

### **3. Patienten und Methoden**

#### **3.1. Studiendesign und Datenverarbeitung**

##### **Patienten**

In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse für die Erhebung der Lebensqualität nach Lebertransplantation an 1.000 Patienten, die in der Zeit von September 1988 bis August 2005 an der Chirurgischen Klinik des Virchow-Klinikums lebertransplantiert wurden, ausgewertet. Von 1.231 Anfragen wurden insgesamt 1.000 (=81,2% Rücklauf) beantwortet. Die Zeit zwischen Transplantation und Befragung der Patienten betrug zwischen minimal 6 und maximal 204 Monaten. Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Befragung über 18 Jahre alt.

##### **Studiendesign**

Die Untersuchung erfolgte in Form einer Querschnittsuntersuchung von August 2005 bis Juni 2006, bei der der formale Erwerbs- und Einkommensstatus, der Familienstand, der Gesundheitszustand und die subjektive Lebensqualitätsbeschreibung miterfaßt wurden. Dafür wurden zunächst alle Patientendaten auf einem speziellen LSLQ- (leberspezifischen Lebensqualität) Fragebogen festgehalten (s. Anhang) und anschließend in ein relationales Datenbanksystem auf der Basis von Microsoft-Access übertragen.

##### **Statistische Methoden**

Zur statistischen Auswertung und Signifikanzberechnung wurden der  $\chi^2$ -Test nach Pearson, der nichtparametrische Kruskal-Wallis-Test und der Mann-Whitney-U-Test für Merkmale mit unsymmetrischen Verteilungen und/oder kleinen Stichproben angewandt. Für Mehrfelder-Kreuztabellen erfolgte die Berechnung der p-Werte nach Pearson. Zur Erfassung der Odds Ratio wurde die kategoriale Regression berechnet. Das Signifikanzniveau wurde für alle Analysen mit  $p < 0,05$  festgelegt.

##### **Datenverarbeitung**

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

### 3.2. Charakterisierung der transplantierten Patienten

#### 3.2.1. Indikation zur Lebertransplantation

Die Indikation zur Lebertransplantation lässt sich, wie in Tabelle 1 dargestellt, pathogenetisch in 8 Gruppen unterteilen.

<b>Posthepatitische Zirrhosen</b>	Hepatitis B (HBV) Hepatitis C (HCV) Autoimmunhepatitis
<b>Alkoholtoxische Zirrhosen</b>	
<b>Lebertumore</b>	Hepatozelluläre Karzinome in Zirrhose Gallengangskarzinome Polyzystische Lebererkrankungen Karzinoidmetastasen
<b>Cholestatische Erkrankungen</b>	Primär biliäre Zirrhose (PBC) Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) Sekundär sklerosierende Cholangitis (SBC) Gallengangsatresie Kongenitale Cholestase Caroli-Syndrom
<b>Akutes Leberversagen</b>	fulminanter Verlauf einer Hepatitis A, B oder C Intoxikationen (Paracetamol, Knollenblätterpilze, etc.) Budd-Chiari Syndrom Morbus Wilson Alkohol, Autoimmun, Trauma unklare Ursachen
<b>Stoffwechselerkrankungen</b>	Morbus Wilson Hämochromatose $\alpha_1$ -Antitrypsin-Mangel Mukoviszidose, Oxalose, Amyloidose, Porphyrrie, pharmakotoxisch
<b>Vaskuläre Erkrankungen</b>	Budd-Chiari Syndrom Morbus Osler
<b>Retransplantationen</b>	Initiale Nicht-Funktion (INF) Chronische Abstoßung Ischemic Type Biliary Lesions (ITBL) Hepatitis B und C-Rezidiv Arteria hepatica-Thrombose

**Tabelle 1** Indikationen zur Lebertransplantation

In der Zeit von September 1988 bis August 2005 wurden insgesamt 1.824 Lebertransplantationen bei 1.633 Patienten durchgeführt (siehe Tab. 2). Primäre Lebertransplantationen hatten an der Gesamtzahl einen Anteil von 89,5%, die Anzahl der Retransplantationen betrug insgesamt 10,5% (n=191).

<b>Modus</b>	<b>Anzahl [n]</b>	<b>Anteil [%]</b>
<b>Primäre Transplantation</b>	1.633	89,5
<b>Erste Retransplantation</b>	171	9,4
<b>Zweite Retransplantation</b>	19	1,0
<b>Dritte Retransplantation</b>	1	0,1
<b>Gesamt</b>	<b>1.824</b>	<b>100 %</b>

**Tabelle 2** Modus der durchgeführten Lebertransplantationen (n=1.824)

In Tabelle 3 sind die Indikationen zur primären Lebertransplantation in neun Hauptgruppen und deren Häufigkeiten wiedergegeben.

<b>Indikation zur OLT</b>	<b>Anzahl [n]</b>	<b>Anteil [%]</b>	
		<b>primäre LTx (n = 1.633)</b>	<b>alle LTx (n = 1.824)</b>
<b>Virale Zirrhose</b>	<b>397</b>	<b>24,3</b>	<b>21,8</b>
<i>Hepatitis B</i>	177	10,8	9,7
<i>Hepatitis C</i>	204	12,5	11,2
<i>Hepatitis B + C</i>	16	1,0	0,9
<b>Alkoholtoxische Zirrhose</b>	<b>328</b>	<b>20,1</b>	<b>18,0</b>
<b>Tumor</b>	<b>284</b>	<b>17,4</b>	<b>15,6</b>
<i>hepatozelluläres Karzinom in HBV-Zirrhose</i>	45	2,8	2,5
<i>hepatozelluläres Karzinom in HCV-Zirrhose</i>	83	5,1	4,6
<i>andere hepatozelluläre Karzinome</i>	86	5,3	4,7
<i>Gallengangskarzinome</i>	35	2,1	1,9
<i>Zystenleber</i>	28	1,7	1,5
<i>Karzinoidmetastase</i>	7	0,4	0,4
<b>Cholestatische Lebererkrankung</b>	<b>253</b>	<b>15,5</b>	<b>13,9</b>
<i>primär biliäre Zirrhose (PBC)</i>	113	6,9	6,2
<i>primär sklerosierende Zirrhose (PSC)</i>	84	5,2	4,6
<i>Sekundäre Cholestase</i>	15	0,9	0,8
<i>Anderer Cholestasen</i>	41	2,5	2,3
<b>Akutes Leberversagen</b>	<b>111</b>	<b>6,8</b>	<b>6,1</b>
<i>kryptogen</i>	47	2,9	2,6
<i>Hepatitis B</i>	24	1,5	1,3
<i>Budd-Chiari</i>	12	0,7	0,6
<i>Intoxikation</i>	13	0,8	0,7
<i>Hepatitis C</i>	6	0,3	0,3
<i>Morbus Wilson</i>	6	0,3	0,3
<i>Hepatitis A</i>	1	0,1	0,1
<i>autoimmun</i>	1	0,1	0,1
<i>Trauma</i>	1	0,1	0,1
<b>Kryptogene Zirrhose</b>	<b>99</b>	<b>6,1</b>	<b>5,4</b>
<b>Metabolische Lebererkrankung</b>	<b>71</b>	<b>4,3</b>	<b>3,9</b>
<i>Morbus Wilson</i>	21	1,2	1,1
<i>Hämochromatose</i>	14	0,9	0,8
<i>Alpha1-Antitrypsinmangel</i>	13	0,8	0,7
<i>Anderer metabolische Lebererkrankungen</i>	23	1,4	1,3
<b>Autoimmune Zirrhose</b>	<b>59</b>	<b>3,6</b>	<b>3,2</b>
<b>Vaskuläre Lebererkrankung</b>	<b>28</b>	<b>1,7</b>	<b>1,5</b>
<b>Sonstige Lebererkrankung</b>	<b>3</b>	<b>0,2</b>	<b>0,2</b>
<b>Gesamt</b>	<b>1.633</b>	<b>100 %</b>	<b>89,6 %</b>

**Tabelle 3** Indikationen zur primären Lebertransplantation

Die initiale Nichtfunktion (INF) stellte mit 25,7% die Hauptindikation bei den insgesamt 171 ersten Retransplantationen dar, gefolgt von vaskulären Komplikationen (21,1%), akuten und chronischen Rejektionen (17,5%), Rezidiven der Grunderkrankung (16,4%) und der Entwicklung eines ischämisch-biliären Transplantatschadens (ITBL) mit 11,1% (siehe Tab. 4).

<b>Indikation zur Re-LTx</b>	<b>Anzahl [n]</b>	<b>Anteil [%]</b>	
		<b>1. Re-LTx (n=171)</b>	<b>alle LTx (n = 1.824)</b>
<b>Initiale Nichtfunktion (INF)</b>	<b>44</b>	<b>25,7</b>	<b>2,4</b>
<b>Vaskuläre Komplikationen</b>	<b>36</b>	<b>21,1</b>	<b>2,0</b>
<i>Verschuß A. hepatica</i>	35	20,5	1,9
<i>Andere vaskuläre Komplikationen</i>	1	0,6	0,1
<b>Rejektionen</b>	<b>30</b>	<b>17,5</b>	<b>1,6</b>
<b>Rezidive der Grundkrankheit</b>	<b>28</b>	<b>16,4</b>	<b>1,5</b>
<i>Hepatitis B</i>	11	6,4	0,6
<i>Hepatitis C</i>	14	8,2	0,7
<i>Andere Rezidive</i>	3	1,8	0,2
<b>ITBL</b>	<b>19</b>	<b>11,1</b>	<b>1,0</b>
<b>Sonstige Indikationen</b>	<b>14</b>	<b>8,2</b>	<b>0,8</b>

**Tabelle 4** Indikationen zur ersten Retransplantation (n=171)

Die Indikationen zur Zweit-Retransplantation bei 19 Patienten entfielen in ähnlicher prozentualer Verteilung der Fälle auf eine initiale Nichtfunktion des Retransplantats, Rejektionen, vaskuläre Komplikationen, Rezidiv der Grundkrankheit oder ischämisch-biliäre Transplantatschäden (siehe Tab. 5).

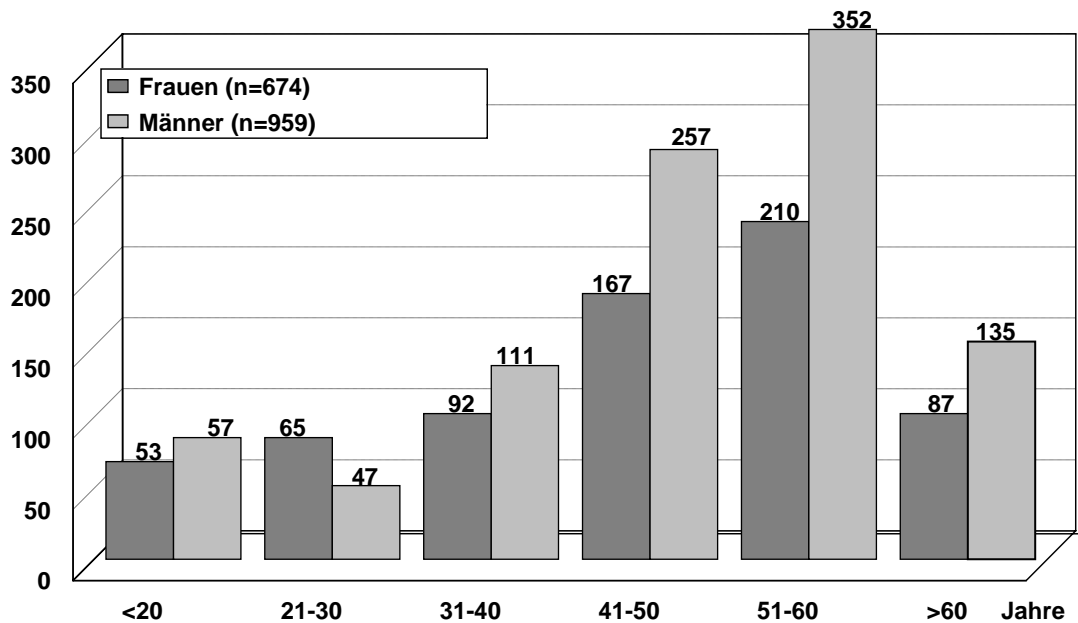
<b>Indikation zur 2. Re-LTx</b>	<b>Anzahl [n]</b>	<b>Anteil [%]</b>	
		<b>2. Re-LTx (n = 19)</b>	<b>alle LTx (n = 1824)</b>
<b>Initiale Nichtfunktion (INF)</b>	<b>4</b>	<b>21,1</b>	<b>0,2</b>
<b>Rejektionen</b>	<b>4</b>	<b>21,1</b>	<b>0,2</b>
<b>Vaskuläre Komplikationen</b>	<b>3</b>	<b>15,8</b>	<b>0,2</b>
<i>Verschuß A. hepatica</i>	3	15,8	
<b>Rezidive der Grundkrankheit</b>	<b>3</b>	<b>15,8</b>	<b>0,2</b>
<i>Hepatitis B</i>	2	10,4	
<i>Hepatitis C</i>	1	5,4	
<b>ITBL</b>	<b>2</b>	<b>10,4</b>	<b>0,1</b>
<b>Sonstige Indikationen</b>	<b>3</b>	<b>15,8</b>	<b>0,1</b>

**Tabelle 5** Indikationen zur zweiten Retransplantation (n=19)

In einem Fall kam es zur Dritt-Transplantation aufgrund einer initialen Nichtfunktion des Retransplantats.

### 3.2.2. Biographisch-soziologische Daten

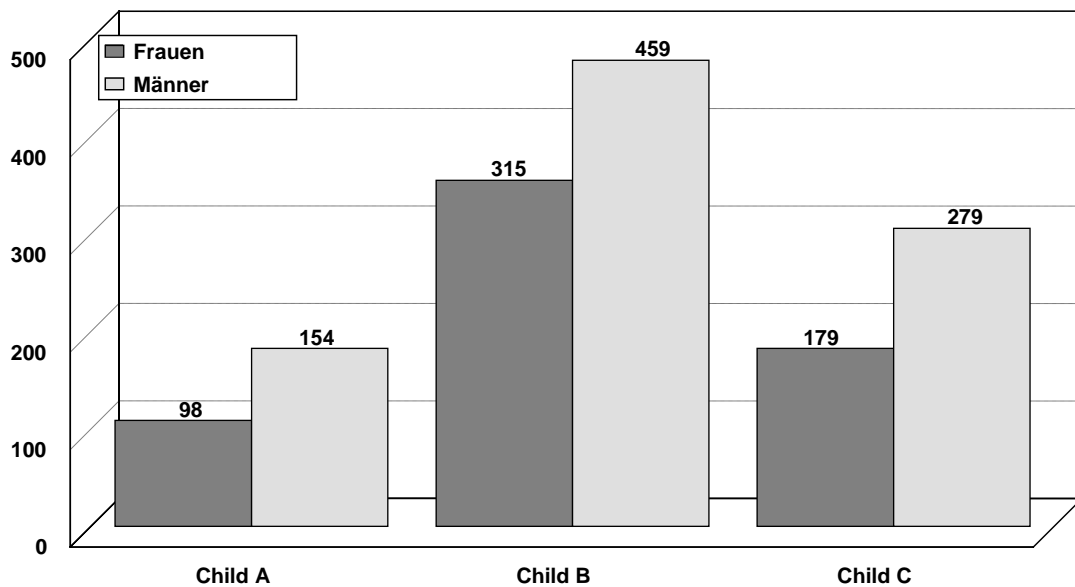
Das mittlere Lebensalter der 1.633 Patienten betrug zum Zeitpunkt der primären Lebertransplantation  $45,7 \pm 14,5$  Jahre mit einer Spannweite von 15-72 Jahren (siehe Abb. 1), wobei der Anteil der Männer bei 58,4% ( $n=959$ ; mittleres Alter  $47 \pm 14$  Jahre; Spannweite 15-72 Jahre) gegenüber 41,6% bei den Frauen ( $n=674$ ; mittleres Alter  $44 \pm 15$  Jahre; Spannweite 15-70 Jahre) betrug.



**Abbildung 1** Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der primären Lebertransplantation

### 3.2.3. Somatischer Patientenzustand

Präoperativ wurde der Zustand der Patienten mit chronischer Lebererkrankung nach der Child-Klassifikation eingeteilt. Die nach Child klassifizierten Fälle teilten sich präoperativ zu 83,1% auf die fortgeschrittenen Stadien B (n=774) und C (n=458) auf, während 17,0% (n=252) dem Child-Stadium A entsprachen (siehe Abb. 2).



**Abbildung 2** Verteilung der präoperativen Child-Stadien bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung



### 3.3. Operative Technik

#### 3.3.1. Organentnahme

Die Organentnahmen erfolgten überwiegend im Spenderkrankenhaus, wobei mehr als 60% der Spenderoperationen vom eigenen Entnahmeteam, die übrigen von externen Entnahmeteams durchgeführt wurden („shipped organ“). Die Organentnahmen durch die Entnahmeteams des Virchow-Klinikums erfolgten nach einem standardisierten Verfahren in Anlehnung an die von Starzl und anderen Autoren beschriebene Technik (Gubernatis 1988; Lang 2002).

#### 3.3.2. Durchführung der orthotopen Lebertransplantation

Die orthotope Lebertransplantation erfolgte standardisiert (Kremer 1994; Starzl 1963, 1989) in Intubationsnarkose mit „totaler intravenöser Anästhesie“ (TIVA) unter Verwendung von Methohexal und Fentanyl. Primäreingriffe bzw. Retransplantationen wurden prinzipiell nach demselben Verfahren durchgeführt. Tabelle 6 zeigt die Verteilung der Operationen auf Vollorgan und Split-Organ bei primärer Transplantation und Retransplantation.

<b>Operative Techniken</b>	<b>alle OLT Anzahl [n]</b>	<b>alle OLT Anteil [%]</b>	<b>Re-OLT Anzahl [n]</b>	<b>Re-OLT Anteil [%]</b>
<b>Vollorgan-Lebertransplantation</b>	1.674	91,8	184	10,1
<b>Split-Lebertransplantation</b>	150	8,2	7	0,4
<b>Gesamt</b>	<b>1.824</b>	<b>100 %</b>	<b>191</b>	<b>10,5 %</b>

**Tabelle 6** Operative Techniken aller Lebertransplantationen sowie bei den Retransplantationen

### **3.4. Postoperatives Management**

#### **3.4.1. *Therapie im früh-postoperativen Verlauf***

Die ersten 3 Monate ( $\leq 90$  Tage) nach der Lebertransplantation wurden als früh-postoperative Phase definiert (siehe Tab. 7). Im Anschluß an die Transplantation erfolgte die initiale Versorgung auf einer speziell eingerichteten Intensivpflegestation. Als unspezifische Infektionsprophylaxen wurden eine frühe Extubation sowie die Entfernung der Katheter und Wunddrainagen angestrebt. Mit dem oralen Kostaufbau und gleichzeitiger Gabe von enteraler Ernährungslösung über eine Duodenalsonde wurde zwischen dem 1. und 3. postoperativen Tag begonnen. Zur Kontrolle der Organfunktion während der ersten 10 Tage erfolgten anfangs tägliche Laboruntersuchungen. Als weitere diagnostische Routineuntersuchungen in der ersten postoperativen Woche wurden Ultraschalluntersuchungen des Abdomens, dopplersonographische Untersuchungen der Lebergefäße sowie, sofern vorhanden, eine T-Drain-Darstellung am 5. postoperativen Tag veranlaßt. Ab dem 10. postoperativen Tag wurde der transplantierte Patient i. d. R. auf eine Normalstation verlegt, wo neben der Fortsetzung der allgemeinen postoperativen Behandlung die Einstellung der Basisimmunsuppression erfolgte. Bei normalem, postoperativen Verlauf konnten die Patienten in der Regel 4 Wochen nach der Transplantation aus der stationären Primärbehandlung entlassen werden, an die sich innerhalb von 2 Wochen in der Regel eine 4-wöchige stationäre Anschlußheilbehandlung (AHB) zur physischen Rehabilitation anschloß.

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

**Tabelle 7**      Behandlungsablauf in der frühen postoperativen Phase nach Lebertransplantation

### **3.4.2.      Patientenbetreuung und Therapie im Langzeitverlauf**

Die Zeit ab dem 90. postoperativen Tag wurde als Langzeit- oder Spätverlauf definiert. Im Anschluß an die AHB begaben sich die Patienten in die ambulante Weiterbetreuung in enger Kooperation zwischen betreuendem Hausarzt und Transplantationsambulanz, die die Patienten zu regelmäßigen Vorstellungsterminen und Kontrolluntersuchungen bestellte. Die ambulanten Vorstellungen in der Ambulanz wurden in größeren Zeitabständen durch umfangreiche Check-Untersuchungen unter stationären Bedingungen im Virchow-Klinikum ergänzt, bei denen auch regelmäßig Biopsien der Transplantatleber nach dem in Tabelle 8 aufgeführten Zeitplan stattfanden.

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

**Tabelle 8** Kontrolluntersuchungen im Langzeitverlauf nach Lebertransplantation

### 3.5. Immunsuppressive Therapie

#### Cyclosporin A

Cyclosporin A (Sandimmun®), ein Basisimmunsuppressivum, das seit Anfang der 80er Jahre verordnet wird, verhindert die antigen-stimulierende T-Zell-Proliferation über eine calcineurinabhängige Transkriptionshemmung von Interleukin-2 und anderen Zytokinen. Zunächst intravenös appliziert, wurde Cyclosporin A ab dem 3. postoperativen Tag auf die orale Gabe umgestellt, und seit der verfügbaren enteral resorbierbaren mikroverkapselten Form (Sandimmun® Optoral) nur noch oral verabreicht.

#### Tacrolimus

Durch den Calcineurininhibitor Tacrolimus (Prograf®) kommt es zur Transkriptionshemmung von Interleukin-2 und anderen Zytokinen, ähnlich wie beim Cyclosporin A. Tacrolimus wird sowohl als Basisimmunsuppressivum als auch zur Therapie von Abstoßungen, die unter einer Cyclosporin A-Basisimmunsuppression auftreten („Rescue-Therapie“), eingesetzt. Seit September 1990 wurde Tacrolimus bis zum 3. postoperativen Tag intravenös und anschließend oral verabreicht. Seit Anfang 1992 wurde Tacrolimus auf die alleinige orale Medikation 6 Stunden postoperativ umgestellt.

## **Kortikosteroide**

Wegen der antiinflammatorischen Wirkung und ihrer Hemmung der Immunantwort wurden Kortikosteroide sowohl als Begleitmedikation zur Basisimmunsuppression mit Cyclosporin A oder Tacrolimus (Prednisolon [P; Decortin H<sup>®</sup>]) als auch zur Behandlung von akuten Abstoßungsreaktionen (Methylprednisolon [MP; Urbason<sup>®</sup>]) eingesetzt.

## **Antiseren (ATG/ALG)**

Tierische Antilymphozyten- (ALG) und Antithymozytenglobuline (ATG) wirken über eine komplement-vermittelte Antigen-Antikörper-Reaktion direkt zytotoxisch gegenüber T-Zellen, was klinisch zu einer Lymphozytopenie führt. Zusätzlich wird durch die Umhüllung von T-Zellen mit antilymphozytären IgG-Antikörpern die Erkennung von Transplantatantigenen verhindert. ATG wurde zur initialen Induktionstherapie an den ersten 7 postoperativen Tagen eingesetzt.

## **Azathioprin**

Azathioprin ist ein Antimetabolit, der über den Purinnukleotid-Stoffwechsel mit der RNA- und DNA-Synthese interferiert, wodurch es zu einer Hemmung der Proteinsynthese, vor allem bei Lymphozyten und Granulozyten kommt. Azathioprin (Imurek<sup>®</sup>) wurde additiv zur Basisimmunsuppression sowohl erstmalig präoperativ, dann postoperativ bis zum 15. Tag angewandt. Im weiteren Verlauf wurde die Dosis dann individuell angepasst.

## **Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper (BT 563)**

BT 563 ist ein monoklonaler Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper, der die Proliferation der für die Transplantatabstoßung bedeutsamen immunologischen Zellreihen blockiert und intravenös am Tag der Operation im Rahmen von Studien bis zum 13. postoperativen Tag zur Induktionsimmunsuppression eingesetzt wurde.

## **Basiliximab**

Basiliximab (Simulect<sup>®</sup>) ist ein gegen den Interleukin-2-Rezeptor gerichteter monoklonaler Antikörper. Der Vorteil gegenüber BT 563 besteht in einer verlängerten Halbwertszeit bei gleichem Wirkmechanismus. Basiliximab wurde im Rahmen einer klinischen Studie als Induktionsimmunsuppressivum intravenös in 2 Einzeldosen (20 mg) am Operationstag sowie am 4. postoperativen Tag verabreicht.

## **Daclizumab**

Daclizumab (Zenapax®) ist ein monoklonaler Antikörper, der ähnlich wie Basiliximab gegen den Interleukin-2-Rezeptor aktivierter T-Lymphozyten gerichtet ist. Im Rahmen klinischer Studien wurde Daclizumab intravenös als Induktionsimmunsuppressivum intraoperativ sowie mit einer zweiten Einzelgabe zwischen dem 7. und 10. postoperativen Tag eingesetzt.

## **Mycophenolatmofetil**

Seit den 80er Jahren ist der Antimetabolit Mycophenolatmofetil (MMF; CellCept®) als Immunsuppressivum bekannt und bewirkt über den Eingriff in der Purinsynthese eine Proliferationshemmung vorwiegend in stimulierten T- und B-Zellen. Mycophenolatmofetil ist bei ähnlichem Wirkungsmechanismus im Vergleich zu Azathioprin nebenwirkungsärmer und wurde daher ab 1995 als orale Erweiterungssubstanz der Basistherapie hinzugefügt.

## **OKT3**

OKT3 (Orthoclone®) ist ein monoklonaler Antikörper und bewirkt eine Blockierung der T-Zellaktivität, zusätzlich aber auch eine direkte Zytotoxizität. OKT3 wurde intravenös bei steroid-resistenten Abstoßungen für 5 - 7 Tage verabreicht.

## **Rapamycin (Sirolimus)**

Rapamycin (Rapamune®) ist ähnlich wie Tacrolimus ein Makrolid, das durch die Inhibition eines Regulationsproteins des Zellzyklus zur Unterbrechung der T-Zell-Proliferation führt. Zusätzlich besitzt es eine antiproliferative Komponente.

## **Initiale Immunsuppression**

Für die initiale Basisimmunsuppression wurden Cyclosporin A oder Tacrolimus in Kombination mit Kortikosteroiden (siehe Tab. 9) eingesetzt, die dann je nach Kenntnisstand und Studienlage mit verschiedenen Substanzen kombiniert wurden.

Im Langzeitverlauf wurde die Immunsuppression unter Beibehaltung der Basisimmunsuppression nach den individuellen Bedürfnissen des Patienten wie z. B. der Grunderkrankung, Nebenwirkungen und der Abstoßungsrate angepaßt. Umstellungen innerhalb der Basisimmunsuppression wurden bei schweren

Neurotoxizitäten, Niereninsuffizienz oder Rejektionen durchgeführt. Es wurde eine steroidfreie Immunsuppression angestrebt, wobei diese bei allen Hepatitis-Patienten obligat ist. Steroide wurden unter Tacrolimus innerhalb von 6 Monaten, unter Cyclosporin A innerhalb eines Jahres ausgeschlichen.

<b><i>Basis-Immunsuppression</i></b>	<b><i>Primäre Tx Anzahl [n]</i></b>	<b><i>Re-Tx Anzahl [n]</i></b>	<b><i>Alle Tx Anzahl [n]</i></b>
<b>Cyclosporin A / Steroide</b>	626	52	678
<b>Tacrolimus / Steroide</b>	1.007	139	1.146
<b>Gesamt</b>	<b>1.633</b>	<b>191</b>	<b>1.824</b>

**Tabelle 9** Basis-Immunsuppression bei 1.824 Lebertransplantationen

### **3.6. Definition und Diagnose von Komplikationen**

#### **3.6.1. Abstoßungsreaktionen**

Akute Rejektionen wurden unter Einbeziehung der allgemeinen klinischen Symptomatik wie Abgeschlagenheit, Fieber, Hepatomegalie, Veränderungen der Gallenmenge, -farbe und -konsistenz bei liegender T-Drainage, pathologischen Laborparametern (Transaminasen: AST, ALT, GLDH und Cholestaseparameter: AP,  $\gamma$ -GT, Bilirubin) und durch den Histologiebefund nach perkutaner Leberbiopsie diagnostiziert (Menghini 1953).

Die Therapie der akuten Abstoßungsreaktion bestand in einer initialen, intravenösen Methylprednisolon-Bolus-Gabe über 3 Tage. Konnte keine erfolgreiche Remission beobachtet werden, wurde bei einer auf Cyclosporin A-basierenden Immunsuppression eine OKT3-Therapie über 5 Tage angeschlossen oder auf Tacrolimus (Rescue-Therapie) umgestellt. Eine chronische Rejektion wurde diagnostiziert, wenn die Cholestaseparameter ohne Rückschlüsse auf andere Ursachen erhöht waren und die

Histologie einen zunehmenden Verlust der Gallengänge von mehr als 50% der Periportalfelder zeigte.

### **3.6.2. Infektionen**

Als bedeutende Infektionen bei lebertransplantierten Patienten fanden sich neben bakteriellen Pneumonien, Cholangitiden, Harnwegsinfekten und Septikämien auch Pilz- und Cytomegalie-Virus-Infektionen (CMV).

Die Diagnose einer Infektion wurde nach infektiologischen, mikrobiologischen und virologischen Kriterien gestellt.

Es wurden Früh- ( $\leq 3$  Monate) und Spätinfektionen ( $> 3$  Monate) unterschieden, da sich deutliche Differenzen betreffend des Erregerspektrums und dem Auftreten im zeitlichen Verlauf zeigten.

### **3.6.3. Gallengangskomplikationen**

Bei den Gallengangskomplikationen wurden sowohl die biliären Läsionen, wie Leckagen, Stenosen, Strikturen oder Dysfunktionen der Papilla Vateri, als auch komplexe morphologische Gallenwegsveränderungen, wie ischämisch-bedingte Läsionen (ITBL), dokumentiert.

### **3.6.4. Vaskuläre Komplikationen**

Als vaskuläre Komplikationen traten Stenosen, Verschlüsse, Aneurysmen und Steal-Syndrome (vor allem Lienalis-Steal-Syndrome) auf, die die Leberarterie, das Pfortadersystem und den venösen Abfluß über die Lebervenen betrafen.



### **3.6.5. Nierenfunktionsstörungen**

Bei Serum-Kreatinin-Werten von  $> 1,5\text{mg/dl}$ , pathologischem Serum-Harnstoff von  $>50\text{mg/dl}$  und einer Kreatinin-Clearance von  $<50\text{ml/min/m}^2$  wurde eine Nierenfunktionsstörung diagnostiziert, die je nach dem Zeitpunkt des Auftretens (früh oder spät) und einer notwendigen Nierenersatztherapie kategorisiert wurde.

### **3.6.6. Neurologische Komplikationen**

Bei den neurologischen Komplikationen wurden Tremor, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Schwindel, Empfindungsstörungen der Sinnesorgane, Parästhesien, Durchgangssyndrome, epileptische Anfälle, Dysphasien und Dysarthrien, Paresen, Psychosen und komatöse Zustände unterschieden und für den Früh- und Spätverlauf dokumentiert.

### **3.6.7. Diabetes mellitus**

Ein manifester behandlungsbedürftiger Diabetes mellitus wurde ab dem 7. postoperativen Monat bei drei aufeinanderfolgenden Nüchtern-Blutzuckerwerten von über  $126\text{mg/dl}$  diagnostiziert.

### **3.6.8. Arterielle Hypertonie**

Die Wertung des arteriellen Blutdrucks wurde erst ab dem 4. postoperativen Monat nach psychischer und physischer Stabilisierung der Transplantierten berücksichtigt, um Fehlbeurteilungen im früh-postoperativen Verlauf zu vermeiden. Die Ausprägung der Hypertonie orientierte sich am WHO-Schema (siehe Tab. 10).

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

**Tabelle 10** Definition der Hypertonieausprägung

### **3.6.9. *Kardiovaskuläre Komplikationen***

Kardiovaskuläre Erkrankungen verteilten sich auf präoperativ behandelte koronare Herzerkrankungen (KHK) sowie postoperative kardiale Ereignisse wie Angina pectoris, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz oder Herzrhythmusstörungen. Diese wurden prä- und postoperativ miterfaßt.

### **3.6.10. *Hämatologische Veränderungen***

Bei den im Zusammenhang mit der Immunsuppression oder dem Krankheitsverlauf stehenden hämatologischen Veränderungen nach Lebertransplantation fanden sich vor allem Leukozytopenien und Thrombozytopenien, die dokumentiert wurden.

### **3.6.11. *Osteoporose***

Kriterien für eine manifeste Osteoporose waren in Anlehnung an die WHO-Definition länger als 3 Monate anhaltende osteogene Schmerzen, osteodensitometrisch erkennbare Verringerung der Knochendichte und radiologisch gesicherte Frakturen von Wirbelkörpern, Schenkelhals und oberer Extremität ohne adäquates Trauma.

### **3.6.12. *De-novo Malignome***

Als de-novo Malignome wurden alle postoperativ aufgetretenen, nicht mit der Transplantation ursächlich in Zusammenhang stehenden, bösartigen Tumore und hämatologischen Erkrankungen dokumentiert.

## **3.7. *Spezielle Aspekte des Langzeitverlaufs***

### **3.7.1. *Mutter- und Vaterschaften***

Patienten, die sich nach der Lebertransplantation im reproduktionsfähigen Alter befanden, wurden bei stabiler Transplantatfunktion über die Möglichkeit einer Schwanger- bzw. Vaterschaft aufgeklärt bzw. beraten. Durch zunehmende Veröffentlichungen über erfolgreiche Schwangerschaften nach OLT unter Immunsuppression mit Tacrolimus erfolgte nach Konzeption eine engmaschige Schwangerschaftsüberwachung, die bei normaler Transplantatfunktion zum Austragen des Kindes führte.

### 3.8. Lebensqualität nach Lebertransplantation

#### 3.8.1. Allgemeiner Gesundheitszustand

Die Fremdbeurteilung der Lebensqualität wurde mit Hilfe des Karnofsky-Performance-Index durchgeführt. Die Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes von lebertransplantierten Patienten erfolgte durch die behandelnden Ärzte (siehe Tab. 11).

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

**Tabelle 11** Kriterien des Karnofsky-Performance-Index

### **3.8.2.    *Erwerbssituation***

Die formale Erwerbssituation der Patienten vor und mindestens 6 Monate nach der Transplantation wurde im Rahmen der Querschnittsuntersuchung zwischen August 2005 und Juni 2006 miterfaßt. Hierbei wurde zwischen einer Erwerbstätigkeit mit mehr als 10 Stunden pro Woche, Berentung und weder Erwerbstätigkeit noch Berentung (Hausarbeit ohne eigenes Einkommen, Arbeitslosigkeit und Inanspruchnahme von Sozialhilfe) differenziert.

### **3.8.3.    *Familienstand***

Der Familienstand der lebertransplantierten Patienten wurde differenziert in verheiratet, geschieden, verwitwet, allein oder in einer festen Partnerschaft lebend.

### **3.8.4.    *Subjektive Lebensqualität***

Die subjektive, vom Patienten selbst empfundene Lebensqualität nach Lebertransplantation wurde neben dem fremdbestimmten Gesundheitszustand durch eine schriftliche Befragung mit dem von A. Paul modifizierten und evaluierten „leberspezifischen Lebensqualitäts-Fragebogen“ (LSLQ) (s. Anhang) erhoben (Paul 1994), der spezifisch für leberkranke Patienten entwickelt wurde. Er beinhaltet insgesamt 33 hauptsächlich fünfstufig skalierte Fragen. Mit Hilfe dieses Fragebogens wurden 1.231 Patienten befragt, von denen 1.000 antworteten.

Die ersten 28 Fragen sind den in Tabelle 12 aufgeführten 5 Lebensqualitätsfaktoren (emotionale, soziale, physische, kognitive Funktion und somatische Symptome) inhaltlich zugeordnet, weitere 5 Fragen beziehen sich auf die allgemeine Gesundheit des Patienten. Weiterhin hatten die Patienten am Ende des Fragebogens die Möglichkeit für zusätzliche Bemerkungen zur Lebensqualität.

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

**Tabelle 12** Lebensqualitätsfaktoren

Die Auswertung des LSLQ-Fragebogens erfolgte zunächst durch die Übertragung der Antworten mit einer Kodierung von 1 bis 5 (zweimalig von 1 bis 4) in eine Access-Datenbank. Antworten ohne Einschränkung der Lebensqualität erhielten den Kode 5, Antworten mit größter Einschränkung der Lebensqualität den Kode 1. Zur Analyse der Vergleichbarkeit der verschiedenen Lebensqualitätsbereiche wurde für die einzelnen Faktoren ein Lebensqualitätsindex in Prozent nach folgender Formel berechnet:

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

a = Kodesumme der berechneten Fragen

b = Anzahl der in die Berechnung eingehenden Fragen

c = Differenz zwischen möglicher höchster und niedrigster Kodesumme

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