

4. Ergebnisse

4.1 Lebenserwartung nach Lebertransplantation

4.1.1 Patientenüberleben nach Primärtransplantation

Bis zum Ende der Studie lebten von 1245 transplantierten noch 970 (77,9%) Patienten, 275 Patienten starben insgesamt. 107 Patienten (38,9%) waren nach dem ersten postoperativen Jahr, 208 Patienten (75,6%) nach 5 Jahren und 262 Patienten (95,2%) nach 10 Jahren verstorben. Die mittlere Beobachtungszeit betrug $96,2 \pm 45,3$ (Spannbreite 12 - 172) Monate. Das 3-Monats-Patientenüberleben betrug 96,7%. Nach Kaplan-Meier errechnet betrug die 1-, 5-, 10- und 15-Jahres-Patienten-Überlebensrate 91,4%, 82,5% bzw. 74,7% und 68,2% (s.Abb.5).

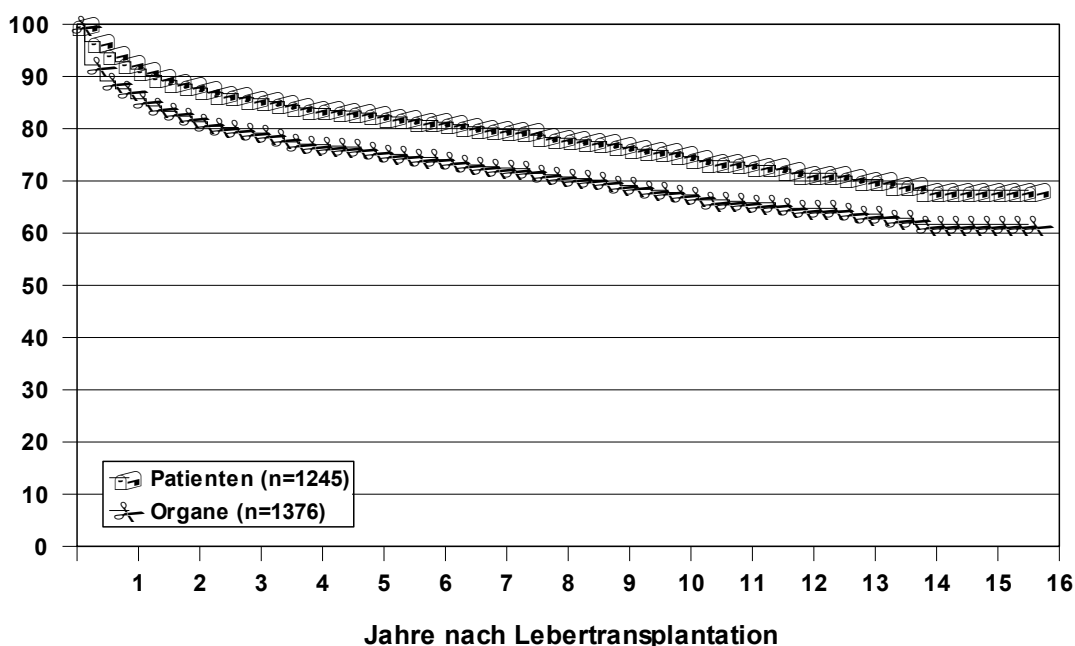


Abbildung 5: Gesamt-Patienten- und Organüberleben nach 1365 Transplantationen bei 1245 Patienten.

Das Organüberleben zeigt im Langzeitverlauf ein 4,5-7,5% niedrigeres Niveau als das Patientenüberleben im selben Zeitraum auf. Nach Kaplan-Meier errechnet betrug die 1-, 5-, 10- und 15-Jahres-Organ-Überlebensrate 85,8%, 75,3% bzw. 67,3% und 61,7% (s.Abb.5). Um das Patientenüberleben im Verlauf zu vergleichen wurden drei Zeiträume (1988-1992 (n=310); 1993-1997 (n=531); 1998-2002 (n=404)) gewählt und das jeweilige 1-Jahres-Patientenüberleben berechnet. Hierbei zeigen sich im Vergleich aller drei Zeiträume untereinander keine statistisch signifikanten Differenzen des 1-Jahres-Patientenüberlebens ($p > 0,05$) (s.Abb.6). Auch das Child-Stadium zeigt in Hinblick auf das Patientenüberleben im Langzeitverlauf keine signifikante Abhängigkeit ($p > 0,05$) (s.Abb.7). In Bezug auf das Organüberleben zeigten sich zwischen extern oder durch das eigene Explantationsteam entnommenen Organen auch keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p = 0,61$).

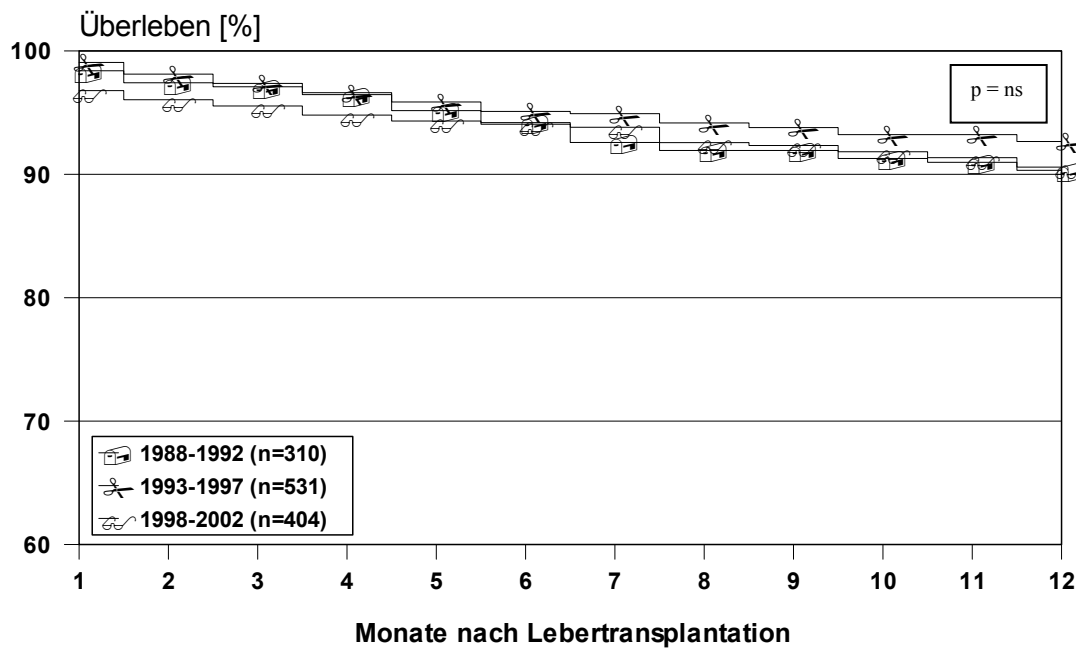


Abbildung 6: Vergleich des Patientenüberlebens in Abhängigkeit vom Zeitraum der Primär-OLT innerhalb des ersten postoperativen Jahres.

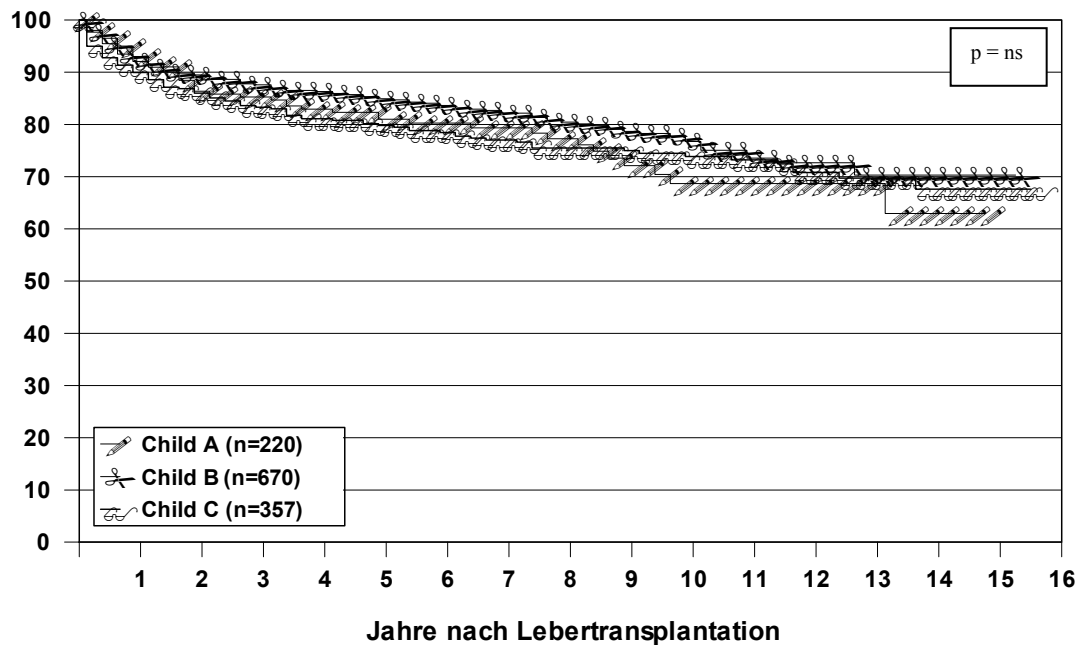


Abbildung 7: Patientenüberleben im Langzeitverlauf in Abhängigkeit vom Child-Stadium.

Die Mortalität nach Lebertransplantation zeigte erhebliche zeitliche Verteilungsunterschiede (s.Tab.33). Von insgesamt 275 verstorbenen Patienten waren insgesamt 18,5% (n=51) in der Frühphase (≤ 3 Monate) und 54,9% der Fälle innerhalb des ersten Jahres zu verzeichnen. Dabei verstarben 31 Patienten nach Primärtransplantation und 20 Patienten nach Retransplantation in der Frühphase. In der Gruppe der 20 verstorbenen retransplantierten Patienten in der Frühphase wurden hierbei 10 Patienten innerhalb der ersten 90 Tage nach Primärtransplantation retransplantiert. 9 der 10 Patienten wiesen hierbei als Grunderkrankung eine virale Zirrhose und einen frühen Reinfekt auf. Ein hoher Anteil von frühverstorbenen Patienten zeigt sich bei der Indikationsgruppe „akutes Leberversagen“ mit 8 von insgesamt 12 Patienten, durch Infektionen (5 von 8). Hieraus erklärt sich der auffallend starke Kurvenabfall in den ersten drei postoperativen Monaten (s.Abb.13; S.63).

Unter Einbeziehung der jeweils beobachteten Patientenzahl („patient at risk“) errechnet sich eine Mortalität nach primärer Lebertransplantation im Frühverlauf (≤ 3 Monate) von 3,7% und während des ersten postoperativen Jahres von insgesamt 8,6%. Patienten, die das erste postoperative Jahr überlebten, wiesen im Verlauf ein deutlich geringeres Sterberisiko auf. Über einen Wert von 4,0% im 2. postoperativen Jahr fiel die Mortalität auf Werte zwischen 1,5% und 3,0% ab (s.Abb.10+11).

<i>Indikationsgruppe</i>	<i>3-Monats- Überleben [%]</i>	<i>1-Jahres- Überleben [%]</i>	<i>3-Jahres- Überleben [%]</i>	<i>5-Jahres- Überleben [%]</i>	<i>10-Jahres- Überleben [%]</i>	<i>15-Jahres- Überleben [%]</i>
virale Zirrhose	97,0	89,0	83,1	80,3	74,1	70,2
alkoholtoxische Zirrhose	98,5	95,4	90,7	87,2	76,9	60,3
Tumor	95,6	86,1	71,7	64,3	52,3	36,8
cholestat. Lebererkrankung	98,4	95,1	93,4	91,5	86,7	85,2
kryptogene Zirrhose	98,8	97,5	94,9	92,1	86,2	80,3
akutes Leberversagen	88,4	85,5	85,5	85,5	82,8	79,0
autoimmune Zirrhose	100	97,9	91,4	86,8	65,0	65,0
metabol. Lebererkrankung	91,8	85,7	85,7	85,7	78,0	78,0
vaskuläre Lebererkrankung	92,0	92,0	88,0	88,0	88,0	88,0
gesamt	96,7	91,4	85,8	82,5	74,7	68,2
<i>Retransplantation gesamt</i>	90,8	81,6	72,2	68,8	57,1	48,0

Tabelle 32: Patientenüberleben im gesamten Beobachtungszeitraum in den einzelnen Indikationsgruppen und nach Retransplantation im Vergleich.

4.1.2 Lebenserwartung nach Retransplantation

Von insgesamt 120 retransplantierten Patienten (1.Re-Tx=109; 2.Re-Tx=11) starben 51 Patienten (45 Pat. nach 1.Re-Tx, 6 Pat. nach 2.Re-Tx) (=42,5%). Dabei verstarben 17 von 39 Patienten nach erster und 3 von 6 Patienten nach zweiter Retransplantation in der Frühphase nach dem Eingriff. Insgesamt 33 Patienten verstarben innerhalb des ersten postoperativen Jahres. Die mittlere Beobachtungszeit betrug $70,4 \pm 55,8$ Monate (Spannbreite 6 Tage - 184 Monate). Das 3-Monats-Patientenüberleben betrug 90,8%. Nach Kaplan-Meier errechnet betrug die 1-, 5-, 10- und 15-Jahres-Patienten-Überlebensrate 81,6%, 68,8% bzw. 57,1% und 48,0% (s.Abb.8).

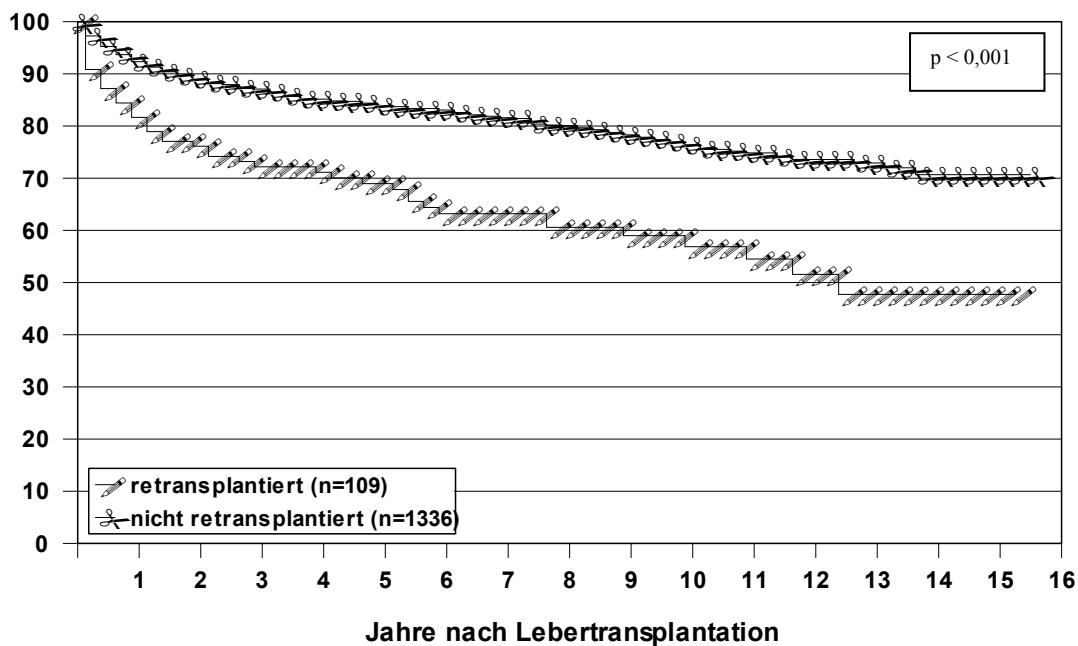


Abbildung 8: Patientenüberleben nach erster Retransplantation.

4.2.3 Todesursachen nach Lebertransplantation

Mit Hilfe von klinischen Aufzeichnungen, mündlichen Berichten der Hausärzte und Sektionsberichten konnten 274 Sterbefällen eine Todesursache zugeordnet werden. In einem Fall war dies nicht möglich. 47,8% (n=131) wurden durch transplantations-assoziierte Komplikationen verursacht (s.Abb.9). Infektionen (n=60; 21,8%) und de-novo Tumore (n=37; 13,5%) standen dabei deutlich im Vordergrund. Für 7 bzw. 6 Fälle waren gastrointestinale Blutungen oder Darmischämien sowie intra- bzw. postoperative Blutungen verantwortlich. Die weiteren Todesursachen waren einem breiten Spektrum zuzuordnen (s.Tab.33). Außergewöhnlich war der Tod einer 28-jährigen Patientin 6 Monate nach Transplantation, die an den Metastasen eines bis dato als nicht übertragbar geltenden Glioblastoms, das beim Organspender bestanden hatte, verstarb.

Rezidive der Grundkrankheit fanden sich in 32,1% der Todesfälle (n=88). Schwerpunkt hierbei waren hepatozelluläre Karzinome (n=30), Gallengangstumore (n=17) und Hepatitis-B (n=14) und -C-

Rezidive (n=12) sowie Alkohol-bedingte Rezidive (n=10). Rezidive anderer Grundkrankheiten traten selten auf (s.Tab.33).

In keinem Zusammenhang mit der Lebertransplantation stand der Tod von 55 Patienten. Hauptursachen hierfür waren kardio-vaskuläre Erkrankungen (n=32) und intrakranielle Blutungen, Schlaganfälle oder hypoxische Hirnschäden (n=16), in Einzelfällen ein Unfall, das Rezidiv eines vor der Transplantation behandelten Schilddrüsenkarzinoms, ein Suizid bei Psychose und eine progrediente multiple Sklerose.

Insgesamt waren 79,9% aller Sterbefälle als direkte Folge von Komplikationen oder durch Rezidive der Grundkrankheit indirekt mit der Lebertransplantation in Verbindung zu bringen (s.Abb.9).

Für die übergeordneten Todesursachen (Komplikation ohne Zusammenhang mit der OLT/transplantationsassoziierte Komplikation/Rezidiv der Grunderkrankung) fanden sich statistisch signifikante Verteilungsunterschiede zwischen dem Früh- und Langzeitverlauf (s.Abb.9). Während innerhalb der ersten drei Monaten nach der Transplantation transplantationsassoziierte Komplikationen als Todesursache dominierten (73,1%), sank deren Anteil im Langzeitverlauf auf 42,7%. Rezidive der Grundkrankheit hatten im Frühverlauf nur eine geringe Bedeutung als Todesursache; ihr Anteil von 2,4% repräsentiert lediglich einen Patienten, der durch ein frühes HCC-Rezidiv verstarb. Demgegenüber waren im weiteren Verlauf (> 3 Monate) 38,5% auf Rezidive der Grundkrankheit zurückzuführen (p=0,001). Der Anteil von Patienten, die an Komplikationen ohne einen direkten Zusammenhang mit der Transplantation verstarben lag in der Frühphase bei 24,3% und im weiteren Verlauf bei 18,8%.

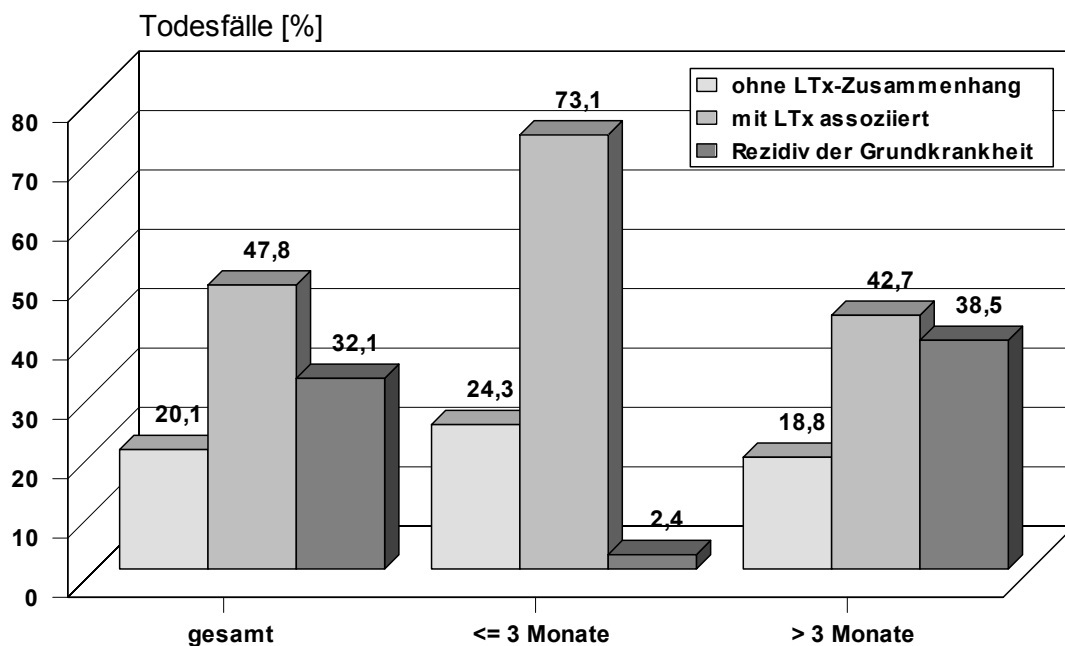


Abbildung 9: Verteilung der Todesursachen (übergeordnet) im Gesamt-, Früh- und Langzeitverlauf nach Lebertransplantation.

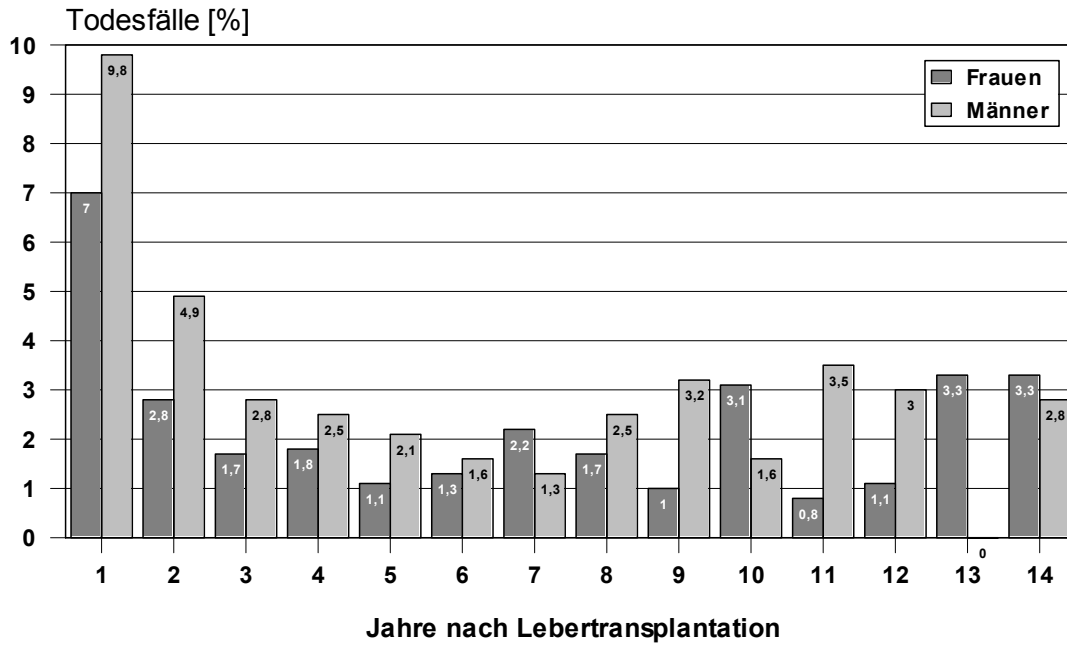


Abbildung 10: Geschlechtsverteilung der Todesfälle nach Lebertransplantation.

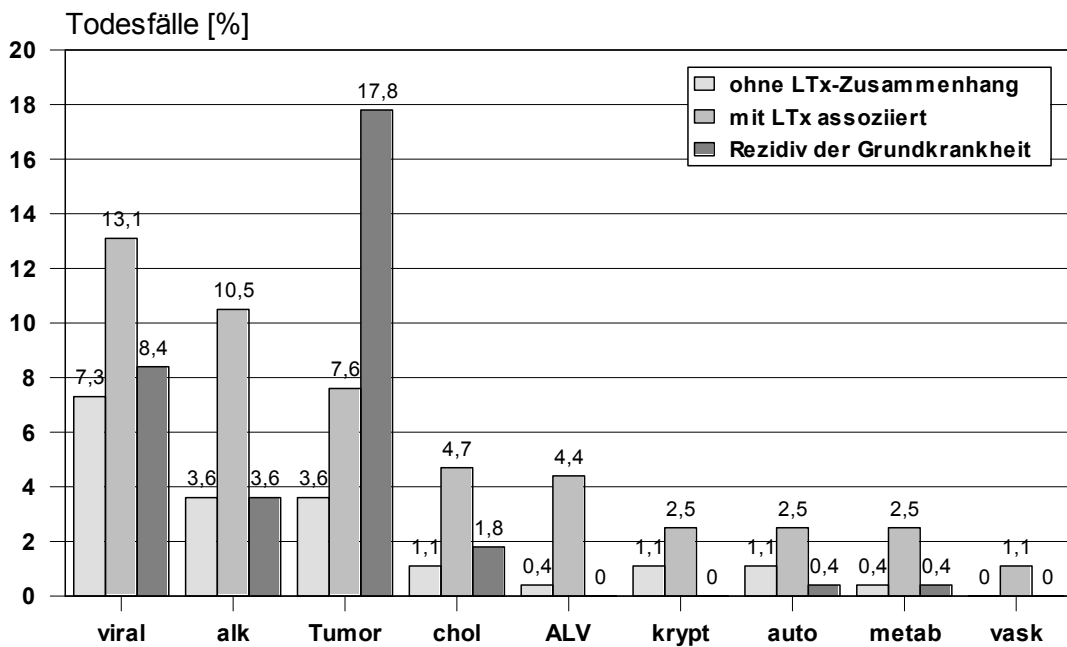


Abbildung 11: Prozentualer Anteil der verstorbenen Patienten nach übergeordneten Todesursachen in den einzelnen Indikationsgruppen zur Primärtransplantation.

<i>Todesursache übergeordnet</i>	<i>Todesursache im Detail</i>	<i>alle OLT Anzahl [n]</i>	<i>alle OLT Anteil [%]</i>	<i>Re-OLT Anzahl [n]</i>	<i>OLT+NTx Anzahl [n]</i>
ohne Zusammenhang zur OLT	Herzinfarkt/Herzversagen	32	11,6	8	2
	Apoplex, intrakranielle Blutung, Hypoxie	16	5,8	4	1
	de-novo Hepatitis	3	1,1	1	-
	Unfall	1	0,4	-	-
	Suizid	1	0,4	-	-
	neurologische Erkrankung	1	0,4	-	-
	Rezidiv eines präop. bekannten Tumors	1	0,4	1	-
	Σ	55	20,1	14	3
mit der OLT assoziierte Komplikationen	Infektionen, Sepsis, Multiorganversagen	60	21,8	18	4
	de-novo Malignome	37	13,5	2	1
	Ischämie/Blutung gastrointestinal	7	2,5	1	1
	intra-/postoperative Blutung	6	2,2	4	-
	chronische Rejektion	4	1,5	-	-
	Lungenembolie/Hypoxie	4	1,5	-	-
	initial non-function	3	1,1	1	-
	akute nekrotisierende Pankreatitis	2	0,7	1	-
	Graft-versus-host Reaktion	2	0,7	1	-
	neurologische Komplikationen	2	0,7	-	-
	Pfortaderthrombose	1	0,4	-	-
	Tumorübertragung durch Transplantat	1	0,4	-	-
	Nierenversagen	1	0,4	-	-
	unklar	1	0,4	-	-
	Σ	131	47,8	28	6
	Rezidiv der Grundkrankheit	Rezidiv-HCC	30	10,9	1
Rezidiv-Gallengangskarzinom		17	6,2	1	-
HBV-Rezidiv		14	5,1	3	-
HCV-Rezidiv		12	4,4	2	-
Rezidiv des Alkoholabusus		10	3,6	-	-
Rezidiv Karzinoid		3	1,1	-	-
Rezidiv PBC		1	0,4	1	-
Rezidiv PSC		1	0,4	1	-
Σ		88	32,1	9	1
Gesamt		275	100	51	10

Tabelle 33: Todesursachen bei allen Patienten nach primärer Lebertransplantation, Retransplantation und kombinierter Leber-Nieren-Transplantation.

Eine deutlich unterschiedliche Gewichtung übergeordneter Todesursachen bestand auch für die Indikationsgruppen zur primären Lebertransplantation. Rezidive der Grunderkrankung als Todesursache wurden fast ausschließlich bei den Indikationsgruppen „Tumor“, „viral bedingte“ und „alkoholtoxische Zirrhose“ sowie „cholestatische Lebererkrankung“ beobachtet. Die größte Bedeutung für das Überleben hatten die Rezidive der Grundkrankheit bei Tumorpatienten mit einer Mortalitätsrate von 17,8%. Transplantations-assoziierte Komplikationen mit Todesfolge waren mit Ausnahme der Tumorgruppe bei allen Indikationsgruppen hauptverantwortlich. Die deutlich höchsten Mortalitätsquoten von 13,1% bzw. 10,5% fanden sich in den Indikationsgruppen viral bedingte Zirrhose bzw. alkoholtoxische Leberzirrhose. Bei Sterbefällen ohne Zusammenhang zur OLT standen viral bedingte Zirrhosen (7,3%) doppelt so häufig als Alkohol-Zirrhosen bzw. die Indikationsgruppe Tumor (je 3,6%) im Vordergrund.

<i>Todesursache</i>	<i>alle OLT Anzahl [n]</i>	<i>alle OLT Anteil [%]</i>	<i>Re-OLT Anzahl [n]</i>	<i>OLT + NTx Anzahl [n]</i>
Infektionen, Sepsis, Multiorganversagen	18	35,3	7	1
Herzinfarkt/Herzversagen	8	15,7	3	-
Apoplex, intrakranielle Blutungen, Hypoxie	6	11,7	2	-
intra-/postoperative Blutungen	6	11,7	3	-
initial non-function (INF)	4	7,8	1	-
Ischämie/Blutungen gastrointestinal	3	5,9	1	-
Graft-versus-host Reaktion (GvHR)	2	3,9	1	-
akute nekrotisierende Pankreatitis	1	2,0	1	-
neurologische Komplikationen	1	2,0	-	-
HCC-Rezidiv	1	2,0	-	-
HBV-Rezidiv	1	2,0	1	-
Gesamt	51	100	20	1

Tabelle 34: Todesursachen der frühpostoperativ verstorbenen Patienten (≤ 3 Monate).

4.1.4 Todesursachen nach Retransplantation

Als häufigste Todesursache in der Frühphase nach Retransplantation ließen sich Infektionen mit Sepsis und Multiorganversagen identifizieren (35%) (s.Tab.33). Zusammen mit kardio-vaskulären Komplikationen und Blutungen stellen sie einen Anteil von 75% der Todesfälle in den ersten 3 Monaten nach Re-Transplantation dar. Den höchsten Anteil der Todesursachen insgesamt stellten bei den retransplantierten Patienten die transplantations-assoziierten Komplikationen und Rezidive der Grundkrankheit dar (72,5%). Bei den Komplikationen ohne Zusammenhang zur Transplantation waren kardio- und zerebro-vaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkte, Apoplex) führend.

4.1.5 Einfluß prä- und perioperativer Faktoren auf das Patientenüberleben

Zur Identifikation prä- und perioperativer Faktoren auf das Patientenüberleben im Verlauf nach Lebertransplantation wurden die Prognosefaktorenbereiche „Patient“, „Organspender /Spenderorgan“, „operative Durchführung, operative Daten und Befunde“ sowie „immunologische Spender- und Empfängerkriterien“ mit insgesamt 50 Einzelfaktoren untersucht.

Für Aussagen zum langfristigen Überlebensergebnis der einzelnen Indikationsgruppen erfolgten dann Life-Table Analysen nach Kaplan-Meier mit einem statistisch signifikanten globalen p-Wert von $<0,001$ (s.Abb.12+13+14). Als bedeutendster patientenspezifischer Prognosefaktor erwies sich dabei die Transplantationsindikation „Tumor“. Gegenüber den anderen Indikationsgruppen, deren Patientenüberlebenskurven ähnliche Verläufe zeigten, war die Anzahl verstorbener Patienten bei der Indikation „Tumor“ im Langzeitverlauf signifikant höher ($p<0,001$). Unter Berücksichtigung der restriktiven Kriterien, den sogenannten „Mailänder Kriterien“ (Mazzaferro 1996), für 145 Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom in Zirrhose (singulärer Tumorknoten < 5 cm oder höchstens drei Tumorknoten in einem Leberlappen ≤ 3 cm sowie keine Makrogefäßinvasion) ergab sich bei 52 Patienten gegenüber 93 Patienten mit erweiterten Kriterien in der univariaten Analyse ein signifikant höheres Überleben ($p<0,01$) (s.Abb.15). Die 1-, 5- bzw. 10-Jahresüberlebensraten beider Gruppen betragen 94,3% vs. 88,3% und 79,9% vs. 59,7% bzw. 73,6% vs. 43,2%. Die univariate Analyse des Tumorstadiums zeigte ein signifikant höheres Überleben (T1/T2 vs. T4-Tumorstadien ($p=0,033$)).

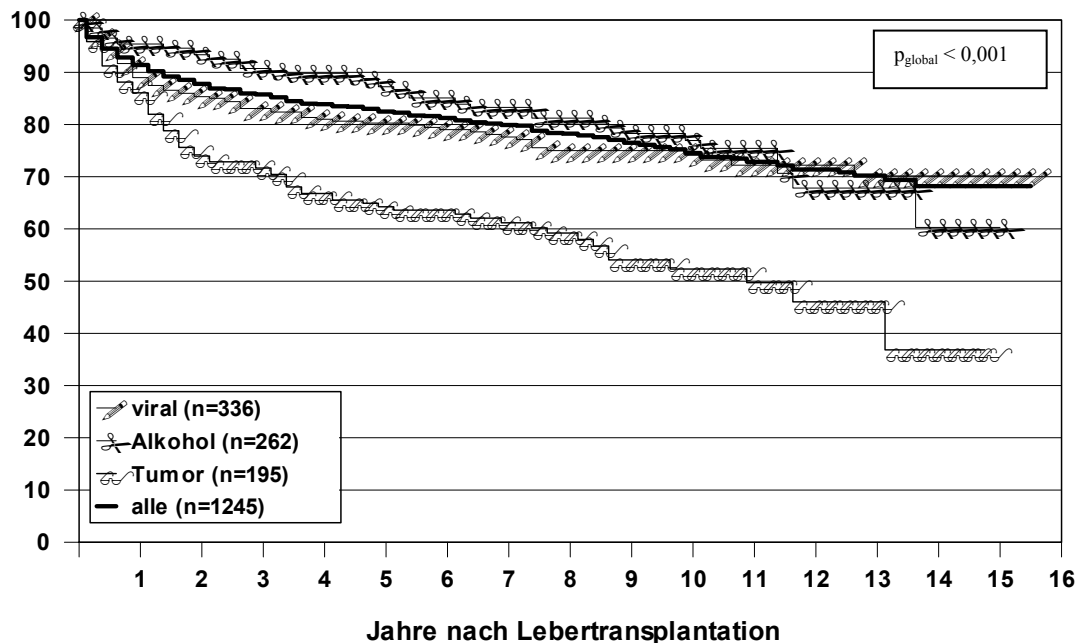


Abbildung 12: Patientenüberleben im Langzeitverlauf in Abhängigkeit von der Primärindikation.

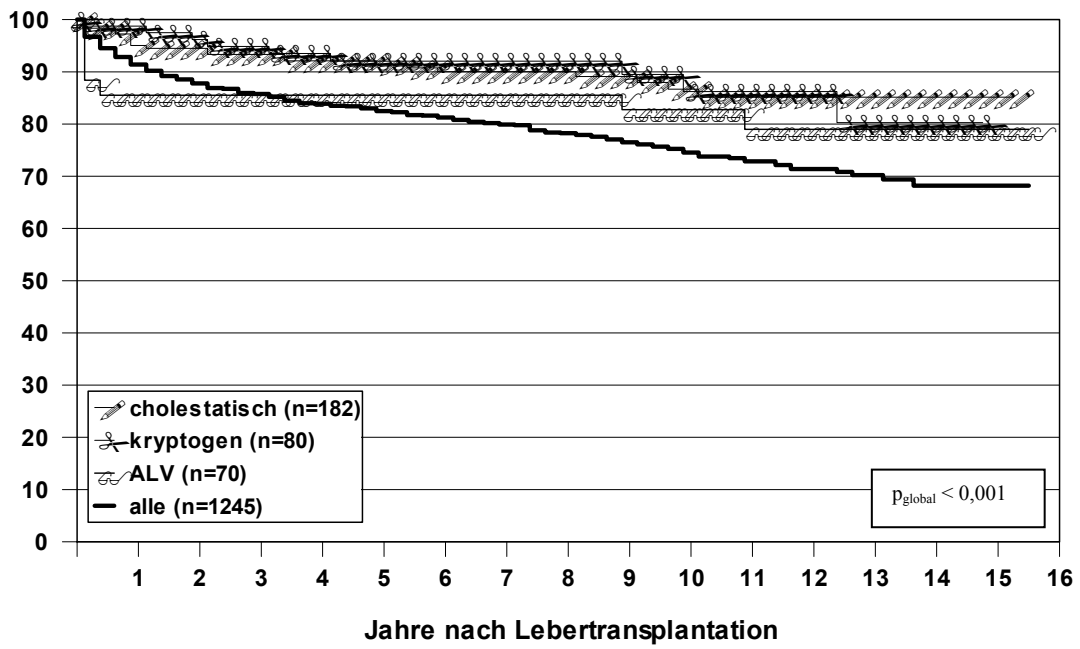


Abbildung 13: Patientenüberleben im Langzeitverlauf in Abhängigkeit von der Primärindikation.

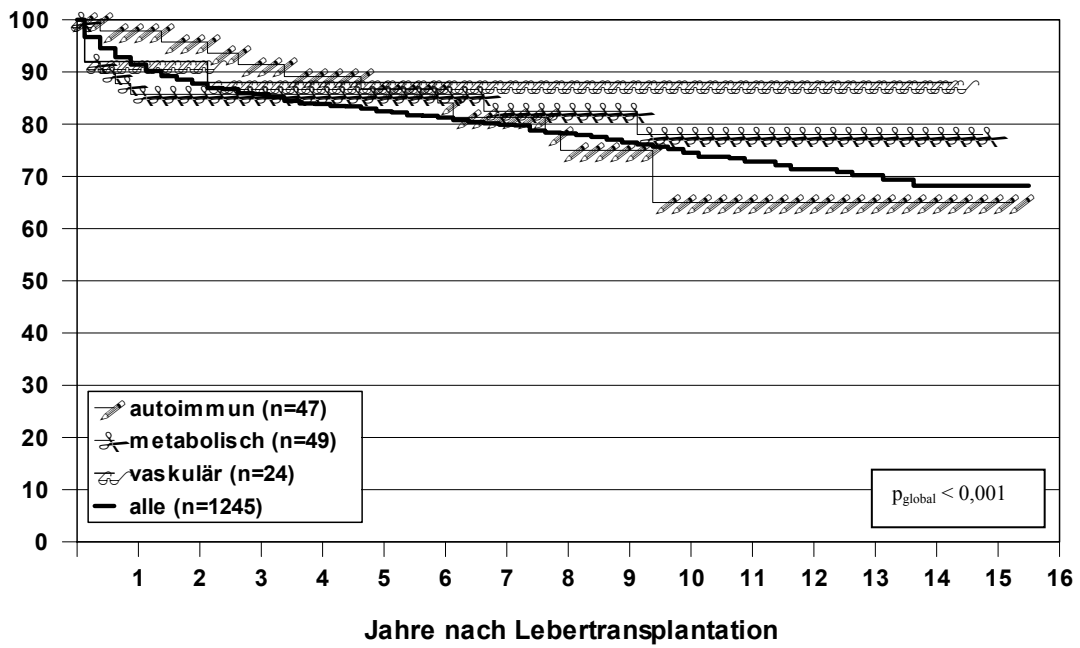


Abbildung 14: Patientenüberleben im Langzeitverlauf in Abhängigkeit von der Primärindikation.

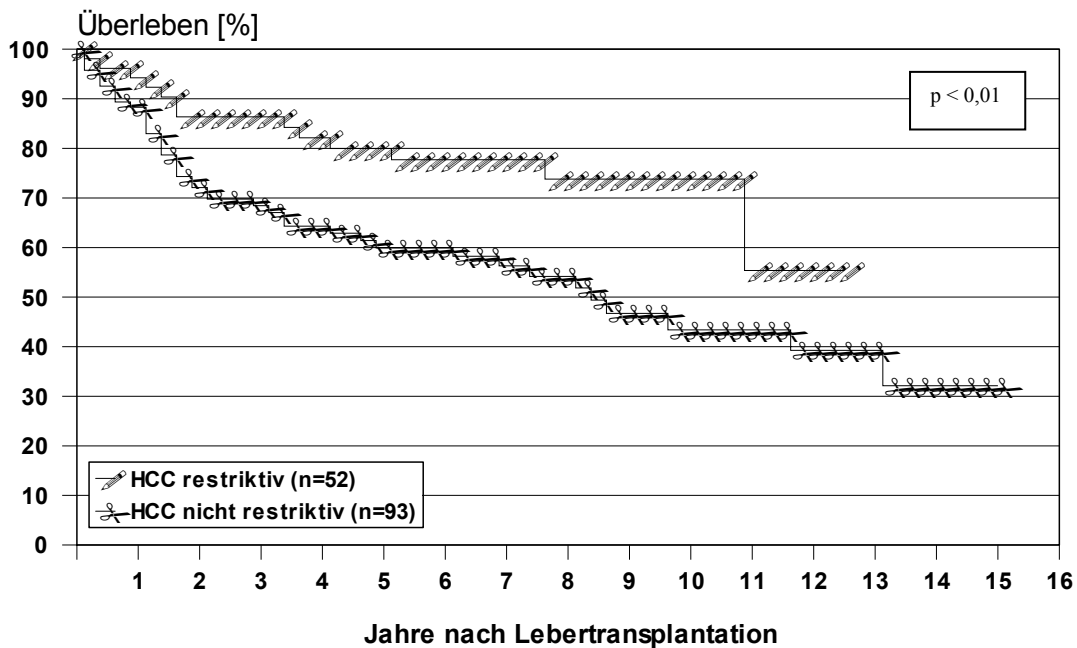


Abbildung 15: Patientenüberleben im Langzeitverlauf bei hepatozellulärem Karzinom mit und ohne Berücksichtigung der restriktiven Indikationsstellung („Mailand Kriterien“).

Weitere Prognosefaktoren für eine erhöhte Mortalität im Langzeitverlauf waren ein höheres Empfängeralter zum Zeitpunkt der Primärtransplantation (16-30 versus 31-45 Jahre ($p=0,02$); 16-30 versus 46-60 Jahre ($p=0,001$); 16-30 vs. > 60 Jahre ($p=0,001$); 30-45 vs. 45-60 Jahre ($p=0,007$) sowie das männliche Geschlecht ($p=0,003$) (s.Abb.16). Ebenso zeigte das Spenderorganalter einen statistisch signifikanten Einfluß auf das Patientenüberleben. Spenderorgane zwischen 3-30 Jahren waren gegenüber den Altersgruppierungen 30-45 Jahre ($p=0,009$), 45-60 Jahre ($p=0,003$) und über 60 Jahre ($p=0,004$) im Überleben deutlich überlegen. Vergleicht man die Alterskonstellation zwischen Spender und Empfänger zeigt sich ebenso eine statistische Signifikanz, wobei die Altersgrenze bei den Berechnungen das 50. Lebensjahr darstellt. Das 60. Lebensjahr als Grenze zwischen „jung“ und „alt“ ist nicht statistisch signifikant. Bei den statistischen Berechnungen finden sich für das Patientenüberleben bei der Konstellation junger Spender/Empfänger gegenüber junger Spender/alter Empfänger ($p<0,001$), gegenüber alter Spender/junger Empfänger ($p=0,08$) als auch gegenüber der Konstellation alter Spender/Empfänger ($p=0,003$) Signifikanzen (s.Tab.36). Die weitere Analyse der Konstellationen junger Spender/alter Empfänger gegenüber der Konstellation alter Spender/junger Empfänger ($p=0,5$) sowie gegenüber der Konstellation alter Spender/Empfänger ($p=0,8$) und alter Spender/junger Empfänger gegenüber der Konstellation alter Spender/Empfänger ($p=0,9$) zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Die Child-Klassifizierung der Patienten erwies sich nicht als ein signifikanter Prognosefaktor für das Patientenüberleben im Langzeitverlauf, wohl aber für das Child-C-Stadium beim Organüberleben ($p=0,002$). Alle weiteren, den präoperativen Morbiditätszustand beschreibende „Organspender/

Spenderorgan“ Einzelfaktoren hatten keinen statistisch signifikanten Einfluß auf das Langzeitüberleben der Patienten.

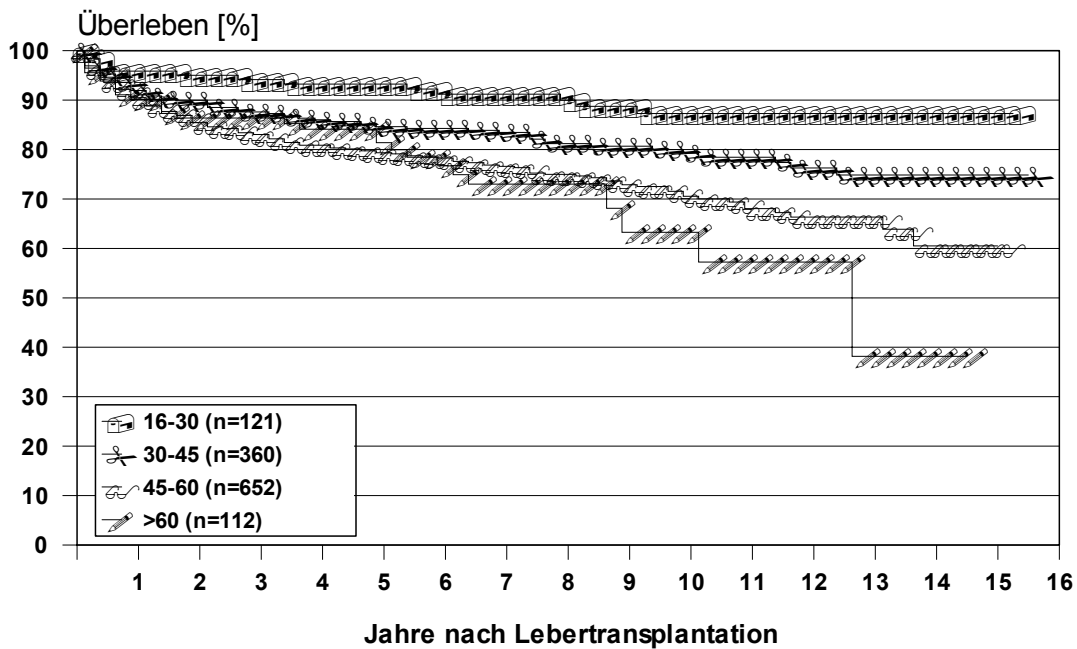


Abbildung 16: Langzeitüberleben in Abhängigkeit vom Empfängeralter nach primärer OLT.

	<i>junger Spender - junger Empfänger</i> (n = 537)	<i>junger Spender - alter Empfänger</i> (n = 405)	<i>alter Spender - junger Empfänger</i> (n = 156)
<i>junger Spender - alter Empfänger</i>	<0,001	-	-
<i>alter Spender - junger Empfänger</i>	0,008	0,517	-
<i>alter Spender - alter Empfänger</i> (n=147)	0,003	0,776	0,917

Tabelle 35: Spender- und Empfängeralter-Konstellation bei primärer OLT (Altersgrenze 50).

Im Rahmen der Analyse der Prognosefaktoren des Organspenders bzw. des Spenderorgans ist die Entwicklung der oberen Altersgrenze akzeptierter Organspender von 1988 bis 2002 von 47 auf 80

Jahre sowie der stetige Anstieg des mittleren Spenderalters von $29,4 \pm 12,9$ Jahre auf nunmehr $49,5 \pm 16,2$ Jahre im selben Zeitraum interessant (s.a.Abb.4; S.28).

Als nicht signifikant für das Langzeitüberleben erwiesen sich in der univariaten Analyse alle untersuchten Einzelfaktoren der operativen Durchführung bzw. operativen Daten und Befunde.

Die immunologischen Spender und Empfängerparameter (Cross-match; HLA-Übereinstimmungen) zeigten ebenfalls keine statistischen Signifikanzen für das Patientenüberleben, ebenso für das Organüberleben. Bei zunehmender HLA-Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger hingegen ließ sich eine statistisch signifikant geringere Inzidenz für das Auftreten akuter Rejektionen sowie steroid-resistenter Abstoßungen nachweisen ($p < 0,001$). Eine Korrelation zwischen Anzahl der HLA-Übereinstimmungen und Häufigkeit von Infektionen ließ sich nicht nachweisen ($p = 0,9$).

Aufgrund der geringen Fallzahl ($n = 5$) erfolgte für die blutgruppeninkompatiblen Transplantationen (2xA auf 0; 1xB auf A; 2xAB auf A) keine statistische Auswertung, sondern lediglich eine Einzelanalyse der Verläufe. Vier von fünf Patienten leben noch mittlerweile 11, 10, 6 und 4 Jahre nach der Transplantation mit jeweils komplikationslosem Verlauf, ein Patient verstarb aufgrund einer initialen Nichtfunktion am Folgetag der Transplantation.

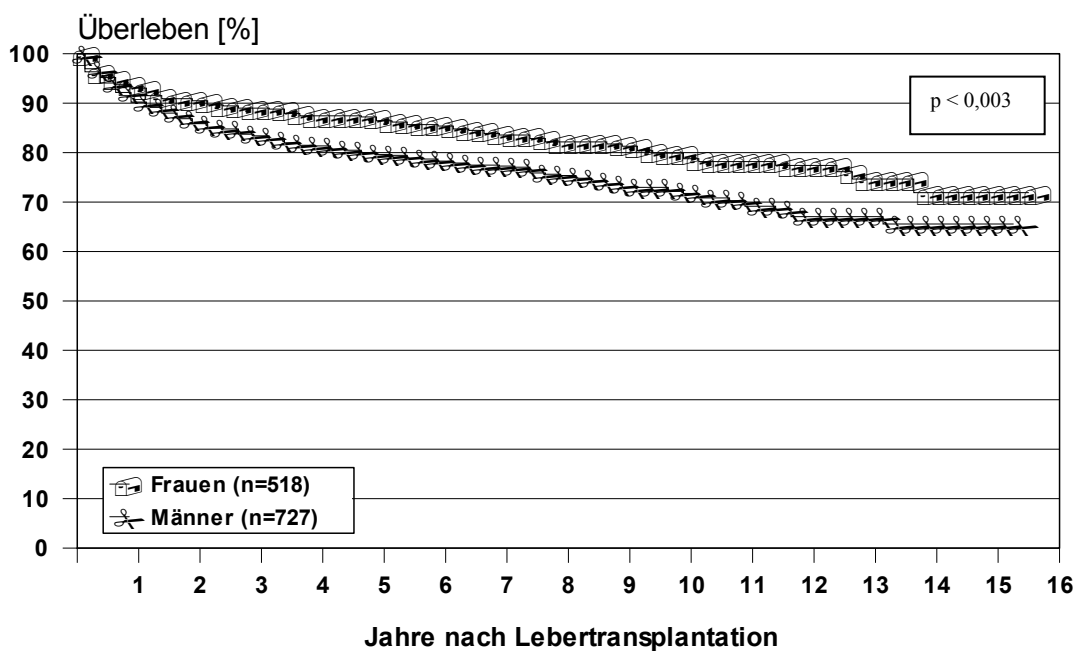


Abbildung 17: Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht.

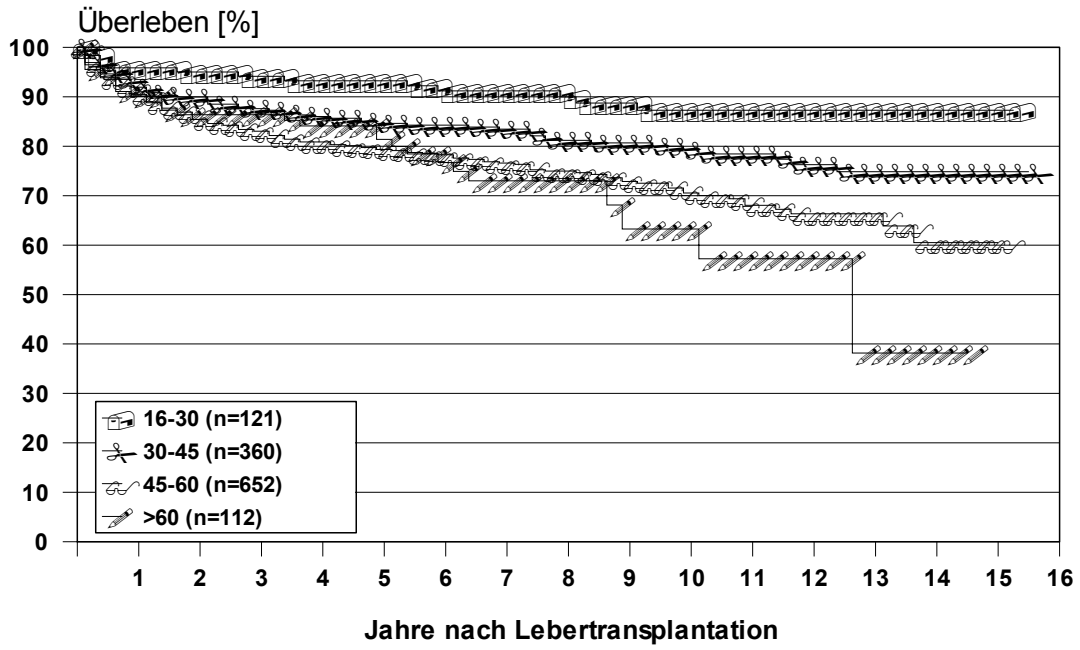


Abbildung 18: Überleben in Abhängigkeit vom Alter des Empfängers.

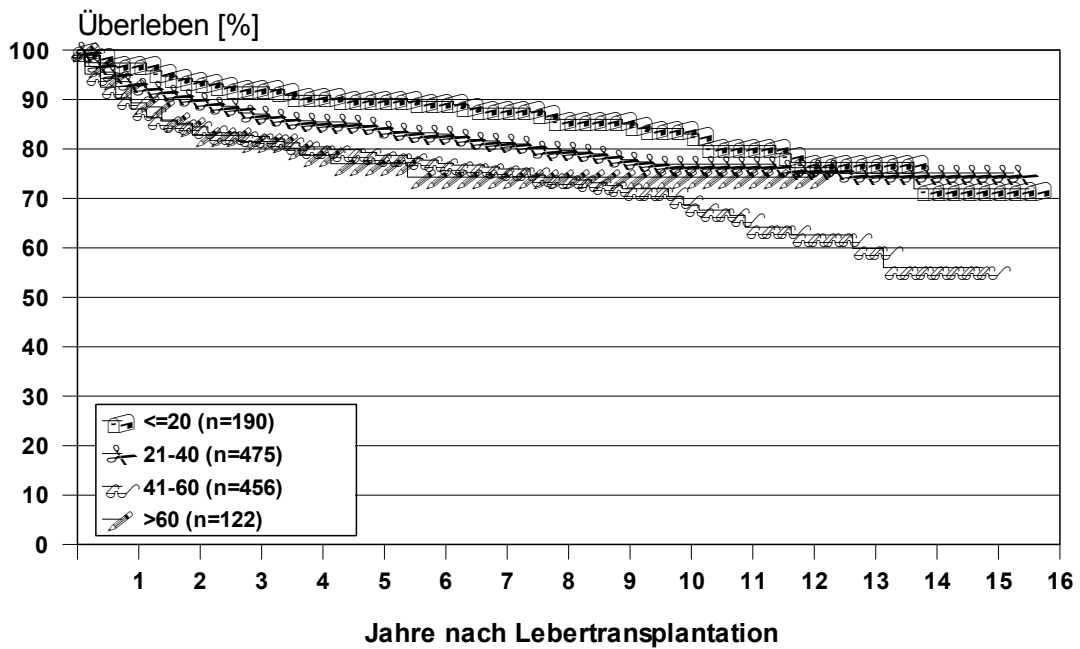


Abbildung 19: Überleben in Abhängigkeit vom Alter des Organspenders.

Von besonderem Interesse war die Analyse der Frühphase nach OLT mit seiner erhöhten Mortalität. Die Bedeutung der prä- und perioperativen Faktoren für das Patientenüberleben wurde deshalb separat untersucht (s.Tab.36,37,38,39). Für vier von insgesamt 50 untersuchten Faktoren ließ sich in der univariaten Analyse ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Überleben im Frühverlauf nach primärer Lebertransplantation nachweisen (s.Tab.36). Als signifikanter Prognosefaktor erwies sich bei den Indikationen das akute Leberversagen. Die Indikationsgruppen „virale Zirrhose“ und „Tumor“ hatten zwar eine hohe Frühsterblichkeit von 29,0% bzw. 22,6% gegenüber der Anzahl der frühpostoperativen Todesfälle in den weiteren Indikationsgruppen (bis 9,7%), zeigten aber in der univariaten Analyse keine statistische Signifikanz. Als ein weiterer Prognosefaktor konnte eine präoperativ bestehende Nierenfunktionsstörung (Kreatinin>1,5mg/dl) identifiziert werden. Betroffene Patienten zeigten eine signifikant erhöhte frühpostoperative Sterblichkeit mit 45,2% innerhalb der ersten drei postoperativen Monate. Auch zwischen dem präoperativen Allgemeinzustand der Patienten und dem 3-Monatsüberleben bestand ein signifikanter Zusammenhang, der sich in einer höheren Sterblichkeit bei Patienten im Child C-Stadium bzw. einem APACHE III-Score von ≥ 50 ausdrückte. Weitere patientenabhängige Prognosefaktoren ließen sich nicht identifizieren.

Die Analyse der Organspender- bzw. Spenderorganabhängigen Faktoren zeigte für das Spenderalter keine signifikante Differenz zwischen verstorbenen und überlebenden Patienten. Analog zum Langzeitverlauf wiesen Patienten mit älteren Spenderorganen (>60 Jahre) eine höhere frühpostoperative Sterblichkeit auf. Eine statistisch signifikante Abhängigkeit zwischen Spender- und Empfängergeschlecht für den Frühverlauf nach Transplantation ließ sich jedoch nicht nachweisen.

Als Risikofaktoren bei der operativen Durchführung beim Primäreingriff ließ sich die Erweiterung des Transplantationseingriffs mit einer partiellen Pankreatico-Duodenektomie nach Kausch-Whipple identifizieren. Weitere Faktoren wie z.B. die Operationsdauer oder der EK- bzw. FFP-Verbrauch waren nicht signifikant.

Für die immunologischen Spender- und Empfängerparameter (cross-match, HLA-Kompatibilitäten) bestanden analog zum Langzeitüberleben keine signifikanten Differenzen in der frühpostoperativen Phase. Die blutgruppeninkompatiblen Transplantationen wurden aufgrund ihrer geringen Fallzahl auch in der Analyse der frühpostoperativen Prognosefaktoren nicht berücksichtigt.

Zur Präzisierung der Aussagen wurden die prä- und perioperativen Faktoren zusätzlich multivariat analysiert. Hierdurch konnten eine schon präoperativ bestehende Niereninsuffizienz ($p=0,001$), die Erweiterung des Transplantationseingriffs durch eine partielle Pankreatico-Duodenektomie nach Kausch-Whipple ($p=0,0001$) sowie ein erhöhtes Spenderalter ($p=0,03$) als unabhängige Variablen identifiziert werden, die ein erhöhtes Mortalitätsrisiko in der Frühphase nach Lebertransplantation darstellen.

<i>Analysierte Faktoren</i>	<i>Patienten ≤ 3 Monate postoperativ</i>		<i>p-Wert</i>
	<i>verstorben (n = 31)</i>	<i>überlebt (n =1214)</i>	
Primärindikation - gesamt			> 0,05
virale Zirrhose [n]	9 (29,0 %)	327 (26,9 %)	0,795
alkoholische Zirrhose [n]	2 (6,5 %)	260 (21,4 %)	> 0,05
Tumor [n]	7 (22,6 %)	188 (15,5 %)	0,290
cholestatiche Zirrhose [n]	3 (9,7 %)	178 (14,7 %)	> 0,05
kryptogene Zirrhose [n]	1 (3,2 %)	79 (6,5 %)	> 0,05
akutes Leberversagen [n]	6 (19,3 %)	64 (5,3 %)	0,009
autoimmune Zirrhose [n]	0	47(3,9 %)	-
metabolische Lebererkrankung [n]	3 (9,7 %)	46 (3,8 %)	> 0,05
vaskuläre Lebererkrankung [n]	0	24 (2,0 %)	-
Patientenzustand präoperativ:			
Nierenfunktionsstörung [n]	14 (45,2%)	249 (20,4%)	0,001
alle weiteren Einzelfaktoren	keine Signifikanzen		> 0,05
Child-Klassifikation gesamt			0,182
Stadium A	4	200	
Stadium B	10	647	
Stadium C	11	355	
APACHE II- Score [Mw+StdAbw]			0,190
≤ 9	15 ± 4	11 ± 6	
10-19	1	36	
> 20	5	30	
	0	7	
APACHE III-Score [Mw+StdAbw]			0,009
< 50	95 ± 14	67 ± 19	
50-100	0	9	
> 100	5	60	
	1	4	
Organspender/Spenderorgan:			
Alter [Jahre]	40,2 ± 13,5	38,1 ± 15,8	0,307
kalte Ischämiezeit [Std.]	9,9 ± 3,5	8,9 ± 3,3	0,112
alle weiteren Einzelfaktoren	keine Signifikanzen		> 0,05
operative Durchführung/Befunde:			
OP-Dauer [min]	376,9 ± 141,8	328,6 ± 98,7	0,162
Erythrozytenkonzentrate [n]	12,6 ± 27,5	6,6 ± 5,3	0,137
Fresh-frozen-Plasma [n]	15,4 ± 27,4	9,6 ± 6,3	0,201
Aorteninterponat [n]	6	133	0,143
Kausch-Whipple-Op [n]	3 (9,7%)	15 (1,2%)	0,0001
alle weiteren Einzelfaktoren	keine Signifikanzen		> 0,05
immunologische Spender- und Empfängerkompatibilitäten:			
HLA-Komp., cross-match	keine Signifikanz		> 0,05

Tabelle 36: Exemplarische Auflistung der geprüften prä- und perioperativen Prognosefaktoren und Überleben in der Frühphase (≤ 3 Monate) nach primärer Lebertransplantation (univariate Analyse).

<i>Analysierte Faktoren</i>	<i>Primäre OLT (n=1136)</i>	<i>Re-OLT (n=109)</i>	<i>p-Wert</i>
Patientenzustand präoperativ:			
Nierenfunktionsstörung [n]	243 (21,4%)	63 (57,8%)	<0,001
alle weiteren Einzelfaktoren	keine Signifikanzen		> 0,05
Child-Klassifikation gesamt			0,765
Stadium A	191 (17,9%)	17 (23,6%)	
Stadium B	585 (54,8%)	30 (41,7%)	
Stadium C	292 (27,3%)	25 (34,7%)	
APACHE II- Score [Mw+StdAbw]	11,9 ± 5,9	14,2 ± 5,8	0,079
APACHE III-Score [Mw+StdAbw]	70,1 ± 20,7	87,5 ± 16,0	<0,001
Organspender/Spenderorgan:			
Alter [Jahre]	37,7 ± 15,8	36,8 ± 14,8	0,637
kalte Ischämiezeit [Std.]	9,8 ± 3,5	9,0 ± 3,2	0,033
alle weiteren Einzelfaktoren	keine Signifikanzen		> 0,05
operative Durchführung/Befunde:			
OP-Dauer [min]	334,8 ± 90,1	343,3 ± 120,1	0,622
Erythrozytenkonzentrate [n]	6,7 ± 6,9	11,3 ± 9,4	<0,001
Fresh-frozen-Plasma [n]	9,7 ± 7,7	13,5 ± 9,7	<0,001
Aorteninterponat [n]	109	35	<0,001
alle weiteren Einzelfaktoren	keine Signifikanzen		> 0,05
immunologische Spender- und Empfängerkompatibilitäten:			
HLA-Komp., cross-match	keine Signifikanzen		> 0,05

Tabelle 37: Vergleich und Analyse der prä- und perioperativen Prognosefaktoren der retransplantierten Patienten mit Patienten nach primärer Lebertransplantation (univariate Analyse).

<i>Analyalisierte Faktoren</i>	<i>Patienten ≤ 3 Monate postoperativ nach 1. Re-OLT</i>		<i>p-Wert</i>
	<i>verstorben (n = 17)</i>	<i>überlebt (n =89)</i>	
Indikation			
initiale Nichtfunktion [n]	9 (52,9%)	20 (22,5%)	0,001
Rezidiv der Grundkrankheit [n]	6 (35,3%)	20 (22,5%)	0,002
vaskuläre Komplikationen [n]	1 (5,9%)	16 (18,0%)	> 0,05
ITBL [n]	1 (5,9%)	15 (16,8%)	> 0,05
Rejektionen [n]	0	16 (18,0%)	> 0,05
de-novo HBV-Infektion [n]	0	2 (2,2%)	> 0,05
Patientenzustand präoperativ:			
Nierenfunktionsstörung [n]	13 (76,5%)	48 (53,9%)	0,086
alle weiteren Einzelfaktoren	keine Signifikanzen		> 0,05
Child-Klassifikation gesamt			> 0,05
Stadium A	0	17 (27,0%)	
Stadium B	4 (57,1%)	26 (41,3%)	
Stadium C	3 (42,9%)	20 (31,7%)	
APACHE II- Score [Mw+StdAbw]	12,3 ± 6,1	14,5 ± 5,6	0,509
APACHE III-Score [Mw+StdAbw]	91,1 ± 8,8	85,9 ± 18,4	0,483
Organspender/Spenderorgan:			
Alter [Jahre]	41,6 ± 15,4	35,9 ± 14,5	0,123
kalte Ischämiezeit [Std.]	7,6 ± 2,9	9,3 ± 3,2	0,061
alle weiteren Einzelfaktoren	keine Signifikanzen		> 0,05
operative Durchführung/Befunde:			
OP-Dauer [min]	354,4 ± 172,3	338,1 ± 103,1	0,754
Erythrozytenkonzentrate [n]	12,8 ± 8,4	11,1 ± 9,7	0,251
Fresh-frozen-Plasma [n]	14,6 ± 8,6	13,4 ± 10,0	0,346
Aorteninterponat [n]	4	30	<0,001
alle weiteren Einzelfaktoren	keine Signifikanzen		> 0,05
immunologische Spender- und Empfängerkompatibilitäten:			
HLA-Komp., cross-match	keine Signifikanzen		> 0,05

Tabelle 38: Analyse der möglichen prä- und perioperativen Prognosefaktoren und Überleben in der Frühphase (≤ 3 Monate) nach erster Retransplantation (univariate Analyse).

<i>Analysierte Faktoren</i>	<i>Primäre OLT (n=31)</i>	<i>1. Re-OLT (n=17)</i>	<i>p-Wert</i>
Empfängeralter [Jahre]	49,5 ± 9,2	49,9 ± 8,5	0,97
Geschlecht [m/w]	19/12	11/6	0,53
Patientenzustand präoperativ:			
Nierenfunktionsstörung [n]	14 (45,2%)	13 (76,5%)	0,03
alle weiteren Einzelfaktoren	keine Signifikanzen		>0,05
Child-Klassifikation gesamt			0,62
Stadium A	4 (16%)	0	
Stadium B	10 (40%)	4 (57,1%)	
Stadium C	11 (44%)	3 (42,9%)	
APACHE II- Score [Mw+StdAbw]	15 ± 4	12 ± 6	0,53
APACHE III-Score [Mw+StdAbw]	95 ± 14	91 ± 9	0,69
Organspender/Spenderorgan:			
Alter [Jahre]	40,2 ± 13,5	41,6 ± 15,4	0,70
Kalte Ischämiezeit [Std.]	8,9 ± 3,3	7,6 ± 2,9	0,25
Shipped organ [n]	14	6	0,55
Alle weiteren Einzelfaktoren	keine Signifikanzen		>0,05
Operative Durchführung/Befunde:			
OP-Dauer [min]	376,9 ± 141,8	354,4 ± 172,3	0,44
Erythrozytenkonzentrate [n]	12,6 ± 27,5	12,8 ± 8,4	0,04
Fresh-frozen-Plasma [n]	15,4 ± 27,3	14,6 ± 8,6	0,10
Aorteninterponat [n]	4	6	>0,05
alle weiteren Einzelfaktoren	keine Signifikanzen		>0,05
immunologische Spender- und Empfängerkompatibilitäten:			
HLA-Komp., cross-match	keine Signifikanzen		>0,05
Basisimmunsuppressivum:			
<i>Cyclosporin A/ Tacrolimus</i>	12/19	5/12	0,75

Tabelle 39: Vergleich und Analyse der prä- und perioperativen Prognosefaktoren der früh verstorbenen Patienten (≤ 3 Monate) nach primärer und 1. Retransplantation (univariate Analyse).

4.2 Transplantations-assoziierte Komplikationen

4.2.1 Operative Folgeeingriffe

Es erfolgten insgesamt 538 operative Eingriffe bei 473 Patienten (38,0%) (s.Tab.40+42), die mit der vorangegangenen Lebertransplantation in Zusammenhang standen. Dabei entfielen 336 Eingriffe auf den frühpostoperativen Verlauf (62,5%) (s.Tab.40). Häufigste Ursache waren Blutungskomplikationen. Zur Blutstillung und Hämatomausräumung wurden insgesamt 161 Revisionslaparotomien im Mittel 3,3 (0-50) Tage bei 130 Patienten durchgeführt. 112 Patienten mußten einmalig, bei 15 Patienten mußte zweimalig oder mehrfach revidiert werden. In drei Extremfällen erfolgten jeweils 6 Revisionsoperationen. Hierbei lagen in zwei Fällen eine schwere initiale Transplantatdysfunktion (Grad II) zugrunde und in einem Fall traten rezidivierende Blutungen aus der Resektionsfläche bei Splitleber auf (s.Tab.41).

Postoperative Blutungskomplikationen führten bei zwei Patienten nach Lebertransplantation in Kombination mit einer Kausch-Whipple-Operation durch eine Arrosionsblutung aus der Art. hepatica am 13. bzw. einer Blutung aus dem Truncus coeliacus am 30. postoperativen Tag zum Tod. In 36 Fällen erfolgten Revisionslaparotomien wegen septischer Komplikationen sowie Anastomoseninsuffizienzen und spontanen Perforationen im Gastrointestinaltrakt. 40 Patienten mussten bei protrahiertem postoperativem Verlauf und Langzeitbeatmung tracheotomiert werden. Gallengangskomplikationen führten zu 33 Revisionslaparotomien bei 30 Patienten im frühen postoperativen Verlauf. Weitere 63 Eingriffe, die 60 Patienten betrafen, erfolgten u.a. wegen vaskulärer Komplikationen (n=15), Bauchdeckendehiszenzen (n=11), Komplikationen nach perkutaner Leberbiopsie (n=9) sowie therapierefraktärerem Aszites (n=7).

<i>Art des Eingriffs</i>	<i>Anzahl der Eingriffe [n]</i>	<i>Betroffene Pat. [n]</i>
Revisionslaparotomie wegen Blutungskomplikationen	161	130
Revisionslaparotomie bei septischen Komplikationen und Leckagen im GIT	36	26
Revisionslaparotomie wegen Gallengangskomplikationen	33	30
Tracheotomie	43	40
andere Eingriffe	63	60
Gesamt	336	286

Tabelle 40: Operative Folgeeingriffe während des Frühverlaufs nach Lebertransplantation.

<i>Analyalisierte Faktoren</i>	<i>OLT mit Nachblutung (n=94)</i>	<i>OLT ohne Nachblutung (n=1151)</i>	<i>p-Wert</i>
Patientenzustand präoperativ alle Einzelfaktoren	Keine Signifikanzen		>0,05
Organspender/Spenderorgan: alle Einzelfaktoren	Keine Signifikanzen		>0,05
operative Durchführung/Befunde: OP-Dauer [min]	368 ± 99	334 ± 88	0,001
Erythrozytenkonzentrate [n]	10 ± 8	6 ± 7	0,001
Fresh-frozen-Plasma [n]	13 ± 9	9 ± 7	0,001
Blutstillung [n]			
Gut	61 (64,9%)	1067 (92,7%)	
Unvollständig	33 (35,1%)	84 (7,3%)	0,001
+ Kausch-Whipple-Op [n]	3 (3,2%)	15 (1,3%)	0,003
alle weiteren Einzelfaktoren	keine Signifikanzen		>0,05
Immunologische Spender- und Empfängerkompatibilitäten	Keine Signifikanzen		>0,05
Postoperative Morbidität: primäre Transplantatfunktion			
Grad 0	62 (66,0%)	912 (79,2%)	>0,05
Grad I	19 (20,1%)	162 (14,1%)	>0,05
Grad II	6 (6,4%)	53 (4,6%)	0,03
Grad III	7 (7,5%)	24 (2,1%)	0,001
alle weiteren Einzelfaktoren	Keine Signifikanzen		>0,05
Immunsuppressive Medikamente	Keine Signifikanzen		>0,05

Tabelle 41: Univariate Analyse der Lebertransplantationen mit revisionsbedürftigen Nachblutungen versus Transplantationen ohne relevante Nachblutungen nach primärer OLT.

Die Analyse zeigte, daß Lebertransplantationen mit revisionsbedürftigen oder letalen Blutungskomplikationen einen erhöhten operativen Schwierigkeitsgrad aufwiesen. Gegenüber Eingriffen ohne wesentliche Blutungskomplikationen waren die Operationsdauer, die Gabe von Blutprodukten, die Erweiterung um eine Kausch-Whipple'sche Operation und eine unvollständige Blutstillung zum Operationsende bei Patienten mit Blutungskomplikationen statistisch signifikant erhöht. Als weiterer signifikanter Faktor erwies sich die primäre Transplantatfunktion. Die Anzahl von Transplantaten mit eingeschränkter, schlechter oder versagender Primärfunktion war bei Lebertransplantationen mit revisionsbedürftigen oder letalen postoperativen Blutungen signifikant erhöht. Für alle weiteren geprüften Prognosefaktoren fanden sich in der univariaten Analyse keine statistisch signifikanten Differenzen. Die multivariate Analyse der geprüften Prognosefaktoren bestätigte eine unvollständige Blutstillung am Operationsende, die Erweiterung des Eingriffs mit einer Kausch-Whipple'schen

Operation und eine schlechte bzw. versagende Primärfunktion des Transplantats als unabhängige Prognosefaktoren zur Voraussage einer Blutungskomplikation.

Im Langzeitverlauf (>3 Monate) erfolgten weitere 202 Eingriffe bei 187 Patienten. Den größten Anteil hatten dabei Eingriffe, die zur Behandlung von de-novo Malignomen (n=69) erfolgten. Betroffen davon waren 63 Patienten im Mittel 52 (3-87) Monate nach der Primärtransplantation. Der Eingriffsumfang reichte von lokalen Hautexzisionen, Lymphknotenexstirpationen, Portimplantationen, bis zur Ösophagusresektion, Gastrektomie und Rektumamputation. Erheblichen quantitativen Umfang stellten auch die Narbenhernien dar, die überwiegend im ersten und zweiten postoperativen Jahr symptomatisch wurden, im Mittel 27 Monate nach OLT. Insgesamt erfolgte in 50 Fällen eine Herniotomie bzw. Re-Herniotomien in 44 Patienten. Wegen vaskulärer Komplikationen waren im Spätverlauf 45 Operationen erforderlich (s.a. Kap. vaskuläre Komplikationen), weitere 38 Eingriffe erfolgten bei Gallenwegskomplikationen (s.a.Tab.42).

<i>Art des Eingriffs/Indikation</i>	<i>Eingriffsanzahl [n]</i>	<i>Betroffene Pat. [n]</i>
Eingriffe wegen de-novo Malignom	69	63
Reparatur von Narbenhernien	50	44
Eingriffe wegen vaskulärer Komplikationen	45	45
Eingriffe wegen Gallengangskomplikationen	38	35
Gesamt	202	187

Tabelle 42: Operative Eingriffe im Langzeitverlauf (>3 Monate), die im Zusammenhang mit der Lebertransplantation standen.

4.2.2 Primäre Transplantatdysfunktion

Nach 1365 Transplantationen hatten 1063 Transplantate eine gute Initialfunktion (Grad 0), 199 (14,6%) eine eingeschränkte Funktion (Grad I) und 67 (4,9%) eine schwere initiale Dysfunktion (s.Tab.43). 36 (2,6%) Transplantate wiesen eine initiale Nichtfunktion (INF) mit sekundärem Mehrorganversagen auf. 32 Patienten mußten bei INF retransplantiert werden, vier Patienten verstarben bevor sie retransplantiert werden konnten.

<i>Grad</i>	<i>Funktionsform</i>	<i>Organe [n]</i>	<i>Anteil [%]</i>
0	gute Funktion	1063	77,9
I	eingeschränkte Funktion	199	14,6
II	schwere Dysfunktion	67	4,9
III	Transplantatversagen (INF)	36	2,6

Tabelle 43: Primärfunktion der 1365 Transplantate

Die als Maß des postischämischen Leberzellschadens dokumentierten Mittelwerte der Aspartat-Aminotransferase (AST) innerhalb der ersten postoperativen Woche sind im Verlauf für die verschiedenen Funktionsgrade der Transplantate in Abbildung 20 wiedergegeben. Entsprechend der Definition der Primärfunktion wurden die höchsten AST-Werte bei schweren Dysfunktionen (Grad II) bzw. beim Transplantatversagen (INF; Grad III) mit einem Maximum von 2706 U/l bzw. 2966 U/l am 1. postoperativen Tag verzeichnet. Einen deutlich geringeren AST-Anstieg mit einem Maximum von 1219 U/l zeigten definitionsgemäß Transplantate mit einer erstgradigen Funktionseinschränkung bzw. Transplantate von im Mittel weniger als 300 U/l bei guter Primärfunktion (im Mittel 273 U/l).

Die Thromboplastinzeit (TPZ; Quick-Wert) als Parameter zur Beurteilung der primären Syntheseleistung des Transplantats zeigte im früh-postoperativen Verlauf ebenfalls deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Funktionsgraden (s.Abb.21). In Anbetracht der Substitution von gerinnungsaktiven Blutprodukten bei eingeschränkter Initialfunktion des Transplantates bleibt der Aussagewert dieses Parameters jedoch eingeschränkt.

Zur Beurteilung des Funktionszustandes und der Exkretionsleistung des Transplantates konnte in unserem Patientengut bei routinemäßig intraoperativ eingelegter T-Drainage die täglich produzierte Gallenmenge als Parameter herangezogen werden. Bei guter Funktion kam es schon nach der Reperfusion intraoperativ in 82,5% der Fälle zur Galleproduktion, mit einer kontinuierlichen Steigerung bis auf im Mittel 350 ml/Tag. Einen ähnlichen, aber etwas verzögerten Verlauf der Galleproduktion zeigten Transplantate mit einer erstgradig eingeschränkten Initialfunktion. Bei schwerer Dysfunktion (Grad II) war die Galleproduktion in den ersten drei postoperativen Tagen unter 100 ml, steigerte sich dann aber allmählich als Zeichen der zunehmenden Funktionsverbesserung bzw. –normalisierung des Transplantates. Bei INF blieb die Galleproduktion regelhaft unter 100 ml/Tag.

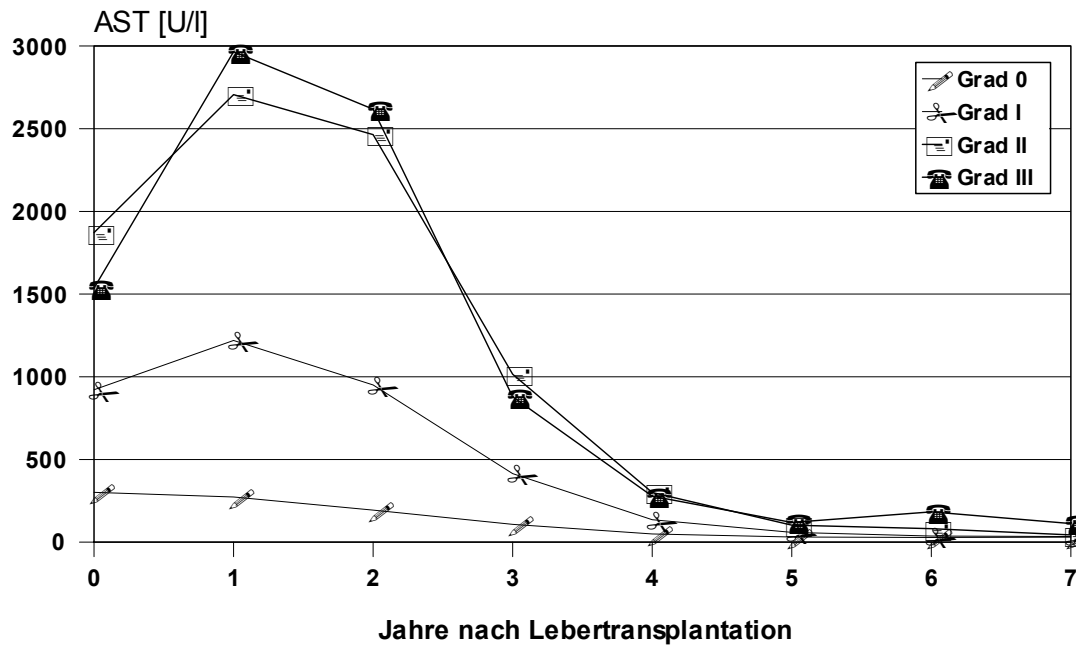


Abbildung 20: AST-Verlauf innerhalb der ersten postoperativen Woche nach Lebertransplantation für die verschiedenen primären Transplantatfunktionsgrade.

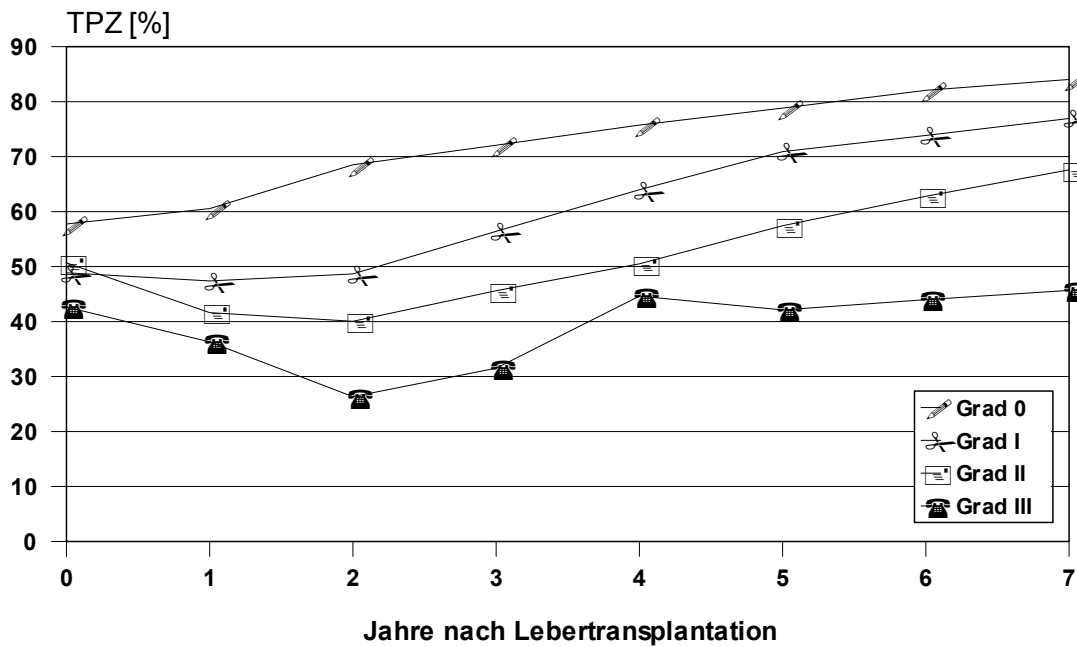


Abbildung 21: TPZ-Verlauf innerhalb der ersten postoperativen Woche nach Lebertransplantation für die verschiedenen primären Transplantatfunktionsgrade.

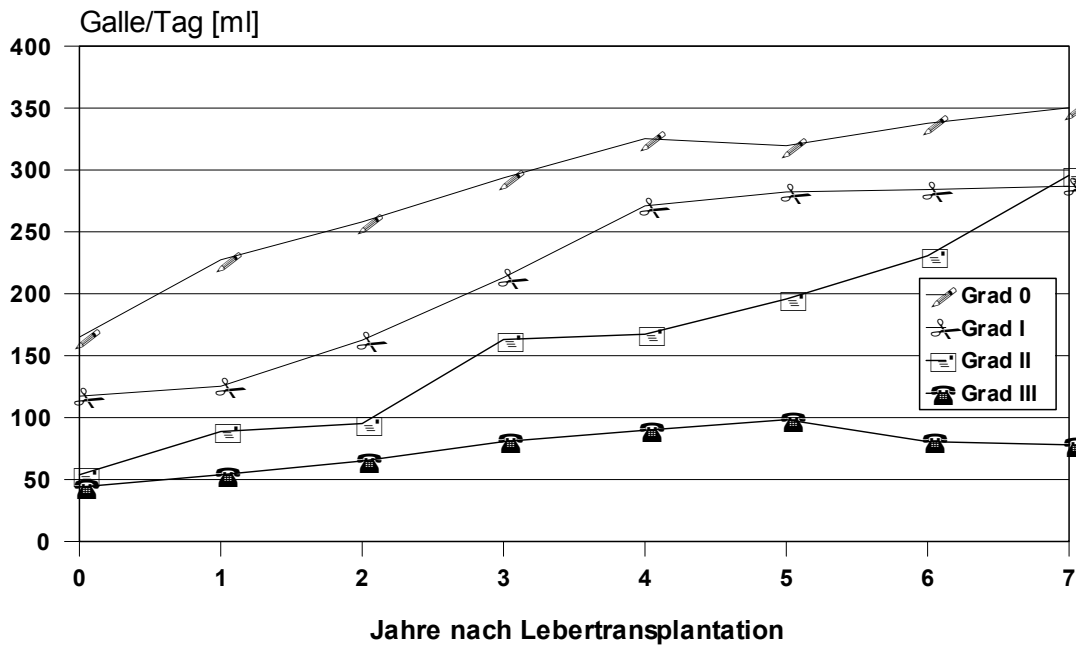


Abbildung 22: Verlauf der Galleproduktion innerhalb der ersten postoperativen Woche nach OLT für die verschiedenen primären Transplantatfunktionsgrade.

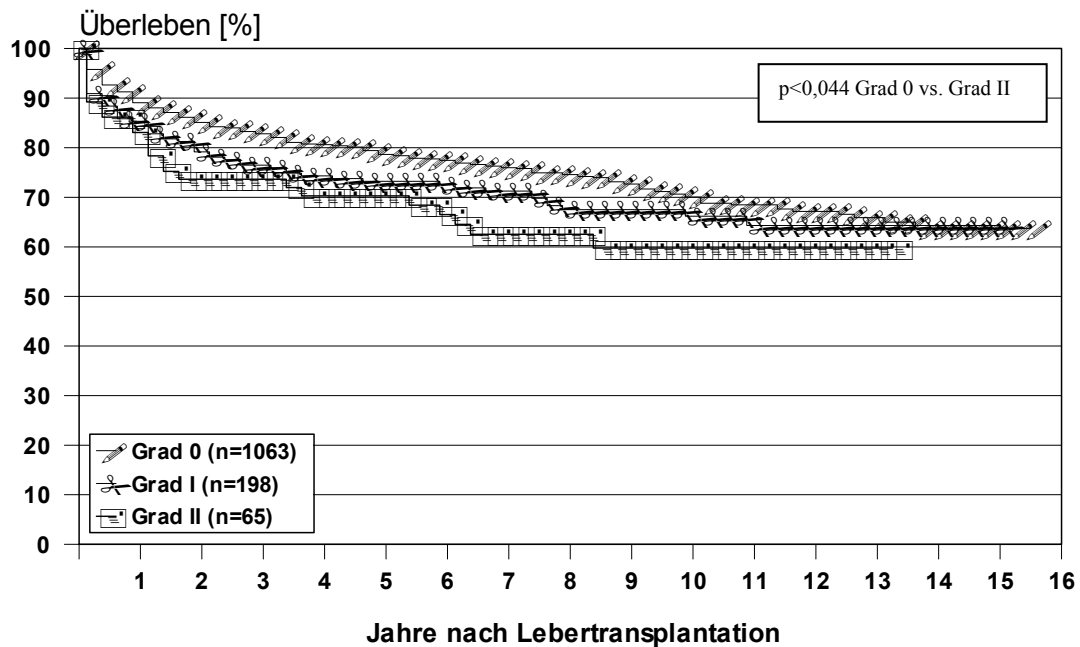


Abbildung 23: Organüberleben in Abhängigkeit von den verschiedenen primären Transplantatfunktionsgraden (Organüberleben bei INF = 0%).

Die Primärfunktion der Transplantate erwies sich auch für nicht initial versagende Transplantate (Grad 0-II) als signifikante Einflußgröße auf das langfristige Organüberleben (s.Abb.23). Transplantate mit guter Initialfunktion (Grad 0) zeigten die besten Organüberlebensraten mit 89,1%, 78,7% bzw. 70,1% nach einem, fünf bzw. zehn Jahren. Bei eingeschränkter Initialfunktion (Grad I) waren die Organüberlebensraten mit 85,3%, 73,1% bzw. 66,2% nach einem, fünf bzw. zehn Jahren geringer, jedoch ohne statistische Signifikanz im Vergleich zu Organen mit guter Initialfunktion. Transplantate mit schwerer initialer Dysfunktion (Grad II) zeigten in der Analyse gegenüber gut funktionierenden Organen (Grad 0) einen statistisch signifikanten Überlebensnachteil ($p=0,044$), die 1-, 5- bzw. 10-Jahresüberlebensraten betragen hierbei 83,1%, 70,3% bzw. 59,8%.

Die hohe klinische Bedeutung der initialen Transplantatfunktion wird besonders deutlich, wenn man den Einfluß auf das Patientenüberleben betrachtet (s.Abb.24). Bei guter Initialfunktion (Grad 0; $n=973$) betrug die 3-Monatsüberlebensrate 97,9% und im weiteren Verlauf nach einem, fünf und zehn Jahren 92,7%, 84,2% bzw. 76,0%. Diese Überlebensraten wurden von Patienten mit eingeschränkter Transplantatfunktion (Grad I; $n=181$) mit 97,8% nach 3 Monaten, 92,2% nach einem, 80,6% nach fünf und 74,6% nach zehn Jahren geringfügig unterschritten. Patienten mit einer schweren initialen Dysfunktion des Transplantates ($n=59$) hatten gegenüber Transplantierten mit einer guten Initialfunktion ein signifikant vermindertes Langzeitüberleben mit 89,7% nach einem, 77,4% nach fünf bzw. 68,2% nach zehn Jahren ($p<0,001$). Die ungünstigste Überlebensprognose hatten Patienten mit einer initialen Nichtfunktion des Transplantats (INF; $n=32$). Lediglich 54,8% der Patienten überlebten die ersten drei postoperativen Monate. Nach einem bzw. fünf Jahren waren nur noch jeweils 51,6% bzw. nach 10 Jahren noch 43,0% am Leben.

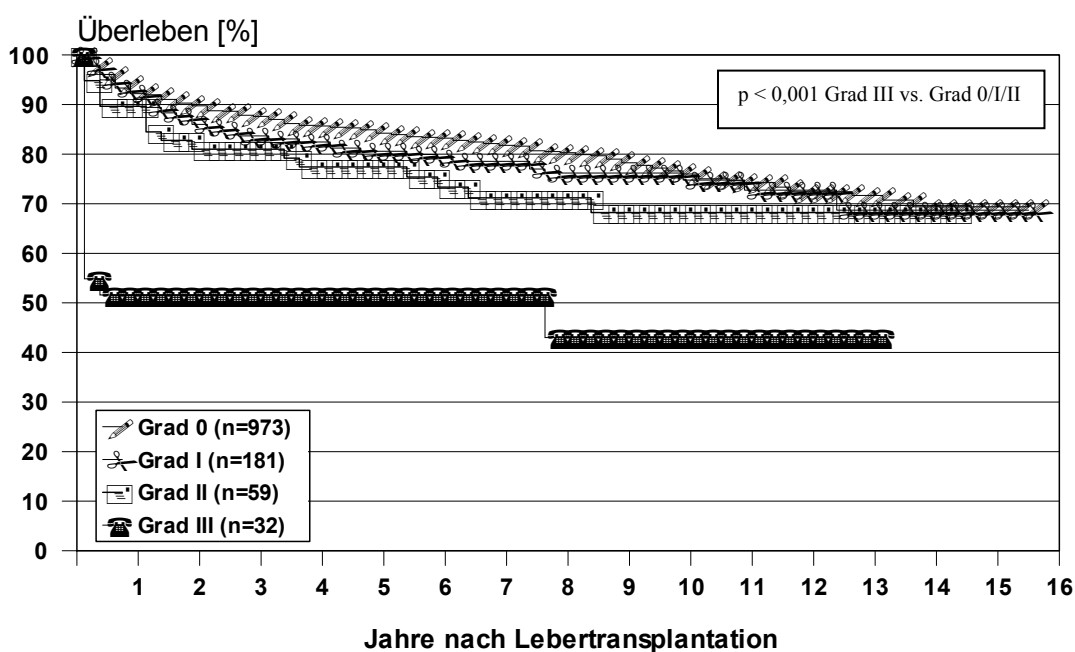


Abbildung 24: Patientenüberleben in Abhängigkeit von der Initialfunktion des Transplantates.

Zur Identifikation von prädisponierenden Faktoren für schwere initiale Transplantatdysfunktionen (Grad II und III) und initiale Nichtfunktionen (INF) wurden die bekannten Prognosefaktoren aller Bereiche uni- und multivariat analysiert. In der univariaten Analyse erwiesen sich ein höheres Spenderalter, ein höheres Serum-Natrium, eine makroskopische Verfettung des Spenderorgans, eine verlängerte kalte Ischämiezeit sowie eine verlängerte Operationszeit und die vermehrte intraoperative Gabe von Blutprodukten als Faktoren, die in einem signifikanten Zusammenhang mit der Entstehung schwerer initialer Transplantatdysfunktionen bzw. einem Transplantatversagen stehen (s. Tab.44).

<i>Analysierte Faktoren</i>	<i>Funktionsgrad 0/I</i> <i>(n=1264)</i>	<i>Funktionsgrad II/III</i> <i>(n=101)</i>	<i>p-Wert</i>
Patientenzustand präoperativ	keine Signifikanzen		>0,05
Organspender/Spenderorgan:			
Alter [Jahre]	37,7 ± 15,7	42,4 ± 15,6	0,004
Serum- Natrium [mmol/l]	148 ± 11	152 ± 12	0,001
makroskop. Organverfettung [n]	249 (19,7%)	34 (33,7%)	0,001
kalte Ischämiezeit [Std.]	9,7 ± 3,5	10,6 ± 3,8	0,013
fremd entnommen [n]	475 (37,6%)	43 (43,6%)	0,171
alle weiteren Einzelfaktoren	keine Signifikanzen		>0,05
operative Durchführung/Befunde:			
Op-Dauer [min]	336 ± 92	359 ± 95	0,013
intraop. Galleproduktion [n]	902 (71,4%)	50 (49,5%)	<0,001
EK-Verbrauch	7 ± 6	10 ± 16	0,009
FFP-Verbrauch	10 ± 7	13 ± 16	0,033
alle weiteren Einzelfaktoren	keine Signifikanzen		>0,05
immunologische Spender- und Empfängerkompatibilitäten	keine Signifikanzen		>0,05
postoperative Morbidität:			
alle Einzelfaktoren	keine Signifikanzen		>0,05
immunsuppressive Medikamente	keine Signifikanzen		>0,05

Tabelle 44: Univariante Analyse von Transplantaten mit guter oder eingeschränkter Initialfunktion (Grad 0/I) gegenüber Transplantaten mit schwerer initialer Dysfunktion bzw. Transplantatversagen (Grad II oder III).

In der nachfolgend durchgeführten multivariaten Regressionsanalyse konnten als unabhängige Prognosefaktoren für die Entwicklung schwerer initialer Dysfunktionen des Lebertransplantats bzw. ein Transplantatversagen das Spenderorganalter (p=0,007), eine makroskopische Verfettung des Spenderorgans (p=0,02) und eine verlängerte kalte Ischämiezeit des Transplantates (p=0,012) bestätigt werden.

4.2.3 Gallengangs- bzw. Gallenwegskomplikationen

Am Gallengangssystem wurden insgesamt 348 Komplikationen bei 245 Patienten diagnostiziert (=25,5% bei 1365 OLT). Nahezu die Hälfte, d.h. 161 Fälle aller aufgetretenen Gallengangs-komplikationen betrafen dabei den Bereich der Gallenganganastomose (46,3%). Hierbei traten in 77 Fällen Stenosen, in 45 Fällen Komplikationen in Zusammenhang mit dem T-Drain und 39 Anastomoseninsuffizienzen bzw. Gallengangsleckagen auf. Diese traten überwiegend in der Frühphase nach der Transplantation, d.h. innerhalb der ersten sechs Wochen auf und konnten, wie in Tabelle 45 entsprechend aufgelistet, erfolgreich endoskopisch oder chirurgisch therapiert werden. Gallengangsstenosen bzw. Anastomosenstenosen wurden im Mittel nach $14,5 \pm 24,8$ Monaten diagnostiziert bzw. behandelt.

Die univariate Analyse möglicher ätiologischer Faktoren (Indikation zur OLT, Spenderparameter, operative/perioperative und immunologische Faktoren) für Gallengangskomplikationen zeigte keine statistischen Signifikanzen.

Am empfängerseitigen Gallengangssystem manifestierten sich klinisch durch Cholestase insgesamt 125 interventionsbedürftige Komplikationen (101 Papillenstenosen, 24 biliäre Aggregate). Diese traten im Mittel nach $16,5 \pm 14,4$ bzw. $22,7 \pm 21,6$ Monaten post transplantationem auf und konnten in allen Fällen endoskopisch therapiert werden. Prädisponierende Faktoren konnten nicht identifiziert werden.

Gallengangs- bzw. Gallenwegskomplikation	Anzahl [n]	Therapie
Gallengangsleckage bzw. Anastomoseninsuffizienz	39 (2,9%)	Übernähung/Anastomosenneuanlage (n=12) Hepatico-jejunostomie (n=11) endoskopische Stenteinlage (n=16)
Gallengangsstenose bzw. Anastomosenstenose	77 (5,6%)	Anastomosenneuanlage (n=17) Hepatico-jejunostomie (n=15) Choledocho-duodenostomie (n=2) Endoskop. Dilatation/Stenteinlage (n=43)
T-Drain Komplikation (Leckage, Dislokation, Abriß, Stenose)	45 (3,3%)	T-Drain Entfernung/endoskopische Stenteinlage (n=35) operative Revision (n=10)
Papillenstenose/Dysfunktion	101 (7,4%)	Endoskopische Papillotomie (n=101)
Biliäre Aggregate (Steine, Sludge)	24 (1,8%)	Endoskop. Papillotomie/Extraktion (n=23) biliodigestive Anastomose (n=1)
ischemic-type biliary lesions (ITBL)	62 (4,5%)	Endoskopisch (n=41) Re-Transplantation (n=18) Hepatico-jejunostomie (n=3)

Tabelle 45: Anzahl und Therapie der Gallengangskomplikationen.

Insgesamt wurden im Patientenkollektiv 62 ischemic-type biliary lesions (ITBL) bei 61 Patienten (22 Frauen, 39 Männer) durch zunehmende Cholestase klinisch auffällig und dann mittels ERC diagnostiziert. Bezogen auf 1365 Lebertransplantationen hat die ITBL damit in unserem Patientengut eine Häufigkeit von 4,5%. Auffällig war hierbei der vergleichsweise hohe Anteil der ITBL bei Patienten mit cholestatischen Erkrankungen, ausnahmslos PSC/PBC-Patienten mit 7,7% und kryptogener Zirrhose (7,5%) als Indikation zur Lebertransplantation, jedoch ohne statistische Signifikanz in der univariaten Analyse ($p=0,39$) (s.Tab.46). 41 Patienten konnten endoskopisch mit Ballondilatationen und ggf. Stenteinlage therapiert werden. 18 Patienten mußten retransplantiert werden. Bei ausschließlich extrahepatischer Lokalisation erfolgte in drei Fällen die Anlage einer Hepaticojejunostomie. Das Zeitintervall bis zum Auftreten der ITBL nach der Transplantation betrug hierbei im Mittel $16,3 \pm 23,1$ (1-102) Monate. Die Analyse der Daten zeigte, daß das Auftreten einer ITBL auf das Patientenüberleben keinen statistisch signifikanten Einfluß hat ($p=0,82$), wohl aber auf das Transplantatüberleben ($p<0,001$), was die Schwere und klinische Bedeutung der ITBL für den weiteren klinischen Verlauf verdeutlicht (s.Abb.25). Die Analyse möglicher ätiologischer Faktoren (Spenderparameter, perioperative und immunologische Faktoren) zeigte, daß die Inzidenz der Entwicklung einer ITBL bei arterieller Druckperfusion gegenüber der Schwerkraftperfusion bei der Konservierung statistisch signifikant geringer ist ($p<0,0001$). Zudem ist das Auftreten einer ITBL bei von extern entnommenen Lebern statistisch hoch signifikant erhöht ($p<0,0001$).

<i>Indikation zur Primär-Tx</i>	<i>ITBL [n]</i>	<i>Anteil gesamt [%]</i>	<i>Anteil [%] Indikations- gruppe</i>
virale Zirrhose	17	27,4	5,0
alkoholtoxische Zirrhose	14	22,6	5,3
cholestat. Lebererkrankung	14	22,6	7,7
kryptogene Zirrhose	6	9,7	7,5
Tumor	4	6,5	2,1
metabolische Zirrhose	3	4,8	6,1
akutes Leberversagen	2	3,2	2,9
autoimmune Zirrhose	1	1,6	2,1
vaskuläre Lebererkrankung	1	1,6	4,2

Tabelle 46: Verteilung der ITBL in den einzelnen Indikationsgruppen.

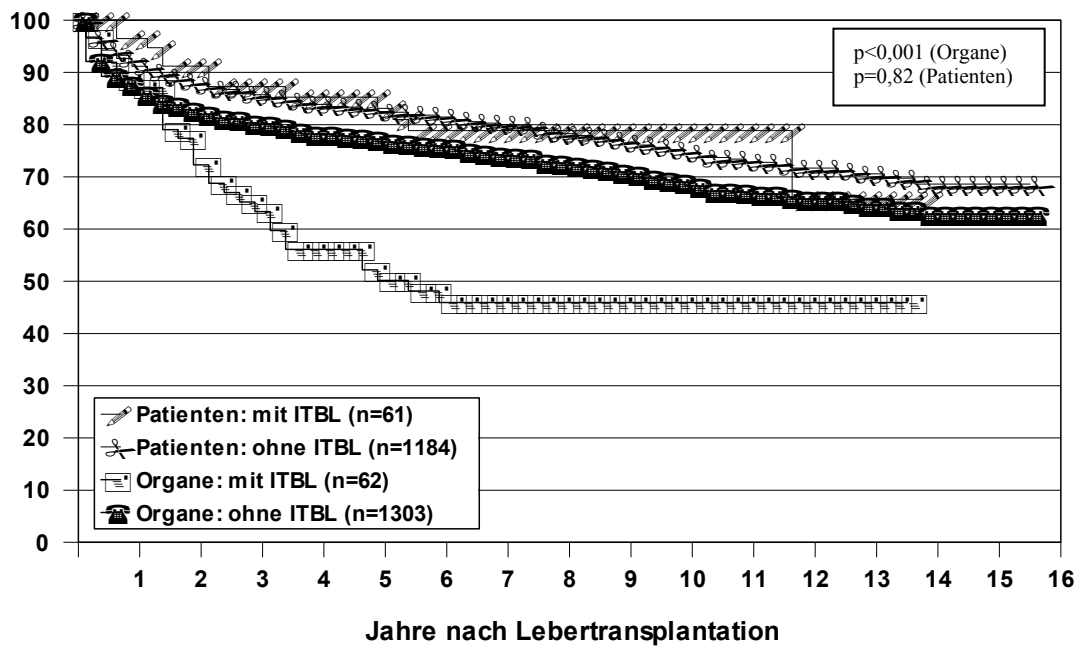


Abbildung 25: Patienten- und Transplantatüberleben bei ITBL.

4.2.4 *Abstoßungsreaktionen*

Insgesamt wurden 597 Rejektionen bei 537 von 1245 lebertransplantierten Patienten dokumentiert (s.Tab.47). Hierbei hatten 389 Patienten (70,7%) eine (CyA 194, FK 195), 103 Patienten (18,7%) zwei (CyA 62, FK 41) und 38 Patienten (6,9%) (CyA 29, FK 9) mehr als zwei akute Abstoßungen (s.Tab.49). Damit ergibt sich eine Rejektionsrate von insgesamt 42,6%. Hierbei beträgt die Gesamt-Abstoßungsrate bei 285 dokumentierten akuten Rejektionen von 552 behandelten Patienten unter einer Basisimmunsuppression mit Cyclosporin A 51,6% gegenüber Tacrolimus mit 35,4% bei 245 dokumentierten akuten Rejektionen von insgesamt 693 mit Tacrolimus behandelten Patienten. Die Inzidenz der histologisch gesicherten chronischen Rejektionen beträgt im gesamten Patientengut 1,7% (n=21), gemessen an der Gesamtzahl aller Rejektionen liegt sie mit einer Häufigkeit von 3,5% vor. 18 Patienten mit chronischer Rejektion hatten Cyclosporin A und 3 Patienten Tacrolimus als Basisimmunsuppressivum.

Bei insgesamt 576 akuten Rejektionen mußten 97 steroid-resistente Abstoßungsepisoden in der Folge mit OKT3 behandelt werden (=16,8%) (s.Tab.49), zwei davon nach Retransplantation. Insgesamt 46 (43 akute/3 chronische) Rejektionen wurden in der Gruppe der retransplantierten Patienten histologisch gesichert dokumentiert (=42,2%). Primäre Indikationen der drei retransplantierten Patienten mit einer chronischen Rejektion waren eine HCV-Zirrhose, ein M.Wilson sowie eine PBC. Insgesamt wurden 15 akute Rejektionen nach kombinierter Leber-Nieren-Transplantation dokumentiert. 12 Patienten hatten eine und insgesamt drei Patienten mehr als eine akute Abstoßung. Acht Patienten erhielten Cyclosporin A, sieben Tacrolimus.

Betrachtet man die Verteilung der Anzahl der Abstoßungen in den einzelnen Indikationsgruppen fällt der relativ hohe Anteil in der Indikationsgruppe „autoimmune Zirrhose“ mit 61,7% (s.Tab.49), bei den cholestatische Lebererkrankungen mit 57,7% und in der Patientengruppe mit akutem Leberversagen mit 55,7% auf. Bei den chronischen Abstoßungen überwiegt mit Abstand die Gruppe der cholestatische Lebererkrankungen mit 8 von insgesamt 21 chronischen Rejektionen (38,1%) (7x nach primärer OLT; 1x nach Re-OLT). Zudem haben Patienten nach OLT aufgrund einer autoimmunen Zirrhose mit 32,1% bzw. mit akutem Leberversagen mit 29,7% einen auffällig hohen Anteil an steroid-resistenten Rejektionen, die gemessen an der Gesamtzahl der akuten Rejektionen einen Anteil von 16,3% haben.

<i>Rejektionstyp</i>	<i>Anzahl [n]</i>	<i>Anteil [%] gesamt</i>
akut	576	96,5
steroidsensibel	479	80,2
steroid-resistent	97	16,3
chronisch	21	3,5
gesamt	597	100

Tabelle 47: Gesamtanzahl der Rejektionen bei 1365 Lebertransplantationen

<i>Rejektionen</i> [n]	<i>Basisimmunsuppressivum</i>		<i>gesamt</i> [n]	<i>gesamt</i> [%]
	<i>CyA</i>	<i>FK</i>		
eine	194	195	389	70,7
zwei	62	41	103	18,7
> zwei	29	9	38	6,9

Tabelle 48: Anzahl und Verteilung von 530 akuten Rejektionen nach primärer OLT bei insgesamt 552 mit Cyclosporin A und 693 mit Tacrolimus immunsupprimierten Patienten.

<i>Indikationsgruppe</i>	<i>Rejektionen</i> <i>gesamt</i> [n]	<i>Gesamt-</i> <i>anteil</i> [%]	<i>Anteil/</i> <i>Ind.-gruppe</i> [%]	<i>akut [n]</i>		<i>chronisch</i> [n]
				<i>steroid-</i> <i>sensibel</i>	<i>resistent</i>	
virale Zirrhose	134	24,3%	39,9%	105 (78,4%)	24 (18,6%)	5 (3,0%)
alkoholtoxische Zirrhose	99	18,0%	37,8%	85 (85,9%)	13 (13,1%)	1 (1,0%)
Tumor	67	12,2%	34,4%	59 (88,1%)	8 (11,9%)	-
cholestat. Lebererkrankung	104	18,9%	57,7%	82 (78,9%)	15 (14,4%)	7 (6,7%)
kryptogene Zirrhose	40	7,3%	50,0%	32 (80,0%)	6 (15,0%)	2 (5,0%)
akutes Leberversagen	39	7,1%	55,7%	26 (66,7%)	11 (29,7%)	2 (5,1%)
autoimmune Zirrhose	29	5,3%	61,7%	19 (65,5%)	9 (31,0%)	1 (3,5%)
metabolische Zirrhose	26	4,7%	53,1%	19 (73,1%)	6 (23,0%)	1 (3,9%)
vaskuläre Lebererkrankung	12	2,2%	50,0%	9 (75,0%)	3 (25,0%)	-

Tabelle 49: Anzahl der Rejektionen in den einzelnen Indikationsgruppen nach primärer OLT.

18 der 21 Patienten mit chronischer Rejektion hatten initial Cyclosporin A als Basisimmunsuppressivum, drei Patienten Tacrolimus. 15 Patienten wurden dann im Verlauf von Cyclosporin A auf Tacrolimus umgestellt hauptsächlich nach akuter Rejektion oder bei Toxizitäten, zwei Patienten von Tacrolimus auf Cyclosporin bei Nephrotoxizität bzw. Neurotoxizität.

In der Gruppe der retransplantierten Patienten wurden 37 mit Cyclosporin A (30,8%) und 83 Patienten mit Tacrolimus (69,2%) immunsupprimiert. Insgesamt wurden unter Cyclosporin A 16 (43,2%) und unter Tacrolimus 30 (36,1%) akute Rejektionen nach Retransplantation beobachtet.

Bei der Analyse ließ sich für Patienten mit einer steroid-resistenten Rejektion und der Behandlung mit OKT3 eine statistisch signifikante Korrelation mit der Anzahl an Infektionen nachweisen ($p < 0,001$). Diese Patienten haben deutlich mehr Infektionen als Patienten ohne eine steroid-resistente Abstoßung. Jedoch hat diese Korrelation keinen signifikanten Einfluß auf das Patientenüberleben.

4.2.5 Infektionen

Insgesamt wurden 1049 Infektionen bei 524 Patienten (insgesamt 42,1%; 227 Frauen (43,3%), 297 Männer (56,7%)) dokumentiert. Entsprechend der Tabelle 50 wurden die dokumentierten Infektionen als asymptomatisch und nicht behandlungsbedürftig, leicht bzw. mild, ausgeprägt oder schwer bzw. lebensbedrohlich eingestuft. 471 Infektionen wurden aufgrund eines leichten Befundes und 409 Infektionen aufgrund eines ausgeprägten oder schweren bzw. lebensbedrohlichen Befundes entsprechend behandelt. Die häufigsten ausgeprägten bzw. schweren Infektionen waren Pneumonien (33,7%), Cholangitiden (17,4%), septische Krankheitsbilder (14,9%), Harnwegsinfekte (7,8%) und Infektionen im Bereich der Leber (6,6%). Seltener, aber um so schwerwiegender, waren Infektionen im Bereich des ZNS mit 1,2%. Insgesamt wurden in der Frühphase (≤ 3 Monate) 785 Infektionen (74,8%), davon 54 von insgesamt 80 schweren (68,0%) und im weiteren Verlauf insgesamt 264 Fälle (25,2%), d.h. neben 26 asymptomatischen und 126 leichten 86 ausgeprägte und 26 schwere Infektionen dokumentiert (s.Tab.51).

Infektionsort	Schweregrad der Infektion				Gesamt	
	asymptom. [n]	leicht [n]	ausgeprägt [n]	schwer [n]	[n]	[%]
Gallenwege	32	109	66	5	212	20,2
Harnwege	65	98	31	1	195	18,6
Lunge	7	44	97	41	189	18,0
Blut	46	66	45	16	173	16,5
Haut	6	37	18	2	63	6,0
Leber	4	24	21	6	55	5,2
HNO	2	39	14	-	55	5,2
Magen-Darm-Trakt	2	27	11	3	43	4,1
Peritoneum	4	10	14	5	33	3,2
Genitale	1	14	2	-	17	1,6
ZNS	-	-	4	1	5	0,5
Auge	-	1	2	-	3	0,3
Pankreas	-	1	1	-	2	0,2
Gefäße	-	-	2	-	2	0,2
Herz	-	1	1	-	2	0,2
Auftreten						
≤ 3 Monate postop.	143	345	243	54	785	74,8
> 3 Monate postop.	26	126	86	26	264	25,2
Gesamt [n]	169	471	329	80	1049	100
Gesamt [%]	16,1	44,9	31,4	7,6	100	-

Tabelle 50: Schweregradverteilung der Infektionen auf die einzelnen Organsysteme sowie deren zeitliches Auftreten nach OLT.

<i>Indikation zur OLT</i>	<i>zeitliches Auftreten</i>	<i>Schweregrad der Infektion</i>				<i>Gesamt</i>	
		<i>asympt. [n]</i>	<i>leicht [n]</i>	<i>ausgeprägt [n]</i>	<i>schwer [n]</i>	<i>[n]</i>	<i>[%]*</i>
virale Zirrhose	≤ 3 Monate	32	81	55	10	178	53,0
	> 3 Monate	8	25	24	10	67	19,9
alkoholtox. Zirrhose	≤ 3 Monate	17	45	21	6	89	34,0
	> 3 Monate	2	19	12	-	33	12,6
Tumor	≤ 3 Monate	17	36	33	3	89	45,6
	> 3 Monate	3	15	9	1	28	14,4
cholestat. Lebererkr.	≤ 3 Monate	26	62	41	7	136	74,7
	> 3 Monate	2	23	12	2	39	21,4
kryptogene Zirrhose	≤ 3 Monate	12	24	7	2	45	56,3
	> 3 Monate	3	9	12	1	25	31,3
akutes Leberversagen	≤ 3 Monate	9	31	27	13	80	81,5
	> 3 Monate	1	8	3	6	18	28,2
autoimmune Zirrhose	≤ 3 Monate	6	13	8	-	27	57,4
	> 3 Monate	4	4	5	2	15	31,9
metabolische Zirrhose	≤ 3 Monate	6	16	11	3	36	73,5
	> 3 Monate	1	10	4	-	15	30,6
vaskuläre Lebererkr.	≤ 3 Monate	1	2	2	-	5	20,8
	> 3 Monate	1	1	-	-	2	8,3
Retransplantationen	≤ 3 Monate	16	35	37	10	98	81,7
	> 3 Monate	2	12	6	4	24	20,0

*Fälle bezogen auf die jeweilige Indikationsgruppe

Tabelle 51: Verteilung der Infektionen und deren Schweregrade sowie deren zeitliches Auftreten in den einzelnen Indikationsgruppen zur Lebertransplantation.

In der Frühphase (≤ 3 Monate) nach Transplantation sind die überwiegende Anzahl der Infektionen (79,8%) in den Harnwegen (22,4%), den Gallenwegen (21,3%), im Blut mit septischem Krankheitsbild (19,8%) und in der Lunge (16,3%) lokalisiert. Infektionen im Bereich des Leberparenchyms (5,7%), der Haut (4,6%), des Abdomens (3,7%) bzw. Magen-Darm-Traktes (3,3%), des HNO-Bereiches (1,9%) und des ZNS (0,4%) spielen eine eher untergeordnete Rolle. Im Langzeitverlauf finden sich Infektionen zu fast 80% im Bereich der Lunge (23,0%), der Leber und Gallenwege (20,4%), im HNO-Bereich (15,1%), der Haut (10,6%) und den Harnwegen (9,4%). Infektionen im Bereich des Magen-Darm-Traktes sind zwar mit 7,2% noch relativ niedrig, haben sich aber im Vergleich zur Frühphase verdoppelt, ebenso Infektionen im Bereich der Haut (10,6%), wie oben schon erwähnt, und des ZNS (0,8%). Interessanterweise haben Infektionen im HNO-Bereich um das achtfache zugenommen, Infektionen der Harnwege (9,4%) und septische Krankheitsbilder haben sich hingegen mehr als halbiert (6,8%). Betrachtet man die Verteilung der Keimarten, überwiegen in

der Früh- und Spätphase zwar bakterielle Infektionen, jedoch verschiebt sich der Anteil der viralen und fungalen Infekte von insgesamt einem guten Drittel zu nahezu der Hälfte der Infektionen im weiteren Verlauf (s.Tab.52). Die Analyse der Erreger zeigt bei den bakteriellen Infektionen in der Hauptsache in der Frühphase Streptokokkus faecalis bzw. Enterokokken, Koagulase-negative und positive Staphylokokken und Pseudomonaden (83,9%). Bei den Pilzen finden sich überwiegend Candida- und Aspergillenspezies (96,6%), bei den Viren überwiegend CMV-Infektionen (98,1%), davon betrafen >95% die Lunge und den Darm, in 2,0% der Fälle fand sich eine histologisch gesicherte CMV-Hepatitis (n=27).

Im weiteren Verlauf überwiegen bei den bakteriellen Infektionen weiterhin Streptokokkus faecalis bzw. Enterokokken, Koagulase-negative und positive Staphylokokken sowie Pseudomonaden und einer Zunahme von Legionellen- und E.coli-Infektionen mit insgesamt 61,9%, bei den Pilzen Candida- und Aspergillenspezies mit insgesamt 84,8% sowie virale Infektionen mit CMV (47,8%) und Herpesviren (50,0%).

<i>Infektions- erreger</i>	<i>zeitliches Auftreten</i>	<i>Schweregrad der Infektion</i>				<i>Gesamt</i>	
		<i>asympt. [n]</i>	<i>leicht [n]</i>	<i>ausgeprägt [n]</i>	<i>schwer [n]</i>	<i>[n]</i>	<i>[%]</i>
bakteriell	≤ 3 Monate	85	241	191	32	549	52,3
	> 3 Monate	11	67	45	12	135	12,9
viral	≤ 3 Monate	38	68	31	9	146	13,9
	> 3 Monate	9	40	24	5	78	7,4
Pilz	≤ 3 Monate	20	36	21	13	90	8,6
	> 3 Monate	6	19	17	9	51	4,9
Gesamtsumme		169	471	329	80	1049	100
Prozentuale Verteilung		16,1	44,9	31,4	7,6	100	-

Tabelle 52: Verteilung der Erreger in Bezug auf das zeitliche postoperative Auftreten und deren Infektausprägung.

Bei der Aufschlüsselung der Infektionen nach Indikationsgruppen zeigen sich hohe Anteile in der frühpostoperativen Phase nach Lebertransplantation bei akutem Leberversagen (81,5%), metabolischer (73,5%) oder cholestatischer Lebererkrankung (74,7%) sowie eine hohe Rate nach Retransplantation (81,7%), die als eine der Ursachen der hohen Mortalität nach Retransplantation zu werten ist (s.Tab.51). Bei der Analyse der Absolutwerte der Infektionshäufigkeiten für die einzelnen Organsysteme in Bezug auf die Indikationsgruppen zur OLT zeigen sich hohe Anteile bei der viralen Zirrhose bei Pneumonien mit insgesamt 28,6%, Harnwegsinfekten mit 25,6% sowie Infektionen der Haut mit 22,0% und 20,0% im HNO-Bereich. Patienten mit der Indikation „Tumor“ haben einen

Anteil von 19,8% am Gesamtaufkommen von Gallenwegs- und Leberinfektionen zu verzeichnen, Pneumonien mit 12,2% und Harnwegsinfekte mit insgesamt 13,8% Anteil.

Bei Patienten mit cholestatischen Lebererkrankungen als OLT-Indikation ergeben sich hohe Infektionsraten mit einem Anteil von 24,5% aller Gallenwegsinfektionen, die auf die entsprechend erkrankungsbedingte notwendige Gallenganganastomosierung (Choledocho-jejuno bzw. -duodenostomien) zurückzuführen sind. Bei den retransplantierten Patienten ist lediglich die Anzahl an Infektionen, die die Gallenwege und die Leber mit 17,9% bzw. 12,7% und die Lunge mit 12,7% betrifft, gegenüber den anderen, eher homogen verteilten Infektlokalisationen, erhöht. Die Analyse der anderen Indikationsgruppen zeigte eine eher homogene Verteilung der Infektlokalisationen.

Die Analyse der Erreger zeigt eine typische Verteilung mit überwiegend bakteriellen Infekten in der Frühphase (69,9%) und eine Zunahme der viralen Infekte von 18,6% in der Frühphase auf 29,5% im Langzeitverlauf. Pilzinfektionen zeigen einen Anstieg von 11,5% in der Frühphase auf 19,3% im späteren Verlauf. Vernachlässigbar waren protozoale Infekte (0,2%). Die Analyse der Erreger in Bezug auf den Infektort ergab, daß bakterielle Infekte überwiegend die Harn- und Gallenwege sowie die Lunge betrafen, die viralen Infekte hingegen überwiegend im Blut, im Leberparenchym, in der Lunge und an der Haut zu finden waren. Pilze konnten hauptsächlich im Blut, in den Gallen- und Harnwegen, in der Lunge sowie im Magen-Darm-Trakt und HNO-Bereich nachgewiesen werden.

Insgesamt starben 60 Patienten (4,8%) aufgrund von Infektionen, davon 38 nach primärer OLT (3,1%), 18 Patienten nach Re-OLT (15%) und 4 Patienten (9,3%) nach kombinierter Leber-Nierentransplantation. In der Frühphase starben 18 (=30%) Patienten (10 nach primärer OLT; 7 nach Re-OLT; 1 nach OLT+NTx) und im Langzeitverlauf 42 Patienten (70%) (28 nach primärer OLT; 11 nach Re-OLT; 3 nach OLT+NTx).

Bei der univariaten Analyse konnten als prädisponierende Faktoren für das Auftreten bzw. die Begünstigung einer Infektion nach der Transplantation das weibliche Geschlecht ($p=0,002$), ein Child-C-Stadium ($p=0,004$) oder ein entsprechend hoher APACHE II-Score (>20 ; $p=0,006$), ein Diabetes mellitus ($p=0,0001$), eine postoperative Nierenfunktionsstörung ($p=0,0001$), eine prä- und postoperative Beatmungspflichtigkeit ($p=0,001$), eine frühpostoperative Nachblutung ($p=0,001$) und Patienten mit akuten ($p=0,0001$) und steroid-resistenten ($p=0,0001$) sowie chronischen Rejektionen ($p=0,001$) identifiziert werden (s.Tab.54). Zudem traten bei Patienten mit Cyclosporin A als Basisimmunsuppressivum und den Indikationen „akutes Leberversagen“ sowie „metabolische und cholestatische Lebererkrankungen“ statistisch signifikant gehäuft Infektionen auf ($p=0,001$). Desweiteren hatten Patienten mit Infektionen hochsignifikant eine längere Operationsdauer ($p=0,0001$) und einen erhöhten intraoperativen Erythrozytenkonzentrateverbrauch ($p=0,0001$).

Untersuchte Faktoren	p-Wert
Empfängeralter	> 0,05
Geschlecht weiblich/männlich	0,0025 / > 0,05
Child-Klassifikation	
Stadium A	> 0,05
Stadium B	> 0,05
Stadium C	0,004
APACHE-II-Score	
≤ 9	> 0,05
10-19	> 0,05
> 20	0,006
APACHE III-Score	0,326
Indikation zur Lebertransplantation	
virale Zirrhose	> 0,05
alkoholische Zirrhose	> 0,05
Tumor	> 0,05
cholestatiche Zirrhose	0,001
kryptogene Zirrhose	> 0,05
akutes Leberversagen	0,001
autoimmune Zirrhose	> 0,05
metabolische Lebererkrankung	0,001
vaskuläre Lebererkrankung	> 0,05
Operative Befunde:	
Op-Dauer > 360 Min	0,0001
kalte Ischämiezeit	> 0,05
erhöhter EK-Verbrauch (>10 Einheiten)	0,0001
erhöhter FFP-Verbrauch (>10 Einheiten)	0,98
prä- und postoperative Beatmung	0,002
frühpostoperative Nachblutung	0,001
prä- und postoperative Nierenfunktionsstörung	0,001
prä- und postoperativer Diabetes mellitus	0,0001
Rejektionen:	
akute	0,001
steroid-resistente	0,001
chronische	0,001
immunologische Spender- und Empfängerkompatibilitäten:	
HLA	0,37
positives cross-match	0,64
Basisimmunsuppressivum:	
Cyclosporin A vs. Tacrolimus	0,001

Tabelle 53: Auswahl der untersuchten Faktoren, die eine Infektion nach Lebertransplantation begünstigen bzw. Faktoren, die keinen statistisch signifikanten Einfluß haben.

4.2.6 Vaskuläre Komplikationen

4.2.6.1 Arterielle Komplikationen

Arterielle Komplikationen traten in insgesamt 156 Fällen (12,5%) auf (s.Tab.54). 124 Fälle davon mußten behandelt werden (79,5%), davon 66 chirurgisch (53,2%).

<i>Vaskuläre Komplikation</i>	<i>Anzahl [n]</i>	<i>Inzidenz [%]</i>	<i>Therapie [n]</i>
Verschuß der A. hepatica	36	2,9	Retransplantation (n=17) Hepatico-jejunostomie (n=4) Thrombektomie (n=4) symptomatische Therapie (Abszeßdrainage, Antibiotikatherapie (n=7)) Lysetherapie (n=2) Spaltung Lig. arcuatum + Banding A.lienalis (n=2)
Stenose der A. hepatica	39	3,1	Ballondilatation (n=9) Coil-Embolisierung der Art. lienalis (n=9) chir. Spaltung Lig. arcuatum (n=2) keine (n=19)
Aneurysma der A. hepatica	8	0,6	Aneurysmaresektion (n=8)
Lienalis-Steal Syndrom	73	5,9	Coil-Embolisierung (n=31) Splenektomie (n=20) Banding der A. lienalis (n=9) keine (n=13)

Tabelle 54: Postoperative arterielle Komplikationen bei 1365 OLT in 1245 Patienten.

Bei 34 Patienten kam es zu insgesamt 36 arteriellen Verschlüssen der Art. hepatica. Davon traten 18 innerhalb der ersten 30 Tage nach der Transplantation auf, die aufgrund eines Transplantatversagens in 9 Fällen eine sofortige Retransplantation erforderlich machten. Im Langzeitverlauf kam es bei weiteren 18 Patienten zu einem Leberarterienverschluß (s.Abb.26). Die Diagnose wurde im Mittel 25 (6-50) Monate nach der Primärtransplantation gestellt. Im Gegensatz zu den Frühverschlüssen kam es in keinem Fall zu einem Transplantatversagen. 7 Verschlüsse waren asymptomatisch, während 11 Patienten symptomatische Gallengangsdestruktionen entwickelten. Diese führten im weiteren Verlauf bei acht Patienten nach im Mittel 8 (4-32) Monaten nach Diagnosestellung wegen schwerer Komplikationen zur Retransplantation, drei Patienten starben an den Folgen der Gallenwegskomplikationen mit Abszeßbildung und septischen Verläufen. Insgesamt mußten 17 Patienten (37,0%) nach Leberarterienverschluß retransplantiert werden. In 4 Fällen war die Gallengangsdestruktion extrahepatisch lokalisiert und konnte dementsprechend durch die Anlage einer Hepatico-jejunostomie suffizient therapiert werden. 10 bzw. 22 Monate nach Retransplantation entwickelten zwei Patienten

erneut einen Arterienverschluß, der in einem Fall infolge einer Sepsis zum Tode des Patienten führte. Bei 23 der 34 Patienten mit arteriellen Thrombosen war Cyclosporin A Basisimmunsuppressivum.

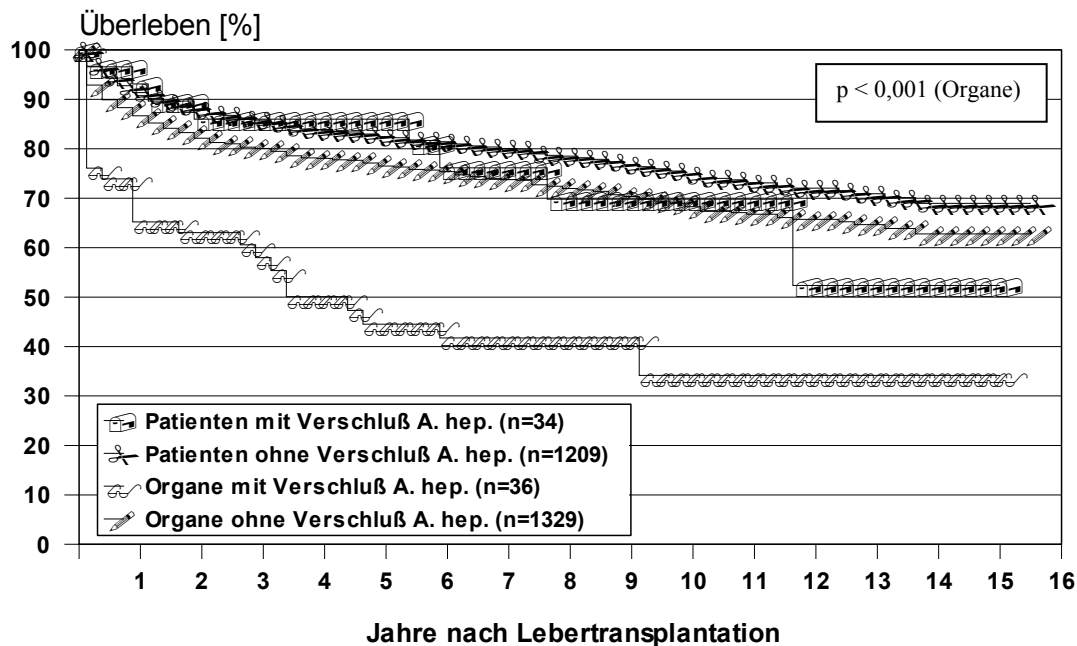


Abbildung 26: Patienten- und Organüberleben mit und ohne arteriellen Verschlüssen.

Stenosen im Bereich der arteriellen Versorgungsgefäße des Transplantats ohne bestehendes Lienalsteal-Syndrom wurden in 39 Fällen beobachtet. Zum größten Teil handelte es sich um Zufallsbefunde im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen. 20 Patienten waren symptomatisch mit einer Erhöhung der Transaminasen und der Cholestaseparameter. In 18 Fällen erfolgte eine Ballondilatation (PTA; n=9) bzw. eine Coil-Embolisierung der Art. lienalis (n=9) und in zwei Fällen die operative Spaltung des Lig. arcuatum. Bei der statistischen univariaten Analyse konnten als prädisponierenden Faktoren für die Entstehung arterieller Thrombosen die arterielle Anastomosierung des Transplantats mit einem Interponat auf die suprarenale Aorta (p=0,001) und eine Basisimmunsuppression mit Cyclosporin A (p=0,013) ermittelt werden.

<i>Anastomosenform</i>	<i>Anzahl [n]</i>	<i>Arterieller Verschuß [n]</i>	<i>Arterielle Stenose [n]</i>
Abgang der Art. gastroduodenalis (Standard)	881	13 (1,5%)	24 (2,7%)
Truncus coeliacus	299	7 (2,3%)	11 (3,7%)
Aorta mit Interponat suprarenal	147	15 (10,2%)	1 (0,7%)
infrarenal	19	1 (5,3)	1 (5,3%)
andere	19	0	2 (10,5%)
gesamt	1365	36 (2,6%)	39 (2,9%)

Tabelle 55: Arterielle Komplikationen in Abhängigkeit von der Anastomosenform.

Insgesamt wurden 8 Aneurysmen im Bereich der Leberarterie diagnostiziert (6 extrahepatisch, 2 intrahepatisch), die durch gastrointestinale Blutungen (n=4), Blutungen aus der T-Drainage (n=1) und eine hämodynamisch relevante arterioportale Fistel (n=3) symptomatisch wurden. Auffällig war das Auftreten bei fünf Patienten mit einer biliodigestiven Anastomose (3 Choledocho-jejunostomien, 2 Choledocho-duodenostomien). Die Aneurysmen wurden ausnahmslos reseziert.

Bei 73 Patienten fand sich ein Lienalis-Steal-Syndrom (5,9%), das zwischen 3 Wochen und 5,5 Jahren nach der Transplantation diagnostiziert wurde. Klinische Hinweise waren erhöhte Transaminasen bei 69 und Cholestaseparameter bei 64 Patienten, Hypersplenismus mit Leuko- und Thrombopenie (n=63) sowie histologische Zeichen eines ischämischen Leberparenchymschadens (n=14). Als therapeutische Maßnahmen erfolgten in 31 Fällen Coilembolisationen, 20 Splenektomien und neun operative Milzarterienbanding. Neun der insgesamt 20 Splenektomien erfolgten aufgrund von Milzinfarkten mit nachfolgender Milzabszeßbildung nach Coilembolisation. Durch eine entsprechende Therapie in 60 Fällen konnten bei über zwei Drittel der Patienten innerhalb von 6 Monaten eine Verbesserung der Symptomatik erreicht werden.

4.2.6.2 Venöse Komplikationen

Komplikationen an den venösen Gefäßen wurden in 47 Fällen (3,4%) dokumentiert, wobei 30 auf die Pfortader (2,2%) und 17 auf die Vena cava (1,2%) entfielen. Häufigste portal-venöse Komplikationen waren 16 Verschlüsse, die im Mittel 6 (1-12) Monate nach der Transplantation diagnostiziert wurden. Im Frühverlauf kam es zu zwei Pfortadertrombosen, die beide aufgrund eines Transplantatversagens zur Retransplantation führten. Bei den später aufgetretenen Pfortaderverschlüssen fanden sich vier asymptomatische Patienten, bei vier Patienten fanden sich isolierte Transaminasenerhöhungen bis hin zur Entwicklung einer portalen Hypertension bei weiteren vier Patienten. Die jeweilige Therapie der Patienten mit Pfortaderverschluß ist entsprechend in Tabelle 57 wiedergegeben. Bei 14 nachgewiesenen Pfortaderstenosen waren nur vier symptomatisch und wurden entsprechend medikamentös behandelt. Verstorben im Zusammenhang mit Pfortaderkomplikationen sind insgesamt zwei Patienten mit gastrointestinalen Blutungen (Mortalität 6,7%).

<i>Komplikationsform</i>	<i>Anzahl [n]</i>	<i>Therapie</i>
Pfortaderverschluß	16 (1,2%)	symptomatisch (n=4) Retransplantation (n=2) mesenterico-cavaler Shunt (n=1) Lysetherapie (n=1); TIPS (n=2) keine, da asymptomatisch (n=6)
Pfortaderstenose	14 (1,0%)	symptomatisch (n=4); keine (n=10)

Tabelle 56: Pfortaderkomplikationen nach Lebertransplantation.

Bei der Analyse möglicher prognostischer Faktoren in Hinblick auf Pfortaderkomplikationen ließen sich keine statistisch signifikanten Parameter bestimmen. Ein deutlicher Zusammenhang zeigte sich jedoch zwischen dem intraoperativen Befund der Empfänger-Pfortader und dem Auftreten von Pfortaderkomplikationen (s.Tab.57). Bei einer intraoperativ rekanalisierten Pfortader war die Inzidenz für postoperative Verschlüsse oder Stenosen gegenüber einem unauffälligen Pfortaderbefund deutlich erhöht ($p=0,01$).

<i>Intraoperativer Befund der Empfänger-Pfortader</i>	<i>Pfortaderkomplikationen [n]</i>	
	<i>Stenose</i>	<i>Verschuß</i>
unauffällig (n=1054)	6 (0,6%)	8 (0,8%)
offen, aber verändert (n=188)	3 (1,6%)	2 (1,1%)
rekanalisiert (n=85)	5 (5,9%)	6 (7,1%)
verschlossen (n=30)	0	0

Tabelle 57: Pfortaderkomplikationen in Abhängigkeit vom intraoperativen Zustand der Pfortader.

Im Bereich der Vena cava wurden insgesamt 17 Komplikationen (1,2%; 6 Verschlüsse, 11 Stenosen) beobachtet, davon waren 9 Fälle suprahepatisch, 3 Fälle retrohepatisch und 5 Fälle infrahepatisch lokalisiert. Klinische Symptome waren Aszites (n=10), Niereninsuffizienzen (n=9), in je drei Fällen Pleuraergüsse und periphere Ödeme bei einer unteren Einflußstauung, epigastrische Beschwerden (n=4) sowie jeweils eine Lungenembolie, eine Varizenblutung und eine Hepatomegalie. Bei 11 Patienten trat die Symptomatik innerhalb des ersten postoperativen Monats auf. Bei drei Patienten wurde die Diagnose 1, 3 und 4 Jahre nach OLT gestellt. 3 Patienten waren asymptomatisch und wurden während einer Routinenachsorge sonographisch diagnostiziert. Ein Patient mit einem Verschuß wurde zunächst revidiert, ein zweiter bei Cava-Stenose zunächst dilatiert; beide wurden in der Folge dann retransplantiert. Zwei Patienten wurden direkt retransplantiert (1 Cava-Verschuß, 1 Cava-Stenose). Drei Patienten erhielten einen Denver-Shunt bei therapierefraktärem Aszites. Insgesamt starben vier Patienten, zwei an den Folgen eines Cava-Verschlusses bzw. einer Cava-Stenose (Mortalität 11,1%) und jeweils ein Patient an einer fulminanten HCV-Reinfektion bzw. dem Rezidiv seines Gallengangskarzinoms. Die Therapie der jeweiligen V.cava-Komplikation ist detailliert in Tabelle 58 wiedergegeben.

<i>Komplikationsform</i>	<i>Anzahl [n]</i>	<i>Therapie</i>
Vena cava – Verschuß	6 (0,4%)	Anastomosenrevision (n=2) Retransplantation (n=2) Ballondilatation (n=1)
Vena cava – Stenose	11 (0,8%)	symptomatisch (n=5) Anastomosenrevision (n=3) Retransplantation (n=2) Ballondilatation/Stent (n=1)

Tabelle 58: Komplikationen im Bereich der Vena cava.

Bei den Komplikationen im Bereich der Vena cava handelte es sich in 6 Fällen um operationstechnische Ursachen, in 4 Fällen um ein Budd-Chiari Rezidiv und in 7 Fällen um eine nicht geklärte Ursache, so daß in Anbetracht der geringen Fallzahl keine statistische Analyse erfolgte.

4.2.7 *Nierenfunktionsstörungen*

Bei 377 Patienten (30,3%) konnte während der Evaluierungsuntersuchung eine schon präoperativ bestehende Nierenfunktionsstörung (Krea>1,5mg/dl) erfaßt werden. Nach der Transplantation wurden im Gesamtverlauf bei insgesamt 952 Patienten episodische oder dauerhafte Nierenfunktionsstörungen dokumentiert (76,5%), davon bei 857 Patienten nach primärer Transplantation (68,9%), bei 85 Patienten nach der ersten (78,0%) und 10 Patienten nach der zweiten Retransplantation (91,0%).

Unmittelbar im früh-postoperativen Verlauf (≤ 3 Monate) lagen bei 643 Patienten (51,6%) nach primärer Transplantation erhöhte Kreatininwerte vor. Insgesamt konnte dann für 590 Patienten (344 CyA/ 246 FK) eine dauerhafte Nierenfunktionsstörungen (Krea > 1,5 mg/dl) ab dem 4. postoperativen Monat beobachtet werden (47,4%). 419 Patienten (71,0%) wiesen dabei Kreatininwerte zwischen 1,5-3,0 mg/dl und 171 Patienten (29,0%) > 3,0 mg/dl auf. Nach dem ersten postoperativen Jahr war noch bei insgesamt 498 Patienten (303 CyA/ 195 FK) eine Nierenfunktionsstörung dokumentiert (40,0%), wobei 371 Patienten (75,5%) dabei Kreatininwerte zwischen 1,5-3,0 mg/dl und 127 Patienten (24,5%) > 3,0 mg/dl aufwiesen.

Insgesamt 248 Patienten (19,9%), davon 201 (81,0%) nach primärer Transplantation und 47 Patienten nach Retransplantation (19,0%), mußten aufgrund einer Niereninsuffizienz im Verlauf dialysiert werden. In der Frühphase (≤ 3 Monate) waren dabei 175 Patienten nach Ersttransplantation, 38 Patienten nach erster Re- und 4 Patienten nach zweiter Retransplantation dialysepflichtig.

26 Patienten nach primärer OLT und 5 Patienten nach Retransplantation benötigten dann noch eine spätere bzw. weitere Dialyse (> 3 Monate) im Verlauf. Letztendlich blieben oder wurden 13 Patienten

dauerhaft terminal niereninsuffizient und müssen dialysiert werden (1,0% von 1245 Pat.; 1,4% aller Pat. mit Nierenfunktionsstörung).

In 276 Fällen (55,4%) erfolgte eine Dosisreduktion der Calcineurininhibitoren Cyclosporin A bzw. Tacrolimus und die zusätzliche Gabe von Azathioprin bzw. ab 1995 von Mycophenolatmofetil, um eine ausreichend wirksame Immunsuppression zu gewährleisten. In 44,6% der Fälle erfolgte nur eine schrittweise Dosisreduktion der Calcineurininhibitoren ohne weitere immunsuppressive Medikation.

14 Patienten (1,1% von 1245 Pat.; 1,5% aller Pat. mit Nierenfunktionsstörung) mußten infolge einer terminalen Niereninsuffizienz nierentransplantiert werden. Drei Patienten benötigten bei der Leber-Re-Transplantation aufgrund einer Calcineurininhibitor-induzierten Nephrotoxizität bzw. einer Glomerulonephritis bisher zusätzlich eine Nierentransplantation.

210 (=76,4%) der insgesamt 275 im Verlauf verstorbenen Patienten hatten als Nebenerkrankung eine Nierenfunktionsstörung bzw. -insuffizienz, davon 36 (70,6%) von 51 verstorbenen Patienten in der Früh- (≤ 3 Monate) und 174 (77,7%) von 224 Patienten im Spätverlauf. Dabei starben in der Frühphase (≤ 3 Monate) 20 Patienten nach primärer Lebertransplantation, 13 Patienten nach 1. Re-OLT und 3 Patienten nach 2. Re-OLT mit der Nebendiagnose einer Nierenfunktionsstörung bzw. -insuffizienz. Im Spätverlauf (> 3 Monate) starben 152 Patienten nach primärer Lebertransplantation, 19 Patienten nach 1. Re-OLT und 3 Patienten nach 2. Re-OLT mit der Nebendiagnose einer Nierenfunktionsstörung bzw. -insuffizienz. Hierbei zeigt sich tendenziell, daß eine Nierenfunktionsstörung bzw. -insuffizienz ein wichtiger Begleitumstand für die Überlebensprognose sowohl in der Früh- als auch in der Spätphase darstellt, jedoch errechnet sich in der univariaten Analyse noch kein statistisch signifikanter Überlebensnachteil ($p=0,11$) von Patienten mit Nierenfunktionsstörung gegenüber Patienten ohne Nierenfunktionsstörung (s. Abb.27).

Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung zeigen aber zudem in der univariaten Analyse eine statistisch signifikante Häufung von Infektionen ($p<0,001$), von akuten und steroid-resistenten Abstoßungen ($p=0,008$ bzw. $0,009$) sowie eine signifikante Häufung bei Männern ($p=0,006$). Bei der Primärindikation zur Lebertransplantation hatten Patienten mit viraler, alkoholtoxischer und kryptogener Zirrhose häufiger als erwartet eine Nierenfunktionsstörung im postoperativen Verlauf ($p=0,003$).

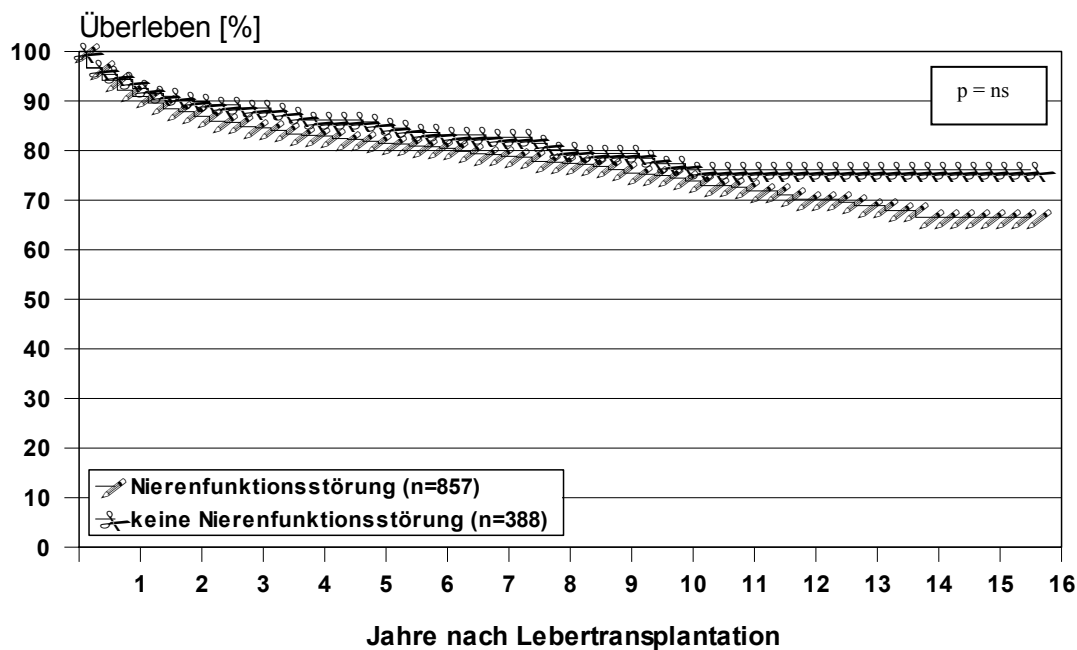


Abbildung 27: Patientenüberleben mit und ohne Nierenfunktionsstörung.

4.2.8 Neurologische Komplikationen

Im untersuchten Zeitraum wurden 734 neurologische Komplikationen bei 530 Patienten (42,6%) beobachtet (s.Tab.59). Dabei lagen in 83,3% leichte neurologische Symptom- bzw. Syndrom-Episoden und in rund 16,7% schwere Formen vor. In der Gruppe leichter neurologischer Komplikationen hatten psychopathologische Symptome den größten Anteil (n=161). Diese äußerten sich als Unruhezustände, Desorientiertheiten bis hin zum Durchgangssyndrom (n=83), depressive und aggressive Verhaltensauffälligkeiten (n=36) Angstzustände (n=33) sowie Gedächtnisstörungen (n=9). 21,6 % der Patienten hatten in der Frühphase (≤ 3 Monate) einen ausgeprägten Tremor der Hände (n=159), der im Langzeitverlauf noch bei rund 9,5% der Patienten, allerdings in deutlich geringerer Ausprägung, nachweisbar war. Weitere häufige Symptome waren Parästhesien (Kribbeln und Brennen im Bereich der Füße), Kopfschmerzen und Schlafstörungen (insgesamt 32,9%), die wiederum in der Frühphase, bei hohen Cyclosporin A und Tacrolimus-Blutspiegeln, verstärkt auftraten und dann innerhalb der ersten 6 postoperativen Monate deutlich nachließen. Deutlich seltener traten hingegen Empfindungsstörungen der Sinnesorgane, Schwindelgefühle oder Ataxien auf (insgesamt 6,9%).

<i>Neurologische Komplikation</i>	<i>Symptom</i>	<i>Anzahl [n]</i>	<i>Anteil [%]</i>
leicht	psychopathologische Symptome	161	21,9
	Tremor	159	21,6
	Paraesthesien	91	12,4
	Kopfschmerzen	88	11,9
	Schlafstörungen	63	8,6
	Empfindungsstörungen der Sinnesorgane	19	2,6
	Schwindel	18	2,5
	Ataxien	13	1,8
	Σ	612	83,3
schwer	Aphasien/Dysarthrien	43	5,9
	epileptische Anfälle	30	4,1
	komatöse Zustände	20	2,7
	Paresen peripherer Nerven/Hirnnerven	19	2,6
	Organische Psychosen	8	1,1
	Tetraparesen	2	0,3
	Σ	122	16,7
Σ gesamt	734	100	

Tabelle 59: Neurologische Symptome nach Lebertransplantation.

Mehr als ein Drittel der schweren neurologischen Komplikationen betrafen Störungen der verbalen Kommunikation und des Sprechens (n=43; 5,9%), die sich ausschließlich in der frühen postoperativen Phase beobachten ließen. Überwiegend kam es zu einer Restitutio, bei 6 Patienten blieben eine Aphasie (n=1) bzw. eine Dysarthrie (n=5) im Langzeitverlauf bestehen. Epileptische Anfälle wurden in 30 Fällen (4,1%) bei 25 Patienten beobachtet (Grand-mal n=13; petit-mal n=17). Die antikonvulsive Therapie konnte dabei bis auf einen Fall wieder ausgeschlichen werden. Auch komatöse Zustände (n=18; 2,6%) wurden ausnahmslos im Frühverlauf beobachtet, wobei eine eindeutige Zuordnung nur in 8 Fällen gelang (3 Hirninfarkte, 3 Hypoxien, 1 intrakranielle Blutung, 1 Myelinolyse), in 10 Fällen muß ein multifaktorielles metabolisch-toxisches Geschehen angeschuldigt werden. Dauerschäden nach der Komaphase verblieben in Form einer rechten Hemiparese bei drei Patienten sowie zweier Demenzsyndrome. Die Myelinolyse zeigte einen progredienten Verlauf und führte nach zweieinhalb Monaten zum Tod der Patientin. Als weitere schwere neurologische Komplikationen wurden insgesamt 17 periphere/zentrale Nervenläsionen (2,5%) und 2 Plexusparesen dokumentiert (0,3%). Dabei waren in 3 Fällen der N. ulnaris, in jeweils 2 Fällen der N. radialis und der N. medianus sowie in 7 Fällen der N. peroneus betroffen. In 3 Fällen kam es zu einer idiopathischen Facialispause. Paresesyndrome verblieben bei drei Patienten in Form einer Fußheberschwäche. Weitere

Komplikationen waren hirngorganische Psychosen in 7 Fällen mit erheblichen Complianceproblemen der Patienten im frühpostoperativen Verlauf und 2 ausgeprägten Tetraparesen aufgrund einer „critical-illness-Polyneuropathie“, die sich aber unter kontinuierlicher krankengymnastischer Beübung innerhalb eines Jahres jeweils gut zurückbildeten. Die Inzidenz neurologischer Komplikationen erreichte mit 26,4% ihren höchsten Wert in den ersten drei postoperativen Monaten, fiel dann kontinuierlich bis zum Ende des 4. postoperativen Jahres auf Werte unter 10% ab und blieb dann ab dem 5. Jahr konstant auf einem Niveau um 9% (8,1-9,9%).

Die dabei im Langzeitverlauf beobachteten leichten neurologischen Beschwerden waren vor allem Kopfschmerzen, Parästhesien, Tremor und Konzentrations- und Schlafstörungen während die schweren Verlaufsformen ausnahmslos durch schon im Frühverlauf erworbene Dauerschäden entstanden sind.

Bei der univariaten Analyse ließen sich als Risikofaktoren für neurologische Komplikationen das weibliche Geschlecht ($p=0,016$), eine Niereninsuffizienz ($p=0,028$), ein Patientenzustand nach Retransplantation ($p=0,012$) und eine Basisimmunsuppression mit Tacrolimus ($p=0,014$) identifizieren. In der multivariaten Analyse ließen sich alle oben genannten Faktoren als unabhängige Variablen einer neurologischen Komplikation bestätigen.

4.2.9 Diabetes mellitus

Eine diabetische Stoffwechsellaage, d.h. mindestens drei aufeinanderfolgende Nüchtern-Glukosewerte >126 mg/dl, wurden bei insgesamt 1129 Patienten (90,7%; 463 Frauen, 666 Männer) dokumentiert. 1061 (435 Frauen, 626 Männer) davon allein in der Frühphase, d.h. innerhalb der ersten 4 Wochen, postoperativ. In zwei Drittel der Fälle mußten diese Patienten mit Insulin therapiert werden. Nach dem 3. postoperativen Monat hatten noch 702 Patienten erhöhte Blutzuckerwerte, davon weniger als 10%, die einer Insulintherapie bedurften.

Insgesamt hatten 191 Patienten schon einen präoperativ bestehenden manifesten Diabetes mellitus (15,3%), davon 11,2% einen nicht-insulinabhängigen und 4,1% einen insulin-abhängigen.

Im Langzeitverlauf wiesen insgesamt 301 Patienten dann einen Diabetes mellitus auf (24,2%), wobei 12,0% einen schon präoperativ bestehenden und 12,2% einen de-novo Diabetes hatten und 75% der Patienten mit de-novo Diabetes schon im Frühverlauf eine diabetische Stoffwechsellaage aufwiesen.

Die Mehrzahl der Patienten entwickelten den Diabetes dabei innerhalb des ersten postoperativen Jahres, 8 Patienten erst deutlich später. Bei einer Inzidenz von 49% innerhalb der ersten drei postoperativen Monate (34% IDDM, 15% NIDDM) fällt die Diabetes-Inzidenz dann im Langzeitverlauf auf Werte von im Mittel 12,6% (11,8-14,0%) ab (s.Abb.29). Die Inzidenz des insulin-pflichtigen Diabetes fällt dabei von initial 33% innerhalb der ersten drei postoperativen Monate deutlich auf Werte zwischen 6-8% ab, die des nicht-insulinpflichtigen Diabetes von initial 15% auf im Durchschnitt 5,9 % (5-7%) im weiteren Verlauf. Die Analyse der Daten zeigte interessanter Weise, dass es bei 4,3% der Patienten, die einen schon präoperativ bestehenden Diabetes mellitus hatten zur

Normalisierung des Glukosestoffwechsels nach der Transplantation kam („hepatogener Diabetes“). Zudem zeigten 152 Patienten (=48,6%) in Kombination mit einem Diabetes mellitus postoperativ eine Nierenfunktionseinschränkung (Krea>1,5mg/dl). Bei der Verteilung innerhalb der einzelnen Indikationsgruppen ergab sich ein hoher Diabetikeranteil bei den äthyltoxischen Zirrhotikern (30,2%), aber auch bei Patienten mit der Indikation „Tumor“ (30,3%) und metabolischer Lebererkrankung (30,6%) sowie, wie auch schon in der Literatur beschrieben (Khalili 2004; Reuben 2001), bei Patienten mit HCV-bedingter Zirrhose (42,9%) und kryptogener Zirrhose (26,3%) als Transplantationsindikation (s.Tab.60). Hierbei bestand bei 20% der HCV-Patienten schon ein präoperativer Diabetes. Der relativ hohe Anteil in der Indikationsgruppe „Tumor“ erklärt sich zum Teil aus einem entsprechend hohen Anteil an Patienten mit einem HCC in HCV-Zirrhose. Patienten mit akutem Leberversagen oder cholestatischer Lebererkrankung als Transplantationsindikation wiesen einen eher geringen Diabetikeranteil auf, sowohl prä- als auch postoperativ. Ursache hierfür ist wahrscheinlich die eher kurze Erkrankungsphase beim akuten Leberversagen und ein überwiegend vorkommendes Child A-Stadium bei den cholestatischen Leberkranken, deren Glukosestoffwechsel im Rahmen der Zirrhose noch nicht ausgeprägt ist.

Auf das Überleben hatte ein nicht-insulinpflichtiger Diabetes gegenüber Patienten mit normalem Glukosestoffwechsel im Langzeitverlauf keinen statistisch signifikanten Einfluß. Für Patienten mit einem de-novo Diabetes mellitus zeigte sich ein Prognosenachteil, der statistisch signifikant war ($p<0,033$) (s.a.Abb.28). Als signifikante Prognosefaktoren für einen Diabetes mellitus im Langzeitverlauf konnten in der univariaten Analyse ein höheres Empfängeralter ($p=0,029$), das männliche Geschlecht ($p=0,012$) und eine bereits vorbestehende diabetische Stoffwechsellaage ($p=0,001$) identifiziert werden. Die multivariate Analyse bestätigte das Empfängeralter, das Geschlecht und eine vorbestehende Blutzuckererkrankung als unabhängige Variablen im Langzeitverlauf ($p=0,001$).

<i>Indikationsgruppe</i>	<i>Diabetes</i>			
	<i>Präoperativ</i>		<i>postoperativ</i>	
	<i>[n]</i>	<i>[%]*</i>	<i>[n]</i>	<i>[%]*</i>
virale Zirrhose	50	14,9	88	26,2
alkoholtoxische Zirrhose	63	24,0	79	30,2
Tumor	33	16,9	59	30,3
cholestat. Lebererkrankung	14	7,7	15	8,2
kryptogene Zirrhose	10	12,5	21	26,3
akutes Leberversagen	5	7,1	8	11,4
autoimmune Zirrhose	7	14,9	12	25,5
metabolische Zirrhose	7	14,3	15	30,6
vaskuläre Lebererkrankung	2	8,3	4	16,7

(* Diabetes-Anteil in Bezug auf die Patenanzahl der jeweiligen Indikationsgruppe 1 Jahr postoperativ)

Tabelle 60: Aufschlüsselung der Diabetes-Verteilung in den jeweiligen Indikationsgruppen.

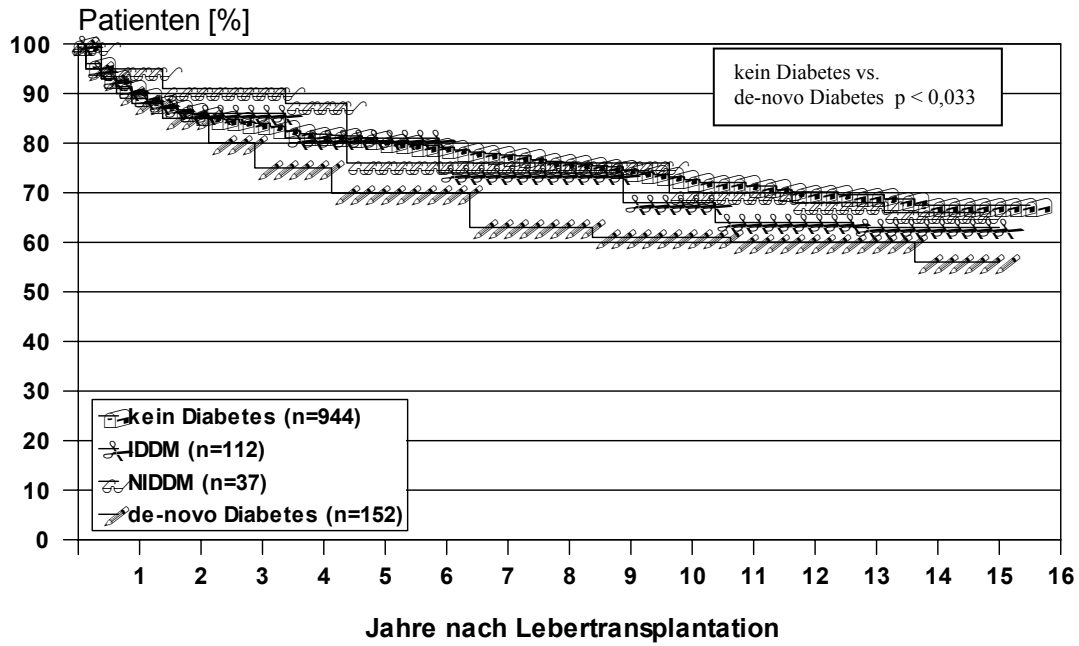


Abbildung 28: Überleben nach Lebertransplantation in Abhängigkeit vom Diabetes mellitus-Status.

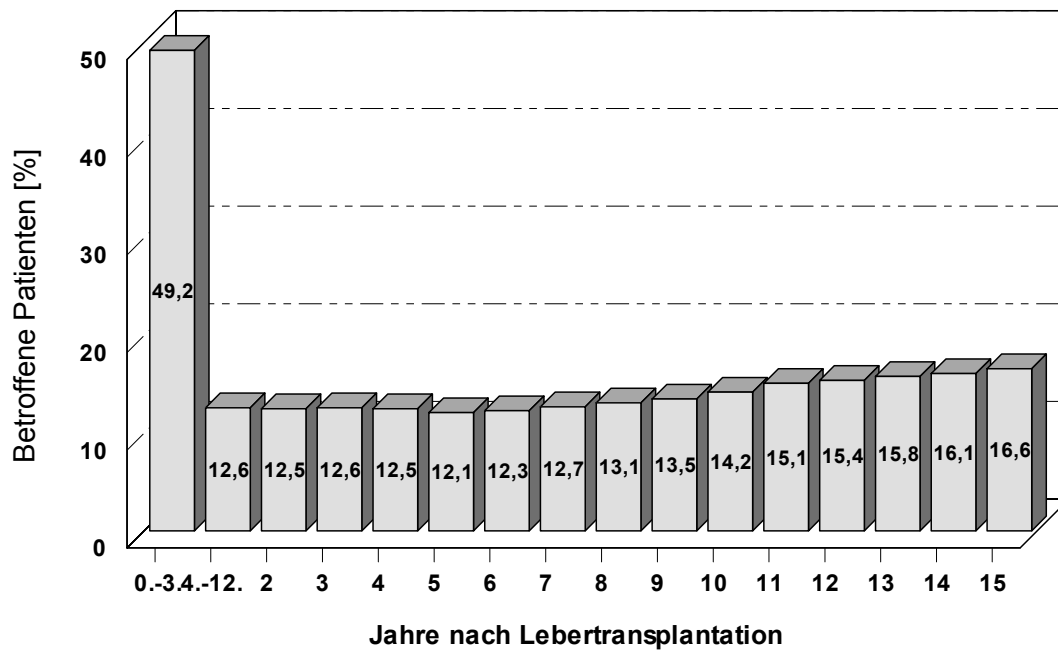


Abbildung 29: Diabetes-Inzidenz im Langzeitverlauf nach Lebertransplantation (0.-3. sowie 4.-12. postoperativer Monat, dann in Jahren nach OLT).

4.2.10 *Arterielle Hypertonie*

Ab dem 4. postoperativen Monat wurde eine arterielle Hypertonie entsprechend den angegebenen Kriterien (s.Tab.29,S.54) bei insgesamt 867 (71,4%; 358 Frauen (41,3%)/509 Männer (58,7%)) von 1214 primär transplantierten Patienten, die länger als 3 Monate lebten, beobachtet. Bei 586 Patienten (67,6%) lag eine leichte (diast. Druck zwischen 90-110 mmHg) und bei 281 Patienten (32,4%) eine schwere Hypertonie (diast. Druck > 110 mmHg) vor. 265 Patienten mit leichter Hypertonie nahmen dabei Cyclosporin A und 321 Patienten Tacrolimus als Basisimmunsuppressivum ein, bei den schweren Formen 176 Patienten Cyclosporin A und 105 Patienten Tacrolimus.

Verglichen mit einer präoperativ bestehenden Hypertonierate von 7,5% (n=93) ist damit eine rund 9-fache Zunahme der arteriellen Hypertonie zu verzeichnen (s.Tab.61). 441 Patienten erhielten dabei als Basisimmunsuppressivum Cyclosporin A und 426 Patienten Tacrolimus. Eine präoperative arterielle Hypertonie blieb dabei bei allen Patienten postoperativ bestehen. Der überwiegende Anteil der Hypertonien entwickelte sich hierbei innerhalb des ersten postoperativen Jahres (70,6%; n=612). Dabei hatten 484 (79,1%) Patienten (236 mit CyA und 248 mit FK) eine leichte Hypertonie und 128 (20,9%) Patienten (83 mit CyA und 45 mit FK) eine schwere Hypertonie zu verzeichnen. Betrachtet man isoliert die retransplantierten Patienten zeigt sich bei insgesamt 117 von 120 Patienten eine Hypertonie (97,5%), wobei 96 Patienten eine leichte (82,1%) und 21 Patienten eine schwere (17,9%) arterielle Hypertonie im Langzeitverlauf aufwiesen.

Bei 24 Patienten kam es nach Reduktion der immunsuppressiven Therapie wieder zur Normalisierung des Blutdruckes, so daß keine antihypertensive Therapie mehr erforderlich war. Die Gesamtinzidenz der arteriellen Hypertonie für die einzelnen Verlaufsjahre betrug zwischen 40,8% und 61,1%, innerhalb des ersten postoperativen Jahres 42,4% (s.Abb.30). Ab dem ersten postoperativen Jahr kam es zu einem kontinuierlichen Anstieg der arteriellen Hypertonie bis auf über 60% nach 15 Jahren. Hierbei betrug die Inzidenz schwerer Hypertonien zwischen 6% im ersten postoperativen Jahr und rund 15% nach 10 Jahren. Für den Großteil, d.h. die milden Hypertonien ergab sich eine Inzidenz von rund 36% im ersten postoperativen Jahr und 45% nach 10 Jahren. Differenziert nach der Ausprägung der Hypertonie überwogen im Gesamtverlauf die milden Hypertonieformen an der Gesamtinzidenz zwischen 72,2 und 87,6%, die schweren Hypertonien zwischen 12,4% und 27,8%. Schwere Formen des Bluthochdruckes, die einer antihypertensiven Mehrfachtherapie bedurften, wurden innerhalb des ersten postoperativen Jahres bei 14,2% aller Hypertoniker beobachtet, nach dem 10. postoperativen Jahr bei 27,8% aller Hypertoniker. Bei der univariaten Analyse ließ sich als Prognosefaktor eine Basisimmunsuppression mit Cyclosporin A (p=0,001) identifizieren. Zudem bestanden bei hypertonen Patienten (n=654) gehäuft Nierenfunktionsstörungen (52,5%) (p<0,001).

Indikationsgruppe	präop. Hypertonie	gesamt Hypertonie		leichte Hypertonie		schwere Hypertonie	
	[n] [%]	[n]	[%]*	[n]	[%]	[n]	[%]
virale Zirrhose	25/26,9	237	72,5	173	73,0	64	27,0
alkoholtoxische Zirrhose	19/20,4	200	76,9	121	60,5	79	39,5
Tumor	30/32,3	140	74,5	101	72,1	39	27,9
cholestat. Lebererkrankung	8/8,6	114	63,7	79	69,3	35	30,7
kryptogene Zirrhose	7/7,5	67	84,8	46	68,7	21	31,3
akutes Leberversagen	-/-	41	64,1	24	58,5	17	41,5
autoimmune Zirrhose	2/2,6	30	63,8	18	60,0	12	40,0
metabolische Zirrhose	1/1,3	26	56,5	13	50,0	13	50,0
vaskuläre Lebererkrankung	1/1,3	12	50,0	11	91,7	1	8,3

(* Anteil der art. Hypertonie bezogen auf die Anzahl der Patienten in den einzelnen Indikationsgruppen, die 3 Monate postoperativ überlebt haben)

Tabelle 61: Verteilung der arteriellen Hypertonie auf die einzelnen Indikationsgruppen.

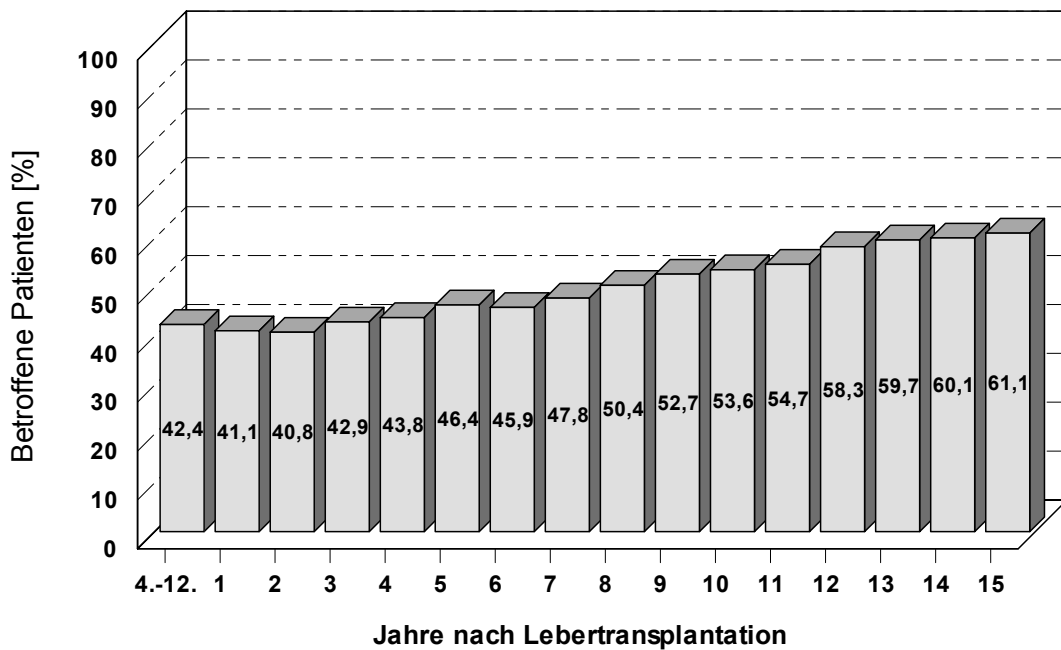


Abbildung 30: Inzidenz der arteriellen Hypertonie im Langzeitverlauf nach Lebertransplantation (4.-12. postoperativer Monat, dann in Jahren nach OLT)..

4.2.11 Kardio-vaskuläre Komplikationen

Bei 38 Patienten bestanden schon präoperativ kardio-vaskuläre und bei 5 Patienten zerebro-vaskuläre Erkrankungen. Postoperativ wurden insgesamt 98 Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung (KHK) (7,9%) dokumentiert, von denen 11 einen Herzinfarkt erlitten (11,2%). Alle betroffenen Patienten hatten eine arterielle Hypertonie (100%) und ein Drittel einen insulinpflichtigen Diabetes. Bei 62 Patienten (5%) wurden im postoperativen Verlauf zusätzlich auch Herzrhythmusstörungen diagnostiziert. Bei 3 Patienten (0,2%) trat in der Frühphase eine Lungenembolie auf. In 68% aller Fälle waren Männer betroffen.

Insgesamt starben 48 Patienten (3,9%) an kardio-vaskulären Erkrankungen, davon 9 Patienten (5 kardial/4 zerebro-vaskulär) nach primärer OLT und 5 Patienten (3 kardial/2 zerebro-vaskulär) nach Retransplantation in der Frühphase (≤ 3 Monate). 24 Patienten starben durch kardiale Ereignisse nach primärer OLT, 8 Patienten nach Re-OLT im weiteren Verlauf; 12 Patienten insgesamt an zerebro-vaskulären Ereignissen (Apoplex, intrakranielle Blutung) nach primärer OLT und 4 Patienten nach Re-OLT. Hauptkomplikationen der retransplantierten Patienten waren dabei Herzversagen aufgrund von Myokardinfarkten und intrakranielle Blutungen. Statistische Signifikanzen konnten aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht analysiert werden.

In Anbetracht der kardio-vaskulären Risikofaktorenanalyse fanden sich neben der arteriellen Hypertonie und einer Diabetes bei Patienten mit kardio-vaskulären Ereignissen im Gesamt-Patientenkollektiv bei 47% der Patienten unter einer Basisimmunsuppression mit Cyclosporin A sowie in 41% unter einer Basisimmunsuppression mit Tacrolimus eine Hypertriglyceridämie ($p=0,46$). Eine Hypercholesterinämie wurde bei 74% der Patienten mit Cyclosporin A und bei 52% der Patienten mit einer Basisimmunsuppression mit Tacrolimus beobachtet. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,02$).

Die Fettstoffwechselstörungen wurden dann im Verlauf unter entsprechender Berücksichtigung der Immunsuppression (Reduktion der Calcineurininhibitoren) und regelmäßiger Kontrolle der Blutwerte im Langzeitverlauf mit Lipidsenkern, unter Verwendung von Fibraten oder Statinen bzw. HMG-CoA-Reduktasehemmern, behandelt.

4.2.12 Hämatologische Veränderungen

Leukopenien ($<4,0/\text{nl}$), die mit der Transplantation in Zusammenhang standen wurden in 676 Fällen bei 518 Patienten (41,6%) beobachtet. In der Frühphase (≤ 3 Monate) waren insgesamt 415 Patienten betroffen, im Langzeitverlauf 220 Patienten. Hierbei nahm die Inzidenz von initial 27,9% (≤ 3 Monate) kontinuierlich bis auf Werte unter 10% nach mehr als 7 Jahren und weniger als 5% nach 10 Jahren ab (s.Abb.31). Von den insgesamt 676 Leukopenieepisodes wurden 76,8% ($n=519$) mit Werten zwischen 2,0-4,0/nl und 23,2% ($n=157$) mit Werten unter 2,0/nl dokumentiert. Für den überwiegenden Teil (78,9%) der Leukopenieepisodes konnte entsprechend dem klinischen Verlauf und den Befunden nach eine klare Genesezuordnung erfolgen, bei 21,1% blieb die Ursache unklar. Milde Leukopenien

konnten vor allem auf Cytomegalievirus-Infekte mit nachfolgender Gancyclovir-Therapie (27,1%), auf die Gabe von Azathioprin oder Mycophenolatmofetil (21,6%) sowie Interferon und OKT3-Behandlungen (10,0% bzw. 9,4%) zurückgeführt werden. Ausgeprägte Leukopenien fanden sich überwiegend bei OKT3- (27,8%), Gancyclovir- (26,2%) und Interferon-behandelten Patienten (19,7%) bzw. bei Patienten mit septischen Komplikationen (27,1%). Nahezu alle Ursachen der Leukopenien ließen sich durch entsprechende Infektbehandlung bzw. Reduktion oder Absetzung der myelotoxischen Medikamente innerhalb weniger Tage korrigieren. In schweren Fällen konnte ab 1992 die Leukopenie durch die Gabe des Granulozytenstimulators Filgrastim in 66 Fällen behoben werden. In zwei Fällen war eine schwere Leukopenie das Erstsymptom einer erst später durch Hautbiopsie und HLA-Typisierung diagnostizierten Graft-versus-host Reaktion (GvHR), die bei einer 45-jährigen Patientin und einem 30-jährigen Patienten am 10. bzw. 25 postoperativen Tag nach blutgruppenidentischer Lebertransplantation auftraten. Beide Patienten verstarben trotz ATG- und OKT3-Therapie an den Folgen der Graft-versus-host-Reaktion im Multiorganversagen.

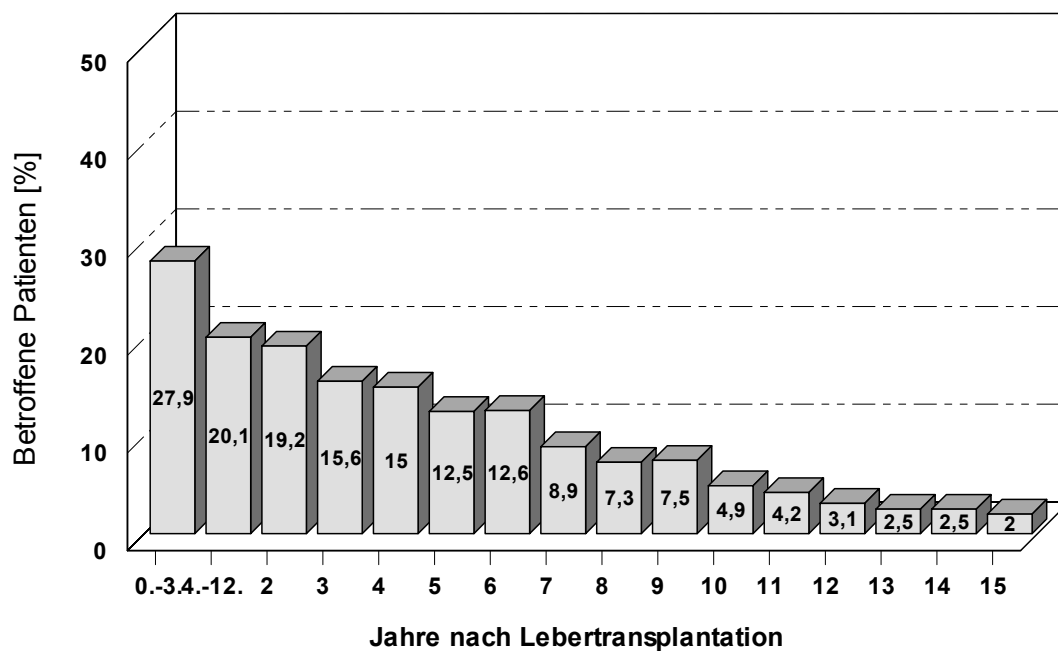


Abbildung 31: Leukopenie-Inzidenz im Langzeitverlauf nach Lebertransplantation (0.-3. und 4.-12. postoperativer Monat, dann in Jahren nach OLT).

4.2.13 Osteoporose

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes zogen sich 37 Patienten insgesamt 41 Frakturen zu, wobei eine osteoporotische Genese in 21 Fällen angenommen werden muß. Diese Frakturen waren typisch lokalisiert, traten im Mittel 22 (3-85) Monate nach der Transplantation auf und betrafen in 76% Frauen

(n=16). Bei den Frakturen, die typischer Weise ohne adäquates Trauma entstanden waren, handelte es sich um 8 Wirbelkörper-, 4 Radius-, 4 Schenkelhals-, 2 Humerus- und eine Sitzbeinfraktur. Neben den osteoporotischen Frakturen sind anhaltende und ausgeprägte osteogene Schmerzen ein entscheidendes Symptom der manifesten Osteoporose. Im Langzeitverlauf klagten rund 34% aller Patienten (n=423) zumindest episodenhaft über Beschwerden seitens einer Osteoprose, darunter auch alle Patienten mit Frakturen. Während innerhalb des ersten postoperativen Jahres die Inzidenz osteogener Beschwerden 21% beträgt, fällt diese in den darauffolgenden Jahren auf im Mittel 14,5% (12-19%) ab und steigt dann wieder ab dem 8. postoperativen Jahr stetig auf Werte um die 20% an. Prediktoren für eine Osteoporose sind formal nach der Analyse das weibliche Geschlecht und eine höheres Patientenalter, wobei diese Aussage letztendlich nicht nur für lebertransplantierte Patienten, sondern auch für Frauen, gerade postmenopausal, und ältere Menschen in der Normalbevölkerung zutrifft. Die kumulative Steroiddosis zeigte bei Patienten mit Osteoporose bzw. osteoporotischen Frakturen eine Häufung, jedoch keine statistische Signifikanz. Unterschiedliche Altersverteilungen zwischen lebertransplantierten und nicht lebertransplantierten Patienten hinsichtlich des Erkrankungsgipfels (58. (50.-70.) Lebensjahr) der Osteoporose ließen sich in der Auswertung nicht identifizieren.

Neben der osteosynthetischen Versorgung der Frakturen erfolgte die Therapie der osteogenen Schmerzen mit entsprechenden Schmerzmitteln (z.B. Diclofenac, Tramadol) sowie der Osteoporose medikamentös mit regelmäßigen oralen Calciumgaben, Fluoriden, Biphosphonaten und Calcitonin (s.c. und als Nasenspray) sowie regelmäßiger krankengymnastischer Beübung. Zusätzlich erhielten Frauen Östrogenpräparate.

4.2.14 De-novo Malignome

Insgesamt wurden 73 de-novo Malignome bei 70 (5,6%) der 1245 lebertransplantierten Patienten diagnostiziert (23 Frauen, 47 Männer), die im Mittel $44,2 \pm 33,3$ (2-132) Monate nach der Transplantation auftraten. Hierbei war die Malignomhäufigkeit in den einzelnen Indikationsgruppen prozentual gleichmäßig verteilt. 37 Patienten (13 Frauen, 24 Männer) starben nach im Mittel $64,8 \pm 43,5$ (3-141) Monaten an den Folgen des Tumorleidens (52,9%). Etwa ein Drittel aller de-novo Malignome manifestierte sich als Hauttumore (21,9%) oder Lymphome (15,1%) (s.Tab.62). Hierbei fanden sich bei den Hauttumoren 6 Basaliome, 5 Melanome, 3 Plattenepithelkarzinome und jeweils ein Merkel-Zell-Tumor bzw. M. Bowen. Bei den Lymphomen lag in 8 Fällen ein B-Zell-Lymphom vor, in 3 Fällen ein M. Hodgkin. Weitere häufig auftretende de-novo Malignome waren 10 Bronchialkarzinome, 7 Hypopharynx- bzw. Mundbodenkarzinome und jeweils 5 Mammakarzinome und Ösophaguskarzinome. Bei den verstorbenen Patienten fanden sich überwiegend Bronchialkarzinome (n=10), Lymphome (n=4) sowie Oropharynx- (n=5) und gastrointestinale Tumoren (n=7).

<i>Tumortyp</i>	<i>Anzahl [n]</i>	<i>Anteil [%]</i>	<i>Diagnose nach OLT [Monate]</i>	<i>Patienten- alter [Jahre]</i>	<i>Mortalität [n]</i>
<i>Hauttumor</i>	16	21,9	43 (4-112)	50 (25-67)	6
<i>Lymphom</i>	11	15,1	31 (2-112)	50 (26-62)	5
<i>Bronchialkarzinom</i>	10	13,7	56 (10-132)	52 (44-63)	10
<i>Mundboden-Hypopharynxkarzinom</i>	7	9,6	56 (12-93)	52 (41-58)	4
<i>Ösophaguskarzinom</i>	5	6,8	23 (11-58)	57 (51-61)	4
<i>Mammakarzinom</i>	5	6,8	39 (3-93)	56 (43-67)	1
<i>Colonkarzinom</i>	4	5,5	34 (12-57)	45(37-58)	2
<i>Leberzellkarzinom</i>	3	4,1	56(27-108)	46 (41-54)	1
<i>Blasenkarzinom</i>	3	4,1	62 (49-87)	54(51-58)	1
<i>Cervixkarzinom</i>	3	4,1	38 (13-75)	28(20-35)	1
<i>Magenkarzinom</i>	2	2,7	72(57,86)	55(43,67)	1
<i>Hodenkarzinom</i>	1	1,4	46	38	-
<i>Nierenzellkarzinom</i>	1	1,4	60	58	1
<i>Plattenepithelkarzinom der Vagina</i>	1	1,4	99	41	-
<i>Schilddrüsenkarzinom</i>	1	1,4	35	25	-
gesamt	73	100	Ø 50	Ø 47	37

Tabelle 62: Anzahl und Verteilung der de-novo Malignome nach Lebertransplantation.

Die Relevanz der de-novo Malignome für die Morbidität im Langzeitverlauf nach OLT wird deutlich, wenn man die entsprechende kumulative Inzidenz des Erkrankungsrisikos errechnet (s.Abb.32).

Nach einem Jahr betrug die kumulative Inzidenz für bösartige Neubildungen 1,1% und war nach 5 bzw. 10 Jahren post transplantationem auf das ca. 5- bzw. 7-fache angestiegen (4,9% und 7,8%) (Konfidenzintervall nach 10 Jahren = 6-10%). Hauttumore und Lymphome als die häufigsten de-novo Malignome erreichen kumulative Inzidenzwerte von 0,2% und 0,5% nach einem Jahr, 1,0% und 0,9% nach 5 Jahren bzw. 1,6% und 1,3% nach 10 Jahren.

Die Therapie der de-novo Malignome erfolgte entsprechend dem Erkrankungstyp- bzw. -stadium nach den jeweils aktuellen Behandlungsempfehlungen. Insgesamt 59 Patienten blieben rezidivfrei, 11 Patienten bekamen ein Rezidiv und 3 Patienten hatten einen Zweitumor (Mundbodenkarzinom + Vaginalkarzinom 3 Jahre später; Basaliom + Basaliom anderer Lokalisation 6 Jahre später; Mundbodenkarzinom + Blasenkarzinom 4 Jahre später).

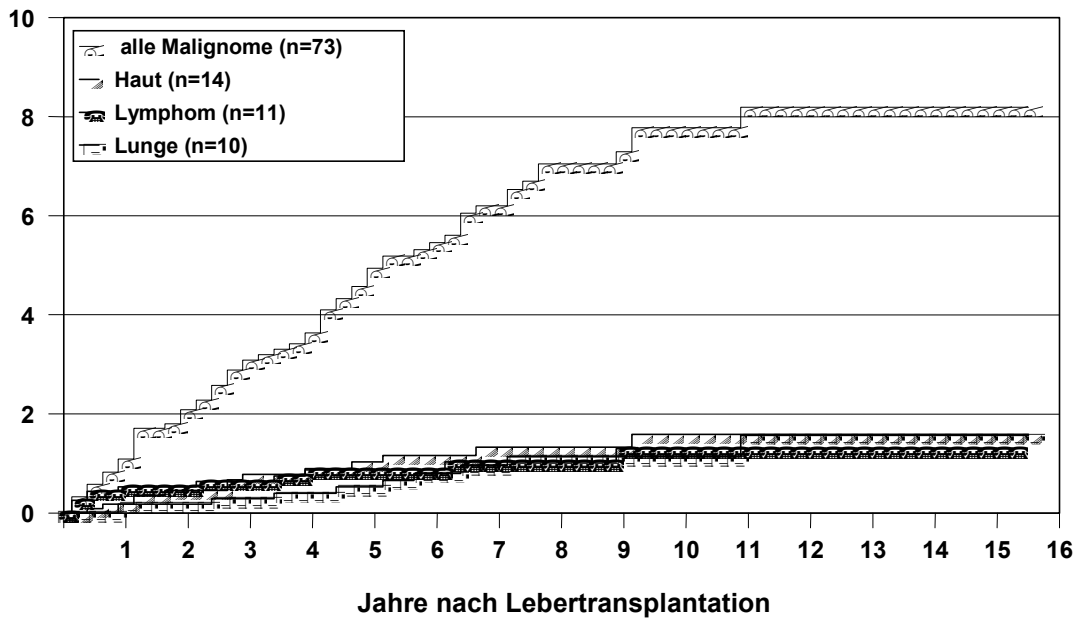


Abbildung 32: Kumulative Inzidenz der de-novo Malignome nach Lebertransplantation.

Für Patienten mit de-novo Malignomen hatte die assoziierte Mortalität gegenüber lebertransplantierten Patienten ohne de-novo Malignome deutliche Auswirkungen auf das Langzeitüberleben. Es zeigten sich erheblich verminderte Überlebensraten von 66,7% und 41,3% nach 5 und 10 Jahren gegenüber 83,4% bzw. 77,4% bei Patienten ohne de-novo Malignom.

Die univariate Analyse der möglichen Prognosefaktoren für lebertransplantierte Patienten mit de-novo Malignomen zeigte für alle geprüften Einzelfaktoren des Patienten, des Spenders/Spenderorgans und der operativen Durchführung bzw. der intraoperativen Befunde keine statistisch signifikanten Differenzen (p jeweils $>0,05$). Insbesondere die vermuteten Einzelfaktoren, wie z. B. ein positives cross-match, Patienten nach Rejektionsbehandlungen mit OKT3 oder hoher Immunsuppression, zeigten in der Analyse keine Signifikanzen.

4.2.15 *Komplikationen spezifischer diagnostischer und interventioneller Eingriffe*

Insgesamt wurden 5947 perkutane Leberbiopsien und 571 endoskopisch retrograde Cholangiographien (ERC) durchgeführt (s.Tab.63). 109 (19,1%) wurden dabei rein diagnostisch und 462 Fälle (80,9%) mit einer interventionellen Intention durchgeführt. Die Leberbiopsien wiesen dabei eine Gesamtkomplikationsrate von 0,40% (n=24) auf. In 11 Fällen entstanden Leberhämatome, in je 6 Fällen ein Hämatothorax und intraabdominelle Blutungen und in einem Fall kam es zu einer Hämobilie. Biopsie-assoziierte Infektionen wurden nicht beobachtet. 17 Fälle traten dabei im Frühverlauf nach der Transplantation (≤ 3 Monate) auf, Gerinnungsstörungen fanden sich hierbei bei 13 Patienten (Thrombozyten $<60.000/nl$; TPZ $<60\%$). Zur Therapie mussten insgesamt 11 chirurgische Eingriffe, 8 Laparotomien bzw. 3 Thorakotomien durchgeführt werden. Schwerwiegendste Biopsiefolge war die Retransplantation aufgrund einer anhaltenden Hämobilie 6 Monate später. Die übrigen Patienten konnten konservativ (n=8) oder durch Einlage einer Thoraxdrainage (n=4) behandelt werden.

<i>Eingriff</i>	<i>Komplikation</i>		<i>Therapie</i>
	<i>Art</i>	<i>Anzahl</i>	
Leberbiopsie (n=5947)	intrahepatisches Hämatom	11 (0,2%)	konservativ (n=8) Laparotomie (n=3)
	Hämatothorax	7 (0,1%)	Drainage (n=4) Thorakotomie (n=3)
	intraabdominelle Blutung	5 (<0,1%)	Laparotomie (n=5)
	Hämobilie	1 (<0,1%)	Retransplantation
ERC (diagnostisch/ interventionell) (n=571)	leichte Pankreatitis	23 (4,0%)	konservativ (n=23)
	Cholangitis	17 (3,0%)	konservativ (n=17)
	Blutung	5 (0,9%)	endoskop. Blutstillung (n=4) Laparotomie (n=1)
	nekrotisierende Pankreatitis	1 (0,2%)	2x Laparotomie/Nekrosektomie

Tabelle 63: Komplikationen und deren Therapie nach Leberbiopsie bzw. ERC.

Die Komplikationsrate der 571 diagnostischen und interventionellen ERC an 270 Patienten betrug insgesamt 8,1% (n=46). Den größten Anteil machten dabei leichte Pankreatitiden (n=23) und Cholangitiden (n=17) aus, die ausnahmslos unter konservativer Therapie ausheilten. Schwere und lebensbedrohliche Komplikationen traten bei zwei Fällen auf. Vier von fünf transfusionsbedürftigen Blutungen nach Sphinkterotomie konnten durch endoskopische Reinterventionen und in einem Fall durch eine operative Revision behoben werden. In allen Fällen bestanden Gerinnungsstörungen. Schwerste ERC-Komplikation war eine nekrotisierende Pankreatitis, die zwei Laparotomien und eine mehrwöchige Intensivbehandlung notwendig machte und im weiteren Verlauf vollständig ausheilte.

4.2.16 Ergebnisse nach kombinierter Leber- und Nierentransplantation

Insgesamt wurden 43 kombinierte Leber-Nierentransplantationen (16 Frauen, 27 Männer) ABO-identisch durchgeführt. Leber und Niere stammten jeweils vom selben Spender, die HLA-Kompatibilität und das cross-match wurden für die Auswahl nicht berücksichtigt. Indikation für die kombinierte Leber- und Nierentransplantation waren die in Tabelle 64 aufgeführten Diagnosen. Drei Patienten benötigten bei der Leber-Re-Transplantation aufgrund einer Calcineurininhibitor-induzierten Nephrotoxizität bzw. einer Glomerulonephritis zusätzlich eine Nierentransplantation.

<i>Indikation zur OLT</i>	<i>Indikation zur NTx</i>
virale Zirrhose (n = 20)	Glomerulonephritis (n = 9) Transplantatversagen bei Z.n. NTx (n = 6) diabetische Nephropathie (n = 2) Nephrocalcinose (n = 2) Alport-Syndrom (n = 1)
Zystenleber (n = 11)	Zystennieren (n = 11)
Oxalose (n = 3)	Nephrocalcinose (n = 3)
hepatocelluläres Karzinom in HBV-Zirrhose (n = 2)	Glomerulonephritis (n = 2)
alkoholische Zirrhose (n = 1)	Glomerulonephritis (n = 1)
cholestatiche Zirrhose (n = 1)	nephrotisches Syndrom bei Amyloidose (n = 1)
kryptogene Zirrhose (n = 1)	Glomerulonephritis (n = 1)
autoimmune Zirrhose (n = 1)	Glomerulonephritis (n = 1)
Retransplantation (n = 3) HCV-Rezidiv (n = 2) ITBL (n=1)	Calcineurininhibitor-Nephrotoxizität (n = 1) Glomerulonephritis (n = 1) Calcineurininhibitor-Nephrotoxizität (n = 1)

Tabelle 64: Indikationen zur kombinierten Leber- und Nierentransplantation bei 43 Patienten.

Nach dem Eingriff zeigten alle Lebertransplantate eine gute oder zufriedenstellende Initialfunktion (Grad 0/I). Die Initialfunktion der Nieren war in 36 Fällen gut (83,7%), 7 Patienten benötigten im unmittelbar postoperativen Verlauf für 1-60 Tage eine Fortsetzung der Dialysetherapie.

Als Basisimmunsuppressivum wurde in 16 Fällen Cyclosporin A und in 27 Fällen Tacrolimus eingesetzt. Unter Cyclosporin A wurden bei insgesamt 6 Patienten eine akute Rejektion und in zwei Patienten mehr als eine Abstoßung diagnostiziert. Bei Tacrolimus als Basisimmunsuppressivum wurden ebenfalls bei insgesamt 6 Patienten eine akute Rejektion und bei einem Patienten mehr als eine Abstoßung diagnostiziert. In Anbetracht der geringen Gesamtanzahl an Rejektionen wurde auf eine statistische Auswertung verzichtet.

Insgesamt 9 Patienten verstarben (21,4%; 3 Frauen, 6 Männer); drei an den Folgen einer Sepsis mit Multiorganversagen (9 und 3 Jahre sowie 3 Monate postop.), zwei an den Folgen eines Herzinfarktes (10 und 1,5 Jahre postop.) und jeweils ein Patient an einer intrakraniellen Blutung (6 Monate postop.), einem HCC-Rezidiv (1,5 Jahre postop.), einem de-novo Nierenzellkarzinom (6 Jahre postop.) und einer Darmischämie bei Mesenterialinfarkt (6 Monate postop.). Die übrigen 34 Patienten (79,1%) leben mittlerweile mit einer mittleren Beobachtungszeit von $72,1 \pm 38,6$ Monaten (Spannbreite 10,8 - 137,7 Monate) in einem guten Allgemeinzustand. Zum jetzigen Zeitpunkt besteht bei 27 Patienten (= 79,4%) eine normale Nierenfunktion (Kreatinin $\leq 1,5$ mg/dl) und bei 7 Patienten eine eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin zwischen 1,5-3,0 mg/dl). Das 1-, 5- und 10-Jahres-Überleben betrug 90%, 84,1% bzw. 57,9% und zeigte gegenüber den alleinig lebertransplantierten Patienten keine statistische Signifikanz ($p > 0,05$).

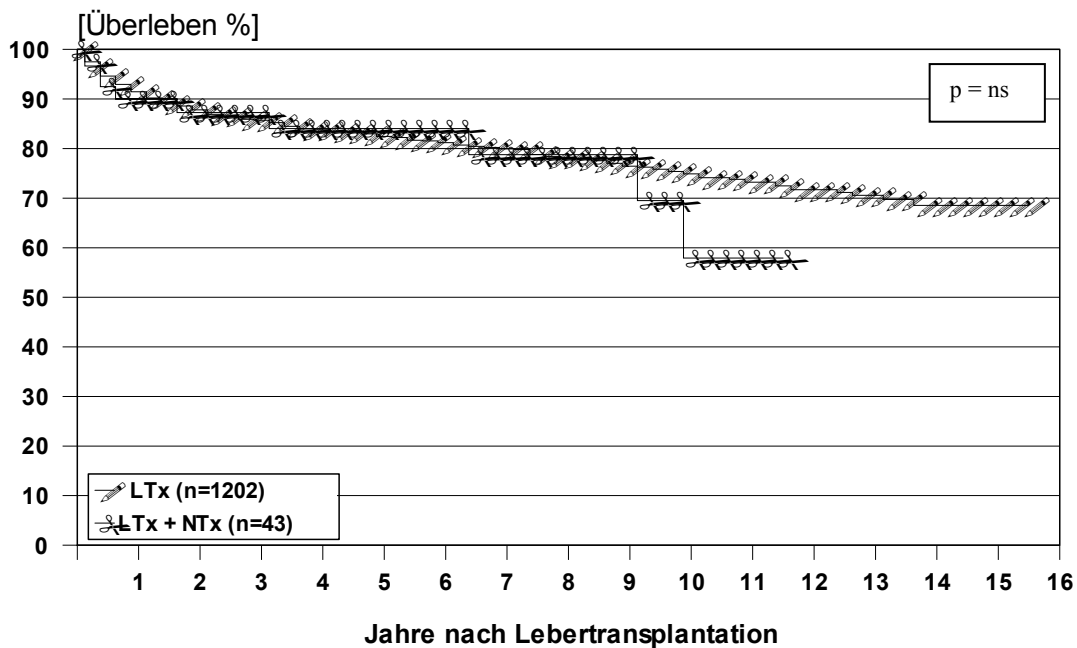


Abbildung 33: Patientenüberleben nach kombinierter Leber-Nieren-Transplantation.

4.2.17 Ergebnisse nach Split-Lebertransplantation

Insgesamt wurden 25 Split-Lebertransplantationen (16 Frauen, 9 Männer) mit 1-Jahresüberlebensraten von 87,0% bzw. 3- und 5-Jahresüberlebensraten von jeweils 82,4% erreicht, die im Vergleich mit den Überlebensraten der restlichen 1240 Patienten nach einem Jahr um 4,5% und nach 3 Jahren um 3,5% niedriger sind. Nach 5 Jahren sind die Überlebensraten nahezu identisch (s. Abb.34). Bei der univariaten Analyse der Daten zeigt sich, daß die Splitlebertransplantationen eine statistisch signifikant geringere Operationszeit (294 ± 49 Minuten versus 338 ± 93 Minuten) benötigten ($p=0,001$), sich aber beim Vergleich der kalten Ischämiezeiten ($9,6 \pm 3,7$ Std. vs. $9,8 \pm 3,5$ Std; $p=0,517$), beim intraoperativen Erythrozytenkonzentrate- (5 ± 4 EK vs. 7 ± 7 EK ; $p=0,123$) und FFP-Verbrauch (9 ± 4 FFP vs. 10 ± 8 EK; $p=0,750$) nicht unterschieden. Auch die univariate Analyse der Häufigkeiten von Nachblutungen ($p=0,149$), Infektionen ($p=0,076$), Gefäß- (arterielle Thrombose/Stenose $p=0,548$ bzw. $p=0,801$; Pfortaderthrombose/-stenose $p=0,829$ bzw. $p=0,903$; Cavathrombose/-stenose $p=0,873$ bzw. $p=0,918$) oder Gallengangskomplikationen ($p=0,585$) sowie Abstoßungsreaktionen ($p=0,084$) nach Splitlebertransplantation gegenüber der Vollorgantransplantation ergaben keine Unterschiede hinsichtlich einer statistischen Signifikanz ($p>0,05$).

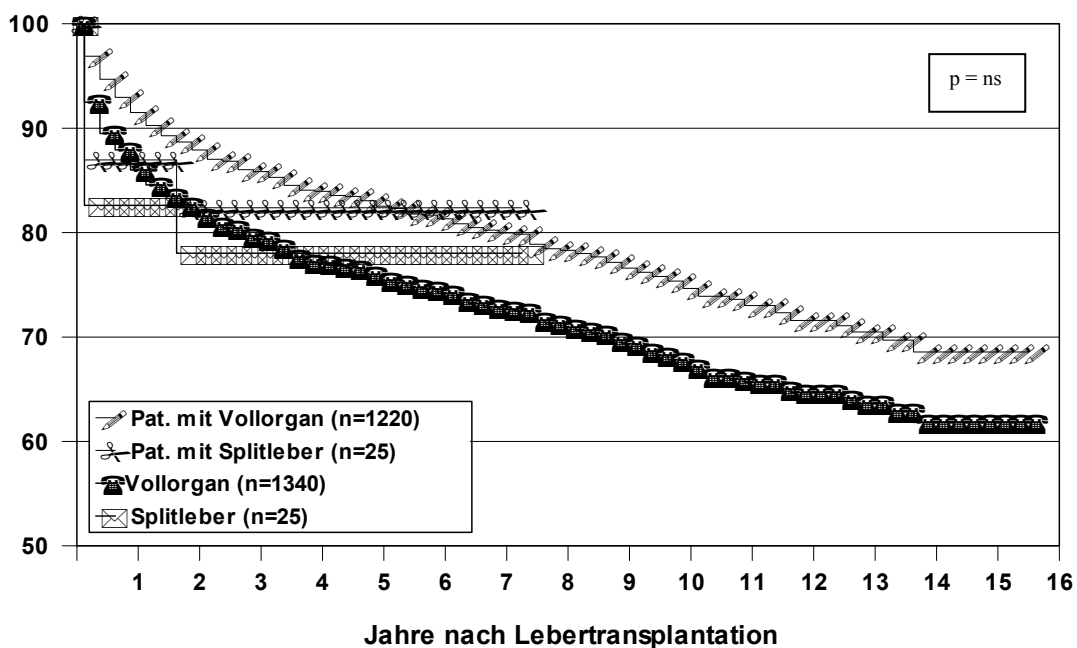


Abbildung 34: Patienten- und Organüberleben nach Splitlebertransplantation.

4.3 Spezielle Aspekte des Langzeitverlaufs

4.3.1 Mutter- und Vaterschaften nach Lebertransplantation

Von insgesamt 518 weiblichen Organempfängern waren 210 zwischen 16 und 45 Jahren ohne Vorerkrankungen bzw. Operationen (Sterilisation, Hysterektomie) in einem reproduktionsfähigen Alter. Insgesamt bestanden 42 Schwangerschaften bei 35 Frauen (16,7%). 31 Frauen hatten dabei eine, zwei Frauen hatten zwei und jeweils eine Frau drei bzw. vier Schwangerschaften. Die Basisimmunsuppression während der Schwangerschaft erfolgte hierbei in 14 Fällen mit Cyclosporin A und in 21 Fällen mit Tacrolimus.

7 Schwangerschaften endeten als Spontanabort (16,3%), 6 (14,0%) als Interruptiones. 16 (37,2%) Schwangerschaften wurden ohne Komplikationen ausgetragen, 13 (30,2%) waren durch ein oder mehrere Komplikationen in Form einer Hypertension (n=3), einer Eklampsie (n=1), einer Nierenfunktionsstörung (Krea >1,5 mg/dl) (n=3), einer Anämie (n=4), einer Infektion (n=2), einer unspezifischen Leberenzymerrhöhung (n=3) oder frühzeitiger Wehentätigkeit (n=2) beeinträchtigt. Der Abstand zwischen Konzeption und Transplantation betrug im Mittel 45 (6-84) Monate, das Alter der Mütter 28 (22-37) Jahre. Die mittlere Schwangerschaftsdauer bis zur Geburt betrug 38,8 (34-42) Wochen, es wurden 4 Frühgeburten dokumentiert. Insgesamt erfolgten 19 Spontangeburt (1 Zwillingschwangerschaft) und 10 Geburten durch eine Sectio caesarea. Dabei wurden insgesamt 30 Kinder geboren, wovon ein Kind eine Trisomie 21 aufwies und jeweils ein weiteres an einer alkoholischen Embryopathie mit Entwicklungsretardierung bei fortgesetztem Alkoholabusus der Mutter bzw. einer großen Zwerchfellhernie erkrankt ist. Die Sectiones caesareae erfolgten aufgrund einer ausgeprägten arteriellen Hypertonie (n=2), bei Lageanomalie (n=2), wegen Frühgeburt (n=2), fetaler Hypoxie (n=2) bzw. wegen alkoholischer Embryopathie (n=1) und Zwerchfellhernie beim Kind (n=1). Indikationen zur Interruptio bestanden aufgrund einer Marcumartherapie (n=1), einer fraglichen Teratogenität von Tacrolimus (n=1), einer Eklampsie (n=1), einer schweren HCV-Reinfektion (n=1), des jugendlichen Alters einer Patientin (n=1) und aus psycho-sozialer Indikation (n=1).

Hinsichtlich einer Vaterschaft waren nach der Transplantation insgesamt 727 Männer potentiell zeugungsfähig. Zu einer Vaterschaft von 15 Kindern bekannten sich 13 Männer. Eine Schwangerschaft, die auf die Zeugung durch einen Transplantierten zurückging, endete als Abort. Alle entbundenen Kinder sind im Verlauf gesund und zeigen nach anamnestischen Angaben eine ungestörte Entwicklung. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß bei 2 Paaren mit einer transplantierten Frau nach der OLT sogar eine Adoption genehmigt wurde.

4.3.2 Rezidiv der Grunderkrankung

4.3.2.1 Alkoholabusus

Von insgesamt 262 Patienten, die zwischen 09/88 und 12/2002 aufgrund einer äthyltoxischen Leberzirrhose transplantiert wurden, sind im Verlauf klinisch und laborchemisch sicher wieder 48 Patienten (18,3%; 29 Männer (60,4%), 19 Frauen (39,6%)) rückfällig geworden, von denen 10 Patienten letztendlich auch an den Folgen des Alkoholrezidivs (3,8%) starben. Hierbei betrug die Zeitspanne bis zum erneuten Alkoholabusus nach der Transplantation im Mittel $21,5 \pm 4,3$ Monate (2 - 71 Monate). Patienten mit postoperativem Alkoholabusus waren signifikant jünger (im Mittel 40 Jahre) als Patienten ohne Abusus (im Mittel 46 Jahre) ($p=0,01$). Neben einer signifikant höheren Inzidenz eines postoperativen Alkoholabusus bei Frauen ($p=0,041$) hatten diese auch insgesamt eine nur mäßige bis schlechte postoperative Compliance. Bezüglich des Bildungsniveaus fanden sich bei der Entwicklung eines postoperativen Alkoholabusus keine signifikanten Unterschiede ($p>0,05$). In Hinblick auf die im Rahmen der Evaluierung erhobenen psychosozialen Befunde erlitten Patienten mit einer präoperativ eher als labil eingeschätzten Persönlichkeitsstruktur signifikant häufiger einen postoperativen Rückfall ($p=0,022$) und hatten signifikant häufiger eine nur mäßige postoperative Compliance ($p=0,019$) als Patienten, die als stabil eingeschätzt wurden. Patienten, deren postoperative Compliance präoperativ als eher mäßig oder fraglich eingestuft wurde, erlitten postoperativ signifikant häufiger einen schweren Rückfall als Patienten, deren Compliance als gut eingeschätzt wurde ($p=0,02$). Hinsichtlich der präoperativen Abstinenzzeit zeigte sich, daß Patienten mit Abstinenzzeiten zwischen 6 und 12 Monaten signifikant häufiger einen Rückfall erlitten als Patienten, die vor der Transplantation länger als ein Jahr abstinent waren ($p=0,043$). Unterschiede hinsichtlich des sozialen Umfeldes für die Rückfallquote waren in der Analyse nicht signifikant ($p>0,05$).

4.3.2.2 Virale Hepatitiden

4.3.2.2.1 Hepatitis B

Insgesamt wurden 157 Patienten mit einer HBV-Zirrhose lebertransplantiert, 29 Patienten mit einem HCC in HBV-Zirrhose. 14 Patienten hatten eine kombinierte HBV/HCV-Zirrhose und 20 Patienten mußten aufgrund einer fulminanten HBV-Infektion mit akutem Leberversagen transplantiert werden. Wie schon erwähnt (s.S.44-45), wurde zunächst nur Anti-HBs-Hyperimmunglobulin (Hepatect®) zur Reinfektionsprophylaxe, seit November 1993 dann in Kombination mit 3x500 mg Famciclovir/Tag und seit April 1996 in Kombination mit 100-150 mg Lamivudine/Tag eingesetzt. Unter diesen Therapieregimen kam es bei insgesamt 86 Patienten zu einer Reinfektion (=39,1%) (s.Abb.36), wobei die Reinfektionsrate unter alleiniger Anti-HBs-Hyperimmunglobulin-Gabe zwischen 33-44% nach 1 bis 5 Jahren und in Kombination mit Famciclovir bei ca. 45% nach rund zwei Jahren lag (s.Abb.37). Hierbei wurde kein Patient unter Famciclovir-Therapie HBsAG negativ. Deutliche therapeutische Verbesserungen wurden ab 1996 mit Einführung von Lamivudine sowohl zur post- als auch

präoperativen Therapie der HBV-Infektion erzielt, mit HBV-Reinfektionsraten in unserem Patientengut unter 10% (s.Abb.37). Dabei wurden 76% der Patienten unter alleiniger Lamivudine-Therapie HBV-DNA negativ, 26% HBsAg negativ.

Bei HBV-Rezidiv und erneuter Zirrhose mussten in der Folge im Mittel $22,4 \pm 26,9$ (2-93; Median 9) Monate nach Primärtransplantation 11 Patienten retransplantiert (7,0%) und zwei Patienten nach 5 und 23 Monaten erneut retransplantiert werden (1,3%). Ein Patient verstarb im Frühverlauf (< 3 Monate) am HBV-Rezidiv, 13 weitere Patienten starben im Mittel $21,9 \pm 27,3$ (4-91; Median 10) Monate nach OLT am HBV-Rezidiv (insgesamt 8,9%) (s.Abb.35).

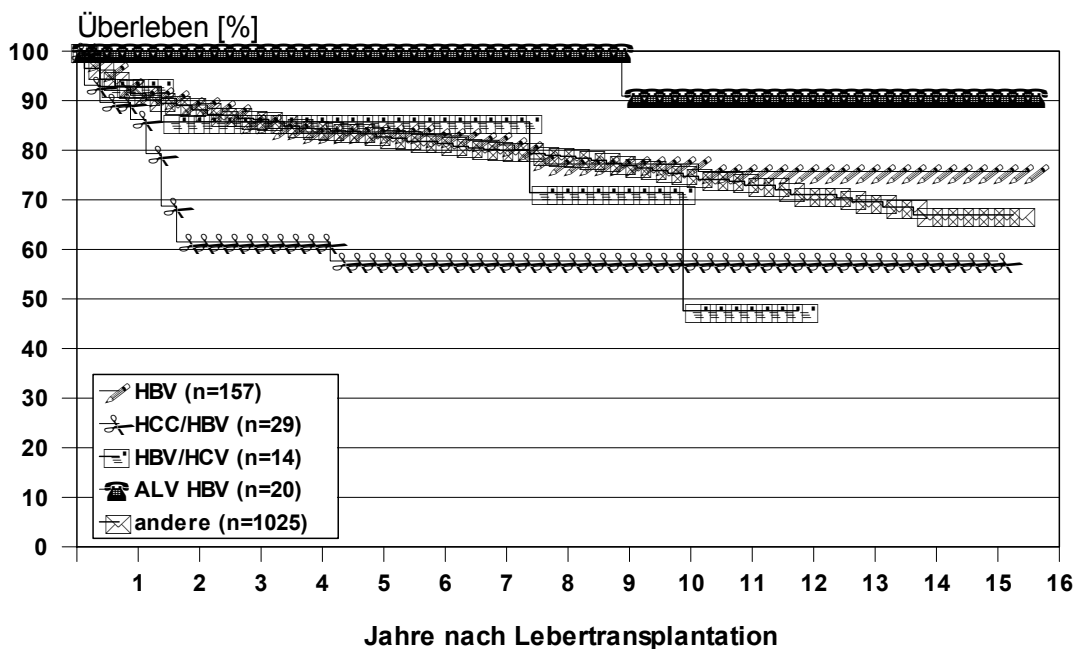


Abbildung 35: Kumulatives Patientenüberleben mit HBV, HBV + HCC und HBV + HCV im Vergleich zu den übrigen Patienten nach Lebertransplantation.

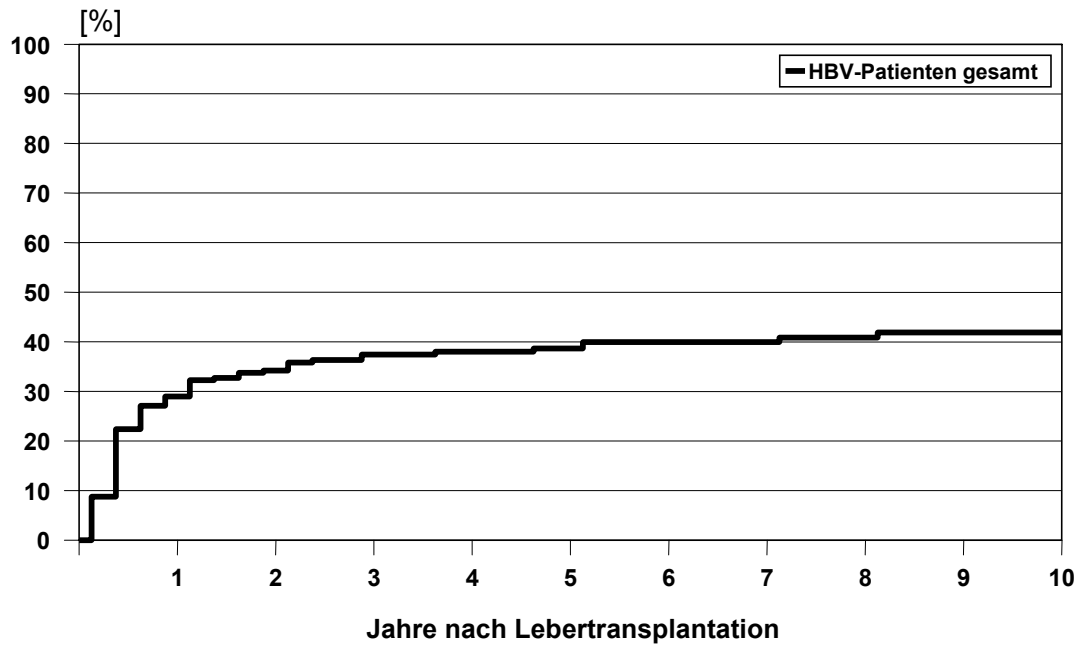


Abbildung 36: Kumulative Inzidenz der HBV-Infektionsrate nach OLT mit Reinfektionsprophylaxe.

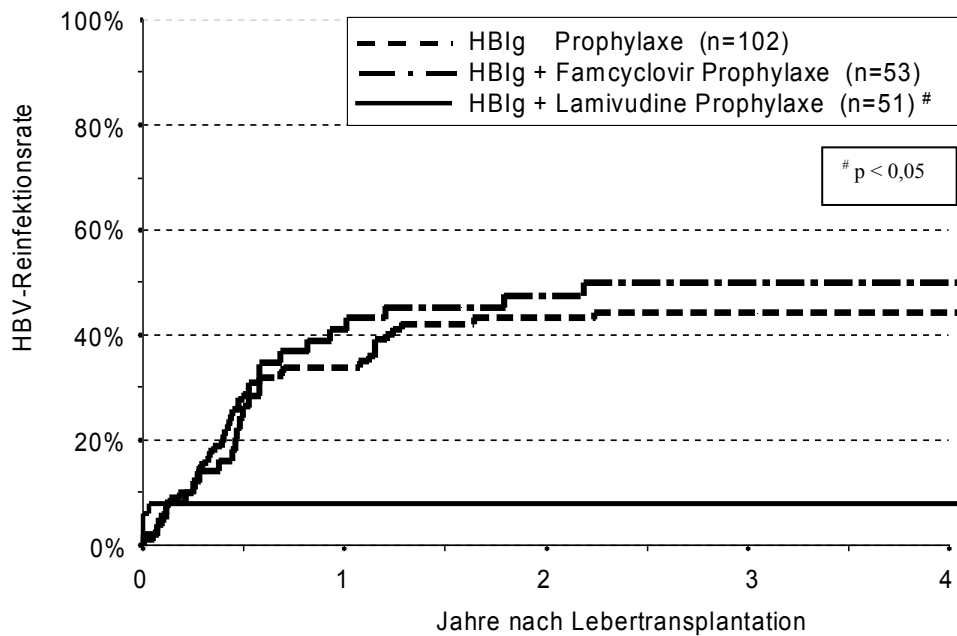


Abbildung 37: Kumulative Inzidenzen der HBV-Reinfektionsraten mit alleiniger Hepatect® Prophylaxe und in Kombination mit Famciclovir bzw. Lamivudine.

4.3.2.2.2 Hepatitis C

Insgesamt wurden 165 Patienten mit einer HCV-Zirrhose lebertransplantiert, 56 Patienten mit einem HCC in HCV-Zirrhose, bei 14 Patienten lag eine kombinierte HBV/HCV-Zirrhose vor. Drei Patienten mußten aufgrund eines akuten Leberversagens bei fulminanter HCV-Infektion transplantiert werden. Wie schon auf Seite 46 erläutert war bis März 1995 keine medikamentöse Therapie bei HCV-Patienten möglich. Seit April 1995 wurde dann Ribavirin in Kombination mit Interferon- α , seit Mai 2000 in Kombination mit pegylierten Interferonen- α -2b (Peg-Intron[®]) bzw. - α -2a (Pegasys[®]) ab Juli 2000 zur Reinfektionshepatitisprophylaxe eingesetzt. In wenigen Fällen wurde zusätzlich noch Amantadin eingesetzt. Unter diesen verschiedenen Therapieregimen (Ribavirin-Monotherapie, Ribavirin + Interferon- α , Ribavirin + Peg-Intron[®], Ribavirin + Pegasys[®]) kam es im Mittel nach $8,1 \pm 13,1$ Monaten postoperativ in 187 Fällen (=79,6%) zum HCV-Rezidiv bzw. zur Reinfektionshepatitis trotz Prophylaxe (s.Abb.39,40). 61 Patienten erhielten keine Therapie bzw. hatten einen Therapieabbruch wegen schwerer Unverträglichkeiten bzw. Nebenwirkungen (insbesondere Anämien). Von den 165 Patienten mit HCV-Zirrhose kam es in 133 Fällen nach im Mittel $10,1 \pm 18,0$ Monaten zur Reinfektionshepatitis (=80,6%), bei den 56 Patienten mit HCV + HCC in 43 Fällen nach im Mittel $9,5 \pm 14,2$ Monaten (=76,8%). Bei den erwähnten 14 Patienten mit HBV/HCV-Infektion erfolgte eine Kombinationstherapie mit Hepatect[®] und Famciclovir oder Lamivudine sowie pegylierten Interferonen in Kombination mit Ribavirin. In dieser Patientengruppe kam es zu 11 HCV-Reinfekten (=78,6%) nach im Mittel $4,6 \pm 6,9$ Monaten. 11 Patienten mussten letztendlich wegen HCV-Re-Zirrhose im Mittel $40,6 \pm 27,3$ (8-80) Monate nach Primärtransplantation retransplantiert (6,7%) und ein Patient nach 10 Monaten erneut retransplantiert werden (0,6%). 12 Patienten starben im Mittel $28,9 \pm 21,6$ (9-71) Monate nach OLT am HCV-Rezidiv (7,3%) (s.Abb.38).

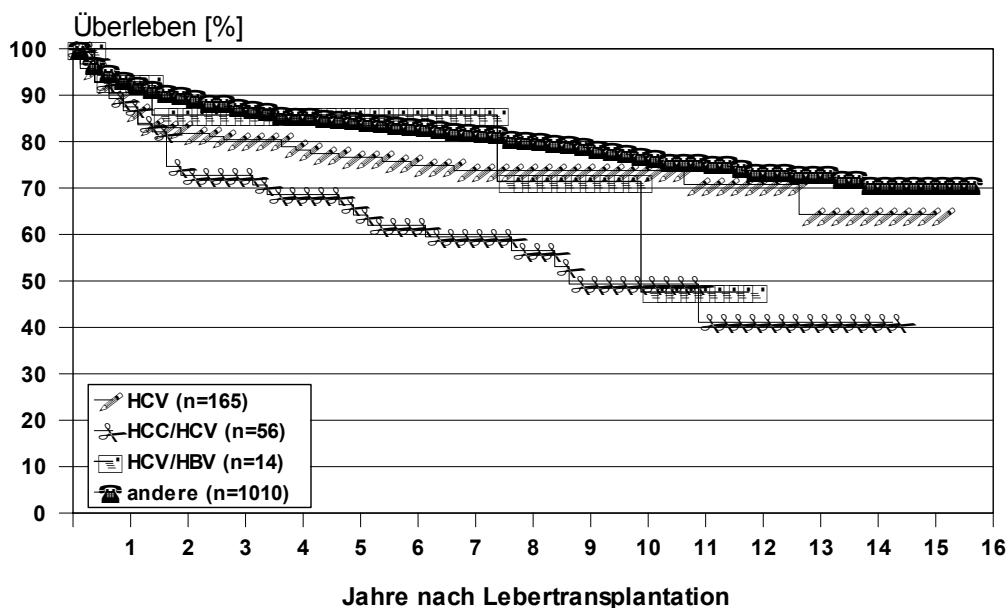


Abbildung 38: Kumulatives Patientenüberleben mit HCV, HCV+HCC und HBV+HCV im Vergleich zu den übrigen Patienten nach Lebertransplantation.

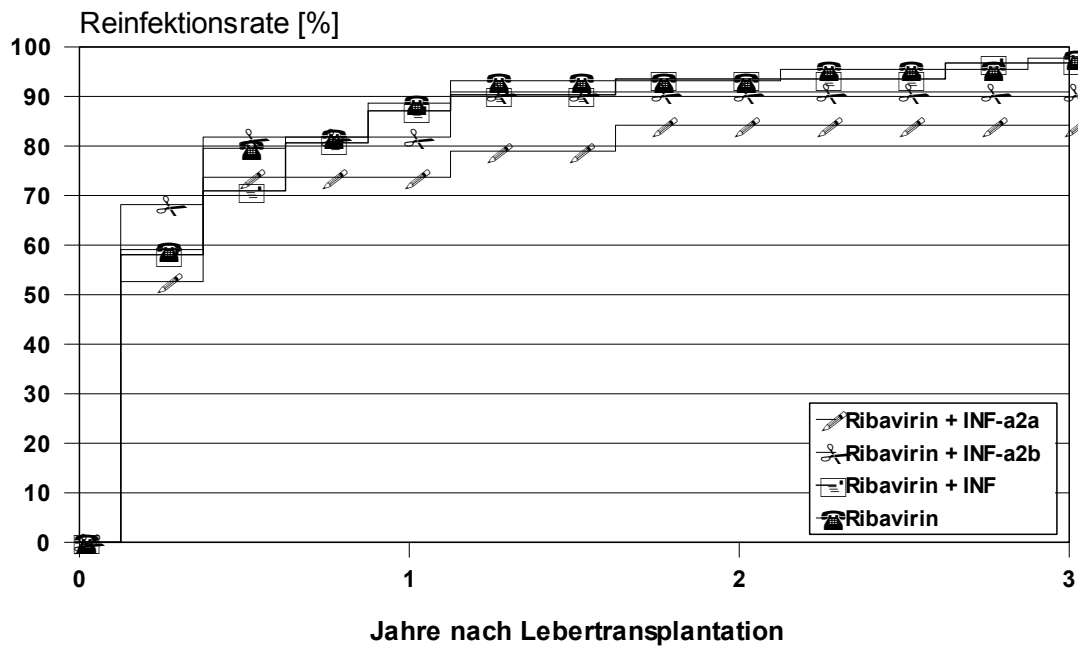


Abbildung 39: HCV-Reinfektionsraten unter verschiedenen Therapieregimen.

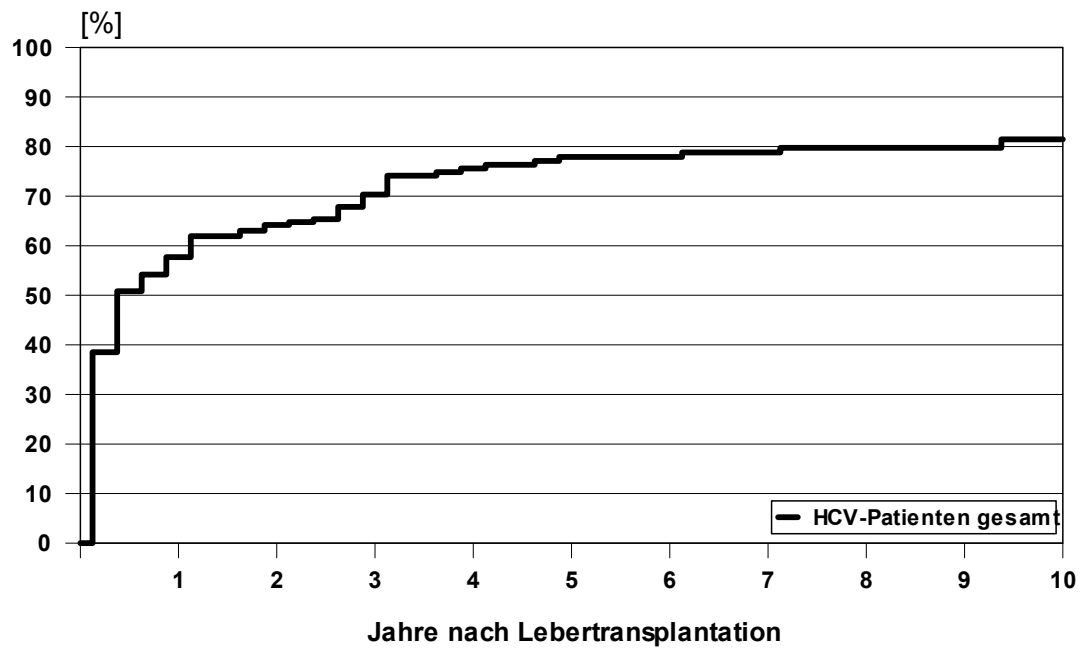


Abbildung 40: Kumulative Inzidenz der Gesamt-HCV-Reinfektionsrate.

4.3.2.3 *Tumore*

Von insgesamt 145 Patienten mit der Diagnose eines hepatozellulären Karzinoms in Zirrhose (29 Pat. in HBV-, 56 Pat. in HCV- und 60 Pat. in „anderer“ Zirrhose) und der Indikation zur Lebertransplantation starben 30 Patienten im Mittel $31,6 \pm 34,9$ (3-161; Median 21) Monate nach OLT an einem HCC-Rezidiv (20,7%), davon ein Patient 3 Monate nach der Transplantation an einem fulminanten Rezidiv mit ausgedehnter Peritonealkarzinose.

Von 24 Patienten mit der Diagnose eines Gallengangkarzinoms starben insgesamt 17 Patienten im Mittel $13,7 \pm 10,7$ (3-37; Median 9,5) Monate nach OLT am Rezidiv (70,8%), davon 12 (50%) schon innerhalb des ersten postoperativen Jahres.

Aufgrund eines Karzinoid-Metastasen-Rezidivs starben von insgesamt 6 Patienten drei nach 15, 42 und 43 Monaten (50%) postoperativ.

4.3.2.4 *Andere Indikationen*

Aufgrund eines Budd-Chiari-Rezidivs mussten zwei Patienten (=10,5%) 13 und 22 Monate nach der Primärtransplantation retransplantiert werden.

Bei PSC-Rezidiv musste ein Patient (=1,5%) 96 Monate nach primärer OLT retransplantiert werden, ein weiterer Patient verstarb nach 93 Monaten postoperativ aufgrund des Rezidivs.

Ein Patient mit PBC-Rezidiv (=1.0%) verstarb 65 Monate nach der Transplantation auf der Warteliste bevor er retransplantiert werden konnte.

4.4 Ergebnisse der multivariaten Analyse (Cox-Regression)

Bei der abschließenden multivariaten Analyse unabhängiger Variablen, die das Patientenüberleben beeinflussen, konnten insgesamt 11 Faktoren identifiziert werden, die in der folgenden Tabelle 65 aufgelistet sind (s.a. Tabellen der Cox-Regression im Anhang, S. 204-205).

Faktor	Koeffizient	Signifikanz	Relat. Risiko	95% - Konfidenzintervall	
				untere Grenze	obere Grenze
<i>Indikation zur OLT</i>					
Tumor	,615	,000	1,849	1,328	2,574
cholestat. Lebererkrankg.	- 1,236	,000	,291	,169	,500
kryptogene Zirrhose	- ,773	,029	,462	,231	,924
Empfängeralter	,036	,000	1,037	1,023	1,051
Spenderalter	,013	,002	1,013	1,005	1,021
intraop. EK-Gabe	,031	,000	1,031	1,015	1,048
postop. Niereninsuffizienz	,353	,020	1,423	1,056	1,917
Infektionen ≤ 3 Monate	,220	,000	1,246	1,105	1,405
chronische Rejektion	,854	,031	2,348	1,083	5,092
arterielle Hypertonie	-,988	,000	,372	,287	,482
Gallengangsanastomose	,655	,002	1,926	1,269	2,923

Tabelle 65: Multivariate Analyse der unabhängigen Variablen, die das Patientenüberleben beeinflussen.

Das Ergebnis der Cox-Regression zeigt, daß Patienten mit der Indikation „Tumor“ ein statistisch signifikant schlechteres Überleben aufweisen als Patienten mit anderen Indikationen zur Lebertransplantation. Patienten mit der Indikation „cholestatische Lebererkrankung“ bzw. „kryptogene Leberzirrhose“ hingegen haben ein signifikant besseres Überleben. Alle weiteren Indikationen zeigten kein signifikant schlechteres oder besseres Überleben.

Beim Empfänger und Spenderalter zeigte sich in der Analyse, daß ein zunehmendes Empfänger- oder Spenderalter eine signifikant schlechteres Patientenüberleben bedingt.

Als weitere Risikofaktoren für ein signifikant schlechteres Patientenüberleben wurden in der Analyse eine intraoperativ erhöhte Erythrozytenkonzentration, die Entwicklung einer postoperativen Nierenfunktionsstörung, eine früh-postoperativ auftretende Infektion (≤ 3 Monate), die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie oder einer chronischen Abstoßung identifiziert.

Die Verwendung der Seit-zu-Seit-Gallengangsanastomose als Standardtechnik in unserem Patientengut zeigt ein statistisch besseres Überleben als die anderen Anastomosentechniken.

4.5 Lebensqualität nach Lebertransplantation

4.5.1 Erwerbs- und Einkommenssituation, Familienstand

Die formale Erwerbs- und Einkommenssituation der in die Querschnittsuntersuchung einbezogenen Patienten (n=500) zeigte folgende Ergebnisse:

Zum Zeitpunkt der Evaluierungsuntersuchung waren 32,8% (n=164) der Patienten erwerbstätig, berentet 38,2% (n=191) und weder erwerbstätig noch berentet ein Anteil von 29% (n=145). Vorwiegend erhielten die letztgenannten Patienten Krankengeld o.ä. oder waren im Haushalt tätig.

Zum Zeitpunkt der erneuten Erhebung der Erwerbs- und Einkommenssituation zwischen November 2003 und April 2004 war der Anteil der Erwerbstätigen geringfügig auf einen Anteil von 35,1% angestiegen. Sehr deutliche Veränderungen zeigte die Quote berenteter Patienten. Sie stieg um mehr als ein Drittel auf 52,4% an. Die Rate nicht berenteter bzw. nicht erwerbstätiger fiel dagegen auf 12,5% ab.

Das Gesamtbild des stark zunehmenden Anteils berenteter Patienten nach der Transplantation relativiert sich hingegen wenn man eine Differenzierung der Altersgruppen vornimmt. Bei jungen Patienten (≤ 29 Jahre) kam es nach der Transplantation zu einem deutlichen Anstieg der Erwerbstätigkeit von 23,9 auf 48,8% bei konstant niedriger Berentungsquote (10,2%/11,6%). Der überdurchschnittlich hohe Anteil dieser Altersgruppe bei den nicht erwerbstätigen und nicht berenteten Patienten vor und nach der Transplantation (65,9%/39,6%) spiegelt die noch häufig bestehende elterliche Versorgung bzw. die Situation der noch in Ausbildung oder im Hochschulstudium befindlichen Patienten wider. Für die Altersgruppen der 30-39 und 40-49 jährigen konnte durch die Transplantation eine erhebliche Reintegration in die Erwerbstätigkeit erreicht werden. Bei einer nahezu konstant niedrigen prä- und postoperativen Quote an Rentempfängern zwischen 21,2 und 27,7% stieg der Anteil Erwerbstätiger auf Werte von 63,5% bzw. 61,3% an. Im Gegensatz hierzu fiel in den Altersgruppen der 50-59 jährigen, der Anteil an Erwerbstätigen von 33,5% auf 27,0% ab, parallel stieg die präoperativ relativ hohe Rate berenteter Patienten von 52,8% auf 58,3% an. Erwartungsgemäß waren ältere Patienten über (≥ 60 Jahre) nach wie vor überwiegend berentet. Patienten, die vor der Transplantation erwerbstätig waren, waren dies in der Mehrzahl auch nach der Transplantation (64,2%), 35,8% wurden berentet. Eine präoperativ bestehende Berentung blieb bis auf wenige Ausnahmen postoperativ auch bestehen. Lediglich 10 Patienten wurden nach einer zeitlich befristeten Rentenzusage wieder erwerbstätig. In der Gruppe der nicht erwerbstätigen bzw. nicht berenteten Patienten zeigten sich die größten Veränderungen. 44% der Patienten wurden nach der Transplantation erwerbstätig, 19% wurden berentet und 37% blieben nicht erwerbstätig bzw. nicht berentet.

In Bezug auf den Familienstand waren zum Zeitpunkt der zweiten Erhebung 66,2% (n=331) der Lebertransplantierten verheiratet, 12,8% (n=64) geschieden, 5,6% (n=28) verwitwet und 4,8% (n=24) lebten allein bzw. 10,6% (n=53) in einer festen Partnerschaft.

4.5.2 Allgemeiner Gesundheitszustand

Der als Parameter des allgemeinen Gesundheitszustandes erhobene Karnofsky-Performance-Index erreichte für alle Patienten (n=500) zum Erhebungszeitpunkt einen Mittelwert von $93,8 \pm 9,9$ (20-100%). 66,5% aller Patienten (Index 100%) konnten völlig beschwerdefrei ihren normalen Lebensaktivitäten nachgehen, bei weiteren 20,5% bestanden lediglich geringe, die üblichen Aktivitäten nicht einschränkende Krankheitssymptome (Index 90%). Insgesamt hatten 94,7% der Patienten einen Gesundheitszustand (Index 80-100%), der ihnen eine normale körperliche Aktivität ohne besondere Pflege erlaubte. Einen nicht zufriedenstellenden Gesundheitszustand (Index < 80%) wiesen 5,3% der Patienten auf, wobei 4,7% einen Index zwischen 50-70%, und 0,5%, die schwer krank waren und einer dauerhaften Pflege oder Hospitalisierung bedurften, einen Index unter 40% aufwiesen (s.a.Abb.41).

Die Analyse des Karnofsky-Index in Abhängigkeit von der Primärindikation, dem Bildungsstand, der Verlaufslänge nach der Transplantation sowie dem Patientenalter und dem Geschlecht zeigte keinen statistisch relevanten Zusammenhang ($p > 0,05$).

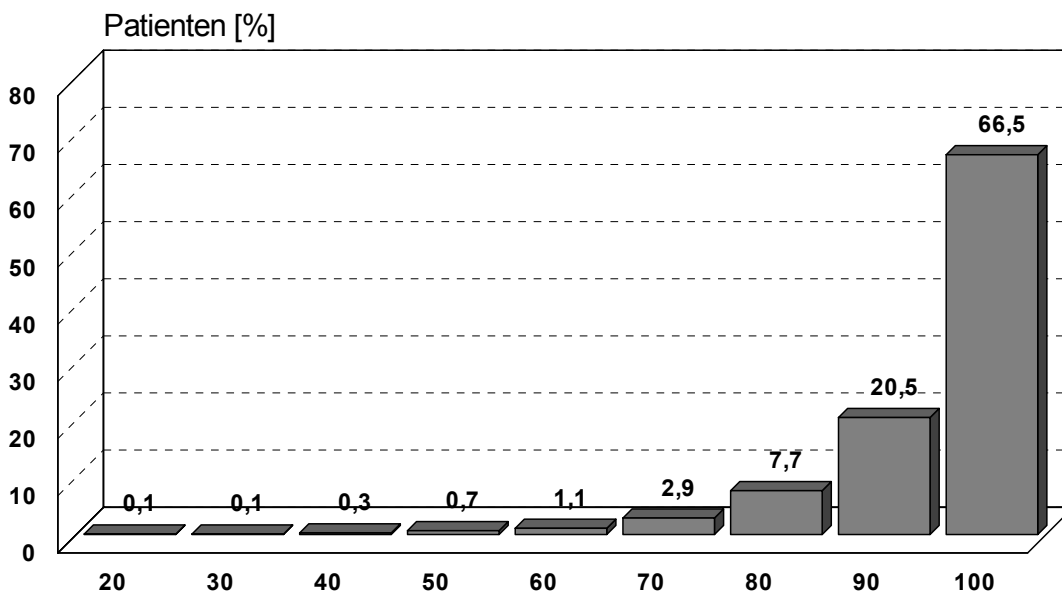


Abbildung 41: Verteilung des Karnofsky-Performance-Index bei 500 Patienten.

4.5.3 Subjektive Lebensqualität

Grundlage der Ergebniserhebung zur subjektiven Lebensqualität waren die LSQL-Fragebögen von insgesamt 500 Patienten. Entsprechend den Berechnungen differenziert nach den Lebensqualitätsfaktoren wurden LSLQ-Indexwerte zwischen 80,6% und 66,8% ermittelt (s.Tab.66).

<i>Lebensqualitätsfaktor</i>	<i>LSLQ-Index [%]</i>
emotionale Funktion	80,6
soziale Funktion	76,0
physische Funktion	66,8
kognitive Symptome	75,9
somatische Symptome	75,5
allgemeine Gesundheit	76,2

Tabelle 66: Erreichte LSLQ-Indexwerte für die untersuchten Lebensqualitätsfaktoren (optimale Gesundheit = 100%; schlechtest mögliche Gesundheit = 0%)

Ihre emotionale Funktion beurteilten die Patienten mit 80,6% als überwiegend stabil. Bei einem sonst homogenen Beantwortungsniveau der zugehörigen neun Einzelfragen hatte die Frage nach der Selbstkontrolle den besten (4,73) und die Frage nach der Stimmungslabilität den schlechtesten Wert (3,80) (s.Abb.42).

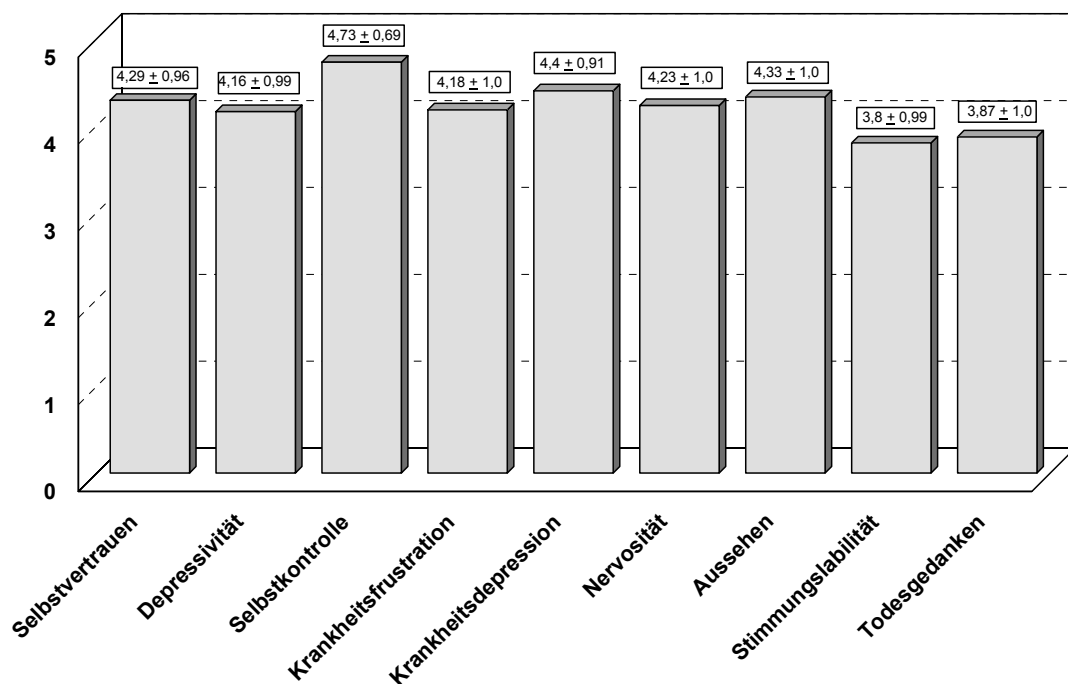


Abbildung 42: Lebensqualitätsindex für den Bereich der emotionalen Funktion und Beantwortungsergebnisse der zugehörigen Einzelfragen.

Auch für die soziale Funktion der Patienten fand sich mit einem Lebensqualitätsindex von 76,0% ein insgesamt gutes Ergebnis. Hierbei scheint der Bereich der Sexualität, die in den Einzelfragen aufgeführt ist, ein Problemfeld darzustellen (s.Abb.43).

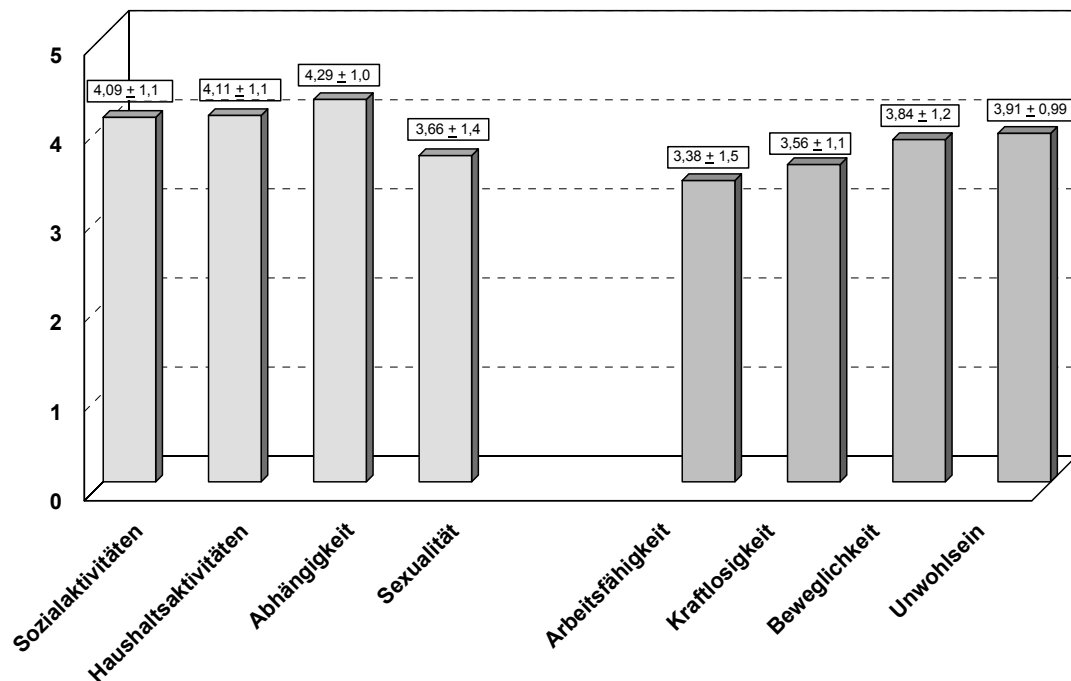


Abbildung 43: Lebensqualitätsindex für den Bereich der sozialen Funktion (hellgrau) und der physischen Funktion (dunkelgrau) sowie deren Beantwortungsergebnisse der zugehörigen Einzelfragen.

Der für den physischen Bereich erhobene LSLQ-Index erreichte einen Wert von 66,8% und zeigte im Vergleich mit den anderen Funktionen ein deutlich schlechteres Ergebnis. Diese ungünstige Beurteilung ist ein Hinweis dafür, daß die Patienten ihre wesentlichen Probleme im Bereich ihres subjektiven Wohlbefindens nach der Transplantation sehen. Besonders betroffen scheint dabei die Einschätzung der Arbeitsfähigkeit zu sein mit dem niedrigsten Kodewert (3,38) der zugehörigen Einzelfragen (s.Abb.43).

Für die kognitiven Symptome ergab sich ein Lebensqualitätsindex von 75,9%. Dieser relativ hohe Wert zeigt, daß für die Transplantierten die kognitiven Symptome kein vordringliches Problem sind. Eine mangelnde Konzentrationsfähigkeit scheint dabei die größte Befindlichkeitsstörung darzustellen (s.Abb.44).

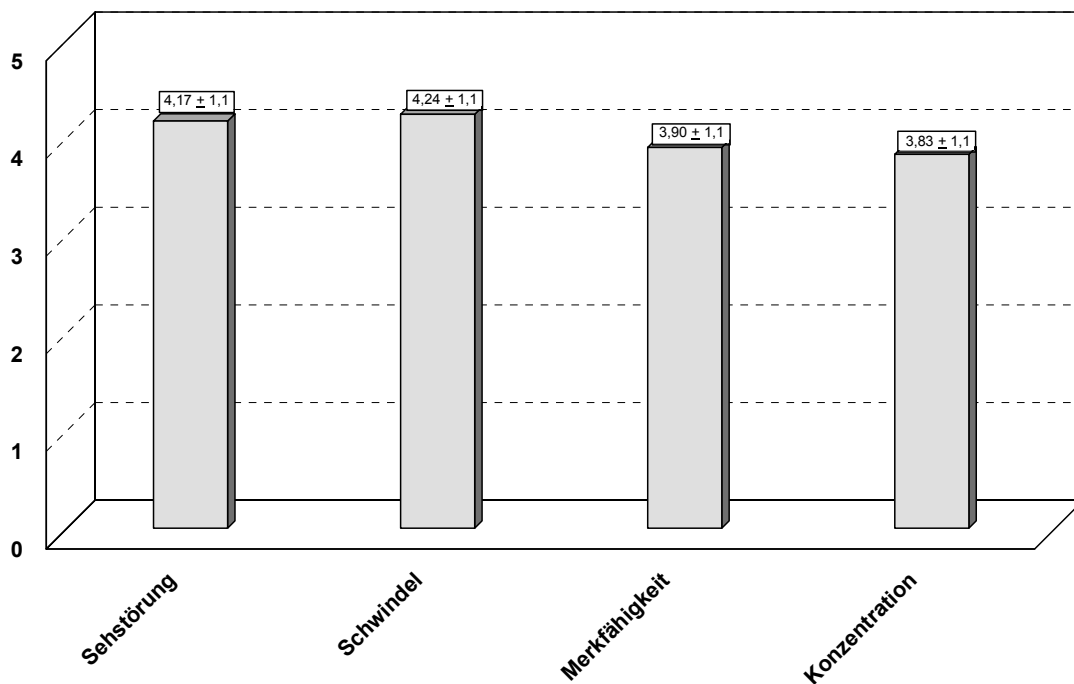


Abbildung 44: Lebensqualitätsindex für den Bereich der kognitiven Symptome und Beantwortungsergebnisse der zugehörigen Einzelfragen.

Für den Lebensqualitätsbereich der somatischen Symptome erreichte der Index einen Wert von 75,5%, der die Bewertung einer insgesamt nur relativ geringen Beeinträchtigung der Lebensqualität durch somatische Symptome zeigt. Hinsichtlich der zugehörigen Einzelfragen in diesem Bereich zeigen sich jedoch erhebliche Differenzen. Keine wesentliche Relevanz haben die Symptome Meteorismus, Aszites, Übelkeit, Bauchschmerzen, Juckreiz und Nahrungsvermeidung. Kopfschmerzen und insbesondere Knochenschmerzen, mit Übereinstimmung zu den Ergebnissen der Osteoporose, beeinträchtigen die Befindlichkeit deutlich stärker. Die klinische Erfahrung in der Nachbetreuung zeigt auch deutlich, daß Knochenschmerzen für viele lebertransplantierte Patienten ein relevantes, die Lebensqualität negativ beeinflussendes Problem darstellt (s.Abb.45).

Der für den Bereich „Allgemeine Gesundheit“ ermittelte Lebensqualitätsindex betrug 76,2%. Dieser Indexwert setzt sich aus erheblich differierenden Beantwortungsergebnissen der fünf zugehörigen Einzelfragen zusammen. Während die Fragen zur Gesundheitszufriedenheit und insbesondere zum Lebensgefühl recht positiv beantwortet wurden, erreichten die Antworten zum Allgemeinbefinden, der Lebenskraft und dem Gesundheitsvergleich zu Nichttransplantierten geringere Kodewerte, die damit eine erhebliche Einschränkung der Befindlichkeit in diesen Teilbereichen anzeigen (s.Abb.46).

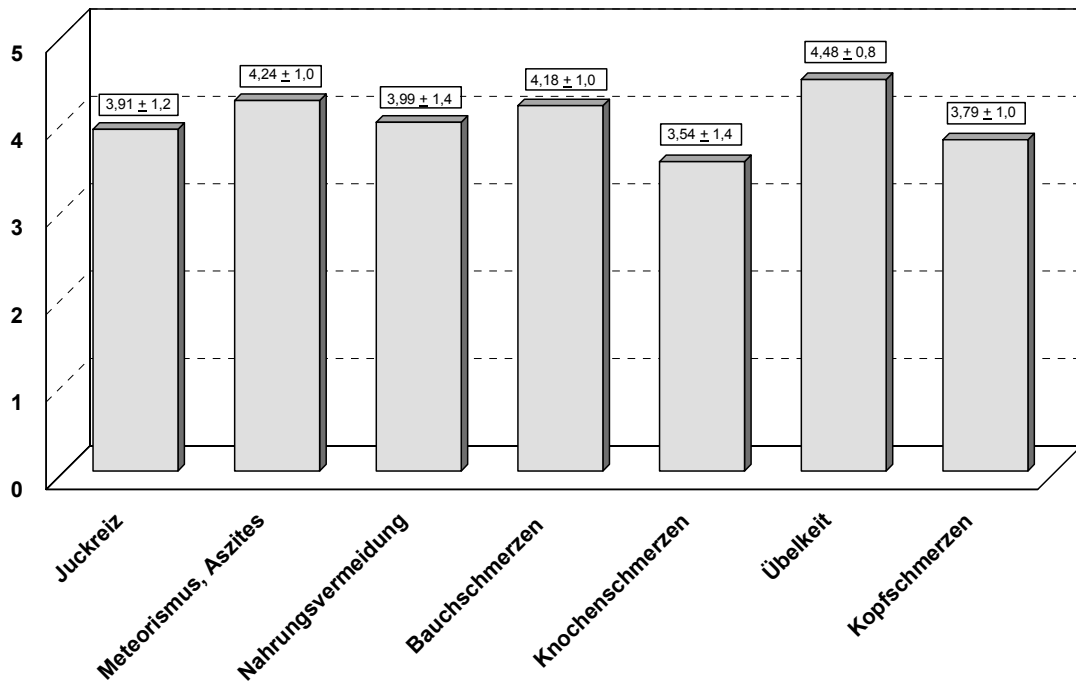


Abbildung 45: Lebensqualitätsindex für den Bereich der somatischen Symptome und Beantwortungsergebnisse der zugehörigen Einzelfragen.

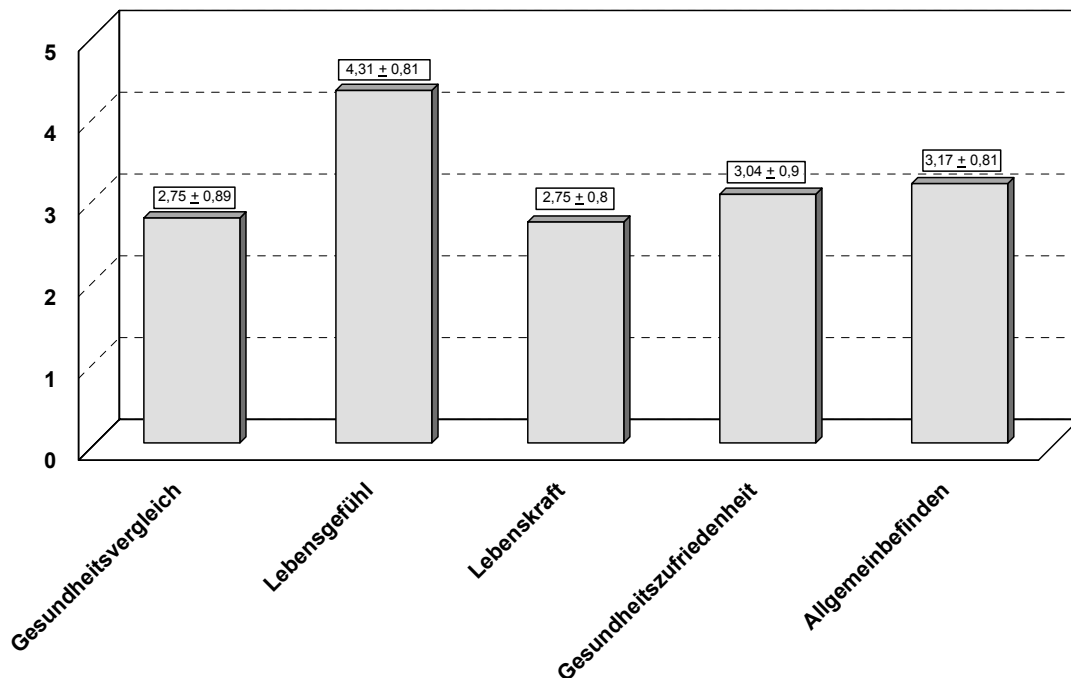


Abbildung 46: Lebensqualitätsindex für den Bereich „Allgemeine Gesundheit“ und Beantwortungsergebnisse der zugehörigen Einzelfragen (Fragen nach Lebenskraft und Gesundheitszufriedenheit mit Maximum bei 4, andere Fragen bis 5).

Zur weiteren Differenzierung wurden die erhobenen Lebensqualitätsergebnisse der einzelnen Faktoren auf Abhängigkeiten zum Patientenalter und -geschlecht, der Primärindikation zur OLT, dem Bildungsstand sowie der Verlaufslänge nach Lebertransplantation analysiert. In signifikantem Zusammenhang mit dem Patientenalter standen die Ergebnisse der „sozialen Funktion“, „somatischen Symptome“ und der „allgemeinen Gesundheit“. Für die „soziale Funktion“ und die „somatischen Symptome“ fanden sich die besten Lebensqualitätswerte bei Patienten zwischen 16-39 Jahren ($p=0,006$ bzw. $p=0,03$), während sich die Werte in den Altersgruppen 40-59 und >60 Jahre nur geringfügig voneinander unterschieden. Für die „allgemeine Gesundheit“ gaben ältere Patienten (> 60 Jahre) hingegen die besten Lebensqualitätswerte an, während sich die Werte in den Altersgruppen 16-39 Jahre und 40-59 Jahre nur geringfügig voneinander unterschieden. In Bezug auf Geschlechtsunterschiede machten Männer gegenüber Frauen im Bereich der „emotionalen Funktion“ signifikant bessere Angaben zur Lebensqualität ($p=0,005$). Weitere Unterschiede ließen sich nicht analysieren.

Ein signifikanter Zusammenhang zeigte sich zwischen den Ergebnissen der Lebensqualitätsfaktoren „emotionale Funktion“, „kognitive Symptome“, „somatische Symptome“ und „allgemeine Gesundheit“ für die Primärindikation zur Transplantation. Die deutlich schlechtesten Ergebnisse zur subjektiven Lebensqualität gaben Patienten an, die aufgrund einer viralen Leberzirrhose (insbesondere HCV) oder vaskulären Lebererkrankung transplantiert wurden. Günstige Lebensqualitätsergebnisse zeigten sich bei Patienten der Indikationsgruppen „Tumor“ (emotionale Funktion und kognitive Symptome), metabolische Lebererkrankungen (emotionale Funktion und kognitive Symptome), akutes Leberversagen (kognitive Symptome und allgemeine Gesundheit) sowie autoimmune (emotionale, soziale und physische Funktion sowie kognitive Symptome) und cholestatische Lebererkrankungen (physische Funktion und allgemeine Gesundheit). Keinen relevanten Einfluß auf die Lebensqualitätseinschätzung aller untersuchten Faktoren hatte dagegen der Bildungsstand und die Verlaufslänge nach Transplantation (p jeweils $>0,05$).

Insgesamt 189 Patienten (37,8%) nutzten im Anschluß an die Beantwortung der vorgegebenen Fragen die Möglichkeit zu einer frei formulierten Äußerung. Der Umfang reichte dabei von wenigen Worten und bis zu mehrseitigen Situationsschilderungen. Hierbei kristallisierten sich drei Hauptthemen heraus: Zur Situation der Erwerbs- und Arbeitsmöglichkeit nahmen 46 Patienten Stellung. Mehr als die Hälfte ($n=25$) berichtete über eine erfolgreiche Fortsetzung oder Wiederaufnahme der Tätigkeit im Beruf oder Haushalt nach der Transplantation. Die Unmöglichkeit einen Arbeitsplatz als Transplantiertes zu erhalten schilderten ein Drittel der Patienten, die überwiegend männlich und über 50 Jahre alt waren.

Ihre Dankbarkeit über die Transplantation und die „gute Nachsorge“ gaben 68 Patienten (13,6%) zum Ausdruck. Insgesamt 160 Patienten (32%) beschrieben Symptome und Beschwerden in Verbindung mit der Transplantation. Übereinstimmend mit den bei der systematischen Befragung identifizierten Problembereichen der Lebensqualität wurden vorwiegend Knochenschmerzen (n=48), Abgeschlagenheit und Müdigkeit unter einer Interferontherapie (n=31) bei Hepatitis C-Patienten, Konzentrationschwächen (n=27), neurologische Symptome, meist als Parästhesien (n=22) und Impotenzen (n=11), bei Männern beklagt.