

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

DISSERTATION

Langzeitergebnisse und Erfahrungen nach  
Lebertransplantation an der Charité – CVK

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité –Universitätsmedizin Berlin

von

Salomé Dabbert  
aus Göttingen

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. R. Pfitzmann  
2. Prof. Dr. med. T. Steinmüller  
3. Prof. Dr. med. U. Settmacher

Datum der Promotion: 20.11.2009

## Danksagung

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

Frau Jäger danke ich für die Beratung bei Fragen der Statistik sowie Herrn Delhaes und Herrn Hippler-Benscheidt für die Bereitstellung der Daten.

Weiterhin bedanke ich mich bei Frau Neuhaus und dem Team der Transplantationsambulanz.

Meinem Ehemann Tobias Schlecht, meiner Familie und meinen Freunden möchte ich für die Motivation und Unterstützung während der Fertigstellung dieser Arbeit danken.

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	1
1. Einleitung .....	5
1.1. Entwicklung der Lebertransplantation .....	5
1.2. Aktueller Stand der Lebertransplantation .....	6
2. Fragestellungen und Ziele der Arbeit .....	9
3. Patienten, Datenmaterial und Methoden .....	9
3.1. Studiendesign und Datenverarbeitung .....	9
3.2. Patientenkollektiv .....	10
3.2.1. Indikation zur Lebertransplantation .....	10
3.2.2. Beurteilung der Dringlichkeit .....	11
3.3. Präoperative Evaluierung der Patienten .....	12
3.4. Operative Technik .....	13
3.5. Postoperatives Management .....	14
3.6. Medikation .....	15
3.6.1. Op-begleitende Therapie .....	15
3.6.2. Postoperative Infektionsprophylaxe .....	15
3.6.3. Prophylaxe von Hepatitis-Reinfektionen .....	16
3.6.3.1. Hepatitis B .....	16
3.6.3.2. Hepatitis C .....	16
3.6.4. Immunsuppressive Therapie .....	16
3.7. Definition und Diagnose von Komplikationen nach Lebertransplantation .....	21
3.7.1. Chirurgische Komplikationen .....	21
3.7.2. Primäre Transplantatdysfunktionen .....	21
3.7.3. Abstoßungsreaktionen .....	22
3.7.4. Infektionen .....	23
3.7.5. Gallengangskomplikationen .....	23
3.7.6. Nierenfunktionsstörungen .....	23
3.7.7. Diabetes mellitus .....	23
3.7.8. Arterielle Hypertonie .....	23
3.7.9. Kardiovaskuläre Komplikationen .....	24
3.7.10. Osteoporose .....	24
3.7.11. De-novo-Malignome .....	25

---

3.8.	Rezidiv der Grunderkrankung.....	25
3.8.1.1.	Alkoholabusus .....	25
3.8.1.2.	Virale Hepatitiden.....	25
3.8.1.3.	Tumore .....	26
3.8.1.4.	Andere Indikationen .....	26
3.9.	Lebensqualität nach Lebertransplantation.....	26
3.9.1.	Erwerbssituation.....	26
3.9.2.	Subjektive Lebensqualität .....	26
4.	Ergebnisse .....	28
4.1.	Lebenserwartung und Todesursachen nach Lebertransplantation .....	28
4.1.1.	Patientenüberleben nach Lebertransplantation.....	28
4.1.1.1.	Patienten-Organüberleben .....	28
4.1.1.2.	Alter .....	29
4.1.1.3.	Geschlechtsspezifische Unterschiede beim Langzeitüberleben .....	30
4.1.1.4.	Unterschiede nach Indikationsgruppen .....	30
4.1.1.5.	Retransplantation .....	32
4.1.2.	Todesursachen nach Lebertransplantation .....	34
4.2.	Einfluß prä- und perioperativer Faktoren auf das Patientenüberleben.....	38
4.2.1.	Präoperative Faktoren .....	38
4.2.1.1.	Child-Stadium.....	38
4.2.1.2.	Einfluss vorbestehender Krankheiten.....	38
4.2.1.3.	Einfluss des Spenders .....	39
4.2.2.	Operative Faktoren.....	40
4.2.3.	Postoperative Faktoren.....	42
4.2.4.	Medikation .....	43
4.3.	Einfluss Transplantations-assoziiierter Komplikationen auf das Überleben .....	44
4.3.1.	Operative Folgeeingriffe .....	44
4.3.2.	Primäre Transplantatdysfunktion .....	45
4.3.3.	Abstoßungsreaktionen.....	47
4.3.4.	Infektionen .....	51
4.3.5.	Gallengangs- und Gallenwegskomplikationen.....	54
4.3.6.	Nierenfunktionsstörungen .....	55
4.3.7.	Diabetes mellitus .....	57
4.3.8.	Arterielle Hypertonie.....	59

---

4.3.9.	Kardiovaskuläre Komplikationen .....	62
4.3.10.	Osteoporose .....	63
4.3.11.	De-novo-Malignome .....	64
4.4.	Patientenüberleben bei Auftreten von Rezidiven der Grunderkrankung .....	66
4.4.1.	Alkoholabusus .....	67
4.4.2.	Virale Hepatitiden .....	67
4.4.2.1.	Hepatitis B .....	67
4.4.2.2.	Hepatitis C .....	67
4.4.3.	Tumore .....	68
4.4.4.	Andere Indikationen .....	68
4.5.	Übersicht der univariaten Ergebnisse .....	69
4.6.	Ergebnisse der multivariaten Analyse (Cox-Regression) .....	71
4.6.1.	Epidemiologische/ Vorbestehende/ Spenderassoziierte Faktoren (Modell 1): .....	71
4.6.2.	Perioperative Faktoren (Modell 2): .....	72
4.6.3.	Komplikationen (Modell 3): .....	73
4.6.4.	Ergebnisse (Modell 4) .....	74
4.7.	Lebensqualität nach Lebertransplantation .....	77
4.7.1.	Erwerbs- und Soziale Situation .....	77
4.7.2.	Subjektive Lebensqualität .....	78
5.	Diskussion .....	84
5.1.	Patientenüberleben .....	84
5.1.1.	Alter, Geschlecht und Spenderdaten .....	84
5.1.2.	Indikationen .....	85
5.1.3.	Retransplantationsrate .....	86
5.1.4.	Todesfälle und –Ursachen .....	87
5.2.	Einfluss prä- und perioperativer Faktoren .....	87
5.2.1.	Medikation .....	89
5.3.	Einfluss transplantationsassoziiierter Komplikationen .....	90
5.3.1.	Operative Folgeeingriffe .....	90
5.3.2.	Abstoßungen .....	91
5.3.3.	Infektionen .....	92
5.3.4.	Niereninsuffizienz .....	93
5.3.5.	Diabetes .....	93

---

5.3.6.	Hypertonie.....	95
5.3.7.	Kardiovaskuläre Komplikationen .....	96
5.3.8.	Osteoporose.....	97
5.3.9.	De-novo-Malignome .....	98
5.4.	Rezidive.....	100
5.4.1.	Alkohol.....	100
5.4.2.	Virale Hepatitis .....	101
5.4.3.	Tumor.....	103
5.5.	Cox-Regression .....	104
5.6.	Lebensqualität nach Lebertransplantation.....	106
6.	Zusammenfassung.....	110
7.	Abstract .....	112
8.	Literaturverzeichnis.....	113
9.	Anhang .....	121
9.1.	Deutsche Übersetzung des LSLQ-(leberspezifische Lebensqualität) Fragebogens (Version 1.3).....	121
9.2.	Ergebnisse Cox-Regression.....	127
9.3.	Abkürzungsverzeichnis .....	129
10.	Lebenslauf .....	131
	Erklärung .....	131

# 1. Einleitung

## 1.1. Entwicklung der Lebertransplantation

Die Durchführung einer Lebertransplantation war ein lang gehegter Traum der Chirurgie, da es für viele terminale Lebererkrankungen keine erfolgreiche Therapie gab. Tierexperimentell wurde seit den 1950er Jahren daran geforscht, aber es vergingen noch fast 10 Jahre bis Thomas Starzl am 1. März 1963 in Denver die erste Lebertransplantation am Menschen vornahm. Der Patient, ein dreijähriges Kind, verstarb intraoperativ an massiven Blutungen. Im gleichen Jahr wurden auch in Boston und Paris erste Versuche unternommen. Die Resultate waren ähnlich schlecht, die längste Überlebensdauer betrug 22 Tage (Starzl 1982). Aufgrund der frustrierten Ergebnisse wurde das Transplantationsprogramm abgebrochen und erst 1966 wieder aufgenommen.

Das zweite bedeutende Transplantationszentrum wurde 1968 in Cambridge von Calne begründet, ein Jahr später folgten Gütgemann und Lie in Bonn, dort wurde 1969 zum ersten Mal in Deutschland eine orthotope Lebertransplantation durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt waren weltweit gerade 39 Patienten transplantiert worden, dementsprechend begrenzt war die klinische Erfahrung. Der erste Bonner Patient überlebte 205 Tage mit der neuen Leber, ein in Deutschland bis 1977 nicht reproduzierbares Ergebnis (Rückert 2001).

1972 begann Pichlmayr in Hannover mit der Gründung des lange Zeit größten und erfolgreichsten Transplantationszentrums in Deutschland und 1977 folgte Wolff zunächst in Dresden später an der Charité in Berlin mit dem ersten Programm der DDR.

Bis zum Anfang der 1980er Jahre blieb die Lebertransplantation in Deutschland auf diese drei Zentren beschränkt und war mit einer Frequenz von weniger als 10 Eingriffen pro Jahr ein immer noch seltenes Ereignis mit eher experimentellem Charakter.

In den ersten 13 Jahren der LTx erreichte Starzl in Colorado 1-Jahres-Überlebensraten von 28%. Dies war enttäuschend wenig, aber noch mehr als in England, wo von 35 Patienten nur 3 länger als ein Jahr überlebten.

Wichtige technische Weiterentwicklungen erfolgten auf dem Gebiet der Rekonstruktion der Gallenwege, der „Achillesferse der Lebertransplantation“ (Starzl 1979), und der mikrochirurgischen Gefäßanastomosen. Die gesetzliche Anerkennung des Hirntodes ermöglichte die Entnahme des Organs in perfundiertem und somit weniger geschädigtem Zustand. Eine wesentliche Verbesserung der Ergebnisse gelang durch die Einführung von



Cyclosporin A als neues Immunsuppressivum und die verbesserte Organkonservierung durch Collins-Lösung bzw. UW-Lösung.

In der vergleichsweise kurzen Zeitspanne, die die Lebertransplantation angewandt wird, (seit der ersten Operation sind gerade 52 Jahre vergangen!) hat sie sich von einem medizinischen Wagnis mit frustrierenden Ergebnissen zu einer breit angewandten und etablierten Methode zur Behandlung von chronischen Lebererkrankungen und des akuten Leberversagens entwickelt.

1955	Erste tierexperimentelle, heterotope Lebertransplantation durch C.S.Welch
1956	Erste tierexperimentelle, orthotope Lebertransplantation durch J.A.Cannon
1963	Erste Lebertransplantation beim Menschen durch T.E. Starzl
1969	Erste Lebertransplantation in Deutschland durch A. Gütgemann
1972	Beginn des Lebertransplantationsprogramms durch R. Pichlmayr in Deutschland an der Medizinischen Hochschule Hannover
1978	Klinische Erstanwendung von Cyclosporin A durch R.Y. Calne
1984	Konsensuskonferenz NIH: Anerkennung der Lebertransplantation als therapeutisches Verfahren bei terminaler Leberinsuffizienz Einführung des extrakorporalen Pumpenbypasses Einführung von OKT3
1988	Einführung von University-of-Wisconsin (UW) -Konservierungslösung durch F. Belzer erste Split-Lebertransplantation
1989	FK506 (Tacrolimus) wird durch T.E. Starzl erstmals klinisch angewandt
ab 1990	Erste Leberlebenspende (Kinderlebertransplantation) Einführung weiterer immunsuppressiver Substanzen: BT563, Mycophenolatmofetil, Rapamycin (Sirolimus), Basilixumab, Daclizumab

**Tabelle 1: Historische Entwicklung der Lebertransplantation (nach Pfitzmann 2005)**

## 1.2. Aktueller Stand der Lebertransplantation

Die orthotope Lebertransplantation ist inzwischen als effektivste Therapie der terminalen Leberinsuffizienz etabliert (Consensus Conference 1994). Die Fortschritte auf diesem Gebiet haben durch eine Senkung der Mortalitätsrate und eine Erweiterung der Indikationen zu einem immensen Zuwachs an Transplantationen geführt.

Diese Entwicklung bringt neue Probleme mit sich, vor allem der zunehmende Organmangel. Die Zahlen der Patienten auf den Wartelisten steigen stetig an, die Spenderzahlen entwickeln

sich jedoch nicht in benötigtem Ausmaß. Dies führt zu einer Verlängerung der Wartezeit auf ein passendes Spenderorgan mit praktischen Folgen für den Zeitpunkt der Indikationsstellung und einem Anstieg der Sterberate.

In Europa wurden im Jahr 1991 insgesamt 715 Lebern transplantiert bei einer Anzahl von 229 wartenden Patienten. 2004 befanden sich schon 2035 Patienten auf der Warteliste, während 1368 Organe transplantiert wurden. Allein in Deutschland waren 1590 Patienten auf der Warteliste vom 1. November 2005 (Eurotransplant).

Um diesem Problem zu begegnen, wurden neue Strategien entwickelt, wie die Leberlebendspende, die 1988 durch Raja et al. zum ersten Mal weltweit zum Einsatz kam. Sie hat sich vor allem in Asien rasch verbreitet, wo Transplantate hirntoter Spender nicht oder nur selten zur Verfügung standen, etabliert sich aber zunehmend auch in anderen Teilen der Welt als Alternative für Patienten auf der Warteliste für ein Organ. Die Überlebensrate ist vergleichbar mit den Ergebnissen der Kadaverlebertransplantation, Gallengangskomplikationen treten jedoch deutlich häufiger auf (Tanaka 2003).

Die Splitlebertransplantation wurde zunächst bei Kindern angewandt, indem die linkslateralen Lebersegmente einem Kind und der rechte Leberlappen einem Erwachsenen transplantiert wurden. Später wurde das Verfahren auch für zwei Erwachsene verwendet. Die Technik ist nahezu identisch mit der Leberlebendspende.

Der bestehende Organmangel führte zu einer Erweiterung der Kriterien für die Annahme eines Organs, so daß vermehrt nicht nur ideal geeignete, sondern auch so genannte marginale Organe transplantiert werden. Es wird geschätzt, dass in nicht-industrialisierten Ländern die Einschließung marginaler, Blutgruppen-inkompatibler und non-heartbeating-Spender den Organpool um 50% vergrößern könnte (Haberal 2004).

Im Bereich dieser marginalen Organe, von denen bis zu 30% eine steatotische Transformation der Leber aufweisen, wird intensiv nach Möglichkeiten einer pharmakologischen Intervention zur Abmilderung der Perfusionsschäden gesucht.

Auch Leberersatzverfahren zur Überbrückung der Wartezeit gewinnen an Bedeutung, es wurden verschiedene Ansätze zur extrakorporalen Leberunterstützung entwickelt, wie hämodialyseverwandte Verfahren (z.B. MARS), Membran-Plasmapherese, und hybride Leberunterstützungssysteme mit einem Bioreaktor, welcher eine hepatozytenangereicherte Leberzellsuspension aus Schweinezellen in einem dreidimensionalen Kapillargeflecht enthält. Weitere Forschungsansätze finden sich in der Gentherapie, in denen versucht wird, die Toleranzinduktion für Immunsuppressiva zu mindern und die antioxidative Kapazität von vorgeschädigten Spenderorganen zu steigern (Wolff 2003).

Neue Immunsuppressiva, wie FTY 720, FK778 und monoklonale CD20-/40-Antikörper, die eine Dosisreduktion und damit Nebenwirkungsabschwächung der Calcineurininhibitoren bewirken sollen, sind in der klinischen Erprobung. Von FTY 720 verspricht man sich außerdem eine Reduktion des endothelialen Reperfusionsschadens, da es molekulare Anti-Adhäsionseffekte besitzt.

Der Fokus der Aufmerksamkeit verändert sich durch die immer besser werdende Langzeitprognose weg von den technischen Problemen der Operation und Frühphase hin zu den typischen Fragen des Langzeitüberlebens. Wie ist die Lebensqualität nach der Transplantation, was für Auswirkungen hat die jahrelange Therapie mit Immunsuppressiva? Dies soll auch in der vorliegenden Arbeit Schwerpunkt der Betrachtungen sein.

## **2. Fragestellungen und Ziele der Arbeit**

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, anhand der ersten 385 Patienten, die zwischen September 1988 und September 1993 im Universitätsklinikum Rudolf Virchow lebertransplantiert wurden, den Langzeitverlauf zu analysieren.

Die speziellen Fragestellungen der Untersuchung sind:

- 1.) Wie verhalten sich die Morbidität und Mortalität nach Lebertransplantation im Langzeitverlauf?
- 2.) Welche Bedeutung haben die Indikationen für das Langzeitüberleben?
- 3.) Welche Folgeerkrankungen stellen sich im Langzeitverlauf ein und welche Bedeutung haben sie für das Überleben?
- 4.) Lassen sich Faktoren ermitteln, die eine ungünstige Prognose für das Überleben darstellen?
- 5.) Wie ist die subjektive Einschätzung der Lebensqualität der Patienten  $\geq 10$  Jahre nach der Lebertransplantation?

## **3. Patienten, Datenmaterial und Methoden**

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

In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse der Lebertransplantation an der Chirurgischen Klinik des Virchow-Klinikums ausgewertet.

Der Beobachtungszeitraum betrug minimal 10 und maximal 6351 Tage, der Median betrug 4927 Tage (13,5 Jahre). Als Beginn der Ergebniserhebung wurde das Ende der Transplantation festgelegt.

Die Erhebungen zur Lebensqualität, die den formalen Erwerbs- und Einkommensstatus, den Gesundheitszustand und die subjektive Lebensqualitätsbeschreibung umfassten, erfolgten als Querschnittuntersuchung von Dezember 2003 bis April 2004 bei insgesamt 266 Patienten.

Hierzu wurden zunächst alle Patientendaten auf speziellen Erhebungs- und Fragebögen festgehalten (siehe Anhang) und hiernach in ein relationales, speziell für diesen Zweck konzipiertes Datenbanksystem auf der Basis von Microsoft-Access übertragen.

Die Datenauswertung erfolgte dann zunächst deskriptiv. Im Anschluss wurden uni- und multivariate Analysen zur Identifikation determinierender Prognosefaktoren auf untersuchte Zielgrößen durchgeführt (Schemper 1996; Ulm 1997). Für die statistische Auswertung wurde der  $\chi^2$ -Test für unabhängige Stichproben angewandt, für Mehrfelder-Kreuztabellen wurden die p-Werte nach Pearson berechnet (Altman 1997).

Überlebenskurven wurden nach Kaplan-Meier kalkuliert und für Unterschiede mit dem log-rank-Test ausgewertet. Die multivariaten Analysen erfolgten dabei durch Cox-Regression und durch eine logistische Regression für binäre Zielgrößen. Als Signifikanzniveau wurde für alle Testverfahren eine Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% ( $p < 0,05$ ) festgelegt.

Die Durchführung der statistischen Analysen erfolgte mit Hilfe des Programms SPSS, Version 12.0 und 15.0 (Statistical Software, Chicago, USA).

## **3.2. Patientenkollektiv**

In der vorliegenden Arbeit wurde das Langzeitüberleben untersucht an den Patienten, die von September 1988 bis September 1993 im Virchow-Klinikum eine Lebertransplantation erhielten und zum Transplantationszeitpunkt mindestens 16 Jahre alt waren. Die klinischen Verlaufsergebnisse wurden in Form einer Beobachtungsstudie untersucht, die bis zum 1. Februar 2006 reichte. Es erfolgten insgesamt 419 Transplantationen bei 385 Patienten, davon wurden 30 Patienten (7,2%) mehr als einmal und 4 Patienten mehr als zweimal transplantiert. Das Patientenkollektiv teilt sich auf in 165 Frauen (42,9%) und 220 Männer (57,1%), die im Mittel 44,9 Jahre alt waren bei der Transplantation (min. 14 bis max. 65 Jahre).

Von den untersuchten Patienten haben 265 (68,8 %) überlebt, 120 (31,2%) sind verstorben.

### **3.2.1. Indikation zur Lebertransplantation**

Die Patienten wurden aus 29 verschiedenen Indikationen transplantiert, die sich in acht Hauptgruppen (Pfitzmann 2005) zusammenfassen lassen.

Indikationsgruppe	Einzelindikation	n	%
<b>Posthepatitische Zirrhose</b>		157	37,4
	Hepatitis B	70	16,7
	Hepatitis C	37	8,8
	Hepatitis B/C	4	1,0
	Kryptogene Zirrhose	31	7,4
	Autoimmunhepatitis	15	3,6
<b>Alkoholtoxische Zirrhose*</b>		62	14,8
<b>Lebertumore</b>		49	11,7
	Hepatocelluläre Karzinome in Zirrhose	31	7,4
	Gallengangskarzinome	11	2,6
	Polyzystische Lebererkrankungen	5	1,2
	Carcinoide (Metastasen)**	2	0,5
<b>Cholestatische Erkrankungen</b>		66	15,8
	Primär biliäre Zirrhose (PBC)	34	8,1
	Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	26	6,2
	Sekundäre Cholestase	5	1,2
	andere	1	0,2
<b>Akutes Leberversagen</b>		33	7,9
	fulminanter Verlauf einer Hepatitis B, C oder Autoimmun	12	2,8
	Intoxikationen (Paracetamol, Knollenblätterpilze, Medikamente, etc.)	2	0,5
	Budd-Chiari Syndrom	5	1,2
	unklare Ursachen	14	3,3
<b>Stoffwechselkrankheiten</b>		14	3,3
	Morbus Wilson	6	1,4
	Hämochromatose	3	0,7
	$\alpha_1$ -Antitrypsin-Mangel	3	0,7
	andere	2	0,5
<b>Vaskuläre Erkrankungen</b>		4	1,0
<b>Retransplantationen</b>		34	8,1
	Initiale Nicht-Funktion (INF)	7	1,7
	Chronische Abstoßung	8	1,9
	Ischemic Type Biliary Lesions (ITBL)	5	1,2
	Rezidiv Hepatitis B, C	8	1,9
	Rezidiv andere	2	0,5
	Arteria hepatica-Thrombose	3	0,7
	Andere	1	0,2
<b>Operationen insgesamt</b>		419	100,0

\* Alkoholkarenz > 6 Monate, stabiles soziales Umfeld

\*\* Bei Carcinoidmetastase: Ausschluß weiterer Tumorabsiedelungen

**Tabelle 2: Indikationen zur Lebertransplantation**

### 3.2.2. Beurteilung der Dringlichkeit

Die Child-Pugh-Klassifikation war in dem betrachteten Zeitraum ein praktikables Kriterium zur Einschätzung der Dringlichkeit der Transplantation.

Über 30% der Patienten im Child-Stadium C, die auf eine Lebertransplantation warten, sterben innerhalb eines Jahres. Im Stadium B liegt die 5-Jahres Überlebenschance

bei 80%, während im Child-Stadium A über 90% ohne Transplantation 5 Jahre überleben (Neuhaus 2003).

Die Einteilung nach der Child-Pugh-Klassifikation richtet sich neben den Laborparametern Albumin, Bilirubin und dem Gerinnungsparameter (Quickwert) nach der Ausprägung des Aszites und der Enzephalopathie.

Child A: 5-6 Punkte

Child B: 7-9 Punkte

Child C: 10-15 Punkte

Kriterium	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Albumin im Serum (g/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Bilirubin im Serum (g/dl) ( $\mu\text{mol/l}$ )	<2,0 <35	2,0-3,0 35-45	>3,0 >50
Quickwert in %	>70	40-70	<40
Aszites	Keiner	Konservat. behandelbar	Therapierefraktär
Enzephalopathie	Keine	I-II	III-IV

**Tabelle 3: Kriterien der Child Pugh-Klassifikation**

Von den untersuchten Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Transplantation 49 im Child-Stadium A, 177 im Stadium B und 156 im Stadium C, bei 3 Patienten konnte das Stadium nicht klassifiziert werden.

### 3.3. Präoperative Evaluierung der Patienten

Vor der Transplantation wurden bei den Evaluierungsuntersuchungen neben einer gründlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung eine Reihe von bildgebender Diagnostik durchgeführt; Röntgen-Aufnahmen von Thorax, Brust- und Lendenwirbelsäule, OPMG, Messung der Knochendichte, Ösophago-Gastro-Duodenoskopie, Sonographie/CT-Abdomen, Coeliacographie und indirekte Spleno-Portographie zur Planung der Gefäßanastomose, im Weiteren zur Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes EKG und Spirometrie.

Dazu kamen umfangreiche Laboruntersuchungen:

Klinische Chemie, Enzyme Leberfunktionsparameter, Endokrinologie, Differentialblutbild, Hämostaseologie, Kreatinin-Clearance, Urinchemie, Hepatitis-Serologie/PCR, Tumormarker, infektiologisches/immunologisches Screening, Hormonanalytik, HLA-Typisierung, Blutzucker-Tagesprofil.

Ergänzt wurden die Befunde durch konsiliarische Untersuchungen aus der Kardiologie, Neurologie, Hepatologie, HNO, Anästhesie, und Zahnmedizin.

Als fakultative Untersuchungen wurden im Bedarfsfall zusätzlich eine ERCP, MRT-Abdomen, CT-Thorax, Echokardiographie, Herzkatheter-Untersuchung, oder eine Koloskopie gemacht.

Konsiliarische Untersuchungen (Psychosomatik, Urologie, Gynäkologie, Augenheilkunde) wurden, falls benötigt, ebenfalls durchgeführt.

### **3.4. Operative Technik**

Die orthotope Lebertransplantation erfolgte standardisiert (Neuhaus 2003; Starzl 1979) in Intubationsnarkose unter Verwendung von Methohexal und Fentanyl, die als „total intravenous anaesthesia“ (TIVA) durchgeführt wurde (Rossaint 1999).

Die Spenderleber wurde nach systemischer Heparinisierung mittels aortaler und portaler in-situ-Perfusion mit insgesamt 5-6 l UW-Lösung über zwei Perfusionskatheter konserviert. Nach zusätzlicher Kühlung mit Eiswasser und Absaugen des venösen Blutrückstromes aus der V. cava sowie Klarspülung des Gallengangssystems wurde die vollständig perfundierte Leber steril verpackt und bei ca. +4°C in einer Transportbox gelagert.

Bei der Hepatektomie der erkrankten Empfängerleber erfolgte nach querer Oberbauchlaparotomie die Mobilisation der Leber und das Anschlingen der Gefäße und des Gallengangs. Nach Einführung eines Katheters in die V. axillaris, V. femoralis und V. portae erfolgte der Übergang auf den veno-venösen Bypass, der das Blut der Vv. mesentericae, der unteren Extremitäten und der Nieren zur V. axillaris umleitete.

Das Herauslösen der Leber aus dem Retroperitoneum erfolgte nach der Abklemmung der supra- und infrahepatischen V.cava unter Mitnahme der retrohepatischen V. cava und unter Schonung der rechten Nebenniere.

Zur Implantation wurden zunächst mittels fortlaufender Gefäßnaht die Vv. cavae, dann die Pfortader und zuletzt die A. hepatica, idealerweise am Abgang der A. gastroduodenalis anastomosiert. Alternativ wurde die A. hepatica auf den Truncus coeliacus oder direkt auf die Aorta unter Zuhilfenahme eines Iliaca-Interponats anastomosiert.



Standardverfahren für die Gallenganganastomose war eine Seit-zu-Seit-Choledocho-Choledochostomie nach Neuhaus mit fortlaufender resorbierbarer Naht und Schienung mittels T-Drainage und perkutaner Ausleitung (Pfitzmann 2005).

### **3.5. Postoperatives Management**

Direkt im Anschluss an die Transplantation erfolgte die Versorgung der Patienten auf einer speziellen Intensivpflegestation für Lebertransplantierte. Eine frühe Extubation und Entfernung der Katheter und Wunddrainagen wurden zur unspezifischen Infektionsprophylaxe angestrebt. Am 3. Tag wurde mit dem oralen Kostaufbau begonnen, gleichzeitig über eine Duodenalsonde bis zum 12. POD mit einer enteralen Ernährungslösung substituiert.

Im Rahmen des klinischen Monitoring zur Überprüfung der Organfunktion erfolgten in den ersten Tagen routinemäßig umfangreiche Laboruntersuchungen, Sonographien des Abdomens und dopplersonographische Darstellungen der Lebergefäße, am 5. POD eine T-Drain-Kontrast-Darstellung, welche bei unauffälliger Darstellung der Anastomose den Verschluss des T-Drains erlaubte. Je nach Verlauf konnten die Patienten ab dem 10. postoperativen Tag auf eine Normalstation verlegt werden, wo neben der postoperativen Pflege die Basismedikation eingestellt wurde. Im Normalfall wurden die Patienten einen Monat nach Transplantation entlassen und absolvierten in der Regel eine ebenfalls einmonatige Anschlussheilbehandlung in einer Rehabilitationsklinik.

Nach abgeschlossener Anschlußheilbehandlung begaben sich die Patienten in die ambulante Weiterbetreuung, kamen aber regelmäßig zu Kontrolluntersuchungen in die Transplantationsambulanz. Die Nachuntersuchungen erfolgten bis zum 6. Monat nach Transplantation 1x/ Woche, bis zum 12. Monat n. Tx. 1x/ 2 Wochen, bis zum 2. Jahr nach Transplantation 1x/ Monat und ab dann 1x/ 2 Monate. Stationäre Check-Untersuchungen (inklusive Anamneseerhebung, klinische Untersuchung, Labor, EKG, Röntgen-Thorax, Sonographie-Abdomen mit Dopplersonographie der Lebergefäße) fanden nach 6 und 12 Monaten statt, im späteren Verlauf nach 3/ 5/ 7/ 10 Jahren.

Probebiopsien der Leber erfolgten zum ersten Mal nach 12 Monaten, im Weiteren wie die Check-Untersuchungen nach 3/ 5/ 7/ 10 Jahren.

## **3.6. Medikation**

### **3.6.1. Op-begleitende Therapie**

Vor der ersten intravenösen Gabe der Immunsuppression erfolgte eine prophylaktische Verabreichung von 50mg Ranitidin und 4mg Dimethidin i.v. zur Verhinderung allergischer Reaktionen.

Als Standardtherapie zur Reduktion von intraoperativen Blutverlusten wurde Aprotinin i.v. in einer Dosierung von 0,5Mio. IE bei Narkoseeinleitung, 0,5-1,0Mio. IE vor der anhepatischen Phase und 0,5Mio. IE vor Revaskularisierung gegeben. In den ersten 72 Stunden postoperativ wurde die Therapie als kontinuierliche Infusion mit 100.000IE/h fortgesetzt (Scudamore 1995).

Bei allen Patienten wurde intraoperativ mit einer kontinuierlichen Dopamin-Gabe begonnen. Um die Stabilisierung der Nierenfunktion zu unterstützen, erhielten sie bis 24h postoperativ 2mg/ kg/ KG i.v.

### **3.6.2. Postoperative Infektionsprophylaxe**

Bei allen Patienten wurde postoperativ zur Prophylaxe einer Infektion mit gramnegativen Bakterien oder Candida eine selektive Darmdekontaminierung (SDD) mit nicht resorbierbaren Antibiotika durchgeführt. Hierfür wurden 100mg Polymyxin E, 80mg Tobramycin und 500mg Amphotericin 4x täglich verwendet (Raakow 1990).

Die Lösung wurde bis zum 21. postoperativen Tag oral gegeben, zusätzlich erhielten die Patienten eine systemische perioperative Antibiotikaprophylaxe über 48 Stunden mit Cefotaxim (4 x 1g/Tag), Tobramycin (3 x 80mg/Tag) und Metronidazol (2 x 500mg/Tag).

Bis zum Ende der SDD-Gabe erfolgte zudem 2x/ Woche eine mikrobiologische Kontrolle der Körperflüssigkeiten und aller nicht invasiv erreichbaren Schleimhäute, um etwaige Kolonisationen bzw. Infektionen zu detektieren.

Zur Prophylaxe von Pneumocystis carinii-Infektionen erhielten die Patienten ab dem ersten postoperativen Tag Cotrimoxazol (3 x 480mg/Woche p.o.) für insgesamt 6 Wochen. Über den gleichen Zeitraum wurde Acyclovir (3 x 200mg/Tag p.o.) zur Vermeidung von Herpes simplex-Infektionen verabreicht.

Als Maßnahme zur Verhütung von Cytomegalievirus-Infektionen erhielten alle Patienten am 1. und 14. postoperativen Tag eine i.v.-Gabe mit 50IE/kg KG CMV-Hyperimmunglobulinen.

### **3.6.3. Prophylaxe von Hepatitis-Reinfektionen**

#### **3.6.3.1. Hepatitis B**

Von 1988 bis 04/1989 erhielten Transplantationspatienten mit einer Hepatitis-B-verursachten Lebererkrankung intraoperativ (10.000 IE i.v.) und während der ersten 7 Tage postoperativ (2000 IE i.v./Tag) Anti-HBV-Hyperimmunglobulin.

Ab 05/1989 erfolgte die Gabe von Anti-HBV-Hyperimmunglobulin (1000-2000 IE i.v.) als Dauerimmunisierung mit angestrebten und serologisch kontrollierten Anti-HBs-Erhaltungsbloodspiegeln von 200 IE/l in den ersten vier Wochen und mindestens 100 IE im weiteren Verlauf (König 1994).

HBs-Antigen positive Patienten erhielten ab 11/1993 das Virostatikum Famciclovir (3x500mg/Tag p.o.) oder ab 04/1996 alternativ Lamivudine (1x100-150mg/Tag p.o.) als Dauertherapie zusätzlich zum Anti-HBV-Hyperimmunglobulin (Hepatect<sup>®</sup>).

#### **3.6.3.2. Hepatitis C**

Erst ab 04/1995 konnten spezifische Maßnahmen zur Hepatitis C-Reinfektionsprophylaxe ergriffen werden, dann wurde mit einer prophylaktischen Dauergabe von Ribavirin (3x300mg/ Tag) vom ersten postoperativen Tag an und Interferon-Alpha (3 Mio. IE s.c.) 3 mal wöchentlich ab der 3. postoperativen Woche begonnen.

Ab 05/2000 wurde die Ribavirin-Gabe (3x300mg/ Tag p.o.) mit pegylierten Interferonen-Alpha-2b (Peg-Intron<sup>®</sup>; je nach Körpergewicht 50 oder 80 µg s.c.) oder ab Mitte 2000 mit pegyliertem Interferon-Alpha-2a (Pegasys<sup>®</sup>) 1x 180 µg/Woche s.c. kombiniert.

### **3.6.4. Immunsuppressive Therapie**

#### **Calcineurininhibitoren**

##### **Cyclosporin A**

Cyclosporin A (CyA) ist ein hydrophobes cyclisches Endcapeptid, welches in den frühen 1970er Jahren aus dem Pilz *Tolypocladium inflatum* isoliert wurde (Barel 1976). Die Einführung der Substanz in die Klinik 1980 war ein Meilenstein für die Transplantationsmedizin, da erstmals höhere Erfolgsraten nach Transplantation erreicht

werden konnten. Der Wirkmechanismus der Calcineurininhibitoren ist sich sehr ähnlich, beide binden an Immunophiline, intrazelluläre Proteine, die die Phosphatase-Aktivität von Calcineurin hemmen und mittels einer reduzierten Expression von IL2-IL5 und Interferon-Gamma die T-Zell-Aktivierung mindern. Das Bindungsprotein von Cyclosporin A ist Cyclophilin. Die wichtigsten Nebenwirkungen der Calcineurine sind Nephro- und Neurotoxizität. Niereninsuffizienz, Hypertension, Tremor und Kopfschmerzen. Unter Therapie mit CyA treten zusätzlich Hirsutismus und Gingivahyperplasie auf.

Cyclosporin wurde zur Basisimmunsuppression eingesetzt, in Kombination mit Steroiden, Azathioprin und ATG/ ALG und Interleukin-2-Rezeptor-Antikörpern.

Von den hier untersuchten Patienten haben 302 (72,1%) Cyclosporin bekommen. Die Anwendung erfolgte bis 1993 zunächst i.v. mit einer Tagesdosis von 2 x 1mg/ kg KG und ab dem 3. postoperativen Tag oral (2x5-7,5mg/ kg KG/ Tag). Seit Verfügbarkeit der deutlich besser enteral resorbierbaren mikroverkapselten Form wurde Cyclosporin ausschließlich oral mit anfänglichen Tagesdosen von 2x 2,5-3,5mg/kg KG gegeben. Die Dosiseinstellung von Cyclosporin richtete sich nach dem polyklonalen Vollblutspiegel, wobei zunächst Talspiegel von 600-900ng/ml angestrebt wurden, ab dem 4. postoperativen Monat galten 300-600ng/ml als ausreichend.

### **Tacrolimus**

Tacrolimus (FK506) ist ein 1985 aus dem Pilz *Streptomyces tsukubaensis* isoliertes Makrolid, welches eine bis 10fach höhere immunsuppressive Potenz zeigt als Cyclosporin. Die Substanz wurde 1989 von Starzl zum ersten Mal erfolgreich klinisch eingesetzt (Starzl 1989) und konnte in den 1990er Jahren in großen Multi-Center-Studien in den USA und Europa in seiner Wirksamkeit im Vergleich mit CyA bestätigt werden (FK 506 Multicenter-Study Group 1995). Das Bindungsprotein von Tacrolimus ist FKBP12 (FK binding proteine 12). Das Nebenwirkungsspektrum liegt im Vergleich mit CyA stärker im Bereich gastrointestinaler Symptome und Diabetes. FK 506 wird heutzutage als Basisimmunsuppression eingesetzt mit besserem Graftsurvival und einer niedrigeren Retransplantationsrate (Jonas 2005), kann aber auch zur Therapie von Abstoßungen, die unter einer Cyclosporin-Basisimmunsuppression auftreten, durch Anhebung des Vollblutspiegels, eingesetzt werden (sog. „Rescue-Therapie“) (Platz 1995).

Bei 117 (27,9%) der untersuchten Patienten wurde Tacrolimus eingesetzt. Die Dosierung erfolgte zu Beginn im Rahmen der FK-Multicenterstudie (1990) bis zum 3. postoperativen Tag i.v. mit 0,075mg/kg KG/Tag und dann weiter oral mit 0,15mg/kg KG/Tag. Ab März 1991

wurde die initiale i.v.-Gabe dosisreduziert auf 0,03-0,05mg/kg KG/Tag. Auf diesen Studienerfahrungen aufbauend wurde in der nachfolgenden Zeit auf eine intravenöse Tacrolimus-Gabe verzichtet und die 6 Stunden postoperativ begonnene orale Medikation auf eine Anfangsdosierung von 2 x 0,05mg/kg KG/Tag reduziert. Die weitere Dosiseinstellung orientierte sich am Tacrolimus-Vollblutspiegel. Talspiegel von 6-10ng/ml während der ersten drei Monate und von 3-6ng/ml im weiteren Verlauf galten als ausreichend.

### **Steroide**

Die entzündungshemmenden Eigenschaften der Kortikosteroide sind seit den 1950er Jahren bekannt (Dempster 1953). Goodwin, Murray und Starzl berichteten im gleichen Jahr über den erfolgreichen Einsatz von Steroiden nach Nierentransplantation, teils in Kombination mit Azathioprin. Diese Kombination war bis zur Entdeckung von CyA die Standard-Basisimmunsuppression nach Transplantation.

Steroide haben eine vorwiegend anti-inflammatorische Wirkung und hemmen die Immunantwort durch Interferenz mit der Makrophagenfunktion und zytotoxischen T-Lymphozyten sowie durch Reduktion zytokiner Gentranskription. Sie sind mit vielen Nebenwirkungen verbunden, dazu zählen Osteoporose, Diabetes, Hypertonie, Dyslipoproteinämie und M. Cushing. Auch die Begünstigung von kardiovaskulären Komplikationen durch steroid-induzierte metabolische Veränderungen und der Einsatz bei Transplantation nach viraler Hepatitis sind kritisch zu betrachten. Magy et al. berichten über eine Förderung der viralen Replikation bei HCV unter der Therapie mit Steroiden (Magy 1999).

Prednisolon (P; Decortin H<sup>®</sup>) und Methylprednisolon (MP; Urbason<sup>®</sup>) wurden als Begleitmedikation zur Basisimmunsuppression mit Cyclosporin A oder Tacrolimus bei allen untersuchten Patienten eingesetzt. Die Dosierung erfolgte nach u.g. Dosierungsschema.

Intraoperativ erhielten alle Patienten 500mg Methylprednisolon, das postoperative Therapieschema ist in Tabelle 4 abgebildet.

Tag 0	Tag 1-3	Tag 4	Tag 4-7	Tag 8-14	Tag 15-30	>60Tage
250mg MP	1mg/kg P	0,5mg/kg P	0,4mg/kg P	0,25mg/kg P	0,2mg/kg P	individuell

**Tabelle 4: Postoperative Dosierung der Steroide**

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

### Azathioprin

Azathioprin ist das Imidazolderivat des 6-Mercaptopurin und wirkt als Antimetabolit hemmend auf die DNA- und RNA-Synthese der Lymphozyten. Wichtige dosislimitierende Nebenwirkungen sind Knochenmarkssuppression und Hepatotoxizität. Azathioprin (Imurek<sup>®</sup>) wurde additiv zur Basisimmunsuppression bei 328 Patienten (78,3%) nach folgendem Dosierungsschema angewandt:

6h präop.	Tag 0 - 7	Tag 8 - 14	ab 15. Tag
150mg	150mg, bei ATG/ALG: 25 mg	2mg/kg KG	1mg/kg KG /individuell

**Tabelle 5: Dosierung von Azathioprin**

### ALG / ATG

ATG und ALG sind hoch gereinigte Immunglobuline, die aus dem Serum von Kaninchen bzw. Pferden gewonnen werden, welche zuvor mit humanen T-/ B-Zellen geimpft wurden. Die i.v. Anwendung von ALG/ ATG reduziert schnell die im peripheren Blut zirkulierenden Lymphozyten und blockiert verschiedene Rezeptoren der Lymphozyten. Nebenwirkungen bleiben trotz Reinigung allergische Reaktionen, Fieber, Thrombozytopenien und Serumkrankheit neben einer erhöhten Inzidenz für lymphoproliferative Erkrankungen.

ATG (ATG-Fresenius<sup>®</sup>) wurde bei 205 Patienten (48,9%) vor allem zur Induktionstherapie an den ersten sieben postoperativen Tagen (5mg/kg KG/Tag i.v.) eingesetzt.

### Mycophenolat Mofetil

Mycophenolat Mofetil (MMF) ist ein seit den 1980er Jahren bekannter potenter Inhibitor der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase, auf welche Lymphozyten im Gegensatz zu anderen sich schnell teilenden Zellreihen für die Synthese von Purinen und DNA angewiesen sind. Somit ist eine selektive Wirkung auf die Lymphozytenproliferation möglich. Auch scheint MMF das Risiko für chronische Abstoßungen zu reduzieren, da es auf B-Lymphozyten und glatte Gefäßmuskulatur eine hemmende Wirkung zeigt (Azuma 1995).

Nebenwirkungen sind vor allem Knochenmarksdepression und gastrointestinale Symptome. MMF wurde ab 1995 in einer Dosierung von 1-2g/ Tag p.o. zusätzlich zu CyA oder Tacrolimus als Basismedikation eingesetzt

**OKT 3**

OKT3 war der erste monoklonale Antikörper, der in der Transplantationsmedizin eingesetzt wurde. Er richtet sich gegen den CD3-Komplex auf reifen T-Zellen.

Nebenwirkungen bestehen in der massiven Freisetzung von T-Zell-Zytokinen, welche sich mit Fieber, Tachykardie, Diarrhoe, Nausea und Dyspnoe bemerkbar machen. Das Risiko für Infektionen und die Entwicklung lymphoproliferativer Erkrankungen ist unter Anwendung von OKT3 erhöht. Indikation für die Anwendung von OKT3 waren steroid-resistente Abstoßungen mit einer Dosierung von 5mg/ Tag i.v. für 5-7 Tage, es wurde bei 29 (6,9%) der untersuchten Patienten eingesetzt.

**Rapamycin / Sirolimus**

Ähnlich dem Tacrolimus ist Rapamycin ein Makrolid, welches aus dem Pilz *Streptomyces hygroscopicus* isoliert wurde. Trotz der Bindung an das gleiche Protein FKBP12 greift Rapamycin später als CyA und Tacrolimus in die T-Zell-Aktivierung ein, am mTOR (mammalian target of rapamycin), und hemmt an dieser Stelle die Zytokin-vermittelte T-Zell Aktivierung und Proliferation. Im Gegensatz zu den anderen Calcineurininhibitoren ist Sirolimus nicht nephrotoxisch, hemmt aber die PDGF-vermittelte Proliferation von glatten Muskelzellen, was für die Behandlung chronischer Rejektionen interessant werden könnte (Cattral 2000, Kahan 2001). Rapamycin zeigt eine synergistische Wirkung in Kombination mit CyA. Nebenwirkungen sind vor allem Thrombozytopenien und Hyperlipidämien. Rapamycin wurde mit einer oralen Dosierung von 5mg/ Tag (15 mg am OP-Tag) verabreicht.

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

BT 563 ist ein monoklonaler Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper, gewonnen aus Mäuseserum, der Ende der 80er Jahre entwickelt wurde. BT 563 ist spezifisch gegen die  $\alpha$ -Kette des IL-2-Rezeptors auf T-Zellen gerichtet und blockiert die klonale Proliferation der für die Transplantatabstoßung verantwortlichen immunologischen Zellreihen (Wood 1995). BT 563 wurde zur Induktionsimmunsuppression eingesetzt. Es wurde im untersuchten Patientenkollektiv bei 95 Patienten (22,7%) ab dem Operationstag bis zum 13. postoperativen Tag intravenös in einer täglichen Dosierung von 10 mg gegeben.

<b>Basisimmunsuppression</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
Cyclosporin	137	35,6%
Tacrolimus	84	21,8%
Wechsel von Cyclosporin zu Tacrolimus	100	26,0%
Wechsel von Tacrolimus zu Cyclosporin	10	2,6%
Basisimmunsuppression abgesetzt	11	2,9%
andere	2	0,5%
fehlende Daten zu Umstellungen	41	10,6%
<b>Gesamt</b>	<b>385</b>	<b>100,0%</b>

**Tabelle 6: Umstellungen der Basisimmunsuppression**

### **3.7. Definition und Diagnose von Komplikationen nach Lebertransplantation**

#### **3.7.1. Chirurgische Komplikationen**

Als chirurgische Komplikation galten Ereignisse, die durch die Operationstechnik während der Transplantation ausgelöst wurden, wie Blutung, Galleleckage etc. und Folgeoperationen, die aufgrund dessen notwendig wurden (wie z.B. Narbenhernien).

#### **3.7.2. Primäre Transplantatdysfunktionen**

Als Indikator der initialen Organfunktion wurden der Verlauf der Transaminasen (in der Datenerfassung erfasst: AST), der Gerinnungsparameter (TPZ) und die Beurteilung von Menge und Farbe der produzierten Galleflüssigkeit während der ersten Woche herangezogen und im Zusammenspiel mit dem allgemeinen Befinden der Patienten bewertet. Die Organfunktion wurde modifiziert nach Greig in 4 Grade eingeteilt (Greig 1993):

##### **Grad 0 (gute Funktion):**

AST <1000U/l während der ersten 3 Tage, Galleproduktion >40ml/Tag, zunehmende Verbesserung der Gerinnung.



**Grad I (eingeschränkte Funktion):**

AST >1000U/l, mit raschem Abfall über 48h, Galleproduktion >40ml/Tag, zunehmende Verbesserung der Gerinnung.

**Grad II (schwere Dysfunktion):**

AST >2500U/l während der ersten 48h, Galleproduktion >40ml/Tag, substitutionsbedürftige Koagulopathie.

**Grad III (Transplantatversagen):**

Wie Grad II, zusätzlich Multiorganversagen.

### 3.7.3. Abstoßungsreaktionen

**Akute Abstoßungen**

Als Anzeichen einer akuten Abstoßungsreaktion wurden ein Anstieg der Körpertemperatur, die Aufhellung der Galleflüssigkeit und Abnahme der Galleproduktion, der Anstieg der Transaminasen (AST, ALT) und Cholestaseparameter (Bilirubin, GGT, AP) im Blut und eine schmerzhafte Transplantatschwellung gewertet.

Die Diagnose erfolgte nach der Klinik des Patienten, den Laborparametern und des histologischen Befundes der Leberpunktion.

Die Schwere der Rejektion wurde nach dem histologischen Befund in drei Grade eingeteilt:

**Grad I:** mäßiges periportales Infiltrat, keine/ minimale Endothelitis und Gallengangsschädigung, keine Leberzellnekrosen.

**Grad II:** deutliches periportales mononukleäres Infiltrat, ausgeprägte Endothelitis und Gallengangsschädigung, einzelne Leberzellnekrosen.

**Grad III:** wie Grad II mit zusätzlich schwerer Schädigung und massiver konfluierender Leberzellnekrose.

**Chronische Abstoßungen**

Die Diagnose einer chronischen Rejektion wurde gestellt, wenn keine andere Ursache für die Erhöhung der Cholestaseparameter festgestellt werden konnte und histologisch ein vollständiger Verlust der Gallengänge von mehr als 50% der Periportalfelder bestand (Platz 1995).

### **3.7.4. Infektionen**

Die Diagnose einer Infektion wurde nach infektiologischen, mikrobiologischen und virologischen Kriterien gestellt. Die Ausprägung der Infektionen wurde mit asymptomatisch, mild, ausgeprägt, lebensbedrohend und keine Angabe beschrieben. Die Infektionen wurden in Früh- ( $\leq 3$  Monate) und Spätinfektionen ( $> 3$  Monate) differenziert, da das Erregerspektrum und die Lokalisation deutliche Unterschiede im zeitlichen Verlauf zeigten.

### **3.7.5. Gallengangskomplikationen**

Als Gallengangskomplikationen galten alle biliären Läsionen, Leckagen, Stenosen, Strikturen oder Fehlfunktionen der Papilla Vateri und komplexe morphologische Gallenwegsveränderungen, wie ischämisch-bedingte Läsionen (ITBL). Zur Diagnostik wurden die endoskopisch-retrograde Cholangiographie (ERC) und bei noch liegendem T-Drain die T-Drainagen-Cholangiographie herangezogen. Zusätzlich standen die perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC) und ab 1995 auch die Magnetresonanztomographie zur Verfügung.

### **3.7.6. Nierenfunktionsstörungen**

Ab einem Serumkreatininwert von  $> 1,5$  mg/dl sowie pathologischen Serum-Harnstoff- ( $> 50$  mg/dl) und Kreatinin-Clearance-Werten ( $< 50$  ml/min/m<sup>2</sup>) wurde von einer Niereninsuffizienz ausgegangen. Differenziert wurden die Niereninsuffizienzen nach dem zeitlichen Auftreten, der Dauer der Störung und der Dialysepflichtigkeit.

### **3.7.7. Diabetes mellitus**

Als manifester Diabetes mellitus wurden Anstiege des Nüchtern-Blutzuckerwertes auf über 126 mg/dl ab dem 7. postoperativen Monat gewertet, die Behandlungen nach sich zogen (Definition American Diabetes Association).

### **3.7.8. Arterielle Hypertonie**

Die Definition der Hypertonie orientierte sich entsprechend WHO-Richtlinien nach dem diastolischen Blutdruckwert und begann bei einem unteren Grenzwert von 90 mmHg. Hierbei

wurde jede dauerhafte Steigerung oder die Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie ab dem 4. postoperativen Monat als Hypertonie gewertet. Die Einschätzung der Ausprägung richtete sich nach der Behandlung, welche nach folgendem Schema durchgeführt wurde (Pfitzmann 2005):

<b>Hypertonieausprägung</b>	<b>diastolischer Blutdruck (unbehandelter Zustand)</b>	<b>Medikation im behandelten Zustand</b>
milde Hypertonie	90 - 104 mmHg	einfache Medikation
mittlere Hypertonie	105 - 114 mmHg	Zweifachkombination
schwere Hypertonie	> 115 mmHg	Dreifachkombination

**Tabelle 7: Definition der Hypertonieausprägung**

### **3.7.9. Kardiovaskuläre Komplikationen**

Präoperativ bestehende kardiovaskuläre Erkrankungen wurden in den Evaluationsuntersuchungen erfasst. Neu auftretende Ereignisse (Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz), Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen oder Apoplex wurden als kardiovaskuläre Komplikation beurteilt.

### **3.7.10. Osteoporose**

Nach der WHO-Definition wurden osteogene Schmerzen (>3 Monate), eine Verringerung der Knochendichte und für das Krankheitsbild typische Frakturen von Wirbelkörpern, Schenkelhals und oberer Extremität ohne adäquates Trauma als Diagnosekriterien bestimmt. Die Messung der Knochendichte mittels Osteodensitometrie ist eine nichtinvasive Untersuchungsmethode und kann zur Früherkennung einer Osteopenie herangezogen werden, da eine Osteopenie auch bei qualitativ noch normalem Knochen erkannt wird. Diese Verringerung an stabilisierendem Material ist die Hauptdeterminante für die Brüchigkeit des Knochens. Eine kritische Grenze für eine erhöhte Frakturhäufigkeit liegt bei ca.  $0,87\text{mg/cm}^3$ , weshalb der Anteil der Patienten mit einer darunter liegenden Knochendichte bestimmt wurde. Der absolut gemessene Wert wurde gegen eine spezifische weiße ethnische Population verglichen, der so ermittelte altersentsprechende Prozentwert vergleicht die Knochendichte des Patienten mit den erwarteten Werten einer Referenzpopulation des selben Alters und des gleichen Geschlechtes. Die Messung erfolgte mittels DEXA (Lunar DPX-Scanner; Lunar Radiation, Madison Wisconsin, USA).

Ein Teil der Patienten erhielt therapeutische Substanzen, um dem Knochenabbau entgegenzuwirken. Hier sind Calcitriol (Rocaltrol<sup>®</sup>), Kalzium (Calzium-Sandoz<sup>®</sup>) und Natriumfluorid (Baer<sup>®</sup>) sowie Biphosphonate zu nennen.

### **3.7.11. De-novo-Malignome**

Alle postoperativ neu aufgetretenen Malignome ohne Zusammenhang mit der ursprünglichen Grundkrankheit, die zur Transplantation geführt hatte, wurden als de-novo-Malignome gewertet. Zur Diagnostik wurden neben den regelmäßigen postoperativen Evaluierungen Vorsorgeuntersuchungen entsprechend den Richtlinien der Bundesärztekammer durchgeführt. Im Fall eines Tumorverdachtes erfolgte die Diagnostik nach aktuellen klinischen Standards.

## **3.8. Rezidiv der Grunderkrankung**

### **3.8.1.1. Alkoholabusus**

Patienten, die aufgrund einer äthyltoxischen Leberzirrhose transplantiert wurden, galten als rückfällig, sobald Hinweise auf einen erneuten Alkoholmißbrauch vorlagen. Als solche wurden Veränderungen der Laborparameter (Erhöhung der GGT, Makrozytose der Erythrozyten), histologische Befunde nach Leber-PE (Mallory-bodies: alkoholisches, intrazelluläres Hyalin), ein pathologischer CDT-Test (Carbohydrate-Deficient-Transferrin-Test) sowie eine mangelnde Compliance gedeutet. Das Rezidiv wurde als gesichert betrachtet, wenn Alkohol im Blut bestimmt werden konnte oder der Patient den Alkoholabusus eingestand.

Die Rezidive wurden differenziert in schwere (exzessiver Alkoholkonsum) und leichte (<60g Alkohol/Woche) Rückfälle.

### **3.8.1.2. Virale Hepatitiden**

Als Nachweis eines Rezidivs galten veränderte Laborparameter (erhöhte Transaminasen und Cholestasewerte, erniedrigte Lebersynthesewerte) im Zusammenhang mit einer positiven Hepatitis-Serologie (Anti-HBs, Anti-HCV) und einem dem Nachweis von hohen Virus-DNA/RNA-Titern.

Um eine Reinfektionshepatitis von anderen Komplikationen wie Abstoßungen oder Durchblutungsstörungen abgrenzen zu können, wurden obligatorisch eine Leber-PE mit histologischer und immunhistochemischer Aufarbeitung und eine Dopplersonographie der Lebergefäße durchgeführt.

#### **3.8.1.3. Tumore**

Als Tumorrezidiv nach Lebertransplantation wurden Malignome gewertet, die mit gleichem Tumortyp in der transplantierten Leber wieder auftraten. Um Rezidive möglichst früh zu erkennen, erfolgten halbjährliche Screening-Untersuchungen der in Frage kommenden Tumormarker (HCC: Alpha-Fetoprotein, Gallengangs-CA:CA 19-9) sowie sonographische Transplantatkontrollen.

#### **3.8.1.4. Andere Indikationen**

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

### **3.9. Lebensqualität nach Lebertransplantation**

#### **3.9.1. Erwerbssituation**

Die Erwerbssituation der Patienten wurde mithilfe einer Querschnittsstudie zwischen Nov 2003 und April 2004 erfasst, wobei zwischen Erwerbstätigkeit >10h/ Woche, keiner Erwerbstätigkeit (Hausarbeit ohne Einkommen, Arbeitslosigkeit, Sozialhilfe) und Berentung differenziert wurde. Die Ergebnisse der schriftlichen Befragung liegen von 227 Patienten vor, der Zeitraum der Erfassung reichte von 6 Monate vor Transplantation bis zum Ende der Erhebung.

#### **3.9.2. Subjektive Lebensqualität**

Zur Bestimmung der subjektiven Lebensqualität wurde der von A. Paul entwickelte „Leberspezifische Lebensqualität“ Fragebogen (Paul 1994) in einer zum Teil schriftlichen oder mündlichen (mittels Telefon) Befragung von insgesamt 266 Patienten eingesetzt.

Hierbei wurden 33 Fragen zu fünf verschiedenen Faktoren der Lebensqualität gestellt (emotionale, soziale, physische, kognitive und somatische Funktion), die in verschiedene Unterpunkte aufgliedert sind.

Zur Auswertung wurden die Antworten in eine Datenbank übertragen und mit Zahlen von 1 bis 5 codiert. Der Code 1 stellte den positivsten Wert dar.

Um eine Analyse und Vergleichbarkeit der verschiedenen Lebensqualitätsbereiche zu ermöglichen, wurde für die einzelnen Faktoren ein Lebensqualitätsindex in Prozent nach folgender Formel berechnet:

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

a = Codesumme der berechneten Fragen

b = Anzahl der in die Berechnung eingehenden Fragen

c = Differenz zwischen möglicher höchster und niedrigster Codesumme

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

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Lebenserwartung und Todesursachen nach Lebertransplantation

#### 4.1.1. Patientenüberleben nach Lebertransplantation

Seit der Transplantation 1988-93 bis zum Stichtag 1. Februar 2006 haben von den in der vorliegenden Arbeit beobachteten Patienten insgesamt 248 überlebt, 137 sind verstorben. Das Gesamtüberleben der 385 Patienten lag bei 64,3%.

Die Nachbeobachtungszeit lag zwischen 10 und 6351 Tagen, der Median betrug 4927 Tage (13,5 Jahre).

##### 4.1.1.1. Patienten-Organüberleben

Von September 1988 bis September 1993 wurden am Rudolf-Virchow-Klinikum insgesamt 419 Organe bei 385 Patienten transplantiert, diese erfolgte ausschließlich als Kadaverspende und als Transplantation eines ganzen Organs.

Die kürzeste Spanne des Organüberlebens betrug einen Tag, des Patientenüberlebens 10 Tage nach Transplantation, der maximale Wert lag sowohl für Organ- als auch Patientenüberleben bei 6351 Tagen (17,4 Jahre). Als Mittelwert wurden 4128 Tage (11,3 Jahre) für das Patienten- und 3699 Tage (10,1 Jahre) für das Organüberleben berechnet (Stand Februar 2006).

Wie aus Tabelle 8 ersichtlich wird, lag die Überlebensrate drei Monate nach Transplantation bei 96,4%, 372 Patienten und 386 (92,1%) der transplantierten Organe hatten überlebt. Nach Ablauf eines Jahres waren noch 89,9% (n=346) der Patienten am Leben, dem gegenüber stand eine Überlebensrate von 83,5% (n=350) Organen. Nach drei Jahren hatten 84,7% (n=326) der Patienten und 77,4% (n=324) der transplantierten Lebern überlebt, das 5-Jahres-Überleben lag bei 81,3% (313 Patienten) zu 72,6% (304 Organen), 7 Jahre nach OLT hatten 78,2% (n=301) der Patienten und 69,5% (n=291) der Lebern überlebt, und das 10-Jahres-Überleben belief sich auf 72,5% (279 Patienten), das Organüberleben auf 64,2% (269 transplantierte Organe).

Das Gesamtüberleben der Patienten beträgt 64,3%, das Organüberleben liegt bei 57,0%

<b>Überleben</b>	<b>3 Monate</b>	<b>1 Jahr</b>	<b>3 Jahre</b>	<b>5 Jahre</b>	<b>7 Jahre</b>	<b>10 Jahre</b>	<b>bis 02/06</b>
Patienten	96,4%	89,9%	84,7%	81,3%	78,2%	72,5%	64,3%
Organe	92,1%	83,5%	77,4%	72,6%	69,5%	64,2%	57,0%

**Tabelle 8: Patienten- und Organüberleben nach Transplantation**

Wie in Tabelle 9 dargestellt, war die Mortalitätsrate im ersten Jahr nach Transplantation am höchsten, in den ersten drei Monaten verstarben 3,1% (n=12) der 385 transplantierten Patienten, bis Ende des ersten Jahres kamen noch 27 weitere Patienten hinzu, eine Zunahme um 7,0 %. Insgesamt lag die Mortalitätsrate für das erste Jahr bei 10,1% (n=39). Bis zum Zeitpunkt der nächsten großen Checkuntersuchung nach drei Jahren reduzierte sich die Rate auf 5,2 % (n=20), um im Verlauf der nächsten Jahre ein Niveau von ca. 3% zu erreichen. Nach 5 Jahren lag die Rate bei 3,4% (n=13), nach 7 Jahren bei 3,1% (n=12), nach 10 Jahren bei 2,6% (n=10). Bis zum Ende der Datenerhebung im Februar 2006 stieg sie allerdings noch einmal deutlich an auf 11,2% (n=43). Zusammenfassend lassen sich das erste Jahr und der Zeitraum länger als 10 Jahre nach Transplantation als Schwerpunkte der Sterbehäufigkeit darstellen

<b>Mortalität</b>	<b>3 Mon.</b>	<b>1 Jahr</b>	<b>3 Jahre</b>	<b>5 Jahre</b>	<b>7 Jahre</b>	<b>10 Jahre</b>	<b>bis 02/06</b>
Patienten	3,1% (n=13)	+7,0% (n=26)	+5,2% (n=20)	+3,4% (n=13)	+3,1% (n=12)	+2,6% (n=10)	+11,2% (n=43)

**Tabelle 9: Todesfälle bezogen auf die Gesamtzahl der transplantierten Patienten p. Tx**

#### 4.1.1.2. Alter

Um zu untersuchen, inwiefern das Alter bei der Transplantation als Faktor auf das Überleben Einfluß hat, wurde das Kollektiv in Altersgruppen eingeteilt: <30 Jahre (n=53, 13,7%), 30-49 Jahre (n=169, 43,8%) und >50 Jahre n=163, 42,3%). Wie dargelegt in Tabelle 10 verstarben 6 Patienten aus Altersgruppe 1, 56 Patienten aus Gruppe 2 und von den > 50jährigen 76, das ergibt eine Überlebensrate von 88,6% für die unter 30jährigen, 66,9% für die 30-50 jährigen und 53,9% für die über 50jährigen. Das Alter als Mortalitätsfaktor zeigt mit p<0,001 eine hohe Signifikanz nach dem Kaplan-Meier Test.



Altersgruppe	Anzahl	Verstorbene	Überleben
<30 Jahre	53	6	88,6%
30 bis 49 Jahre	169	56	66,9%
≥50 Jahre	163	75	53,9%
<b>Gesamt</b>	<b>385</b>	<b>137</b>	<b>64,3%</b>

**Tabelle 10 : Altersverteilung der Patienten bei Transplantation**

#### 4.1.1.3. Geschlechtsspezifische Unterschiede beim Langzeitüberleben

Im untersuchten Kollektiv bestand ein Verhältnis von 165 transplantierten Frauen (42,9%) zu 220 Männern (57,1%). Geschlechtsspezifisch fällt auf, dass das Langzeitüberleben der Frauen durchgehend höher lag. Lagen die prozentualen Anteile der Überlebenden beider Geschlechter drei Monate nach Transplantation bei 96,6% (Frauen 96,4%; Männer 96,8%), kehrt sich das Verhältnis nach einem Jahr um, (Frauen 97,2%; Männer 87,7 %). Dieses Ergebnis lässt sich für den gesamten Beobachtungszeitraum zeigen, nach 3 Jahren liegen die Zahlen bei 89,1 % zu 81,4%, nach 5 Jahren mit knapp 10 Prozentpunkten Unterschied bei 87,3% zu 76,8%, 7 Jahre nach der Transplantation sind es 84,2% Frauen zu 73,6% Männer und das 10-Jahres-Überleben zeigt einen Unterschied von über 11 Prozentpunkten mit 78,8% zu 67,7%.

Die Frauen zeigten ein Gesamtüberleben von 73,3%, Männer von 57,7%.

In der Kaplan Meier Überlebensanalyse zeigte sich eine statistische Signifikanz für den Zusammenhang zwischen Geschlecht und Überleben mit einem p von 0,0094.

#### 4.1.1.4. Unterschiede nach Indikationsgruppen

Die verschiedenen Indikationen zur Lebertransplantation wurden, wie bereits in 3.2.1 (Seite 11) beschrieben, in acht Obergruppen zusammengefasst, so dass sich für die untersuchten Patienten folgende Aufteilung ergibt:

Die größte Gruppe bildete mit 111 Patienten (28,8% des Gesamtkollektivs) die posthepatitische Leberzirrhose nach viraler Infektion. Darunter befanden sich 70 Patienten mit HBV, 37 Patienten mit HCV und 4 Patienten mit sowohl Hepatitis B als auch Hepatitis C. 31 (8%) bzw. 15 (3,8%) Patienten hatten eine kryptogene bzw. autoimmun ausgelöste Leberzirrhose. Dazu kamen 62 Patienten (16,1%) mit alkoholtoxischer Leberschädigung, 49 Tumorpatienten (12,7%), und 66 Patienten (17,1%) mit cholestatischer Erkrankung. Aufgrund

eines akuten Leberversagens wurden 33 Patienten (8,5%) transplantiert, bedingt durch metabolische Leberschädigung erhielten 14 Patienten (0,36%) eine neue Leber. Die kleinste Gruppe bildeten mit 4 Personen (0,1%) die Patienten mit vaskulären Erkrankungen (z.B. M. Osler, M. Budd-Chiari) als Transplantationsindikation.

Indikationsgruppe	≤3 Mon.	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	7 Jahre	10 Jahre	Insg.
Viral	110 (99,1%)	98 (88,3%)	90 (81,1%)	87 (87,4%)	83 (74,8%)	77 (69,4%)	72 (64,9%)
Alkoholtoxisch	61 (98,4%)	60 (96,8%)	56 (90,3%)	52 (83,9%)	50 (80,6%)	46 (74,2%)	35 (56,5%)
Tumor	48 (98,0%)	40 (81,6%)	34 (69,4%)	31 (63,6%)	29 (59,2%)	25 (51,0%)	19 (38,8%)
Cholestatisch	63 (95,5%)	61 (92,4%)	61 (92,4%)	60 (90,9%)	58 (87,9%)	56 (84,8%)	52 (80,0%)
Kryptogen	31 (100%)	31 (100%)	29 (96,7%)	27 (87,1%)	27 (87,1%)	25 (80,6%)	21 (67,7%)
ALV	28 (84,8%)	27 (81,8%)	27 (81,8%)	27 (81,8%)	27 (81,8%)	26 (78,8%)	24 (75,0%)
Autoimmun	15 (100%)	14 (93,9%)	14 (93,9%)	14 (93,9%)	12 (80,0%)	9 (60,0%)	9 (60,0%)
Metabolisch	12 (85,7%)	11 (78,6%)	11 (78,6%)	11 (78,6%)	11 (78,6%)	11 (78,6%)	11 (78,6%)
Vaskulär	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	3 (75%)
<b>Gesamt</b>	<b>372</b> <b>(96,6%)</b>	<b>346</b> <b>(98,9%)</b>	<b>326</b> <b>(84,6%)</b>	<b>313</b> <b>(81,3%)</b>	<b>301</b> <b>(78,2%)</b>	<b>279</b> <b>(72,5%)</b>	<b>247</b> <b>(64,3%)</b>

**Tabelle 11: Überleben nach den einzelnen Indikationsgruppen**

Wie aus Tabelle 11 ersichtlich wird, veränderte sich der Anteil an der Sterblichkeit der einzelnen Indikationsgruppen über den beobachteten Zeitraum. So bildeten Patienten mit cholestatischer und metabolischer Leberzirrhose drei Monate nach Transplantation einen erhöhten Anteil am Kollektiv der Verstorbenen, im Lauf der Zeit nimmt ihr Anteil jedoch prozentual ab. Auch für die Indikationsgruppe mit akutem Leberversagen lässt sich dies feststellen.

Ungefähr ein Drittel der Todesfälle waren nach der Frühphase konstant Patienten mit viraler Leberzirrhose. Ihr Anteil veränderte sich kaum über den Beobachtungszeitraum. Patienten mit

Lebertumoren bildeten nach einem Jahr einen Anteil von ca. 23% der Todesfälle, der ebenfalls wenige Abweichungen zeigt.

Die Gruppe der alkoholtoxischen Leberkranken zeigt eine deutliche Zunahme der Sterblichkeit im Verlauf, ihr Anteil erhöht sich von 7,6% nach drei Monaten auf 15,0% der Verstorbenen nach 10 Jahren.

In der Kaplan Meier Überlebensanalyse zeigte sich ein Zusammenhang mit einer statistischen Signifikanz von  $p=0,011$ .

### Organversagen

Das Organversagen lag insgesamt bei 38,2%. Am häufigsten betroffen waren retransplantierte Patienten und Patienten aus den Indikationsgruppen Tumor und autoimmune Lebererkrankung sowie virale Hepatitis und äthyltoxische Zirrhose.

Indikationsgruppe	Organversagen
Viral	40,0% (n=42)
Alkoholisch	40,3% (n=25)
Tumor	65,2% (n=30)
Cholestatisch	34,4% (n=21)
Kryptogen	35,7% (n=10)
ALV	33,3% (n=10)
Autoimmun	46,7% (n=7)
Metabolisch	35,7% (n=5)
Vaskulär	0
<b>Gesamt</b>	<b>38,2% (n=147)</b>

**Tabelle 12: Organversagen und Indikationsgruppen**

#### 4.1.1.5. Retransplantation

Von den 385 Patienten, die im Virchow-Klinikum eine Leber erhielten, wurden 9,1% retransplantiert. 29 Patienten erlebten eine 1. Retransplantation und 4 Patienten eine 2. Retransplantation. Der Anteil der Frauen lag bei 44,1% (n=15) und der Männer bei 55,9% (n=19), womit die Frauen geringfügig stärker repräsentiert sind im Vergleich zur Ersttransplantation. Bei 63,6% (n=21) der Retransplantierten kam es zum erneuten Organversagen.

### Der Zeitpunkt der Retransplantationen

In der Frühphase nach OLT (<3 Monate) fanden 13 Retransplantationen statt, dies entspricht einer Häufigkeit von 43,3 % bezogen auf alle Retransplantationen. In 30 % (n= 9) wurde nach 3-12 Monaten nach Erst-Tx erneut transplantiert, die verbleibenden 26,6% (n=8) wurden im dritten Jahr operiert. Später als 3 Jahre nach Erst-Tx wurde keine Retransplantation durchgeführt. Die Patienten mit zwei Retransplantationen wurden im Rahmen von 8 Tagen bis 3 Jahren nach Zweit-Tx erneut transplantiert, 75 % (n=3) erhielten in den ersten 3 Monaten nach Retransplantation das 3. Organ.

### Indikation

Die Hauptindikation zur Retransplantation war ein Rezidiv der Grundkrankheit (n=10). In 8 Fällen war eine initiale Nichtfunktion (INF) des Transplantates ursächlich, ebenfalls in 8 Fällen war eine Abstoßung die Indikation zur Re-OLT. Eine ITBL (ischemic type of biliary lesion) trat bei 5 Patienten auf, einmal lag ein Verschluss der Arteria hepatica vor und in 3 Fällen waren andere Ursachen Grund für die Retransplantation.

Indikation zur Re-Tx	Häufigkeit	Prozent
INF	7	20,6%
Rezidiv HBV	7	20,6%
Rezidiv HCV	1	2,9%
Rezidiv andere	2	5,9%
ITBL	5	14,7%
Rejektion	8	23,5%
Verschuß A. hepatica	1	2,9%
Andere	3	8,8%
<b>Gesamt</b>	<b>34</b>	<b>100%</b>

**Tabelle 13: Indikationen zur Re-Tx**

15 der retransplantierten Patienten verstarben. Das Gesamtüberleben war von der Anzahl der Retransplantationen abhängig, bei Ersttransplantierten betrug die Rate 64,3%, zweittransplantierte Patienten überlebten zu 44,8% und Patienten mit 3 Transplantationen zu 25%. Hier war das Patientenkollektiv allerdings sehr klein (n=4).

Risikofaktoren für das Langzeitüberleben nach Kaplan-Meier waren erhöhte GPT- und GOT-Werte am 1. POD ( $p=0,001$  bzw.  $p<0,001$ ), ein längerer Aufenthalt auf der Intensivstation ( $p<0,001$ ), das Alter ( $p=0,033$ ), die Entwicklung einer Niereninsuffizienz im Laufe der Nachuntersuchungen (Kreatininwerte  $>1,5$  mg/dl) ( $p>0,001$ ) und eine schlechte initiale Transplantatfunktion (gemessen an der Galleproduktion) am OP-Tag, 2. und 3. POD ( $p=0,003$ ,  $p=0,025$  und  $p<0,001$ ).

Die Tatsache, dass ein Patient retransplantiert wurde, war nach dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson assoziiert mit der Basisimmunsuppression ( $p=0,048$ ), einem Rezidiv ( $p<0,001$ ) und dem Auftreten einer Stenose oder Thrombose nach Tx ( $p<0,001$ ). Die Anzahl der Transplantationen war assoziiert mit der Gesamtsumme der Infekte ( $p=0,017$ ) und dem Auftreten eines Rezidivs ( $p=0,029$ ).

Die Zahl der Transplantationen ist ein statistisch hochsignifikanter Faktor für das Langzeitüberleben ( $p=0,0051$ ).

### **Todesursachen**

Die Todesursachen der retransplantierten Patienten waren Infektionen ( $n=6$ ), Blutungen ( $n=3$ ), Reinfektion mit HBV ( $n=2$ ), und je ein Infarkt, de-novo-Malignom, Rezidiv eines Gallengangskarzinoms und Tod aus neurologischer Ursache.

Der Todeszeitpunkt variiert zwischen dem 1. postoperativen Tag und 12 Jahren nach Transplantation, 8 Patienten (53,3%) verstarben in den ersten 4 Monaten nach der letzten Transplantation, ein Patient (6,6%) nach 5 Monaten, ein Patient 3 Jahre nach Operation, 2 Patienten (13,3%) nach 5 Jahren sowie jeweils ein Patient (6,6%) nach 8, 9 und 12 Jahren.

#### **4.1.2. Todesursachen nach Lebertransplantation**

Die Todesursachen der 120 Verstorbenen (bis 09/05) innerhalb des untersuchten Kollektivs differierten stark. In Gruppen zusammengefasst zeigte sich, dass die größte Anzahl der Verstorbenen (23 Patienten, 19,2% der insgesamt Verstorbenen) eine Infektion hatten. In diese Gruppe fallen die Diagnosen Abszess, Sepsis, Pneumonie und Multiorganversagen. Unter dem Oberbegriff „Vaskuläre Erkrankungen“ sind Herzinfarkt, Hirninfarkt, cerebrale Blutungen und andere Gefäßverschlüsse zusammengefasst. Sie führten bei 21 Patienten (17,5%) zum Tode. Die nächst grösste Gruppe bilden die Patienten mit de-novo-Malignomen der verschiedenen Organsysteme, insgesamt 17 Patienten (14,2%) sind daran gestorben. Die

häufigsten Tumore waren: Bronchialkarzinome (n=7), maligne Lymphome (n=3), Plattenepithelkarzinome und Mammakarzinome (je n=2).

37 Patienten erlagen einem Rezidiv ihrer Grundkrankheit, an einer Hepatitis-Reinfektion starben 13 Patienten (10,8%), 18 Patienten (15,0%) bekamen ein Tumorrezidiv, 5 Patienten (4,2%) starben an einem Rückfall in die Alkoholsucht und ein Patient (0,8%) erlag einem PBC-Rezidiv. 3 Patienten (2,5%) verstarben an gastrointestinalen Blutungen und 4 Patienten (3,3%) erlagen Blutungen, die intra- oder postoperativ auftraten. 3 Patienten (2,5%) verstarben aus neurologischer Ursache (in einem Fall hypoglykämischer Schock), 2 Patienten (1,7%) an chronischen Abstoßungen und in je einem Fall (je 0,8%) war Nierenversagen, Graft-versus-Host-Reaktion und Neuinfektion mit Hepatitis die Todesursache. Unter die Kategorie „Andere Todesursachen“ fallen 7 Patienten (5,8%).

Als sicher transplantationsassoziierte Todesursachen können die perioperativen Blutungen, die Rejektionen und Graft-versus-Host-Reaktion betrachtet werden. Sie machten insgesamt 5,8% (n=7) der Todesfälle aus. Die de-novo-Tumoren, kardiovaskulären Ereignisse sowie Infektionen machen 50,8% (n=61) aus, sie treten auch bei Nicht-Transplantierten auf, gelten jedoch als transplantationsassoziiert. Dieses gilt ebenso für Nierenversagen und neurologische Komplikationen.

Die Rezidive nehmen unter den Todesursachen eine Sonderstellung ein.

Als nicht transplantationsassoziierte Todesursachen gelten Trauma, Suizid, Demenz etc., die unter der Kategorie „Andere“ zusammengefasst wurden.

Unter den Todesursachen der Patienten, die innerhalb der ersten 3 Monate nach der Transplantation verstarben, fällt eine deutliche Häufung der Infektionen auf. 53,8% der Patienten (n=7) starben an einer Infektion oder Sepsis, ein Patient an einer akuten Graft-versus-Host-Reaktion und zwei an einer postoperativen Blutung, in einem Fall gastrointestinal, im anderen Fall der Arteria hepatica.

<b>Todesursache</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
Infektion	23	19,2%
Kardiovaskuläre Ereignisse	21	17,5%
De-Novo-Tumore	17	14,2%
Blutung	3	2,5%
Blutung perioperativ	4	3,3%
Rejektion	2	1,7%
Graft-vs-Host-Reaktion	1	10,6%
Neuinfektion Hepatitis	1	0,8%
Nierenversagen	1	0,8%
Rezidiv Hepatitis	13	10,8%
Rezidiv Tumor	18	15,0%
Rezidiv Alkohol	5	4,2%
Rezidiv PBC	1	0,8%
Andere	7	5,8%
<b>Gesamt</b>	<b>120</b>	<b>100%</b>

**Tabelle 14: Häufigkeit der Todesursachen (Daten bis 09/05)**

### **Zeitpunkt des Todes**

Die höchste Mortalität bestand im ersten Jahr nach Lebertransplantation. Die Frühmortalität (der Anteil der Verstorbenen, die im Zeitraum von drei Monaten nach Tx starben) betrug 8,8% der insgesamt Verstorbenen, bis Ende des sechsten Monats sank die Todesrate auf 8,0%. In der zweiten Hälfte des ersten Jahres lag die Mortalität bei 10,9%. Insgesamt ereigneten sich 27,7% der Todesfälle innerhalb des ersten Jahres nach Tx. Diese Rate halbierte sich nahezu auf 14,6% innerhalb der folgenden drei Jahre und sank danach deutlich ab auf 9,5% bis zum 5. Jahr nach Transplantation und 8,7% bis zum 7. Jahr, um bis zum 10. postoperativen Jahr erneut anzusteigen (14,6%). Bis zum 13. Jahr starben 17,6 % der Patienten (Daten bis 02/06).

Insgesamt zeigte sich im ersten Jahr nach Transplantation und im Zeitraum nach dem 10. Jahr eine deutliche Häufung der Todesfälle.

Todeszeitpunkt	Anzahl	Prozent*	Zunahme
3 Monate nach Tx	12	8,8%	-
6 Monate nach Tx	23	16,8%	8,0%
1 Jahr	38	27,7%	10,9%
3 Jahre	58	42,3%	14,6%
5 Jahre	71	51,8%	9,5%
7 Jahre	83	60,5%	8,7%
10 Jahre	103	75,1%	14,6%
13 Jahre	127	92,7%	17,6%
13-16 Jahre	137	100%	7,3%

\* Prozent bezogen auf die Gesamtzahl der Verstorbenen, Zuwachs bezogen auf die prozentuale Zunahme zum vorherigen Erfassungszeitpunkt (Daten bis 02/06)

### **Tabelle 15: Zeitliche Verteilung der Todesfälle nach Tx**

#### **Geschlechtsspezifische Unterschiede**

Das Verhältnis der Todesfälle von Frauen und Männern beträgt 40 zu 80 bei einer Gesamtzahl von 120 Todesfällen. Geschlechtsspezifische Unterschiede fanden sich vor allem bei den Todesursachen „Infektion“, „Tod aus neurologischer Ursache“ und „Reinfektion mit Hepatitis“.

Der Anteil der Frauen überwog bei den Infektionen (22,5% zu 17,5%), den neurologischen Todesursachen (7,5% zu 0%), dem Rezidiv einer Alkoholkrankheit (5,0% zu 3,8%), und anderen Todesursachen (10% zu 3,8%). Der Männeranteil überwog bei den Tumoren (15% zu 12,5%), Rejektionen (2,5% zu 0%), dem Rezidiv einer Hepatitis (13,8% zu 5,0%) und dem Rezidiv eines Tumors (16,3% zu 12,5%). Im Unterschied zur ersten Kategorie wurden hier speziell Rezidive der Tumore, die für die Transplantation ursächlich waren, erfasst.

Kardiovaskuläre Ereignisse zeigten keine Geschlechtspräferenz, sie traten bei beiden Geschlechtern in 17,5% der Fälle auf. Die übrigen Todesursachen wurden aufgrund der geringen Fallzahlen nicht berücksichtigt.

#### **Indikation**

Die häufigsten Todesursachen waren Infektionen, de-novo-Tumore und kardiovaskuläre Erkrankungen. Andere Todesursachen traten zahlenmäßig wesentlich geringer auf, sodaß sie nicht in den Vergleich zwischen den Indikationsgruppen eingingen. Auf die Rezidive der Grundkrankheit wird im weiteren Verlauf der Arbeit genauer eingegangen.



Infektionen betrafen alle Indikationsgruppen, proportional traten sie häufiger in den Gruppen ALV, metabolische und kryptogene Zirrhose auf, dort waren sie für 62,5%, 66,9% bzw. 42,9% der Todesfälle aus der jeweiligen Gruppe verantwortlich. Bei alkoholtoxischer, cholestatischer und autoimmun ausgelöster Leberschädigung führten sie in 23,8%, 28,3% und 16,7% zum Tod. 10,8% der Patienten mit viralen Hepatitiden starben an Infektionen. Tumorpatienten waren mit 3,7% am wenigsten betroffen.

Vaskuläre Ereignisse als Todesursache fanden sich am häufigsten bei metabolischer Lebererkrankung (33,3%), je 28,6 % der Patienten mit alkoholtoxischer bzw. kryptogener und 27,0% mit viraler Leberzirrhose verstarben daran.

De-novo-Tumore führten vor allem bei Patienten mit Leberzirrhose aus cholestatischer (27,3%) Ursache zum Tod. Patienten mit viraler (16,2%), alkoholtoxischer (14,3%), oder kryptogener (14,3%) Genese und Tumoren als Indikation zur OLT (14,8%, n=4) waren in geringerem Maße betroffen.

## **4.2. Einfluß prä- und perioperativer Faktoren auf das Patientenüberleben**

### **4.2.1. Präoperative Faktoren**

#### **4.2.1.1. Child-Stadium**

Zum Zeitpunkt der Transplantation wurden 12,7% (n=49) der Patienten (s. 3.2.2.) in das Child Stadium A eingestuft, 46% (n=177) in das Stadium B und 40,5% (n=156) in das Stadium C. Bei drei Patienten (0,8%) wurde das Stadium nicht klassifiziert. Es konnte univariat kein signifikanter Zusammenhang mit dem Langzeitüberleben der Patienten korreliert werden (p=0,093).

#### **4.2.1.2. Einfluss vorbestehender Krankheiten**

##### **Diabetes mellitus**

Bei 372 der Patienten konnte der präoperative Glukosewert ermittelt werden. In 36 Fällen wurde ein erhöhter Glukosewert (>126 mg/dl) festgestellt. Diese Gruppe bildet 9,3% der untersuchten Patienten (7 Frauen; 29 Männer). Dementsprechend litten 4,3% der Frauen und 13,9% der Männer präoperativ unter Diabetes.

Vor Transplantation wurde bei 383 Patienten die Diabetesmedikation erfasst. Insgesamt 37 Patienten (9,6%) erhielten eine Therapie, 15 (3,9%) wurden diätetisch behandelt, 14 (3,3%) mit Insulin, in sieben Fällen (1,7%) wurden orale Antidiabetika eingesetzt und ein Patient (0,3%) erhielt eine Kombination aus Insulin und oralen Antidiabetika.

Von den Patienten mit vorbestehendem Diabetes sind 44,4% (n=16) verstorben, die Überlebensrate liegt mit 55,6% deutlich niedriger als im Gesamtkollektiv.

Ein präoperativ bestehender Diabetes mellitus zeigte in der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse eine statistische Signifikanz für das Langzeitüberleben ( $p=0,036$ ).

### **Niereninsuffizienz**

48 Patienten hatten vor der Transplantation unter eine kompensierte Niereninsuffizienz (Kreatininwerte  $>1,5\text{mg/dl}$ ), ein Anteil von 12,4%. Davon waren 37,5% weiblichen Geschlechts. Für das Langzeitüberleben zeigte sich keine Beeinträchtigung durch präoperativ erhöhte Kreatininwerte, das Überleben lag mit 89,2% über dem der Gesamtpopulation. Die präoperative Niereninsuffizienz war statistisch univariat mit dem Überleben korreliert ( $p=0,001$ ), was sich jedoch in der multivariaten Analyse nicht bestätigen ließ.

#### **4.2.1.3. Einfluss des Spenders**

##### **Alter**

Das Alter der Organspender lag im Mittel deutlich unterhalb dessen der Empfänger. Die Altersspanne reichte von 8 bis 67 Jahren, der Mittelwert betrug 32 Jahre (Standardabweichung  $\pm 12,8$ ). Um das Spenderalter als Faktor für das Überleben besser beurteilen zu können, wurde das Kollektiv analog zum Alter der Patienten in Gruppen eingeteilt: Spenderalter  $<30$  Jahre, von 30 bis 50 Jahre und  $>50$  Jahre. In Gruppe 1 (Spenderalter  $<30$  Jahre) befinden sich 39 Patienten, die ein Gesamtüberleben von 64,1% zeigten. Gruppe 2 (Spenderalter 30 bis 50 Jahre) mit 158 Patienten wies ein Überleben von 61,3% auf. Gruppe 3 (Spenderalter  $> 50$  Jahre) mit 188 Patienten zeigte ein Überleben von 76,1%. Entgegen den Erwartungen zeigte ein hohes Spenderalter keine negativen Auswirkungen auf das Langzeitüberleben.

Das Spenderalter war statistisch univariat signifikant mit dem Überleben korreliert ( $p=0,0052$ ).

## Geschlecht

Von 419 gespendeten Organen waren 31% (n=130) weiblichen und 69% (n=289) männlichen Ursprungs. Es zeigte sich ein deutlich besseres Langzeitüberleben bei Empfängern weiblicher Grafts - bei Übereinstimmung mit dem eigenen Geschlecht lag das Überleben bei Frauen bei 72,3%, bei Männern bei 65,3%. Wurde ein weibliches Spenderorgan einem männlichen Empfänger implantiert, lag das Überleben bei 78%, gegenüber 58% bei männlichem Spender und weiblichem Empfänger. Das Verhältnis von Spender- und Empfängergeschlecht ist ein statistisch signifikanter Faktor für das Langzeitüberleben ( $p=0,03$ ).

Verhältnis Spender- und Empfängergeschlecht	Anzahl	Überleben
Beides männlich	182 (43,4%)	65,3%
Beides weiblich	73 (17,4%)	72,3%
Mismatch: Spender männl./ Empfänger weibl.	57 (13,6%)	58%
Mismatch: Spender weibl./ Empfänger männl.	107 (25,5%)	78%

**Tabelle 16 : Verhältnis Spender- und Empfängergeschlecht**

### 4.2.2. Operative Faktoren

#### Kalte Ischämiezeit

Die kalte Ischämiezeit ist bei allen 419 Transplantationen erfasst worden, sie betrug im Mittel 10,7 Stunden, Minimal 3,2; Maximal 26,8 Stunden. Die Standardabweichung betrug  $\pm 4,1$  Stunden. Die kalte Ischämiezeit war nicht signifikant für das Patientenüberleben ( $p=0,36$ ).

#### OP-Dauer

Die Dauer der Transplantation wurde bei 386 Operationen erfasst. Sie betrug im Mittel 6,4 Stunden, die kürzeste Dauer betrug 3 Stunden, die längste Operation 13,7 Stunden. Die Standardabweichung ergab  $\pm 1,6$  Stunden.

Um die Operationszeit als Faktor für das Überleben besser beurteilen zu können, wurde sie in Dauer  $\leq 6h$  und  $>6h$  eingeteilt. Diese betrug in 43,8% der Fälle (n=169) unter 6 Stunden, bei 56,2% (n=217) über 6 Stunden.

Die Geschlechterverteilung entspricht in etwa der Gesamtverteilung, es war keine erhöhte OP-Dauer für ein Geschlecht zu ermitteln. Betrachtet man die Indikationsgruppen bezüglich der OP-Dauer, ergibt sich folgende Verteilung: In den Gruppen metabolisch (72,7%) und autoimmun (60,0%) bedingte Zirrhose, ALV (57,1%) und Retransplantationen (53,1%) lag die Dauer in der Mehrzahl unter 6 Stunden.

Die viralen Zirrhosen (68,8%), tumorbedingten Transplantationen (61,2%), cholestatischen Erkrankungen (56,5%) und kryptogenen Zirrhosen (53,3%) zeigten eine Operationsdauer über 6 Stunden. Die vaskulären Erkrankungen sind zu je 50% verteilt.

Insgesamt lässt sich analysieren, dass Patienten mit kürzerer Operationsdauer ein höheres Gesamtüberleben zeigten, von den Patienten mit einer OP-Dauer  $\leq 6$  Stunden überlebten 66,5%, bei einer Dauer  $>6$  Stunden waren es nur 60,8%. Diese Ergebnisse sind nach Kaplan-Meier jedoch nicht statistisch signifikant ( $p=0,12$ ).

### **Intraoperativer Verbrauch von Fresh Frozen Plasma und Erythrozytenkonzentraten**

Es wurden intraoperativ bei 377 Transplantationen zwischen 0 und 55 FFP, im Mittel 9,5 FFP verwendet. Die Standardabweichung liegt bei  $\pm 6,3$  Konserven. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden Gruppen gebildet von  $\leq 10$  FFP und  $>10$  FFP, mit den Erythrozytenkonzentraten wurde analog verfahren. In 278 Fällen wurden bis zu 10 Plasmakonzentrate gegeben, in 99 Fällen mehr als 10. Bei 377 Patienten wurden im Mittel 7,9 (0 bis 45) Erythrozytenkonzentrate verwendet. Die Standardabweichung beträgt  $\pm 5,7$  EK. Bis zu 10 EK erhielten 317 Patienten, 60 Patienten mehr als 10. Das Patientenüberleben zeigt, dass die Verwendung von  $>10$  EK oder FFP während der Transplantation mit einer erhöhten Sterblichkeit einhergeht. Von den Patienten, die bis zu 10 Konzentrate erhielten, überlebten 70,7% (EK) bzw. 71,2% (FFP). Bei Gabe von mehr als 10 Konzentraten sank die Überlebensrate auf 56,7% bzw. 62,6%. Die intraoperative Verwendung von Erythrozytenkonzentraten zeigte einen statistischen Zusammenhang mit dem Langzeitüberleben (Signifikanzen nach Kaplan-Meier  $p=0,028$ ), die Gabe von FFP allerdings nicht ( $p=0,082$ ).

### **Technik der Gallengangs Anastomosierung**

Bei den 419 untersuchten Transplantationen wurden zwei verschiedene Techniken zur Anastomosierung der Gallengänge angewandt. In 89,3% ( $n=374$ ) der Fälle wurde die Seit-zu-Seit-Technik nach Neuhaus präferiert, in 10,7% ( $n=45$ ) die Choledochojejunostomie.

Hinsichtlich des Langzeitüberlebens ergab sich ein Vorteil für die Patienten mit Seit-zu-Seit-Anastomosierung, die Überlebensrate lag mit 64,9% etwas über dem Gesamtüberleben, während Patienten mit einer Choledochojejunostomie ein Überleben von 59,0% aufwiesen.

Die Werte waren jedoch statistisch nicht signifikant ( $p>0,3$ ).

### Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Die Dauer des Aufenthaltes im Krankenhaus wurde bei 417 Operationen erfasst, sie betrug 1 bis 198 Tage, Mittelwert 41,3 Tage (Standardabweichung  $\pm 23,1$  Tage). In Gruppen zusammengefasst ergab sich, daß 86,9% (n=364) der Patienten maximal 60 Tage nach Transplantation stationär blieben, 12,6% (n=53) länger als 60 Tage. Es bestand keine statistische Korrelation mit dem Gesamtüberleben ( $p=0,76$ ).

Die Aufenthaltsdauer in der Intensivstation wurde nur bei 41 Patienten erfasst, sie betrug 1-97 Tage. Eine Aufenthaltsdauer bis einschließlich 10 Tage hatten 6 Patienten (1,4% der Gesamttransplantierten), länger als 10 Tage blieben 35 Patienten (8,4%). Die Länge der Intensivbehandlung war aufgrund der geringen Patientenzahl nicht repräsentativ und ebenfalls nicht signifikant ( $p=0,07$ ).

### 4.2.3. Postoperative Faktoren

#### Galleproduktion

Die intraoperative Galleproduktion wurde bei 377 Operationen erfasst. Hierbei kam es in 72,4% (n=273) der Fälle zur Bildung von Galleflüssigkeit, in 27,6% (n=104) wurde keine Galle gebildet. Die intraoperative Gallebildung war nicht statistisch signifikant für das Langzeitüberleben, aber mit dem Organversagen assoziiert ( $p=0,06$ ). Die Menge der produzierten Galle bis 24 Stunden nach Transplantation reichte von 0 bis 1600 ml, der Mittelwert betrug 257 ml (Standardabweichung  $\pm 218$  ml).

Galleproduktion	Minimum	Maximum	Mittelwert
Am Operationstag	1 ml	700 ml	170 ml
1. POD	1 ml	750 ml	207 ml
2. POD	1 ml	775 ml	246 ml
3. POD	1 ml	800ml	272 ml

**Tabelle 17 : Galleproduktion nach Transplantation**

Die Menge der Gallebildung am Operationstag sowie die Galleproduktion am 2. und 3. POD waren nach Kaplan-Meier hochsignifikante Faktoren für das Langzeitüberleben ( $p<0,004$ ). Die Gallebildung am 1. Tag nach Transplantation war nicht signifikant ( $p=0,08$ ).

**Gabe von FFP und Erythrozytenkonzentraten postoperativ:**

Postoperativ wurde 371 Patienten in den ersten 24 Stunden im Mittel 4,5mal (0-21mal) Fresh-Frozen-Plasma gegeben (Standardabweichung  $\pm 3,2$  FFP). In 269 Fällen wurden nach der Transplantation im Mittel 2,8 (0-21) EK eingesetzt (Standardabweichung  $\pm 3,1$  EK).

Die postoperative Gabe von FFP und EK war in geringerem Maße mit dem Patientenüberleben assoziiert als die intraoperative Gabe. Von den Patienten, die bis zu 10 Konzentrate erhielten, überlebten 69,7% (FFP) bzw. 68,6% (EK), annähernd entsprechend der Gesamtüberlebensrate des Kollektivs. Bei Erhalt von mehr als 10 Konzentraten lag das Überleben bei 68,0% (FFP) bzw. bei 72,7% (EK). Die Fallzahl der EK-Empfänger war mit 11 Patienten relativ klein, das Ergebnis war nicht statistisch signifikant ( $p > 0,7$ ).

**4.2.4. Medikation**

Vom untersuchten Patientenkollektiv erhielten 71,9% (n=277) nach Ersttransplantation Cyclosporin A und 27,8% (n=107) Tacrolimus als primäre Basisimmunsuppression.

Das Überleben der Patienten zeigt hinsichtlich der Immunsuppression deutliche Unterschiede. Die höchste Überlebensrate zeigen mit 79,8% Patienten, die mit Tacrolimus als Basisimmunsuppression behandelt wurden. Bei Behandlung mit Cyclosporin liegt das Überleben bei 77,4% ähnlich der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten, die im Laufe der Nachsorge von CyA auf Tacrolimus umgestellt wurden.

Deutlich schlechter sieht es bei den übrigen Gruppen aus: Die Umstellung von Tacrolimus auf CyA führte zu Überlebensraten von 50%, der Wechsel von CyA zu Tacrolimus bzw. vice versa von 0%. Patienten mit fehlenden Informationen zu Umstellungen überlebten in 4,9% der Fälle. Nach der Kaplan-Meier Überlebensanalyse ist die Basisimmunsuppression hochsignifikant mit dem Langzeitüberleben assoziiert ( $p < 0,001$ ).

<b>Basisimmunsuppression</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>	<b>Überleben</b>
Cyclosporin	137	35,6%	77,4%
Tacrolimus	84	21,8%	79,8%
Wechsel von Cyclosporin zu Tacrolimus	100	26,0%	77,0%
Wechsel von Tacrolimus zu Cyclosporin	10	2,6%	50,0%
Basisimmunsuppression abgesetzt	11	2,9%	72,7%
Andere	2	0,5%	0%
Fehlende Daten zur Umstellung	41	10,6%	4,9%
<b>Gesamt</b>	<b>385</b>	<b>100,0%</b>	<b>68,8%</b>

**Tabelle 18: Basisimmunsuppression und Überleben**

Zusätzlich wurden weitere Immunsuppressiva verwandt:

Alle Patienten erhielten Kortikosteroide nach der Transplantation. Nach 48,9% (n=205) der Operationen wurde zusätzlich ATG/ALG eingesetzt, Azathioprin in 78,3% (n=328), OKT 3 in 6,9% (n=29) und BT in 22,7% (n=95) der Fälle. Sirolimus und Basiliximab wurden bei einem Patienten angewandt.

Es wurde kein statistischer Zusammenhang zwischen der Verwendung von BT, ATG/ALG, Azathioprin, OKT 3 und dem Langzeitüberleben gefunden (p= 0,41; 0,32; 0,44; 0,13).

### **4.3. Einfluss Transplantations-assoziiertes Komplikationen auf das Überleben**

#### **4.3.1. Operative Folgeeingriffe**

##### **Stenosen und Thrombosen**

Bei 419 Operationen kam es postoperativ in 0,1% (n=3) zu Stenosen und 4,1% (n=20) zu Thrombosen. Es traten eine A. hepatica-Stenose und zwei Pfortaderstenosen auf.

Nach insgesamt 20 Operationen traten Thrombosen auf; in 50% arterielle Thrombosen (n=10), 35% Pfortaderthrombosen (n=7), in 10% der V. cava (n=2) und in einem Fall (5%) kam es zu einer venösen Thrombose. Die Geschlechtsverteilung zeigte sich ähnlich der Gesamtverteilung. Die Altersverteilung zeigte, dass 15% (n=3) der Ereignisse im Alter <30 Jahren auftraten, 55% (n=11) zwischen 30 und 50 Jahren und 20% (n=4) im Alter >50 Jahren. 2 der 20 Thrombosen traten bei Retransplantationen auf. Von den Patienten mit Pfortader- und arteriellen Thrombosen überlebten 33% sowie 50% der Betroffenen mit V. cava-

Thrombose. Die Tatsache, dass ein Patient eine Thrombose oder Stenose erlitt, hatte einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben ( $p=0,02$ ).

### **Andere operative Folgeeingriffe**

Nach 9,1% ( $n=41$ ) der OLT mussten operative Folgeeingriffe vorgenommen werden, den größten Anteil davon bildete die Versorgung von Narbenhernien und Relaparotomien aufgrund von Blutungs- sowie anderen Komplikationen.

<b>Art des Eingriffs</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
Revisionslaparotomie wegen Blutungskomplikationen	5	1,1%
Revisionslaparotomie bei anderen Komplikationen	5	1,1%
Hämatomausräumung	2	0,4%
Versorgung von Narbenhernien	7	1,6%
Thrombektomie	2	0,4%
Abszeßspaltung	2	0,4%
Andere	18	4,2%
<b>Gesamt</b>	<b>41</b>	<b>9,1%</b>

**Tabelle 19: Operative Folgeeingriffe nach OLT**

Die Tatsache, dass ein Patient operative Folgeeingriffe benötigte, wirkte sich nicht negativ auf das Gesamtüberleben aus ( $p=0,39$ ).

Die Diagnosegruppe erwies sich jedoch als hoch signifikant für das Auftreten von Folgeeingriffen ( $p<0,001$ ), während Alter, Operationsdauer und Geschlecht keinen signifikanten Einfluss zeigten.

### **4.3.2. Primäre Transplantatdysfunktion**

Die Beurteilung der Transplantatfunktion erfolgte nach Galleproduktion, Gerinnungsstatus und Transaminasenanstieg. Sie wurde wie schon erwähnt in eine gute Funktion, eingeschränkte Funktion, schwere Dysfunktion oder Transplantatversagen differenziert (s. Kapitel 3.7.2, S.22).

Die Produktion von Galleflüssigkeit in den ersten drei Tagen nach Transplantation gibt Aufschluss über die primäre Transplantatfunktion. Die Werte wurden von 191 Patienten am



OP-Tag erfasst, der Mittelwert betrug 170 ml (1 bis 700 ml, Standardabweichung  $\pm 127$  ml), siehe auch Tabelle 18. Bei 14,7% (n=28) lag die Produktion  $\leq 40$  ml, also im Bereich der schweren Dysfunktion. Am 1. POD wurden von 314 Patienten Werte erhoben, deren Mittelwert bei 210 ml lag (1 bis 999 ml, Standardabweichung 152 ml), 11,5% (n=36) bildeten weniger als 40 ml. Am 2. POD betrug die Galleproduktion der 345 erfassten Patienten im Mittel 246 ml (1 bis 775 ml, Standardabweichung  $\pm 157$  ml), wovon 7% (n=24)  $\leq 40$  ml Galleflüssigkeit produzierten. Nach drei Tagen lagen die Werte durchschnittlich bei 272 ml (1 bis 800 ml, Standardabweichung  $\pm 152$ ). Von 350 Patienten mit vorliegenden Daten zeigten 4,3% (n=15) eine verminderte Gallebildung. Im Zeitraum von 24 Stunden nach OLT zeigten insgesamt 15,8% der Transplantierten eine verminderte Galleproduktion. Betrachtet man die Galleproduktion über die ersten drei Tage als Indikator der Transplantatfunktion, lässt sich am Operationstag bei 14,7% eine eingeschränkte primäre Funktion beobachten, im Verlauf sinkt dieser Anteil auf 11,5% nach einem Tag, 7% nach zwei Tagen und 4,3% nach drei Tagen, die Transplantatfunktion erholt sich also im Rahmen der ersten drei Tage bei einem Großteil der Patienten.

Die Geschlechtsverteilung der Patienten mit eingeschränkter Primärfunktion zeigt anfänglich einen erhöhten Männeranteil (Operationstag 64,3% Männer, 1. POD 52,8%), in der Folge sind die Frauen stärker betroffen (2. POD 70,8% Frauen, 3. POD 66,7%). Das Langzeitüberleben der Patienten mit erniedrigter Galleproduktion nach Transplantation zeigte sich gegenüber dem Gesamtkollektiv nicht signifikant vermindert ( $p > 0,05$ ).

Die AST-Werte als Indikator der Leberschädigung wurden von 345 Patienten am ersten postoperativen Tag erhoben. Der Median lag bei 182 U/l (min. 8 bis max. 7100 U/l), 8,4% (n=26) zeigten eine Transaminasenerhöhung von  $> 1000$  U/l, davon 7,0% (n=24) bis 2500 U/l, und 1,4% (n=5) von mehr als 2500 U/l. Das Überleben der Patienten mit erhöhten Transaminasen war entgegen den Erwartungen gering besser, die Werte waren jedoch nicht statistisch signifikant ( $p = 0,44$ ).

Zur Einschätzung der Leberfunktion wurde auch die Gerinnungsfunktion herangezogen, insbesondere die Bildung der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren. Die Thromboplastinzeit (TPZ) wurde bei 364 Patienten am 1. POD und bei 370 Patienten am 3. POD gemessen. Der Median lag am ersten Tag bei 55,5% (min. 13%, max. 128%) und am dritten Tag bei 67% (min. 9%, max. 110%). 83,8% (n=305) der Patienten zeigten am 1. POD einen Quickwert von unter 70%, am 3. POD waren es noch 56,2% (n=208). Eine Verbesserung der Gerinnungsfunktion zeigte sich also bei 65,8% (n=264) der Transplantierten. Die Werte waren für das Langzeitüberleben nicht signifikant.

Gerinnungsparameter	<70%	≥70%
Quickwert am 1. POD	305 (83,8%)	59 (16,2%)
Quickwert am 3. POD	208 (56,2%)	162 (43,8%)

**Tabelle 20: Gerinnungsparameter nach Tx**

### 4.3.3. Abstoßungsreaktionen

Es traten nach 419 OLT insgesamt bis September 2005 in 239 Fällen (57,0%) Abstoßungen auf, davon in 52,7% (n=221) bei den ersttransplantierten Patienten. In 148 Fällen trat nur eine Abstoßung auf, 47 Mal kam es zu zwei und 19 Mal zu einer dritten Rejektion. In 5 Fällen kam es zu 4 und in je einem Fall zu 5 bzw. 6 Abstoßungen. In 15 Fällen (3,6%) traten chronische Abstoßungen auf. Rejektionen waren für das Langzeitüberleben kein statistisch signifikanter Faktor (p=0,63).

Anzahl der Abstoßungen	Auftreten	Überleben
1	38,4% (n=148)	68,9%
2	12,2% (n=47)	55,3%
3	4,9% (n=19)	84,2%
>3	1,8% (n=7)	85,7%
<b>Gesamt</b>	<b>57,4% (n=221)</b>	<b>67,9%</b>

**Tabelle 21: Zahl der Rejektionen in Bezug zum Überleben nach Erst-Tx**

Das Überleben der Patienten mit Rejektionen zeigte sich mit 67,9% geringfügig vermindert gegenüber dem Gesamtkollektiv (68,8%). Die Patienten mit chronischen Abstoßungen wiesen eine Überlebensrate von 75% auf, welche ebenfalls nicht statistisch signifikant war (p=0,4).

Die Geschlechterverteilung zeigte, daß Frauen häufiger betroffen waren: 60,6% der Frauen zeigten mindestens eine Abstoßung gegenüber 54,4% der Männer. Von den Patienten mit chronischen Abstoßungen waren ebenfalls 60% weiblich.

Die Indikationsgruppen bildeten folgenden Anteil an den Abstoßungen: virale Hepatitiden 25,8% (n=57), cholestatische Zirrhose 18,1% (n=40), alkoholtoxische Zirrhose 16,3% (n=36), Tumor 10,4% (n=23), ALV 10,4% (n=23), kryptogen 9,5% (n=21), autoimmun bedingte Zirrhose 4,5% (n=10), metabolische 3,2% (n=7) und vaskuläre Indikation 1,8% (n=4).

Wie in Tabelle 23 ersichtlich, zeigt sich bezogen auf die Anzahl der Patienten pro Indikationsgruppe folgendes Ergebnis: Patienten aus den Indikationsgruppen vaskuläre Erkrankungen (100%), ALV (69,6%), kryptogene (67,7%) und autoimmun bedingte Erkrankungen (66,7%) zeigen die höchste Anzahl an Abstoßungen. Für äthyltoxische Zirrhosen liegt die Häufigkeit einer Rejektion ungefähr im Durchschnitt des Gesamtkollektivs, während Patienten mit viralen und metabolischen Erkrankungen, Retransplantierte und Tumorpatienten seltener als der Durchschnitt Abstoßungen entwickelten. Zwei Rejektionen traten überdurchschnittlich häufig in den Indikationsgruppen ALV (30,3%), Tumor (16,3%) und vaskuläre Erkrankungen (25%) auf. Drei Abstoßungen kamen bevorzugt in den Gruppen autoimmune (20%), cholestatische (10,6%) und kryptogene Leberzirrhose (6,4%) vor, mehr als drei Rejektionen wurden am häufigsten bei Patienten mit ALV, cholestatischer und viraler Zirrhose beobachtet.

Indikationsgruppe	1 Rejektion	2 Rej.	3 Rej.	> 3 Rej.	Anzahl insg.
Viral	40 (36,0%)	11 (10,0%)	4 (3,6%)	2 (1,8%)	57 (51,3%)
Alkoholisch	28 (45,1%)	6 (9,6%)	2 (3,2%)	0	36 (58,1%)
Tumor	15 (30,6%)	8 (16,3%)	0	0	23 (46,9%)
Cholestatisch	24 (36,3%)	7 (10,6%)	7 (10,6%)	2 (3,0%)	40 (60,6%)
Kryptogen	16 (51,6%)	2 (6,4%)	2 (6,4%)	1 (3,2%)	21 (67,7%)
ALV	10 (30,3%)	10 (30,3%)	1 (3,0%)	2 (6,0%)	23 (69,6%)
Autoimmun	6 (40,0%)	1 (6,6%)	3 (20,0%)	0	10 (66,7%)
Metabolisch	6 (42,8%)	1 (7,1%)	0	0	7 (50,0%)
Vaskulär	3 (75,0%)	1 (25,0%)	0	0	4 (100,0%)
<b>Gesamt</b>	<b>148 (38,4%)</b>	<b>47 (12,2%)</b>	<b>19 (4,9)</b>	<b>7 (1,8%)</b>	<b>221 (57,4%)</b>

**Tabelle 22: Abstoßungen nach Indikationsgruppen**

Bei retransplantierten Patienten wurden in 18 Fällen Abstoßungen diagnostiziert, wobei es sich bei 38,2% (n=13) um einmalige Rejektionen handelt, in 11,8% (n=4) kam es zu einer weiteren Rejektion und in 2,9% (n=1) zu vier Abstoßungen. Zu 66,7% (n=12) lagen Rejektionen I. Grades, 15% (n=9) II. und 11% (n=2) III. Grades vor. Die Abstoßungsrate unter den Retransplantierten lag bei 52,9%. In 14 Fällen (40%) war eine Rejektion die Ursache für eine Retransplantation.

### Grad der Abstoßung

Wie bereits in 3.7.3 beschrieben, wurde die Schwere der akuten Rejektion nach dem histologischen Befund in drei Grade eingeteilt.

Eine Abstoßung ersten Grades wurde in 128 Fällen festgestellt, 26% des Kollektivs erlebten mindestens eine Abstoßung, 3,6% eine zweite und 1% drei Rejektionen. 39,1% der Patienten mit erstgradiger Rejektion verstarben, 93% davon schon nach der ersten Episode.

Es traten insgesamt 115 Rejektionen zweiten Grades nach Lebertransplantation auf. 22% (n=92) der Operierten erlitten eine, 4,1% (n=17) zwei, 1,2% (n=5) drei und 0,2% (n=1) vier Abstoßungen. 31,1% der Patienten verstarben.

Eine drittgradige Abstoßung trat nach 3,8% (n=16) der Transplantationen auf. 71,4% dieser Patienten verstarben. Insgesamt wurde der Schweregrad erfasst bei 174 Patienten mit 259 Abstoßungen. Das Überleben dieser Patienten lag mit 62,1% etwas unterhalb des Gesamtüberlebens von 64,3%. Vor allem wenn eine Abstoßung dritten Grades vorlag oder es bei zweitgradiger Rejektion zu mehreren Episoden kam, reduzierte sich das Überleben drastisch. So überlebten 69,0% die erste Abstoßung, während nur 58,8% die zweite überstanden.

Abstoßungen	Anzahl	Überleben
Grad I	128	60,9%
Grad II	115	68,9%
Grad III	16	28,6%
<b>Gesamt</b>	<b>259</b>	<b>62,1%</b>

**Tabelle 23: Grad der Abstoßungen nach Ersttransplantation**

Das Auftreten von Rejektionen III. Grades zeigte nach der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse eine hohe statistische Signifikanz ( $p=0,009$ ) als Faktor für das Langzeitüberleben, während das Auftreten von Abstoßungen I. und II. Grades nicht signifikant war ( $p=0,43$  bzw.  $p=0,27$ ). Die Zahl der Abstoßungen war ebenfalls nicht signifikant.

### Abstoßungen in Korrelation zur Immunsuppression

Von den Patienten mit Abstoßungen erhielten 71,9% Cyclosporin A und 28,9% Tacrolimus als primäre Basisimmunsuppression. Die Abstoßungsrate betrug bei beiden Gruppen ca. 61%.

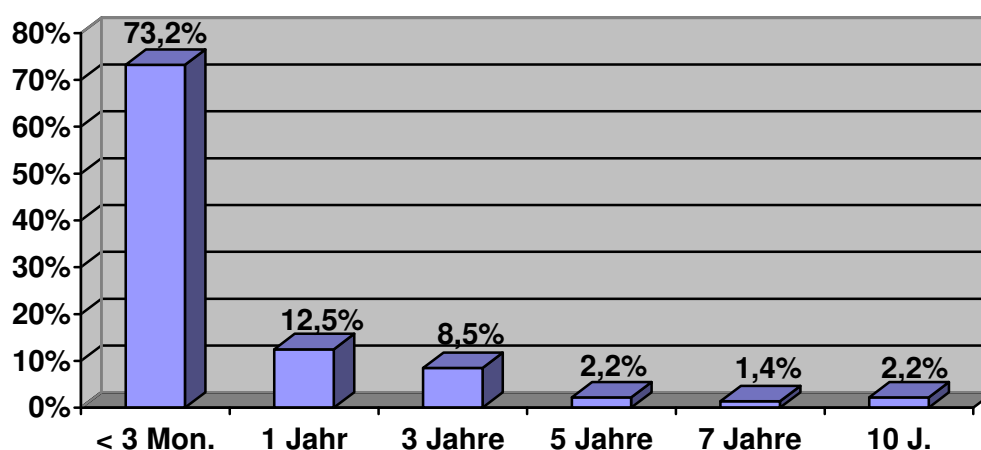
Abstoßungen	Anzahl	CyA	Prograf
1. Grades	128	92 (33,2%)	24 (22,4%)
2. Grades	115	72 (26,0%)	34 (31,8%)
3. Grades	16	6 (2,2%)	8 (7,5%)
<b>Gesamt</b>	<b>259</b>	<b>170 (61,3%)</b>	<b>66 (61,6%)</b>

**Tabelle 24 : Abstoßungen in Bezug zur Basisimmunsuppression**

Die Aussage, ob eine Rejektion mit OKT 3 behandelt wurde oder nicht, war für das Langzeitüberleben statistisch nicht signifikant. Statistisch signifikante Risikofaktoren für das Auftreten von Abstoßungen waren Dialyseabhängigkeit ( $p=0,006$ ) sowie die Anzahl der Infekte ( $p<0,001$ ).

### Zeitpunkt der Abstoßungen

Bei 366 Abstoßungen wurde der Zeitpunkt des Auftretens erfaßt, davon wurden 73,2% ( $n=268$ ) innerhalb der ersten drei Monate nach OLT diagnostiziert. Im gesamten ersten Jahr kam es zu 85,8% ( $n=314$ ) der Rejektionen, was einer Zunahme von 12,5% in den verbleibenden neun Monaten entspricht. Danach fiel die Rejektionsrate ab, bis zum dritten Jahr lag sie noch bei 8,5% ( $n=345$ ), um dann auf 2,2% ( $n=353$ ) und 1,4% ( $n=358$ ) abzufallen. Ein leichter Anstieg konnte für den Zeitraum sieben bis zehn Jahre nach Transplantation gezeigt werden, hier betrug die Abstoßungsrate 2,2% ( $n=366$ ).



**Diagramm: zeitliches Auftreten von Abstoßungen (Zunahme in %)**

#### 4.3.4. Infektionen

##### Erreger

Es sind 578 Infektionen mit Angabe eines Erregers erfasst worden.

Zwei Drittel (66,7%) davon (n=386) wurden von Bakterien verursacht, wobei Streptococcus faecalis (n=116), koagulasenegative Staphylokokken (n=80) sowie Pseudomonas aeruginosa (n=72) den größten Anteil hatten.

16,2% (n=94) der Infektionen wurden durch Pilze hervorgerufen, davon 61 durch Candida albicans, 17 durch Aspergillus fumigatus und 8 durch Pneumocystis carinii.

Viren lösten insgesamt 12,9% (n=75) der Infektionen aus, den überwiegenden Anteil durch das Cytomegalie-Virus (n=72).

Erreger		Häufigkeit	Prozent
<b>Bakterien</b>	<b>insgesamt</b>	<b>386</b>	<b>66,7%</b>
	Streptococcus faecalis	116	20,1%
	Koagulaseneg. Staphylokokken	80	13,8%
	Pseudomonas aeruginosa	72	12,5%
	Koagulasepos. Staphylokokken	21	3,6%
	Legionella pneumoniae	19	3,3%
	Streptokokken ausser S.faecalis	13	2,2%
	E. coli	12	2,1%
	Andere	53	9,2%
<b>Pilze</b>	<b>insgesamt</b>	<b>94</b>	<b>16,2%</b>
	Candida albicans	61	10,6%
	Aspergillus fumigatus	17	2,9%
	Andere	16	2,8%
<b>Viren</b>	<b>insgesamt</b>	<b>75</b>	<b>12,9%</b>
	CMV	72	12,5%
	Andere	3	0,5%
<b>Protozoen</b>	<b>insgesamt</b>	<b>2</b>	<b>0,3%</b>
	Trichomonas	1	0,2%
	Giardia Lamblia	1	0,2%
<b>Infektionen</b>	<b>Gesamt</b>	<b>578</b>	<b>100%</b>

**Tabelle 25: Erregerverteilung der Infektionen**

### **Anzahl und Schweregrade**

72,2% des Gesamtkollektivs entwickelten nach der Transplantation eine oder mehrere Infektionen. Insgesamt 27,8% (n=107) bekam keine Infektion, in 28,1% (n=108) trat eine Infektion auf, 19,0% (n=73) zeigten zwei, 11,4% (n=44) drei, 6,2% (n=24) vier und 2,9% (n=11) fünf Infektionen. In 1,8% (n=7) wurden sechs Infektionen diagnostiziert, je 2 Patienten (0,5%) bekamen sieben bzw. acht und 3 Patienten (0,8%) neun Infektionen. In 1% (n=4) traten zehn Infektionen auf. Die Anzahl der Infektionen als Faktor für das Überleben zeigte eine statistische Signifikanz ( $p=0,005$ ).

Die Ausprägung der Infektionen wurde als asymptomatisch, mild, ausgeprägt, lebensbedrohlich und keine Angaben beschrieben.

In 67 Fällen traten asymptomatische Infektionen auf, davon in 54 Fällen einfach, in 11 Fällen zweifach und in zwei Fällen dreifach. Die Überlebensrate der Patienten mit asymptomatischen Infektionen betrug 79,1%. Milde Infektionen wurden in 170 Fällen festgestellt, davon 104 mal einmalig, 46 mal zweimalig, 15 mal dreimalig, vier mal viermalig und in einem Fall sechsfach. Die Überlebensrate betrug 68,8%. Asymptomatische und milde Infektionen waren keine signifikanten Faktoren für das Langzeitüberleben ( $p>0,05$ ).

In 127 Fällen entwickelten sich ausgeprägte Infektionen, in 94 Fällen einmalig, in 23 Fällen zweimalig, in 6 Fällen dreimalig und in vier Fällen viermalig. Das Überleben zeigte sich mit 62,2% vermindert. Lebensbedrohende Infektionen traten insgesamt 28 Mal auf, bei 19 Patienten einmal, acht Patienten zweimal und in einem Fall dreimal. Die Überlebensrate lag bei 21,4%. Ausgeprägte und lebensbedrohliche Infektionen konnten statistisch signifikant ( $p=0,009$  bzw.  $p=0,041$ ) als negative Faktoren für das Langzeitüberleben identifiziert werden.

Die Geschlechtsverteilung verhielt sich ähnlich der Verteilung im Gesamtkollektiv.

Die verschiedenen Indikationsgruppen zeigten hinsichtlich der Infektionshäufigkeit deutliche Unterschiede. Insgesamt zeigte sich eine Infektionshäufigkeit von 72,6%. Die Indikationsgruppen autoimmun (86,7%) und cholestatisch (78,8%) bedingte Leberzirrhose sowie akutes Leberversagen (78,8%) zeigten die höchste Inzidenz.

Asymptomatische Infektionen traten bei den kryptogenen Zirrhosen mit 29,0% an meisten auf. Milde und ausgeprägte Infektionen traten am häufigsten bei metabolischen und cholestatischen Erkrankungen auf sowie nach Retransplantation. Unter lebensbedrohlichen Infektionen litten überdurchschnittlich häufig Patienten mit akutem Leberversagen und retransplantierte Patienten.

Indikationsgruppe	Infektionen ges.	Asympt.	Mild	Ausgeprägt	Lebensbedrohlich
Viral	70,3%	20,1%	41,4%	27,0%	8,1%
Alkoholisch	67,7%	6,4%	45,1%	25,8%	4,8%
Tumor	63,3%	14,2%	42,8%	36,7%	-
Cholestatisch	78,8%	18,1%	48,8%	42,4%	10,6%
Kryptogen	74,2%	29,0%	35,4%	29,0%	6,4%
ALV	78,8%	15,1%	45,4%	39,3%	15,1%
Autoimmun	86,7%	20,0%	46,6%	40,0%	6,6%
Metabolisch	78,6%	21,4%	64,2%	42,8%	7,1%
Vaskulär	50,0%	25,0%	25,0%	25,0%	-
Retransplantiert	76,5%	11,6%	50,0%	41,1%	17,6%
<b>Gesamt</b>	<b>72,6%</b>	<b>17,4%</b>	<b>44,6%</b>	<b>33,6%</b>	<b>8,1%</b>

**Tabelle 26: Infektionen nach Indikationsgruppen**

Mit der Anzahl an Infektionen liessen sich nach dem  $\chi^2$ -Test nach Pearson das Spenderalter ( $p < 0,001$ ), die Diagnosegruppe ( $p_{\text{global}} = 0,014$ ), das Child-Stadium ( $p = 0,054$ ), die Dialysetherapie ( $p < 0,001$ ) sowie das Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen ( $p = 0,005$ ) oder Abstoßungen ( $p < 0,001$ ) assoziieren.

Die Immunsuppression, das Geschlecht, Diabetes, Alter bei OLT oder Auftreten von Malignomen sowie Retransplantationen zeigten keine statistische Signifikanz.

### Ort der Infektion

Der Lokalisation der Infektionen konnte in 305 Fällen bestimmt werden, sie verteilte sich mit 84,6% auf Infektionen des Gastroduodenaltrakts; in 41,9% ( $n = 128$ ) war der Magen betroffen, in 36,7% ( $n = 112$ ) der Ösophagus und in 5,9% ( $n = 18$ ) das Duodenum. 8,2% ( $n = 25$ ) entfielen auf lokale Infektionen der Haut. In 4,9% (15 Fällen) war die Cervix uteri der Infektionsort.

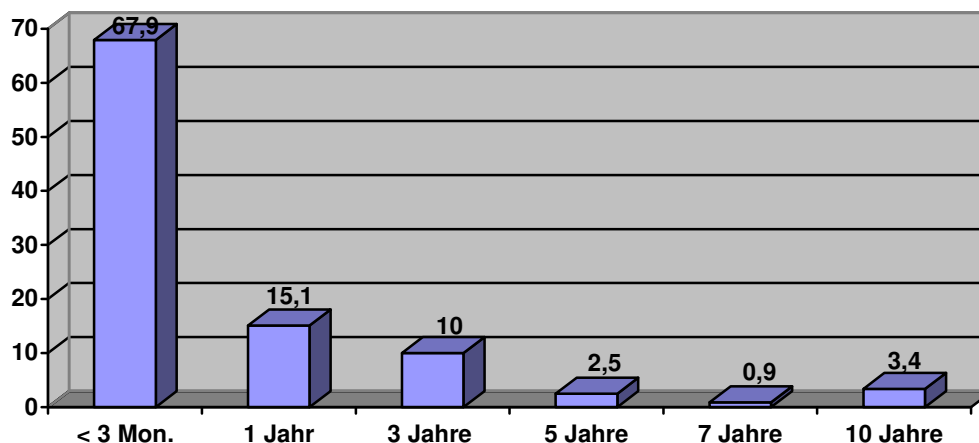
Das Gesamtüberleben der Patienten mit gastroduodenalen Infektionen zeigte sich erniedrigt, im Fall einer Mageninfektion lag es bei 67,5%, bei Ösophagusbefall bei 63,0% und Infektion des Duodenums bei 50%, während Patienten mit Hautinfektionen mit 81,8% ein sehr gutes Langzeitüberleben aufwiesen.



Die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse ergab einen statistisch signifikanten Zusammenhang für das Langzeitüberleben und Mageninfektionen ( $p=0,0035$ ), jedoch nicht für Infektionen im Bereich des Ösophagus ( $p=0,92$ ) sowie des Duodenums ( $p=0,43$ ).

### Zeitpunkt der Infektion

Es wurden insgesamt 548 Infektionen mit dem Zeitpunkt erfasst, welche mindestens einen milden Schweregrad aufwiesen. Davon traten 67,9% ( $n=372$ ) innerhalb der ersten drei Monate nach Transplantation auf, im Zeitraum bis ein Jahr nach Tx zusätzlich 15,1% ( $n=83$ ), sodass 83% ( $n=455$ ) der registrierten Infektionen im ersten Jahr auftraten. Im weiteren Verlauf sank die Infektionsrate. Bis zum dritten Jahr lag sie noch bei 10% ( $n=55$ ), um dann bis zum fünften Jahr auf 2,5% ( $n=14$ ) bzw. 0,9% ( $n=5$ ) bis zum siebten Jahr abzufallen. Ein erneuter Anstieg konnte für den Zeitraum sieben bis zehn Jahre nach Transplantation ermittelt werden, hier betrug die Infektionsrate 3,4% ( $n=19$ ).



**Diagramm: Zeitliches Auftreten von Infektionen in Prozent nach Tx**

### 4.3.5. Gallengangs- und Gallenwegskomplikationen

Nach 16,7% ( $n=70$ ) der 419 OLT traten Gallenwegskomplikationen auf, 105 Einzelkomplikationen wurden beschrieben, in Tabelle 28 dargestellt. Es traten in 38 Fällen Papillenstenosen auf, in 17 Fällen kam es zu ischemic type biliary lesions, 14 Patienten litten postoperativ unter Stenosen der Gallengänge und bei 12 Patienten trat Sludge auf. In sieben Fällen kam es zu Gallenlecks nach OLT und in je fünf Fällen wurde eine Anastomoseninsuffizienz oder intrahepatische Gallensteine festgestellt. Bei vier Patienten kam es zum Abriss eines Gallenganges, in drei Fällen trat eine Hämobilie auf. Einige

Patienten zeigten mehr als eine Gallengangskomplikation. Das Gesamtüberleben der Transplantierten mit Gallengangskomplikationen lag bei 65,7%, nach Ersttransplantation bei 64,6%. Frauen waren mit 53% (n= 56) häufiger als Männer von Gallengangskomplikationen betroffen. Es ließ sich keine statistische Assoziation mit dem Gesamtüberleben ermitteln ( $p=0,83$ ).

Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson erwies sich das weibliche Geschlecht als signifikant für das Auftreten von Gallengangskomplikationen ( $p=0,008$ ), während Alter, Operationsdauer und Diagnosegruppe keinen signifikanten Einfluss zeigten.

Gallenwegskomplikationen	Anzahl	Prozent	Überleben
Papillenstenosen	38	9,1%	54,3%
Gallengangsstenosen	14	3,3%	76,9%
Leckagen	7	1,7%	100,0%
Insuffizienzen	5	1,2%	100,0%
Gallensteine	5	1,2%	40,0%
Hämobilie	3	0,7%	33,0%
ITBL	17	4,1%	64,2%
Sludge	12	2,9%	30,0%
Abriss	4	0,9%	75,0%
<b>Gesamt</b>	<b>105</b>	<b>25,1%</b>	<b>65,7%</b>

**Tabelle 27: Gallenwegskomplikationen**

#### 4.3.6. Nierenfunktionsstörungen

##### Kreatininwerte

Die Kreatininwerte wurden während der regelmäßigen Checkuntersuchungen bestimmt. Für die vorliegende Arbeit wurden Kreatininwerte am 1. POD, 1, 3, 5, 7 und 10 Jahre nach Transplantation betrachtet. Sie wurden als Parameter für Nierenfunktionsstörungen gewertet, die im Laufe der Nachbeobachtungszeit auftraten.

Am ersten Tag nach Transplantation lag der Median der Kreatininwerte bei 0,9 mg/dl, der Minimalwert betrug 0,2 mg/dl, der Maximalwert 7,9 mg/dl. Bei 16,3% der Patienten lag der Wert oberhalb von 1,5 mg/dl. Der Kreatininwert am 1. POD war statistisch nicht mit dem Langzeitüberleben assoziiert ( $p=0,61$ ).

Nach einem Jahr stieg der Median auf 1,1 mg/dl (min. 0,6 bis max. 34mg/dl), die Rate der niereninsuffizienten Patienten betrug 14,1%, der Wert war statistisch signifikant ( $p=0,014$ ).

Drei Jahre nach Transplantation lag der Median bei 1,16 mg/dl (0,5 bis 4,31 mg/dl). 13,6% der Patienten lagen über dem Grenzwert von 1,5 mg/dl. Nach 5 Jahren stieg die Rate der Patienten mit Niereninsuffizienz deutlich an auf 22,2%, der Kreatininmedian betrug 1,2 mg/dl (0,6 bis 111 mg/dl). Im siebten Jahr stagnierte der Median bei 1,2 mg/dl (0,6 bis 6,5mg/dl), der Anteil der Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung stieg weiter auf 25,2%. Nach 10 Jahren lag der Median mit 1,17 mg/dl (0,25 bis 10,1mg/dl) unter dem Vorwert und auch der Prozentsatz der Patienten über dem Grenzwert sank auf 20,5%.

Der Median der Kreatininwerte betrachtet nach dem ersten Jahr nach Tx kein statistisch signifikanter Faktor für das Langzeitüberleben mehr ( $p>0,07$ ).

Kreatininwerte	1. POD	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	7 Jahre	10 Jahre
Anzahl Pat mit Wert $\geq 1,5$	257	267	248	214	193	186
Anzahl P. mit Wert $< 1,49$	50	44	39	61	65	48
Gesamtpatientenzahl	307	311	287	275	258	236
% Krea $\geq 1,5$	16,3%	14,1%	13,6%	22,2%	25,2%	20,5%

**Tabelle 28: Kreatininwerte im Lauf der Nachbeobachtung**

Insgesamt lässt sich feststellen, dass ein Kreatininwert  $\geq 1,5$  mg/dl bei mindestens einer Checkuntersuchung im Laufe der Nachbeobachtungszeit mit einem signifikant schlechteren Langzeitüberleben ( $p=0,046$ ) verbunden war. Von den Patienten mit erhöhten Kreatininwerten (Krea  $\geq 1,5$  mg/dl) überlebten insgesamt 55,2%, gegenüber 70,9% der Patienten mit Kreatininwerten im Normbereich.

In Bezug zur Basisimmunsuppression lässt sich feststellen, dass es keinen Unterschied gab, ob die Patienten mit CyA oder Tacrolimus behandelt wurden.

### Dialysetherapie

Im Laufe der Beobachtungszeit entwickelten 14,5% ( $n=56$ ) der Patienten eine Dialysepflichtigkeit. 17,6% ( $n=29$ ) der transplantierten Frauen gegenüber 12,3% ( $n=27$ ) der Männer wiesen eine Niereninsuffizienz auf. In den Indikationsgruppen zeigte sich ein erhöhtes Auftreten bei Patienten mit ALV, Tumoren und viraler Zirrhose, 30,3%, 16,3% bzw. 15,3% der Patienten dieser Indikationsgruppen entwickelten eine Dialysepflichtigkeit. Ein

Patient mit vaskulärer Erkrankung erkrankte an Niereninsuffizienz. Nach Retransplantation wurde in 12 Fällen (35,2%) eine Dialysetherapie notwendig.

Die Überlebensrate der Dialysepatienten lag mit 51,8% deutlich unter dem Gesamtüberleben. Dialysepflichtigkeit als negativer Faktor für das Überleben zeigte in der Kaplan-Meier Überlebensanalyse ein hochsignifikantes Ergebnis ( $p=0,0002$ ).

Statistisch assoziiert mit der Entstehung einer Niereninsuffizienz waren das Child-Stadium ( $p<0,001$ ), die Diagnosegruppe ( $p=0,012$ ), der präoperative Kreatininwert ( $p=0,003$ ) und die Tatsache, dass Abstoßungen vorlagen ( $p=0,006$ ) sowie deren Anzahl ( $p=0,05$ ).

#### 4.3.7. Diabetes mellitus

Die Anzahl von Patienten mit Diabetes mellitus blieb weitgehend unbeeinflusst von der Transplantation. Präoperativ hatten 9,5% der Patienten erhöhte Glukosewerte, nach der Transplantation waren es zwischen 10,9% und 14,9% bei abnehmender Kollektivgröße. Die Notwendigkeit einer antidiabetischen Medikation stieg postoperativ zunächst von 9,3% auf 14,8% an, nahm aber im Lauf der Nachbeobachtungszeit stetig ab auf 6,1% nach 10 Jahren. Das Überleben von Patienten mit Diabetes mellitus war am stärksten beeinträchtigt, wenn dieser kurz nach OLT auftrat. Im weiteren Verlauf hatte die Erkrankung keinen negativen Einfluss auf das Langzeitüberleben. Eine antidiabetische Therapie ein halbes Jahr nach Transplantation fand sich in der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse als signifikanter negativer Faktor für das Langzeitüberleben ( $p=0,0027$ ), die anderen Untersuchungen ergaben keine statistischen Signifikanzen. Die Diagnose hatte einen hochsignifikanten Einfluss auf das Entstehen eines Diabetes mellitus (Glukosemedian  $>126\text{mg/dl}$   $p<0,002$ ; Medikation  $p=0,023$ ), ebenso das männliche Geschlecht (Glukosemedian  $p<0,001$ ; Medikation  $p=0,004$ ).

<b>Diabetes mellitus</b>	<b>½ Jahr</b>	<b>1 Jahr</b>	<b>3 Jahre</b>	<b>5 Jahre</b>	<b>10 Jahre</b>
Anzahl (n) Diabetes Medikation	49 (14,8%)	45 (14,3%)	28 (9,6%)	27 (9,8%)	8 (6,1%)
n Glukosemedian $>126\text{mg/dl}$	35 (10,9%)	39 (12,8%)	31 (11,4%)	39 (14,7%)	17 (14,9%)
<b>Gesamt*</b>	<b>65 (16,8%)</b>	<b>62 (16,1%)</b>	<b>46 (11,9%)</b>	<b>54 (14,0%)</b>	<b>21 (5,4%)</b>

**Tabelle 29: Diabetes mellitus nach Tx**

\*(bezieht alle Fälle ein, in denen eine antidiabetische Medikation eingenommen wurde, ein erhöhter Glukosewert ( $>126\text{mg/dl}$ ) vorlag oder beides).

Nach der Transplantation zeigten kontinuierlich ca. 6% der Frauen erhöhte Glukosewerte. Der Anteil der betroffenen Männer stieg über die Jahre von 13,8% kurz nach Tx bis auf 21,7% nach 10 Jahren an. Die am stärksten betroffenen Indikationsgruppen waren Tumorpatienten, metabolische Erkrankungen, alkoholtoxische, kryptogene und virale Zirrhosen. Der Anteil retransplantierte Patienten mit Diabetes stieg von 5% auf 17,6% nach fünf Jahren an. Unter den viralen Hepatitiden zeigten sich deutliche Unterschiede, so erhielten 14,3% der Patienten mit Hepatitis B eine antidiabetische Medikation bei mindestens einer Checkuntersuchung gegenüber 24,3% der HCV-Patienten. Bei den Nüchternglukosewerten zeigte sich ebenfalls ein Überwiegen der Hepatitis-C-Patienten von 8,4 Prozentpunkten (27,0% zu 18,6%).

<b>Indikationsgruppe</b>	<b>Diabetesmedikation</b>	<b>Glucosemedian &gt;126 mg/dl</b>	<b>Gesamt*</b>
Viral	17,1% (19)	20,7% (23)	23,4% (26)
Alkoholisch	20,9% (13)	33,8% (21)	35,4% (22)
Tumor	30,6% (15)	32,6% (16)	38,7% (19)
Cholestat.	6,1% (4)	9,1% (6)	10,6% (7)
Kryptogen	12,9% (4)	22,5% (7)	25,8% (8)
ALV	6,4%(2)	-	6,4% (2)
Autoimmun	13,3% (2)	20,0% (3)	29,0% (3)
Metabolisch	14,3% (2)	21,4% (3)	21,4% (3)
Vaskulär	-	25,0% (1)	25,0% (1)
<b>Gesamt (ErstTx)</b>	<b>15,8% (61)</b>	<b>20,7% (80)</b>	<b>23,6% (91)</b>

**Tabelle 30: Diabetes mellitus nach Tx**

\*(bezieht alle Fälle ein, in denen eine antidiabetische Medikation eingenommen wurde, ein erhöhter Glukosewert vorlag oder beides).

21,6% (n=60) der mit CyA behandelten Patienten und 21,5% (n=23) mit Tacrolimus zeigten bei mindestens einer Checkuntersuchung einen erhöhten Glukosewert, 15,8% (n=44) bzw. 18,6% (n=20) erhielten eine antidiabetische Therapie. Die Immunsuppression hatte im Chi-Quadrat-Test keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Entstehen eines Posttransplantationsdiabetes, ebenso wenig das Child-Stadium oder Abstoßungen.

Basisimmunsuppressivum	BZ >126mg/dl	Medikation	Gesamt
CyA	21,6% (n=60)	15,8% (n=44)	24,1% (n=67)
Tacrolimus	21,5% (n=23)	18,6% (n=20)	22,4% (n=24)

**Tabelle 31: Diabetesinzidenz und Immunsuppression**

#### 4.3.8. Arterielle Hypertonie

Die Blutdruckwerte wurden bei den regelmäßigen Nachuntersuchungen bestimmt. Präoperativ wurde nur bei 38 Patienten der Blutdruck erfasst, das Minimum für den diastolischen Wert lag bei 50 mmHg, das Maximum bei 100 mmHg mit einem Mittelwert von 74 mmHg (Standardabweichung  $\pm 13$  mmHg). Nach einem Jahr lag das Minimum bei den 219 untersuchten Patienten bei 55 mmHg, das Maximum bei 120 mmHg, also eine deutliche Zunahme, der Mittelwert liegt dementsprechend bei 88 mmHg (Standardabweichung  $\pm 13$  mmHg). Nach drei Jahren setzt sich dieser Trend fort, bei 245 Patienten wurden diastolische Werte von 55-125 mmHg gemessen, der Mittelwert liegt bei 87 mmHg (Standardabweichung  $\pm 12$  mmHg). Fünf Jahre nach Transplantation lagen die Werte bei 247 Patienten bei 50 bis 140 mmHg, der Mittelwert bei 88,9 mmHg und die Standardabweichung bei  $\pm 13$  mmHg. Nach sieben Jahren wurden von 223 Patienten Daten erhoben, die Werte lagen bei 48-129 mmHg, Mittelwert 85,5 mmHg (SA  $\pm 12$  mmHg) und nach zehn Jahren bei 221 Patienten von 53-140 mmHg, Mittelwert 85,4 mmHg (SA  $\pm 12$  mmHg). Im Gesamtverlauf der Beobachtung zeigten 68,5% der Patienten eine Hypertonie, 53,8% mit leichter, 17,5% mit mittelgradiger und 9,8% mit schwerer Ausprägung. Statistische Signifikanzen für das Langzeitüberleben wiesen die Aussage, dass ein Patient im Laufe der Nachbeobachtung bei mindestens einer Checkuntersuchung erhöhte diastolische Blutdruckwerte gezeigt hatte ( $p=0,01$ ) sowie erhöhte diastolische Blutdruckwerte im siebten Jahr nach Transplantation ( $p=0,01$ ) auf. Im Zusammenhang mit der Entwicklung einer Posttransplantationshypertonie standen die Diagnosegruppe ( $p_{\text{global}}=0,04$ ), eine Behandlung mit OKT3 (antihypertensive Medikation nach 3 Jahren:  $p=0,033$ , nach 7 Jahren:  $p=0,001$  und nach 10 Jahren  $p=0,0001$ ) sowie das Auftreten eines Rezidivs der Grundkrankheit ( $p=0,047$ ).

Hypertonieausprägung	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	7 Jahre	10 Jahre	Gesamt
Keine Hypertonie (RR <sub>diast</sub> < 90 mmHg)	110 (44,2%)	131 (51,8%)	120 (48,0%)	135 (57,7%)	141 (56,0%)	61 (18,8%)
milde Hypertonie ( RR <sub>diast</sub> >= 90 < 105 )	110 (44,2%)	100 (39,5%)	104 (41,6%)	86 (36,8%)	86 (34,1%)	175 (53,8%)
Mittlere Hypertonie (RR <sub>diast</sub> >= 105 < 115 )	21 (8,4%)	15 (5,9%)	16 (6,4%)	8 (3,4%)	17 (6,7%)	57 (17,5%)
schwere Hypertonie (RR <sub>diast</sub> >= 115 )	8 (3,2%)	7 (2,8%)	10 (4,0%)	5 (2,1%)	8 (3,3%)	32 (9,8%)

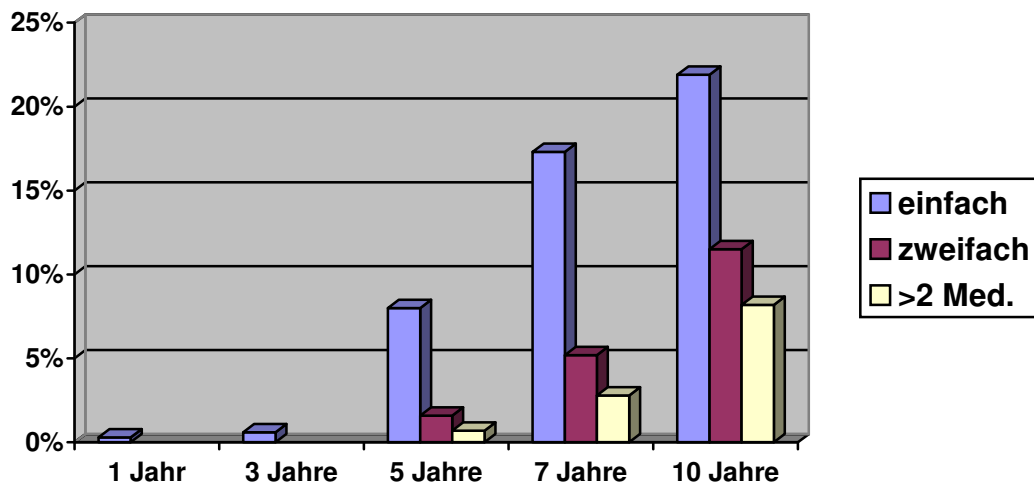
**Tabelle 32: Hypertonieausprägung nach Transplantation,** (Prozentzahlen bezogen auf die Verteilung zwischen den Ausprägungstypen)

Bezüglich des Anteils der Patienten mit antihypertensiver Medikation beobachtet man einen stetigen Anstieg im Verlauf der Nachuntersuchungen. Von 0,3% der Behandelten (n=1) im ersten Jahr nach Transplantation erhöhte sich der Anteil der behandelten Patienten schrittweise auf 0,6% (n=2) nach drei Jahren, 10,3% (n=31) nach fünf Jahren, 27,4 % (n=79) nach sieben Jahren und 41,7 % (n=116) nach zehn Jahren.

Die Blutdruckmedikation zu einem Zeitpunkt während der Nachbeobachtung war für das Langzeitüberleben nach Kaplan-Meier kein statistisch signifikanter Faktor.

Medikation	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	7 Jahre	10 Jahre
einfache Medikation	1 (0,3%)	2 (0,6%)	24 (8,0%)	56 (17,3%)	61 (21,9%)
Zweifachkombination	-	-	5 (1,6%)	15 (5,2%)	32 (11,5%)
Mindestens Dreifachkombination	-	-	2 (0,7%)	8 (2,8%)	23 (8,2%)
Gesamt:	1 (0,3%)	2 (0,6%)	31 (10,3%)	79 (27,4%)	116 (41,7%)

**Tabelle 33: Hypertoniemedikation im Langzeitverlauf** (Prozentzahlen jeweils bezogen auf lebende Patienten zu diesem Zeitpunkt)



**Diagramm Hypertoniemedikation im Langzeitverlauf**

Stellt man die Hypertonieausprägung in Bezug zur Indikationsgruppe, zeigt sich folgende Verteilung:

Keine erhöhten diastolischen Blutdruckwerte zeigten überdurchschnittlich oft Patienten mit cholestatischer, metabolischer, vaskulärer Lebererkrankung und viraler Hepatitis als Grundleiden. Patienten mit autoimmun oder äthyltoxisch bedingter Zirrhose oder Tumorleiden wiesen am häufigsten eine leichte Hypertonie auf, Patienten mit kryptogener Zirrhose oder ALV eine mittelgradige und Alkohol- und Tumorpatienten eine schwere Hypertonie.

Indikationsgruppe	Keine Hyp.	Leichte Hyp.	Mittlere Hyp.	Schwere Hyp.
Viral	22% (18)	53,7% (44)	13,4% (11)	11,0% (9)
Alkoholisch	7,1% (4)	57,1% (32)	21,4% (12)	14,3% (8)
Tumor	8,8% (3)	55,9% (19)	20,6% (7)	14,7% (5)
Cholestatisch	27,8% (15)	48,1% (26)	18,5% (10)	5,6% (3)
Kryptogen	11,5% (3)	53,8% (14)	26,9% (7)	7,7% (2)
ALV	20,8% (5)	45,8% (11)	25,0% (6)	8,3% (2)
Autoimmun	8,3% (1)	83,3% (10)	0,0%	8,3% (1)
Metabolisch	27,3% (3)	45,5% (5)	18,2% (2)	9,1% (1)
Vaskulär	50,0% (2)	25,0% (1)	25,0% (1)	0,0%
<b>Gesamt</b>	<b>14,0% (54)</b>	<b>42,1% (162)</b>	<b>14,5% (56)</b>	<b>8,1% (31)</b>

**Tabelle 34: Indikationsgruppen und Hypertonie**



Vergleicht man die beiden Basisimmunsuppressiva im Hinblick auf die Frage der Auswirkung auf die Blutdruckwerte zeigt sich ein deutliches Überwiegen Cyclosporin-behandelter Patienten vor allem bei mittlerer und schwergradiger Hypertonie.

Immunsuppressivum	Keine H.	Leichte H.	Mittlere H.	Schwere H.	Gesamt
CyA	17,5% (40)	52,0% (119)	19,2% (44)	11,4% (26)	n=229
Tacrolimus	22,3% (21)	57,4% (54)	13,8% (13)	6,4% (6)	n=94

**Tabelle 35: Hypertonieausprägung im Hinblick auf Basisimmunsuppression**

#### 4.3.9. Kardiovaskuläre Komplikationen

Unter dem Begriff der kardiovaskulären Komplikationen wurden neu auftretende Myokardinfarkte, Herzinsuffizienz, Perikarderguss, Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen, arterielle Hypertonie sowie Hirninfarkte und andere Gefäßverschlüsse zusammengefasst. Sie traten bei 31,4% (n=121) der Patienten nach der Transplantation auf.

In 66,1% (n=80) handelte es sich um ein einmaliges Ereignis, bei 27,3% (n=33) traten zwei Ereignisse auf, bei 3,3% (n=4) kam es zu drei und in ebenfalls 3,3% (n=4) zu mehr als drei kardiovaskuläre Erkrankungen. Es zeigte sich eine Häufung der kardiovaskulären Ereignisse bei Männern, der Frauenanteil lag bei 35,5%. In den einzelnen Indikationsgruppen traten kardiovaskuläre Komplikationen am häufigsten bei Tumorpatienten (42,8%) auf, gefolgt von Patienten mit alkoholtoxischer Zirrhose (41,9%). Am wenigsten waren Patienten mit kryptogener Leberzirrhose (19,3%) betroffen. In den anderen Indikationsgruppen lag die Häufigkeit zwischen 25% und 29,7%.

Bei retransplantierten Patienten kam es in 32,3% der Fälle (n=11) zu kardialen Ereignissen. Insgesamt sind durch vaskuläre Erkrankungen (Herzinfarkt, Hirninfarkt, cerebrale Blutungen und andere Gefäßverschlüsse) 21 Patienten (17,5% der Todesfälle) verstorben.

Kardiovaskuläre Komplikationen	Anzahl	Überleben
Arrhythmie	9 (2,3%)	44,5%
Myokardinfarkt	3 (0,8%)	0%
Art. Hypertonie	34 (8,8%)	73,5%
Andere	10 (2,6%)	40%
<b>Insgesamt</b>	<b>121 (31,4%)</b>	<b>61,2%</b>

**Tabelle 36: Kardiovaskuläre Komplikationen nach Transplantation**

In Bezug zur Basisimmunsuppression ließ sich feststellen, dass Patienten mit Cyclosporin A wesentlich häufiger kardiovaskuläre Komplikationen entwickelten (38,9%) als mit Tacrolimus behandelte (22,4%). Von den insgesamt 132 betroffenen Patienten wurden 108 mit CyA und 24 mit Tacrolimus behandelt ( $p=0,003$ ).

Immunsuppressivum	Kardiovaskuläre K.
CyA	38,9% (n=108)
Tacrolimus	22,4% (n=24)

**Tabelle 37: Kardiovaskuläre Komplikationen und Immunsuppression**

Das Langzeitüberleben der Patienten mit kardiovaskulären Komplikationen lag mit 61,2% deutlich unter dem Gesamtüberleben, statistisch ließ sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang nachweisen ( $p=0,14$ ). Mittels Chi-Quadrat-Test liessen sich die Basisimmunsuppression ( $p=0,003$ ), Dialyseabhängigkeit ( $p<0,001$ ), neu aufgetretener Diabetes ( $p=0,001$ ) sowie das Child-Stadium ( $p=0,042$ ) als statistisch signifikante Risikofaktoren für das Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen identifizieren. Diagnose und Geschlecht zeigten keine Signifikanz.

#### 4.3.10. Osteoporose

Die Erfassung der Knochendichte wurde präoperativ bei 120 Patienten durchgeführt, im Verlauf der Nachuntersuchungen wurden nach 1-3-5-7-10 Jahren bei 258–246–255–220–215 Patienten die Knochendichte bestimmt. Die Normwerte der Knochendichte sind altersabhängig, das Frakturrisiko gilt als erhöht bei Werten  $< 0,87\text{mg/cm}^3$ . Die „im Verhältnis“ bezeichneten Prozentwerte vergleichen die Knochendichte der Patienten mit den erwarteten Werten einer Referenzpopulation gleichen Alters und Geschlechts.

<b>Knochendichte (Mittelwert)</b>	<b>Vor Tx</b>	<b>1 Jahr nach Tx</b>	<b>3 Jahre nach Tx</b>	<b>5 Jahre nach Tx</b>	<b>7 Jahre nach Tx</b>	<b>10 Jahre nach Tx</b>
Absolut (mg/cm <sup>3</sup> )	0,90 (n=120)	0,88 (n=257)	0,90 (n=245)	0,89 (n=255)	0,90 (n=220)	0,89 (n=214)
Im Verhältnis*	95,65 %	92,35 %	93,89 %	93,81 %	95,64 %	96,00 %
% Pat. mit absoluter KD < 0,87 mg/cm <sup>3</sup>	61,6% (n=69)	46,5% (n=113)	39,6% (n=90)	41,5% (n=100)	48,9% (n=110)	40,6% (n=82)

**Tabelle 38: Knochendichte nach Tx**

\*im Verhältnis zu einer Referenzpopulation gleichen Alters und Geschlechts

Wie aus Tabelle 39 ersichtlich, betrug der Mittelwert der absoluten Knochendichte präoperativ 0,9mg/cm<sup>3</sup> (Standardabweichung  $\pm$ 0,16, min.0 bis max. 1,38mg/cm<sup>3</sup>). 1 Jahr nach Transplantation lagen die Werte am niedrigsten mit einem Mittelwert von 0,88 (SA  $\pm$ 0,13, min. 0,56 max.1,39mg/cm<sup>3</sup>). Nach drei Jahren lagen die Werte ähnlich dem präoperativen Wert bei 0,90mg/cm<sup>3</sup> (SA  $\pm$ 0,13, min. 0,53-1,35mg/cm<sup>3</sup>), nach 5 Jahren bei 0,89 (SA  $\pm$ 0,13, 0,35 bis 1,29mg/cm<sup>3</sup>), 7 Jahre nach Transplantation bei 0,90 (SA  $\pm$ 0,13, 0,58-1,33mg/cm<sup>3</sup>) und nach zehn Jahren bei 0,89 (SA  $\pm$ 0,13, 0,36 bis 1,3mg/cm<sup>3</sup>). Die Knochendichte erreichte den niedrigsten Wert ein Jahr nach Transplantation und blieb danach über den beobachteten Zeitraum relativ konstant.

Der Anteil der Patienten mit einer absoluten Knochendichte <0,87mg/cm<sup>3</sup> war vor Transplantation mit 61,5% am höchsten, nach der Transplantation erreicht er Werte um 40-49%. 53% der erfassten Patienten wiesen bei mindestens einer Checkuntersuchung Werte unter 0,87mg/cm<sup>3</sup> auf, 13,5% sogar bei allen Checkuntersuchungen.

#### **4.3.11.De-novo-Malignome**

Bei insgesamt 35 Patienten (9,0%) traten Tumore auf, davon entwickelten 30 Patienten ein Malignom, 4 Patienten zwei und bei einem Patienten traten drei Malignome auf. 77,1% der betroffenen Patienten waren Männer. In der Verteilung auf die verschiedenen Indikationsgruppen stellten sich Patienten mit Lebertumoren (16,9%) und alkoholtoxischer Zirrhose (12,9%) als Indikation zur OLT als besonders betroffen dar. Einer von vier Patienten mit vaskulären Erkrankungen entwickelte ein Malignom. Die wenigsten Malignome traten auf bei Patienten mit ALV (3,0%), viraler (5,4%) und kryptogener Leberzirrhose (6,4%) sowie retransplantierten Patienten (2,9%) auf.

Indikationsgruppen	Malignome insg.	betroffene Pat.
Viral	6	5,4%
Alkoholtoxisch	8	12,9%
Tumor	8	16,9%
Cholestatisch	6	9,0%
Kryptogen	2	6,4%
ALV	1	3,0%
Autoimmun	1	6,6%
Metabolisch	1	7,1%
Vaskulär	1	25%
<b>Gesamt</b>	<b>35</b>	<b>9,0%</b>

**Tabelle 39: Malignome nach Indikationsgruppen**

Am häufigsten traten mit je 20% (n=7) Bronchial- und Plattenepithelkarzinome sowie Lymphome auf. Je 5,7% (n=2) der Patienten entwickelten bösartige Neubildungen des Ösophagus, Oropharynx, der Blase, Mamma und des Mundbodens. Leber, Sigma, Labium vaginae und Vagina waren in je 2,8% (n=1) betroffen.

Patienten mit alkoholtoxischer Zirrhose entwickelten Tumoren vor allem in Blase, Oropharynx, Mundboden, Lunge (je n=2) und Vagina (n=1) sowie Ösophaguskarzinome (n=1). Bei Patienten mit Tumoren als Transplantationsindikation traten de-novo-Malignome vor allem in der Lunge und der Haut auf (je n=2), in je einem Fall kam es zum Sigma-, und Ösophaguskarzinom und einem Lymphom.

Insgesamt 17 Patienten (14,2% der Todesfälle) sind an de-novo-Malignomen verstorben. Die häufigsten Tumore waren: Bronchialkarzinome (n=7), maligne Lymphome (n=3), Plattenepithelkarzinome und Mammakarzinome (je n=2).

Das Langzeitüberleben der Patienten mit de-novo-Malignomen zeigte sich mit 25% deutlich vermindert, das Ergebnis ist nach der Kaplan-Meier Überlebensanalyse statistisch hochsignifikant ( $p < 0,001$ ).

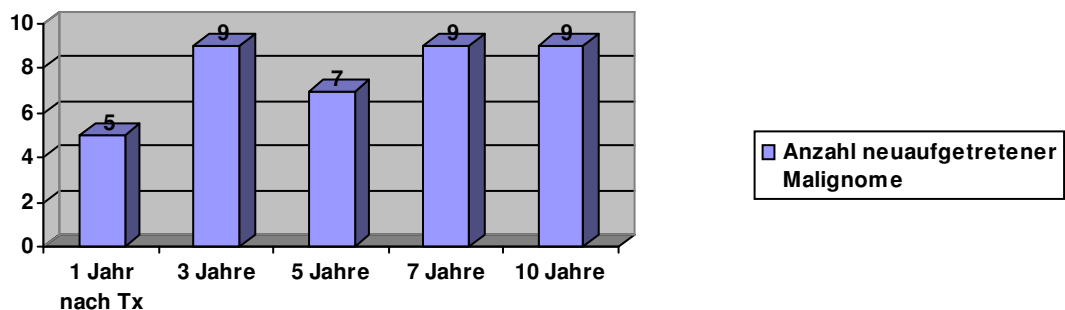
29 der 35 Patienten mit de-novo-Malignomen erhielten Cyclosporin A als Basisimmunsuppression, 10,4% aller mit CyA behandelten Patienten entwickelten einen Tumor. Die verbleibenden sechs Patienten wurden mit Tacrolimus behandelt, hier lag die Tumorrage bei 5,6%. Eine statistische Assoziation mit dem Gesamtüberleben ließ nicht jedoch nicht feststellen ( $p = 0,63$ ).

Im Chi-Quadrat-Test war der Zusammenhang zwischen Indikationsgruppe und Auftreten eines Malignoms statistisch signifikant ( $p_{\text{global}} < 0,0001$ ), für eine Infektion mit CMV, das Geschlecht und die allgemeine Lebensqualität ließen sich keine Signifikanzen finden. Eine gleichzeitig bestehende Infektion mit HCV war im Chi-Quadrat-Test nicht signifikant im Zusammenhang mit dem Auftreten eines Malignoms, bei den HCV-Erkrankten traten zwei Lymphome und ein Sigmakarzinom auf.

### Zeitpunkt der Malignomerkrankung

Bei 39 malignen Erkrankungen ist der Zeitpunkt ihres Auftretens erfasst worden. Die erste Tumorerkrankung trat 62 Tage nach der Operation auf, die letzte 3986 Tage (10,9 Jahre) nach Transplantation.

Die untenstehende Grafik verdeutlicht die Anzahl der neu aufgetretenen Malignome über den Beobachtungszeitraum. Im ersten Jahr traten 12,8% ( $n=5$ ) der Tumoren auf, bis zum dritten Jahr nach Transplantation kamen 23,1% ( $n=9$ ) hinzu, weitere 17,9% ( $n=7$ ) wurden bis zum fünften Jahr post Tx diagnostiziert. Bis zum siebten Jahr traten 23,1% ( $n=9$ ) auf und bis zum zehnten Jahr nach Transplantation ebenfalls 23,1% ( $n=9$ ) der malignen Neuerkrankungen.



**Diagramm: Häufigkeit maligner Erkrankungen bezogen auf Patientenzahl und Jahr**

## 4.4. Patientenüberleben bei Auftreten von Rezidiven der Grunderkrankung

Für die Patienten, die ein Rezidiv bekamen, liessen sich mittels Chi-Quadrat-Test statistische Signifikanzen für das Geschlecht ( $p=0,03$ ) und die Indikationsgruppe ( $p_{\text{global}} < 0,001$ ) der Patienten belegen. Für die Basisimmunsuppression ließ sich kein statistischer Zusammenhang mit dem Auftreten von Rezidiven feststellen. Der Umstand, dass ein Rezidiv auftrat, war statistisch hochsignifikant mit dem Überleben assoziiert ( $p < 0,001$ ).

#### 4.4.1. Alkoholabusus

Von den 62 Patienten, die aufgrund einer äthyltoxischen Zirrhose transplantiert wurden, hatten zehn Patienten (16,1%) einen Rückfall; darunter vier Frauen (21,1%) und sechs Männer (14,0%). 6 (60%) der rückfälligen Patienten befanden sich im Child Stadium B, einer (10%) im Stadium A und drei (30%) im Stadium C. Ein Patient mit Alkoholrezidiv war jünger als 30 Jahre, vier zwischen 30 und 50 Jahren, und drei Patienten älter als 50 Jahre. 70% (n=7) der rückfälligen Patienten verstarben, davon fünf Patienten (4,2% der Verstorbenen insgesamt) mit der Todesursache Alkoholrezidiv.

Es konnten für die Gruppe der rückfälligen Alkoholkranken im Chi-Quadrat-Test keine statistischen Signifikanzen für Alter, Geschlecht, Child-Stadium und Immunsuppression im Zusammenhang mit dem Auftreten eines Rezidivs gefunden werden.

#### 4.4.2. Virale Hepatitiden

Als Parameter zum Nachweis eines Rezidivs wurden erhöhte Transaminasen und Cholestasewerte sowie erniedrigte Lebersynthesewerte im Zusammenhang mit einer positiven Hepatitis-Serologie (Anti-HBs, Anti-HCV) und hohen Virus-DNA/RNA-Titern gewertet.

Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Rezidivs und dem Alter, dem Geschlecht, der Basisimmunsuppression sowie dem Child-Stadium gefunden werden. Die Behandlung mit BT, ATG/ALG und Azathioprin zeigte ebenfalls keine Signifikanzen. Für Retransplantationen bestand ein hochsignifikanter Zusammenhang ( $p < 0,001$ ), ebenso für die Behandlung mit OKT 3.

##### 4.4.2.1. Hepatitis B

26 Pat (26,3%) erlitten ein Rezidiv, davon waren 24 (92,3%) Männer, 19 Patienten (86,4%) sind verstorben. Drei (11,5%) der Patienten mit einem HBV-Rezidiv wurden im Child-Stadium A transplantiert, acht (30,5%) im Stadium B und 15 (57,7%) im Stadium C. CyA als Basisimmunsuppression erhielten 19 Patienten (73,1%), sieben (26,9%) Tacrolimus.

Sechs Patienten (23,1%) entwickelten ein HCC, 13 (50%) wurden retransplantiert, die Retransplantationsdiagnose war in allen Fällen das HBV-Rezidiv.

##### 4.4.2.2. Hepatitis C

14 (22,0%) der Patienten mit HCV entwickelten eine Rezidivzirrhose, davon verstarben 85,7%. Zehn (66,7%) der Reinfizierten waren Männer, vier Frauen. Neun Patienten (60%) erhielten CyA als Basisimmunsuppression, fünf Tacrolimus. Bei vier Patienten (26,7%)

wurde ein hepatocelluläres Karzinom diagnostiziert. Zum Zeitpunkt der Transplantation hatten 93,3% der Rezidivpatienten eine zirrhotisch veränderte Leber, neun Patienten (60%) befanden sich in Stadium B, sechs Patienten (40%) in Stadium C nach Child. Fünf Patienten (33%) der HCV-Reinfizierten wurden retransplantiert, drei Patienten wegen des HCV-Rezidivs.

#### **4.4.3. Tumore**

21 Patienten (42,9%), der ursprünglich aufgrund eines Tumorleiden transplantierten Patienten erlitten ein Tumorrezidiv. Am Rezidiv verstarben 18 Patienten (85,7% der Rezidivpatienten, 15,0% der Gesamtverstorbenen), in 7 Fällen an einem hepatocellulären Karzinom, in 8 Fällen an einem Gallengangskarzinom.

Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Tumorrezidivs und dem Alter, dem Geschlecht, der Basisimmunsuppression sowie dem Child-Stadium gefunden werden, ebenso wenig für Retransplantationen oder die Behandlung mit OKT 3, BT, ATG/ALG oder Azathioprin.

#### **4.4.4. Andere Indikationen**

Ein Patient (0,8%) verstarb an einem PBC-Rezidiv, zwei Patienten wurden aufgrund von Budd-Chiari-Rezidiven retransplantiert.

#### 4.5. Übersicht der univariaten Ergebnisse

Risikofaktoren für das Langzeitüberleben	Statistische Signifikanz (p=)
Empfänger-Alter	<0,001
Empfänger-Geschlecht	0,009
Indikation	0,011
Anzahl Tx	0,005
PräTx Diabetes	0,036
PräTx Niereninsuffizienz	0,001
Spender-Alter	0,005
Spender-Geschlecht	0,03
EK intraTx	0,028
Menge Gallebildung nach Tx (OP-Tag, 2., 3. POD)	<0,004
Immunsuppression	<0,001
Anzahl der Infektionen	0,005
Ausgeprägte Infektionen	0,009
Lebensbedrohliche Infektionen	0,041
Mageninfektion	0,004
Rejektionen III°	<0,001
Kreatininmedian 1 Jahr p.Tx	0,014
Kreatinin >1,5 mg/dl nach Tx (Nachbeobachtung)	0,046
Dialysetherapie	<0,001
Antidiabetische Therapie 6 Mon p.Tx	0,003
RR-Erhöhung in ≥1 Checkuntersuchung	0,01
RR-Erhöhung 7 Jahre p.Tx	0,01
De-novo-Malignome	<0,001
Auftreten eines Rezidivs	<0,001
Auftreten einer Thrombose oder Stenose	0,020

**Tabelle 40: signifikante Risikofaktoren für das Langzeitüberleben nach der univariaten Analyse mittels Kaplan-Meier + log-Rank-Test**



Risikofaktoren für das Langzeitüberleben	Statistische Signifikanz (p=)
<b>Child-Score*</b>	<b>0,093</b>
Kalte Ischämiezeit	0,36
<b>FFP intraTx*</b>	<b>0,082</b>
Technik Gallengangs-anastomose	0,34
OP-Dauer	0,12
FFP p.Tx	0,800
EK p.Tx	>0,7
Eingeschränkte initiale Transplantatfunktion	>0,05
AST-Erhöhung	0,44
TPZ -Verlängerung	>0,05
Operative Folgeeingriffe	0,39
Gallengangskomplikationen	0,83
<b>Gallebildung 1.POD nach Tx*</b>	<b>0,08</b>
Verwendung von BT	0,41
Verwendung von ATG/ALG	0,32
Verwendung von Azathioprin	0,44
Verwendung von OKT 3	0,13
<b>Kreatininwerte Median erhöht 3,5,7,10 J. p. Tx*</b>	<b>0,07</b>
<b>BZ-Median erhöht* 6 Mon, 1J, 3J, 5J, 10 J p.Tx</b>	0,17/ 0,20,/ 0,63,/ <b>0,057</b> / 0,50
<b>Diabetes-Medikation* 1, 3, 5, 10 J. p.Tx</b>	<b>0,062</b> / 0,47/ 0,14/ 0,70
Kardiovaskuläre Komplikationen	0,14
Antihypertensive Medikation	>0,05
Rejektionen	0,63
Chronische Rejektion	0,40
Rejektionen I°	0,43
Rejektionen II°	0,27
Asymptomatische/milde Infektionen	0,64/0,41
Infektion des Ösophagus	0,92
Infektion des Duodenums	0,43
<b>Aufenthaltsdauer in der Intensivstation*</b>	<b>0,07</b>

**Tabelle 41: nichtsignifikante Risikofaktoren für das Langzeitüberleben nach der univariaten Analyse mittels Kaplan-Meier + log-Rank-Test****\*(in die Coxregression eingeschlossene Variablen fettgedruckt)****4.6. Ergebnisse der multivariaten Analyse (Cox-Regression)**

Als Voraussetzung für die Aussagekraft univariater Analysemethoden gilt die stochastische Unabhängigkeit der einzelnen Merkmale untereinander. Diese kann jedoch nicht unbedingt als gegeben gelten, weshalb mittels der Cox-Regression eine multivariate Analyse durchgeführt wurde. Der Vorteil der Cox-Regression besteht darin, dass sie erlaubt, den Einfluss eines oder mehrerer unabhängiger Merkmale auf die Risikofunktion (das Patientenüberleben) zu untersuchen. Hierfür wurden alle Faktoren, die in der univariaten Analyse ein Signifikanzniveau  $p < 0,1$  erreicht hatten, also einen gewissen Zusammenhang mit der Überlebenszeit vermuten lassen, in Themenbereiche geordnet untersucht. Angegeben wurden jeweils die Ergebnisse des Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten (2-log-Likelihood, Signifikanz) zur Beschreibung der Modellgüte sowie B, den Exponent von B, das Konfidenzintervall von 95% (Lower Ratio, Upper Ratio) und der p-Wert.

**4.6.1. Epidemiologische/ Vorbestehende/ Spenderassoziierte Faktoren (Modell 1):**

Wie aus der untenstehenden Tabelle ersichtlich, wurden in der Berechnung des ersten Modells der epidemiologischen/ vorbestehenden oder spenderassoziierten Faktoren Signifikanzen für das Alter, Geschlecht und Spenderalter sowie vorbestehende Niereninsuffizienz, sei es durch präoperativ erhöhte Kreatininwerte oder anamnestisch, den Child-Score und mehrfache Transplantationen festgestellt.

Die Indikation, das Spendergeschlecht sowie ein präoperativ bestehender Diabetes mellitus wiesen in der multivariaten Analyse keine Signifikanzen mehr auf.

Das weibliche Geschlecht zeigte eine negative Assoziation mit der Todeshypothese und ist demnach also ein positiver Faktor für das Überleben. Patienten mit ALV als Gruppe des Child-Scores präsentierten ein deutlich schlechteres Überleben als die anderen Gruppen (A,B,C), allerdings ist die Berechnung bei der geringen Patientenzahl dieser Gruppe ( $n=3$ ) statistisch nicht sehr aussagekräftig. Die schlechte Prognose dieser wenigen Fälle überlagert die Gesamtanalyse des Child-Scores, so dass dieser hochsignifikant für das Gesamtüberleben

erscheint. Präoperative Kreatininwerte wiesen wie auch schon in der univariaten Analyse eine positive Assoziation mit dem Überleben auf. Eine bekannte Niereninsuffizienz war wie erwartet mit dem Tod assoziiert. Das Modell selbst zeigte ein Signifikanzniveau von  $<0,001$ , die Fallzahl betrug  $n=382$  (-2-Log-Likelihood-Testwert von 1465,731).

Verglichene Parameter	B	Exp (B)	Lower Ratio	Upper Ratio	Signifikanz
Geschlecht	-0,513	0,599	0,402	0,891	<b>0,011*</b>
Alter	0,045	1,046	1,026	1,067	<b>&lt;0,001</b>
Spenderalter	0,015	1,015	1,002	1,029	<b>0,029</b>
Spendergeschlecht	0,337	1,401	0,956	2,053	0,084
Child Score insg.					<b>&lt;0,001</b>
Child A zu C	0,206	1,229	0,693	2,178	0,481
Child B zu C	0,115	1,122	0,769	1,636	0,551
ALV zu Child C	3,992	54,168	9,561	306,891	<b>&lt;0,001</b>
Kreatininwerte präoperativ	-0,936	0,392	0,200	0,770	<b>0,007</b>
Bek. Niereninsuffizienz präoperativ	0,633	1,883	1,035	3,426	<b>0,038</b>
Diagnosegruppe					0,123**
Erhöhter BZ-Median präoperativ	0,094	1,098	0,721	1,674	0,663
antidiabetische Medikation präoperativ	-0,024	0,976	0,669	1,425	0,901
Retransplantiert	-0,771	0,463	0,291	0,736	<b>0,001</b>

**Tabelle 42: Ergebnisse Modell 1**

\* (in das Ergebnismodell eingeschlossene Parameter fettgedruckt)

\*\* keine Auflistung der Teiluntersuchungen für die einzelnen Indikationsgruppen bei nichtsignifikantem Gesamtergebnis

#### **4.6.2. Perioperative Faktoren (Modell 2):**

Im zweiten Modell, in dem perioperative Faktoren untersucht wurden, ließen sich keine Signifikanzen finden. Das Auftreten einer Stenose oder Thrombose war mit  $p=0,07$  dem festgelegten Signifikanzniveau am nächsten, die Immunsuppression, Aufenthalt auf der Intensivstation, die intra- und postoperative Galleproduktion sowie die Gabe von FFP oder EK wiesen im multivariaten Modell im Gegensatz zur univariaten Untersuchung keine Assoziation mit dem Langzeitüberleben auf.

Wie erwartet zeigte das Gesamtmodell ebenfalls keine Signifikanz ( $p=0,261$ ). 370 Fälle wurden eingeschlossen (2-log-Likelihood-Funktion 1468,640). Fehlende Informationen in den Indikatoren wurden jeweils mittels einer Missing-Dummy-Variablen kontrolliert. Alle

metrischen Indikatoren wurden auf Normalverteilung geprüft, und falls notwendig mittels der Logarithmusfunktion transformiert.

Verglichene Parameter	B	Exp (B)	Lower Ratio	Upper Ratio	Signifikanz
FFP intraoperativ	0,97	1,102	0,692	1,755	0,682
EK intraoperativ	0,338	1,403	0,824	2,388	0,212
Tage auf der Intensivstation	-0,029	0,971	0,919	1,027	0,301
Primäre Immunsuppression	0,072	1,074	0,729	1,583	0,717
Auftreten einer Stenose/Thrombose	0,572	1,772	0,945	3,325	0,075
Galleproduktion intraoperativ	0,101	1,106	0,820	1,492	0,509
Galleproduktion am 1.POD	0,116	1,123	0,547	2,304	0,745

**Tabelle 43: Ergebnisse Modell 2**

#### **4.6.3. Komplikationen (Modell 3):**

In der dritten Gruppe wurden Untersuchungen bezüglich auftretender Komplikationen gemacht. Diese Gruppe war die interessanteste, da die Ergebnisse besonders für langzeitüberlebende Patienten relevant waren. Untersucht wurden Infektionen, schwere Rejektionen, die Entwicklung einer Niereninsuffizienz, eines Diabetes oder einer Hypertonie sowie das Auftreten von Rezidiven und de-novo-Malignomen.

In der multivariaten Analyse erwiesen sich das Auftreten ausgeprägter und lebensgefährlicher Infekte, de-novo-Malignome, Rezidive sowie ein Diabetes mellitus (erhöhter BZ-Median) fünf Jahre nach Tx als signifikant mit dem Tod assoziiert. Bei der Untersuchung der Patienten mit erhöhtem BZ-Median wurde in Patienten mit gestörter Glukosebalance, Patienten mit unauffälligen BZ-Werten und Patienten, deren Werte nicht erfasst wurden, unterschieden. Die letztgenannten Gruppen wiesen eine negative Assoziation mit der Sterbehypothese auf, d.h. eine größere Wahrscheinlichkeit zu überleben. Hypertonie, Rejektionen und Niereninsuffizienz zeigten im Gegensatz zur univariaten Analyse keine Signifikanz mehr, ebenso wenig eine antidiabetische Medikation. 382 Fälle wurden eingeschlossen. Das Gesamtmodell war hochsignifikant ( $p < 0,001$ ) und wies eine 2-log-Likelihood-Funktion von 1224,037 auf.

Verglichene Parameter	B	Exp (B)	Lower Ratio	Upper Ratio	Signifikanz
Anzahl der Infektionen	-0,081	0,922	0,810	1,049	0,218
Mageninfektionen	0,095	1,100	0,789	1,532	0,574
Infekte ausgeprägt	0,394	1,483	1,131	1,945	<b>0,004</b>
Infekte lebensbedrohlich	1,217	3,376	2,246	5,074	<b>&lt;0,001</b>
Abstoßung III°	0,249	1,342	0,628	2,869	0,448
Malignome	1,139	3,124	1,880	5,192	<b>&lt;0,001</b>
Rezidive	1,024	2,785	1,767	4,390	<b>&lt;0,001</b>
Dialyseabhängigkeit	0,247	1,281	0,717	2,288	0,404
Diabetes Medikation 6 Mon nach Tx					0,249*
Diabetes Medikation 12 Mon nach Tx					0,364*
erhöhter BZ-Median 5 Jahre nach Tx					<b>&lt;0,001</b>
BZ keine Angabe	-0,922	0,398	0,187	0,844	<b>0,016</b>
BZ normwertig	-1,872	0,154	0,090	0,263	<b>&lt;0,001</b>
Kreatinin >1,5 bei einer Checkunters.	-0,445	0,641	0,217	1,888	0,419
Kreatininwert nach Tx	-0,029	0,971	0,685	1,377	0,870
Kreatininwert 1 Jahr nach Tx	0,024	1,025	0,937	1,120	0,592
Hypertonie nach 7 Jahren	-0,352	0,703	0,370	1,337	0,283
Hypertonie bei $\geq$ einer Checkunters.	-0,067	0,935	0,561	1,560	0,798

**Tabelle 44: Ergebnisse Modell 3**

\* keine Auflistung der Teiluntersuchungen für 1/2/3 Medikamente bei nichtsignifikantem Gesamtergebnis

#### 4.6.4. Ergebnisse (Modell 4)

Im vierten Modell wurden alle in den Teilgruppen der Coxregression signifikanten Einzelfaktoren zusammen berechnet, um eine Gesamtbetrachtung zu erhalten.

Das Alter und das Geschlecht des Patienten blieben auch in dieser Modellkonstellation als unabhängige Risikofaktoren für das Überleben erhalten, ebenso ausgeprägte und lebensbedrohliche Infektionen, Malignome und Rezidive sowie die Entwicklung eines Diabetes mellitus und mehrfache Transplantationen. Das Spenderalter, das Childstadium sowie eine vorbestehende Niereninsuffizienz wurden von den anderen Parametern überlagert, sie verloren an Bedeutung. Das untersuchte Modell war insgesamt signifikant ( $p < 0,001$ ) und zeigte im Omnibus- Test eine  $-2\text{-log-Likelihood-Funktion}$  von 1284,59 bei 382 eingeschlossenen Fällen.

Verglichene Parameter	B	Exp (B)	Lower Ratio	Upper Ratio	Signifikanz
Alter	0,037	1,038	1,019	1,057	<0,001
Geschlecht	-0,566	0,568	0,382	,846	0,005
Spenderalter	0,001	1,001	0,987	1,015	0,896
Spendergeschlecht	0,431	1,539	1,043	2,272	0,030
Child-Score insg.					0,147
Kreatininwerte präoperativ	-0,621	0,537	0,273	1,056	0,071
Bek. Niereninsuffizienz präoperativ	0,279	1,321	0,695	2,511	0,395
Infekte ausgeprägt	0,217	1,243	1,008	1,533	0,042
Infekte lebensbedrohlich	1,178	3,247	2,276	4,634	<0,001
Malignome	0,562	1,755	1,084	2,840	0,022
Rezidive	1,287	3,623	2,367	5,547	<0,001
Erhöhter BZ-Median 5 Jahre nach Tx					<0,001
BZ keine Angabe	-1,568	0,209	0,110	0,397	<0,001
BZ normwertig	-2,150	0,116	0,074	0,184	<0,001
Retransplantiert	0,838	2,313	1,374	3,892	0,002

**Tabelle 45: Ergebnisse Modell 4**

Im fünften Modell wurden alle Parameter, die in den univariaten Analysen ein Signifikanzniveau von mindestens 0,1 erreicht hatten, unabhängig von vorherigen Ergebnissen in den themenbezogenen Modellen berücksichtigt. 362 Fälle wurden berücksichtigt, die -2-log-Likelihood-Funktion betrug 1051,110 und war hochsignifikant ( $p < 0,001$ ). Dabei waren das Alter, das Geschlecht, der Child-Score, die Diagnosegruppe, Retransplantationen, ausgeprägte und lebensgefährliche Infektionen, Malignome und Rezidive, Diabetes nach fünf Jahren sowie der GPT-Wert nach Tx mit dem Überleben assoziiert (ausführliche Darstellung im Anhang).

Es wird deutlich, dass sich einige Parameter je nach Modellzusammenstellung verschieben, bzw. überlagert werden (z.B. Diagnosegruppe, Child-Score, Galleproduktion und GPT), während andere Faktoren unabhängig von anderen Koeffizienten signifikant sind: Alter, Geschlecht, Infektionen, Malignome, Rezidive und Diabetes mellitus. Diese stellen in beiden Berechnungen unabhängige Risikofaktoren für das Überleben dar. Die Ergebnisse der

Analysen variieren je nach Zusammensetzung der betrachteten Faktoren, wobei ein genaueres Bild entsteht unter Einschluss aller Testvariablen.

Um die Gewichtung der einzelnen mit dem Langzeitüberleben assoziierten Faktoren näher aufzuschlüsseln, wurde eine Analyse durchgeführt, in der die Coxmodelle miteinander verglichen wurden, unter Ausschluss des zu bestimmenden Faktors. Die -2-log-Likelihood-Funktion, die die Erklärungsgüte des Modells anzeigt, gibt Aufschluss über den Erklärungsbeitrag des untersuchten Faktors zur Todeshypothese. Von dem Gesamtwert von 1399,133 können durch unser Ergebnismodell 5 (mit allen Risikofaktoren  $p < 0,1$ ) 1051,110 bestimmt werden. Diese Zahl ist der Ausgangspunkt der Berechnung. Nimmt man nun einzeln die Faktoren aus der Gleichung, ergeben sich folgende Ergebnisse:

<b>Untersuchter Faktor</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>-2-log-Likelihood</b>	<b>Unterschied zum Gesamtmodell</b>
Empfänger-Geschlecht	0,525	1058,144	7,034
Empfänger-Alter	1,064	1072,325	21,215
Child Score	*	1065,043	13,933
Diagnosegruppe	*	1087,924	36,814
Ausgeprägte Infekte	1,230	1052,853	1,743
Lebensbedrohliche Infekte	3,444	1069,286	18,176
Malignome	2,360	1058,457	7,347
Rezidive	4,373	1073,371	22,261
Posttransplantationsdiabetes	*	1108,131	57,021
GPT-Wert nach Tx	0,999	1055,686	4,576
Retransplantationen	5,588	1066,772	15,662
<b>Gesamtmodell</b>	<b>-</b>	<b>1051,110</b>	<b>0</b>

**Tabelle 46: Vergleich -2-log-Likelihood**

\*Darstellung der Untergruppen im Anhang

Hierbei wird deutlich, wie stark die Faktoren in der Erklärungsbedeutung variieren; so sind mit Abstand am stärksten für das Modell das Auftreten eines Posttransplantationsdiabetes, gefolgt von der Diagnosegruppe, Rezidiven, Alter und lebensbedrohlichen Infektionen wirksam. Malignome, das Geschlecht, der GPT-Wert und ausgeprägte Infektionen haben vergleichsweise wenig Auswirkungen.

Eine andere Möglichkeit die Gewichtung zu errechnen, ist der Exponent (B). Er gibt in Bezug auf eine Kovariante  $z$  an, um das wievielfache die Hazardfunktion ansteigt bzw. abfällt, wenn man  $z$  um eine Einheit vergrößert. Die Hazardfunktion („hazard rate“)  $h(t)$  gibt die Wahrscheinlichkeit an, zu sterben, wenn man die Zeit  $t$  erreicht hat. Der Exponent (B) entspricht der Odds Ratio. Eine Odds Ratio von 1 bedeutet, dass es keinen Unterschied im Chancenverhältnis gibt, bei  $>1$  sind die Chancen der ersten Gruppe höher, bei  $<1$  die der zweiten Gruppe.

## 4.7. Lebensqualität nach Lebertransplantation

### 4.7.1. Erwerbs- und Soziale Situation

#### Soziale Situation

Im Zuge der Erhebung der Lebensqualität wurden von 227 Patienten ebenfalls Daten zum Ehestand erfasst, das entspricht 91,5% des noch lebenden Gesamtkollektivs ( $n=248$ ). Die Daten von drei Patienten waren nicht verwertbar.

Soziale Situation	Anzahl bei LQ-Erhebung
Verheiratet	150 (66,1%)
Geschieden	26 (11,5%)
Unverheiratet mit Partner	26 (11,5%)
Allein	8 (3,5%)
Verwitwet	14 (6,2%)
Nicht verwertbar	3 (1,3%)
Gesamt	227 (91,5%)

**Tabelle 47: Soziale Situation**

#### Erwerbstätigkeit

Von 227 ersttransplantierten Patienten (91,5% der überlebenden Ersttransplantierten) waren 26,6% ( $n=58$ ) erwerbstätig, 7% ( $n=16$ ) konnten seit der Transplantation wieder ins Arbeitsleben integriert werden, d.h. 33,6% ( $n=74$ ) der Patienten waren zum Zeitpunkt der Befragung aktiv erwerbstätig. Zehn Patientinnen gaben an, als Hausfrau tätig zu sein, fünf Patienten waren arbeitslos und ein Patient Student. Berentet waren insgesamt 56,9% ( $n= 132$ ), 27,8% seit der Transplantation und 29,1% schon zuvor. Drei Patienten gaben an, aus Altersgründen



berentet worden zu sein. Vor und nach Transplantation krankgeschrieben waren 1,3% (n=3) der Patienten.

<b>Erwerbstätigkeit</b>	<b>Anzahl bei LQ-Erhebung</b>
Erwerbstätig	58 (26,6%)
Seit Tx wieder erwerbstätig	16 (7,0%)
Seit Tx berentet	63 (27,8%)
Vor Tx berentet	66 (29,1%)
Vor und nach Tx krankgeschrieben	3 (1,3%)
Andere	21 (9,3%)
<b>Gesamt</b>	<b>227 (91,5%)</b>

**Tabelle 48: Erwerbstätigkeit**

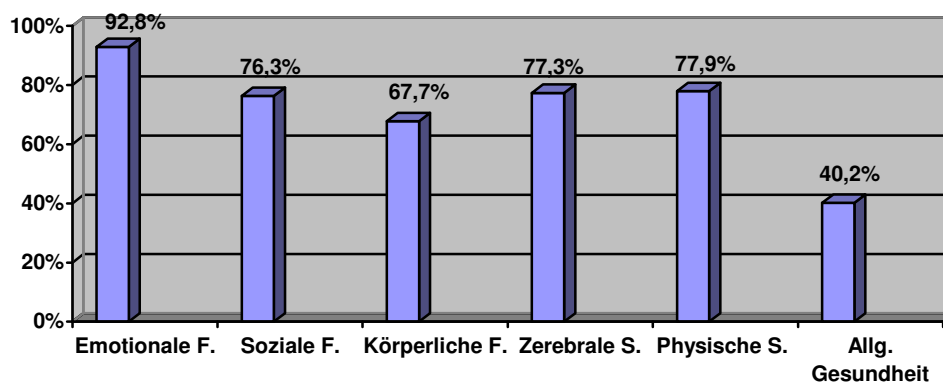
Die Erfassung bei Evaluation vor Transplantation ist ungenau, da mehrfach Transplantierte doppelt erfasst wurden. Zudem sind die Angaben lückenhaft, da nur in 53,9% eine Dokumentation erfolgte.

<b>Erwerbsfähigkeit</b>	<b>Anzahl bei Evaluation</b>
Erwerbsfähig	133 (31,7%)
Nicht erwerbsfähig	93 (22,2%)
Keine Angabe	193 (46,1%)
<b>Gesamt</b>	<b>419 (100%)</b>

**Tabelle 49: Erwerbsfähigkeit bei Evaluation**

#### **4.7.2. Subjektive Lebensqualität**

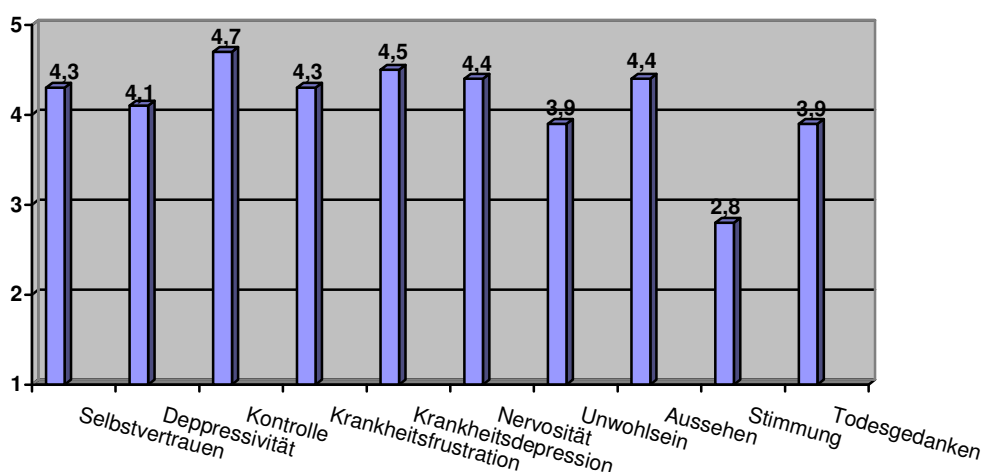
Die subjektive Lebensqualität wurde auf der Grundlage der beantworteten LSLQ-Fragebögen von insgesamt 266 Patienten untersucht, d.h. von 93% der überlebenden Patienten. Entsprechend den Berechnungen differenziert nach den Lebensqualitätsfaktoren wurden LSLQ-Indexwerte für die einzelnen Bereiche zwischen 40,2% und 92,8% ermittelt, wobei 100% der optimalen Gesundheit und 0% der schlechtest möglichen Gesundheit entspricht.



**Diagramm: LSLQ-Index-Wert**

### Emotionale Funktion

221 Patienten lieferten auswertbare Ergebnisse zur emotionalen Funktion. Die Beurteilung war mit 92,8% sehr gut. Die Streuung bei der Beantwortung der Fragen reichte in allen Fällen von 1 bis 5. Sie setzte sich zusammen aus der Bewertung der Einzelfragen zu den Gebieten Selbstvertrauen (Mittelwert (im Folgenden MW) 4,27, Standardabweichung (im Folgenden SA)  $\pm 0,99$ ), Depressivität (MW 4,14, SA  $\pm 1,00$ ), Selbstkontrolle (MW 4,74, SA  $\pm 0,69$ ), Krankheitsfrustration (MW 4,29, SA  $\pm 1,07$ ), Krankheitsdepression (MW 4,51, SA  $\pm 0,88$ ), Aussehen (MW 4,42, SA  $\pm 0,98$ ), Nervosität, (MW 4,74, SA  $\pm 0,69$ ), Stimmungslabilität (MW 3,82, SA  $\pm 1,02$ ), und Todesgedanken (MW 3,95, SA  $\pm 1,01$ ). Am Positivsten wurde subjektiv die Selbstkontrolle bewertet, die Stimmungslabilität wurde am schlechtesten eingestuft, die größte Variation zeigte die Krankheitsfrustration.



**Diagramm: Bewertung der Einzelfragen zur emotionalen Funktion (Mittelwerte)**

### Soziale Funktion

Für den Bereich „Soziale Funktion“ wurden von 218 Patienten Sozialaktivitäten, Haushaltsführung, Sexualität und Abhängigkeit als Einzelkomponenten gewertet. Die Einzelwerte variierten von 1 bis 5, weshalb Minimal- und Maximalwerte im Weiteren nicht angegeben werden. Insgesamt lag das Niveau der Beurteilung mit 76,3% deutlich unter der emotionalen Funktion. Die Mittelwerte für Sexualität lagen mit 3,61 bei sehr hoher Streuung der Werte (SA  $\pm 1,52$ ) mit Abstand am niedrigsten, die Abhängigkeit wurde mit 4,33 (SA  $\pm 1,03$ ) als hoch bewertet und selbstständige Haushaltsführung und Sozialaktivitäten lagen mit 4,15 (SA  $\pm 1,14$ ) bzw. 4,16 (SA  $\pm 1,11$ ) im Mittelfeld.

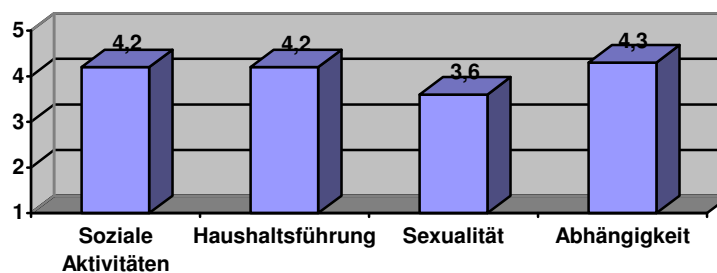
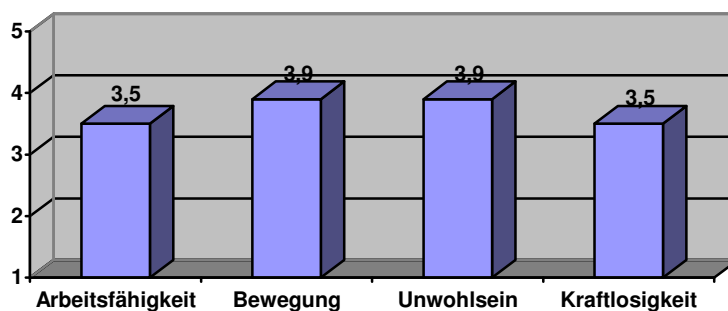


Diagramm: Bewertung der Einzelfragen zur sozialen Funktion (Mittelwerte)

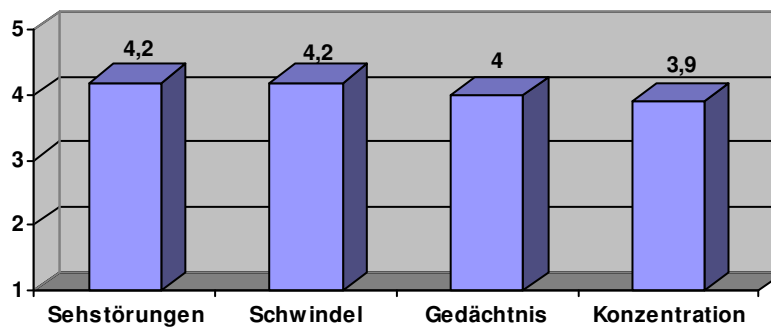
### Körperliche Funktion

Die körperliche Funktion wurde von den 225 erfaßten Patienten generell schlechter bewertet als die anderen Themenbereiche; mit 67,7% liefert sie das zweitschlechteste Ergebnis. Die Einzelwerte variierten von 1 bis 5, weshalb Minimal- und Maximalwerte im Weiteren nicht angegeben werden. Vor allem in den Bereichen Arbeitsfähigkeit (MW 3,47, SA  $\pm 1,54$ ) und Kraftlosigkeit (MW 3,53, SA  $\pm 1,18$ ) bestehen bei einigen Patienten deutliche Defizite. Körperliches Unwohlsein und Beweglichkeit wurden übereinstimmend etwas besser mit 3,92 (SA  $\pm 1,04$ , bzw.  $\pm 1,15$ ) bewertet. Die größte Variation wies die Arbeitsfähigkeit auf.

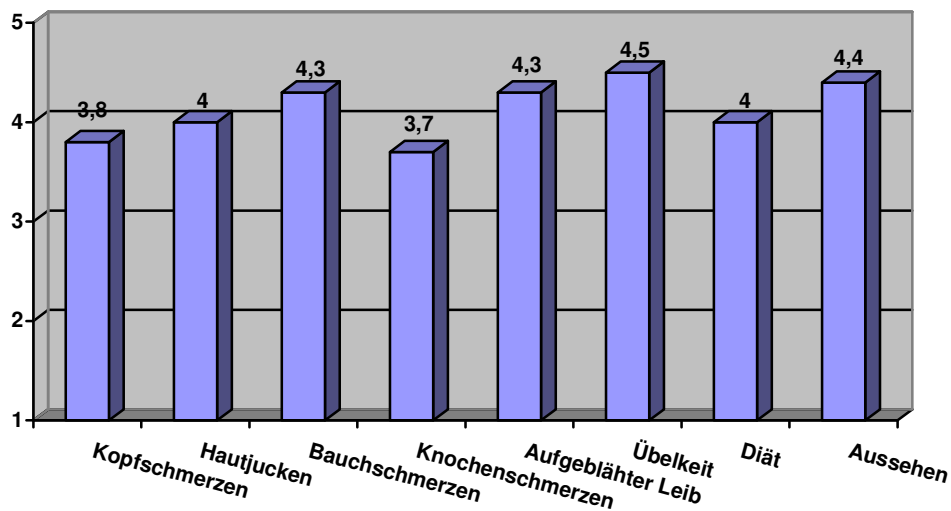


**Diagramm: Bewertung der Einzelfragen zur Körperlichen Funktion (Mittelwerte)****Zerebrale Symptome**

227 Patienten lieferten verwertbare Ergebnisse, in denen kognitive Beeinträchtigungen nicht in den Vordergrund gestellt wurden, die Gesamtwertung lag bei 77,3%. Die Einzelwerte variierten wiederum von 1 bis 5, weshalb Minimal- und Maximalwerte im Weiteren nicht angegeben werden. Sehstörungen (MW 4,23, SA  $\pm$ 1,13), Schwindel (MW 4,24, SA  $\pm$ 1,05), Gedächtnisleistung (MW 3,99, SA  $\pm$ 1,08) und Konzentrationsfähigkeit fielen unter diese Kategorie. Letztere erhielt mit 3,90 (SA  $\pm$ 1,06) den schlechtesten Wert dieser Kategorie, die größte Variation trat bei den Sehstörungen auf.

**Diagramm: Bewertung der Einzelfragen zu Zerebralen Symptomen (Mittelwerte)****Somatische Symptome**

223 Patienten beantworteten Fragen zu somatischen Symptomen. Unter die Beurteilung fielen Einzelfragen nach Aszites (MW 4,28, SA  $\pm$ 1,05) Übelkeit, Bauchschmerzen, Juckreiz (MW 3,97, SA  $\pm$ 1,23), Nahrungsvermeidung (MW 4,00, SA  $\pm$ 1,48), Kopfschmerzen, Knochenschmerzen und die Bewertung des eigenen Aussehens (MW 4,42, SA  $\pm$ 0,98). Wiederum variierten die Einzelwerte von 1 bis 5, weshalb Minimal- und Maximalwerte im Weiteren nicht angegeben werden. Generell lag die Gesamtwertung mit 77,9% im oberen Bereich. Am wenigsten Beschwerden machten Übelkeit (MW 4,5, SA  $\pm$ 0,89) und Bauchschmerzen, (MW 4,27 SA  $\pm$ 1,05) die stärkste Beeinträchtigung erlebten die Patienten aufgrund von Knochenschmerzen (MW 3,68, SA  $\pm$ 1,35) und Kopfschmerzen (MW 3,83, SA  $\pm$ 1,11). Die geringste Streuung der Antworten trat bei der Frage nach Übelkeit, die größte beim Diätverhalten auf.



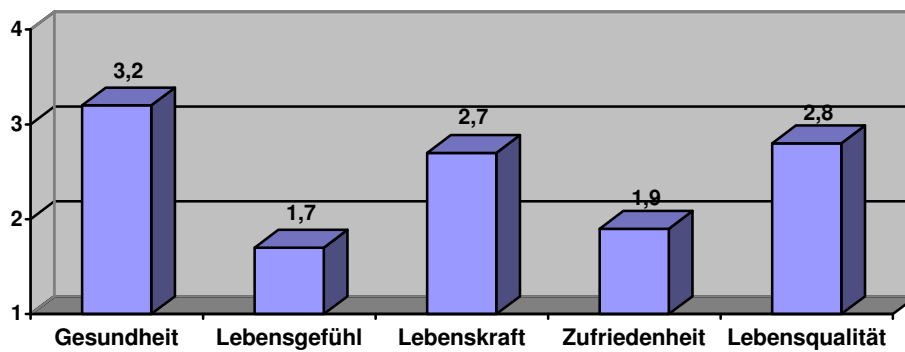
**Diagramm: Bewertung der Einzelfragen zu körperlichen Symptomen (Mittelwerte)**

### Allgemeine Gesundheit

In die Bewertung der allgemeinen Gesundheit gingen Antworten von 220 Patienten zu Fragen zum Gesundheitsvergleich, zum Lebensgefühl, zur Lebenskraft, zum Allgemeinbefinden und Gesundheitszufriedenheit ein. Hierbei lag das Maximum der Bewertung bei der Qualität des Lebensgefühls und der Zufriedenheit bei 4 Punkten, die Lebenskraft, das Allgemeinbefinden und die Einschätzung der eigenen Gesundheit im Vergleich zu Gleichaltrigen konnte mit maximal 5 Punkten bewertet werden, minimal wurde 1 Punkt vergeben.

Die niedrigste Punktzahl im Mittelwert erhielt mit 1,69 das Lebensgefühl (SA  $\pm 0,76$ ), gefolgt von der Zufriedenheit mit der Lebensqualität mit 1,91 (SA  $\pm 0,85$ ). Am besten wurde das Allgemeinbefinden eingeschätzt mit 3,18 Punkten (SA  $\pm 0,93$ ), die Einschätzung der eigenen Gesundheit im Vergleich zu Gleichaltrigen und die Lebenskraft lagen fast gleichauf mit 2,75 (SA  $\pm 0,87$ ) und 2,70 Punkten (SA  $\pm 0,88$ ). Die breiteste Streuung der Antworten trat bei der Frage nach dem Allgemeinbefinden auf.

Generell lag das Niveau der Beurteilung im Bereich „Allgemeine Gesundheit“ sehr niedrig mit 40,2% im Lebensqualitätsindex. Dies war der am schlechtesten bewertete Bereich der Befragung.



**Diagramm: Bewertung der Einzelfragen zur Allgemeinen Gesundheit (Mittelwerte)**

Das Alter bei Transplantation zeigte im Chi-Quadrat-Test nach Pearson einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Beurteilung der Lebensqualität ( $p=0,013$ ), der Lebenskraft ( $p=0,019$ ) und der Zufriedenheit mit der eigenen Gesundheit ( $p=0,043$ ). Das Geschlecht zeigte keinen signifikanten Einfluss, ebenso wenig das Child-Stadium, die Anzahl der Transplantationen, die primäre Immunsuppression und das Auftreten von Malignomen.

Die Erwerbstätigkeit wirkte sich signifikant auf alle Bereiche der allgemeinen Gesundheit aus bis auf die Zufriedenheit, welche vom Ehestand ( $p<0,001$ ) und von der Notwendigkeit von Op-Folgeeingriffen ( $p=0,014$ ) bestimmt wurde.

Die Transplantationsdiagnose erwies sich als hochsignifikant für die Bereiche Lebensgefühl und Lebensqualität. ( $p_{\text{global}}=0,005$ ;  $p_{\text{global}}<0,001$ )

## 5. Diskussion

### 5.1. Patientenüberleben

Die Lebertransplantation stellt seit vielen Jahren ein anerkanntes Verfahren zur Behandlung der terminalen Leberinsuffizienz dar. An der Charité, Campus Rudolf Virchow Klinikum, werden seit 1988 erfolgreich Lebertransplantationen durchgeführt. Die Qualität dieser Therapie lässt sich u. a. durch der Überlebensrate der Patienten (1-3-5-7-10-Jahre nach Tx) beurteilen, die im ersten Jahr nach Transplantation bei dem untersuchten Kollektiv 89,0% betrug, nach 3 Jahren 84,7%, 5 Jahren 81,3% 7 Jahren 78,2% und nach 10 Jahren 72,5%. Bis zum Februar 2006 überlebten von den 385 Patienten, zwischen 1988 und September 1993 transplantiert wurden insgesamt 64,3%. Im internationalen Vergleich sind diese Ergebnisse sehr gut; die UCLA gibt für ein vergleichbares Patientenkollektiv eine Überlebensrate (nach 1-5-10 Jahren) von 81%-72%-68% an (Bussutil 2005). In einer italienischen Multicenter-Studie wird über 3-5-10 Jahresergebnisse von 72,3%, 68,85 und 61,3% und aus Cleveland, Ohio über 5-10 Jahresüberleben von 86% und 64% berichtet (Faquiali 2002, Vogt 2002, ELTR-Report Adam 2003).

Auch für das Organüberleben zeigen die Ergebnisse der Charité eine überdurchschnittliche Rate von 83,5%, 77,4%, 72,6% 69,5% und 64,2% nach 1-3-5-7-10 Jahren.

Die Zielvariable in der vorliegenden Arbeit war immer das Langzeitüberleben der Patienten nach Transplantation.

Um die Faktoren zu ermitteln, deren Einfluss einen signifikanten Unterschied in der Langzeitbetrachtung des Patientenüberlebens machen, wurde zunächst der Einfluss der epidemiologischen Daten wie Alter und Geschlecht des Spenders sowie des Empfängers und die Grundkrankheit mittels Einteilung in Indikationsgruppen untersucht.

#### 5.1.1. Alter, Geschlecht und Spenderdaten

Für alle drei untersuchten Faktoren ergab sich ein signifikantes Ergebnis. Ein höheres Alter der Patienten wurde übereinstimmend mit der Literatur (Keshwani 2004) als schlechter Prognosefaktor ermittelt. Das Geschlecht konnte ebenfalls als Faktor für das Langzeitüberleben identifiziert werden; weibliche Patienten überlebten im Durchschnitt länger als männliche (73% zu 57% Gesamtüberleben). Diese Ergebnisse sind jedoch kritisch

zu betrachten, da ein höheres Patientenalter und das männliche Geschlecht auch in der Normalbevölkerung eine höhere Morbidität und Mortalität aufweisen.

Auch vom Organspender/ Spenderorgan wurde das Überleben der Patienten mitbestimmt. Die eigene Analyse zeigt, im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Autoren (Moore 2005), dass ein zunehmendes Spenderalter, vor allem ab 50 Jahren, mit keiner schlechteren Überlebensprognose der Transplantierten im Langzeitverlauf verbunden ist. Diese Ergebnisse sind besonders positiv zu bewerten, da aufgrund des steigenden Spenderorganmangels auf immer ältere Spender zurückgegriffen werden muss und in der Literatur die Prognose nach Transplantation älterer Organe kritisch diskutiert wurde. Seit 1991 hat sich die Zahl der Kandidaten für eine Lebertransplantation verzehnfacht, die Zahl der Spenderlebern konnte im gleichen Zeitraum nur verdoppelt werden, sodass ältere Spender immer stärker in den Spenderpool mit einbezogen werden müssen. Das Spendergeschlecht bzw. das Matching von Spender und Empfänger konnte, anders als bei Moore et al. und Bilbao et al., ebenfalls in der univariaten Analyse als Einflußfaktor für das Langzeitüberleben identifiziert werden (Moore 2005, Bilbao 2003). Es zeigte sich bei übereinstimmendem Geschlecht und bei Transplantation weiblicher Grafts ein besseres Ergebnis. Ursachen könnten zum Beispiel darin bestehen, dass Spenderlebern weiblichen Geschlechts im Allgemeinen weniger Vorschäden (z.B. durch Alkohol, vaskuläre Schäden) aufweisen.

### **5.1.2. Indikationen**

Betrachtet man die einzelnen Indikationen, die zur Lebertransplantation geführt haben, so zeigt sich, dass Tumorpatienten mit geringerer Wahrscheinlichkeit länger als 15 Jahre überleben, nur 38,8% der Patienten überlebten bis zum Schluss der Datenerhebung. Eine Erklärung dafür ist die erhöhte Inzidenz von Rezidiven (42,9% der Krebspatienten) und de-novo-Malignomen. Die Grundkrankheiten mit einer günstigeren Prognose bezüglich des Langzeitüberlebens waren cholestatische Zirrhosen, metabolische Lebererkrankungen sowie ALV und vaskuläre Erkrankungen, wobei diese Gruppe eine Sonderstellung einnimmt, da die untersuchte Patientenzahl sehr gering war (n=4). Diese Ergebnisse unterscheiden sich deutlich von der Frühmortalität, hier zeigten die Indikationsgruppen ALV, metabolische und cholestatische Zirrhose die höchsten Mortalitätsraten. Ursache für dieses Phänomen könnte sein, dass Patienten mit diesen Grundkrankheiten weniger von Spätkomplikationen betroffen sind als andere, besagte Indikationsgruppen wiesen z.B. die geringsten de-novo-Malignom-Raten auf und hatten nur wenige Fälle mit arterieller Hypertonie im Langzeitverlauf. Die



Indikation zur Lebertransplantation war in Übereinstimmung mit anderen Autoren ein signifikanter Faktor für das Gesamtüberleben (Bussutil 2005, Moore 2005).

### 5.1.3. Retransplantationsrate

Die Retransplantationsrate des untersuchten Kollektivs von September 1988 bis September 1993 lag in der Nachbeobachtungszeit bis Februar 2006 bei insgesamt 9,1%, im Gesamtkollektiv aller transplantierten Patienten am Virchow Klinikum betrug sie 9,6% (n=120 bei 1245 Patienten) (Pfitzmann 2005). Damit finden sich die Ergebnisse des Virchow-Klinikums im unteren Drittel der in der Literatur veröffentlichten Zahlen anderer großer Transplantationszentren von 7-17% (Adam et al. 2003; Vogt 2002; Markmann 1997, Faguiali 2002). Bei dem bestehenden Mangel an Spenderorganen muss die Entscheidung zur Retransplantation gut abgewogen werden, da das Organ ebenso einer Ersttransplantation mit statistisch besserem Survival von Graft und Patient zugeführt werden könnte. Daher ist die Untersuchung des Langzeitüberlebens dieser Patienten von besonderem Interesse. Die Hauptindikationen zur Retransplantation waren Rezidive der Grundkrankheit (29,4%), Rejektionen (23,5%), INF (initiale Nichtfunktion des Transplantates) in 20,6% und ITBL (ischemic type biliary lesion) in 14,7%, die mit den Ergebnissen anderer Zentren übereinstimmen, auch wenn Vogt und O'Grady als Hauptindikation mit 35% bzw. 55% eine Thrombose der A. hepatica angeben, welche an der Charité mit 2,9% wesentlich seltener auftrat (Vogt 2002, O'Grady 2002). Das Überleben war von der Zahl der Retransplantationen abhängig, die Überlebensrate lag für zweittransplantierte Patienten 20% unter der Ersttransplantierten (44,8%), für Patienten mit 3 Transplantationen noch einmal um ca. 20% schlechter. Dies entspricht auch der Erfahrung anderer Zentren (Yan 2007).

Mit zunehmender chirurgischer Erfahrung, weiterentwickelten Immunsuppressiva und verbesserten Organ-Konservationstechniken sowie einem besserem Verständnis der initialen Nichtfunktion ist anzunehmen, dass die Rate der frühen Retransplantationen, die in dem untersuchten Kollektiv noch 43,3% betragen, weltweit zugunsten einer späten Retransplantation sinken könnte, ausgelöst z.B. durch chronische Rejektionen oder Reinfektionen (Benscheidt 2006). Die Tatsache, dass ein Patient retransplantiert wurde, war nach dem Chi-Quadrat-Test assoziiert mit der Basisimmunsuppression, dem Auftreten eines Rezidivs und/oder einer Stenose oder arteriellen Thrombose nach Tx. Die Anzahl der Transplantationen war assoziiert mit der Anzahl der Infekte und dem Auftreten eines Rezidivs.

Die Anzahl der durchgeführten Transplantationen pro Patient war ein statistisch hochsignifikanter Faktor für das Langzeitüberleben.

Risikofaktoren für das Langzeitüberleben waren erhöhte GPT- und GOT-Werte am 1. POD, ein längerer Aufenthalt auf der Intensivstation, ein höheres Empfängeralter, die Entwicklung einer Niereninsuffizienz im Langzeitverlauf und eine schlechte initiale Transplantatfunktion. Auch Azoulay et al. fanden eine Assoziation des Überlebens retransplantierter Patienten mit dem Alter und Kreatininwerten, außerdem noch mit der Dringlichkeit der Operation (Azoulay 2002). Andere Studien belegen im Gegensatz zu dem hier untersuchten Kollektiv den Gebrauch von Blutprodukten (Facciuto 2000), den MELD-Score oder die Indikation zur Retransplantation (Postma 2004) als Risikofaktor für das Überleben.

#### **5.1.4. Todesfälle und –Ursachen**

In unserer Untersuchung war die Mehrzahl der Todesfälle auf transplantationsassoziierte Komplikationen (50,8%) und Rezidive der Grundkrankheit (30,8%) zurückzuführen. Die größte Bedeutung hatten hier in Übereinstimmung mit anderen Autoren Infektionen, de-novo-Malignome sowie Tumorzidive und HBV/HCV-Reinfektionen (Abbasoglu 1997, Vogt 2002, Fagioli 2002). Todesfälle, für die kein Zusammenhang zur Lebertransplantation bestand, mehrheitlich kardiovaskuläre Ereignisse, waren nur für rund ein Fünftel der Gesamtmortalität verantwortlich. Rabkin et al. beschreiben Malignome und Rezidive als Hauptursache für Todesfälle > 1 Jahr nach Transplantation (Rabkin 2001).

Das erste Jahr nach Transplantation hat die höchste Mortalität mit 27,7%, ein erneuter Anstieg war erst wieder nach 10 Jahren zu verzeichnen.

## **5.2. Einfluss prä- und perioperativer Faktoren**

Ein präoperativ bestehender Diabetes mellitus zeigte in dieser Untersuchung wie auch bei anderen Autoren eine statistische Signifikanz als Faktor für das Langzeitüberleben. Die Überlebensrate der betroffenen Patienten lag mit 55,6% deutlich unter der des Gesamtkollektivs (Abbasoglu 1997). Hierfür ist wahrscheinlich eine erhöhte Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse verantwortlich. Eine vorbestehende Niereninsuffizienz zeigte keine Beeinträchtigung der Überlebensrate (89,2%), es konnte im Gegenteil in der univariaten Untersuchung eine statistische Signifikanz für ein besseres Überleben bei präoperativ erhöhten Kreatininwerten gefunden werden, die jedoch in der multivariaten Analyse nicht mehr relevant war.

Univariat konnte kein signifikanter Einfluß des Child-Stadiums auf das Langzeitüberleben der Patienten bewiesen werden, in der Zusammenschau aller Faktoren zeigte sich jedoch der unabhängige Einfluss analog Bilbao et al. (Bilbao 2003).

Aussagekräftiger in dieser Hinsicht ist heutzutage der MELD-Score, der seit Februar 2002 zur Anwendung kommt. Hierbei wird aus Ätiologie der Leberschädigung, Serum-Bilirubin, Kreatinin und INR mittels einer logarithmischen Formel die Wahrscheinlichkeit des 3-Monats-Überlebens errechnet und danach die Dringlichkeit bestimmt.

Die verwendeten Parameter sind im Gegensatz zum Child-Score objektiv erhebbar. Eine Schwäche des MELD-Scores ist jedoch die Einbeziehung des INR, welcher für die Steuerung der Antikoagulation bei normaler Gerinnungsfunktion entwickelt wurde, die oft bei chronischer Lebererkrankung nicht mehr gegeben ist.

Aus den intraoperativen Daten und Befunden sowie der operativen Durchführung liessen sich nur wenige Prognosefaktoren für das Überleben ableiten. Aus der Vielzahl hierzu durchgeführter Untersuchungen war lediglich eine erhöhte Anzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate während der Transplantation mit einer signifikant verminderten Überlebenschance verbunden. Für die kalte Ischämiezeit, die Operationsdauer sowie der Gabe von Fresh-Frozen-Plasma-Konzentraten intraoperativ und nach Transplantation konnte in dieser Untersuchung anders als bei Moore und Bilbao (Moore 2005, Bilbao 2003, Bussutil 2005) keine statistische Signifikanz gezeigt werden.

Die Technik der Gallenganganastomosierung hatte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Einfluß auf das Langzeitüberleben, auffällig war jedoch die bessere Überlebensrate der mit der Seit-zu-Seit-Technik nach Neuhaus versorgten Patienten (64,9% zu 59,0%).

Die Rate der Gallenwegskomplikationen lag mit 16,7% im unteren Bereich im Vergleich zur Literatur, in der Zahlen von 10-35% genannt werden (Londono 2008, Gopal 2003). Am häufigsten traten Papillenstenosen, ischemic type biliary lesions, Stenosen der Gallengänge oder Sludge auf. Prädisponierende Faktoren waren unter Anderem Thrombosen der Arteria hepatica und der Pfortader. Auch eine Therapie mit Cyclosporin kann zu Gallestau und Steinbildung führen. Die meisten Gallenwegskomplikationen können heute endoskopisch mithilfe der ERCP versorgt werden. Daneben versucht man durch fettarme Diät und Ursodesoxycholsäure der Steinbildung vorzubeugen. Risikofaktor für die Entwicklung von Gallenwegskomplikationen in unserem Kollektiv war das Geschlecht, es bestand kein Einfluß auf das Gesamtüberleben.

Die initiale Transplantatfunktion zeigte in der univariaten Analyse keine signifikanten Auswirkungen auf das Langzeitüberleben, anders als von Markmann et al. berichtet

(Markmann 2003), allerdings konnten eine erhöhte GPT am 1. POD und eine schon intraoperative Gallebildung mittels Cox-Regression als unabhängige Risikofaktoren ermittelt werden. Eine eingeschränkte initiale Funktion ist ein häufiges Phänomen, welches allerdings in der Literatur nicht klar definiert wird. Die Inzidenz liegt bei 20-30%. Heidenhain et al. berichten über den Einsatz der retrograden Reperfusion nach Transplantation, welche die Schäden durch Ischämie und Reperfusion mindern und damit die initiale Funktion entscheidend bessern konnte, allerdings wurde auch ein Anstieg der ITBL-Inzidenz beobachtet (Heidenhain 2006).

Dank der Entwicklungen der letzten Jahrzehnte sind die Operationstechniken weiter verbessert worden, chirurgische Techniken z.B. der Gallengangsanastomosierung, Anästhesie und medikamentöse Therapie haben sich weiter verbessert. Trotz dieser Errungenschaften, die zu einem verbesserten Gesamtüberleben und einer erhöhten Anzahl an Lebertransplantationen geführt haben, bleiben technische Komplikationen relevant. Ca. 10% der Frühmortalität (<3 Monate) sind auf Folgen technischer Komplikationen zurückzuführen (Schmidt 2008).

### **5.2.1. Medikation**

Die Basisimmunsuppression nach Transplantation erfolgte in 77,1% mit Cyclosporin A und in 27,9% mit Tacrolimus. Die hohe Zahl der CyA-Therapien lässt sich darauf zurückführen, dass für Tacrolimus in den ersten Jahren noch keine gesicherten Daten vorlagen. Der erste Einsatz erfolgte 1989 durch Starzl (Starzl 1989). An der Charité wurde Tacrolimus ab 1990 verwendet, zunächst im Rahmen der FK506-Multicenterstudie (Jonas 2005). Wie erwartet hatte die Immunsuppression einen signifikanten Einfluss auf das Langzeitüberleben. Die höchste Überlebensrate wiesen mit 79,8% Patienten auf, die mit Tacrolimus behandelt wurden. Bei der Behandlung mit Cyclosporin lag das Überleben bei 77,4%, ähnlich der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten, die im Laufe der Nachsorge von CyA auf Tacrolimus umgestellt wurden. In der Literatur werden übereinstimmend mit unseren Ergebnissen ebenfalls deutlich bessere Überlebensraten unter FK506-Therapie angegeben (The European FK506 Multicenter Liver Study Group 1994, The UK and Republic of Ireland Liver Transplant Study Group 2002).

In Bezug zur Entwicklung transplantationsassoziiierter Komplikationen ließ sich feststellen, dass Patienten mit Cyclosporin A wesentlich häufiger kardiovaskuläre Komplikationen entwickelten (38,9%) als unter Tacrolimus (22,4%). Ein ähnliches Bild fand sich bei der Entstehung von de-novo-Malignomen: Von den 35 Patienten mit neu aufgetretenen Malignomen erhielten 29 Cyclosporin A, sechs Tacrolimus als Basisimmunsuppression. Die

Tumorraten liegen dementsprechend bei 10,4% für CyA bzw. 5,6% für FK 506. Bezüglich der Abstoßungsrate unterschieden sich die Gruppen kaum (61,3 bzw. 61,6%), anders als in der European Multicenter Liver Study, wo für FK 506 eine deutlich geringere Rejektionsrate beschrieben wurde (McMaster 1994). Auch für weitere Komplikationen wie Diabetes und Niereninsuffizienz war kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der Basisimmunsuppression nachzuweisen. Andere verwendete Immunsuppressiva (OKT 3, Azathioprin, BT) zeigten keinen Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben. Eine angemessene low-level-Immunsuppression und die frühe Dosisreduktion insbesondere der Steroide kann vermutlich viel zur Prophylaxe unerwünschter Komplikationen wie Diabetes und Hypertonie beitragen.

Hoffnung für die Verbesserung des Langzeitüberlebens geben auch neuere Immunsuppressiva, so zeigten Untersuchungen zu MMF eine geringere Neoplasie-Rate (Guba 2004). MMF soll die Rate chronischer Abstoßungen reduzieren und die Dosisreduktion von CyA/Tacrolimus ermöglichen, um deren bekannte Langzeitnebenwirkungen zu verringern bzw. zu vermeiden (Cattral 2000).

Sirolimus und seine Derivate scheinen die Fähigkeit zur Tumorregression durch verschiedene Mechanismen aufzuweisen und das Metastasierungspotential bei HCC-Patienten reduzieren zu können, analog zu MMF vermindern sie den Bedarf an Basisimmunsuppressiva (Guba 2004).

### **5.3. Einfluss transplantationsassoziierter Komplikationen**

#### **5.3.1. Operative Folgeeingriffe**

Gefäßkomplikationen treten in ca. 1 bis 10% der Transplantationen in der internationalen Literatur auf und sind mit einem höheren Risiko für Graft-Dysfunktionen assoziiert. In unserem Kollektiv traten in 0,1% der Fälle Stenosen und in 4,1% Thrombosen auf. Um diese Komplikationen zu therapieren, werden heute bevorzugt perkutane interventionelle Eingriffe wie Angioplastien (PTA) und lokale Thrombolysen eingesetzt, da sie mit einem reduzierten Blutverlust und weniger Komplikationen sowie einer rascheren Mobilisierung einhergehen (Vignali 2004). In 9,1% (n=41) der Transplantationen mussten operative Folgeeingriffe vorgenommen werden, vor allem die Versorgung von Narbenhernien und Relaparotomien aufgrund von Blutungs- sowie anderen Komplikationen. Eine möglichst atraumatische Operationstechnik und eine suffiziente intraoperative Blutstillung ist zu fordern, um die

Komplikationsrate so gering wie möglich zu halten. Operative Folgeeingriffe nach Transplantation wirkten sich nicht signifikant negativ auf das Gesamtüberleben aus, zeigten aber Auswirkungen auf die subjektive Beurteilung der Zufriedenheit der Patienten.

### **5.3.2. Abstoßungen**

Von den untersuchten Patienten kam es bei rund 60% zu einer akuten Rejektion, die in der Mehrzahl der Fälle in der Frühphase (85,5% im ersten Jahr) nach Transplantation auftrat. In 3,6% wurden chronische Abstoßungen diagnostiziert. Chronische Rejektionen sind irreversibel und durch das VBDL (vanishing bile duct syndrome), einem zunehmenden Schwund der kleinsten und mediären Gallengänge bei einem nekrotischen Parenchymzerfall der perivenulären Hepatozyten sowie Cholestase gekennzeichnet. Wurden 1990 noch Raten von 70% akuter und 10 bis 15% chronischer Rejektionen beschrieben (Adams 1990), konnte nach Einführung von Tacrolimus als Basisimmunsuppressivum ein Rückgang auf 30-40% akuter Abstoßungen und <5% chronischer Rejektionen verzeichnet werden (European FK506 Multicentre Liver Study Group, 1994; The US Multicenter FK506 Liver Study Group, 1994, Fagiuoli 2002). Bei der in dieser Arbeit untersuchten Patientengruppe ließ sich jedoch in Bezug auf Rejektionen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Cyclosporin A und Tacrolimus feststellen. Statistisch signifikante Risikofaktoren für das Auftreten von Abstoßungen waren eine Dialyseabhängigkeit sowie die Anzahl von Infekten. Das Überleben der Patienten mit Rejektionen war geringfügig vermindert, es ließ sich jedoch keine statistische Signifikanz erheben. Die Geschlechterverteilung zeigte, dass Frauen im Vergleich 5-6% mehr Abstoßungen als Männer aufwiesen. Dieses Phänomen ließ sich auch bei chronischen Abstoßungen nachweisen: 60% der Patienten waren weiblich. Die überwiegende Anzahl von Patienten mit einer akuten Rejektion konnte erfolgreich durch eine Stoßtherapie mit Steroiden behandelt werden.

Auch wenn akute Abstoßungsreaktionen gut therapierbar sind, ist diese Behandlung nach wie vor noch mit sekundären Komplikationen wie z. B. Infektionen verbunden. Neue Entwicklungen in der immunologischen Diagnostik, wie z.B. die durch HLA-DR-Bestimmung auf den Monozyten, und eine individuell quantifizierbare Immunsuppression können hier hilfreich sein, um die immunsuppressive Therapie bei Infektionen so weit wie möglich zu reduzieren und um das erhöhte Rejektionsrisiko besser kalkulieren zu können.

### 5.3.3. Infektionen

Häufigste Komplikation nach Transplantation war mit 72,2% eine Infektion. 66,7% der Infektionen waren bakteriellen Ursprungs, wobei Streptokokken, Staphylokokken sowie *Pseudomonas aeruginosa* die Haupterreger waren. 16,2% wurden durch Pilze verursacht, vor allem durch *Candida albicans* und Aspergillen. Viren hatten einen Anteil von 12,9%, im Wesentlichen durch CMV. Für die Anzahl von Infektionen sowie den Schweregraden „ausgeprägte“ und „lebensbedrohliche“ Infektion konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Langzeitüberleben nachgewiesen werden, für die letzten beiden auch multivariat. Übereinstimmendes berichten auch Bilbao et al. (Bilbao 2003).

Die verschiedenen Indikationsgruppen zeigten hinsichtlich der Infektionshäufigkeit deutliche Unterschiede. Die Indikationsgruppen „autoimmun“ und „cholestatich bedingte Leberzirrhose“ sowie „akutes Leberversagen“ zeigten die höchste Infektionshäufigkeit (autoimmun 86,7%, cholestatich und ALV jeweils 78,8%), „vaskuläre Erkrankungen“ und Tumorpatienten die geringste (vaskulär 50%, Tumor 63,3%). Ein hohes Spenderalter, die Diagnosegruppe, ein fortgeschrittenes Child-Stadium, Dialysetherapie sowie das Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen und Abstoßungen liessen sich statistisch mit einem gehäuften Auftreten von Infektionen assoziieren.

Die Immunsuppression, das Geschlecht, Diabetes, das Alter bei Transplantation oder das Auftreten von Malignomen sowie Retransplantationen zeigten keine statistische Signifikanz. Häufigster Ort einer Infektion war mit 84,6% der Gastro-Duodenaltrakt. Etwa 70% der Infektionen wurden in der früh-postoperativen Phase beobachtet, im ersten Jahr nach Transplantation 83%. Dies erklärt auch die Tatsache, dass Infektionen bzw. Sepsis die Haupttodesursache nach Transplantation darstellten (19,2%). Andere Studien kommen hier zu ähnlichen Ergebnissen (Facciuto 2000; Kumar 1999). Während und direkt nach der Transplantation sind die Patienten neuen Infektionsgefahren ausgesetzt, wie z.B. vom Spender stammende Mikroorganismen, nosokomiale Erreger im Krankenhaus und postoperative Komplikationen. Der sich mit zunehmendem Leberversagen verschlechternde Allgemeinzustand vieler Patienten vor Transplantation sowie die relativ hohe Dosierung der frühpostoperativen Immunsuppression, Nierenfunktionsstörungen und eine diabetische Stoffwechsellage schwächen das Immunsystem der Patienten zusätzlich, so dass Infektionen häufige Folge sind. Dem Konzept der selektiven Darmdekontamination (Szanto 2006) und der früh-postoperativen enteralen Ernährung sowie einer engmaschigen postoperativen Nachsorge und Überwachung kommt als Infektionsprophylaxe deshalb eine besondere Bedeutung zu.

#### 5.3.4. Niereninsuffizienz

Brown wertet die renale Dysfunktion als problematischste der auftretenden Komplikationen nach Lebertransplantation (Brown 2005), die wie alle Langzeitkomplikationen mit der stetig steigenden Überlebensrate weiter in den Fokus des Interesses rückt. Hauptursache der Nierenfunktionsstörung ist vor allem die Nephrotoxizität der Immunsuppressiva. So muß neben einer optimalen Einstellung der Hypertonie, der Hyperlipidämie und des Diabetes zur Minimierung der Entstehungsfaktoren des chronischen Nierenversagens eine möglichst niedrige Basisimmunsuppression und ggf. der Wechsel zu den weniger nephrotoxischen Medikamenten MMF bzw. Sirolimus erfolgen.

Der Anteil der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion betrug in unserem Kollektiv nach 1-3-5-7 Jahren 14,1%, 13,6%, 22,2%, 25,2%. Nach 10 Jahren sank der Anteil der Patienten mit Kreatininwerten  $> 1,5\text{mg/dl}$  auf 20,5%. Ein Patient, der im ersten Jahr nach Transplantation erhöhte Kreatininwerte zeigte, hatte statistisch univariat signifikant ein schlechteres Gesamtüberleben analog anderen Ergebnissen (Bilbao 2003). Als statistisch signifikante Faktoren für das Entstehen einer Niereninsuffizienz ergaben sich mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson der Child-Score, die Diagnosegruppe, der präoperative Kreatininwert, Abstoßungen sowie deren Anzahl.

14,5% (n=56) der Patienten entwickelten eine Dialysepflichtigkeit, welches im internationalen Vergleich im unteren Drittel liegt. Paramesh berichtet über 22% Dialyseabhängigkeit in seinem Kollektiv, die „European Study Group of FK 506 and Cyclosporin“ gibt Zahlen von 11 % bzw. 12% an. In der westeuropäischen Normalbevölkerung liegt die Inzidenz der chronischen Niereninsuffizienz bei 10/100.000 pro Jahr, also fast 1000fach geringer. Bei den Dialysepatienten überwog der Anteil der Frauen (17,6% zu 12,3%). Bezüglich der Basisimmunsuppression konnte kein statistischer Zusammenhang gefunden werden. Zu diesem Ergebnis kommt auch Takaya bei der Betrachtung der Retransplantation (Takaya 1991), Paramesh stellte jedoch die Assoziation von vorbestehendem Diabetes, Cyclosporin und Kreatininwerte  $>1,7\text{mg/dl}$  nach einem Jahr mit der Entwicklung einer hochgradigen Niereninsuffizienz (ESRD) fest (Paramesh 2004).

#### 5.3.5. Diabetes

Nicht nur Steroide, auch Cyclosporin und Tacrolimus zeigen eine diabetogene Wirkung, die auf einer zunehmenden Insulinresistenz der Organe (Steroide) bei herabgesetzter Insulinfreisetzung aus dem Pankreas (Calcineurininhibitoren) beruht. Zirrhose-Patienten weisen zudem häufig schon vor der Transplantation eine gestörte Glukosetoleranz auf, die sie



für die Entwicklung eines Posttransplantationsdiabetes prädisponiert. Die Anzahl der Patienten mit Diabetes mellitus in unserem Kollektiv lag bei 16,8%, hierbei wurde ein Nüchternblutglukosewert über 126 mg/dl oder eine bestehende Medikation als Kriterium gewertet. Diese Werte liegen im Mittelfeld verglichen mit den Ergebnissen in der Literatur, so berichten Mirabella et al. über eine Inzidenz von 10,8% (Mirabella 2005), während Driscoll et al. eine Rate von 19,4-24,6% im ersten Jahr nach Tx angeben (Driscoll 2005). Die durchschnittliche Prävalenz in der Bevölkerung liegt bei ca. 5%. Präoperativ hatten 9,5% der Patienten erhöhte Glukosewerte, nach Transplantation waren es zwischen 10,9% und 14,9% bei abnehmender Kollektivgröße. Das Überleben der Patienten mit Diabetes mellitus war am stärksten beeinträchtigt, wenn dieser kurz nach der Transplantation auftrat, was wohl vor allem auf die Langzeitwirkung der glykosylierten Proteine (vaskuläre Schäden, daraus resultierend z.B. KHK, Hirninfarkte, Nierenschädigung etc.) zurückzuführen ist. Im weiteren Verlauf hatte die Erkrankung keinen statistisch negativen Einfluss auf das Langzeitüberleben. Eine antidiabetische Therapie ein halbes Jahr nach Transplantation war in der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse ein signifikanter negativer Faktor für das Langzeitüberleben, die weiteren Analysen ergaben keine statistischen Signifikanzen. In der multivariaten Analyse konnte Diabetes nach 5 Jahren als unabhängiger Risikofaktor bestimmt werden. Männer waren deutlich stärker betroffen als Frauen. Die Indikationsgruppen mit der höchsten Inzidenz waren Tumorpatienten (38,1%), alkoholtoxische Zirrhosen (35,4%) und HCV-Patienten (32,4%).

Der Anteil retransplantierte Patienten mit Diabetes stieg von 5% auf 17,6% nach 5 Jahren an. Als Risikofaktoren für die Entwicklung eines neu aufgetretenen Diabetes mellitus konnten das männliche Geschlecht sowie „Tumoren“, „HCV“ und „alkoholtoxische Zirrhose“ als Indikation zur Lebertransplantation ermittelt werden.

Mirabella et al. beziffern ein höheres Alter >45 Jahre, eine HCV-Infektion, die Behandlung mit Tacrolimus sowie eine Steatosis hepatis der Spenderleber als Risikofaktoren. Durrbach et al. fügen Übergewicht und die Behandlung mit Steroiden/ Calcineurininhibitoren hinzu (Durrbach 2006).

Statistisch signifikant für das Auftreten eines Diabetes mellitus waren die Diagnose und das Geschlecht. Die Basisimmunsuppression hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Entstehung eines Posttransplantationsdiabetes; 24,1% der Patienten mit Cyclosporin A und 22,4% der Tacrolimus-Patienten zeigten auffällige Werte oder erhielten eine Medikation. In der Literatur gibt es zu diesem Thema unterschiedliche Aussagen, generell gilt Tacrolimus als mit erhöhtem Diabetes-Risiko assoziiert (Mirabella 2005, Lopez 2006), in unserer Population ließ sich dieser Zusammenhang jedoch analog zu Sheiner nicht erhärten (Sheiner 2000).

Ebenso wenig ließ sich ein neu auftretender Diabetes mellitus mit dem Child-Stadium oder Abstoßungen und deren Steroidbehandlungen assoziieren.

Diät, Änderung des Lebensstils, Gewichtsreduktion sowie antidiabetische Medikation stellen die klassische Therapie dar, aber auch die Dosisreduktion der Steroide und Calcineurin-Inhibitoren sowie der Einsatz von MMF sollten in die Überlegung mit einfließen. Zudem sollte eine Zuordnung steatotischer Spenderlebern zu Diabetes-Hochrisikopatienten vermieden werden.

### **5.3.6. Hypertonie**

Hypertonie entsteht multifaktoriell, ist aber auch eine bekannte Komplikation der Langzeittherapie mit Calcineurininhibitoren und ein Risikofaktor für die Entstehung einer KHK, pAVK und Niereninsuffizienz. Kardiovaskuläre Komplikationen sind die zweithäufigste Todesursache nach Transplantation, dementsprechend wichtig ist die Kontrolle und Behandlung der Hypertonie sowie die weitgehende Vermeidung ihrer Entwicklung. Der Mechanismus, der der Entstehung der Hypertonie zugrunde liegt wird, von Textor durch eine Vasokonstriktion, ausgelöst z.B. durch erhöhte Stimulation von Endothelin und Inhibition von Prostaglandinen und eine dadurch bedingte geringere glomeruläre Filtrationsrate mit erhöhter Natriumretention erklärt. Diese führen zu erhöhtem Blutdruck, beschleunigter Entwicklung von Arteriosklerose und Nierenschäden (Textor 2000, Gonwa 2001). Nach Lebertransplantation ist diese Entwicklung besonders häufig und deutlich, da die meisten Lebererkrankungen zu verstärkter Vasodilatation und Hypotonie mit hyperdynamer Herzarbeit führen. Canzanello beschreibt, dass 50-75% der Patienten in den ersten Wochen bis Monaten hypertensive Blutdruckwerte entwickeln (Canzanello 1997). Gonwa berichtet über eine Hypertonierate von 75% bei Langzeitüberlebenden nach Lebertransplantation. Im Gesamtverlauf der Beobachtung entwickelten 68,5% unserer Patienten eine Hypertonie, 53,8% mit leichter, 17,5% mit mittelgradiger und 9,8% mit schwerer Ausprägung. Die Zahl der antihypertensiv behandelten Patienten stieg von 0,3% nach einem Jahr auf 41,7% nach 10 Jahren an. Im Zusammenhang mit der Entwicklung einer Posttransplantationshypertonie standen das Geschlecht, die Diagnosegruppe, die Behandlung mit OKT3 sowie das Auftreten eines Rezidivs.

Unter der Therapie mit FK 506 scheint ein geringeres Risiko für eine Hypertonie zu bestehen, so fanden sowohl Canzanello als auch Devlin deutlich geringere Raten unter Tacrolimus behandelten Patienten nach 4, 12 und 24 Monaten, (nach 24 Monaten: 82% unter CyA, 64% unter Tacrolimus). Auch in unserem Kollektiv zeigte sich ein deutliches Überwiegen

Cyclosporin-behandelter Patienten vor allem bei mittlerer und schwergradiger Hypertonie, diese Werte waren jedoch nicht statistisch signifikant.

Statistische Signifikanzen für das Langzeitüberleben konnten für die Aussage, dass ein Patient im Laufe der Nachbeobachtung bei mindestens einer Checkuntersuchung erhöhte diastolische Blutdruckwerte gezeigt hatte, und für erhöhte diastolische Blutdruckwerte ab dem siebten Jahr nach Transplantation nachgewiesen werden. Eine antihypertensive Medikation zu einem Zeitpunkt während der Nachbeobachtung war für das Langzeitüberleben im untersuchten Patientengut kein statistisch signifikanter Faktor.

Regelmäßige Kontrolluntersuchungen sind essentiell, um der Entstehung einer Hypertonie und der daraus resultierenden Schädigung der Gefäße so früh wie möglich entgegenzuwirken; sei es durch diätetische Maßnahmen, eine Dosisreduktion der Immunsuppressiva oder eine antihypertensive Medikation.

### **5.3.7. Kardiovaskuläre Komplikationen**

Lebertransplantierte Patienten haben ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse als die Normalbevölkerung (Johnston 2002). Die Ursachen dafür sind in der Wirkung der Immunsuppressiva zu suchen, so erhöhen Calcineurininhibitoren nicht nur das Risiko für eine Hypertension, sondern greifen auch durch zahlreiche Mechanismen in den Lipidstoffwechsel ein. Gewichtszunahme und Hypertriglyceridämie sind bekannte Phänomene nach Transplantation, erklärbar durch Nebenwirkungen der Medikamente, aber auch mit der Appetitzunahme bei verbesserter Lebensqualität.

Kardiovaskuläre Komplikationen traten in unserem Kollektiv bei 31,4% (n=121) der Patienten auf, vergleichsweise im unteren Bereich in der Literatur. So beschreibt Dec eine Rate von 70% (Dec 1995). Patienten mit Cyclosporin A entwickelten wesentlich häufiger kardiovaskuläre Komplikationen (38,9%) als mit Tacrolimus behandelte (22,4%), analog zu den von Canzanello und anderen berichteten Erfahrungen (Canzanello 1997). Statistisch signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen waren in unserer Studie die Basisimmunsuppression, Dialyseabhängigkeit, ein neu aufgetretener Diabetes sowie das Child-Stadium, im Gegensatz zu Dec, der ein höheres Alter und vorbestehende Herzerkrankungen als Hauptrisikofaktor nennt.

Das Langzeitüberleben der Patienten mit kardiovaskulären Komplikationen lag mit 61,2% deutlich unter dem Gesamtüberleben, diese Werte waren allerdings statistisch nicht signifikant. Insgesamt sind durch vaskuläre Erkrankungen (Herzinfarkt, Hirninfarkt, cerebrale Blutungen und andere Gefäßverschlüsse) 21 Patienten verstorben (17,5% der Todesfälle).

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind häufige Komplikation nach Lebertransplantation. Vor allem im Langzeitverlauf addieren sich die Nebenwirkungen der immunsuppressiven Medikamente; Gewichtszunahme, Hypertension sowie Diabetes sind in ihrer gefäßschädigenden Wirkung essentielle Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen. Essentiell sind deshalb neben den regelmäßigen Check- und Vorsorguntersuchungen eine Umstellung des Lebensstils, der Verzicht auf Nikotin und Alkohol, eine ausgewogene Ernährung bei angemessener Bewegung sowie bei ausbleibendem Erfolg eine frühzeitige medikamentöse Prophylaxe, um das bestehende kardiovaskuläre Risiko so gering wie möglich zu halten.

### **5.3.8. Osteoporose**

Die Entwicklung einer Osteoporose nach Organtransplantationen ist multifaktoriell bedingt (Compston 2003, Hay 2003). Patienten mit chronischen Lebererkrankungen weisen häufig schon vor der Transplantation eine verminderte Knochendichte auf, deren Ausprägung bei der PBC und PSC am stärksten ist (Hay 2003). Der Verlust mineralischer Knochenmasse ist am stärksten in den ersten 3-4 Monaten nach Transplantation, bedingt unter anderem durch Faktoren wie eine vorbestehende Osteopenie, durch die Leberkrankheit bedingte Absorptionsstörungen, Hypogonadismus, mangelnde Bewegung, niedriger BMI, Alkoholabusus etc. sowie durch die immunsuppressive Therapie, deren höchste Dosen im gleichen Zeitrahmen verabreicht werden (Compston 2003). Für Cyclosporin A, Tacrolimus und Glukokortikoide ist eine toxische Wirkung auf den Knochenmetabolismus nachgewiesen (Hay 2003, Compston 2003). Der Einfluss der Glukokortikoide auf die Knochendichte ist im wesentlichen unbestritten, einige Autoren fanden für Cyclosporin A eine höhere Wahrscheinlichkeit, eine Osteopenie auszulösen als für Tacrolimus (Smallwood 2005, Segal 2003, Kubo 2000). Zusätzlich sind im Langzeitverlauf Komponenten wie steigendes Alter und insbesondere bei postmenopausalen Frauen die verminderte Bildung von Sexualhormonen von Bedeutung. Kubo et al. zeigten bei einer Studie am Patientengut der Charité bei 17,5% der Männer und 78,3% der Frauen hypogonadische Werte. Im untersuchten Patientengut konnte bei den regelmäßig zu den Checkuntersuchungen durchgeführten Knochendichtemessungen keine signifikante Verminderung nachgewiesen werden, die Ursache dafür liegt wahrscheinlich in der frühzeitigen Reduktion der Glukokortikoidmedikation sowie der Medikation mit Calcium und Biphosphonaten. Knochenschmerzen wurden jedoch häufig angegeben und als Einschränkung der Lebensqualität empfunden.

Zur Prophylaxe der Osteoporose sollte schon vor Transplantation eine Therapie mit Kalzium, Calcitriol, Natriumfluorid und Biphosphonaten begonnen und die Behandlung mit Steroiden nach Transplantation auf ein Mindestmaß beschränkt werden. Wichtig sind ebenso ausreichende Bewegung und eine ausgewogene kalziumreiche Ernährung. Bei postmenopausalen Frauen ist evtl. eine Hormontherapie zu erwägen. Knochendichtemessungen sollten regelmäßig durchgeführt werden (Hay 2003, Compston 2003, Segal 2003).

### **5.3.9. De-novo-Malignome**

Die modernen Immunsuppressiva haben entscheidend zum Langzeitüberleben beigetragen, allerdings bergen sie vor allem in der Langzeitanwendung Risiken, die stetig stärker in den Mittelpunkt des Interesses rücken. Die Entstehung von de-novo-Tumoren ist eine wichtige Komplikation, deren Ursachen unter anderem in der chronisch stimulierenden Rolle allogener MHC-Antigene des transplantierten Organs sowie vorbestehender oder neu auftretender Infektionen mit onkogenen Viren liegen könnten. Ebenso werden eine beeinträchtigte Immunregulation mit verminderter Killerzellaktivität und Interferonproduktion und eine direkte Karzinogenität der Immunsuppressiva angenommen (Duvoux 2001). Azathioprin wird mit einem vierfach erhöhten Risiko für Hauttumoren in Verbindung gebracht, während unter Verwendung von Cyclosporin A ein gesteigertes Auftreten von Lymphomen beobachtet wird. Verschiedene Mechanismen der Tumorentstehung wurden identifiziert, so zeigten z.B. CyA-behandelte Mäuse eine erhöhte Expression des Angiogenese stimulierenden VEGF (vascular endothelial growth factor), daneben wurden erhöhte IL-6 Levels in EBV-infizierten B-Zellen, assoziiert mit der Entstehung von PTLD (posttransplant lymphoproliferative disease) beobachtet. In einer anderen Studie wurde eine dosisabhängige Reduktion der DNA-Reparatur-Kapazität unter CyA für die hohe Inzidenz von de-novo-Malignomen verantwortlich gemacht (Guba 2004).

In unserem Kollektiv traten 48 Malignome bei 35 Patienten auf, bei 9,0% aller Patienten kam es zu mindestens einer bösartigen Neubildung. Im Vergleich zu der Untersuchung von Pfitzmann, die von einer kumulativen Inzidenz von 4,9% nach 5 Jahren berichtet, eine Zunahme von 4,1%. Die Rate von 9% liegt im internationalen Vergleich im unteren Mittelfeld, so berichten Baccarani et al. aus Italien über eine Neubildungsrate von 7% und Xiol et al. aus Berkeley von 17% (Baccarani 2006, Xiol 2001).

Bronchial- und Plattenepithelkarzinome sowie Lymphome stellten mit 20% (n=7) die häufigsten Malignome dar. Patienten mit Lebertumoren (16,9%) und alkoholtoxischer

Zirrhose (12,9%) waren besonders betroffen. Im Einklang mit den von Fung et al. beschriebenen Ergebnissen waren de-novo-Malignome nach den kardiovaskulären Krankheiten die zweithäufigste Ursache für die Spätmortalität (Fung 2001). In unserem Kollektiv starben 17 Patienten (14,2% der Todesfälle) an de-novo-Malignomen, wobei Bronchialkarzinome (n=7), Lymphome (n=3), Plattenepithelkarzinome und Mammakarzinome (je n=2) den größten Anteil hatten. Xiol et al. identifizierten das Alter als assoziierten Risikofaktor und diskutierten bereits den Zusammenhang zwischen dem hepatozellulärem Karzinom und kutanen Plattenepithelkarzinomen, wonach genetische Prädisposition, Sonneneinstrahlung und Immunsuppression die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen nach OLT fördern (Xiol 2001). Der Zusammenhang zwischen Indikationsgruppe und Auftreten eines Malignoms war auch in unserem Patientenkollektiv statistisch hochsignifikant, ebenso eine gleichzeitig bestehende HCV-Infektion. Unter den HCV-Erkrankten traten nur drei Fälle maligner Neuerkrankungen auf. Die Ursachen dafür sollten Gegenstand weiterführender Analysen sein. Für eine Infektion mit CMV, das Geschlecht des Patienten und die allgemeine Lebensqualität ließen sich keine Signifikanzen finden.

Das Langzeitüberleben der Patienten mit de-novo-Malignomen ist mit 25% deutlich vermindert.

Unter Immunsuppression mit Cyclosporin A entwickelten 10,4% der Patienten einen Tumor, die Rate der mit Tacrolimus behandelten Patienten liegt bei 5,6%. Eine statistische Signifikanz ließ sich jedoch nicht feststellen. Die Datenlage zur Neoplasieentwicklung unter Tacrolimus-Therapie ist gering, es ist jedoch eine Stimulation von TGF- $\beta$ 1 ähnlich wie unter CyA beschrieben worden. Hoffnung geben neuere Immunsuppressiva, so zeigten große Untersuchungen des UNOS und das „Collaborative Transplant Study Registry“ für MMF eine geringere Neoplasie-Rate. Wie Guba et al berichten, scheinen Sirolimus und seine Derivate die Fähigkeit zur Tumorregression durch Blockierung der Angiogenese aufzuweisen. Die Zelladhäsion wird über eine vermehrte E-Cadherin-Expression gesteigert, die das Metastasierungs-Potential reduziert (Guba 2004). Viel versprechende Resultate beschreiben Kahan et al. im Langzeitverlauf nach Nierentransplantation, wo die Neubildungsrate für Sirolimus-behandelte Patienten signifikant unter der anderer immunsuppressiver Regimes liegt (Kahan 2003).

Wichtig für das Langzeitüberleben sind nicht nur die regelmäßige Nachsorge, um frühestmöglich de-novo-Malignome zu diagnostizieren, sondern auch die weitere Erforschung

und Anwendung alternativer Immunsuppressiva, die das Risiko für die Entstehung vermindern könnten.

## **5.4. Rezidive**

### **5.4.1. Alkohol**

Die alkoholbedingte Zirrhose ist neben den viralen Zirrhosen die Hauptindikation zur Lebertransplantation und bei einer Prävalenz in Deutschland von 3% die größte Patientengruppe. Als Bedingung für die Transplantation gilt die Überwindung der Alkoholsucht. Die Therapie des Alkoholismus gliedert sich in eine Kontakt- und Motivations-, Entgiftungs-, Entwöhnungs- und eine Nachsorgephase. Die Prognose verschlechtert sich bei steigender Dauer der Abhängigkeit und ist umgekehrt proportional zum Eintrittsalter.

Unsere mit anderen Autoren vergleichbare Rückfallquote von 16,3% belegt, wie präsent die Alkoholkrankheit auch nach einer Lebertransplantation bleibt (Sherman 1995, Holstege 2002, Platz 2000, Cuadrado 2005). Daher ist anschaulich, wie wichtig eine längere und überprüfbare präoperative Abstinenzzeit von mindestens einem halben Jahr ist, bei welcher es im Vergleich zu einer Abstinenzzeit <6 Monaten deutlich seltener zu Rückfällen kommt. Platz et al berichten über Rückfallquoten von 65% bei Abstinenzzeiten <6 Monaten und 11,8% bei präoperativer Abstinenz von 6-12 Monaten sowie 5,5% bei >2 Jahren (Platz 2000, Spree 2000). Andererseits ist eine engmaschige psychosomatische bzw. psychologische Nachbetreuung dieser Patienten für den Erhalt der Gesundheit und die psychische Stabilität entscheidend. Auch die soziale und familiäre Situation sowie zusätzlicher Drogenkonsum spielen eine wichtige Rolle.

Interessant war die deutlich höhere Rückfallquote von Frauen bei einem geringeren Anteil an Transplantantierten (21,1% Frauen; 14,0% Männer), die konträr zu anderen Untersuchungen steht (Spree 2000, Walitzer 2006, Cuadrado 2005). Der hohe Anteil der Verheirateten (66%; insgesamt 77% lebten in einer Beziehung), könnte eine Erklärung für dieses Phänomen sein. So berichtet Walitzer, dass Frauen und Männer aus unterschiedlichen Gründen rückfällig werden. Neben Depressionen, Missbrauch als Kind, schlechter alkoholbezogener Selbstkontrolle und schlechten Coping-Strategien, die für beide Geschlechter gleichermaßen gelten, gefährden Belastungen in der Ehe und interpersonelle Konflikte besonders die Abstinenz von Frauen. Für Männer wird ein eher schützender Effekt durch die Ehe beschrieben.

70% der rückfälligen Patienten verstarben. Cuadrado et al. berichten über eine höhere Inzidenz von de-novo-Malignomen und kardiovaskulären Komplikationen, was neben einer herabgesetzten Compliance (bei Alkoholmissbrauch kann die regelmäßige Einnahme der Medikation und ihre vollständige Wirkung nicht als gewährleistet gelten) und einer direkten alkoholtoxischen Wirkung u. a. die niedrige Überlebensrate von 30% erklären könnte.

#### **5.4.2. Virale Hepatitis**

Die andere Hauptgruppe der Indikationen zur OLT stellen die viralen Hepatitiden dar. 400 Millionen Menschen sind weltweit allein mit HBV infiziert. Das Verhältnis HBV-HCV wird sich in Zukunft in Richtung HCV verschieben, da Dank der Testung Schwangerer und der Durchführung von Impfkampagnen in Kombination mit der 5fach-Impfung im ersten Lebensjahr (STIKO-Empfehlung ab 1995) die Hoffnung besteht, die Rate der HBV-Infektionen und dadurch induzierten Zirrhosen in Zukunft deutlich zu senken. Die WHO hat in den letzten Jahren Impfprogramme für endemische Regionen, wie z.B. im südlichen Afrika, initiiert, wo die Carrier-Rate über 8% liegt, deren Erfolg jedoch abzuwarten bleibt. In den USA ist die Rate der akuten HBV-Infektionen von 1987-98 um 76% gesunken, vor allem dank Vorsichtsmaßnahmen in Hochrisikopopulationen (Ocama 2005). Für die Hepatitis C ist eine ähnlich positive Entwicklung bzw. ein Impfstoff trotz ermutigender Ansätze in näherer Zukunft noch nicht absehbar (Li 2006).

In unserem Kollektiv erlitten 24 Patienten (21,8%) dieser Indikationsgruppen ein Rezidiv. Davon verstarben 21 Patienten (87,5%), nur drei (12,5%) überlebten. An einer Hepatitis-Reinfektion als Todesursache starben 13 Patienten (10,8% der Todesfälle).

Die Rezidivrate war deutlich ansteigend mit dem Grad der Vorschädigung der Leber zum Transplantationszeitpunkt; 4,2% der im Child-Stadium A transplantierten Patienten entwickelten ein Rezidiv, 45,8% im Stadium B und 50% im Stadium C, statistisch ließ sich keine Signifikanz erheben.

Das Risiko, ein Rezidiv zu entwickeln, blieb relativ unbeeinflusst von der Basisimmunsuppression; in 21,0% unter Therapie mit CyA gegenüber 23,3% unter Tacrolimus kam es zum erneuten Auftreten. Es konnte ebenfalls kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Rezidivs und dem Alter, dem Geschlecht, der Basisimmunsuppression sowie dem Child-Stadium oder der Behandlung mit BT, ATG/ALG oder Azathioprin gefunden werden. Für Retransplantationen und die Behandlung mit OKT 3 liessen sich jedoch statistisch hochsignifikante Zusammenhänge feststellen.



Auch Rosen et al. beschreiben die Assoziation einer Therapie mit OKT3 bei steroid-resistenten Abstoßungen mit einem frühen und schweren HCV-Rezidiv im Verlauf sowie einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine Transplantatschädigung (Rosen 1997).

### **HBV**

26,3% der untersuchten Patienten erlitten ein HBV-Rezidiv nach Transplantation. Die HBV Reinfektion erfolgte meist innerhalb von 6 Monaten nach der Transplantation (Wang 2004). Heute ist eine Prävention der Reinfektion durch eine Langzeittherapie mit Lamivudin und HBV-Immunglobulinen möglich, die es zum damaligen Zeitpunkt (1988-2003) allerdings noch nicht gab. Lamivudin ist ein orales Nucleosid-Analogon, welches eine effektive Unterdrückung der HBV-Replikation gewährleistet, jedoch über lange Zeiträume angewendet werden muss und das Risiko der Resistenzentwicklung (YMDD-Mutation) in der Monotherapie birgt (Ocama 2005, Neff 2004). Ohne Immunprophylaxe liegt das Risiko für eine Reinfektion bei 75%, unter Therapie bei 36%, bei Absetzen der Therapie kommt es in 16% zur erneuten Exazerbation (Holstege 2002). Unter einer Monotherapie wurden Rezidivraten von 27-62,5% beobachtet, in Kombination mit HBIG berichten Han et al über Raten von unter 1,7% (Han 2003). Mittlerweile gewinnt die Genotypisierung des HBV durch die stärkere Lamivudin-Resistenzentwicklung des Typs C an Bedeutung (Lo 2005, Neff 2004). Resistenzen wurden in 24% nach 1 Jahr und in 67% nach 4 Jahren Therapiedauer beobachtet. Ein neueres viel versprechendes Medikament bei Lamivudinresistenz ist Adefovir, in den USA seit 2002 zugelassen (Ocama 2005).

### **HCV**

14 Patienten mit HCV (22,0%) in unserem Kollektiv entwickelten nachweisbar erneut eine HCV-Zirrhose. In über 90% der Hepatitis C Patienten kommt es nach Transplantation zur Reinfektion (Ziarkiewicz 2006). Der Verlauf einer HCV Reinfektion ist nach OLT deutlich akzeleriert und aggressiver, nach dem ersten Jahr zeigen mehr als ein Viertel der Patienten histologisch nachweisbare Schäden, nach 3 Jahren sind es 80%. Die Reinfektionshepatitis führt in 10-30% mit zunehmender Nachbeobachtungsdauer (Median 5 Jahre) zu einer erneuten Zirrhose bei den betreffenden Patienten und damit gegebenenfalls zur Retransplantation (Berenguer 2005, Ziarkiewicz 2006). Über eine mögliche Therapie mit pegyliertem Interferon alpha 2b und Ribavirin gibt es unterschiedliche Aussagen. Neumann et al. berichten über eine Viruselimination von 68%, schildern aber eine weitere Zunahme der Leberfibrose unter der Therapie. Heydtmann et al. berichten über 57,1% Therapieabbrüche

aufgrund schwerer Nebenwirkungen, aber auch über eine Viruselimination von 5 der 6 Patienten (83,3%) mit vollendeter Therapie (Neumann 2006, Heydtmann 2006).

Die histologische Differenzierung der Reinfektion von einer akuten Abstoßung kann schwierig sein, Unterschiede bestehen im zeitliche Auftreten; Rejektionen treten meist <1 Jahr, Reinfektionen >1 Jahr nach Transplantation auf (Ziarkiewicz 2006; Rosen 1997), allerdings ist eine HCV Reinfektion mit einer erhöhten Rate von frühen akuten Abstoßungen assoziiert (McTaggart 2004). Saab et al. berichten über eine Rezirrhoserate von 12,7% in ihrem Kollektiv (Saab 2005) und beschreiben eine erhöhte INR als wichtigen Risikofaktor. Neumann et al. fanden Assoziationen mit Steroidpulsen und einer OKT 3-Anwendung (Neumann 2006). Eine hohe präoperative Viruslast im Serum und in der eigenen Leber sowie der Virusgenotyp beeinflussen wahrscheinlich ebenfalls das Überleben des Transplantats und des Patienten (Holstege 2002). Powers et al. folgern aus dem frühen postoperativen Anstieg des Virusload (24 Stunden nach Transplantation) eine möglichst frühzeitigen, evtl. schon präoperativen Beginn der Rezidivprophylaxe (Powers 2005). Im Vergleich der Basisimmunsuppression berichten Berenguer et al. analog unseren Ergebnissen über ähnliche Rezidivraten und Schweregrade von CyA und Tacrolimus, sie beschreiben lediglich für Tacrolimus ein früheres Auftreten akuter Hepatitiden (Berenguer 2005). Brown beschreibt, dass bezüglich der Rezidivrate bei HCV kein Unterschied zwischen Lebend- und Kadavertransplantation besteht (Brown 2005).

Besonders innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation stellen somit die Vermeidung einer Über-Immunsuppression, eine möglichst restriktive Anwendung von Steroiden und OKT 3 sowie eine frühzeitige Rezidivprophylaxe weitere Optionen der Ergebnisverbesserung für HCV-Patienten dar (Benscheidt 2006).

### **5.4.3. Tumor**

42,9% der Langzeitüberlebenden, die aufgrund eines Tumorleidens (HCC, CCC) transplantiert wurden, erlitten ein Tumorrezidiv. Im gesamten lebertransplantierten Patientengut der Charité bis Ende 2003 liegt sie wesentlich niedriger mit 15,8-28,3% je nach Tumortyp (Pfitzmann 2005). In der Literatur wird über Werte zwischen 30-50% berichtet (Kaibori 2007, Decaens 2006). Nach frustrierenden Erfahrungen mit dieser Patientengruppe in den Anfängen der Transplantationsmedizin haben die Entwicklung der „Mailandkriterien“ sowie die Beurteilung nach Tumordifferenzierung und mikrovaskulärer Invasion beim hepatocellulären Karzinom dazu beigetragen, dass nunmehr Patienten für eine

Transplantation ausgewählt werden, deren Chancen auf ein möglichst langes rezidivfreies Überleben gegeben ist.

An einem Tumorrezidiv verstarben 18 der betroffenen 21 Patienten (85,7%) unseres Kollektivs, in 7 Fällen an einem hepatocellulären Karzinom, in 8 Fällen an einem Gallengangskarzinom.

Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Tumorrezidivs und dem Alter, dem Geschlecht, der Basisimmunsuppression oder dem Child-Stadium gefunden werden, ebenso wenig für Retransplantationen oder die Behandlung mit OKT 3, BT, ATG/ALG oder Azathioprin. In anderen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen der kumulierten CyA-Dosis im ersten postoperativen Jahr sowie initialer Tumorgöße und Rezidiv gefunden (Kaibori 2007, Vivarelli 2005). Eine große französische Multicenterstudie beschreibt die Verwendung von ATG/ALG, die Tumordifferenzierung und Größe, die Anzahl der Knoten und das Vorliegen eines Pfortader- oder Leberveneinbruchs als unabhängige Risikofaktoren für HCC-Rezidive. Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen wird ein kürzeres Zurückliegen der Transplantation mit einer niedrigeren Rezidivrate assoziiert (Decaens 2006).

Aufgrund der hohen Zahl an Rezidiven bei Leberzellkarzinomen sollte die Auswahl der Patienten, die für eine Lebertransplantation in Frage kommen, sorgfältig abgewogen werden. Hoffnung gibt eine Studie aus Italien, wo der Nachweis von immunhistochemischen Markern für die Aggressivität des Tumors eine bessere Möglichkeit zur Beurteilung der Rezidivwahrscheinlichkeit aufzeigen könnte. Auch sollte die Medikation mit Calcineurininhibitoren so niedrig wie möglich dosiert werden, da sie mehrfach mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert wurden. Viel versprechend sind in diesem Zusammenhang die neueren Entwicklungen an Immunsuppressiva wie Sirolimus und seinen Derivaten und FTY720 mit suppressiven Effekten auf Tumorzellen (Guba 2004).

### **5.5. Cox-Regression**

Cox-Modelle eignen sich zur Risikofaktorenanalyse und ebenso die Beziehung der einzelnen Faktoren zueinander offen zu legen. Sie lassen sich in der Theorie mathematisch ausgleichen, so daß eine ungünstige Ausgangslage (z.B. hohes Alter bei Tx, ungünstiges Child-Stadium, vorbestehende Krankheiten) theoretisch durch eine schonende Operationstechnik und gute Qualität des Spenderorgans ausgeglichen werden können. Die Merkmale können sich je nach Zusammenstellung in ihrer statistischen Signifikanz verschieben, wobei einige Faktoren bei

jeder Betrachtung signifikant mit dem Überleben assoziiert sind, während andere in der Gesamtbetrachtung überlagert werden und an Bedeutung verlieren.

Bei der Betrachtung der präoperativen Faktoren berichten, übereinstimmend mit unseren Ergebnissen, eine Reihe von Autoren über die Bedeutung der Dringlichkeitsstufe, früher beschrieben durch das Child-Stadium (heutzutage MELD Score) und der Retransplantation (Moore 2005, Anselmo 2002, Bussutil 2005, Brauer/ Mannherz 2003, Bilbao 2003). Auch der Einfluss von Spenderalter, Empfängeralter und Indikation ist in anderen Studien bestätigt worden. Vorbestehende Krankheiten wie Niereninsuffizienz und Diabetes zeigten in unserem Kollektiv keine Signifikanz, anders als z.B. bei Bilbao et al., in deren Untersuchung jedoch die Frühmortalität (<3 Monate) nach Tx den Schwerpunkt bildete.

Aus den intraoperativen Daten und Befunden sowie der operativen Durchführung lassen sich nur wenige Prognosefaktoren für das Überleben ableiten. Von der Mehrzahl hierzu durchgeführter Untersuchungen war lediglich die perioperative Leberschädigung (GPT-Wert nach Tx) signifikant, abweichend von Bussutil, Moore et al. zeigte die kalte Ischämiezeit keine Assoziation mit dem Gesamtüberleben. Andere perioperative Merkmale wie ICU-Aufenthaltsdauer, Immunsuppression und das Auftreten operativer Komplikationen sowie Substitution von Blutprodukten zeigten ebenfalls keinen Einfluss, anders als bei Bussutil, Bilbao und Brauer/ Mannherz. Lebensbedrohliche Infektionen konnten als relevanter unabhängiger Risikofaktor bestimmt werden.

Typische Langzeitkomplikationen wie Malignome, Rezidive der Grundkrankheit und Posttransplantationsdiabetes hatten in unserem Kollektiv eine besondere Gewichtung und konnten anders als in anderen Untersuchungen als unabhängige Risikofaktoren analysiert werden. In diesem Bereich gibt es nur wenige Publikationen, so dass der Vergleich mit der Studie von Pfitzmann 2005 besonders interessant ist.

So fällt im Vergleich mit der Analyse von Pfitzmann 2005, die sich auf alle lebertransplantierten Patienten des Virchow-Klinikums bezieht (einschließlich des hier untersuchten Ausschnitts des Kollektivs), auf, dass das Spektrum der Merkmale gerade im Bereich typischer Langzeitkomplikationen deutlich differiert. Postoperative Niereninsuffizienz, Hypertonie, chronische Rejektionen und die Technik der Gallenganganastomose waren in der Analyse Pfitzmanns signifikante Risikofaktoren, während das Geschlecht, das Auftreten von Malignomen, Rezidiven und Posttransplantationsdiabetes keine unabhängigen Merkmale darstellten. Diese stärkere Gewichtung der Frühkomplikationen erklärt sich durch die unterschiedliche Patientenzusammensetzung. Diese Erkenntnisse sind wahrscheinlich der besonderen

Zusammensetzung des Kollektivs geschuldet, das nur Patienten mit mindestens 10 Jahre zurückliegender Transplantation enthielt sowie der langen Nachbeobachtungszeit. Ein möglicher Grund für die Ergebnis-Annäherung beider Geschlechter liegt darin, dass zunehmend auch Frauen ehemals typisch männliches Risikoverhalten wie Nikotin- und Alkoholabusus mit dementsprechenden Organschäden zeigen. Infektionen (bei Pfitzmann klassifiziert als Auftreten <3 Monaten nach Tx, hier unterteilt nach Schweregraden), Alter des Empfängers und Spenders sowie die Indikation waren in beiden Untersuchungen signifikant (Pfitzmann 2005).

Betrachtet man die Gewichtung der einzelnen Faktoren, wird deutlich, dass das Auftreten eines Posttransplantationsdiabetes einen entscheidenden Einfluss auf das Überleben zeigt, gefolgt von der Diagnosegruppe, Rezidiven, Alter und lebensbedrohlichen Infektionen. De-novo-Malignome, das Geschlecht, der GPT-Wert und ausgeprägte Infektionen waren weniger entscheidend. Dieses Ergebnis überrascht, und zeigt neben der Notwendigkeit, die Entstehung eines Posttransplantationsdiabetes weitestmöglich zu verhindern, auch den Bedarf nach weiteren Studien, die sich eingehender mit diesem Thema auseinandersetzen.

Anders als in vielen anderen Studien konnte so die spezielle Gruppe der Patienten, die schon länger als 10 Jahre mit einem neuen Organ unter besonderen Umständen leben, in den Blickpunkt gerückt werden. Ein Großteil der Studien befasst sich mit der Zeit bis 12 Monate nach der Operation, die auch sicherlich als kritische Phase gewertet werden muß. In Anbetracht der sich vergrößernden Gruppe der Patienten, deren Transplantation vor 10-15 Jahren stattfand, steigt jedoch auch zunehmend das Interesse an den Komplikationen und Risikofaktoren der Langzeitüberlebenden, so daß unsere Ergebnisse in diesem Bereich besonderes Gewicht haben.

## **5.6. Lebensqualität nach Lebertransplantation**

Mit der Etablierung der Lebertransplantation als erfolgreichste Therapieform der Leberinsuffizienz sowie den über die Jahre stetig ansteigenden Patientenzahlen, rücken auch die psychosozialen Aspekte dieser Behandlungsmethode stärker in den Mittelpunkt. Die Verbesserung der Lebensqualität ist ein entscheidender Faktor zur Bewertung des Erfolgs der Transplantation. Die Definition von Lebensqualität erfolgt über den gesundheitlichen Status, körperliches, geistiges, emotionales und soziales Befinden sowie die subjektive Selbsteinschätzung der Patienten. Diese Faktoren beeinflussen und bedingen sich gegenseitig, so daß Lebensqualität nicht nur anhand von medizinischen Daten erhoben werden kann, sondern durch die Patienten selbst bestimmt werden muss. Im Rahmen der

Querschnittsuntersuchung wurde der von A. Paul entwickelte „leberspezifische Lebensqualitätsfragebogen“ (LSQL) (Paul 1994) verwendet, der im Gegensatz zu anderen Testmethoden den Vorteil bot, spezifisch für lebertransplantierte Patienten entwickelt und daran auch validiert worden zu sein. Er umfasst 33 Fragen und geht neben generellen Fragen zum körperlichen wie geistigen Befinden und der Leistungsfähigkeit auch auf spezifische Lebersymptome wie Aszites, Pruritus etc ein.

Die Lebensqualität der transplantierten Patienten mindestens 10 Jahre nach Tx zeigt eine äußerst positive Bilanz: Im Bereich „emotionale Funktion“ liegt die Beurteilung bei 92,8% von 100%, einem erstaunlich hohen Wert, bedenkt man die vielfältigen psychischen Belastungen durch die Transplantation, eingeschränkte Arbeitsfähigkeit und medikamentöse Therapie. Auch in den Bereichen „soziale“, „zerebrale“ und „psychische Funktion“ liegt die subjektive Selbsteinschätzung mit 76,3%, 77,3% und 77,9% recht hoch, im Bereich der „körperlichen Funktion“ liegt sie darunter, und fällt bei der „allgemeinen Einschätzung der eigenen Gesundheit“ deutlich ab auf 40,2%.

Diese Ergebnisse weichen von der Querschnittsuntersuchung von 500 Patienten der Charité Berlin von Pfitzmann 2005 vor allem in den Bereichen „emotionale Funktion“ und „allgemeine Gesundheit“ deutlich ab, für den Bereich „emotionale Funktion“ liegt der Wert der Langzeitüberlebenden deutlich höher (92,8% zu 80,6%), bei den anderen untersuchten Bereichen sind die Werte vergleichbar dem Kollektiv von Pfitzmann, während bei der „allgemeinen Gesundheit“ eine starke Abweichung nach unten von 36 Prozentpunkten (40,6% zu 76,6%) auffällt. Begründungen hierfür könnten einerseits im höheren Lebensalter der Langzeitüberlebenden liegen, die Lebenszufriedenheit steigt mit dem Älterwerden, ebenso lässt die Gesundheit nach. Hinzu kommen sicher die Langzeitkomplikationen der jahrelangen immunsuppressiven Therapie. Eine gewisse Selektion ist bei der Untersuchung nicht auszuschließen, da die vorliegende Befragung nur Patienten mit einschließt, die länger als 10 Jahre nach Transplantation überlebt haben, bei denen der Gedanke nahe liegt, dass sie vielleicht die günstigeren gesundheitlichen Ausgangsbedingungen hatten.

Desai et al. identifizierten in Cambridge Faktoren, die mit einer geringeren Lebensqualität assoziiert sind, wie Alter > 50 Jahre bei Transplantation, weibliches Geschlecht und ein Rezidiv der Grunderkrankung sowie das Auftreten von Komplikationen, vor allem Osteoporose (Desai 2006). In unserem Patientengut ließ sich ebenfalls eine Signifikanz für das Alter bei Tx nachweisen, jedoch nicht für den Einfluss des Geschlechts auf die Lebensqualität, ebenso wenig des Child-Stadiums, der Anzahl der Transplantationen, die primäre Immunsuppression und des Auftretens von Malignomen.

Die Transplantationsdiagnose erwies sich als hochsignifikant für die Bereiche „Lebensgefühl“ und „Lebensqualität“ im Vergleich mit anderen. Dieses Ergebnis ist überraschend, da der Zeitpunkt des Tests mindestens 10 Jahre nach der Operation erfolgte, man könnte erwarten, die Lebensqualität sei nach diesem langen Zeitraum mehr von Komplikationen der Immunsuppression bestimmt als der ursprünglich zugrunde liegenden Krankheit, die zur Transplantation führte. Gotardo et al. erklärten die Bedeutung mit der deutlich schlechteren Lebensqualität von HCV-Patienten (Gotardo 2007). Estraviz et al. fanden Unterschiede in der Bewertung der Lebensqualität nur vor der Transplantation, nach der Operation glichen sich die Werte an, allerdings war der Zeitpunkt der Erhebung mit sechs Monaten post Tx deutlich kürzer gefasst (Estraviz 2007).

Sainz-Barriga et al. zeigten, daß sich die Lebensqualität im Lauf der Nachbeobachtung verändert. Sie fanden die besten Resultate 1-2 Jahre nach Tx sowie nach 5-8 Jahren und stellten einen protektiven Effekt bei einem höheren Child-Stadium und einem höheren Bildungsniveau fest. Die Rückkehr ins Arbeitsleben war ebenfalls mit einer besseren Lebensqualität assoziiert (Leyendecker 1993, Sainz-Barriga 2005). In unserem Kollektiv ließ sich für die Erwerbstätigkeit ähnliches zeigen, sie wirkte sich signifikant auf die Beurteilung der „allgemeinen Gesundheit“ aus. Die subjektive Zufriedenheit mit der eigenen Lebensqualität stand im Zusammenhang mit dem Ehestand und der Notwendigkeit operativer Folgeeingriffe.

Ein wichtiger Faktor für die Verbesserung der subjektiven Einschätzung liegt in der Sexualfunktion, die sich nach der Transplantation signifikant bessert, wie eine brasilianische Studie zeigte (Coelho 2003). In unserem Kollektiv wurde sie im Vergleich mit anderen körperlichen Funktionen ziemlich schlecht bewertet. Lebertransplantierte Patienten beurteilten ihre Lebensqualität auf ähnlichem Niveau wie die Normalbevölkerung, allerdings mit Ausnahme der „körperlichen Funktion“. In mehreren Studien ergaben sich trotz medizinischer oder psychosozialer Komplikationen sogar bessere Werte für die generelle Einschätzung der Lebensqualität als in der Normalbevölkerung. Im Vergleich zu anderen Organtransplantierten (Herz, Niere) zeigten sie bessere Werte (Karam 2003, Kizilisik 2003).

Die im Rahmen der Untersuchung präoperativ erhobene Erwerbstätigkeitsquote von 31,6% sowie postoperativ von 33,6% muss im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren als relativ niedrig bewertet werden. Parallel dazu ist die Rate berenteter Patienten in unserem Patientengut mit 56,9% sehr hoch, wobei die Daten der Langzeitüberleber relativ geringe Unterschiede zur Querschnittsuntersuchung des gesamten Patientenkollektivs von Pfitzmann aufweisen (Pfitzmann 2005). Eine sinnvolle Beschäftigung trägt viel zum subjektiven

Wohlbefinden des Menschen bei, wie Prack et al. in ihrer Studie zur Rehabilitation nach Lebertransplantation bestätigen (Prack 2004). Gerade Patienten nach Lebertransplantation, denen es vorher lange gesundheitlich schlecht ging und die durch die LTx einen Zuwachs an Lebensqualität gewinnen, sollte verstärkt durch Rehabilitationsmaßnahmen die Rückkehr ins Berufsleben ermöglicht werden. Im internationalen Vergleich ist die Rate der Berufstätigen nach Tx eher niedrig, Prack berichtet über wesentlich höhere Rehabilitationsraten aus dem englischsprachigen Ausland, die allerdings auch einem anderen Sozialsystem geschuldet sind (Prack 2004). Generell sollte der Gesundheitszustand nach Transplantation erneut auf die Arbeitsfähigkeit überprüft werden und den Patienten, die sich in der Lage fühlen zu arbeiten, eine Rückkehr in die Berufstätigkeit ermöglicht werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, daß die Lebensqualität abhängig ist vom Alter bei Transplantation, der Diagnose und der Notwendigkeit operativer Folgeeingriffe. Dazu kommen soziale Faktoren, die nur bedingt mit der Lebertransplantation zusammenhängen, wie der Ehestand bzw. das Vorhandensein eines Partners und die Erwerbstätigkeit.

Generell ist die subjektive Einschätzung der Lebensqualität sehr gut, mit Einschränkung der Beurteilung der eigenen Gesundheit liegt sie nach zehn Jahren im normalen bis exzellenten Bereich. Diese Ergebnisse machen deutlich, das trotz der Belastungen durch Komplikationen, Nebenwirkungen und gesundheitliche Einschränkungen im Verlauf die Lebertransplantation als Therapie der terminalen Leberinsuffizienz eine Hauptrolle einnimmt und auch als gelungene Langzeitbehandlung im Hinblick auf die Lebensqualität der Patienten betrachtet werden kann.



## 6. Zusammenfassung

Die Lebertransplantation ist die erfolgreichste Therapie terminaler Lebererkrankungen. Die weltweiten Transplantationszahlen steigen kontinuierlich und dank der Fortschritte der letzten Jahrzehnte haben sich die Überlebensraten stetig verbessert. Im Mittelpunkt des Forschungsinteresses stehen heutzutage die Patienten, die langfristig mit den Folgen der Transplantation leben sowie die Auswirkungen der Transplantation auf deren Lebensqualität. In der vorliegenden Studie wurden verschiedene Einflussfaktoren auf das Langzeitüberleben von Patienten nach Lebertransplantation untersucht und gewichtet und wurde die subjektive Lebensqualität der überlebenden Patienten analysiert.

Am Virchow-Klinikum der medizinischen Fakultät der Charité Berlin werden seit dem Jahr 1988 Lebertransplantationen durchgeführt. Die Daten der ersten 419 Operationen (bis 1993) wurden statistisch ausgewertet, um die Einflussfaktoren auf das Langzeitüberleben der Patienten zu identifizieren. Die deskriptive statistische Analyse ergab folgendes Ergebnis: Die Überlebensrate der Patienten 10 Jahre nach Tx lag im untersuchten Kollektiv bei 72,5%, das Organüberleben bei 64,2%. Die Gesamtüberlebensrate der Patienten lag im Februar 2006 bei 64,3%.

Die häufigsten Indikationen zur Transplantation waren virale, alkoholbedingte und cholestatische Zirrhosen sowie das akute Leberversagen. Tumorpatienten zeigten von allen Diagnosegruppen das schlechteste *Survival*, nur 38,8% der Patienten überlebten bis zum Schluss der Datenerhebung. Die Grundkrankheiten mit der günstigsten Langzeitprognose waren cholestatische Zirrhosen, metabolische Lebererkrankungen, das ALV und vaskuläre Erkrankungen.

Die Retransplantationsrate betrug 9,1%. Hauptindikationen für eine erneute Transplantation stellten Rezidive der Grundkrankheit (29,4%), Rejektionen (23,5%), INF (20,6%) und ITBL (14,7%) dar.

Die wichtigsten Todesursachen waren transplantationsassoziierte Komplikationen (50,8%, vor allem Infektionen, de-novo-Malignome) und Rezidive der Grundkrankheit (30,8%).

Häufigste Komplikation nach Transplantation waren mit 72,2% Infektionen, die am häufigsten im ersten Jahr nach OLT auftraten. 16,8% der Patienten entwickelten einen Posttransplantations-Diabetes.

9,0% der Patienten entwickelten mindestens ein de-novo-Malignom, wobei Bronchial- und Plattenepithelkarzinome sowie Lymphome mit jeweils 20% die häufigsten Malignome darstellten. Patienten mit Lebertumoren (16,9%) und ALD (12,9%) waren hierbei besonders betroffen.

16,3% der Patienten mit alkoholtoxischer Zirrhose wurden rückfällig. Ein Tumorrezidiv hatten 42,9% der Langzeitüberlebenden, die aufgrund einer malignen Erkrankung transplantiert wurden. 26,3% der HBV-Patienten entwickelten ein Rezidiv nach OLT, 22,0% der HCV-Patienten entwickelten eine Re-Zirrhose.

In einem zweiten Untersuchungsschritt wurden mittels multivariater Analyse (COX-Regression) die verschiedenen Einflussfaktoren näher untersucht und entsprechend der Differenzen im 2-log-Likelihood gewichtet. Als unabhängige Risikofaktoren für das Langzeitüberleben wurden das Empfängeralter, das Geschlecht, das Child-Stadium, die Indikation, die initiale Transplantatfunktion, ausgeprägte oder lebensbedrohliche Infektionen, das Auftreten eines Posttransplantationsdiabetes, Rezidive und de-novo-Malignome identifiziert. Entsprechend der Gewichtung konnte für das Auftreten eines Posttransplantationsdiabetes, die Diagnosegruppe, Rezidive, das Alter und lebensbedrohliche Infektionen ein besonders starker Einfluss nachgewiesen werden.

Neben den medizinischen Ergebnissen ist die Lebensqualität ein entscheidendes Kriterium zur Bewertung des Erfolgs der Lebertransplantation. Zur Analyse der subjektiven Lebensqualität der Langzeitüberlebenden wurde im Jahr 2003 eine Patientenbefragung durchgeführt. Auf der Basis von insgesamt 266 teilnehmenden Patienten (93% der Überlebenden zum Erhebungszeitpunkt) wurden unterschiedliche Dimensionen der Lebensqualität erhoben. Die Befragungsergebnisse der langzeitüberlebenden Patienten der Charité zeigen eine äußerst positive Bilanz: Die auf einer 5-stufigen Skala eingeschätzte Lebensqualität erreichte im Bereich „emotionale Funktion“ 92,8% der maximal möglichen Punktzahl. Auch in den Bereichen „soziale“, „zerebrale“ und „psychische Funktion“ lag die subjektive Selbsteinschätzung recht hoch. Allerdings wird auch deutlich, dass eine bessere Eingliederung in das Alltags- und Arbeitsleben wünschenswert wäre. Schlechtere Ergebnisse wurden im Bereich der „körperlichen Funktion“ und der allgemeinen Einschätzung der eigenen Gesundheit erzielt.

Abschließend lässt sich feststellen, dass die Lebertransplantation auch in der Langzeitbetrachtung als erfolgreiche Behandlungsmethode terminaler Lebererkrankungen gelten kann. Von besonderer Bedeutung für den Langzeitverlauf sind neben sorgfältiger Spenderauswahl und optimalen Transplantationsbedingungen vor allem eine gute Nachsorge, regelmäßige Kontrolluntersuchungen und die frühzeitige Erkennung und Behandlung von Langzeitkomplikationen wie Rezidiven, Malignomen und dem Posttransplantationsdiabetes. Zusammenfassend sind die Ergebnisse der Charité im Vergleich mit anderen Transplantationszentren als überdurchschnittlich zu bewerten.

## 7. Abstract

Liver transplantation (OLT) has become a successful surgical therapy for terminal liver failure. We report about long-term results of the first 385 patients treated with OLT at the Charité.

Between 1988 and 1993, 419 cadaveric OLTs in adults were performed. Main indications for OLT were viral-induced cirrhosis (28.8%), alcoholic liver disease (16.1%), cholestatic liver disease (17.1%) and acute liver failure (8.5%).

Retransplantation was necessary in 9.1%, because of recurrence of underlying disease (29.4%), acute and chronic rejection (23.5%), initial nonfunction (20.6%) or ITBL (14.7%).

120 patients (22.1%) died. Causes of death included recurrence of disease (30.8%), infections (19.2%), cardiovascular disease (17.5%) and de novo malignancies (14.2%).

Patient survival after OLT was 89.9%, 81.3%, 72.5% after 1, 5 and 10 years, and graft survival was 83.5%, 72.6%, 64.2% after 1, 5 and 10 years, respectively.

Outcome measures included the presence of surgical complications (9.1%), diabetes (16.8%), heart (31.4%) and renal disease (25.2%, in 14,5% dialysis), hypertension (68.5%), infections (72.2%), rejections (60% acute, 3.6% chronic), de novo malignancies (9%; in each 20% Lymphoma, squamous cell carcinoma and lung cancer) and recurrence of the initial disease (in alcoholic liver disease 16.3%, HCV recirrhosis 22%, HBV recirrhosis 26.3%, tumors 42.9%) as well as osteoporosis, transplantational risk factors as ICU stay, blood products, initial liver function, biliary complications etc.

Multivariate analysis found the urgency (child score), age, sex, diagnosis, infections, posttransplant diabetes, retransplantation, recurrence of initial disease and de novo malignancies to be independent risk factors for long-term survival.

Assessment of subjective quality of life in transplant recipients was performed in 266 patients >10 years after transplantation. Results were transformed to an index and compared with the results of patients undergoing liver transplantation at the Charité 1988-2002. Findings included an overall very positive view of the emotional, physical and social situation, while the general health compared to others was rated below average. Compared to the control group results differed most in evaluation of emotional function and general health.

This analysis reveals excellent long-term results after OLT achieved in a single center and the impact of transplant induced complications for long-term survival.

## 8. Literaturverzeichnis

- Abbasoglu O, Levy MF, Brkic BB, et al. Ten years of liver transplantation: an evolving understanding of late graft loss. *Transplantation* 1997 Dec 27;64 (12):1801-7.
- Adams D, Neuberger J. Pattern of graft rejection following liver transplantation. *Journal of Hepatology*, 1990;10:113-119.
- Adam R, Mc Master P, O'Grady J, et al. and the European Liver Transplant Association. Evolution of Liver Transplantation in Europe: Report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl* 2003; 9 (12): 1231-1243.
- Altman DG. *Practical statistics for medical research*. Chapman & Hall; London
- Anselmo D, Ghobrial RM, Jung L, et al. New Era of Liver Transplantation for Hepatitis B , a 17-year single center experience. *Ann Surg* 2002; 235(5):611-620.
- Azoulay D, Linhares MM, Huguet E, Delvart V, Castaing D, Adam R. Decision for retransplantation of the Liver: an Experience- and costbased analysis. *Ann Surg*2002; 236:713-721.
- Azuma H, Binder J, Heemann U, Schmid C, Tullius SG, Tilney NL. Effects of RS61443 on functional and morphological changes in chronically rejecting rat kidney allografts. *Transplantation* 1995 Feb 27; 59 (4): 460-6.
- Baccarani U, Adani GL, Montanaro D, et al. De novo malignancies after kidney and liver transplantations: experience on 582 consecutive cases. *Transplant Proc.* 2006 May; 38 (4):1135-7.
- Bean KB. An exploratory investigation of quality of life in adult liver transplant recipients. *Prog Transplant* 2005 Dec;15(4): 392-6.
- Benscheidt, Birgit. *Klinische Ergebnisse und Erfahrungen nach Leber-Retransplantation an der Charité – CVK*. Dissertation 2006.
- Berenguer M, Aguilera V, Prieto M, San Juan F, Rayon JM, Beniloch S, Berenguer J. Effect of Calcineurin Inhibitors on survival and histologic disease severity in HCV- infected liver transplant recipients. *Liver Transplantation* 2006;12:762-767.
- Bilbao I, Armadans L, Lazaro JL, Hidalgo E, Castells L, Margarit C. Predictive Factors for early mortality following liver transplantation. *Clin Transplant* 2003; 17: 401-411.
- Brown KA. *Liver Transplantation*. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21:331-336.
- Burra P, De Bona M, Canova D, et al. Longitudinal prospective study on quality of life and psychological distress before and one year after liver transplantation. *Acta Gastroenterol Belg.* 2005 Jan-Mar; 68 (1):19-25.
- Bussutil RW, Farmer DG, Yersiz H, et al. Analysis of long-term outcome of 3200 liver transplantations over two decades. *Ann Surg* 2005; 241: 905-918.

- Canzanello V, Schwartz L, Taler S, Textor S, Wiesner R, Porayko M, Krom R. Evolution of Cardiovascular Risk after Liver Transplantation: A Comparison of Cyclosporine A and Tacrolimus (FK 506). *Liver Transplantation and Surgery*, Vol 3, No 1 (January), 1997: pp 1-9.
- Cattral MS, Lilly LB, Levy GA. Immunosuppression in liver transplantation. *Seminars in liver disease* -Vol. 20.No.4, 2000.
- Compston JE. Osteoporosis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9:321-330.
- Coelho JC, Matias JE, Zeni Neto C, de Godoy JL, Canan Junior LW, Jorge FM. Sexual function in males undergoing liver transplantation. *Rev Assoc Med Bras* 2003 Oct-Dec; 49 (4):413-7.
- Cuadrado A, Fabrega E, Casafont F, Pons-Romero F. Alcohol recidivism impairs long-term patient survival after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2005 Apr; 11 (4):420-6.
- Dec GW, Kondo N, Farrell ML, Dienstag J, Cosimi AB, Semigran MJ. Cardiovascular complications following liver transplantation. *Clin Transplant*. 1995 Dec; 9(6): 463-71.
- Decaens T, Roudot-Thoraval F, Bresson-Hadni S, et al. Role of immunosuppression and tumor differentiation in predicting recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a multicenter study of 412 patients. *World J Gastroenterol* 2006 12(45): 7319-7325
- Dempster WJ. The effects of cortisone on the homotransplanted kidney. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1953 Sep 15; 95 (3-4):253-82.
- Desai R, Jamieson N, Gimson A, Watson C, Gibbs P, Bradley J, Prasad R. Factors affecting Long-Term (up to 30 years) Quality of Life following Liver Transplantation. Abstract from World Transplant Congress 2006 Poster Board # Session P218-I
- Devlin J, Williams R, Neuhaus P, et al. Renal complications and development of hypertension in the European study of FK506 and cyclosporin in primary liver transplant recipients. *Transpl Int*. 1994; 7 Suppl 1: S 22-6.
- Driscoll CJ, Cashion AK, Hathaway DK, et al. Posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients. *Prog Transplant*. 2006 Jun; 16 (2):110-6.
- Durrbach A. Diabetes after transplantation. *Nephrol. Ther.* 2006 May; 2 Suppl.3:S197-9.
- Duvoux C. De novo tumours after liver transplantation in adults. What is the actual risk? *J Hepatol*; 34: 161-164.
- Eurotransplant, [www.eurotransplant.de](http://www.eurotransplant.de)
- Estraviz B, Quintana JM, Valdivieso A, Bilbao A, Padierna A, de Urbina JO, Sarabia S. Factors influencing change in health-related quality of life after liver transplantation. *Clin Transplant* 2007; Jul-Aug; 21 (4):481-99.
- Facciuto M, Heidt D, Guarrera J, et al. Retransplantation for late liver graft failure: predictors of mortality. *Liver Transpl* 2000; 6 (2): 174-9.
- Faquioli S, Mirante VG, Pompili M, et al. Monotematica AISF 2000-OLT Study Group. Liver Transplantation: the Italian experience. *Dig. Liver Dis.* 2002 Sep; 34 (9): 619-20.

- Freese D, Snover D, Sharp H, Gross C, Savock SK, Payne W. Chronic Rejection after Liver Transplantation: A Study of Clinical, Histopathological and Immunological Features. *Hepatology* 1991; Vol.13 No 5: 882-890.
- Fung JJ, Jain A, Kwak EJ, Kusne S, Dvorchik I, Eghtesad B. De novo malignancies after liver transplantation : a major cause of late death. *Liver Transpl.* 2001 Nov; 7 (11 Suppl 1):S109-18.
- Ghobrial RM, Steadman R, Gornbein J, et al. A 10-years experience of liver transplantation for hepatitis C: analysis of factors determining outcome in over 500 patients. *Ann Surg.* 2001 Sep; 234(3):384-93;discussion 393-4
- Gonwa TA. Hypertension and Renal Dysfunction in Long-Term Liver Transplant Recipients. *Liver Transpl* Vol 7, No 11, Suppl 1 (November), 2001:pp S22-26.
- Gopal DV, Pfau PR, Lucey MR. Endoscopic management of biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2003 Dec;6(6):509-515.
- Gotardo D, Strauss E, Teiera M, Machado M. Liver transplantation and quality of life: relevance of a specific liver disease questionnaire. *Liver Int.* 2007; p 99-106
- Greig PD, Woolf GM, Sinclair SB, et al. Treatment of primary liver graft nonfunction with prostaglandin E<sub>1</sub>. *Transplantation*; 48(3): 447-453.
- Guba M, Graeb C, Jauch KW, Geissler E. Pro- and anti-cancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation. *Transplantation* 2004; 77(12):1777-1782
- Haberal M, Dalgic A. New Concepts in Organ Transplantation. *Transplantation Proc* 2004; 36: 1219-1224.
- Häuser W, Schnur M, Steder-Neukamm U, Muthny F, Grandt D. Validation of the German version of the Chronic Liver Disease Questionnaire. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:599-606
- Han SH, Martin P, Edelstein M. Conversion from intravenous to intramuscular hepatitis B immune globuline in combination with lamivudine is safe and cost-effective in patients receiving longterm prophylaxis to prevent hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl.*2003; 9 ;182
- Hardinger KL, Ho B, Schnitzler MA, et al. Serial measurements of bone density at the lumbar spine do not predict fracture risk after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003, Aug;9(8): 857-62.
- Hay JE. Osteoporosis in liver diseases and after liver transplantation. *J Hepatol* 2003; 38 (6): 856-865.
- Hencke R. Ergebnisse einer Langzeit-follow-up-Studie nach Lebertransplantation. Dissertation 2001.
- Heidenhain C, Heise M, Jonas S, et al. Retrograde reperfusion via vena cava lowers the risk of initial nonfunktion but increases the risk of ischemic-type biliary lesions in liver transplantation- a randomised clinical trial. *Transplant Int.* 2006; 19:738-748.
- Heydtmann M, Freshwater D, Dudley T, Lai V, Palmer S, Hubscher S, Mutimer D. Pegylated Interferon alpha 2b for patients with HCV recurrence and graft fibrosis following liver transplantation. *Am J Transplant* 2006 Apr;6(4):825-33.
- Holstege A. Indikationen zur Lebertransplantation beim chronischen Leberversagen.

- Z Gastroenterol 2002;40:891-902
- Johnston SD, Morris JK, Cramb R, Gunson BK, Neuberger J. Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 2002 Mar 27;73(6):901-6.
- Jonas S, Neuhaus R, Junge G, et al. Primary immunosuppression with tacrolimus after liver transplantation: 12- years follow up. *Int. Immunopharmacol*. 2005 Jan;5 (1):125-8.
- Kahan BD. Sirolimus: A comprehensive review. *Expert Opin Pharmacother*. 2001 Nov; 2 (11): 1903-17.
- Kahan BD, Knight R, Schoenberg L, et al. Ten years of Sirolimus therapy for human renal transplantation: the University of Texas experience. *Transplant Proc*. 2003;35:S25-34.
- Kaibori M, Saito T, Matsui Y, Uchida Y, Ishizaki M, Kamiyama Y. A Review of the prognostic factors in patients with recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma. *Am J Surg*. 2007 Apr;193(4):431-7.
- Karam VH, Gasquet I, Delvart V, et al. Quality of life in adult survivors beyond 10 years after liver, kidney and heart transplantation. *Transplantation* 2003 Dec 27;76 (12):1699-704.
- Keswani R, Ahmed A, Keeffe EB. Older Age and Liver Transplantation: A Review. *Liver Transpl* 2004; 10 (8):957-67.
- Kino T, Hatanaka H, Miyata S, et al. FK506, a novel immunosuppressant isolated from *Streptomyces tsukubaensis*. II. Immunosuppressive effect of FK506 in vitro. *J Antibiot Tokyo* 1987; 40: 1256-1265.
- Kilzilisik AT, Grewal HP, Shokouh-Amiri MH, Vera SR, Hathaway DK, Gaber AO. Impact of long-term immunosuppressive therapy on psychosocial and physical well being in liver transplant recipients. *Prog Transplant* 2003 Dec; 13 (4): 278-83.
- König V, Hopf U, Neuhaus P, et al. Longterm follow up of hepatitis b virus infected recipients after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1994 Sep 15;58 (5):553-9.
- Kotlyar DS, Campbell MS, Reddy KR. Recurrence of diseases following orthotopic liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2006 Jun;101(6):1370-8.
- Kremers WK, Devarbhavi HC, Wiesner RH, Krom RA, Macon WR, Habermann TM. Post-transplant lymphoproliferative disorders following liver transplantation: incidence, risk factors and survival. *Am J Transplant*. 2006 May; 6 (5 Pt 1):1017-24.
- Kubo A. Osteoporose nach Lebertransplantation. Dissertation 2000.
- Kumar N, Wall WJ, Grant DR, Bloch M, Ghent CN, Adams PC, Marotta P. Liver retransplantation. *Transplant Proc* 1999; 31(1-2): 541-2.
- Levy GA. Long-term immunosuppression and drug interactions. *Liver Transpl* 2001; 11 (Suppl 1): S53-S59.
- Leyendecker B, Bartholomew U, Neuhaus R, et al. Quality of Life of liver transplant recipients. A pilot study. *Transplantation* 1993 Sep; 56 (3): 561-7
- Li W, Krishnadas DK, Li J, Tyrell DL, Agrawal B. Induction of primary human T-Cell responses

- against hepatitis c virus derives antigen NS3 or core by autologous dendritic cells expressing HCV antigen: potential for a vaccine and immunotherapy. *J Immunol.* 2006, May 15; 176 (10): 6065-75
- Linhares MM, Azoulay D, Matos D, et al. Liver retransplantation: a model for determining long-term survival. *Transplantation.* 2006 Apr 15;81 (7): 1016-21.
- Lo CM, Cheung CK, Lau GK, Yuen MF, Liu CL, Chan SC, Fan ST, Wong J. Significance of hepatitis B virus genotype in liver transplantation for chronic hepatitis B. *Am J Transpl.* 2005 Aug;5(8):1892-900.
- Londono MC, Balderramo D, Cardenas A. Management of biliary complications after orthotopic liver transplantation: the role of endoscopy. *World J Gastroenterol.* 2008 Jan 28;14 (4):493-7.
- Lopez PM, Martin P. Update on liver transplantation: Indications, Organ Allocation and longterm care. *Mt.Sinai J* 2006; 73(8):1056-66
- Lu SC, Yan LN, Li B, et al. Lamivudine prophylaxis of liver allograft HBV reinfection in HBV related cirrhotic patients after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2004 Feb;3 (1):26-32.
- Magy N, Cribier B, Schmitt C, et al. Effects of corticosteroids on HCV infection. *Int J Immunopharmacol.* 1999 April; 21 (4):253-61.
- Markmann JF, Markowitz JS, Yersiz H, et al. Long-term survival after retransplantation of the liver. *Ann Surg* 1997 Oct; 226(4): 408-18; discussion 418-20.
- Markmann, JF, Markmann JW, Desai NM. Operative parameters that predict the outcome s of hepatic transplantation. *J Am Coll Surg.* 2003;196:566-572.
- McMaster P. Patient and graft survival in the European Multicenter Liver Study- FK 506 vs. cyclosporin A. *Transpl Int.* 1994;7 Suppl 1: S 32-6.
- McTaggart RA, Terrault NA, Vardanian AJ, Bostrom A, Feng S. Hepatitis C etiology of liver disease is strongly associated with early acute rejection following liver transplantation. *Liver Transpl.* 2004 Aug;10(8):975-85.
- Mirabella S, Brunati A, Ricchiuti A, Pierini A, Franchello A, Salizzoni M. New-onset diabetes after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2005; Jul-Aug; 37 (6): 2636-7.
- Moore DE, Feurer ID, Speroff T, Gorden DL, Wright JK, Chari RS, Pinson CW. Impact of Donor, Technical, and Recipient Risk Factors on Survival and Quality of Life after Liver Transplantation . *Arch Surg.* 2005; 140: 273-277.
- Neff GW, O'Brien CB, Nery J, et al. Outcomes in Liver Transplantation recipients with Hepatitis B Virus: Resistance and Recurrence Patterns from a large Transplant Center over the last decade *Liver Transpl.* 2004;10 (11): 1372-1378.
- Neumann UP, Berg T, Bahra M, Puhl G, Guckelberger O, Langrehr JM, Neuhaus P. Long-term outcome of liver transplants for chronic hepatitis C: a 10 year follow-up. *Transplantation.* 2004 Jan 27; 77(2):226-31



- Neumann U, Puhl G, Bahra M, Berg T, Langrehr JM, Neuhaus R, Neuhaus P. Treatment of patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation with peginterferon alfa 2b plus ribavirin. *Transplantation*. 2006 Jul 15;82(1):43-7.
- Neuhaus P, Pfitzmann R. Aktuelle Aspekte der Lebertransplantation. Unimed-Verlag Science, Bremen 2003.
- Ocama P, Opio CK, Lee, WM. Hepatitis B virus infection: current status. *American Journal of Medicine* (2005); 118: 1413.e15-22.
- O'Grady JG, Burroughs A, Hardy P, Elbourne D, Truesdale A and the Republic of Ireland Study Group. Tacrolimus vs. microemulsified ciclosporin in liver transplantation: the TMC randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1119-25.
- Paramesh A, Roayaie S, Doan Y et al. Post-liver transplant acute renal failure: factors predicting development of end-stage renal disease. *Clin Transplant* 2004; 18:94-99.
- Paul A. Outcome nach konservativer und chirurgischer Therapie des akuten und chronischen Leberversagens. Habilitationsschrift der Universität Köln, 1994.
- Pfitzmann R. Die Lebertransplantation als Therapie des akuten und chronischen Leberversagens. Habilitation 2005.
- Platz KP, Mueller AR, Zytowski M, Bechstein WO, Blumhardt G, Lobeck H, Neuhaus P. OKT3 versus FK 506 rescue management of acute steroid-resistant and chronic rejection. *Transplant Proc* 1995; 27: 1111-1113.
- Platz K, Mueller A, Spree E, Schumacher G, Nüssler NC, Rayes N, Glanemann M, Bechstein WO Neuhaus P. Liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *Transpl Int* 2000; 13 (Suppl 1):127-130.
- Postma R, Haagsma EB, Peeters PM, van den Berg AP, Sloof MJ. Retransplantation of the Liver in adults: outcome and predictive factors for survival. *Transpl Int* 2004; 17: 234-240.
- Powers KA, Ribeiro RM, Patel K, et al. Kinetics of Hepatitis C Virus Reinfection After Liver Transplantation. *Transplantation* 2006;12:207-216.
- Prack I. Effizienz beruflicher und häuslicher Rehabilitation. Dissertation 2004.
- Pruthi J, Medkiff KA, Esrason K, et al. Analysis of causes of death in liver transplant recipients who survived more than 3 years. *Liver Transpl.*2001; 7(9):811-815.
- Raakow R, Steffen R, Bechstein WO, Blumhardt G, Neuhaus P. Selective bowel decontamination effectively prevents gram-negative bacterial infections after liver transplantation. *Transplant Proc* 1990; 22: 1556-1557.
- Rabkin JM, de la Melena V, Orloff SL, Corless CL, Rosen HR, Olyaei AJ. Later mortality after orthotopic liver transplantation. *Am J Surg.* 2001 May;181 (5): 475-9.
- Randhawa P, Shapiro R. Chronic renal failure after liver transplantation . *American Journal of Transplantation* 2005; 5: 967-968.
- Roche B, Samuel D. Risk factors for hepatitis C recurrence after liver transplantation. *J. Viral Hepat.*

- 2007 Nov;14 Suppl 1:89-96
- Rosen HR, Shackleton CR, Higa L, et al. Use of OKT3 is associated with early and severe recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Am J Gastroenterol.* 1997 Sep;92(9): 1453-7.
- Rossaint R, Slama K, Jäger M, et al. Fluid restriction and early extubation for successful liver transplantation. *Transplant Proc* 1990; 22: 1533-1534.
- Rückert RI. Zur Geschichte der klinischen Lebertransplantation in Deutschland. *Zentralbl Chir* 1992; 117: 299-306.
- Saab S, Niho H, Comulada S, et al. Mortality predictors in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C cirrhosis. *Liver Int.*2005;25:940-945.
- Sainz-Barriga M, Baccarani U, Scudeller L, et al. Quality of Life Assessment before and after Liver Transplantation. *Transplant Proc* 2005;37: 2601-2604
- Saunders B, Bailey S, Phillips M, Allsop S. Women with alcohol problems: do they relapse for reasons different to their male counterparts? *Addiction* 1993; 88:1413-1422.
- Schemper M, Smith T. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Controlled Clinical Trials* 1996; 17: 343-346.
- Schmidt J, Müller SA, Mehrabi A, Schemper P, Büchler MW. Orthotopic liver transplantation: techniques and results. *Chirurg* 2008 E-Publikation ahead of print
- Scudamore CH, Randall TE, Jewesson PJ, et al. Aprotinin reduces the need for blood products during liver transplantation. *Am J Surg.* 1995 May; 169(5):546-9.
- Segal E, Baruch Y, Kramsky R, Raz B, Tamir A, Ish-Shalom S. Predominant factors associated with bone loss in liver transplant patients - after prolonged post- transplantation period. *Clin Transplant.* 2003 Feb; 17(1): 13-9.
- Sheiner P, Magliocca J, Bodian C, et al. Long-term medical Complications in Patients Surviving  $\geq$  5 years after Liver Transplant. *Transplantation* 2000, Volume 69 (5): 781-789.
- Sherman D, Williams R. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *J Hepatol* 1995; 23, 474-479.
- Smallwood GA, Burns D, Fasola CG, Steiber AC, Heffron TG. Relationship between immunosuppression and osteoporosis in an outpatient liver transplantation clinic. *Transplant Proc.* 2005 May; 37(4):1910-1.
- Starzl TE, Koep LJ, Schröter GPJ, Hood J, Halgrimson CG, Porter KA, Weil R. The quality of life after liver transplantation. *Transplant Proc* 1979; 11: 252-256.
- Starzl TE, Iwatsuki S, van Thiel DH, et al. Evolution of liver transplantation. *Hepatology* 1982; 2: 614-636.
- Starzl TE, Todo S, Fung J, Demetris AJ, Venkataremman R, Jain A. FK506 for liver, kidney, and pancreas transplantation. *Lancet* 1989; 2: 1000-1004.
- Szanto Z, Pulay I, Kotsts L, Dinka T. Selective bowel decontamination. *Orv. Hetil.* 2006, Apr 9;147 (14):643-7.
- Tanaka K, Kaihara S. Leberlebendtransplantation. *Chirurg* 2003; 74: 944-950.

- Takaya S, Bronsther O, Todo S, et al. Retransplantation of liver: a comparison of FK 506- and cyclosporinetreated patients. *Transplant Proc* 1991; 23(6): 3026–8.
- Textor S, Taler S, Canzanello V, Schwartz L, Augustine J. Posttransplant Hypertension Related to Calcineurin Inhibitors. *Liver Transpl* 2000; Vol 6, No 5 (September):521-530.
- Ulm K. Studententypen, Statistik und Beurteilung der Ergebnisse. In: Seelos HJ (Hrsg.): *Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie*. Berlin 1997, Walter deGruyter-Verlag: 281-295.
- Vignali C, Cioni R, Petruzzi P, et al. Role of interventional radiology in the management of vascular complications after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2004 Apr;36(3):552-4
- Vivarelli M, Bellusci R, Cuchetti A, et al. Low recurrence rate of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: better patient selection or lower immunosuppression? *Transplantation* 2002 Dec 27;74(12):1746-51.
- Vivarelli M, Cuchetti A, Piscaglia F, La Barba G, Bolondi L, Cavallari A, Pinna AD. Analysis of Risk factors for tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: key role of immunosuppression. *Liver Transpl* 2005;11(5):497-503.
- Vogt DP, Henderson JM, Carey WD, Barnes D. The long-term survival and causes of death in patients who survive at least 1 year after liver transplantation. *Surgery* 2002; 132: 775-80.
- Walitzer K, Dearing R. Gender differences in alcohol and substance use relapse. *Clin Psych Rev* 2006; 26:128-48
- Wang ZX, Fu ZR, Ding GS, Zhang JJ, Fu H, Zhang M, Zhang CY. Prevention of hepatitis B virus reinfection after orthotopic liver transplantation *Transplant Proc*.2004; 36:2315-2315.
- Watt KD, Lyden ER, Gulizia JM, McCashland TM. Recurrent hepatitis C posttransplant: early preservation injury may predict poor outcome. *Liver Transpl*. 2006 Jan ;12(1):134-9.
- Wolff M, Kalff JC, Schwarz N, Lauschke H, Minor T, Tolba R H, Hirner A. Lebertransplantation in Deutschland. *Zentralbl Chir* 2003; 128: 831-841.
- Wood K (ed.). *The handbook of transplant immunology*. Med Sci Publications 1995; Hoffmann-LaRoche AG.
- Xiol X, Guardiola J, Menendez S, et al. Risk Factors for Development of De Novo Neoplasia after Liver Transplantation. *Liver Transpl*. 2001; Vol 7, No 11(November): 971-975.
- Ziarkewicz-Wroblewska B, Gornicka B, Oldakowska-Jedynak U, et al. Morphologic features of Hepatitis C Recurrence in patients after orthotopic liver transplantation –Preliminary analysis of our case observations. *Transplant Proc* 2006; 38:226-230
- Yan JQ, Peng CH, Li HW, et al. Preliminary clinical experience in liver retransplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6: 152-56.

## 9. Anhang

### 9.1. Deutsche Übersetzung des LSLQ-(leberspezifische Lebensqualität) Fragebogens (Version 1.3)

Bitte kreuzen Sie in dem folgenden Fragebogen an, wie häufig Sie in den letzten 2 Wochen durch die genannten Probleme oder Symptome belästigt wurden:

*Wie oft in den letzten zwei Wochen . . . .*

1. . . *fühlten Sie sich schwach und kraftlos ?*

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
( )	( )	( )	( )	( )

2. . . *hatten Sie Schmerzen im Bauch ?*

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
( )	( )	( )	( )	( )

3. . . *fühlten Sie sich durch Knochenschmerzen belästigt ?*

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
( )	( )	( )	( )	( )

4. . . *waren Sie durch einen aufgetriebenen Leib belästigt ?*

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
( )	( )	( )	( )	( )

5. . . *hatten Sie Übelkeit ?*

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
( )	( )	( )	( )	( )

6. . . *hatten Sie Sehstörungen ?*

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
( )	( )	( )	( )	( )

*Wie oft in den letzten zwei Wochen . . . .*

7. . . *hatten Sie Schwindel oder Ohrensausen ?*

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
( )	( )	( )	( )	( )

8. . . *hatten Sie Kopfschmerzen ?*

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
( )	( )	( )	( )	( )

9. . . *wurden Sie durch Hautjucken belästigt ?*

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
( )	( )	( )	( )	( )

10. . . *fanden Sie es schwierig sich körperlich zu bewegen ?*

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
( )	( )	( )	( )	( )

11. . . *waren Sie wegen Ihrer Gesundheit in Ihrer Arbeitsfähigkeit eingeschränkt ?*

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
( )	( )	( )	( )	( )

12. . . *waren Sie in Ihrer sozialen Aktivität, wie Freunde besuchen oder Essen gehen eingeschränkt ?*

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
( )	( )	( )	( )	( )

*Wie oft in den letzten zwei Wochen . . . .*

13. . . *waren Sie nicht in der Lage Ihren üblichen häuslichen Aktivitäten nachzugehen?*

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
( )	( )	( )	( )	( )

14. . . waren Sie wegen Ihrer Krankheit abhängig von anderen ?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
( )	( )	( )	( )	( )

15. . . fanden Sie es schwierig sich an Dinge zu erinnern ?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
( )	( )	( )	( )	( )

16. . . hatten Sie Probleme mit Ihrer Sexualität ?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
( )	( )	( )	( )	( )

17. . . hatten Sie Probleme sich zu konzentrieren?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
( )	( )	( )	( )	( )

18. . . hatten Sie kein Selbstvertrauen ?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
( )	( )	( )	( )	( )

19. . . fühlten Sie sich depressiv?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
( )	( )	( )	( )	( )

Wie oft in den letzten zwei Wochen . . . .

20. . . hatten Sie keine Kontrolle über Ihr Leben?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
( )	( )	( )	( )	( )

21. . . waren Sie frustriert wegen Ihrer Krankheit ?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
( )	( )	( )	( )	( )

23. . . waren Sie nervös und ängstlich wegen ihrer Erkrankung ?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
( )	( )	( )	( )	( )

24. . . fühlten Sie sich unwohl ?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
( )	( )	( )	( )	( )

25. . . fühlten Sie sich durch Ihr Aussehen gestört ?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
( )	( )	( )	( )	( )

26. . . mussten Sie eine Diät einhalten?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
( )	( )	( )	( )	( )

Wie oft in den letzten zwei Wochen . . . .

27. . . litten Sie unter Stimmungsschwankungen?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
( )	( )	( )	( )	( )

28. . . machten Sie sich Gedanken über den Tod ?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
( )	( )	( )	( )	( )

Im Folgenden bitten wir Sie, fünf Fragen über Ihre Gesundheit und ihre allgemeine „Lebensqualität“ zu beantworten:

29. . . *Im Vergleich zu anderen Personen Ihres Alters würden Sie sagen, Ihre Gesundheit ist:*

1. ( ) exzellent
2. ( ) sehr gut
3. ( ) gut
4. ( ) es geht
5. ( ) schlecht

30. . . *Welche der folgenden Antworten beschreibt am besten wie Sie sich überwiegend fühlen?*

1. ( ) glücklich und lebensfroh
2. ( ) etwas glücklich
3. ( ) etwas unglücklich
4. ( ) unglücklich mit wenig Lebensfreude
5. ( ) so unglücklich, dass das Leben nicht lebenswert ist

31. . . *Insgesamt, wie würden Sie Ihr Leben beschreiben?*

1. ( ) sehr anstrengend
2. ( ) etwas anstrengend
3. ( ) nicht sehr anstrengend
4. ( ) überhaupt nicht anstrengend

32. . . *Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Gesundheit?*

1. ( ) sehr anstrengend
2. ( ) etwas anstrengend
3. ( ) nicht sehr anstrengend
4. ( ) überhaupt nicht anstrengend

33. . . *Im Allgemeinen, wie würden Sie Ihre „Lebensqualität“ beschreiben?*

1. ( ) exzellent
2. ( ) sehr gut



3. ( ) gut
4. ( ) es geht
5. ( ) schlecht

**Kommentar:**

*Vielen Dank, dass Sie sich so viel Zeit für die Beantwortung des Fragebogens genommen haben.*

## 9.2. Ergebnisse Cox-Regression

Ergebnismodell unter Einschluss aller Variablen, die in der univariaten Analyse ein Signifikanzniveau von 0,1 erreicht haben.

Variablen in der Gleichung (b)

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
							Untere	Obere
sex	-,645	,249	6,684	1	,010	,525	,322	,856
alter	,062	,014	18,805	1	,000	1,064	1,035	1,095
salter	,005	,009	,279	1	,598	1,005	,987	1,023
sgeschle	,235	,252	,869	1	,351	1,265	,772	2,071
child			13,635	3	,003			
child(1)	1,113	,376	8,763	1	,003	3,043	1,457	6,358
child(2)	,828	,399	4,298	1	,038	2,288	1,046	5,004
child(3)	3,223	1,205	7,153	1	,007	25,100	2,365	266,330
dcpf2			36,840	8	,000			
dcpf2(1)	-1,296	,350	13,678	1	,000	,274	,138	,544
dcpf2(2)	-,160	,425	,141	1	,708	,852	,370	1,963
dcpf2(3)	-1,476	,484	9,299	1	,002	,228	,088	,590
dcpf2(4)	-,337	,501	,453	1	,501	,714	,267	1,906
dcpf2(5)	-,284	,716	,158	1	,691	,753	,185	3,064
dcpf2(6)	1,525	,628	5,902	1	,015	4,595	1,343	15,725
dcpf2(7)	,048	,744	,004	1	,949	1,049	,244	4,508
dcpf2(8)	-,026	1,449	,000	1	,986	,974	,057	16,687
diaprco	,201	,248	,660	1	,416	1,223	,753	1,987
dmprco	-,060	,273	,048	1	,826	,942	,552	1,607
KREAPREO	-,270	1,249	,047	1	,829	,763	,066	8,822
PRAEOP_N	,464	,510	,827	1	,363	1,590	,585	4,320
ffpopcod	-,050	,286	,030	1	,862	,952	,543	1,667
ekopcod	,356	,319	1,247	1	,264	1,428	,764	2,666
TAGE_ICU	,034	,032	1,120	1	,290	1,035	,971	1,102
PIMM	-,064	,271	,055	1	,815	,938	,552	1,597
STEN_JN	,868	,445	3,813	1	,051	2,382	,997	5,694
GALLE_IN	,372	,209	3,163	1	,075	1,450	,963	2,184
GALLE0_C	-,792	,511	2,403	1	,121	,453	,166	1,233
GALLE1_C	-,786	,491	2,557	1	,110	,456	,174	1,194
misgal_0	1,162	,656	3,135	1	,077	3,197	,883	11,571
misgal_2	-1,105	,385	8,245	1	,004	,331	,156	,704
misgal_3	,579	,355	2,655	1	,103	1,784	,889	3,578
misgal_1	1,654	,647	6,542	1	,011	5,228	1,472	18,571
inf_ges	-,031	,086	,125	1	,723	,970	,819	1,149
IN_ANZ_F	,116	,211	,302	1	,583	1,123	,743	1,698
infnaus	,207	,155	1,785	1	,182	1,230	,908	1,667
infnlb	1,237	,282	19,250	1	,000	3,444	1,982	5,984

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
							Untere	Obere
MALIGNOM	,859	,307	7,797	1	,005	2,360	1,292	4,311
REZIDIV	1,475	,310	22,635	1	,000	4,373	2,381	8,031
GRAD3_JN	,229	,450	,258	1	,611	1,257	,520	3,039
dia5co			58,356	2	,000			
dia5co(1)	-1,934	,453	18,191	1	,000	,145	,059	,352
dia5co(2)	-2,571	,338	57,903	1	,000	,076	,039	,148
dialyse	-,259	,357	,524	1	,469	,772	,383	1,555
dm05co			,983	2	,612			
dm05co(1)	-,164	,582	,079	1	,779	,849	,271	2,659
dm05co(2)	-,510	,573	,792	1	,373	,601	,195	1,846
dm1jco			3,426	2	,180			
dm1jco(1)	-,867	,641	1,832	1	,176	,420	,120	1,475
dm1jco(2)	,120	,619	,038	1	,846	1,127	,335	3,791
KREA1_5C	-,428	,703	,371	1	,543	,652	,164	2,585
krea_15	-,235	,582	,164	1	,686	,790	,252	2,473
zeroKR15			.	0(a)	.			
krea_0j	-,104	,232	,203	1	,653	,901	,572	1,419
krea_1j	,029	,049	,358	1	,549	1,030	,936	1,133
misKREA0	-,004	,567	,000	1	,995	,996	,328	3,026
misKREA1	1,255	,369	11,548	1	,001	3,508	1,701	7,234
FIL_RR	-,375	,288	1,686	1	,194	,688	,391	1,210
rr_dia7	-,242	,391	,382	1	,537	,785	,365	1,690
retxed	1,721	,463	13,816	1	,000	5,588	2,255	13,845
bili_0j	-,019	,024	,656	1	,418	,981	,936	1,028
got_0j	,000	,000	1,366	1	,243	1,000	1,000	1,001
gpt_0j	-,001	,000	4,245	1	,039	,999	,998	1,000
mis_bil0	-,501	,356	1,988	1	,159	,606	,302	1,216
mis_got0	-,127	,543	,055	1	,815	,881	,304	2,552
mis_gpt0	-,027	,337	,007	1	,935	,973	,503	1,882

a Freiheitsgrad wegen konstanter oder linear abhängiger Kovariaten reduziert

b Konstante oder linear abhängige Kovariaten zeroKR15 = 1 - KREAPREO ;

### 9.3. Abkürzungsverzeichnis

ALD - alcoholic liver disease

ALV – akutes Leberversagen

AST – Aspartat-Amino-Transferase (= GOT – Glutamat-Oxalacetat-Transferase)

BMI – Body Mass Index

BZ – Blutzucker

CCC – Cholangiocellular Carcinoma (Cholangiocelluläres Karzinom)

CMV – Cytomegalie Virus

CyA – Cyclosporin A

DNA – Desoxyribonukleinsäure

EBV – Epstein-Barr-Virus

EK – Erythrozytenkonzentrate

ERCP – endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikographie

ESRD – end stage renal disease

FFP – Fresh Frozen Plasma

GPT – Glutamat-Pyruvat-Transaminase (=ALT – Alanin-Amino-Transferase)

HCC – Hepatocellular Carcinoma (hepatocelluläres Karzinom)

HBIG – Hepatitis B Immunglobulin

HBV – Hepatitis B

HCV – Hepatitis C

HLA – human leucocyte antigen

ICU – Intensive Care Unit

IL - Interleukin

INF – initiale Nichtfunktion

INR – International Normalized Ratio

ITBL – ischemic type biliary lesions

KHK – koronare Herzkrankheit

LTx – Lebertransplantation

MELD – Model for end-stage liver disease

MHC – Major Histocompatibility Complex

MMF – Mycophenolat Mofetil

MW - Mittelwert

OLT - orthotope Lebertransplantation  
OP – Operation  
PAVK – periphere arterielle Verschlusskrankheit  
PBC – primär biliäre Zirrhose  
POD – postoperativer Tag  
PSC – primär sklerosierende Cholangitis  
PTA – perkutane transluminale Angioplastie  
PTLD - posttransplant lymphoproliferative disorder  
RR - Blutdruck  
SA - Standardabweichung  
SDD – selektive Darmdekontamination  
STIKO – ständige Impfkommission  
TGF- $\beta$ 1 – Tumor-Nekrose-Faktor  $\beta$ 1  
TPZ – Thromboplastinzeit  
Tx – Transplantation  
UCLA – University of California, Los Angeles  
UNOS – United Network for Organ Sharing  
UW-Lösung - University of Wisconsin-Lösung  
VBDL - vanishing bile duct syndrome  
VEGF - vascular endothelial growth factor  
WHO – World Health Organisation

## 9.4. Lebenslauf

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

## 9.5. Erklärung

„Ich, Salomé Dabbert, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:

*Langzeitergebnisse und Erfahrungen nach Lebertransplantation an der Charité – CVK*

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, 01.10.2009

Salomé Dabbert