stunden postoperativ begonnene orale Medikation auf eine Anfangsdosierung von 2 x 0,05 mg/kgKG/Tag reduziert. Die weitere Dosiseinstellung orientierte sich am Tacrolimus-Vollblutspiegel, der Mittels Mikropartikel-Enzymimmunoassay (MEIA) regelmäßig

bestimmt wurde. Talspiegel von 6-10 ng/ml während der ersten drei Monate und von 3-6 ng/ml im weiteren Verlauf galten als ausreichend.

Antiseren (ATG/ALG)

Polyklonale Immunglobuline werden durch Immunisierung verschiedener Tierspezies mit menschlichen Lymphoblasten (ALG) oder Thymozyten (ATG) gewonnen. Wesentlicher Wirkmechanismus ist eine direkte Zytotoxizität gegen T-Zellen über Komplement-vermittelte Antigen-Antikörper-Reaktionen, die klinisch zu einer Lymphozytopenie führen. Eine weitere Komponente ist die Umhüllung von T-Zellen mit anti-lymphozytären IgG-Antikörpern, wodurch die Erkennung von Transplantantantigenen verhindert wird (Wonigeit 1996; Wood 1995). Vorzugsweise wurde ATG (ATG-Fresenius®) zur initialen Induktionstherapie an den ersten 7 postoperativen Tagen eingesetzt (5 mg/kgKG/Tag i.v.).

Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper (BT 563)

BT 563 ist ein monoklonaler xenogener Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper von der Maus, der Ende der 80iger Jahre entwickelt wurde. BT 563 ist spezifisch gegen die auf der Oberfläche funktionell aktiver T-Zellen exprimierende α -Kette des hochaffinen IL-2-Rezeptors gerichtet und blockiert hierdurch die klonale Proliferation der für die Transplantatabstoßung bedeutsamen immunologischen Zellreihen (Wood 1995). BT 563 wurde zur Induktionsimmunsuppression eingesetzt. Die intravenöse Gabe begann noch am Operationstag und wurde bis zum 13. postoperativen Tag in einer täglichen Dosierung von 10 mg fortgeführt.

Basiliximab

Basiliximab (Simulect®) ist ein Mitte der 90iger Jahre entwickelter chimärer monoklonaler Antikörper (Wood 1995), der gegen die α -Kette des Interleukin-2-Rezeptors (IL-2; CD25) gerichtet ist (Kovarik 1998). Bei gleichem Wirkmechanismus zeichnet sich Basiliximab gegenüber BT 563 aufgrund der Humanisierung durch eine verlängerte Halbwertszeit aus. Basiliximab wurde im Rahmen einer klinischen Studie als Induktionsimmunsuppressivum in 2 Einzeldosen von jeweils 20 mg i.v. am Operationstag sowie 4. postoperativen Tag verabreicht.

Daclizumab

Bei Daclizumab (Zenapax®) handelt es sich um einen humanisierten rekombinanten monoklonalen Antikörper, der ähnlich wie Basiliximab gegen die α -Kette des Interleukin-2-Rezeptors (IL-2; CD25) aktivierter T-Lymphozyten gerichtet ist. Daclizumab wurde im Rahmen einer klinischen Studie als Induktionsimmunsuppressivum mit 2,0 mg/kgKG i.v. intraoperativ während der anhepatischen Phase sowie einer weiteren Einzelgabe mit 1,0 mg/kgKG i.v. zwischen dem 7. und 10. postoperativen Tag verabreicht.

Steroide

Kortikosteroide haben eine vorwiegend anti-inflammatorische Wirkung und hemmen die Immunantwort durch Interferenz mit der Makrophagenfunktion und zytotoxischen T-Lymphozyten sowie durch Reduktion zytokiner Gentranskription (Hammer 1995; Wood 1995). Prednisolon (P; Decortin H[®]) und Methylprednisolon (MP; Urbason[®]) wurden als Begleitmedikation zur Basisimmunsuppression mit Cyclosporin A oder Tacrolimus eingesetzt. Die Dosierung erfolgte nach u.g. Dosierungsschema:

intraop.	Tag 0	Tag 1-3	Tag 4	Tag 4 -7	Tag 8 - 14	Tag 15 - 30	ab 2. Monat
500 mg MP	250 mg MP	1mg/kg P	0,5 mg/kg P	0,4 mg/kg P	0,25mg/kgP	0,20mg/kgP	individuell

Akute Abstoßungsreaktionen wurden mit Methylprednisolon, in der Regel mit 500 mg i.v., über 3 Tage, ggf. auch länger, behandelt.

Azathioprin

Azathioprin, 1961 erstmals synthetisiert, ist ein Antimetabolit, welches nach der Konversion in 6-Mercaptopurin über den Purinnukleotid-Stoffwechsel die RNA- und DNA-Synthese interferiert. Hierdurch kommt es zu einer Hemmung der Proteinsynthese, vor allem in sich rasch teilenden Zelllinien wie Lymphozyten und Granulozyten (Hammer 1995; Wonigeit 1996; Wood 1995). Azathioprin (Imurek[®]) wurde additiv zur Basisimmunsuppression nach folgendem Dosierungsschema angewandt:

6 Std. präop.	Tag 0 - 7	Tag 8 - 14	ab 15. Tag
150 mg	150 mg, bei ATG/ALG: 25 mg	2 mg/kgKG	1mg/kgKG bzw. individuell

Mycophenolatmofetil

Mycophenolatmofetil (MMF; CellCept[®]) ist als Immunsuppressivum seit den 80iger Jahren bekannt (Morris 1990) und wirkt als Antimetabolit über eine Hemmung des Enzyms Inositolmonophosphat auf die Purinsynthese (Allison 2000; Levy 2001). Da Inositolmonophosphat mit hoher Enzymaktivität vorwiegend in stimulierten T- und B-Zellen vorkommt, ist die Wirkung von Mycophenolatmofetil relativ spezifisch auf eine Proliferationshemmung dieser Zellen beschränkt (Allison 1991). Gegenüber Azathioprin ist Mycophenolatmofetil bei grundsätzlich ähnlichem Wirkungsmechanismus deshalb nebenwirkungsärmer (Allison 2000; Levy 2001; Wiesner 2001) und wurde ab 1995 als Erweiterungssubstanz zur Basistherapie in einer oralen Dosierung von 1-2 g/Tag eingeführt.

OKT3

OKT3 (Orthoclone[®]) ist ein monoklonaler xenogener Maus-CD3-Antikörper, der spezifisch gegen das δ -Protein des CD3-Komplexes am antigenbindenden T-Zellrezeptor gerichtet ist (Goldstein 1987). Die Bindung des Antikörpers führt zu einer Blockierung der T-Zellaktivität, aber auch zu einer direkten Zytotoxizität. Indikation für die Anwendung von OKT3 waren steroid-resistente Abstoßungen mit einer Dosierung von 5 mg/Tag i.v. für 5 - 7 Tage.

Rapamycin (Sirolimus)

Bei Rapamycin (Rapamune[®]) handelt es sich ähnlich dem FK 506 um ein Makrolid, daß an das FK-Bindungsprotein (FKBP12) der T-Zellen bindet (Seghal 1995,1998). Dieser Komplex führt jedoch im Gegensatz zu FK 506 nicht zu einer Veränderung der Calcineurin-Aktivität, sondern inhibiert ein Regulationsprotein des Zellzyklus (mTOR), wodurch die Proliferation von T-Zellen unterbrochen wird (Mita 2003; Seghal 1998). Rapamycin wurde mit einer oralen Dosierung von 5mg/Tag (15 mg am OP-Tag) verabreicht.

Initiale Immunsuppression

Die initiale immunsuppressive Therapie war während des Studienzeitraumes einem erheblichen Wandel unterworfen, der Folge des sich stetig verändernden Kenntnisstandes und umfangreicher Studienaktivitäten war. Insgesamt kamen 21 verschiedene Substanzkombinationen für die initiale Immunsuppression, basierend auf Cyclosporin A oder Tacrolimus, zum Einsatz, die alle mit Steroiden kombiniert wurden (s.Tab.23+24+25).

<i>Substanz</i>	<i>CyA basierte immunsuppressive Kombination</i>								
CyA	•	•	•	•	•	•	•	•	•
ATG/ALG	•							•	•
BT 563		•							
Basiliximab					•				
Steroide	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Azathioprin	•	•	•						
MMF				•					•
Sirolimus							•		
Anzahl [n]	271	108	78	49	35	20	17	7	4

Tabelle 23: Substanzkombinationen der immunsuppressiven Therapie nach Lebertransplantation mit Cyclosporin A.

<i>Substanz</i>	<i>FK506 basierte immunsuppressive Kombination</i>											
FK506	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
ATG/ALG				•	•							
Basiliximab		•						•		•		•
Steroide	•	•	•	•	•	•	•	•		•	•	•
Azathioprin				•		•						
MMF			•					•	•			
Sirolimus							•			•		
Daclizumab											•	
Anzahl [n]	352	157	66	62	34	29	27	14	12	9	7	7

Tabelle 24: Substanzkombinationen der immunsuppressiven Therapie nach Lebertransplantation mit Tacrolimus.

<i>Basisimmunsuppression</i>	<i>Induktionstherapie (Antikörper)</i>	<i>Antimetaboliten (Azathioprin, MMF)</i>
CyA/Steroide (n = 589)	ja (n = 425)	ja (n = 383)
		nein (n = 42)
	nein (n = 164)	ja (n = 127)
		nein (n = 37)
FK 506/Steroide (n = 776)	ja (n = 290)	ja (n = 84)
		nein (n = 206)
	nein (n = 486)	ja (n = 108)
		nein (n = 378)

Tabelle 25: Systematik der initial angewandten Immunsuppression bei 1365 Lebertransplantationen.

In der Frühphase nach Lebertransplantation wurde nach Beendigung der Induktionstherapie mit Antikörpern bei 715 Patienten die übrige initiale Therapiekombination unter entsprechender Dosisanpassung fortgeführt (s.Tab.25). Die Steuerung der Immunsuppression im Langzeitverlauf wurde dann den individuellen Gegebenheiten des Patienten (Grunderkrankung, Nebenwirkungen, Abstoßungsrate, etc.) durch die Transplantationsambulanz angepaßt. Hierbei galt „so viel wie nötig und so wenig wie möglich“ unter Beibehaltung der initialen Basisimmunsuppression. Umstellungen auf die jeweils andere Substanz der Basisimmunsuppression erfolgte bei anhaltenden schweren Neurotoxizitäten, Niereninsuffizienz oder Rejektionen. Eine steroidfreie Immunsuppression wurde angestrebt und war bei allen Hepatitis-Patienten obligat. Unter FK 506 wurden die Steroide möglichst innerhalb der ersten 6 Monate und unter Cyclosporin-Basisimmunsuppression innerhalb des ersten Jahres ausgeschlichen. Antimetabolite (Azathioprin; MMF) wurden ebenfalls innerhalb des ersten

Jahres ausgeschlossen. Ausnahmen waren rezidivierende akute Rejektionen, chronische Abstoßungen oder Calcineurininhibitor-induzierte Toxizitäten, für die die Gabe von Mycophenolatmofetil indiziert war (Allison 2000; Levy 2001; Platz 1997; Stewart 2001).

3.8 Definition und Diagnose direkter und potentieller Komplikationen durch die Transplantation

3.8.1 Chirurgische Komplikationen

Als chirurgische Komplikation wurden alle behandlungsbedürftigen Situationen gewertet, welche auf die operative Technik während der Transplantation, wie z.B. Blutung und Galleleckage, oder damit zusammenhängende Folgeeingriffe, zurückzuführen waren (z.B. Narbenhernien).

3.8.2 Primäre Transplantatdysfunktion

Zur Beschreibung der Initialfunktion des Transplantats wurden der Transaminasenverlauf (AST), die Thromboplastinzeit (TPZ) und die über das T-Drain abgeleitete Galle unter Mitbeurteilung der übrigen Organsysteme während der ersten postoperativen Woche zusammenfassend analysiert. Es erfolgte eine Einteilung in 4 Funktionsgrade, modifiziert nach einem Vorschlag von Greig et al (Greig 1993) (s.Tab.26).

<i>Funktionsform</i>	<i>Grad</i>	<i>Befunde</i>
gute Funktion	0	AST < 1000 U/l während der ersten 3 Tage, Gallefluß > 40 ml/Tag, zunehmende Verbesserung der Gerinnung
eingeschränkte Funktion	I	AST > 1000 U/l mit raschem Abfall über 48 Stunden, Gallefluß > 40 ml/Tag, zunehmende Verbesserung der Gerinnung
schwere Dysfunktion	II	AST > 2500 U/l während der ersten 48 Stunden, verminderte Galleproduktion (< 40 ml/Tag), substituitionsbedürftige Koagulopathie
Transplantatversagen	III	wie II, zusätzlich sekundäres Multiorganversagen

Tabelle 26: Formen der primären Dysfunktion des Lebertransplantats.

3.8.3 Abstoßungsreaktionen

Die Diagnose einer akuten Rejektion wurde unter Berücksichtigung allgemeiner klinischer Symptome (Abgeschlagenheit, Malaise, Fieber, Hepatomegalie; zusätzlich bei noch liegender T-Drainage: Veränderungen der Gallenmenge, -farbe und -konsistenz), ansteigenden Transaminasen (AST, ALT, GLDH) und Cholestaseparametern (AP, γ -GT, Bilirubin) und des histologischen Befundes einer perkutanen Leberbiopsie in Menghini-Technik gestellt (Menghini 1953). Nach dem histologischen Befund wurden die akuten Rejektionen in drei Schweregrade unterteilt (s.Tab.27).

Schweregrad der Rejektion	Histologische Merkmale
Grad I	mäßiges periportales Infiltrat, keine oder minimale Endothelitis und Gallengangsschädigung, keine Hepatozytennekrosen
Grad II	deutliches periportales mononukleäres Infiltrat, ausgeprägte Endothelitis und Gallengangsschädigung, Einzelzellnekrosen der Hepatozyten
Grad III	wie Grad II, zusätzlich schwere Schädigung und massive konfluierende Nekrosen der Hepatozyten

Tabelle 27: Histologische Einteilung akuter Rejektionen nach Lebertransplantation.

Zur Abstoßungstherapie wurde initial ein Methylprednisolon-Bolus mit 500mg intravenös über 3 Tage appliziert. Kam es zu keiner Remission wurde eine OKT3-Therapie mit 5 mg/Tag über 5 Tage bei einer Cyclosporin-basierten Immunsuppression oder die Umstellung auf Tacrolimus (Rescue-Therapie) angeschlossen. Nach Abschluß der Rejektionsbehandlung wurde die Basisimmunsuppression entsprechend der individuellen Situation erhöht und ggf. erweitert (z.B. MMF).

Die Diagnose einer chronischen Rejektion wurde gestellt, wenn die Erhöhung der Cholestaseparameter auf keine andere Ursache zurückgeführt werden konnte und histologisch ein vollständiger Verlust der Gallengänge von mehr als 50% der Periportalfelder bestand.

3.8.4 Infektionen

Die Diagnose einer Infektion richtete sich nach infektiologischen, mikrobiologischen und virologischen Kriterien und Methoden. Für die klinisch relevanten Infektionen galten folgende Bewertungsgrundlagen:

Eine *Pneumonie* bestand, wenn klinische Symptome wie Atemnot, Auswurf und Fieber und pulmonale Infiltrate im Röntgen-Thorax-Bild auftraten. Bei unklaren Befunden erhärteten Blutkulturen oder eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) den Verdacht.

Bei Fieber und einem Anstieg der Cholestaseparameter mit Nachweis von Erregern in der aus dem T-Drain gewonnenen Galleflüssigkeit wurde die Diagnose *Cholangitis* gestellt.

Ein *Harnwegsinfekt* umfaßte die Symptome Dysurie oder Pollakisurie und einen Keimnachweis in der Urinkultur.

Als *Septikämie* wurde ein Zustand gewertet, bei der sich in mindestens einer Blutkultur Keime nachweisen ließen und die klinische Symptome einer systemischen Infektion, wie Fieber, Leukozytose, Thrombozytenabfall, Verschlechterung des Allgemeinzustandes, ein Abfall des systemischen peripheren Gefäßwiderstandes und eine Verschlechterung der Beatmungsparameter zeigten.

Pilzinfektionen wurden durch direkten mikroskopischen Erregernachweis oder Nachweis in einer Blutkultur mit entsprechender klinischer Symptomatik und Antigen-Titer-Veränderungen im Serum (> 1:4) diagnostiziert.

Die Diagnose einer *Cytomegalievirusinfektion* (CMV) wurde bei unklarem Fieber in Verbindung mit erhöhten Transaminasen und durch Nachweis von CMV im Blut gestellt. Immunhistochemische Nachweismethoden waren der APAP und ab 1990 die Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase-chain-reaction; PCR). IgM- und IgG-CMV-Antikörper wurden nur im Fall einer Serokonversion bei zuvor seronegativen Patienten diagnostisch gewertet.

Differenziert wurden Früh- (≤ 3 Monate) und Spätinfektionen (> 3 Monate), da sowohl das Erregerspektrum als auch die Lokalisation deutliche Unterschiede im zeitlichen Verlauf zeigten.

3.8.5 Gallengangskomplikationen

Als Komplikationen des Gallengangs-systems wurden alle biliären Läsionen, wie Leckagen, Stenosen, Strikturen oder Fehlfunktionen der Papilla Vateri und komplexe morphologische Gallenwegs-veränderungen, wie ischämisch-bedingte Läsionen (ITBL), gewertet. Nicht in der Kategorie der Gallengangskomplikationen wurde sekundäre Veränderungen durch einen Leberarterienverschluss gewertet. Standardverfahren zur Diagnostik waren in der frühpostoperativen Phase die T-Drainagen-Cholangiographie und die endoskopisch-retrograde Cholangiographie (ERC) mit ihren interventionellen Therapiemöglichkeiten im weiteren Verlauf. Zusätzlich standen die perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC) und ab 1995 auch MR-Cholangiographien zur Verfügung.

3.8.6 Vaskuläre Komplikationen

Vaskuläre Komplikationen betrafen die Leberarterie, das Pfortadersystem und den venösen Abfluß über die Lebervenen. Differenziert wurden hämodynamisch relevante Stenosen ($> 80\%$) und Verschlüsse. In der arteriellen Strombahn wurden zusätzlich Aneurysmen und Steal-Syndrome (Lienalis-Steal-Syndrom) unterschieden. Hierzu erfolgten regelmäßig während des gesamten Verlaufs duplexsonographische Kontrolluntersuchungen der Lebergefäße. Auffällige duplexsonographische Befunde wurden entsprechend den betroffenen Gefäßen durch eine arterielle Angiographie, eine Spleno-Porto-Graphie, Cavographie oder eine Computertomographie mit Kontrastmittel abgeklärt.

3.8.7 Nierenfunktionsstörungen

Von einer Nierenfunktionsstörung wurde bei Serum-Kreatinin-Werten $> 1,5\text{mg/dl}$ sowie pathologischen Serum-Harnstoff- ($> 50\text{mg/dl}$) und Kreatinin-Clearance- ($< 50\text{ml/min/m}^2$) Werten ausgegangen. Differenziert wurden die Niereninsuffizienzen nach der Zeitdauer und zeitlichem Auftreten im Früh- oder Spätverlauf und der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie.

3.8.8 Neurologische Komplikationen

Als leichte neurologische Symptome wurden Tremor, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Schwindel, Empfindungsstörungen der Sinnesorgane, Parästhesien und Durchgangssyndrome gewertet. Schwere

neurologische Defizite waren epileptische Anfälle, Dysphasien und Dysarthrien, Paresen, Psychosen und komatöse Zustände. Die Diagnose basierte auf einem klinischen Befund, der unter Hinzuziehung neurologischer und psychiatrischer Konsiliarier erhoben und ggf. durch apparative Zusatzuntersuchungen, wie z.B. EEG, CT oder MRT ergänzt wurde.

3.8.9 Diabetes mellitus

Behandlungsbedürftige Störungen des Glukosestoffwechsels ab dem 7. postoperativen Monat mit Nüchtern-Blutzuckerwerten von über 126 mg/dl (s. American Diabetes Association) wurden als manifester Diabetes mellitus gewertet.

3.8.10 Arterielle Hypertonie

Als Hypertonie wurde jede dauerhafte Steigerung des arteriellen Blutdrucks oder die Notwendigkeit einer antihypertensiven Therapie zur Erreichung normaler Blutdruckwerte definiert. Um Fehlbeurteilungen im frühen postoperativen Verlauf zu vermeiden, wurden die Blutdruckwerte erst ab dem 4. postoperativen Monat gewertet, wenn eine physische und psychische Stabilisierung bei den Patienten eingetreten war. Entsprechend der WHO-Definition orientierte sich die Hypertonie-Einstufung am diastolischen Blutdruck und begann bei einem unteren Grenzwert von 90 mmHg. Unter Behandlung wurde der Umfang der notwendigen Antihypertensiva als Maß für die Ausprägung verwandt (s.Tab.28).

<i>Hypertonieausprägung</i>	<i>diastolischer Blutdruck im unbehandelten Zustand</i>	<i>Medikation im behandelten Zustand</i>
milde Hypertonie	90 - 104 mmHg	einfache Medikation
mittelschwere Hypertonie	105 - 114 mmHg	Zweifachkombination
schwere Hypertonie	> 115 mmHg	Dreifachkombination

Tabelle 28: Definition der Hypertonieausprägung.

3.8.11 Kardio-vaskuläre Komplikationen

Von kardio-vaskulären Erkrankungen wurde ausgegangen, wenn der Patient präoperativ eine verifizierte und entsprechend behandelte koronare Herzerkrankung (KHK) oder postoperativ ein kardiales Ereignis (Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz), Angina pectoris oder Herzrhythmusstörungen hatte. Zusätzlich wurden prä- sowie postoperative zerebro-vaskuläre Erkrankungen (z.B. Apoplex) erfaßt.

3.8.12 Hämatologische Veränderungen

Als hämatologische Veränderungen nach Lebertransplantation, die mit dem Verlauf und der Immunsuppression in Verbindung standen, wurden Leukozytopenien unter 4,0/nl sowie Thrombozytopenien mit Werten unter 100.000/nl gewertet.

3.8.13 Osteoporose

In Anlehnung an die WHO-Definition wurden osteogene Schmerzen, die länger als 3 Monate anhielten, Verringerung der Knochendichte in den regelmäßig durchgeführten Osteodensitometrien, und typische, mit diesem Krankheitsbild assoziierte radiologisch gesicherte Frakturen von Wirbelkörpern, Schenkelhals und oberer Extremität ohne adäquates Trauma berücksichtigt.

3.8.14 De-novo Malignome

Als de-novo Malignome wurden alle postoperativ aufgetretenen bösartigen Tumore und hämatologischen Erkrankungen gewertet, die nicht in Zusammenhang mit der für die Transplantation ursächlichen Grundkrankheit standen. Neben regelmäßigen Verlaufsevaluierungen wurden bei den Patienten entsprechend den Empfehlungen der Bundesärztekammer Vorsorgeuntersuchungen durchgeführt. Im Verdachtsfall erfolgte die Tumordiagnostik entsprechend den aktuellen klinischen Standards.

3.8.15 Komplikationen spezifischer diagnostischer und interventioneller Eingriffe

Berücksichtigt wurden die am häufigsten mit Lebertransplantationen im Zusammenhang stehenden interventionellen Eingriffe. Dies waren perkutane Leberbiopsien und endoskopisch-retrograde Cholangiographien (ERC). Erste Hinweise auf mögliche Komplikationen ergaben Blutbildkontrollen 4 Stunden nach Biopsieentnahme sowie Serum-Lipase-Bestimmungen innerhalb von 24 Stunden nach ERC.

3.9 Spezielle Aspekte des Langzeitverlaufs

3.9.1 *Komplikationsbewertung*

Um eine Einteilung und Zusammenfassung der transplantationspezifischen Komplikationen zu ermöglichen, wurde 3 Schweregrade definiert, deren Grundlage die akute Gefährdung des Patienten und der komplikationsbedingte Einfluß auf die Länge bzw. den Umfang des stationären Aufenthaltes oder einer notwendigen Folgebehandlung hatte (s.Tab.29). De-novo-Malignome wurden grundsätzlich als lebensbedrohend eingestuft. Als übergeordneter Parameter zur Beurteilung der Morbidität, die auf transplantationspezifische Komplikationen zurückzuführen war, wurde die daraus resultierende Hospitalisationszeit erhoben. Den Frühverlauf (≤ 90 Tage) charakterisieren die Länge des primären

postoperativen Krankenhausaufenthaltes und zusätzliche Hospitalisationszeiten bei Wiederaufnahmen, jedoch ohne Berücksichtigung der in diesem Zeitraum üblichen Anschlußheilbehandlung. Im Langzeitverlauf (>90 Tage) wurden mit der Lebertransplantation zusammenhängende Krankenhausbehandlungen in jährlichen Abständen bilanziert.

<i>Komplikationsschwere</i>	<i>Definition</i>	
	<i>Primärhospitalisation</i>	<i>weiterer Verlauf</i>
Leichte Komplikation	keine Gefährdung des Patienten keine komplikationsbedingte Verlängerung der Primärhospitalisation	ambulante Behandlung möglich
mittelschwere Komplikation	mögliche Gefährdung des Patienten Verlängerung der Primärhospitalisation durch die Komplikation	stationäre Behandlung notwendig
schwere Komplikation	lebensbedrohende Gefährdung des Patienten Komplikationsbedingte Verlängerung der initialen Intensivtherapie oder erneute Intensivbehandlung	intensivmedizinische Behandlung notwendig alle de-novo-Malignome

Tabelle 29: Einteilung des Schweregrades transplantationspezifischer Komplikationen.

3.9.2 Mutter- und Vaterschaften

Organempfänger in reproduktionsfähigem Alter wurden über die Möglichkeit von Schwanger- bzw. Vaterschaften aufgeklärt und im Rahmen der postoperativen Langzeitbetreuung befragt. Voraussetzung für eine geplante Mutter- oder Vaterschaft war eine stabile Transplantatfunktion. Bis 1995 wurde eine Tacrolimus-Basisimmunsuppression vor der Konzeption auf Cyclosporin A umgestellt. Die zunehmende Zahl an Berichten über erfolgreiche Schwangerschaften unter Tacrolimus führte in der Folgezeit zu einer Beibehaltung der Tacrolimus-Medikation (Jain 1993,1997; Winkler 1992). Auf Azathioprin wurde aufgrund der Teratogenität während der Schwangerschaft verzichtet (Wood 1995). Da Schwangerschaften nach Organtransplantation spezifische fetale und mütterliche Risiken beinhalten, erfolgte eine engmaschige Schwangerschaftsüberwachung. Bei eingeschränkter Transplantatfunktion wurde die Schwangerschaft nicht oder ggf. eine Abruption empfohlen. Bei normaler Transplantatfunktion erfolgten zu Beginn neben einem serologischen Screening und einem Antikörpersuchtest regelmäßige Laboruntersuchungen mit Urinstatus sowie regelmäßige Ultraschalluntersuchungen bis zur Entbindung.

3.9.3 Rezidiv der Grundkrankheit

3.9.3.1 *Alkoholabusus*

Bei Patienten, die wegen äthyltoxischer Leberzirrhose transplantiert wurden, wurde jeglicher Alkoholgenuß nach der Transplantation als Rezidiv gewertet. Die Diagnosestellung ist häufig schwierig und oft nur durch die Zusammenschau aller Befunde und die direkte Befragung des Patienten möglich (Fuller 1997, Platz 2000). Als Hinweise auf einen erneuten Alkoholmißbrauch wurden Veränderungen der Laborparameter (Erhöhung der γ -GT, Makrozytose der Erythrozyten), histologische Befunde nach Leber-PE (Mallory-bodies: alkoholisches, intrazelluläres Hyalin), ein pathologischer CDT-Test (Carbohydrate-Deficient-Transferrin-Test) sowie eine mangelnde Compliance gedeutet. Als gesichert galt ein Rezidiv-Alkoholabusus, wenn die Verdachtsmomente vom Patienten eingestanden wurden oder positive Blutalkoholbestimmungen vorlagen. Rückfälle wurden je nach Menge in schwere Formen des Alkoholabusus mit exzessivem Alkoholkonsum und einen leichten Alkoholabusus, definiert als soziales Trinken zu speziellen Anlässen von nicht mehr als 60g Alkohol/Woche, differenziert.

3.9.3.2 *Virale Hepatitiden*

Hinweise auf eine Reinfektionshepatitis nach viral bedingter Lebertransplantation waren eine hepatitische Laborwertekonstellation mit erhöhten Transaminasen und Cholestaseparametern sowie Zeichen einer möglichen Lebersyntheseminderung, verbunden mit einer positiven Hepatitis-Serologie (Anti-HBs, Anti-HCV) und einem quantitativ hohen Nachweis spezifischer HBV-DNA- oder HCV-RNA-Sequenzen in Hybridisierungsanalysen. Da bei allen HCV- und HBV-Patienten ohne fortgesetzte medikamentöse Therapie bzw. Hyperimmunglobulingabe eine Reinfektionshepatitis des Transplantates mit indirektem oder direktem Virusnachweis regelhaft bestand, setzte die Diagnosestellung den Ausschluß der Differentialdiagnosen voraus. Zur Abgrenzung gegenüber Abstoßungen oder Durchblutungsstörungen des Transplantates waren deshalb eine Leber-PE mit histologischer sowie immunhistochemischer Aufarbeitung und eine Dopplersonographie der Lebergefäße obligat.

3.9.3.3 *Tumore*

Als Tumorrezidiv nach Lebertransplantation wurden Malignome gewertet, die den gleichen Tumortyp im Transplantat und in der hepatektomierten Leber des Organempfängers hatten. Als Screening-Methode wurden halbjährliche Bestimmungen der Tumormarker (Alpha-Fetoprotein bei HCC; CA 19-9 bei Gallengangskarzinomen) und sonographische Kontrollen des Transplantates durchgeführt.

3.9.3.4 *Andere Indikationen*

Als Rezidive anderer Indikationen wurden das erneute Auftreten eines Budd-Chiari-Syndroms, einer PSC oder PBC gewertet.

3.10 **Lebensqualität nach Lebertransplantation**

3.10.1 *Erwerbssituation*

Die formale Erwerbssituation der transplantierten Patienten wurde im Rahmen einer Querschnittuntersuchung zwischen November 2003 und April 2004 erfaßt. Differenziert wurden dabei eine Erwerbstätigkeit mit mehr als 10 Stunden pro Woche, keine Erwerbstätigkeit und Berentung (Hausarbeit ohne eigenes Einkommen; Arbeitslosigkeit, Sozialhilfe) oder die Berentung. Die schriftliche Befragung, die die Einkommenssituation im Zeitraum 6 Monate vor Transplantation und zum Zeitpunkt der Erhebung umfaßte, erfolgte bei insgesamt 500 Patienten.

3.10.2 *Gesundheitszustand*

Als Parameter zur Lebensqualitätsbeschreibung wurde der allgemeine Gesundheitszustand transplantierten Patienten mit Hilfe des Karnofsky-Performance-Index durch die in der Transplantationsambulanz tätigen Ärzte eingeschätzt. Bei diesem Verfahren beurteilt der Arzt als Fremdbeurteiler auf einer zehnstufigen Skala die Fähigkeit des Patienten, ein normales Leben zu führen sowie dessen Abhängigkeit von einer medizinischen Versorgung (s.Tab.30).

<i>Definition</i>	<i>%</i>	<i>Kriterien</i>
normale körperliche Aktivität ohne besondere Pflege	100	normal, keine Beschwerden, kein Hinweis auf Erkrankung
	90	normale Aktivitäten möglich, geringe Krankheitssymptome
	80	normale Aktivitäten nur mit Anstrengung möglich, mäßige Krankheitssymptome
normale Aktivitäten nicht möglich, selbständige Lebensführung aber noch gewährleistet	70	Selbstversorgung, aber unfähig zu normaler Aktivität oder Arbeit
	60	gelegentliche Hilfe, aber weitgehend noch Selbstversorgung
	50	häufige Unterstützung und medizinische Versorgung erforderlich
unfähig zur Selbstversorgung, dauerhafte Pflege oder Hospitali- sierung erforderlich	40	überwiegend bettlägerig, spezielle Pflege und Hilfe
	30	dauerhaft bettlägerig, Hospitalisierung angezeigt, letale Krise steht jedoch nicht unmittelbar bevor
	20	schwerkrank, Hospitalisierung und aktive unterstützende Therapie erforderlich
	10	sterbend, rasches Fortschreiten der Erkrankung
	0	Exitus

Tabelle 30: Kriterien des Karnofsky-Performance-Index.

Der Karnofsky-Performance-Index wurde für alle im Dezember 2003 lebenden Patienten nach Lebertransplantation bestimmt.

3.10.3 Subjektive Lebensqualität

Neben dem fremdbestimmten Gesundheitszustand wurde die subjektive, vom Patienten selbst empfundene Lebensqualität nach Lebertransplantation durch eine schriftliche Befragung mit dem von A. Paul entwickelten „Leberspezifischen Lebensqualitäts (LSLQ)-Fragebogen“ (s. Anhang) erhoben (Paul 1994). Dieser Fragebogen, der in einer modifizierten Version insgesamt 35 jeweils fünfstufig skalierte Fragen beinhaltet ist spezifisch für leberkranke Patienten entwickelt und an diesem Krankengut auch validiert worden.

<i>Faktor 1</i> <i>Emotionale Funktion</i>	<i>Faktor 2</i> <i>Soziale Funktion</i>	<i>Faktor 3</i> <i>Physische Funktion</i>	<i>Faktor 4</i> <i>Kognitive Funktion</i>	<i>Faktor 5</i> <i>Somatische Symptome</i>
Selbstvertrauen	Sozialaktivitäten	Arbeitsfähigkeit	Sehstörung	Juckreiz
Depressivität	Haushaltsaktivitäten	Kraftlosigkeit	Schwindel	Meteorismus
Selbstkontrolle	Abhängigkeit	Beweglichkeit	Merkfähigkeit	Aszites
Krankheitsfrustration	Sexualität	Unwohlsein	Konzentration	Nahrungsvermeidung
Krankheitsdepression				Bauchschmerzen
Nervosität				Knochenschmerzen
Aussehen				Übelkeit
Stimmungsstabilität				Kopfschmerzen
Todesgedanken				

Tabelle 31: Lebensqualitätsfaktoren.

Inhaltlich sind die ersten 28 Fragen den in Tabelle 31 aufgeführten 5 Lebensqualitätsfaktoren zugeordnet, weitere 5 Fragen beziehen sich auf die allgemeine Gesundheit des Patienten. Zudem konnten die Patienten am Ende des Fragebogens zusätzliche Bemerkungen zur Lebensqualität angeben. Zur Auswertung des LSLQ-Fragebogens erfolgte zunächst die Übertragung der Antworten mit einer Kodierung von 1 bis 5 in eine Access-Datenbank. Antworten ohne Einschränkung der Lebensqualität erhielten den Code 5, eine die größte Einschränkung widerspiegelnde Antwort den Code 1. Um eine Analyse und Vergleichbarkeit der verschiedenen Lebensqualitätsbereiche zu ermöglichen, wurde für die einzelnen Faktoren ein Lebensqualitätsindex in Prozent nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Lebensqualitätsindex [\%]} = [(a-b)/c] \times 100$$

a = Kodesumme der berechneten Fragen

b = Anzahl der in die Berechnung eingehenden Fragen

c = Differenz zwischen möglicher höchster und niedrigster Kodesumme

Der errechnete Indexwert des jeweiligen Faktors ist ein proportionales Maß für die erhobene Lebensqualität, wobei 0% das schlechteste und 100% das beste Ergebnis repräsentiert.