

Aus der Chirurgischen Klinik - Campus Virchow Klinikum  
der medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Langzeitergebnisse nach 14 Jahren Leber-Lebendspende-  
transplantation an der Charité

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anja-Kathrin Mühlisch

aus Berlin

Datum der Promotion:

16.06.2018

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Abstrakt</b> .....	<b>6</b>
1.2 Abstrakt in deutscher Sprache .....	6
1.2 Abstrakt in englischer Sprache .....	7
<b>2. Einleitung</b> .....	<b>9</b>
2.1 Lebertransplantation .....	9
2.1.1 Geschichte und Entwicklung der Lebertransplantation und Leber-Lebendspende .....	9
2.1.2 Aktueller Stand in Deutschland und Europa .....	11
2.1.3 Indikationen und Kontraindikationen .....	14
2.1.4 Evaluation vor Lebertransplantation .....	16
2.1.4.1 Untersuchungen .....	16
2.1.4.2 MELD-Score .....	17
2.1.4.3 Gesetzliche Grundlagen für die Auswahl des Lebendspenders <sup>40</sup> .....	19
2.1.5 Durchführung der Leber-Lebendtransplantation bei Erwachsenen .....	20
2.1.5.1 Vorbereitung .....	20
2.1.5.2 Leber-Lebendspendetransplantation an Erwachsenen: Operationstechnik (Hepatektomie) .....	21
2.1.5.3 Postoperative Überwachung .....	26
2.1.5.4 Nachsorge von Empfänger und Spender .....	27
2.2 Fragestellung und Ziele der Arbeit .....	28
<b>3. Methodik</b> .....	<b>28</b>
3.1 Datenmaterial .....	28
3.2 Patientenkollektiv .....	28
3.2.1 Verwandtschaftsverhältnis .....	28
3.2.2 Nebendiagnosen der Empfänger .....	29
3.3 Definition von Komplikationen nach Leber-Lebendtransplantation .....	29
3.3.1 Definition von chirurgischen Komplikationen .....	29
3.3.1 Primäre Transplantat-Dysfunktionen .....	30
3.3.2 Abstoßungsreaktionen .....	31
3.3.2.1 Hyperakut .....	31
3.3.2.2 Akut .....	31
3.3.2.3 Chronisch .....	31
3.3.3 Reinfektionen mit Hepatitis B und C .....	31
3.3.4 Nierenfunktionsstörungen .....	32
3.3.5 Posttransplantationsdiabetes .....	32
3.4 Statistische Analyse .....	33
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>34</b>
4.1 Patientencharakteristika .....	34
4.1.1 Altersverteilung, Geschlecht und Body-Mass-Index der Organspender und -empfänger .....	34
4.1.2. Verteilung der Grunderkrankungen/Indikation für die Transplantation .....	37
4.1.2.1 HCC als Transplantationsindikation: Mailand-Kriterien <sup>30</sup> .....	38
4.1.3 Nebenerkrankungen zum Zeitpunkt der Evaluation .....	39
4.1.3.1 Gastroenterologische Nebenerkrankungen .....	39
4.1.3.2 Kardiovaskuläre Nebenerkrankungen .....	40
4.1.3.3 Pulmonale Nebenerkrankungen .....	41
4.1.3.5 Endokrinologische Nebenerkrankungen .....	41
4.1.3.6. Neurologische bzw. psychiatrische Nebenerkrankungen .....	42
4.1.3.7 Malignome .....	42
4.1.3.8 Thrombosen .....	42
4.1.3.9 Osteopenie und Osteoporose .....	43
4.1.3.10 Übersicht Nebenerkrankungen zum Zeitpunkt der Evaluation .....	43
4.1.4 Persönliches Verhältnis von Spender zu Empfänger .....	43
4.1.5 Blutgruppenübereinstimmungen .....	45

4.1.6	Wartezeit von Listung bis OP .....	45
4.1.7	lab-MELD-Wert zum Zeitpunkt der Transplantation.....	46
4.2	<i>Intraoperativer Verlauf</i> .....	47
4.2.1	Schnitt-Naht-Zeit.....	47
4.2.2	Transplantatgewicht.....	47
4.2.3	Verwendete Transplantatsegmente.....	47
4.2.4	Intraoperative Minderperfusion und Verschlüsse.....	47
4.2.5	Kalte Ischämiezeiten .....	48
4.2.6	Benötigte Transfusionen .....	48
4.3	<i>Postoperativer Verlauf</i> .....	48
4.3.1	Chirurgische Komplikationen .....	49
4.3.1.1	Biliäre chirurgische Komplikationen.....	49
4.3.1.2	Vaskuläre und hepatische Komplikationen.....	50
4.3.1.3	Sonstige abdominelle chirurgische Komplikationen .....	50
4.3.1.4	Kardiopulmonale chirurgische Komplikationen .....	52
4.3.1.5	Wundheilungsstörungen.....	52
4.3.1.6	Sonstige chirurgische Komplikationen.....	52
4.3.1.7	Notwendige Re-Operationen .....	52
4.3.1.8	Übersicht über die chirurgischen Komplikationen nach Leber-Lebendtransplantation.....	53
4.3.1.9	Notwendige postoperative Interventionen.....	53
4.3.2	Schweregradeinteilung nach der Clavien-Dindo-Klassifikation .....	54
4.3.2.1	Das Auftreten von chirurgischen Komplikationen in Abhängigkeit vom präoperativen lab-MELD-Wert .....	55
4.3.2.2	Zusammenhang zwischen chirurgischen Komplikationen und OP-Dauer.....	56
4.3.2.3	Zusammenhang zwischen chirurgischen Komplikationen und Anzahl der Re-Operationen.....	56
4.3.2.4	Zusammenhang zwischen der Schwere chirurgischer Komplikationen und Einführung des MELD-Scores .....	57
4.3.2.5	MELD-Wert vor und nach Einführung des MELD-Scores.....	57
4.3.3	Nicht chirurgische Komplikationen .....	58
4.3.3.1	Hepatische Komplikationen.....	58
4.3.3.2	Sonstige abdominelle Komplikationen.....	58
4.3.3.3	Kardiopulmonale Komplikationen.....	59
4.3.3.4	Neurologische Komplikationen .....	59
4.3.3.5	Nierenfunktionsstörungen.....	60
4.3.3.6	Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) .....	60
4.3.3.7	Infektionen.....	60
4.3.3.8	Thrombosen.....	61
4.3.3.9	Sonstige, nicht-chirurgische Komplikationen.....	61
4.3.3.10	Übersicht aller nicht-chirurgischen Komplikationen .....	61
4.3.4	Rejektionen.....	62
4.3.4.1	Hyperakut.....	62
4.3.4.2	Akut.....	62
4.3.4.3	Chronisch.....	62
4.4	<i>Krankenhausverweildauer</i> .....	63
4.4.1	Zeitraum von der Transplantation bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus.....	63
4.4.2	ITS-Liegezeit .....	63
4.4.3	Liegezeit auf Normalstation.....	63
4.4.4	Zusammenhang zwischen lab-MELD-Wert und Krankenhausaufenthalt.....	64
4.4.5	Zusammenhang zwischen der Schwere chirurgischer Komplikationen und dem Krankenhausaufenthalt .....	65
4.5	<i>Primäre Immunsuppression</i> .....	66
4.6	<i>Mortalität</i> .....	67
4.6.1	Gesamt-Mortalität .....	67
4.6.2	Unterschiede nach Indikationsgruppen.....	68
4.6.3	Zusammenhang zwischen Demographie und postoperativem Überleben.....	69
4.6.4	3-Jahres-Mortalität bei Rezidiv der Grunderkrankung.....	70

4.6.4 Mortalität vor und während der MELD-Ära .....	71
4.6.5 Mortalität nach Clavien-Dindo .....	72
4.7 <i>Patienten mit einem lab-MELD <math>\geq 30</math></i> .....	73
4.7.1 Patientencharakteristik lab-MELD $\geq 30$ .....	73
4.7.2 Transplantationsindikationen der Patienten mit lab-MELD $\geq 30$ .....	74
4.7.3 Intraoperativer Verlauf bei lab-MELD $\geq 30$ .....	74
4.7.4 Überleben in Abhängigkeit zum präoperativen lab-MELD-Wert.....	74
4.8 <i>Retransplantationen</i> .....	75
4.8.1 Zeit zwischen Transplantation und Retransplantation .....	75
4.8.2 Ursachen .....	76
4.8.3 Verlauf.....	76
4.8.3.1 Chirurgische Komplikationen nach Re-Transplantation .....	76
4.8.3.2 Nicht-chirurgische Komplikationen nach Retransplantation .....	76
4.8.3.3 Interventionen nach Retransplantation .....	77
4.9 <i>Klinischer Verlauf im ersten Jahr nach der Transplantation</i> .....	78
4.10 <i>Klinischer Verlauf 3 Jahre nach der Transplantation</i> .....	80
<b>5. Diskussion</b> .....	<b>82</b>
5.1 <i>Einfluss prä- und perioperativer Faktoren</i> .....	82
5.2 <i>Vergleich der Ergebnisse mit anderen Zentren sowie im Zeitverlauf</i> .....	83
5.2.1 Ergebnisse im nationalen und internationalem Vergleich .....	83
5.2.2 Ergebnisse im Zeitverlauf (prä-MELD-Ära vs. MELD-Ära).....	86
5.3 <i>HCC als Transplantationsindikation</i> .....	87
5.4 <i>Fazit und Aussicht</i> .....	88
5.5 <i>Limitierungen der ausgewerteten Daten</i> .....	90
<b>6. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>92</b>
<b>7. Anhänge</b> .....	<b>97</b>
<b>8. Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>100</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung</b> .....	<b>102</b>
<b>Lebenslauf</b> .....	<b>103</b>
<b>Danksagung</b> .....	<b>106</b>

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abd.	abdominell
ALG	Antilymphozytenglobulin
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ATG	Antithymozytenglobulin
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
BMI	Body-Mass-Index
Chir.	chirurgisch
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
CTP-Score	Child-Turcotte-Pugh-Score
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
ERC(P)	Endoskopische retrograde Cholangio(pankreatiko)graphie
ET	Eurotransplant
FFP	Fresh Frozen Plasma
FKDS	Farbkodierte Duplexsonographie
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HRST	Herzrhythmusstörung
INR	International Normalized Ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
Kompl.	Komplikation
Lig.	Ligamentum
LLT	Leber-Lebendtransplantation
LT	Lebertransplantation
M.	Morbus
MELD	Model for Endstage Liver Disease
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
MMF	Mycophenolat-Mofetil (CellCept®)
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PBC	Primäre biliäre Zirrhose
PNP	Polyneuropathie
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PTCD	Perkutane transhepatische Cholangiographie
PTLD	Posttransplant lymphoproliferative disorder
TIPS	transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
TK	Thrombozytenkonzentrat
TTE	Transthorakale Echokardiographie
Tx	Transplantation
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UNOS	United Network for Organ Sharing
V.	Vena
VAC	Vacuum Assisted Closure-Therapy
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WPW-Syndrom	Wolff-Parkinson-White-Syndrom

## **1. Abstrakt**

### **1.2 Abstrakt in deutscher Sprache**

#### **Hintergrund**

Aufgrund des Mangels an Spenderorganen stellt die Leber-Lebendtransplantation ein alternatives Verfahren zur postmortalen Spende mit kurativem Ansatz bei chronischen, irreversiblen Lebererkrankungen dar. In den letzten Jahren ist in Deutschland ein stetiger Rückgang an durchgeführten Lebertransplantationen sowohl bei Lebend- als auch postmortalen Spenden zu verzeichnen. Aufgrund der potentiellen Schädigung für den gesunden Organspender ist eine ausführliche Evaluation und Selektion von Spender und Empfänger vor Leber-Lebendspende elementar.

#### **Methodik**

In einer retrospektiven, monozentrischen Analyse wurden alle Leber-Lebendtransplantationen an Erwachsenen an der Chirurgischen Klinik der Charité Universitätsmedizin Berlin - Campus Virchow Klinikum im Zeitraum von Januar 1999 bis Ende 2013 anhand von analogen und digitalen Patientenakten ausgewertet. Der Fokus lag dabei auf den chirurgischen und nicht-chirurgischen Komplikationen der Organempfänger sowie deren Mortalität.

#### **Ergebnisse**

Insgesamt wurde an 105 Patienten, davon 43 weiblich, eine Leber-Lebendtransplantation durchgeführt. In 40% der Fälle spendeten Verwandte ersten Grades. Die häufigste Transplantationsindikation stellten das Hepatozelluläre Karzinom (HCC), äthyltoxisch bedingte Leberzirrhosen und das Cholangiozelluläre Karzinom dar. 70% der HCC entwickelten sich auf dem Boden einer viralen Hepatitis. Von den HCC-Patienten lagen anhand der präoperativen Evaluation 55,6% innerhalb der Mailand-Kriterien.

Der durchschnittliche lab-MELD-Wert zum Transplantationszeitpunkt betrug  $17,21 \pm 8,46$ . Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied des durchschnittlichen lab-MELD-Werts vor und nach Implementierung des MELD-Scores ( $p=0,028$ ).

Die häufigsten chirurgischen Komplikationen stellten biliäre Komplikationen dar (33,3%). Die Schwere der häufigsten chirurgischen Komplikationen fiel in die Kategorie Clavien II (30,8%).

Eine Rejektion trat bei 42,4% der Empfänger auf. Einer Retransplantation mussten sich 6,7% der Patienten unterziehen; die Ursache war bei allen Patienten ein akutes Transplantatversagen.

Die 90-Tages-/1-Jahres-/3-Jahres-Mortalitäten betragen 9,5%, 16,2% und 25,7%. Es konnte kein signifikanter Unterschied in der 90-Tages-Mortalität vor und nach MELD-Einführung nachgewiesen werden.

## **Diskussion**

Die Leber-Lebendtransplantation stellt ein mit der postmortalen Spende vergleichbares Verfahren mit ähnlichen 3- und 5-Jahres-Überlebensraten dar. Mit steigender chirurgischer Expertise konnten die am häufigsten auftretenden chirurgischen Komplikationen, die biliären, reduziert werden. Die chirurgischen Komplikationen bestimmen maßgeblich die Morbidität und Mortalität. Die häufigste Indikation in Nordamerika und Europa stellt die Hepatitis C dar, dazu sind es im Vergleich in Asien Hepatitis-B-Zirrhosen.

Das aktuell bestehende MELD-Allokationssystem bedarf weiterer Verbesserungen und Ergänzungen.

Ein HCC innerhalb der Mailand-Kriterien als Transplantationsindikation zeigt ein vergleichbares Outcome von Lebend- und postmortalen Spende.

Im europäischen Vergleich liegt die 1-Jahres-Überlebensrate der Charité (83,8%) leicht über dem Durchschnitt (80,0%).

Bei weiterhin zunehmender Diskrepanz zwischen Organnachfrage und -angebot stellt die Leber-Lebendtransplantation ein weltweit etabliertes Verfahren dar, welches weiterhin nur erfahrenen Transplantationszentren vorbehalten sein sollte.

## **1.2 Abstrakt in englischer Sprache**

### **Background**

Due to the shortage of donor organs, the living donor liver transplantation (LDLT) is an alternative method for the deceased donor liver transplantation (DDLT) with curative approach for chronic, irreversible liver diseases. Over the last years, there has been a steady decrease of living as well as deceased donor liver transplantation recorded in Germany. Due to the potential damage of the healthy organ donor, an extensive evaluation and selection of donor and recipient is essential before a LDLT.

### **Methods**

In a retrospective monocentric study, all LDLT in adults from January 1999 to the end of 2013 performed at the Department of Surgery of Charité University - Campus Virchow-

Klinikum were analysed with the help of analog and digital patient files. The focus was on the surgical and non-surgical complications of the organ recipients as well as their mortality.

## **Results**

A total of 105 LDLT in adults were performed. 43 of them were female. In 40%, the donors were first-degree relatives.

The most frequent indications for transplantation were hepatocellular carcinoma (HCC), ethyltoxic liver cirrhosis and cholangiocellular carcinoma.

70% of HCC developed as a result of a viral hepatitis. According to the preoperative evaluation, 55,6% of the patients with HCC lay within the Milan criteria.

At the time of transplantation the mean lab-MELD-Score was  $17,21 \pm 8,46$ . There was no significant difference in the mean lab-MELD-Score found before and after the implementation of the MELD-Score ( $p=0,028$ ).

The most common surgical complications were biliary complications (33,3%). The severity of the surgical complications fell into the category Clavien II (30,8%).

A rejection was observed with 42,4% of the recipients. 6,7% of the patients had to undergo a retransplantation; all were caused by acute graft failure.

The 90-days-/1-year-/3-year-mortality was 9,5%, 16,2% and 25,7%. There was no significant difference found in the 90-days-mortality before and after the implementation of the MELD-system.

## **Discussion**

The LDLT is a comparable procedure to the DDLT with similar 3- and 5-year-survival rates. With increasing surgical expertise the most frequent surgical complications (biliary) could be reduced. The surgical complications influence the morbidity and mortality significantly. In North America and Europe, the most common indication is the hepatitis C; in comparison to Asia, where hepatitis-B-caused cirrhosis is most frequent.

The currently existing MELD allocation system requires further improvements and additions.

HCC within the Milan criteria as indication for transplantation shows comparable outcomes in living and deceased donors.

Compared to European results, the one-year survival rate at Charité (83,8%) is slightly above average (80,0%).



Due to the growing mismatch between the supply and demand of organs, the LDLT is a procedure established worldwide. However, it should continue to be reserved for experienced transplantation centers only.

## 2. Einleitung

### 2.1 Lebertransplantation

#### 2.1.1 Geschichte und Entwicklung der Lebertransplantation und Leber-Lebendspende

Bereits 1956 wurden durch Goodrich et al. erste erfolgreiche Leberhomotransplantationen<sup>a</sup> bei Hunden beschrieben. Diese wurde nicht orthotop<sup>b</sup> durchgeführt und die Tiere nicht hepatektomiert.<sup>1</sup> Der US-amerikanische Chirurg Thomas E. Starzl führte auf Grundlage dessen mit seinem Team weitere Tierexperimente durch, bei denen die Implantation dann orthotop mit vorheriger Entfernung des eigenen Organs erfolgte. Im März 1963 konnte durch Starzl und seine Kollegen in Denver schließlich die *erste orthotope Lebertransplantation* an einem 3-jährigen Jungen mit kongenitaler Gallengangsatresie durchgeführt werden.<sup>1</sup> Bei der Spenderleber handelte sich um eine postmortale Spende eines 3-jährigen Jungen.<sup>1</sup> Der Empfänger verstarb allerdings bereits vier Stunden nach der Revaskularisierung der Leber noch während der Operation aufgrund einer nicht kontrollierbaren Koagulopathie und den damit einhergehenden Blutverlusten.<sup>1</sup> Die sich anschließenden Transplantationen an zwei weiteren, diesmal erwachsenen Patienten, zeigten bei zwar guter, primärer Transplantatfunktion ebenfalls ein postoperatives Überleben von nur 22 und 7,5 Tagen.<sup>1</sup> Beide Empfänger verstarben an einer Lungenarterienembolie.<sup>1</sup> Zwei der drei Empfänger erhielten präoperativ eine Immunsuppression mit Azathioprin und/oder Prednisolon um eine Transplantatabstoßung zu verhindern. Zusätzlich waren beide vor der Transplantation splenektomiert oder thymektomiert worden.

Im selben Jahr wurden erste Lebertransplantationsversuche in Boston und Paris durchgeführt, bei denen die Patienten nach elf Tagen bzw. bereits intraoperativ verstarben.<sup>2</sup> Erst im Juli 1967 gelang erstmals eine Lebertransplantation mit einem Langzeitüberleben von 13 Monaten bei einem 1,5-jährigen Kind mit hepatozellulären Karzinom, welches letztendlich infolge von

---

<sup>a</sup> Ersatz von Körpergewebe durch arteigenes Gewebe

<sup>b</sup> Das Implantat befindet sich regelrecht liegend an der natürlichen anatomischen Lage des ersetzten Organs

Metastasen verstarb.<sup>3</sup> Gleichzeitig fand im selben Jahr die Gründung der Stiftung Eurotransplant<sup>c</sup> (ET) statt.<sup>4</sup>

1968 führte Roy Y. Calne in London die *erste erfolgreiche Lebertransplantation in Europa* durch.<sup>5</sup> In Deutschland erfolgte die erste orthotope Transplantation in Bonn unter der Leitung von Alfred Gütgemann 1969 (postoperatives Überleben sieben Monate).<sup>6</sup> Starzl und Calne führten zusammen die Mehrzahl der bis Anfang der 80er Jahre des letzten Jahrhunderts realisierten Lebertransplantationen durch. Die 1-Jahres-Überlebensraten blieben in den 70er Jahren in Großbritannien bei 23,7 %.<sup>3</sup>

Die Veröffentlichung der neuen Definition des irreversiblen Komas als Hirntod (Harvard Medical School 1968) führte zur Möglichkeit der Entnahme von perfundierten Organen mit dementsprechend kürzeren Ischämiezeiten und besserer Organqualität.<sup>5,7</sup> Parallel hierzu eröffneten chirurgisch-technische Fortschritte (Optimierung der Gefäß- und Gallengangsrekonstruktion)<sup>3</sup> weitere Möglichkeiten zur Verbesserung des Transplantations-Programms.

Dennoch stellten mangelnde Kenntnisse zur Immunologie und das Fehlen eines adäquaten immunsuppressivem Protokolls limitierende Faktoren dar.

Erst 1979 stellte die klinische Einführung von Cyclosporin A den entscheidenden Durchbruch dar. Das Immunsuppressivum aus der Gruppe der Calcineurin Inhibitoren war deutlich potenter als die bisherigen Medikamente. Die 1-Jahres-Überlebensrate stieg hiernach am Transplantationszentrum Pittsburgh von 1980 bis 1982 von 23,7 %<sup>3</sup> auf 69,2 % an.<sup>3d</sup>

1984 wurde die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) gegründet, die seit 2000 für die Organisation der Organspende in Deutschland zuständig ist.<sup>8</sup> Ab 1987 folgte nach Cyclosporin A der klinische Einsatz der Nachfolgesubstanz Tacrolimus, welche sich als noch potenter und nebenwirkungsärmer erwies.<sup>9e</sup>

Mit diesen Errungenschaften wurde die Lebertransplantation zu einer etablierten Therapie bei chronischen, irreversiblen Lebererkrankungen. Allerdings stellte der Organmangel im Vergleich zum Bedarf ein wachsendes Problem dar.<sup>10</sup> Die Entwicklung der sogenannten *Split-Transplantation*<sup>f</sup> war ein neuer Meilenstein. Erstmals durchgeführt wurde sie in Hannover durch Rudolf Pichlmayr et al. 1988.<sup>11</sup>

Die wachsenden Erfahrungen bei Transplantationen mit größenreduzierten Lebern bei Kindern,

---

<sup>c</sup> Stiftung zur strukturierten Vermittlung von Spenderorganen innerhalb der Mitgliedsländer mit Hauptsitz in den Niederlanden

<sup>d</sup> Einführung von Cyclosporin A in den USA 1982, in Deutschland 1983

<sup>e</sup> Zulassung als Immunsuppressivum in den USA 1994, in Deutschland 1995

<sup>f</sup> die Leber eines toten Spenders wird auf zwei Organempfänger aufgeteilt

bei denen Spenderlebern von Erwachsenen nach Anwendung der Reduced-Size-Technik<sup>g</sup> für kindliche Empfänger herangezogen werden konnten<sup>12,13</sup> und Split-Transplantationen lieferten den Grundstein für die spätere Technik der Leber-Lebendspendetransplantation.<sup>10</sup> Die erste Leber-Lebendspende für ein Kind wurde im Dezember 1988 von Silvano Raia in Brasilien durchgeführt, bei der der Empfänger am 6. postoperativen Tag infolge einer schweren Hämolyse und konsekutiven Nierenversagen verstarb.<sup>14</sup> Im Juli 1989 wurde in Australien die *erste erfolgreiche Leber-Lebendtransplantation* von einer Mutter für ihren 11-monatigen Sohn mit einem Überleben von mehreren Monaten durchgeführt.<sup>15</sup> Im selben Jahr begründete sich unter der Leitung von Christoph E. Brölsch in den USA ein Programm für pädiatrische Leber-Lebendtransplantationen. Bis 1991 führte Brölsch eine erste Serie von 20 Lebendtransplantationen an Kindern durch.<sup>10</sup> Seitdem entwickelte sich die Lebendspende vor allem in Ländern, in denen aufgrund von religiösen Gründen eine postmortale Spende nicht infrage kommt, zu einem weltweit anerkannten Verfahren.<sup>16</sup>

### **2.1.2 Aktueller Stand in Deutschland und Europa**

Aufgrund der stetig zunehmenden Diskrepanz zwischen Organbedarf und -angebot nimmt die Leber-Lebendtransplantation als Alternativtherapie für die postmortale Leberspende einen besonderen Stellenwert sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern ein.<sup>17</sup> Im Jahr 2015 befanden sich in Deutschland insgesamt 2.483 Patienten auf der Warteliste für eine Lebertransplantation.<sup>18</sup> Insgesamt wurden dagegen 2014 nur 941 Lebertransplantationen durchgeführt, davon waren 62 (6,6%) Lebendspenden.<sup>19</sup> An dem Transplantationszentrum der Charité fanden 61 Lebertransplantationen, davon 56 postmortale und fünf (8,2%) Lebendspenden statt.<sup>20</sup> 2015 wurden deutschlandweit 891 Lebertransplantationen durchgeführt. 846 davon waren postmortale und 45 (5,3%) Lebendspenden. Damit gehört die Charité 2014 und 2015 mit zu den fünf größten Transplantationszentren in Deutschland.<sup>19</sup>

---

<sup>g</sup> Technik zur Reduktion der Spenderleber, welche ein Organgrößenmismatch zwischen Spender und v.a. kindlichen Empfänger aufhebt; sowohl Verwendung und Reduktion des rechten als auch des linken Leberlappens möglich in Abhängigkeit des Empfängergewichts

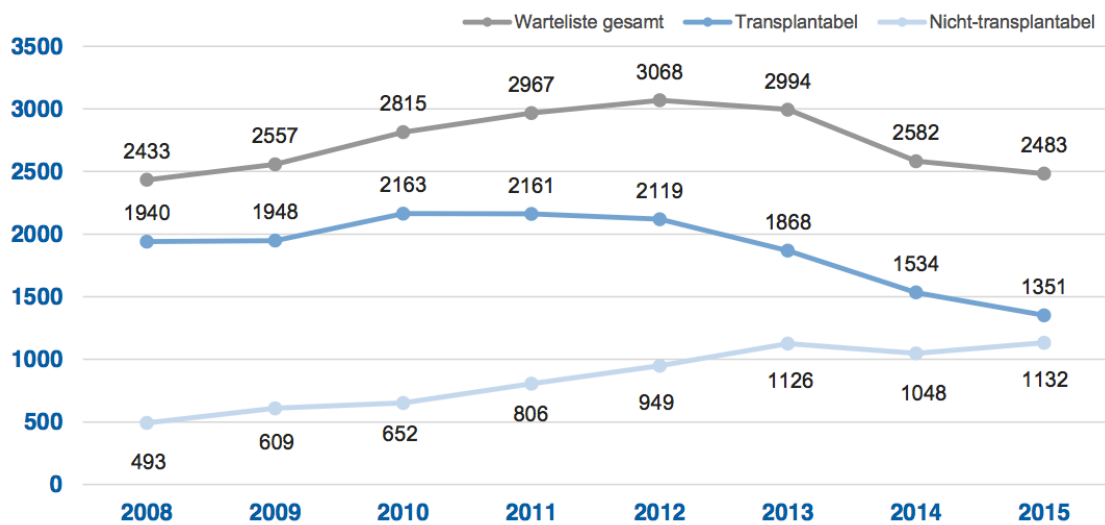


Abbildung 1: Leber-Warteliste in Deutschland 01.01.2008 – 2015<sup>18</sup>

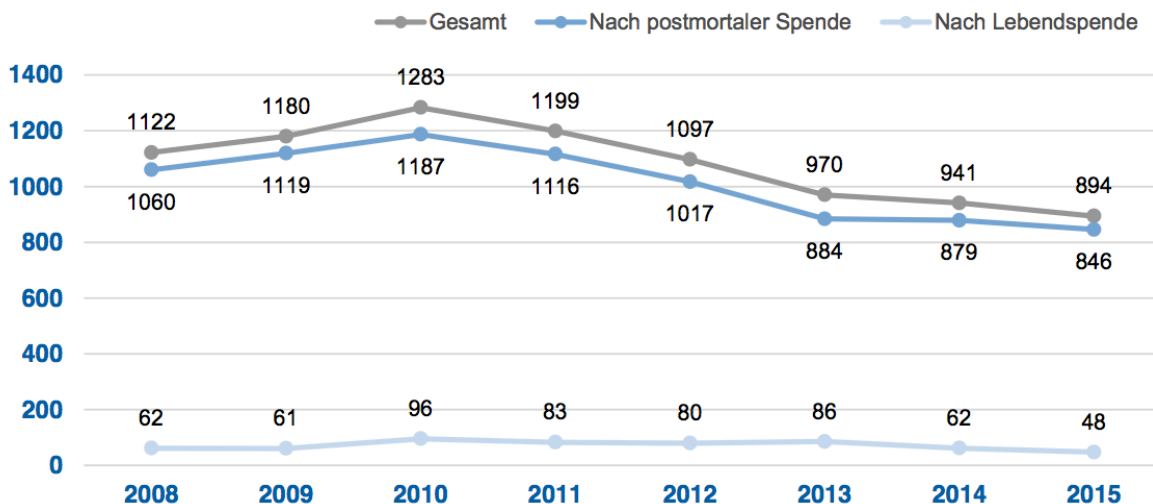


Abbildung 2: Durchgeführte Lebertransplantationen in Deutschland 01.01.2008 - 2015<sup>18</sup>

52,75% der in den Eurotransplant-Ländern durchgeführten Leber-Lebendspenden entfallen auf Deutschland.<sup>21</sup> Im Vergleich von 2014 zu 2015 kam es zu einem Rückgang der Leber-Lebendspenden in den ET-Ländern um 18,8%.<sup>21</sup> Bei den postmortalen Lebertransplantationen sind die Zahlen in den ET-Ländern im Vergleich von 2014 zu 2015 nahezu konstant geblieben (Rückgang um 0,5%).<sup>21</sup>

Seit 2010 (1.283 Lebertransplantationen)<sup>19</sup> ist ein stetiger Rückgang der Anzahl der in Deutschland durchgeführten Lebertransplantationen zu verzeichnen (2015: 894 durchgeführte Lebertransplantationen; Rückgang von 2014 zu 2015 um 5,0%).<sup>18</sup> Überraschenderweise ist parallel dazu auch die Zahl der Leber-Lebendtransplantationen in Deutschland von 2014 auf 2015 um 22,58% gesunken.<sup>18</sup>

Da es sich bei der Entnahme der Teilleber beim Spender um einen potentiell schädigenden Eingriff bei einem gesunden Patienten und für den Spender nicht notwendigen Eingriff handelt, hat die Auswahl des Spenders und die perioperative Sicherheit höchste Priorität. In Anbetracht dessen, dass bei der Hemihepatektomie rechts bei Erwachsenen-Leber-Lebendspenden die Entfernung von teilweise bis zu 50 bis 60% des Volumens der Spenderleber erforderlich ist, ist eine sorgfältige Evaluation und Aufklärung des Spenders Entscheidungsgrundlage.

Durch die Einführung der Lebendspende konnte die Wartelistenmortalität durch unklares und akutes Leberversagen bei Kindern, bei denen die Spende meist durch ein Elternteil als linkslaterale Spende erfolgt, reduziert werden.<sup>17</sup>

Bei Rechts-Leber-Lebendspenden, die zwischen Erwachsenen durchgeführt wird, liegt der klare Vorteil in der Verkürzung der Wartezeit bis zum Erhalt eines Organs im Vergleich zur postmortalen Spende. Des Weiteren können auch Transplantationen bei Patienten durchgeführt werden, die aufgrund bestimmter Kriterien (z. B. HCC außerhalb der Mailand-Kriterien) nicht bei ET gelistet werden dürften und die dennoch von einer Transplantation profitieren können. Dadurch, dass die Vorbereitungen und Durchführung der Transplantation optimal geplant werden können, befindet sich der Empfänger zum Zeitpunkt der Transplantation in einem besseren Gesundheitszustand. Hinzu kommt die potentiell bessere Parenchymqualität des Organs, durch kurze Transportwege und Konservierungszeiten.<sup>17</sup>

Durch den Transplantationsskandal 2012 in Göttingen und weiteren schon davor registrierten Unregelmäßigkeiten bei der Organvergabe an anderen Kliniken, bei denen Blutwerte manipuliert bzw. fehlerhafte Daten angegeben wurden, kam es bereits 2007 zu einem Rückgang der Spendebereitschaft innerhalb der deutschen Bevölkerung, welcher sich bis 2010 jedoch wieder erholte.<sup>22</sup> Nach 2010 ist jedoch ein erneuter kontinuierlicher Rückgang zu verzeichnen. Seit dem Jahr 2014 stagnieren die Zahlen: 2015 wurden in Deutschland 2.900 Organe postmortal zu Transplantationszwecken entnommen, 2014 waren es 2.989 (im Jahr 2010 waren es noch 4.205).<sup>22</sup> Die Anzahl der entnommenen Organe ist damit 2015 niedriger als im Vorjahr, jedoch nahm die Anzahl der Spender um 13 (1,51%) zu (2014: 864; 2015: 877).<sup>23</sup> Die durchschnittliche Anzahl der entnommenen und transplantierten Organe pro Spender lag 2015 bei 3,3<sup>23</sup> (2014: 3,5 Organe pro Spender<sup>24</sup>).

Dieser zuletzt registrierte leichte Aufwärtstrend ist unter anderem den zahlreichen Kampagnen, die über Organspende Aufklärungsarbeit leisten, wie z. B. „Organpaten“ der BZgA<sup>25</sup> zu verdanken.

Ein am 8. Juli 2016 vom Bundestag verabschiedetes Gesetz zur Errichtung eines Transplantationsregisters in Deutschland, hat zum Ziel, Daten von verstorbenen Organspendern,

-empfängern und Lebendspendern bundesweit zusammenzufassen und zu verknüpfen, um so eine Weiterentwicklung der Wartelistenkriterien und des Allokationssystems zu ermöglichen und die Spendebereitschaft innerhalb der Bevölkerung zu erhöhen.<sup>26,27</sup>

### 2.1.3 Indikationen und Kontraindikationen

Während bei der Niere oder beim Herzen Organersatzverfahren durchaus etabliert sind, sind solche Maßnahmen bei fortgeschrittenen Lebererkrankungen bisher klinisch nur experimentell, bei Patienten mit mangelnden Alternativen, und mit mäßiggradigem Erfolg angewendet worden. Nach Ausschöpfung der konservativen Therapiemöglichkeiten ist eine Lebertransplantation die einzige verbleibende kurative Therapie. Bei Patienten mit Leberparenchymerkrankungen (Zirrhose), cholestatischen Lebererkrankungen, bestimmten Stoffwechselerkrankungen, akutem Leberversagen, bestimmten Neoplasien und anderen Erkrankungsbildern (Tabelle 1: Indikationen für eine Lebertransplantation) hat die Lebertransplantation das Potential für eine kurative Heilung. Dennoch muss in jedem Fall eine sorgfältige, interdisziplinäre und individuelle Überprüfung der Indikationsstellung erfolgen. Hierzu finden bundesweit an jedem Zentrum, wie auch am Campus Virchow Klinikum der Charité, im Transplantationsgesetz festgelegte, interdisziplinäre Transplantationskonferenzen statt. Nach strenger Indikationsstellung erfolgt danach die Meldung des Patienten als Organempfänger auf einer Warteliste bei Eurotransplant.

**Tabelle 1: Indikationen für eine Lebertransplantation<sup>28</sup>**

Gruppen	Erkrankungen
Leberparenchym-erkrankungen (Zirrhose)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• posthepatitisch (Hepatitis B, C, D)</li> <li>• autoimmun</li> <li>• alkoholisch (mind. 6 Monate abstinent)</li> <li>• NASH</li> <li>• Kryptogen</li> </ul>

Gruppen	Erkrankungen
Cholestatische Lebererkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primär biliäre Zirrhose (PBC)</li> <li>• Sekundär biliäre Zirrhose (z. B. nach Gallengangsverletzungen)</li> <li>• Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)</li> <li>• Sekundär sklerosierende Cholangitis (SSC)</li> <li>• Extrahepatische Gallengangsatresie</li> <li>• Progressive familiäre intrahepatische Cholestase (M. Byler)</li> <li>• Alagille-Syndrom</li> <li>• Kongenitale Fibrosen</li> <li>• Graft-versus-Host-Disease (GvHD)</li> <li>• Chronische Abstoßung</li> <li>• Cholestatisch verlaufende Sarkoidose</li> <li>• Medikamentös-toxische Cholestase</li> <li>• Caroli-Syndrom</li> </ul>
Primäre Stoffwechsel-erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\alpha</math>1-Antitrypsinmangel</li> <li>• Morbus Wilson</li> <li>• Hämochromatose</li> <li>• Tyrosinämie</li> <li>• Galaktosämie</li> <li>• Glykogen-Speicherkrankheiten</li> <li>• Lysomale Speicherkrankheiten</li> <li>• Crigler-Najjar Typ I</li> <li>• Primäre Hyperoxalurie Typ I</li> <li>• Erythropoetische Protoporphyrurie</li> <li>• Primäre Blutungsstörungen (ggf. mit Budd-Chiari-Syndrom)</li> <li>• Störungen des Harnstoffzyklus (z.B. Citrullinämie)</li> <li>• familiäre Amyloidose</li> </ul>
Sekundäre Stoffwechsel-erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kurzdarmsyndrom</li> </ul>
Akutes Leberversagen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fulminante Virushepatitis (Hepatitis A, B, C, D, E)</li> <li>• Intoxikationen mit Amanita phalloides (Knollenblätterpilz), Paracetamol (Acetaminophen), Halothan, Tetrachlorkohlenstoff, Ecstasy u.a.</li> <li>• Akute Schwangerschaftsfettleber</li> <li>• HELLP-Syndrom<sup>h</sup></li> <li>• Budd-Chiari-Syndrom</li> <li>• Primäre Nichtfunktion</li> </ul>
Maligne Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatozelluläres Karzinom</li> <li>• Neuroendokrine Tumore (strenge Indikationsstellung)</li> <li>• Hepatoblastom</li> <li>• Cholangiozelluläres Karzinom (strenge Indikationsstellung)</li> </ul>

<sup>h</sup> HELLP: hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet levels

Gruppen	Erkrankungen
Andere Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zystenleber</li> <li>• Lebertrauma</li> </ul>

Um den Erfolg einer Transplantation zu gewährleisten, muss auch eine strenge Überprüfung auf Kontraindikationen erfolgen. Zu den absoluten Kontraindikationen zählen extrahepatische Malignome, langstreckige Pfortader- oder Mesenterialvenenthrombosen, schwere, nicht beherrschbare systemische, extrahepatische Infektionserkrankungen wie Sepsis oder AIDS, schwere kardiale oder pulmonale Funktionseinschränkungen, aktiver Drogen- oder Alkoholkonsum, schwere psychische Erkrankungen oder eine nicht zu erwartende Compliance.<sup>29</sup> Das hepatozelluläre Karzinom hat eine Sonderstellung innerhalb der malignen Lebererkrankungen, da hier unter bestimmten Voraussetzungen (Anzahl der Herde < 3 (max. 3 cm Durchmesser) bzw. max. ein Herd > 2 und < 5cm jeweils ohne Gefäßinvasion bzw. Fernmetastasen (Mailand-Kriterien)) eine Meldung zur Transplantation erfolgen darf.<sup>30</sup> Zu den relativen Kontraindikationen zählen weiter eine Hepatitis B mit hoher Viruslast (bei dieser ist zunächst eine Vorbehandlung notwendig), eine Infektion mit Echinococcus multilocularis, ausgedehnte vorangegangene Operationen, eine ausgeprägte Mangelernährung, eine pulmonale Hypertonie, Borderlinetumore wie z. B. schwere Dysplasien im Kolon, psychosoziale Probleme und eine eingeschränkte Compliance.<sup>29</sup> Ein höheres Lebensalter als alleiniges Kriterium ist per se keine Kontraindikation, vielmehr sollten immer Komorbiditäten und das biologische Alter des Patienten sorgfältig überprüft werden.<sup>31</sup>

## 2.1.4 Evaluation vor Lebertransplantation

### 2.1.4.1 Untersuchungen

Zur Identifizierung geeigneter Empfänger für eine Lebertransplantation sind, vor der endgültigen Meldung des Patienten bei ET, neben einer ausführlichen Anamnese und einer gründlichen körperlichen Untersuchung, einige Untersuchungen obligat notwendig (Tabelle 2: Untersuchungen für Evaluation). Diese ausführliche Evaluation ist unabkömmlich für eine adäquate Beurteilung bzw. Aufdeckung möglicher Kontraindikationen und beinhaltet damit auch eine Abschätzung des Risiko-Nutzen-Aspekts für Spender und Empfänger.

Zusätzlich müssen regelmäßige Kontrollen einiger Untersuchungen bzw. Laborwerte durchgeführt werden um ggf. eine Verschlechterung und damit Änderung der Dringlichkeit einer Transplantation aufzudecken.

### **Tabelle 2: Untersuchungen für Evaluation zur Lebertransplantation<sup>32</sup>**



Untersuchungen	
Laborparameter	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blutbild, Differentialblutbild, Gerinnung, Chemie</li> <li>• Endokrinologie (Schilddrüsendiagnostik, Sexualhormone)</li> <li>• Hepatitis-Serologie (incl. HBV-DNA und HCV-RNA Nachweis)<sup>i</sup></li> <li>• Virologische Diagnostik (CMV, EBV, VZV, HIV)<sup>j</sup></li> <li>• Ggf. Autoimmundiagnostik (u. a. ANA - antinukleare Antikörper, LKM 1-3 - liver-kidney microsomal antigens, SLA - soluble liver antigen, LP - liver pancreas antigen, SMA - smooth muscle antigen, AMA - antimitochondriale Antikörper)</li> <li>• Tumormarker (AFP, CEA, CA 19-9 bzw. weitere bei entsprechendem klinischem Verdacht)</li> <li>• Urinstatus (inkl. Kreatinin-Clearance)</li> <li>• Labor Blutbank (Blutgruppe, HLA-Typisierung etc.)</li> </ul>
Radiologische Diagnostik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3-Phasen Computertomographie des Abdomens (CT)</li> <li>• ggf. Magnetresonanztomographie (MRT)</li> <li>• Röntgen-HWS/BWS/LWS</li> <li>• Röntgen-Thorax</li> <li>• Knochendichte</li> </ul>
Kardiovaskulärer Status	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EKG</li> <li>• Echokardiographie (Bestimmung des PAP)</li> <li>• ggf. weitere spezifische Diagnostik nach kardiologischer Empfehlung</li> </ul>
Pulmonaler Status	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spirometrie</li> <li>• ggf. arterielle Blutgasuntersuchung</li> </ul>
Endoskopische Diagnostik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ösophagogastroduodenoskopie</li> <li>• ggf. Koloskopie, mit falls erforderlich Therapie (z. B. von Ösophagusvarizen, Dickdarmpolypen)</li> </ul>
Fachärztliche Untersuchungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatologie</li> <li>• Anästhesie</li> <li>• Kardiologie</li> <li>• Neurologie</li> <li>• HNO</li> <li>• Gynäkologie</li> <li>• Zahnarzt</li> <li>• Psychosomatik</li> </ul>
Sonstiges	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ggf. Hepatitis B-Impfungen</li> <li>• ggf. explorative Laparoskopie</li> </ul>

### 2.1.4.2 MELD-Score

Der MELD-Score (Model for Endstage Liver Disease) diene ursprünglich der Einschätzung der 3-Monats-Mortalität von Patienten mit einer Lebererkrankung im Endstadium und wurde

<sup>i</sup> HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus

<sup>j</sup> CMV: Zytomegalievirus; EBV: Epstein-Barr-Virus; VZV: Varizella-Zoster-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus

zunächst in den USA und seit Dezember 2006 auch als Allokationssystem<sup>k</sup> und damit Maß für die Dringlichkeit einer Transplantation in Deutschland, den Niederlanden, Luxemburg, Österreich, Belgien, Slowenien und Kroatien (ET-Länder zu diesem Zeitpunkt)<sup>33</sup> eingeführt. Als weiteres Mitgliedsland wurde Ungarn im Juli 2013 in die Eurotransplantzone aufgenommen.<sup>34</sup> Der MELD-Score wurde, wie bereits erwähnt, durch die UNOS (United Network for OrganSharing) 2002 in den USA etabliert.<sup>35</sup> Damit wurde das bis dato bestehende Allokationssystem (Eurotransplant Liver Allocation System)<sup>35</sup>, welches sich vor allem aus der Wartezeit auf ein Organ und dem Child-Turcotte-Pugh-Score (CTP-Score) berechnete, ersetzt.<sup>36</sup> Der CTP-Score setzt sich zum einen aus klinischen Komplikationen wie Aszites und hepatische Enzephalopathie und zum anderen aus Laborparametern (Serumbilirubin, -albumin und Quick) zusammen und erlaubte eine Einteilung in CHILD A, B und C. Diese Einteilung gibt auch Hinweise über die voraussichtliche Lebenserwartung, welche in Stadium A am höchsten ist.<sup>35</sup> Der MELD-Score berechnet sich anhand von drei Laborwerten: Serumkreatinin (mg/dl), Serumbilirubin (mg/dl) und der Prothrombinzeit (INR). Bei Laborwerten, die einen niedrigeren Wert als 1,0 annehmen, wird dieser für die Berechnung auf 1,0 festgelegt. Besonderes gilt für den Serumkreatininwert: dieser wird bei Werten über 4,0 mg/dl auf 4,0 mg/dl festgelegt, ebenso bei Dialysepatienten unabhängig vom Kreatininwert. Der errechnete lab-MELD-Score kann einen Mindestwert von sechs und maximal einen Wert von 40 Punkten erreichen und wird jeweils auf ganze Zahlen gerundet. Die Wahrscheinlichkeit innerhalb der nächsten drei Monate zu versterben liegt bei einem MELD-Score-Wert von sechs Punkten bei 1%, bei 30 Punkten bei 49% und bei 40 Punkten bei 100%.

Eine Sonderstellung nehmen Patienten mit bestimmten Lebererkrankungen wie beispielsweise dem hepatozellulären Karzinom (HCC) oder der Primär Sklerosierenden Cholangitis (PSC) ein, bei denen der lab-MELD die notwendige Dringlichkeit einer Transplantation nicht ausreichend zum Ausdruck bringen würde, so dass hier der sogenannte match-MELD zum Tragen kommt.<sup>37</sup> Erfüllt der Patient spezifische Kriterien (Anhang 1, Tabelle match-MELD standard exceptions), wird ihm ein MELD-Wert (match-MELD/SE-MELD) zugewiesen; dieser soll einem errechneten MELD-Wert von ähnlichen Patientengruppen mit anderen chronischen Lebererkrankungen entsprechen und eine Vergleichbarkeit herstellen. Des Weiteren besteht die Möglichkeit im Einzelfall bei nicht im SE-Katalog erfassten Ausnahmefällen einen sogenannten Non-Standard-exceptions-MELD (NSE-MELD) bei Eurotransplant zu beantragen, mit der genauen

---

<sup>k</sup> System für die Verteilung von Organen

Begründung warum der lab-MELD die Dringlichkeit bei diesem Patienten nicht adäquat widerspiegelt.<sup>38</sup>

Um die Aktualität des MELD-Scores zu gewährleisten, wurden durch die Bundesärztekammer in den Richtlinien für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation bzgl. der Re-Zertifizierung der Laborwerte verschiedene Fristen abhängig von der Höhe des MELD-Wertes festgelegt. Werden diese Fristen nicht eingehalten, erfolgt eine Zurückstufung des Wertes auf den Mindestwert sechs.<sup>37</sup> Patienten mit einem hohen MELD-Wert haben die höchste Dringlichkeit und damit Priorität bei der Vergabe von Organen. Damit bleibt bei der Vergabe von Leberorganen im Gegensatz zu Nieren der Faktor Wartezeit gänzlich unberücksichtigt und es werden nur die mutmaßlich (nach dem MELD-Score) am schwersten erkrankten Patienten priorisiert.

Bei Patienten mit einem gleich hohen MELD-Wert wird der zum Entnahmeort regional näher gelegene Patient bevorzugt, da in diesem Fall eine kürzere kalte Ischämie-Zeit und damit eine bessere Organfunktion zu erwarten ist. Auswertungen fünf Jahre nach Implementierung des MELD-Allokationssystems haben gezeigt, dass es seitdem sowohl in den USA als auch im Bereich der ET-Länder zu einer signifikanten Reduzierung der Wartelistenmortalität gekommen ist.<sup>36</sup> Allerdings ist es auch zu einem Anstieg der 1-Jahresmortalität nach Transplantation gekommen, was darauf zurück geführt werden kann, dass die Patienten nun zum Transplantationszeitpunkt kränker sind und den Eingriff schlechter tolerieren.<sup>39</sup> Als weiterer Kritikpunkt am aktuellen MELD-Score-Allokationssystem sind die unterschiedlichen Nachweismethoden bei der Bestimmung der Laborparameter zu nennen. Diese können beim Bilirubin zu einer Schwankungsbreite beim Gesamt-MELD-Score von einem Punkt, beim Kreatinin sogar von bis zu zwei Punkten und für den INR von bis zu drei Punkten führen.<sup>33</sup> Auch prä-analytische Einflussfaktoren wie Lagerung und Transport der Blutproben können zu einer Beeinflussung der Werte führen. Daher werden hier weitere Standardisierungsverfahren der laborchemischen Analysen diskutiert.

#### ***2.1.4.3 Gesetzliche Grundlagen für die Auswahl des Lebendspenders<sup>40</sup>***

Die gesetzlichen Grundlagen zur Organentnahme bei potentiellen Leber-Lebendspendern sind im Transplantationsgesetz vom September 2007, zuletzt geändert im Juli 2013, in Paragraph 8 geregelt. Folgende Voraussetzungen müssen erfüllt sein:

##### **1. Der Spender**

- ist volljährig und einwilligungsfähig,
- willigt nach ausführlicher Aufklärung in die Entnahme ein,
- ist nach ärztlicher Beurteilung als Spender geeignet und wird voraussichtlich nicht über das Operationsrisiko hinaus gefährdet oder über die unmittelbaren Folgen der Entnahme hinaus gesundheitlich schwer beeinträchtigt.

2. Die Übertragung des Organs auf den vorgesehenen Empfänger ist nach ärztlicher Beurteilung geeignet das Leben dieses Menschen zu erhalten oder bei ihm eine schwerwiegende Krankheit zu heilen, ihre Verschlimmerung zu verhüten oder ihre Beschwerden zu lindern.

3. Im Fall der Organentnahme steht ein geeignetes Organ eines toten Organspenders zum Zeitpunkt der Organentnahme nicht zur Verfügung.

4. Der Eingriff wird durch einen Arzt vorgenommen.

Die Leberteil-Entnahme ist nur zulässig zum Zwecke der Übertragung auf Verwandte ersten oder zweiten Grades, Ehegatten, eingetragene Lebenspartner, Verlobte oder andere Personen, die dem Spender in besonderer persönlicher Verbundenheit offenkundig nahe stehen. Der Inhalt der Aufklärung und die Einwilligungserklärung des Spenders müssen in schriftlicher Form festgehalten werden. Der Spender kann seine Einwilligung jederzeit schriftlich oder mündlich widerrufen. Außerdem darf die Organentnahme erst durchgeführt werden, nachdem der Spender sich bereit erklärt hat, die ärztlich empfohlene Nachbetreuung wahrzunehmen. Es erfolgt dann eine gutachterliche Stellungnahme der zuständigen Kommission, die überprüft, ob die Einwilligung in die Organspende freiwillig und nicht durch Zwang oder aus kommerziellen Gründen erfolgt. Die Kommission besteht unter anderem aus einem unabhängigen Arzt, der weder an der Organentnahme noch der -implantation beteiligt ist, einem Richter und einer Person mit psychologischen Erfahrungen auf diesem Gebiet.

## **2.1.5 Durchführung der Leber-Lebendtransplantation bei Erwachsenen**

### ***2.1.5.1 Vorbereitung***

Nach dem Ausschluss möglicher Kontraindikationen für eine Lebertransplantation und der Meldung des Patienten als Organempfänger bei Eurotransplant erfolgt eine sorgfältige

medizinische Evaluierung. Wird der Spender als geeignet eingestuft<sup>1</sup> und liegt ein positives Votum der Ethikkommission vor, kann die Transplantation als Leber-Lebendtransplantation durchgeführt werden. Nur als Transplantationszentren zugelassene Krankenhäuser sind befugt Leber-Lebendtransplantationen durchzuführen.<sup>40</sup> Das soll die erforderliche Qualität der Organübertragung gewährleisten. Transplantationszentren sind verpflichtet neben einer ausreichenden Transparenz, einer lückenlosen, wahrheitsgemäßen Dokumentation und Informationsweitergabe bei Änderungen der Wartelisten der zur Übertragung von vermittlungspflichtigen Organen angenommenen Patienten auch die entsprechende Qualität und Sorgfalt bei der Transplantation selbst einschließlich Konservierung und Transport der Spenderorgane zu garantieren.<sup>40</sup> Des Weiteren muss eine psychische Betreuung der Patienten im Transplantationszentrum sichergestellt werden.<sup>40</sup>

#### ***2.1.5.2 Leber-Lebendspendetransplantation an Erwachsenen: Operationstechnik (Hepatektomie)***

Die Leber-Lebendspende bei Erwachsenen beinhaltet in der Regel eine Hepatektomie (beim Organempfänger), welche nachfolgend beschrieben wird.

Nach anästhesiologischer Einleitung des Patienten (Intubationsnarkose) und Lagerung in Rückenlage mit ausgebreiteten Armen erfolgt eine ausgiebige Desinfektion und steriles Abdecken des Operationsfeldes sowie ein Abkleben mit selbsthaftender Folie. Anschließend erfolgt das Eröffnen des Abdomens durch einen queren Oberbauchschnitt mit aufgesetztem, medianen Längsschnitt zum Xyphoid hin. Es folgen sorgfältige Koagulationen. Das Subkutangewebe wird mit dem Elektrokauter bis auf die Muskelfaszie inzidiert. Die sich in der Subkutis befindlichen Kollateralvenen werden teils koaguliert, teils umstochen und ligiert. Die Muskelfaszie wird mit Hilfe des Elektrokauters inzidiert und es erfolgt zunächst die schrittweise Durchtrennung der Rektusmuskulatur beidseits. Größere Gefäße, insbesondere die epigastrischen Gefäße werden sorgfältig mit Klemmen gefasst und ligiert. Es folgt die Inzision der hinteren Rektusscheide und durch dies das Eröffnen des Abdomens. Danach erfolgt die weitere schrittweise Durchtrennung der Bauchwand bis zu den beiden Wundpolen links und rechts, blutende Gefäße werden in typischer Weise versorgt. Das Ligamentum umbilicale wird doppelt ligiert, durchtrennt und die darin enthaltenen dicken Kollateralgefäße mit gefasst. Nun wird die

---

<sup>1</sup> es liegen keine relevanten Lebererkrankungen vor, das Blutbild ist ohne pathologischen Befunde, unauffälliges TTE, Freigabe durch die Anästhesie, unauffälliges MRT-Abdomen ohne Variationen der Anatomie

Mittellinie bis zum Xyphoid inzidiert und die beiden Haut-/Muskellefzen bilateral auf die vordere Thoraxwand umnäht. Der Rippenbogenrandhalter wird eingesetzt.

Die Leber wird nun aus ihren Umgebungsverwachsungen gelöst. Dadurch ist nun eine Ablösung der Leber vom Zwerchfell links und rechts sowie an der Unterfläche der ligamentären Fixierung möglich. Es erfolgt eine makroskopische Beurteilung der Leber hin auf Veränderungen wie z. B. kapselüberschreitende Karzinomentstehung oder andere anatomische Besonderheiten in ihrer Umgebung.

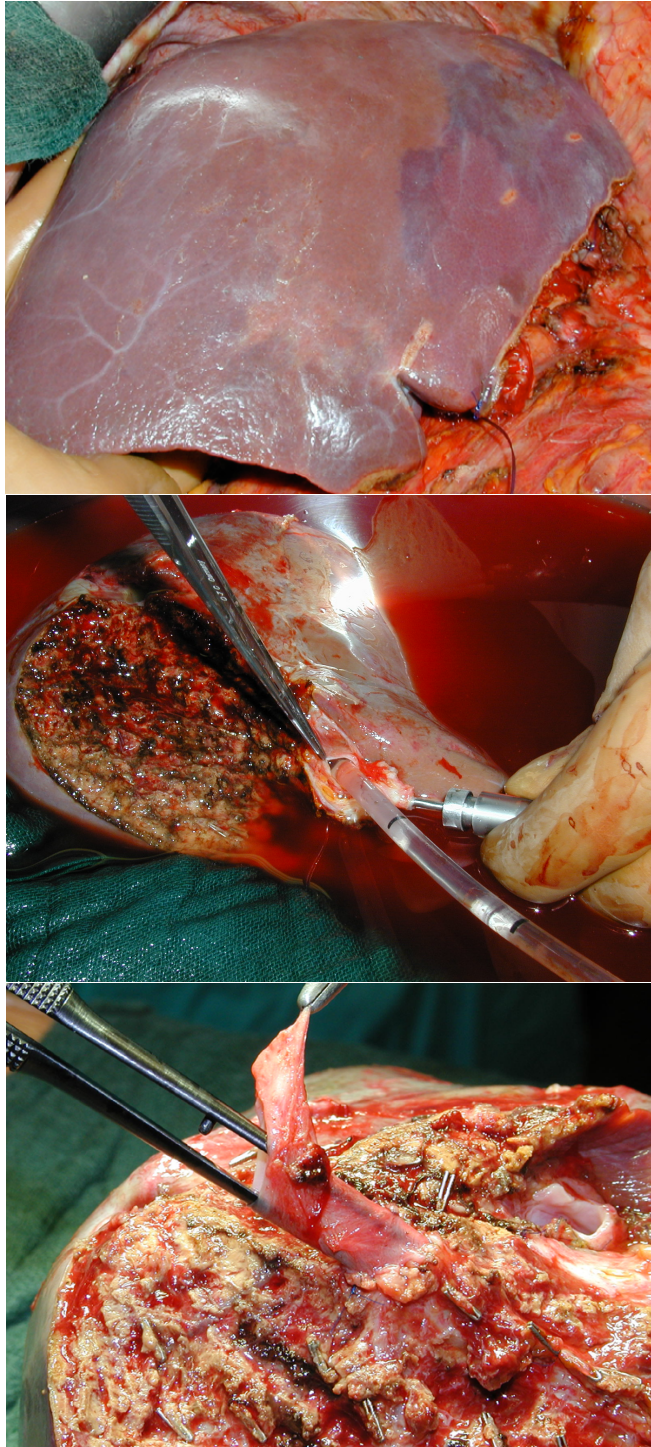
Eröffnung des Ligamentum hepatoduodeale: Darstellen von Gallengang, Pfortader und Leberarterien. Anschließend wird die Präparation am Pankreaskopf links in Richtung der A. hepatica communis durchgeführt, wobei zunächst die A. gastrica dextra zwischen Ligaturen abgesetzt wird. Um die A. hepatica communis darstellen zu können, müssen die Lymphknoten entlang des Gefäßes abgehoben werden. Bei einer Tumoranamnese erfolgt intraoperativ eine histopathologische Schnellschnittuntersuchung der Lymphknoten um eine Tumorfreiheit gewährleisten zu können. Jetzt wird nach zentral die A. hepatica propria aufgesucht und mit Hilfe von Overholt-Klemmen und Ligaturen abgesetzt. Der Gallengang kann nun ventral bis zur Hepatikusgabel freigelegt werden. Der Ductus cysticus wird zwischen zwei Ligaturen durchtrennt. Es erfolgt die Darstellung und Absetzung des Gallengangs kurz unterhalb der Hepatikusgabel. Nun werden sämtliches Bindegewebe, lymphatisches Gewebe und die Lymphknoten am Pankreasoberrand um die V. portae herum Schritt für Schritt abgetragen, ligiert oder umstochen. Die V. portae wird bis zur Aufgabelung im Leberhilus freipräpariert. Zuletzt wird die V. cava komplett vom Lobus caudatus und vom rechten Leberlappen abpräpariert. Um dies durchzuführen werden die Leber von beiden Seiten vorsichtig angehoben, schrittweise die kurzen, von der Leber zur V. cava einstrahlenden Venen zwischen Umstechungen und Hämoclips durchtrennt bis die V. cava vollständig von der Leber abgelöst ist und nur noch die drei großen Lebervenen als Einmündung in die V. cava verbleiben.

In der Zwischenzeit ist das Transplantat (bestehend aus rechtem Leberlappen mit einem Pfortaderstumpf, einem leberarteriellen Gefäßstumpf, einem Ostium für die rechte Lebervene, sowie einer entsprechenden Anzahl Gallengangsstien (meist ein bis zwei) auf einem Patch nach unkomplizierter Entnahme beim Spender vorliegend.

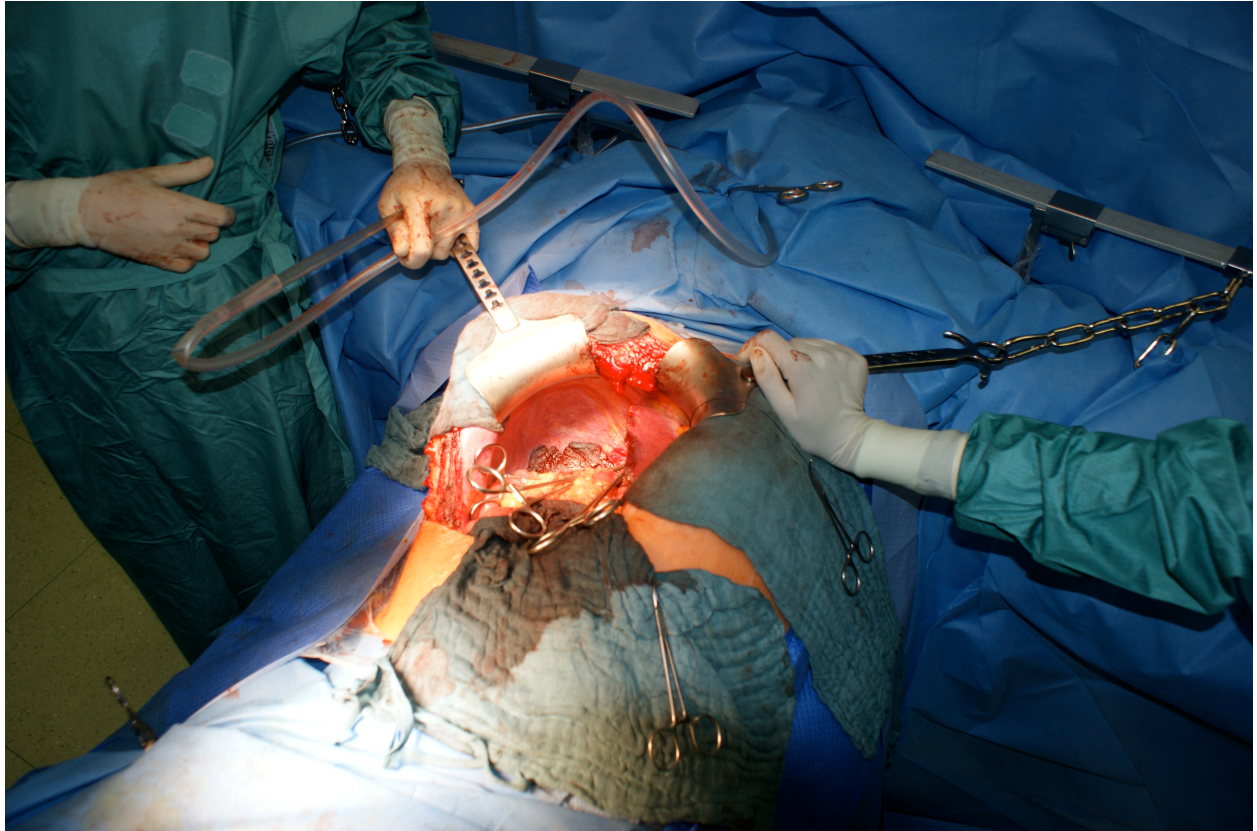
Es erfolgt nun ein Probeklemmen der Pfortader und der Vena cava inferior. Wenn aus anästhesiologischer Sicht keine Kontraindikation für die konsekutive Hepatektomie bestehen, kann die Freigabe der Klemmen erfolgen.

Nun kann die A. hepatica communis vor dem Pankreas abgeklemmt, ligiert und durchtrennt werden. Als nächstes erfolgt ein Abklemmen der Pfortader am Pankreasoberrand und das

Absetzen der Pfortader zentral im Leberhilus. Anschließend wird die Leber angehoben und die linke, mittlere und rechte Lebervene mit jeweils einer Gefäßklemme abgeklemmt und abgesetzt. Die Leber kann nun aus dem Situs entfernt werden und es erfolgt eine ausführliche Blutstillung im Retroperitoneum (Foto 2).



**Foto 1: Aufbereitung des entnommenen Spenderorgans/rechter Leberlappen (Darstellung anatomischer Strukturen, Einbringen der Perfusatlösung und Venenrekonstruktion; Charité CVK)**



**Foto 2: Blick in den Situs des Empfängers nach Entfernung der Eigenleber (Hepatektomie) (Charité CVK)**

Nun erfolgt die Transplantation der am sog. „back-table“ bereits vorpräparierten Spenderteilleber mit Platzierung des Organs in den Situs auf einem kalten Bauchtuch (siehe Foto 2).

Die Ostien der mittleren und linken Lebervene werden in der Regel fortlaufend übernäht, wobei darauf geachtet wird, dass keine Einengung der Vena cava in diesem Bereich durch die Naht resultiert. Die Gefäßklemme am rechten Lebervenenostium wird so umgesetzt, dass die Vena cava partiell mit abgeklemmt wird. Die rechte Lebervene wird zurückgekürzt und das Ostium korrespondierend zum Gefäßdurchmesser der Spendervenen erweitert. Die Leber wird positioniert und dann fortlaufend eine Anastomose des Spender-Venenostiums auf die Empfänger-Cava gebildet. Zum späteren Entlüften und Ablassen der kalten Perfusatlösung wird die zweite Anastomosenhälfte (Vorderwandfäden) noch nicht abschließend verknüpft.

Im Leberhilus folgt die Exposition der empfänger- und der spenderseitigen Pfortader und die anschließende Kürzung der beiden Pfortadersegmente. Diese werden nun unter Berücksichtigung der Lumenausdehnung (mit einem Luftknoten, dem sog. „Growth-Factor“) miteinander verknüpft. Nach Rücksprache mit der Anästhesie kann jetzt die Freigabe des Blutstroms sequentiell (d. h. vor Freigabe des arteriellen Blutstroms) antegrad aus der Pfortader beginnen. Nun sollte sich eine sofortige Perfusion der Leber durch eine rasche homogene und rosige



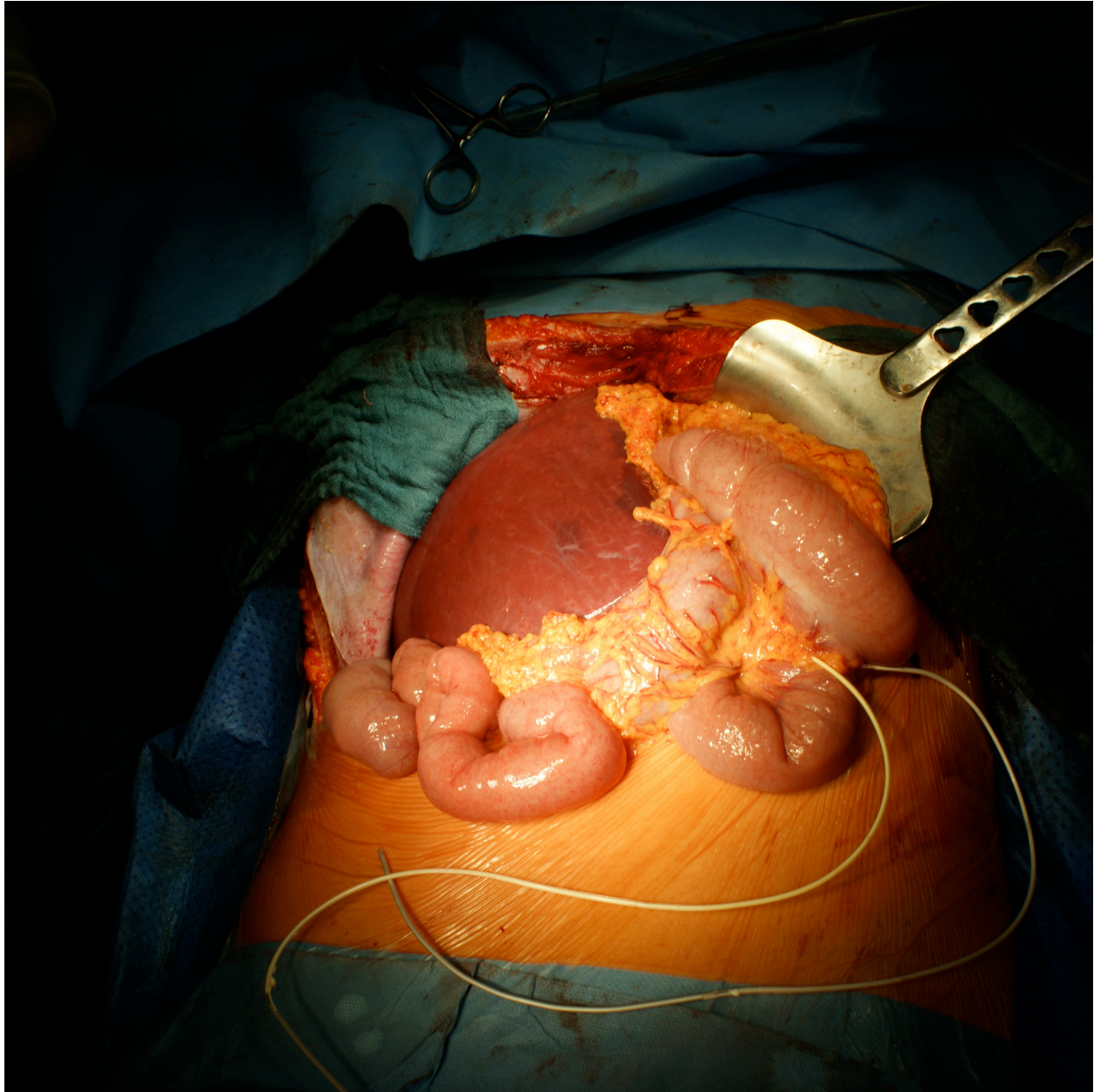
Anfärbung des Transplantats zeigen. Das sich in der Leber befindliche Effluat kann aus der unteren Cava-Anastomose abgelassen werden, bevor diese durch Anziehen und Knoten des Fadens endgültig verschlossen wird. Gleichzeitig wird die Klemme an der Pfortader abgenommen. Dann erfolgt die Drainage des lebervenösen Blutes über die Vena-Cava-Anastomose zum Herzen hin.

Jetzt wird die Anastomosierung des spenderwärtigen Arteriensegments in Höhe der Arteria gastroduodenalis durchgeführt, sodass anschließend die arterielle Reperfusion wieder freigegeben werden kann. Nun wird klinisch und ggf. sonographisch der Blutfluss der A. hepatica und der V. portae kontrolliert.

Der Gallengang muss in der Regel aufgrund der relativ kurzen Strecke beim Spenderorgan als biliodigestive Anastomose nach Roux-Y rekonstruiert werden. Dabei wird das Jejunum als „blinde“ Schlinge mit, je nach lokaler Situation, einem oder zwei Gallengangsstien und Einlage einer intraluminalen Silikon- und/oder Roeder-Drainage verbunden. Es erfolgt eine abschließende Blutstillung und das Einbringen von Easy Flow Drainagen, welche im rechten Unterbauch ausgeleitet werden

(  
Foto 3: Situs des Empfängers nach Transplantation vor Dünndarmrückverlagerung).

Der vorgelagerte Dünndarm wird in die Bauchhöhle rückverlagert und das Peritoneum fortlaufend verschlossen. Es folgen Subkutannähte mit anschließender Anlage eines sterilen Wundverbandes.



**Foto 3: Situs des Empfängers nach Transplantation vor Dünndarmrückverlagerung (Charité CVK)**

### ***2.1.5.3 Postoperative Überwachung***

Postoperativ ist eine kontinuierliche Überwachung sowohl der Spender als auch der Empfänger auf der Transplant-Intensivstation gewährleistet. Bei den Empfängern erfolgt dort eine tägliche routinemäßige Kontrolle der Leber- und Gerinnungsparameter. Zusätzlich wird eine tägliche farbkodierte Duplexsonographie (FKDS) zur Kontrolle der Perfusion von A. hepatica, V. portae und Lebervenen durchgeführt. Die Gallenproduktion via T-Drainage wird täglich bilanziert und die Gallenqualität klinisch auf Farbe und Viskosität beurteilt.

Während des stationären Aufenthalts erfolgt die primäre Einstellung der Immunsuppression nach Klinikstandard auf Tacrolimus (Zieltalspiegel 10-15ng/l) und Steroide im Reduktionsschema.

Bei positiven CMV-IgG-Status des Spenders und negativem Status beim Empfänger wird eine CMV-Prophylaxe mit Valcyte über drei Monate empfohlen. Eine antifungale Prophylaxe wird nicht routinemäßig durchgeführt.

#### ***2.1.5.4. Nachsorge von Empfänger und Spender***

Das routinemäßige Nachsorgeprogramm beinhaltet regelmäßige Besuche in der Transplantationsambulanz der Charité Campus Virchow Klinikum.

Die Spender werden 6 und 12 Monate nach erfolgter Organentnahme einbestellt und kontrolliert.

Bei den Empfängern erfolgen die Nachuntersuchungen nach 6 Monaten, anschließend nach 1, 3, 5, 7, 10, 13, 15, 17, 20, 23 und 25 Jahren.

Dabei werden neben der ausführlichen klinischen Untersuchung und Anamneseerhebung klinische Vitalparameter wie Größe, Gewicht und BMI aufgenommen. Außerdem erfolgt eine laborchemische Kontrolle, eine Abdomensonographie inklusive dopplersonographischer Untersuchung der Lebergefäße, ein Röntgen-Thorax, ein Elektrokardiogramm und eine Knochendichtemessung um die Synthese- und Exkretionsleistung der Leber beurteilen zu können. Bei einem laborchemischen oder klinischen Verdacht auf eine Abstoßungsreaktion erfolgt eine Einbestellung des Patienten außerhalb des Standardnachsorgeturnus und es wird zusätzlich eine Leberbiopsie mit histologischer Aufarbeitung durchgeführt. Bei Unverträglichkeit oder etwaigen Nebenwirkungen (z. B. die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz) der bestehenden Immunsuppression kann eine Umstellung der Medikation erfolgen.

Den Patienten wird wegen der bestehenden Immunsuppression eine jährliche dermatologische Vorstellung mit Inspektion der Mundhöhle empfohlen. Vor zahnmedizinischen Eingriffen sollte eine Antibiotika-Prophylaxe erfolgen.

Zusätzlich können und sollten ab dem ersten Jahr nach der Transplantation Impfungen durchgeführt werden, wobei darauf zu achten ist, dass ausschließlich Tot-Impfstoffe verwendet werden. Empfohlen werden wie laut STIKO die Durchführung bzw. Auffrischung der Impfungen gegen d(D)TPa-IPV, Meningokokken, Pneumokokken, Haemophilus influenzae B sowie die Gripeschutzimpfung.

Zwischen den Vorstellungen in der Transplantationsambulanz soll eine regelmäßige, durch die Ambulanz festgelegte Blutwertkontrolle beim Hausarzt bzw. beim betreuenden Internisten mit Übermittlung der Ergebnisse an die Ambulanz erfolgen.

## 2.2 Fragestellung und Ziele der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es, den Verlauf aller Empfänger nach Leber-Lebendspendetransplantation, im Zeitraum von Januar 1999 bis Ende 2013 an der Chirurgischen Klinik der Charité Universitätsmedizin Berlin - Campus Virchow Klinikum auszuwerten. Dabei wurde die Rate an chirurgischen und nicht-chirurgischen Komplikationen sowie die perioperative Mortalität analysiert und mit den Ergebnissen anderer Transplantationszentren verglichen.

## 3. Methodik

### 3.1 Datenmaterial

Für die Auswertung des Transplantationsverlaufs wurden alle Patienten (n=105), die im Zeitraum von 1999 bis Ende 2013 an der Chirurgischen Klinik der Charité Universitätsklinikum Berlin - Campus Virchow Klinikum einer Leber-Lebendspendetransplantation unterzogen wurden, analysiert. Anhand von sowohl Papier- als auch digitaler Patientenakten und der klinikinternen Datenbank Proton erfolgte hierzu zusätzlich die Erstellung von Übersichtstabellen mit Hilfe des Programms Excel 2011.

### 3.2 Patientenkollektiv

#### 3.2.1 Verwandtschaftsverhältnis

Die Einteilung des Verwandtschaftsverhältnisses erfolgte nach § 1589 Satz 3 des Bürgerlichen Gesetzbuchs.<sup>41</sup>

**Tabelle 3: Einteilung Verwandtschaftsgrad laut BGB**

Verwandtschaftsgrad	Beispiel
1. Grades	Eltern, Kinder
2. Grades	Geschwister, Großeltern, Enkel
3. Grades	Onkel/Tante, Nefte/Nichte
4. Grades	Cousin/Cousine
Nicht verwandt	Ehepartner, Lebensgefährte, sonstige

### **3.2.2 Nebendiagnosen der Empfänger**

Präoperativ wurden im Rahmen der Evaluation bei den Empfängern alle relevanten Nebendiagnosen erfasst. In der Auswertung wurden dabei für die Transplantation nicht unmittelbar relevante Nebenerkrankungen, wie zum Beispiel aus den Fachdisziplinen der Orthopädie, Dermatologie, Gynäkologie und Urologie, nicht berücksichtigt.

### **3.3 Definition von Komplikationen nach Leber-Lebendtransplantation**

Die Einteilung der im Rahmen der Transplantation aufgetretenen Komplikationen erfolgte primär in chirurgische und nicht-chirurgische Kategorien. Eine weitere Einteilung erfolgte anschließend nach Organfunktionszugehörigkeiten. Die chirurgischen Komplikationen wurden eingeteilt nach biliären, hepatischen, sonstigen abdominellen, kardiopulmonalen, Wundheilungsstörungen und sonstigen Komplikationen. Die Einteilung bei den nicht-chirurgischen Komplikationen erfolgte in hepatische, abdominelle, kardiopulmonale und neurologische Komplikationen, des Weiteren in Infektionen, Nierenfunktionsstörungen, unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Thrombosen und sonstige Komplikationen. Erfasst wurden alle Komplikationen die zeitlich noch während des stationären Krankenhausaufenthalts unmittelbar nach Transplantation aufgetreten waren.

#### **3.3.1 Definition von chirurgischen Komplikationen**

Für die Einschätzung und Einteilung der Schwere der chirurgischen Komplikationen wurde die 2004 modifizierte Clavien-Dindo-Klassifikation<sup>42</sup> herangezogen. Dabei erfolgte die Einteilung in fünf Schweregrade, wobei Grad III und IV noch in jeweils zwei Unterkategorien eingeteilt wurden. Die Klassifikation orientierte sich dabei an den notwendig gewordenen Interventionen, um die chirurgische Komplikation zu behandeln.

**Tabelle 4: Clavien-Dindo-Klassifikation<sup>42</sup>**

Grad	Definition
Grad I	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jegliche Abweichungen vom normalen postoperativen Verlauf ohne die Notwendigkeit einer pharmakologischen Behandlung oder einer chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Intervention</li> <li>„Erlaubte“ therapeutische Maßnahmen: Gabe von Medikamenten wie Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte und die Anwendung von Physiotherapie; Behandlung von Wundinfektionen am Krankenbett</li> </ul>
Grad II	<ul style="list-style-type: none"> <li>Notwendige pharmakologische Behandlung mit nicht bei Grad I genannten Medikamenten, Bluttransfusionen und parenterale Ernährung</li> </ul>
Grad III IIIa IIIb	<ul style="list-style-type: none"> <li>Notwendige chirurgische, endoskopische oder radiologische Interventionen <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intervention ohne Vollnarkose</li> <li>- Intervention unter Vollnarkose</li> </ul> </li> </ul>
Grad IV IVa IVb	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lebensbedrohliche Komplikation, die intensivmedizinische Maßnahmen erfordert <ul style="list-style-type: none"> <li>- Einzelne Organdysfunktion (einschließlich Dialyse)</li> <li>- Multiorganversagen</li> </ul> </li> </ul>
Grad V	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tod des Patienten</li> </ul>

### 3.3.1 Primäre Transplantat-Dysfunktionen

Eine primäre Transplantat-Dysfunktion liegt vor, wenn es innerhalb der ersten 48 h nach Transplantation zu keiner suffizienten Transplantatfunktion kommt. Diese kann durch einen schwerwiegenden Reperfusionsschaden, Perfusionsstörungen oder eine ausgedehnte Cholestase verursacht sein.<sup>43</sup> Ist die Ursache nicht zu beheben, benötigt der Patient aufgrund fehlender Leberersatzverfahren schnellst möglich ein neues Transplantat, und bekommt daher auf der Transplantationsliste den Status HU (high urgency) und damit bei Eurotransplant die höchste Dringlichkeitsstufe für eine Retransplantation.<sup>37</sup>

### **3.3.2 Abstoßungsreaktionen**

Die akuten Abstoßungsreaktionen nach Transplantation (Rejektionen) lassen sich in drei Gruppen unterteilen: die hyperakute, humorale Abstoßung, die akute und die chronische Abstoßung.<sup>44</sup>

#### **3.3.2.1 Hyperakut**

Die hyperakute Rejektion tritt innerhalb der ersten zwei Wochen nach der Transplantation auf und lässt sich auf präformierte Antikörper des ABO-Systems zurückführen.<sup>44</sup> Klinisch äußert sie sich laborchemisch durch einen massiven Anstieg der Transaminasen, der Prothrombinzeit und Zeichen des akuten Leberversagens.<sup>44</sup>

#### **3.3.2.2 Akut**

Die akute Rejektion ist im Gegensatz zur hyperakuten zellvermittelt und tritt innerhalb der ersten vier Wochen nach der Transplantation auf.<sup>44</sup> Klinisch auffällig werden können die Patienten durch Fieber, Cholestase und Hepatomegalie.<sup>44</sup> Die akute Abstoßungsreaktion wird histologisch nach dem Banff-Schema in vier Schweregrade eingeteilt: fraglich (Grad I), mild (Grad II), mäßig (Grad III) und schwer (Grad IV).<sup>45</sup>

#### **3.3.2.3 Chronisch**

Bei der chronischen Rejektion kann es sich um eine zellvermittelte oder eine durch donorspezifische HLA-Antikörper vermittelte Reaktion handeln, die meist circa zwei bis sechs Monate nach der Transplantation auftritt und zu einer überwiegend irreversiblen Schädigung der Gallengänge, aber auch der Gefäße führen kann. Leitsymptome sind eine zunehmende Cholestase mit Ikterus und einem Anstieg der entsprechenden Cholestaseparameter. Differentialdiagnostisch ist eine sogenannte späte, akute Abstoßungsreaktion als Sonderform der akuten Rejektion histopathologisch auszuschließen.

### **3.3.3 Reinfektionen mit Hepatitis B und C**

Die Einführung interferonfreier, direkt antiviral wirksamer Substanzen aus der Klasse der NS3/4A-Proteaseinhibitoren sowie der NS5A- und NS5B-Inhibitoren, wie beispielsweise Ledipasvir oder Sofosbuvir, haben zu einer deutlichen Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten von Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion geführt, welche vorher auf Interferon-alpha in Kombination mit Ribavirin beschränkt war.<sup>46</sup> Die neuen Substanzen zeichnen sich durch ein hocheffektives und nebenwirkungsärmeres Profil aus.<sup>46</sup>

Um präventiv einer Hepatitis-C-Virus-Re-Infektion vorzubeugen, wird bei allen Patienten vor geplanter Transplantation eine vollständige Hemmung der Hepatitis-C-Virus-Replikation

angestrebt. Bei der Entscheidungsfindung für eine antivirale Therapie fließen individuelle Patientenfaktoren wie das Ausmaß der Leberinsuffizienz, die Wahrscheinlichkeit eines Therapieansprechens und die voraussichtliche Wartezeit bis zur Transplantation mit ein.<sup>46</sup> Bei erfolgreicher antiviraler Therapie kann bereits vor der Transplantation eine Verbesserung der Leberfunktion erzielt werden.<sup>46</sup> Die Auswahl, der Zeitpunkt und die Dauer der Anwendung des jeweiligen Therapieregimes hängen unter anderem vom vorliegenden HCV-Genotyp, Child-Pugh-Stadium und dem Vorhandensein eines HCC ab.<sup>46</sup>

Auch bei chronischen Hepatitis-B-Infektionen sollte vor der Transplantation eine antivirale Therapie erfolgen. Zur Verfügung stehen hierfür Nukleosid-/Nukleotid-Analoga wie Lamivudin oder Entecavir.<sup>47</sup> Als Reinfektionsprophylaxe können diese Substanzen ggf. in Kombination mit Hepatitis-B-Immunglobulinen verabreicht werden.<sup>48</sup>

Zur Verhinderung von De-Novo-Infektionen mit Hepatitis B erfolgt prätransplant die Durchführung einer aktiven Impfung.<sup>49</sup> Der Anti-HB-s-Spiegel sollte anschließend postransplant nicht unter 100 IU/ml fallen, es bedarf ggf. einer passiven Auffrischungsimpfung.<sup>50</sup>

### **3.3.4 Nierenfunktionsstörungen**

Eine Unterteilung der Nierenfunktionsstörung erfolgte in akut, reversibel und chronisch, irreversibel. Zusätzlich wurden ein Anstieg der harnpflichtigen Substanzen (Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin) und eine verringerte Diurese postoperativ erfasst (potentielle Vorstufe für ein akutes Nierenversagen).

### **3.3.5 Posttransplantationsdiabetes**

Unter einem Posttransplantationsdiabetes versteht man einen post transplantationem neu aufgetretenen Diabetes mellitus. Als Risikofaktoren für dessen Entwicklung gelten ein Body-Mass-Index  $>30 \text{ kg/m}^2$ , der Einsatz von höheren Tacrolimusdosen und/oder Glucokortikoiden zur Immunsuppression, eine Hepatitis-C-Infektion und die ethnische Zugehörigkeit.<sup>51</sup>

### **3.3.6 Nachsorgeuntersuchungen 1 und 3 Jahre nach der Transplantation**

Alle transplantierten Patienten werden routinemäßig nach erfolgter Transplantation in regelmäßigen Abständen nachbeobachtet. Dabei werden alle relevanten Neuerkrankungen erfasst und die aktuelle Transplantatfunktion überprüft. Der Fokus in der Auswertung liegt in dieser Arbeit auf den transplantations-assoziierten Ereignissen wie beispielsweise hepatischen und



biliären Folge-Erkrankungen und/oder Interventionen, Rezidiven der Grunderkrankung oder sekundär erworbenen Störungen und das Überleben der Patienten.

### **3.4 Statistische Analyse**

Alle erfassten Daten aus der Aktenauswertung wurden in Excel-Tabellen erfasst und mit Hilfe von Excel 2011 und SPSS Statistics Version 23.0.0.0 ausgewertet.

Die deskriptive Statistik erfolgte bei nominalen Skalenniveaus bei qualitativen Merkmalen wie beispielsweise bei den Variablen Geschlecht, Vorerkrankungen, chirurgische Komplikationen, Tod unter Auswertung von absoluter (n) und relativer Häufigkeit (%) mit entsprechender Darstellung in Graphiken, zumeist Balkendiagrammen.

Die Analyse metrischer Skalenniveaus bei quantitativen Merkmalen wie beispielsweise den Variablen Alter, BMI, Krankenhausaufenthalt, Anzahl der Re-Operationen, Anzahl von Transfusionen, Anzahl der chirurgischen Komplikationen erfolgte unter Berechnung von Mittelwert, Median, Minimum, Maximum, Varianz und Standardabweichung (SD).

Die Testung auf Normalverteilung bei Alter und BMI erfolgte mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests; bei einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  ist anzunehmen, dass keine Normalverteilung vorliegt.

Die Analyse von Zeiteinheiten wie Krankenhausverweildauer erfolgte in Tagen; bei Berechnungen wurden die Ergebnisse zu ganzen Zahlen gerundet. Bei der Umrechnung von Angaben in Tagen in Jahre wurde von einer durchschnittlichen Anzahl von 365,25 Tagen pro Jahr ausgegangen.

Die Überlebensanalysen wurden nach der Kaplan-Meier-Methode berechnet; diese gibt an, bei welchem Anteil der Patienten in einem definierten Beobachtungszeitraum das Ereignis „lebend“ eingetreten ist; es handelt sich dabei um zensierte Überlebenszeiten (ausgewerteter Beobachtungszeitraum drei Jahre). Anhand dessen erfolgte die Berechnung der Mortalitäten zu verschiedenen Zeitpunkten bezogen auf die Anzahl der Patienten nach Leber-Lebendtransplantation. Zum Vergleich von Überlebenszeitkurven zweier oder mehrerer verschiedener Gruppen wurde der Logrank-Test verwendet. Bei einem Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$  ( $p < 0,05$ ) ist von einer statistischen Signifikanz auszugehen.

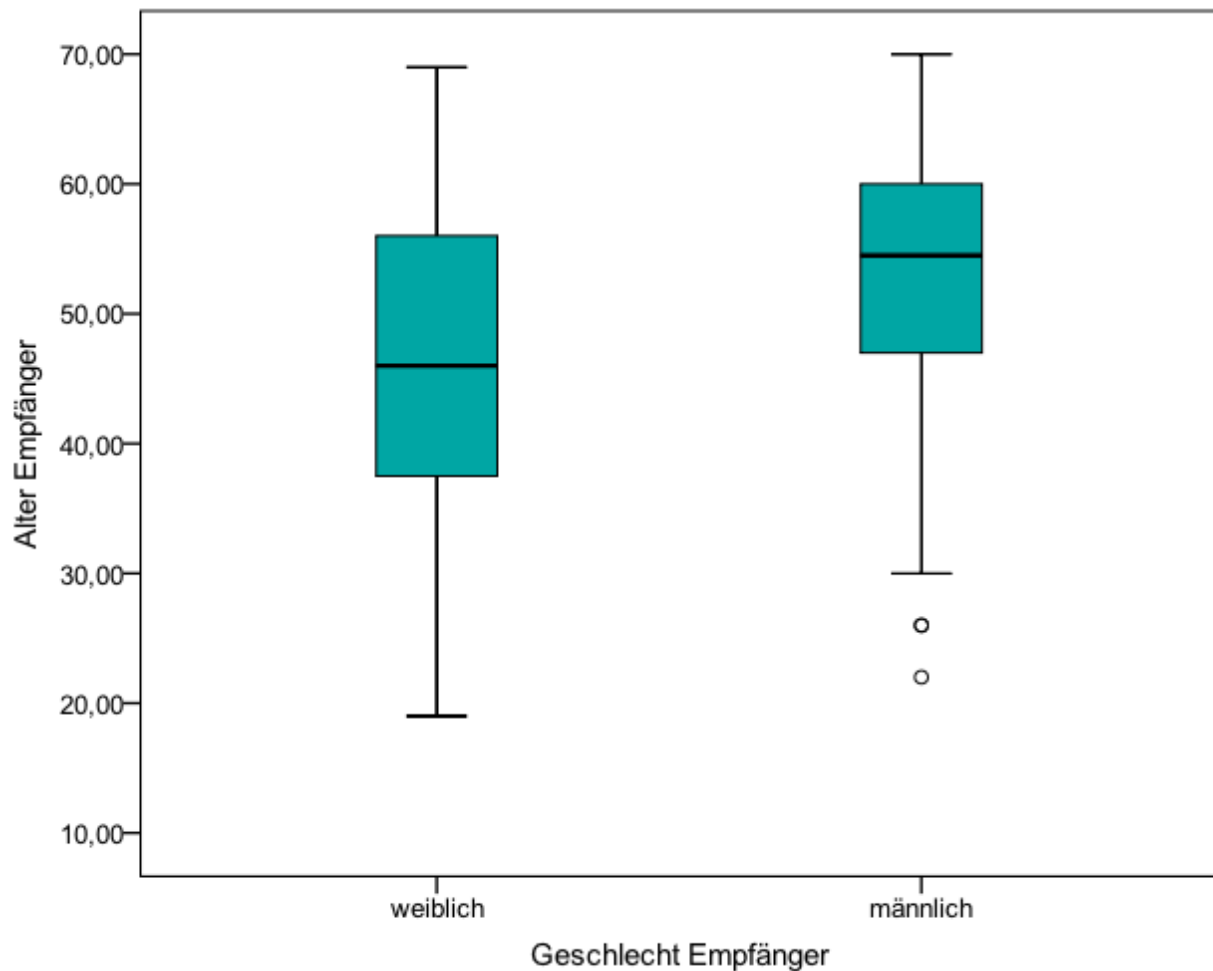
Die Auswertungen bivariater Korrelationen erfolgten bei ordinal skalierten, metrischen und/oder nicht normal verteilten Variablen nach Spearman.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Patientencharakteristika

#### 4.1.1 Altersverteilung, Geschlecht und Body-Mass-Index der Organspender und -empfänger

Von den 105 erwachsenen Patienten (Alter > 18 Jahre), die von 1999 bis Ende 2013 eine Hemihepatektomie rechts zur Leber-Lebendspende erhielten, waren 43 weiblichen (41%) und 62 männlichen Geschlechts (59%). Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug zum Zeitpunkt der Transplantation 50,03 Jahre (SD ± 12,42). Bei den Frauen betrug das Alter im Durchschnitt 46,61 Jahre (SD ± 13,1), bei den männlichen Patienten 52,40 Jahre (SD ± 11,45). Der jüngste Transplantatempfänger war zum Zeitpunkt der Operation 19 Jahre (weiblich), der älteste 70 Jahre (männlich) alt. Für die Gesamtheit der Patienten lag für das Alter keine Normalverteilung vor ( $p=0,001$ ). Lediglich bei einer Auftrennung nach Geschlecht zeigte sich eine Altersnormalverteilung für die weiblichen Empfänger ( $p=0,485$ ).

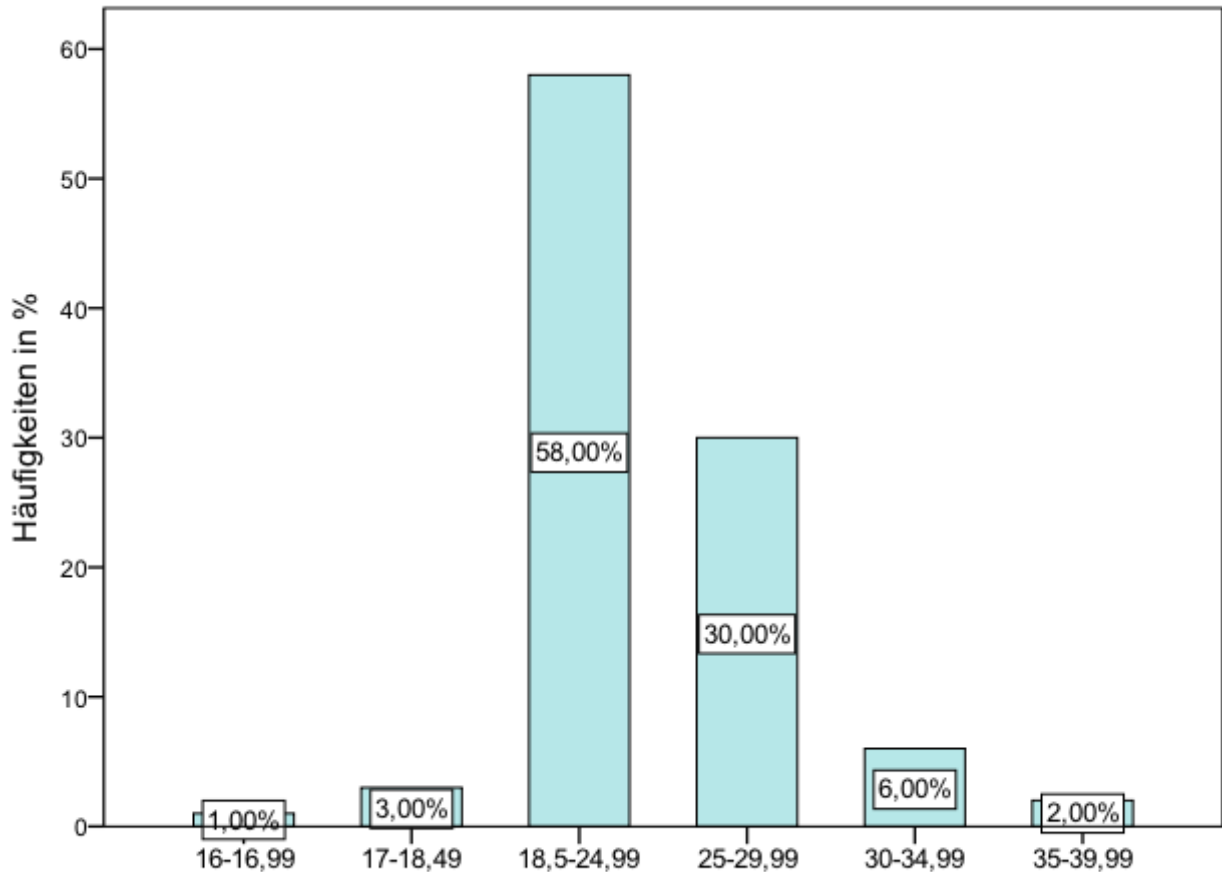


**Abbildung 3: Boxplot Alter Empfänger**

**Tabelle 5: Verteilung des BMI bei den Empfängern**

	Häufigkeit	%	Gültige %	Kumulierte %
Gültig	16-16,99	1	1,0	1,0
	17-18,49	3	2,9	3,0
	18,5-24,99	58	55,2	58,0
	25-29,99	30	28,6	30,0
	30-34,99	6	5,7	6,0
	35-39,99	2	1,9	2,0
Gesamt	100	95,2	100,0	
Fehlend	System	5	4,8	
Gesamt	105	100,0		

Bei 100 Empfängern (95,2%) lagen Informationen bzgl. des Körpergewichts vor. 58% wiesen einen BMI zwischen 18,5 und 24,99 auf. Einen BMI über 25 bis 40 wiesen 38 Patienten auf. Ein BMI unter 18,5 lag bei vier Patienten vor. Es lag keine Normalverteilung vor ( $p=0,003$ ).



**Abbildung 4: BMI-Verteilung Empfänger**

Bei den jeweiligen Spendern für die Transplantationen waren 58 weiblichen (55,2%) und 47 männlichen (44,8%) Geschlechts. Das Durchschnittsalter aller Spender lag bei 42,19 Jahren (SD±12,86, Minimum 18 Jahre, Maximum 48 Jahre). Es lagen bei 103 der Spender Angaben zum Körpergewicht vor, sodass eine Bestimmung des BMI bei diesen Spendern möglich war. 68 der Spender (64,8%) wiesen einen BMI zwischen 18,5 und 24,99 auf; 34 (32,4%) einen BMI von 25 bis 35,99. Nur ein Patient hatte einen BMI aus der Kategorie zwischen 16 und 16,99 (1%).

**Tabelle 6: BMI-Verteilung bei den Spendern**

	Häufigkeit	%	Gültige %	Kumulierte %
Gültig 16 - 16,99	1	1,0	1,0	1,0
17 - 18,49	0	0	0	0
18,5 - 24,99	68	64,8	66,0	67,0
25 - 29,99	33	31,4	32,0	99,0
30 - 34,99	1	1,0	1,0	100,0
Gesamt	103	98,1	100,0	

Fehlend System	2	1,9	
Gesamt	105	100,0	

#### 4.1.2. Verteilung der Grunderkrankungen/Indikation für die Transplantation

Bei allen 105 transplantierten Patienten lag eine medizinische Indikation für eine Transplantation vor. Als häufigste Indikation fand sich ein hepatozelluläres Karzinom (n=27, 25,7%), gefolgt von Zirrhosen nach Alkohol-Abusus (C2-Abusus; n=18, 17,1%) und einem cholangiozellulärem Karzinom (n=8, 7,6%). Bei den Patientin mit HCC entwickelte sich das Karzinom bei über 70% (n=19) auf dem Boden einer viralen Hepatitis.

Bei 42 Patienten (40%) lag eine maligne Erkrankung vor. Insgesamt wurden zwölf Patienten (11,4%) mit einem Gallengangskarzinom (CCC, Klatskintumor) transplantiert, wovon je zwei Patienten ein CCC bzw. Klatskintumor im Rahmen einer PSC entwickelt hatten.

Bei drei Patienten (2,9%) handelte es sich bei den malignen Erkrankungen um Metastasen oder andere sekundäre Tumore (NET-Metastase, malignes Hämangioendotheliom, B-Zell-Lymphom).

**Tabelle 7: Transplantationsindikation**

	n	Gültige %
Gültig HCC	27	25,7
C2-Abusus	18	17,1
CCC (davon n=2 infolge von PSC, n=2 mit Hep. C, n=1 mit Hep. B)	8	7,6
Hep. B (davon n=1 mit C2-Abusus)	8	7,6
Hep. C (davon n=1 mit C2-Abusus)	8	7,6
PSC (insgesamt n=13, je n=2 mit CCC, Klatskin, HCC)	7	6,7
Autoimmunzirrhose	4	3,8
PBC	4	3,8
kryptogene Zirrhose	4	3,8
Klatskin-Tumor (n = 2 infolge von PSC)	4	3,8

Budd Chiari	3	2,9
sek. Malignom	3	2,9
M. Wilson	2	1,9
kongenitale hepatische Fibrose	1	1,0
Gallengangsverlustsyndrom	1	1,0
polyzystische Leber- und Nierendegeneration	1	1,0
Sek. sklerosierende Cholangitis	1	1,0
Hep. B/D	1	1,0
Gesamt	105	100,0

**Tabelle 8: HCC als Transplantationsindikation**

HCC auf dem Boden einer	n	Gültige %
Hepatitis (davon n = 1 mit PSC)	19	70,4
<i>Hepatitis B</i>	6	31,6
<i>Hepatitis C</i>	12	63,2
<i>Hepatitis B/C</i>	1	5,3
C2-tox. Zirrhose	4	14,8
Zirrhose anderer Genese	2	7,4
PSC	1	3,7
HCC als einzige Indikation	1	3,7
Gesamt	27	100,0

#### 4.1.2.1 HCC als Transplantationsindikation: Mailand-Kriterien<sup>30</sup>

Bei 27 Patienten wurde als Transplantationsindikation ein HCC als Folge unterschiedlicher Grunderkrankungen angegeben (siehe Tabelle 8: HCC als Transplantationsindikation). Diese

wurden weiter klassifiziert je nachdem, ob sie bildmorphologisch zum Zeitpunkt der Listung innerhalb oder außerhalb der sog. Mailand-Kriterien lagen.

**Tabelle 9: Mailand-Kriterien zum Evaluationszeitpunkt**

Innerhalb der Mailand-Kriterien	n	Gültige %
ja	15	55,6
nein	8	29,6
keine Angaben	4	14,8
Gesamt	27	100,0

**Tabelle 10: Mailand-Kriterien post transplantationem**

Innerhalb der Mailand-Kriterien	n	Gültige %
ja	7	25,9
nein	15	55,6
histologisch kein HCC	3	11,1
keine Angaben	2	7,4
Gesamt	27	100,0

Nur bei 15 (55,5%) von 27 Patienten stimmten die zum Evaluationszeitpunkt erhobenen Befunde mit den intraoperativ gefundenen überein.

#### **4.1.3 Nebenerkrankungen zum Zeitpunkt der Evaluation**

Bei 98,1% (n=103) der Patienten lagen Informationen zu den Nebendiagnosen vor.

##### **4.1.3.1 Gastroenterologische Nebenerkrankungen**

Insgesamt lagen zum Zeitpunkt der Evaluation bei 43 Patienten (41,7%) gastroenterologische Nebenerkrankungen vor, welche in der folgenden Tabelle nach absteigender Häufigkeit aufgeführt sind.

**Tabelle 11: Gastroenterologische Nebenerkrankungen**

	Häufigkeit	%	Gültige %
CED	12	11,4	11,7
Cholezystolithiasis	8	7,6	7,8
Portale hypertensive Gastropathie	8	7,6	7,8
Z. n. Cholezystektomie	6	5,7	5,8
Gastritis/Refluxkrankheit/Duodenitis	5	4,8	4,9
Ulcus ventriculi/duodeni/Strahlenulcus	5	4,8	4,9
Hernien (parastomale/Umbilikal-/Inguinalhernie)	5	4,8	4,9
Z. n. Leberteilresektion	4	3,8	3,9
Z. n. ERCP mit Intervention	3	2,9	2,9
Splenektomie	3	2,9	2,9
Cholanigits	2	1,9	1,9
Z. n. Proktokolektomie	2	1,9	1,9
Hiatushernie	1	1,0	1,0
Z. n. akuter Pankreatitis	1	1,0	1,0
Chronische Pankreatitis	1	1,0	1,0
Exokrine Pankreasinsuffizienz	1	1,0	1,0
Z. n. Pankreasschwanzresektion	1	1,0	1,0
Chr. Rezidivierende Pouchitis	1	1,0	1,0

**4.1.3.2 Kardiovaskuläre Nebenerkrankungen**

Insgesamt lagen bei 32 Patienten (31,1%) kardiovaskuläre Nebenerkrankungen vor, welche in folgender Tabelle nach absteigender Häufigkeit aufgeführt sind.

**Tabelle 12: Kardiovaskuläre Nebenerkrankungen**

	Häufigkeit	%	Gültige %
Arterieller Hypertonus	21	20,0	20,4
KHK	4	3,8	3,9
Aortenstenose	2	1,9	1,9
Trikuspidalklappeninsuffizienz	2	1,9	1,9
pAVK	1	1,0	1,0
Linksventrikuläre Hypertrophie	1	1,0	1,0
Aortenklappeninsuffizienz	1	1,0	1,0
Mitralklappeninsuffizienz	1	1,0	1,0
Mitralklappenprolaps	1	1,0	1,0



Persistierendes Foramen ovale	1	1,0	1,0
Insuffizienz aller Klappen	1	1,0	1,0
Infrarenales Aortenaneurysma	1	1,0	1,0
WPW-Syndrom	1	1,0	1,0

#### 4.1.3.3 Pulmonale Nebenerkrankungen

6,8% (n=7) wiesen zum Zeitpunkt der Evaluation eine pulmonale Nebenerkrankung auf.

**Tabelle 13: Pulmonale Nebenerkrankungen (COPD: chronic obstructive pulmonary disease)**

	Häufigkeit	Gültige %
COPD	2	1,9
Asthma bronchiale	1	1,0
Hepatopulmonales Syndrom	1	1,0
Pleuraerguss	1	1,0
Pleurafibrose	1	1,0
Z. n. Pleurodese	1	1,0
Z. n. tuberkulöser Pleuritis exsudativa	1	1,0

**Tabelle 11: Nephrologische Nebenerkrankungen**

	Häufigkeit	%	Gültige %
Niereninsuffizienz	6	5,7	5,8
Hepatorenales Syndrom	3	2,9	2,9
Z. n. Nephrektomie	2	1,9	1,9
Z. n. Nephrolithiasis	2	1,9	1,9
Z. n. Nieren-Transplantation	2	1,9	1,9
Glomerulonephritis	1	1,0	1,0

#### 4.1.3.5 Endokrinologische Nebenerkrankungen

Bei 6,8% (n=7) der Patienten lagen endokrinologische Nebenerkrankungen vor.

**Tabelle 12: Endokrinologische Nebenerkrankungen**

	Häufigkeit	%	Gültige %
Diabetes mellitus (präoperativ)	15	14,3	14,4
Posttransplantationsdiabetes	9	8,6	8,7
Hypothyreose	3	2,9	2,9

Hyperthyreose	2	1,9	1,9
Sek. Hyperparathyreoidismus	1	1,0	1,0
(Euthyreote) Struma	1	1,0	1,0

#### 4.1.3.6. Neurologische bzw. psychiatrische Nebenerkrankungen

Neurologische Nebenerkrankungen wiesen 16,5% (n=17) der Patienten auf.

**Tabelle 13: Neurologische Nebenerkrankungen (PNP: Polyneuropathie)**

	Häufigkeit	%	Gültige %
Hepatische Enzephalopathie	12	11,4	11,7
PNP	2	1,9	1,9
Cephalgien	1	1,0	1,0
Spinalkanalstenose	1	1,0	1,0
Z. n. Apoplex	1	1,0	1,0
Z. n. depressiver Episode	1	1,0	1,0

#### 4.1.3.7 Malignome

Zum Zeitpunkt der Evaluation wiesen sechs Patienten (5,9%) eine Vorgeschichte bezüglich extrahepatischer, maligner Erkrankungen auf.

**Tabelle 14: Maligne Nebenerkrankungen (MGUS: Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz)**

	Häufigkeit	%	Gültige %
MGUS	2	1,9	1,9
Essentielle Thrombozytämie	1	1,0	1,0
Z. n. Harnblasen-Karzinom	1	1,0	1,0
Z. n. Hodgkin-Lymphom	1	1,0	1,0
Z. n. Stimmklappen-Karzinom	1	1,0	1,0

#### 4.1.3.8 Thrombosen

Bei 3,9% (n=4) der Empfänger bestand eine Thrombose in der Vorgeschichte, davon hatten 2,9% (n=3) eine tiefe Beinvenenthrombose, ein Patient (1,0%) wies eine Pfortaderthrombose auf.

#### 4.1.3.9 Osteopenie und Osteoporose

Bei 8 Patienten (7,8%) wurden in der Densitometrie auffällige Werte (Standardabweichung vom Mittelwert der maximalen Knochendichte eines gesunden 30-jährigen Menschen) gemessen: fünf Patienten (4,9%) wiesen demnach eine Osteopenie und drei (2,9%) eine Osteoporose auf.

#### 4.1.3.10 Übersicht Nebenerkrankungen zum Zeitpunkt der Evaluation

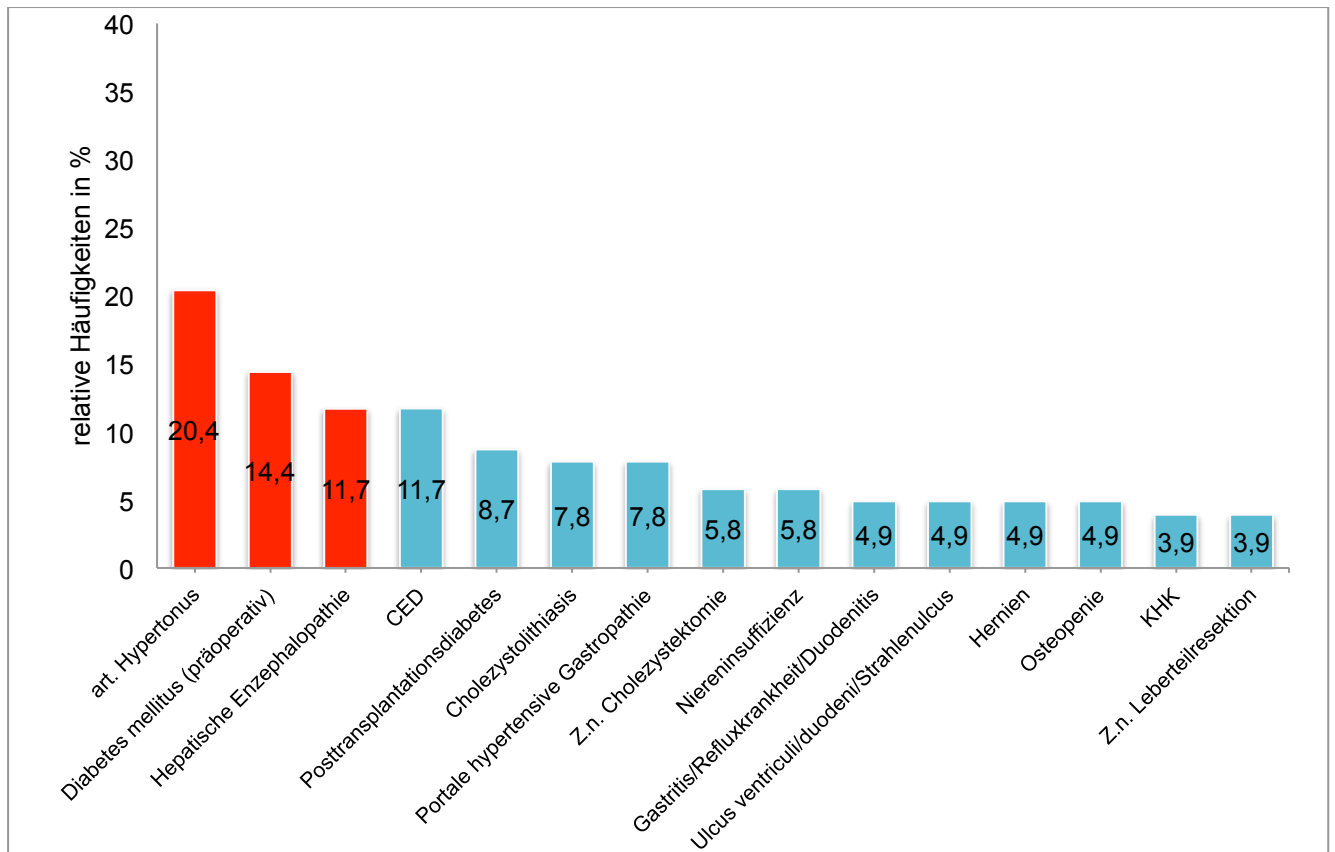


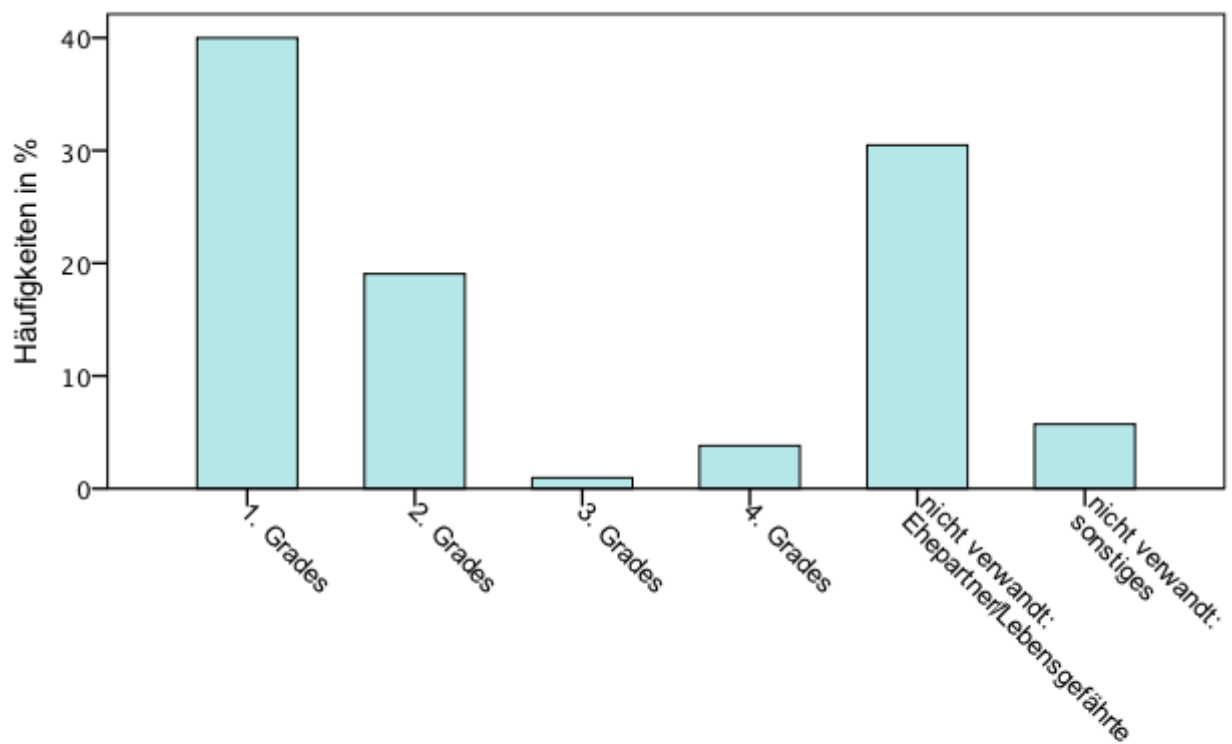
Abbildung 5: Häufigste Nebenerkrankungen

#### 4.1.4 Persönliches Verhältnis von Spender zu Empfänger

Bei allen Patienten konnte das Verhältnis zwischen Empfänger und Spender ermittelt werden. In 63,9% der Fälle (n=67) waren Spender und Empfänger miteinander verwandt. Bei 42 Patienten (40,0%) handelte es sich um Verwandte 1., bei 20 (19,0%) um Verwandte 2. Grades. Bei 32 Patienten (30,5%) spendete der Ehemann/die Ehefrau bzw. der Lebensgefährte/-in. Nicht verwandte Spender waren enge Freunde des Empfängers bzw. Schwager/Schwägerin.

Tabelle 15: Verhältnis zwischen Spender und Empfänger

		Häufigkeit	%	Kumulierte %
Gültig	Ehefrau	20	19,0	19,0
	Sohn	18	17,1	36,2
	Tochter	15	14,3	50,5
	Schwester	11	10,5	61,0
	Ehemann	10	9,5	70,5
	Mutter	7	6,7	77,1
	Bruder	6	5,7	82,9
	Schwägerin	3	2,9	85,7
	Vater	2	1,9	87,6
	Cousin	2	1,9	89,5
	Nichte	2	1,9	91,4
	Onkel	1	1,0	92,4
	Lebensgefährte	1	1,0	93,3
	Verwandte (keine nähere Angabe)	1	1,0	94,3
	Schwager	1	1,0	95,2
	"bester Freund"	1	1,0	96,2
	"zweite Mutter"	1	1,0	97,1
	Lebensgefährtin	1	1,0	98,1
	Cousine	1	1,0	99,0
	Neffe	1	1,0	100,0
Gesamt		105	100,0	



## Abbildung 6: Verwandtschaftsgrad von Spender zu Empfänger

### 4.1.5 Blutgruppenübereinstimmungen

Bei 104 Empfängern (99%) lagen Informationen über die Blutgruppe vor. Blutgruppe A lag bei 44 (42,3%), Blutgruppe B bei elf (10,6%), Blutgruppe AB bei drei (2,9%) und Blutgruppe 0 bei 46 (44,2%) Patienten vor. Von den 104 Empfängern mit bekannter Blutgruppe lag gegenüber den Spendern bei 65 (63,1%) eine Übereinstimmung der Blutgruppe vor. Bei 36 (34,6%) war dies nicht der Fall. 24 dieser Spender wiesen die Blutgruppe 0 auf, zwölf eine andere, nicht mit dem Empfänger übereinstimmende Blutgruppe.

Bei drei Spendern fehlt die Information bzgl. der Blutgruppe.

**Tabelle 16: Blutgruppen Empfänger**

	Häufigkeit	%	Gültige %	Kumulierte %
Gültig BG A	44	41,9	42,3	42,3
BG B	11	10,5	10,6	52,9
BG AB	3	2,9	2,9	55,8
BG 0	46	43,8	44,2	100,0
Gesamt	104	99,0	100,0	
Fehlend System	1	1,0		
Gesamt	105	100,0		

### 4.1.6 Wartezeit von Listung bis OP

Bei allen Organempfängern konnte die Dauer zwischen dem Zeitpunkt der Listung bei Eurotransplant und dem Zeitpunkt der Transplantation ermittelt werden. Durchschnittlich warteten die Patienten 97,38 Tage (SD±231,29 d; Median 20 d; Minimum 0 d; Maximum 1.569 d).

61,9% der Patienten wurden innerhalb von einem Monat nach der Listung transplantiert.

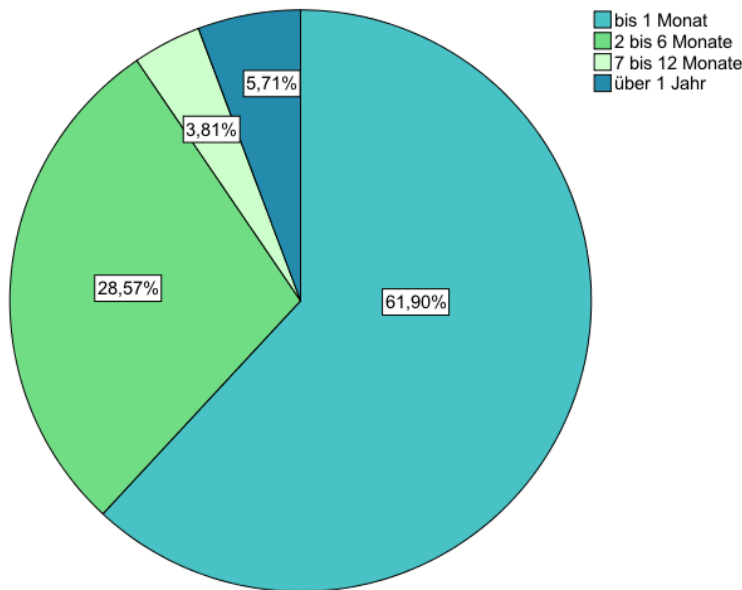


Abbildung 7: Wartezeit bis Transplantation

#### 4.1.7 lab-MELD-Wert zum Zeitpunkt der Transplantation

Bei 83 von 105 Patienten (79,1%) war der lab-MELD-Score zum Zeitpunkt der Transplantation bekannt. Der niedrigste lab-MELD-Wert lag bei einem Patienten bei sechs Punkten, der höchste Wert bei 40 (Mittelwert  $16,59 \pm 8,1$ ; Median 15,00). Bei den männlichen Patienten war der lab-MELD-Score bei 48 Patienten (77,4%) bekannt. Der Mittelwert lag bei  $17,21 \pm 8,46$  (Median 15,0). Bei den weiblichen Empfängern war bei 35 Patientinnen (81,4%) der lab-MELD-Wert bekannt. Der Mittelwert bei den Frauen lag bei  $15,74 \pm 7,62$ ; der Median bei 13. Vergleicht man die durchschnittlichen lab-MELD-Werte vor und nach Implementierung des MELD-Scores ergibt sich kein signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-U-Test:  $p=0,228$ ).

Tabelle 14: lab-MELD-Wert zum Zeitpunkt der Transplantation

N	Gültig	83
	Fehlend	22
Mittelwert		16,5904
Median		15,00
Standardabweichung		8,10305
Spannweite		34,00
Minimum		6,00
Maximum		40,00

## 4.2 Intraoperativer Verlauf

### 4.2.1 Schnitt-Naht-Zeit

Um das Ausmaß der chirurgischen Maßnahmen bei einer Operation etwas genauer zu quantifizieren, wurde die Schnitt-Naht-Zeit erfasst. Diese Zeiten liegen bei allen untersuchten Patienten vor. Der Mittelwert betrug 363,71 Minuten ( $SD \pm 111,02$ ), dies entspricht 6,06 Stunden. Die kürzeste Schnitt-Naht-Zeit betrug 196 min, die längste 741 min.

**Tabelle 15: Schnitt-Naht-Zeit (min)**

N	Gültig	105
	Fehlend	0
Mittelwert		363,71
Median		339,00
Standardabweichung		111,02
Spannweite		545,00
Minimum		196,00
Maximum		741,00

### 4.2.2 Transplantatgewicht

Nach erfolgter Leberteilektomie wurde bei den Spendern das Transplantatgewicht bestimmt. Bei 89 (84,8%) der Transplantationen lag das Transplantatgewicht vor. Im Durchschnitt betrug das Gewicht 775,11 Gramm ( $SD \pm 151,04$ ).

### 4.2.3 Verwendete Transplantatsegmente

Bei 104 von 105 Empfängern (99,0%) wurden die Lebersegmente V-VIII transplantiert, es erfolgte folglich beim Spender eine Hemihepatektomie rechts. Bei lediglich einem Patienten (1,0%) erfolgte die Transplantation von den Segmenten II und III bei einem erwachsenen Empfänger.

### 4.2.4 Intraoperative Minderperfusion und Verschlüsse

Bei 104 von 105 Patienten (99%) lagen Informationen über intraoperativ aufgetretene Minderperfusionen bzw. Verschlüsse vor. Bei neun Patienten (8,7%) kam es zu einer Beeinträchtigung in Form einer Minderperfusion oder eines Verschlusses der A. hepatica, bei vier (3,8%) der Pfortader, bei drei (2,9%) der Vena cava und bei elf Patienten (10,6%) der Gallengänge.

#### 4.2.5 Kalte Ischämiezeiten

Unter der kalten Ischämiezeit versteht man die Zeit zwischen der Perfusion des Transplantats mit einer hypothermen Lösung nach intraoperativer Unterbrechung der Blutzufuhr und dem Beenden der Transplantatkühlung bei der Implantation. Sie beschreibt somit die Dauer der Organkonservierung.<sup>52</sup> Bei 103 Patienten (98,1%) wurde die kalte Ischämiezeit erfasst. Diese betrug durchschnittlich 83,14 Minuten (SD±46,33). Das Minimum lag bei elf Minuten, das Maximum bei 250 Minuten.

**Tabelle 16: Kalte Ischämiezeiten (min)**

N	Gültig	103
	Fehlend	2
Mittelwert		83,14
Median		75,00
Standardabweichung		46,33
Spannweite		239,00
Minimum		11,00
Maximum		250,00

#### 4.2.6 Benötigte Transfusionen

Standardmäßig erfolgte die Dokumentation der intraoperativ benötigten Transfusionen. Bei 101 Patienten lagen diese Informationen vor (96,2%). Durchschnittlich benötigten die Empfänger 4,03 Erythrozytenkonzentrate (SD±5,22; Median 2,0), 12,56 Fresh-Frozen-Plasma-Konzentrate (SD±9,63; Median 10) und 0,22 Thrombozytenkonzentrate (SD±1,05; Median 0).

**Tabelle 17: Intraoperativ verabreichte Transfusionen (EK: Erythrozytenkonzentrat; FFP: Fresh Frozen Plasma; TK: Thrombozytenkonzentrat)**

		EK	FFP	TK
N	Gültig	101	101	101
	Fehlend	4	4	4
Mittelwert		4,0297	12,5644	,2178
Median		2,0000	10,0000	,0000
Standardabweichung		5,22198	9,62748	1,04503
Spannweite		23,00	57,00	9,00
Minimum		,00	1,00	,00
Maximum		23,00	58,00	9,00

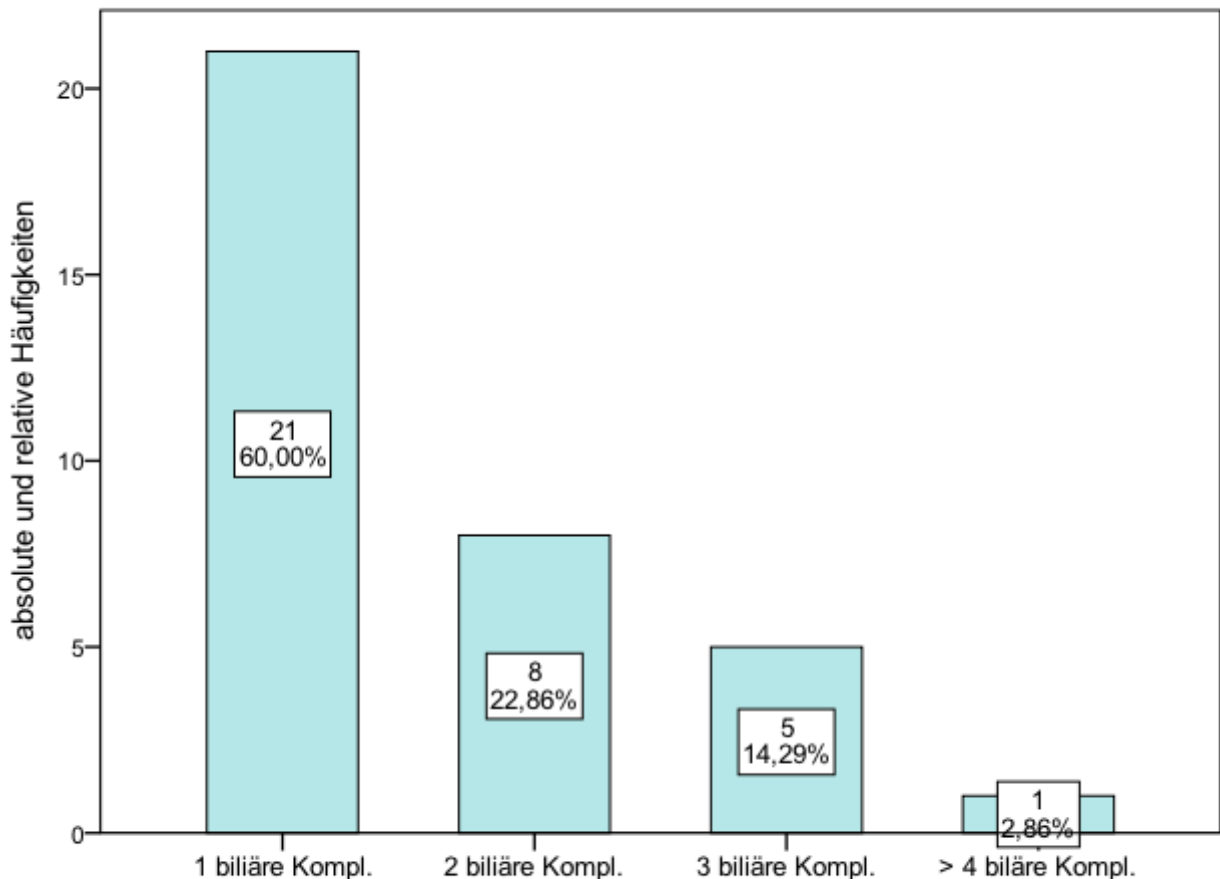
#### 4.3 Postoperativer Verlauf



### 4.3.1 Chirurgische Komplikationen

#### 4.3.1.1 Biliäre chirurgische Komplikationen

Bei allen Patienten lagen Informationen über chirurgischen Komplikationen vor. Bei 33,3% (n=35) der Fälle trat eine biliäre Komplikation auf. Bei 14 (13,33%) dieser Patienten kam es zu mehr als einem Ereignis einer biliären Komplikation. Durchschnittlich traten 1,66 (SD±1,06; Median 1,0; Minimum 1,0; Maximum 6,0) dieser Komplikationen auf.



**Abbildung 8: Anzahl der biliären Komplikationen pro Patient (prozentuale Häufigkeit bezogen auf Patienten mit biliären Komplikationen)**

Die häufigste biliäre Komplikation stellte mit 25,7% eine Gallengangsleckage dar (n=27; davon n=7 Anastomoseninsuffizienzen), gefolgt von Biliomen (7,6%; n=8) und Cholangitiden (6,7%; n=7).

**Tabelle 18: Biliäre Komplikationen**

Biliäre Komplikationen	Häufigkeit	%
Gallengangsleckage	27	25,7
Biliom	8	7,6
Cholangitis	7	6,7

Gallengangsstenose	6	5,7
Cholestase	4	3,8
Papillenstenose	3	2,9
Temporäre Gallenabflussstörung	1	1,0
Ateriobiliäre Fistel	1	1,0

#### ***4.3.1.2 Vaskuläre und hepatische Komplikationen***

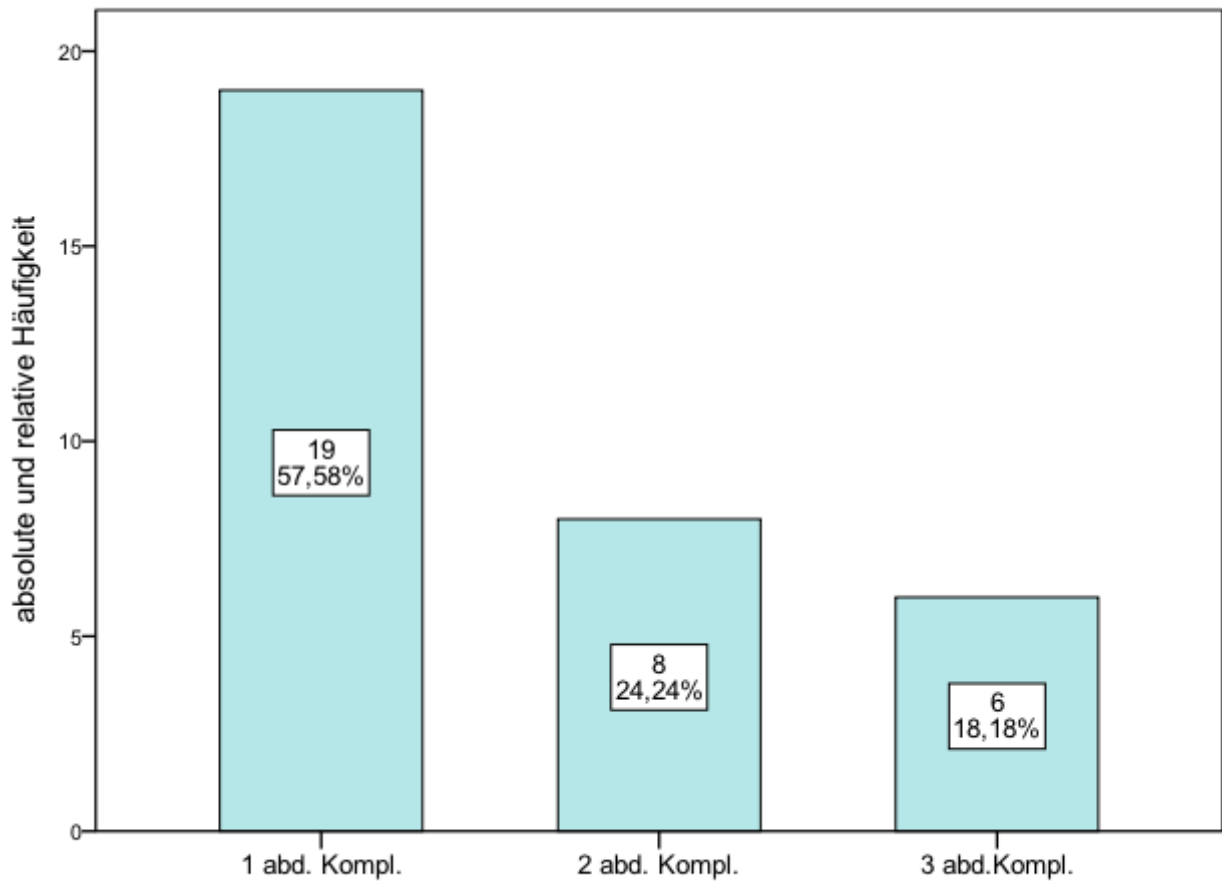
Bei elf (10,5%) von 105 Patienten traten vaskuläre oder hepatische Komplikationen an der Leber auf. Bei zwei (1,9%) von diesen Patienten trat mehr als eine Gefäßkomplikation auf. Durchschnittlich hatte jeder Patient 1,2 vaskuläre oder hepatische Komplikationen (SD±0,41; Median 1,0; Minimum 1,0; Maximum 2,0). Die häufigste Komplikation in diesem Bereich war eine arterielle Perfusionsstörung mit einer Häufigkeit von 7,6% (n=8).

**Tabelle 19: Hepatisch-vaskuläre Komplikationen**

hepatische Komplikationen	Häufigkeit	%	Gültige %
Arterielle Perfusionsstörung	8	7,6	7,6
Primäre Dysfunktion	2	1,9	1,9
Venöse Stauung	2	1,9	1,9

#### ***4.3.1.3 Sonstige abdominelle chirurgische Komplikationen***

Bei 33 (31,4%) von 105 Patienten traten weitere als „sonstige“ klassifizierte abdominelle chirurgische Komplikationen auf. Bei 14 (13,3%) dieser Patienten trat mehr als eine abdominelle Komplikation auf. Durchschnittlich traten bei den 33 Patienten 1,61 (SD±0,79; Median 1,0; Minimum 1,0; Maximum 3,0) abdominelle Komplikationen auf.



**Abbildung 9: Anzahl der abd. Komplikationen pro Patient (prozentuale Häufigkeiten bezogen auf Patienten)**

Die häufigsten abdominalen Komplikationen waren intraabdominelle Blutungen bzw. Hämatome (n=23; 21,9%) und Peritonitiden (n=9; 8,6%).

**Tabelle 20: Abdominelle chirurgische Komplikationen**

abdominelle Komplikation	Häufigkeit	%
Intraabdominelle Blutung, Hämatom	23	21,9
Peritonitis	9	8,6
Art. Lienalis-Steal-Syndrom	5	4,8
Hernienbruch/Narbenhernie	4	3,8
Platzbauch	3	2,9
Darmfistel	2	1,9
Abszess	2	1,9
Truncus-Coeliacus-Stenose	1	1,0
Duodenalperforation	1	1,0
Fußpunktanastomoseninsuffizienz	1	1,0
Akute Pankreatitis	1	1,0

Verwachsungsbauch	1	1,0
-------------------	---	-----

#### 4.3.1.4 Kardiopulmonale chirurgische Komplikationen

Bei zwei (1,9%) von 105 Patienten trat eine kardiopulmonale chirurgische Komplikation ein, dabei handelte es sich in beiden Fällen um einen Pneumothorax.

#### 4.3.1.5 Wundheilungsstörungen

Bei 104 (99,1%) von 105 Patienten lagen Informationen zu aufgetretenen Wundheilungsstörungen vor. Bei elf Patienten (10,6%) kam es zu Wundinfektionen, -heilungsstörungen bzw. einer Wunddehiszenz.

#### 4.3.1.6 Sonstige chirurgische Komplikationen

Bei drei (2,9%) von 105 Patienten traten sonstige chirurgische Komplikationen auf: bei jeweils einem Patienten (1,0%) kam es zu einer Lymphfistel, einem Halsabszess nach ZVK-Paravasat (1,0%) und zu einer iatrogenen thorakalen Verbrennung (1,0%).

#### 4.3.1.7 Notwendige Re-Operationen

Bei allen Patienten lagen Informationen bzgl. notwendiger Re-Operationen vor. 60% der Patienten mussten posttransplant nicht erneut operiert werden, 23,8 % mussten sich einer Re-Operation unterziehen, 16,2%  $\geq$  zwei Re-Operationen (Mittelwert 1,34; SD $\pm$ 3,22; Median 0; Minimum 0; Maximum 24).

**Tabelle 21: Anzahl Re-Operationen**

	n	Gültige %	Kumulierte %
Gültig keine	63	60,0	60,0
1	25	23,8	83,8
2	3	2,9	86,7
3	2	1,9	88,6
4	1	1,0	89,5
5	2	1,9	91,4
6	2	1,9	93,3
$\geq 7$	7	6,8	100,0
Gesamt	105	100,0	

#### 4.3.1.8 Übersicht über die chirurgischen Komplikationen nach Leber-Lebendtransplantation

In der nachfolgenden Tabelle sind die häufigsten chirurgischen Komplikationen in absteigender Reihenfolge aufgeführt.

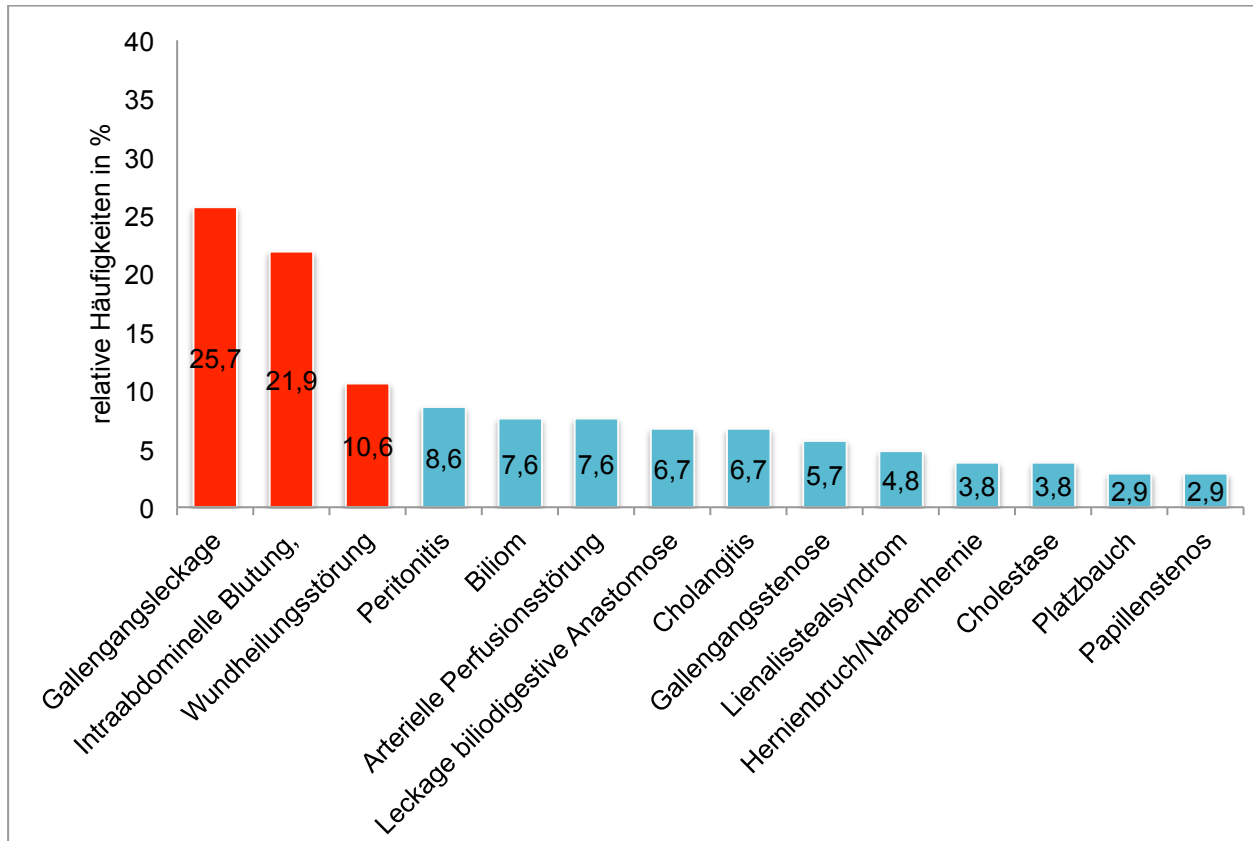


Abbildung 10: Häufigste chirurgische Komplikationen nach Leber-Lebendtransplantation

#### 4.3.1.9 Notwendige postoperative Interventionen

Postoperativ durchgeführte Interventionen wurden bei allen 105 Patienten erfasst. Tabelle 26 zeigt die notwendig gewordenen Interventionen in absteigender Reihenfolge. Die häufigste Intervention stellte die Gabe von Medikamenten dar (n=68; 64,8%), gefolgt von einer Dialyse (n=17; 16,2%) und der Notwendigkeit einer ERC (n=16; 15,2%).

Tabelle 22: Postoperative Interventionen

	Häufigkeit	%
Medikamentöse Behandlung	68	64,8
Dialyse	17	16,2
ERC	16	15,2
CT-gestützte Drainageanlage	14	13,3
Thoraxdrainage	11	10,5

Symptomatisch	10	9,5
ÖGD	7	6,7
Reintubation	7	6,7
Coil-Embolisation	6	5,7
Dilatationstracheotomie	5	4,8
Transfusionen	5	4,8
Papillotomie	5	4,8
Bronchoskopie	4	3,8
Parenterale Ernährung	4	3,8
Plasmapherese	3	2,9
Extrakorporales Leberersatzverfahren	2	1,9
Kardioversion	2	1,9
Sekundärnaht	2	1,9
Stammzelltransfer	2	1,9
Perikardpunktion	1	1,0
Stenting Truncus coeliacus	1	1,0
Wunddebridement, VAC-Anlage	1	1,0

#### 4.3.2 Schweregradeinteilung nach der Clavien-Dindo-Klassifikation

Es erfolgte eine weitere Einteilung der aufgetretenen chirurgischen Komplikationen hinsichtlich ihres Schweregrades anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation. Bei 104 von 105 Patienten (99,0%) konnte eine solche Klassifizierung erfolgen. Bei 14 Patienten (13,5%) traten keine chirurgischen Komplikationen auf. 36 Patienten (34,6%) fielen in die Clavien-Einteilung I und II, was bedeutet, dass zur Behandlung der chirurgischen Komplikationen keine weiteren Interventionen notwendig waren. Bei 34 Patienten (32,7%) mussten chirurgische, endoskopische oder radiologische Interventionen ohne (Grad IIIa) oder mit Vollnarkose (Grad IIIb) durchgeführt werden, sodass diese Patienten als Grad III eingestuft wurden. Bei 13 Patienten (12,5%) trat eine lebensbedrohliche Komplikation ein, aufgrund dessen sie einer intensivmedizinischen Maßnahme unterzogen werden mussten (IVa: einzelne Organdysfunktion, IVb: Multiorganversagen). Bei sieben Patienten (6,7%) führten die chirurgischen Komplikationen zum Tod (Grad V).

**Tabelle 23: Aufgetretene chir. Kompl. eingeteilt nach der Clavien-Dindo-Klassifikation**

	n	%	Gültige %	Kumulierte %
Gültig keine chir. Komplikation	14	13,3	13,5	13,5
Clavien I	4	3,8	3,8	17,3
Clavien II	32	30,5	30,8	48,1
Clavien IIIa	18	17,1	17,3	65,4
Clavien IIIb	16	15,2	15,4	80,8
Clavien Iva	9	8,6	8,7	89,4
Clavien IVb	4	3,8	3,8	93,3
Clavien V	7	6,7	6,7	100,0
Gesamt	104	99,0	100,0	
Fehlend System	1	1,0		
Gesamt	105	100,0		

**4.3.2.1 Das Auftreten von chirurgischen Komplikationen in Abhängigkeit vom präoperativen lab-MELD-Wert**

Untersucht man den Zusammenhang zwischen der Schwere der chirurgischen Komplikationen in Abhängigkeit vom lab-MELD-Wert zum Zeitpunkt der Transplantation, zeigt sich ein monotoner, nicht linearer Zusammenhang mit einer schwachen Korrelation ( $r=0,266$ ;  $p<0,05$ ).

**Tabelle 24: Korrelation zw. Schwere der chir. Komplikationen und lab-MELD**

			Clavien-Dindo-Klassifikation	lab-MELD
Spearman-Rho	Clavien-Dindo-Klassifikation	r	1,000	,266*
		Sig. (2-seitig)	.	,016
		N	104	82
	lab-MELD	r	,266*	1,000
		Sig. (2-seitig)	,016	.
		N	82	83

\*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

#### 4.3.2.2 Zusammenhang zwischen chirurgischen Komplikationen und OP-Dauer

Korreliert man die OP-Dauer (chirurgische Schnitt-Naht-Zeit) mit der Schwere der chirurgischen Komplikation, zeigt sich lediglich ein schwacher Zusammenhang mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r=0,256$ .

**Tabelle 25: Korrelation zwischen Clavien-Klassifikation und Schnitt-Naht-Zeit**

			Clavien-Dindo-Klassifikation	Schnitt-Naht-Zeit (min)
Spearman-Rho	Clavien-Dindo-Klassifikation	r	1,000	,256**
		Sig. (2-seitig)	.	,009
		N	104	104
Schnitt-Naht-Zeit (min)		r	,256**	1,000
		Sig. (2-seitig)	,009	.
		N	104	105

\*\* . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

#### 4.3.2.3 Zusammenhang zwischen chirurgischen Komplikationen und Anzahl der Re-Operationen

Es zeigt sich eine gute Korrelation ( $r=0,773$ ;  $p<0,01$ ) zwischen der Schwere der chirurgischen Komplikationen und der Anzahl der notwendigen Re-Operationen.

**Tabelle 26: Korrelation zwischen Clavien-Dindo-Klassifikation und Re-Operationen**

			Clavien-Dindo-Klassifikation	Anzahl der Re-OPs
Spearman-Rho	Clavien-Dindo-Klassifikation	R	1,000	,773**
		Sig. (2-seitig)	.	,000
		N	104	104
Anzahl der Re-OPs		R	,773**	1,000
		Sig. (2-seitig)	,000	.
		N	104	105

\*\* . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).



#### 4.3.2.4 Zusammenhang zwischen der Schwere chirurgischer Komplikationen und Einführung des MELD-Scores

Es zeigt sich, dass der Anteil der Patienten mit weniger schweren Komplikationen bezogen auf das Gesamtkollektiv vor Einführung des MELD-Scores (n=89) niedriger war als danach (n=15;  $r=0,229$ ;  $p=0,02$ ).

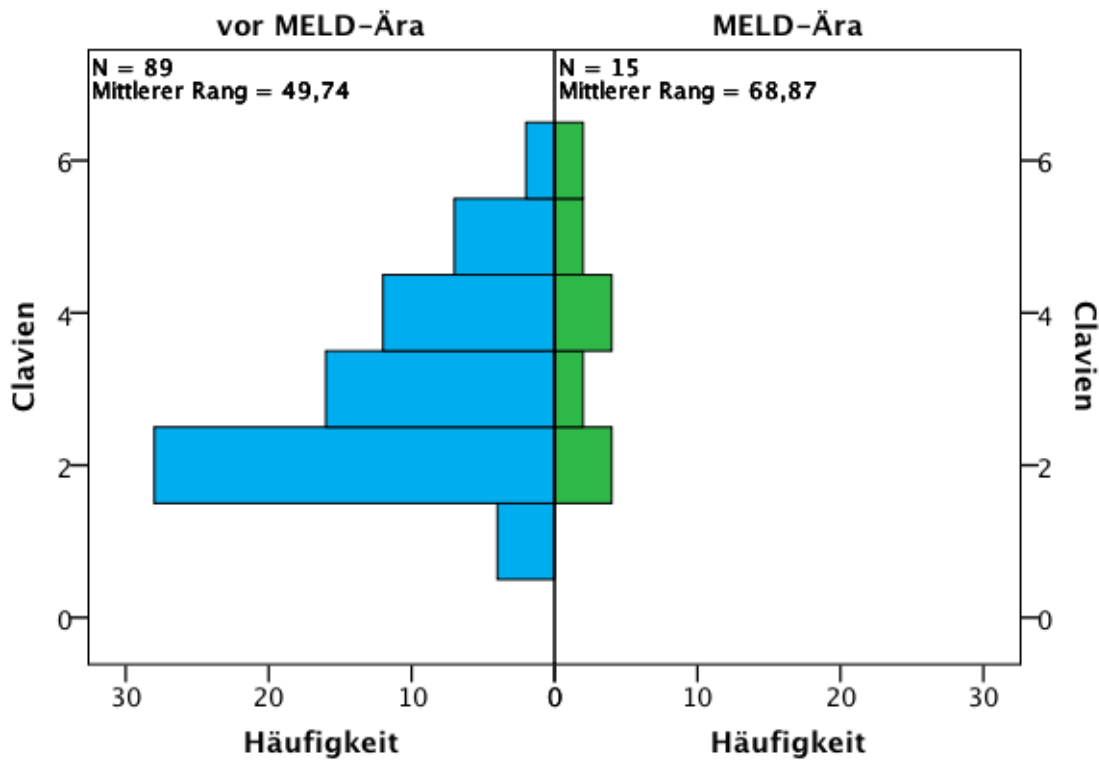


Abbildung 11: Vergleich Schwere chirurgischer Komplikationen vor und nach Einführung des MELD-Scores

#### 4.3.2.5 MELD-Wert vor und nach Einführung des MELD-Scores

Folgende Tabelle zeigt, dass nach Einführung des MELD-Scores im Mittel ein höherer lab-MELD-Wert zum Zeitpunkt der Transplantation vorlag, dabei handelte es sich aber um keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,228$ ).

Tabelle 27: lab-MELD vor und nach Einführung des MELD-Scores

		Vor MELD-Ära	Nach MELD-Ära
N	Gültig	73	10
	Fehlend	17	5
Mittelwert		16,3562	18,3000
Median		14,0000	17,0000

Standardabweichung	8,12638	8,13839
Minimum	6,00	10,00
Maximum	40,00	40,00

### 4.3.3 Nicht chirurgische Komplikationen

#### 4.3.3.1 Hepatische Komplikationen

Unter hepatischen, nicht chirurgischen Komplikationen wurden das Auftreten eines Leberversagens, Aszites, eine prolongierte Enzephalopathie und Mikroperfusionsdefizite zusammengefasst. Bei 104 von 105 Patienten (99%) lagen diesbezüglich Daten vor. Bei vier Patienten (3,8%) kam es zu einer dieser hepatischen Komplikationen. In 5,8% (n=6) der Fälle kam es zu einem postoperativem Aszites, in 2,9% (n=3) kam es zu einem Leberversagen, in 1,0% (n=1) zu Mikroperfusionsdefiziten und genauso häufig (n=1; 1,0%) zu einer prolongierten hepatischen Enzephalopathie.

#### 4.3.3.2 Sonstige abdominelle Komplikationen

Bei 99,0% der Empfänger (n=104) lagen Informationen über nicht-chirurgische, sonstige abdominelle Komplikationen vor: in 16,3% (n=17) kam es zu einer dieser Komplikationen. Die häufigsten Komplikationen dieser Kategorie waren Diarrhoen (n=3; 2,9%), gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Appetitlosigkeit (n=3; 2,9%) und Magenentleerungsstörungen (n=2; 1,9%).

**Tabelle 28: Sonstige abdominelle, nicht-chirurgische Komplikationen**

	n	%
Diarrhoe	3	2,9
Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit	3	2,9
Magenentleerungsstörung	2	1,9
Strahlenulcus	1	1,0
Ulcus ventriculi	1	1,0
Ulcus duodeni	1	1,0
Perforiertes Ulcus	1	1,0
Varizenblutung (Kardia)	1	1,0
Erosive Magenblutung	1	1,0
Erosive Kolonblutung	1	1,0
Pouchitis	1	1,0

#### 4.3.3.3 Kardiopulmonale Komplikationen

Bei 99,0% der Empfänger (n=104) lagen Informationen über kardiopulmonale Komplikationen vor. In 18,3% (n=19) kam es zu diesen Komplikationen. Als häufigste Komplikation ist der Pleuraerguss (n=13; 12,5%) zu nennen, gefolgt von Herzrhythmusstörungen (n=6; 5,9%) und dem Auftreten eines schweren Lungenversagens (ARDS) (n=4; 3,8%).

**Tabelle 29: Kardiopulmonale Komplikationen (HRST: Herzrhythmusstörungen; ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome)**

	n	%
Pleuraerguss	13	12,4
HRST	6	5,9
ARDS	4	3,8
Ateminsuffizienz	2	1,9
Perikarderguss	2	1,9
Hämatothorax	1	1,0
Multiorganversagen	1	1,0
Pulmonale Hypertonie	1	1,0
Septischer Schock	1	1,0
Tracheobronchiale Blutung	1	1,0

**Tabelle 30: Kardiopulmonale Komplikationen: Herzrhythmusstörungen**

	n	%
Paroxysmales Vorhofflimmern	2	1,9
Kammerflimmern intraoperativ	1	1,0
Kammerflimmern postoperativ	1	1,0
Supraventrikuläre Tachykardie	1	1,0
Nicht weiter bezeichnete HRST	1	1,0

#### 4.3.3.4 Neurologische Komplikationen

Bei 104 von 105 Patienten (99,0%) lagen Informationen über postoperative neurologische Komplikationen vor: bei 11,5% (n=12) traten solche Komplikationen auf. Die häufigste neurologische Komplikation war ein postoperatives Delir (n=7; 6,7%).

**Tabelle 31: Aufgetretene neurologische Komplikationen (PNP: Polyneuropathie)**

Neurologische Komplikationen	n	%
Postoperatives Delir	7	6,7
Depression	2	1,9

Temporärer Schwindel	1	1,0
Temporärer Sehverlust	1	1,0
Critical illness PNP	1	1,0
Sopor	1	1,0

#### 4.3.3.5 Nierenfunktionsstörungen

Bei 104 von 105 Patienten (99,0%) lagen Informationen über postoperative Nierenfunktionsstörungen vor: in 18,8% (n=19) kam es zu einer Beeinträchtigung. Als häufigste Komplikation trat ein akutes, reversibles Nierenversagen auf (n=18; 17,8%), als weitere Komplikation ist eine chronisch, irreversible Niereninsuffizienz (n=1; 1,0%) zu nennen.

#### 4.3.3.6 Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)

Bei 99,0% (n=104) konnten Daten über postoperativ aufgetretene UAW erhoben werden. Bei fünf Patienten (4,8%) kam es zu einer Arzneimitteltoxizität, am häufigsten war dies bei Tacrolimus der Fall.

#### 4.3.3.7 Infektionen

Bei 24,0% (n=25) der Empfänger traten Infektionen auf. Die Häufigsten waren hierbei HCV-Reinfektionen (n=5; 4,8%), Pneumonien (n=4; 3,8%), Harnwegsinfekte (n=4; 3,8%) und Septitiden (n=4; 3,8%).

**Tabelle 32: Post transplantationem aufgetretene Infektionen**

	n	%
HCV-Reinfektion	5	4,8
Pneumonie	4	3,8
Harnwegsinfektion	4	3,8
Sepsis	4	3,8
Abdominelle Mykose	3	2,9
Aspergillose	2	1,9
Bronchitis	1	1,0
Clostridieninfektion	1	1,0
CMV-Infektion	1	1,0
HBV-Reinfektion	1	1,0
Persistierende HBV-Infektion	1	1,0
EBV-Infektion	1	1,0
Peritonitis	1	1,0

#### **4.3.3.8 Thrombosen**

Bei 7,7% (n=8) der Empfänger kam es postoperativ zum Auftreten von Thrombosen. Am häufigsten war dies eine Thrombose der A. hepatica (n=3; 2,9%), gefolgt von Pfortaderthrombosen (n=2; 1,9%). Jeweils einmal kam es zu einer partiellen Lebervenenenthrombose (1,0%), einer kompletten Lebervenenenthrombose (1,0%), einer tiefen Beinvenenthrombose (1,0%) und einer Mesenterialvenenthrombose (1,0%).

#### **4.3.3.9 Sonstige, nicht-chirurgische Komplikationen**

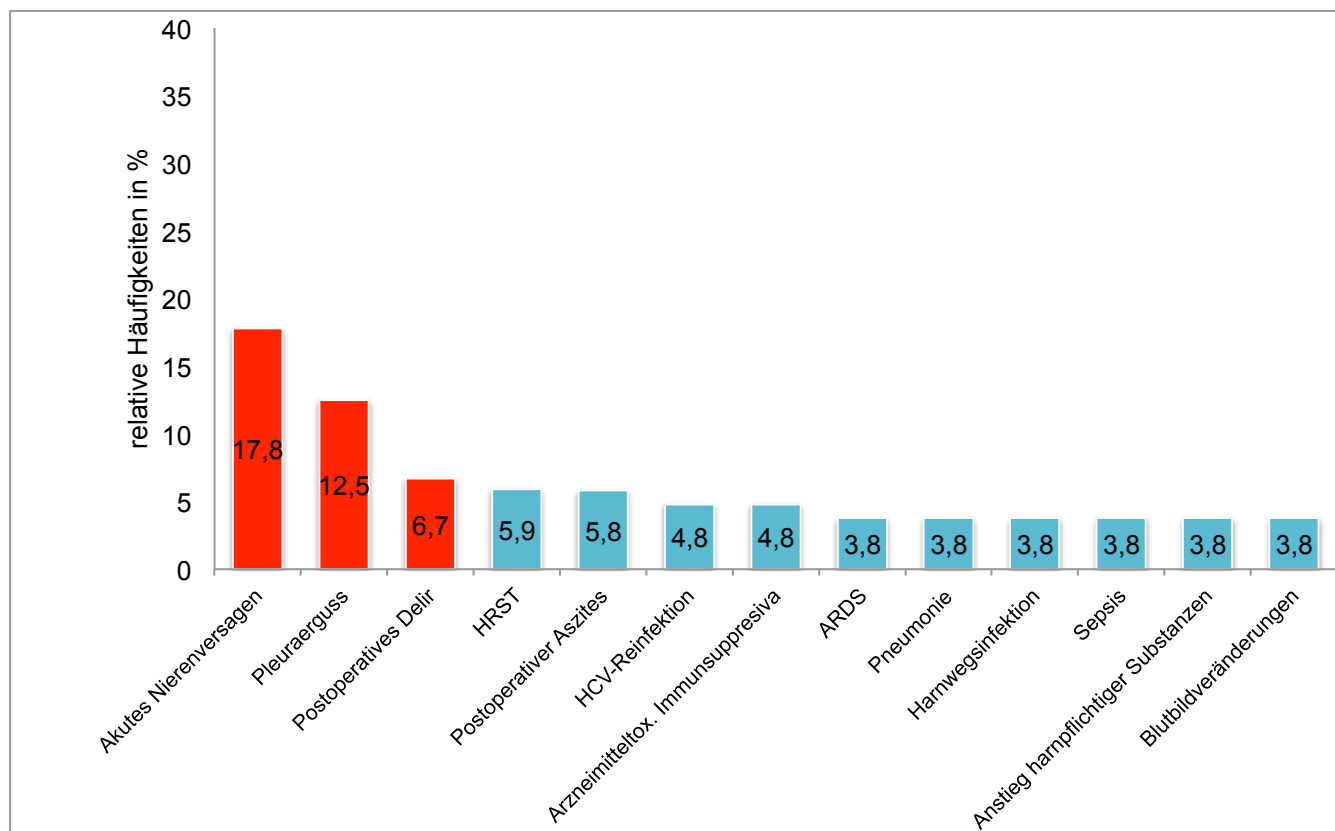
Bei zehn (9,6%) von 104 Patienten, bei denen Informationen über nicht-chirurgische Komplikationen vorlagen, traten weitere, als „sonstige“ klassifizierte Komplikationen auf. Die häufigsten Komplikationen waren hier Blutbildveränderungen (3,8%): Anämie (1,9%), Leukopenie (1%) und Thrombozytopenie (1%), gefolgt von einem sog. Capillary Leak Syndrome (1,9%) und inkarzerierten Skrotalhernien (1,9%).

**Tabelle 33: Sonstige, nicht-chirurgische Komplikationen**

	n	%
Blutbildveränderungen	4	3,8
Capillary Leak Syndrome	2	1,9
Inkarzerierte Skrotalhernie	2	1,9
Diskus-Prolaps	1	1,0
Lymphödem	1	1,0

#### **4.3.3.10 Übersicht aller nicht-chirurgischen Komplikationen**

In der nachfolgenden Tabelle sind die häufigsten nicht-chirurgischen Komplikationen in absteigender Reihenfolge aufgeführt.



**Abbildung 12: Häufigste, nicht-chirurgische Komplikationen nach Leber-Lebendspendetransplantation**

#### 4.3.4 Rejektionen

Bei 104 von 105 Patienten (99%) konnten Daten zu möglichen Abstoßungsreaktionen erhoben werden. Bei 44 Patienten (42,4%) kam es zu einer Rejektion.

##### 4.3.4.1 Hyperakut

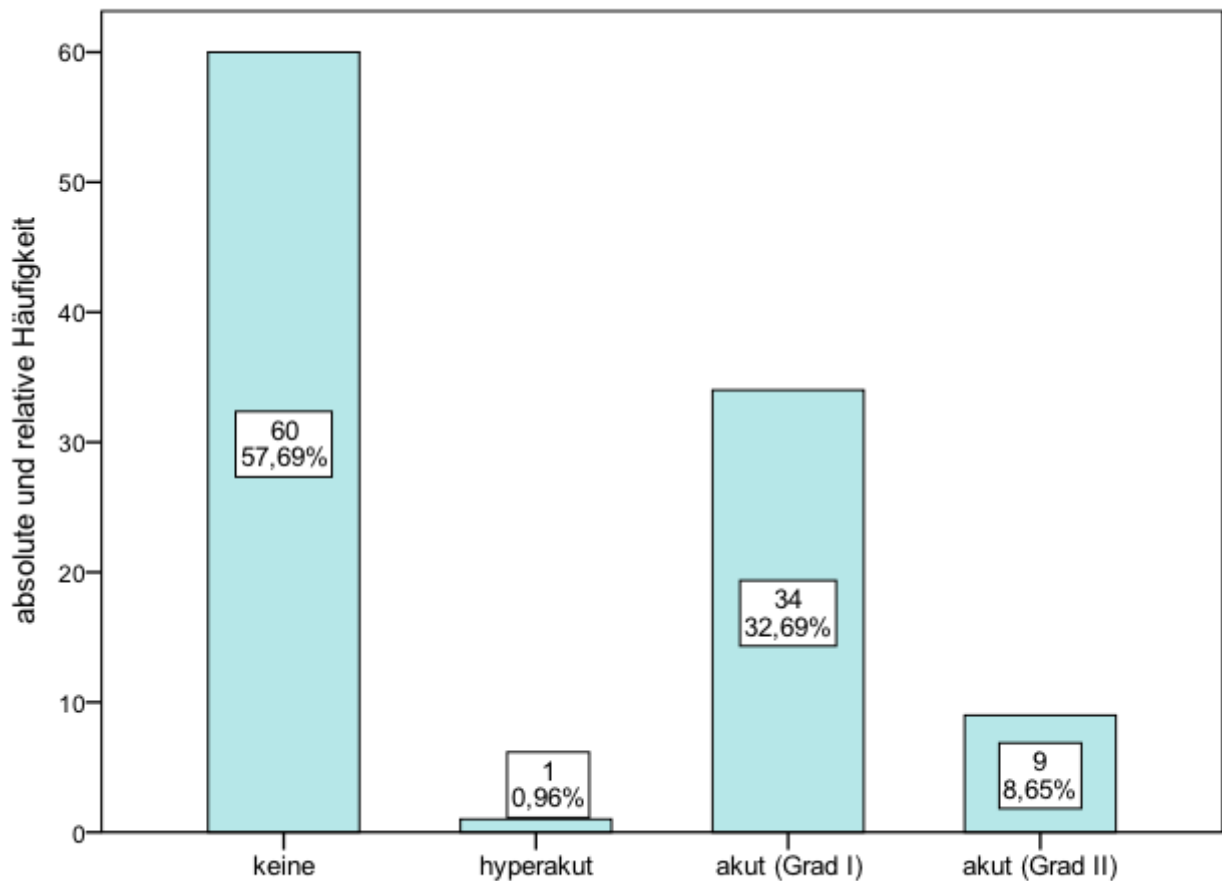
Bei nur einem der Patienten (1,0%) kam es zu einer hyperakuten Rejektion.

##### 4.3.4.2 Akut

Bei den transplantierten Patienten traten akute Rejektionen mit den Schweregraden I und II auf. Bei drei Patienten wurde der Rejektionsgrad als I bis II angegeben und dieser für die statistische Auswertung als Grad II gewertet. Bei 34 Patienten (32,7%) kam es zu einer akuten Abstoßung Grad I, bei neun (8,7%) zu einer Abstoßung Grad II. Bei keinem der Patienten kam es zu einer Abstoßung Grad III oder IV.

##### 4.3.4.3 Chronisch

Keiner der 104 transplantierten Patienten zeigte während des stationären Aufenthalts posttransplant eine chronische Abstoßungsreaktion.



**Abbildung 13: Rejektionen**

#### **4.4 Krankenhausverweildauer**

##### **4.4.1 Zeitraum von der Transplantation bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus**

Die durchschnittliche Dauer zwischen Durchführung der Transplantation und der Entlassung des Patienten aus dem Krankenhaus betrug 47,23 Tage (SD±41,64 d; Median 35 d; Minimum 17 d; Maximum 299 d). Zwölf (11,4%) der 105 Organempfänger verstarben während des stationären Aufenthalts und wurden daher bei der Berechnung nicht berücksichtigt.

##### **4.4.2 ITS-Liegezeit**

Bei 103 Patienten (98,1%) lagen Informationen zur Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation vor. Durchschnittlich verbrachten die Patienten dort nach Transplantation 20,53 Tage (SD±30,62 d; Median 10 d; Minimum 2 d; Maximum 191 d).

##### **4.4.3 Liegezeit auf Normalstation**

Bei 103 Patienten (98,1%) lagen Informationen zur Dauer des Aufenthalts auf der Normalstation vor. Acht Patienten (7,6%) verstarben während des ITS-Aufenthalts und konnten folglich nicht

auf die Normalstation verlegt werden. Durchschnittlich verbrachten die Patienten 23,99 Tage auf der Normalstation (SD±20,27 d; Median 18 d; Minimum 0 d; Maximum 144 d).

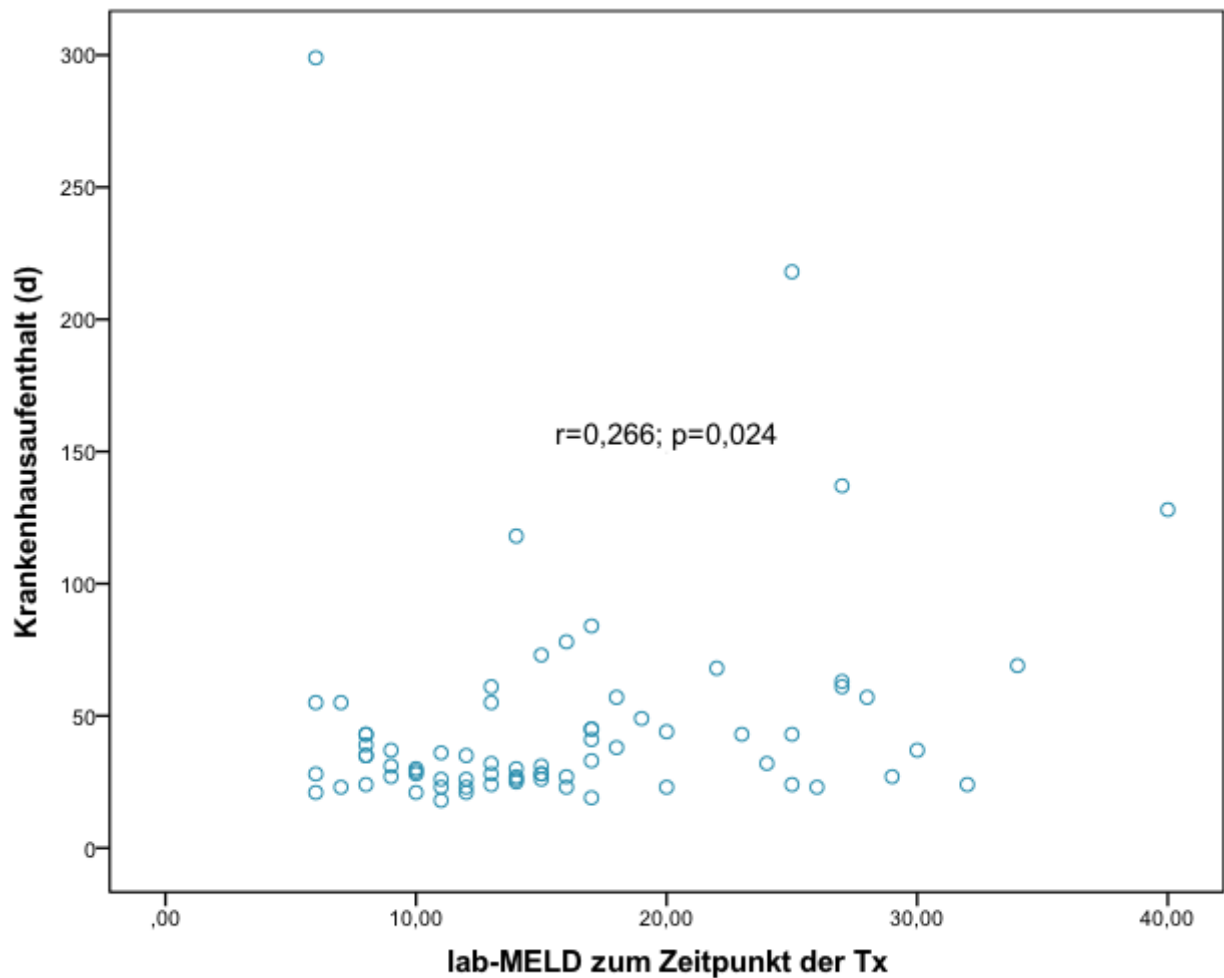
**Tabelle 34: Postoperative Liegezeiten in Tagen**

		Intensivstation	Normalstation
n	Gültig (davon verstorben auf der ITS)	103 (8)	95 (0)
	Fehlend (davon verstorben auf der ITS)	2 (0)	10 (8)
Mittelwert		20,53	23,99
Median		10,00	18,00
Standardabweichung		30,624	20,266
Spannweite		189	144
Minimum		2	0
Maximum		191	144

#### 4.4.4 Zusammenhang zwischen lab-MELD-Wert und Krankenhausaufenthalt

Es zeigte sich eine geringe Korrelation zwischen der Dauer des Krankenhausaufenthalts in Abhängigkeit zum präoperativen lab-MELD-Wert ( $r=0,266$ ;  $p=0,024$ ).

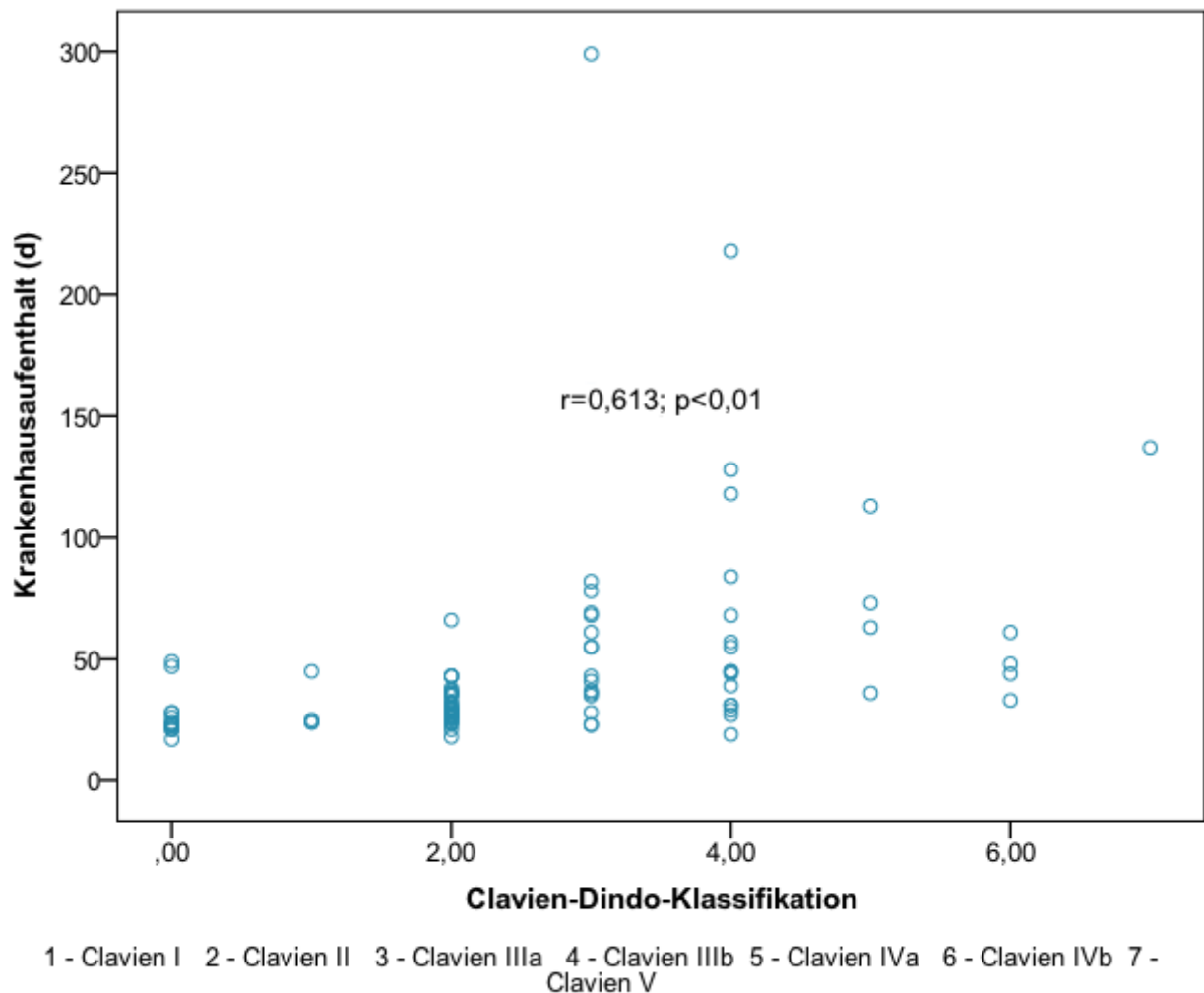




**Abbildung 14: Krankenhausaufenthalt in Abhängigkeit des lab-MELD-Werts**

#### **4.4.5 Zusammenhang zwischen der Schwere chirurgischer Komplikationen und dem Krankenhausaufenthalt**

Es zeigt sich ein monotoner, nicht linearer Zusammenhang zwischen der Schwere der aufgetretenen chirurgischen Komplikationen und der Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthalts. Dieser Zusammenhang war statistisch relevant ( $p < 0,01$ ) bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,613 (mittlere Korrelation).



**Abbildung 15: Korrelation zwischen der Clavien-Klassifikation und der Dauer des Krankenhausaufenthalts**

#### 4.5 Primäre Immunsuppression

Bei allen Patienten war die Art der primären Immunsuppression, entsprechend des Klinikstandards, bekannt. Durchschnittlich erhielten die Patienten 2,78 (SD±0,57; Median 3; Minimum 1; Maximum 5) unterschiedliche Medikamente zur Immunsuppression. Zwei Patienten (1,9%) bekamen lediglich ein Immunsuppressivum verschrieben, 24 (22,9%) erhielten zwei verschiedene Medikamente, 75 (71,4%) bekamen drei und vier Patienten (3,9%) vier oder fünf verschiedene Medikamente. Folgende Tabelle (Tabelle 35) zeigt die Häufigkeit der verwendeten Substanzen.

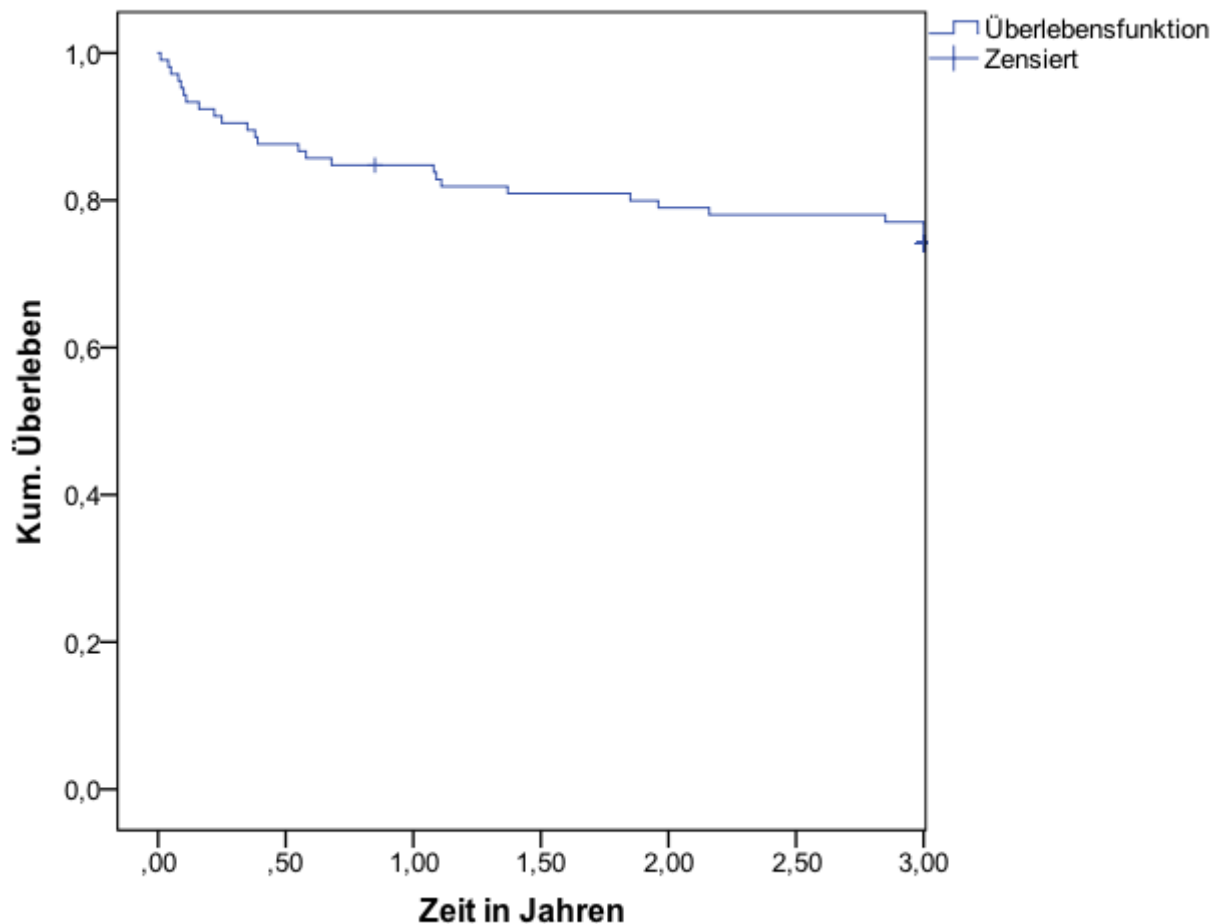
**Tabelle 35: Primäre Immunsuppression postransplant**

	n	%
Prednisolon	102	97,1
Tacrolimus	102	97,1
Basiliximab	67	63,8
MMF	9	8,6
Sirolimus	8	7,6
ATG o. ALG	4	3,8

## **4.6 Mortalität**

### **4.6.1 Gesamt-Mortalität**

Die 90-Tages-/1-Jahres-/3-Jahres-Mortalitäten betragen 9,5% (zehn von 105 Patienten verstarben in diesem Zeitraum), 16,2 % (17 von 105 Patienten verstarben in diesem Zeitraum) und 25,7% (27 von 105 Patienten verstarben in diesem Zeitraum).



**Abbildung 16: Gesamtüberleben nach 3 Jahren**

#### 4.6.2 Unterschiede nach Indikationsgruppen

Folgende Tabelle zeigt das 3-Jahres-Überleben der Patienten sortiert nach Transplantationsindikation.

**Tabelle 36: 3-Jahres-Überleben nach Indikation**

Diagnosen	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse (lebend)	Zensiert (verstorben)	
			n	%
HCC	24	15 (62,5%)	9	37,5
C2-Abusus	17	13 (76,5%)	4	23,5
CCC (davon 1 mit PSC)	8	5 (62,5%)	3	37,5
Hep. B (davon 1 mit Hep. D)	8	6 (75,0%)	2	25,0
PSC	8	5 (62,5%)	3	37,5
Hep. C	7	6 (85,7%)	1	14,3
Autoimmunzirrhose	4	3 (75,0%)	1	25,0
Klatskin-Tumor (davon 2 mit PSC)	4	3 (75,0%)	1	25,0
kryptogene Zirrhose	4	4 (100,0%)	0	0,0

PBC	4	3 (75,0%)	1	25,0
Budd Chiari	3	2 (66,7%)	1	33,3
HCC u. kryptogene Zirrhose; HCC- verdächtiger Herd	2	2 (100,0%)	0	0,0
Hepatorenales Syndrom	2	2 (100,0%)	0	0,0
M. Wilson	2	2 (100,0%)	0	0,0
Sonstige <sup>m</sup>	8	7 (87,5%)	1	12,5
<b>Gesamt</b>	<b>105</b>	<b>78 (74,3%)</b>	<b>27</b>	<b>25,7</b>

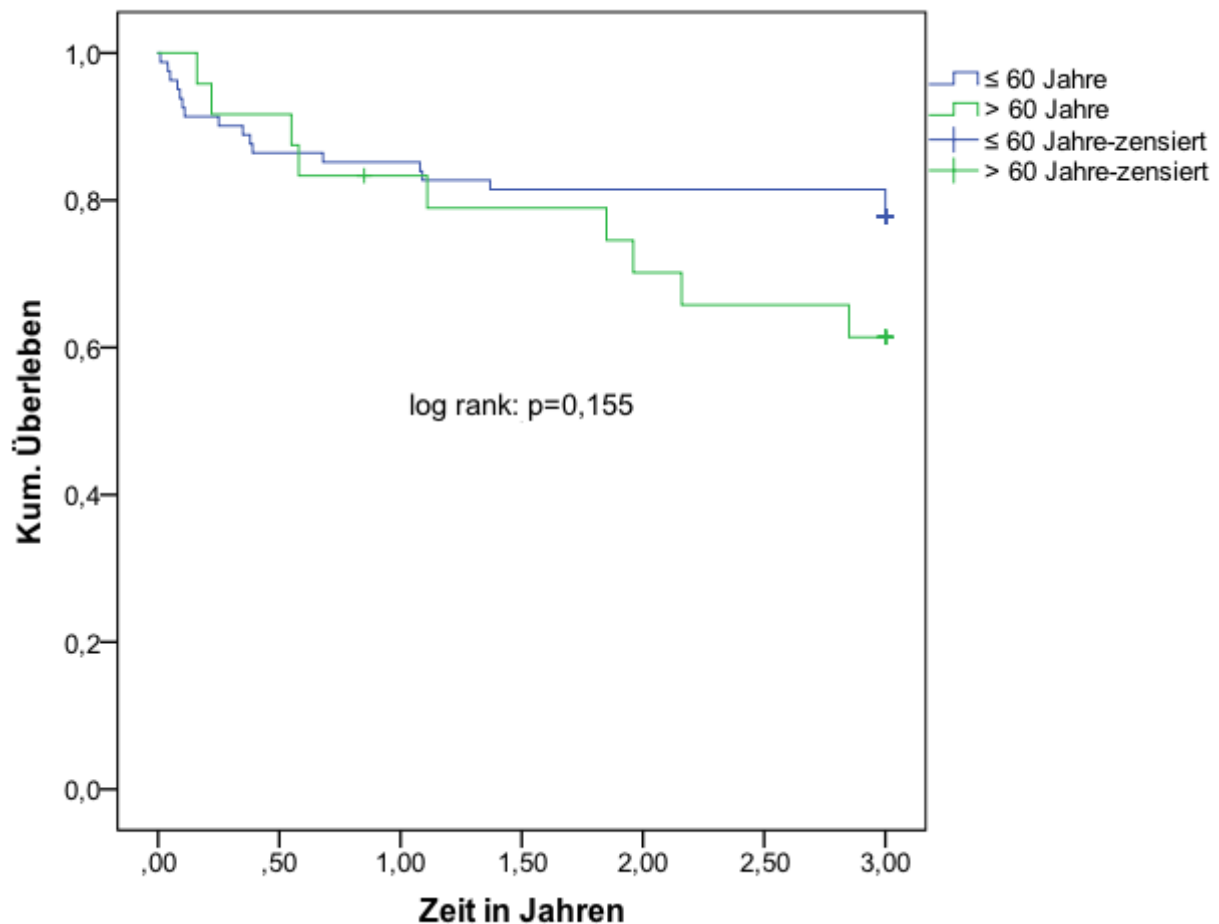
Die höchste 3-Jahres-Mortalität zeigte sich bei Patienten mit B-Zell-Lymphom und zentralem Gallengangs-Karzinom (je ein Patient). Bei den Patienten mit der häufigsten Indikation zur Transplantation (HCC und HCC-verdächtiger Herd: n=25) lag die 3-Jahres-Mortalität bei 37,5%.

#### 4.6.3 Zusammenhang zwischen Demographie und postoperativem Überleben

Folgende Tabelle zeigt den Vergleich zwischen dem 3-Jahres-Überleben der Patienten in Abhängigkeit des Alters zum Zeitpunkt der Transplantation. Dafür wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt (Alter bis einschließlich 60 Jahre versus über 60 Jahre).

---

<sup>m</sup> jeweils n = 1: B-Zell-Lymphom, Carcinoidmetastase bei unbekanntem Primarius, Gallengangsverlustsyndrom, kongenitale hepatische Fibrose, Malignes Hämangioendotheliom, polyzystische Leber- und Nierendegeneration, Sek. sklerosierende Cholangitis, Zirrhose



**Abbildung 17: 3-Jahres-Überleben in Abhängigkeit des Alters zum Zeitpunkt der Transplantation**

Die Mortalität der Patienten bis einschließlich 60 Jahre betrug 22,2%, die der Patienten über 60 Jahre 37,5%. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant, was sich durch die kleine Gruppengröße erklären könnte ( $p=0,115$ ).

#### 4.6.4 3-Jahres-Mortalität bei Rezidiv der Grunderkrankung

Bei 18 der 105 Patienten (17,14%) kam es zu einem Rezidiv der Grunderkrankung. Die 3-Jahres-Mortalität der Patienten mit Rezidiv betrug 33,3%, die der Patienten ohne Rezidiv 24,1% ( $p=0,473$ ).

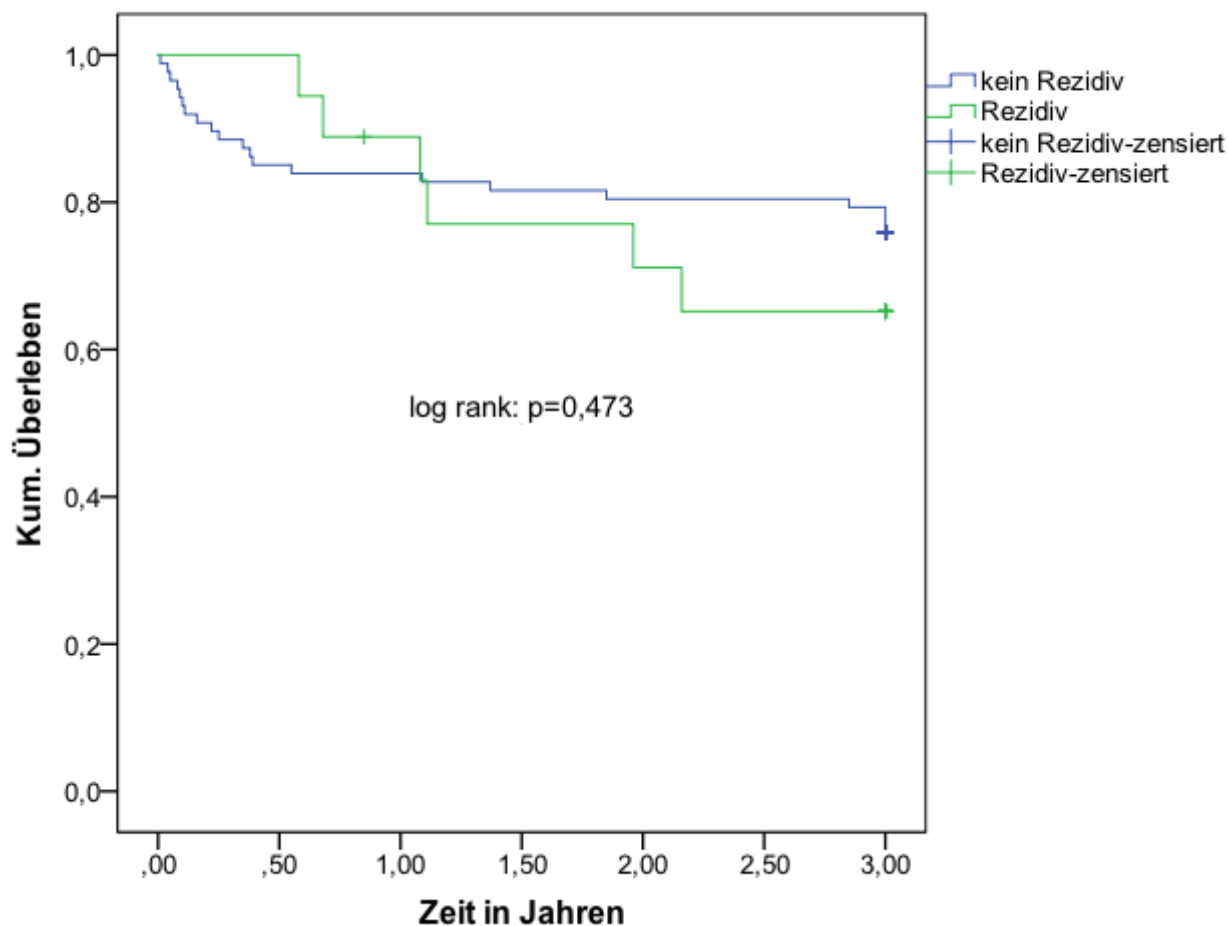


Abbildung 18: 3-Jahres-Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom Auftreten eines Rezidivs

#### 4.6.4 Mortalität vor und während der MELD-Ära

Vergleicht man die 90-Tages-Mortalität der Patienten vor und nach der Einführung des MELD-Scores im Dezember 2006 miteinander, so zeigt sich eine 90-Tages-Mortalität von 10,0% bei den transplantierten Patienten vor der Einführung und von 6,7% nach der Einführung des neuen Allokationssystems. Hierbei handelt es sich nicht um einen signifikanten Unterschied ( $p=0,685$ ).

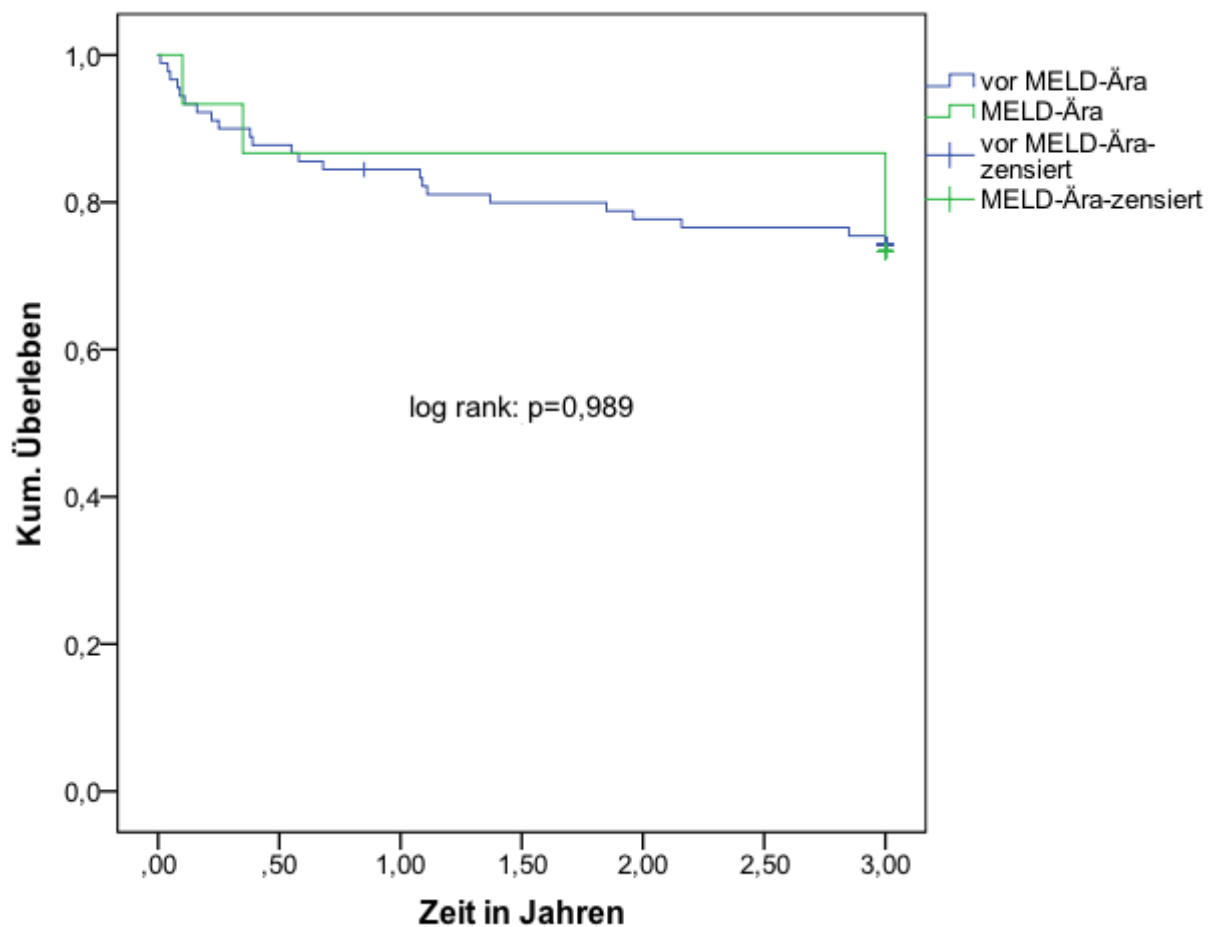
Tabelle 37: 90-Tages-Überleben und Mortalität

MELD-Ära	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse (lebend)	Zensiert (verstorben)	
			n	%
vor MELD-Ära	90	81 (90,0%)	9	10,0
MELD-Ära	15	14 (93,3%)	1	6,7
Gesamt	105	95 (90,5%)	10	9,5

Vergleicht man die 3-Jahres-Mortalität vor und nach der MELD-Einführung zeigt sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,989$ ).

**Tabelle 38: 3-Jahres-Überleben und Mortalität vor und nach der MELD-Einführung**

MELD-Ära	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse (lebend)	Zensiert (verstorben)	
			n	%
vor MELD-Ära	90	67 (74,4%)	23	25,6
MELD-Ära	15	11 (73,3%)	4	26,7
Gesamt	105	78 (74,3%)	27	25,7



**Abbildung 19: 3-Jahres-Überleben vor und nach der MELD-Einführung**

#### 4.6.5 Mortalität nach Clavien-Dindo

Folgende Tabelle zeigt die Überlebensanalyse und Mortalität für den Zeitpunkt 3 Jahre nach der Transplantation sortiert nach der Clavien-Dindo-Einteilung. Es zeigt sich die höchste 3-Jahres-Mortalität bei den Patienten mit einer als Clavien V eingestuftem Komplikation (n=7; 100,0%), gefolgt von der Clavien IVa Gruppe (n=5; 55,6%).



**Tabelle 39: 3-Jahres-Überlebensanalyse nach Clavien-Dindo-Klassifikation**

Clavien-Dindo	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse (lebend)	Zensiert (verstorben)	
			n	%
keine chir. Komplikation	14	10 (71,4%)	4	28,6
Clavien I	4	4 (100,0%)	0	0,0
Clavien II	32	25 (78,1%)	7	21,9
Clavien IIIa	18	15 (83,3%)	3	16,7
Clavien IIIb	16	16 (100,0%)	0	0,0
Clavien IVa	9	4 (44,4%)	5	55,6
Clavien IVb	4	3 (75,0%)	1	25,0
Clavien V	7	0 (0,0%)	7	100,0
Gesamt	104	77 (74,0%)	27	26,0

#### **4.7 Patienten mit einem lab-MELD $\geq 30$**

Von 105 Patienten, bei denen von 83 Patienten der lab-MELD-Wert zum Zeitpunkt der Transplantation bekannt war, wiesen sieben Patienten (6,7% bezogen auf n=105; 8,4% bezogen auf n=83) einen lab-MELD-Wert  $\geq 30$  auf und zählten damit zu den Hochrisikopatienten. Der Durchschnittswert bei dieser Patientengruppe lag bei 34,86 (SD $\pm$ 3,81; Median 34,00; Minimum 30; Maximum 40).

##### **4.7.1 Patientencharakteristik lab-MELD $\geq 30$**

Von den sieben Patienten mit entsprechendem lab-MELD-Wert waren zwei (28,6%) weiblichen und fünf (71,4%) männlichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Transplantation betrug 46,14 Jahre (SD $\pm$ 12,59 Jahre; Median 45 Jahre; Minimum 35 Jahre; Maximum 70 Jahre). Der BMI war bei sechs von sieben Patienten bekannt (85,7%) und lag bei 66,7% (n=4) zwischen 18,5 und 24,99 und bei 33,3% (n=2) zwischen 25 und 30.

Bei allen sieben Patienten war die Blutgruppe bekannt: Blutgruppe A kam bei vier Patienten (57,1%) und Blutgruppe 0 bei drei Patienten (42,9%) vor. Alle Empfänger waren Rhesus positiv. Eine Blutgruppenübereinstimmung zwischen Spender und Empfänger lag in vier Fällen (57,1%) vor, in den anderen drei Fällen (42,9%) lag keine Übereinstimmung vor. Bei allen sieben Patienten war das Verhältnis zwischen Spender und Empfänger bekannt. In 28,6% der Fälle

(n=2) war der Spender ein Verwandter 1. Grades, in 42,9% (n=3) ein Verwandter 2. Grades und in den verbleibenden 28,6% (n=2) der Ehepartner bzw. Lebensgefährte.

Die durchschnittliche Wartezeit vom Zeitpunkt der Listung bis zur Durchführung der Transplantation dauerte 33,9 Tage (SD±54,81; Median 4 d; Minimum 0 d; Maximum 133 d).

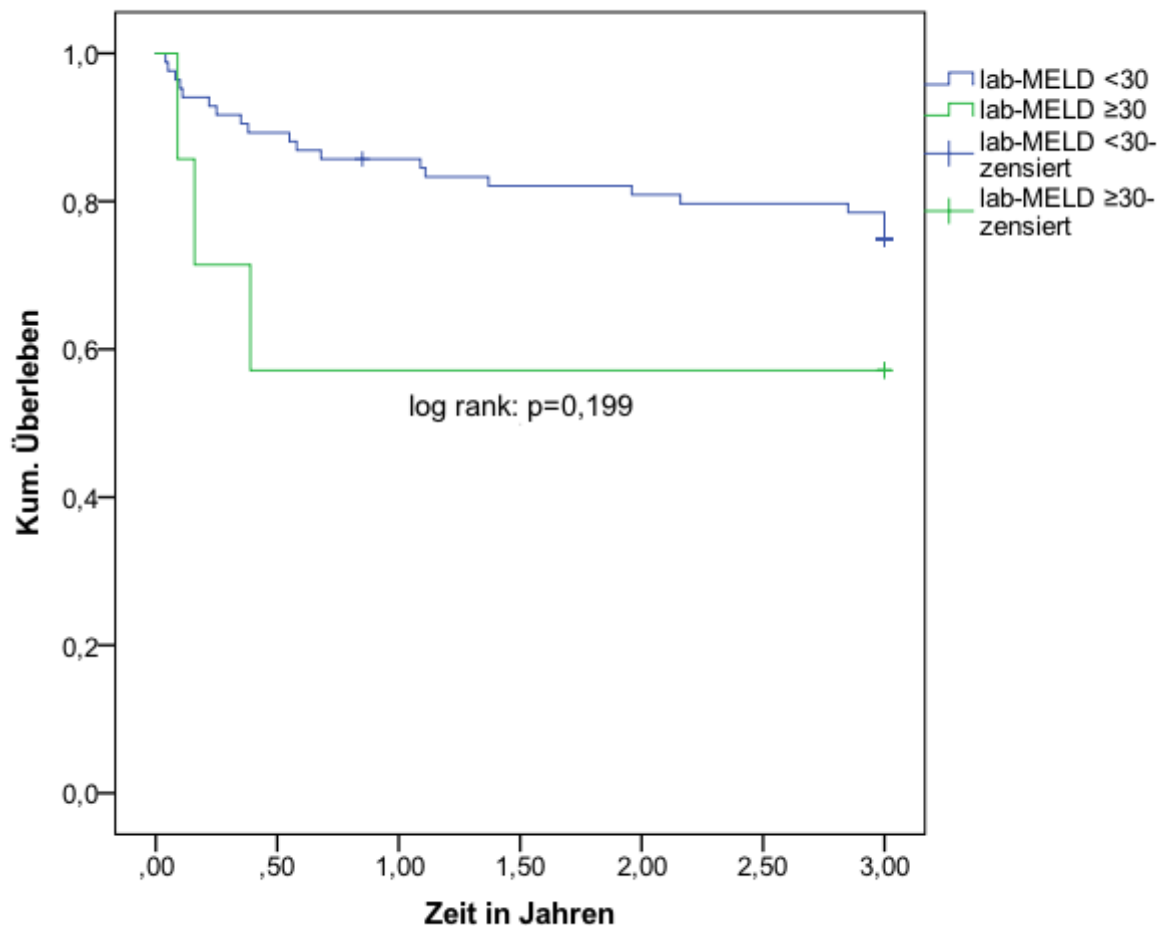
#### **4.7.2 Transplantationsindikationen der Patienten mit lab-MELD $\geq$ 30**

Bei allen Hochrisikopatienten war die Indikation für die Transplantation bekannt. Alle Indikationen lagen gleich häufig vor (je n=1): äthyltoxische Leberzirrhose, Autoimmunzirrhose, PSC, Zirrhose durch Hepatitis B, Zirrhose durch Hepatitis C und HCC (auf dem Boden einer Hepatitis).

#### **4.7.3 Intraoperativer Verlauf bei lab-MELD $\geq$ 30**

Die durchschnittliche Schnitt-Naht-Zeit betrug 335,00 Minuten (SD±98,91; Median 345,00; Minimum 196, Maximum 460), die durchschnittliche kalte Ischämiezeit 91,67 Minuten (SD±71,31; Median 63,00; Minimum 50,00 min; Maximum 234 min). Durchschnittlich wurden den Patienten intraoperativ folgende Transfusionen verabreicht: Erythrozytenkonzentrate 7,57 (SD±5,8; Median 10; Minimum 0; Maximum 15); Fresh Frozen Plasma 14,29 (SD±7,97; Median 15; Minimum 4; Maximum 24) und Thrombozytenkonzentrate 1,57 (SD±3,36; Median 0; Minimum 0; Maximum 9).

#### **4.7.4 Überleben in Abhängigkeit zum präoperativen lab-MELD-Wert**



**Abbildung 20: 3-Jahres-Überleben in Abhängigkeit des lab-MELD-Werts**

Bei einem lab-MELD-Wert gleich bzw. über 30 zeigte sich kein signifikanter Unterschied im 3-Jahres-Überleben im Vergleich zu einem präoperativen lab-MELD-Wert kleiner 30. (57,1% vs. 75,0%;  $p=0,199$ ).

#### 4.8 Retransplantationen

Bei allen Patienten lagen Informationen vor, ob sie nach der ursprünglichen Leber-Lebendtransplantationen noch einer Retransplantation unterzogen wurden. Sieben (6,7%) Empfänger mussten einmal retransplantiert werden, ein Patient (1,0%) musste auch ein zweites Mal retransplantiert werden.

##### 4.8.1 Zeit zwischen Transplantation und Retransplantation

Durchschnittlich wurden die Patienten nach Ersttransplantation nach 16,63 Tagen retransplantiert ( $SD \pm 16,195$ ; Median 9,5; Minimum 3; Maximum 51).

#### 4.8.2 Ursachen

Bei allen retransplantierten Patienten waren die Ursachen für die Retransplantation bekannt. Die Ursache stellte ein akutes Transplantatversagen (n=7; 6,67%) dar. Alle retransplantierten Patienten erhielten ein Organ einer postmortalen Spende.

**Tabelle 40: Ursachen für Retransplantation**

	n	%
Akutes Transplantatversagen	7	100,0
mit Verschluss A. hepatica	1	14,29
mit Transplantatvenenthrombose	1	14,29

#### 4.8.3 Verlauf

Bei allen retransplantierten Patienten lagen Informationen bzgl. der aufgetretenen chirurgischen und nicht-chirurgischen Komplikationen vor.

##### 4.8.3.1 Chirurgische Komplikationen nach Re-Transplantation

Chirurgische Komplikationen traten bei drei Patienten (37,5%) auf: es handelte sich hierbei um biliäre und abdominelle Komplikationen.

**Tabelle 41: Chirurgische Komplikationen nach Retransplantation**

	n	%
<b>Biliär</b>	2	25,0
Gallengangsrückfluss	1	12,5
Cholangitis	1	12,5
Cholestase	1	12,5
<b>Abdominell</b>	1	12,5
Nachblutung/Hämatom	1	12,5
Platzbauch	1	12,5
Peritonitis	1	12,5

##### 4.8.3.2 Nicht-chirurgische Komplikationen nach Retransplantation

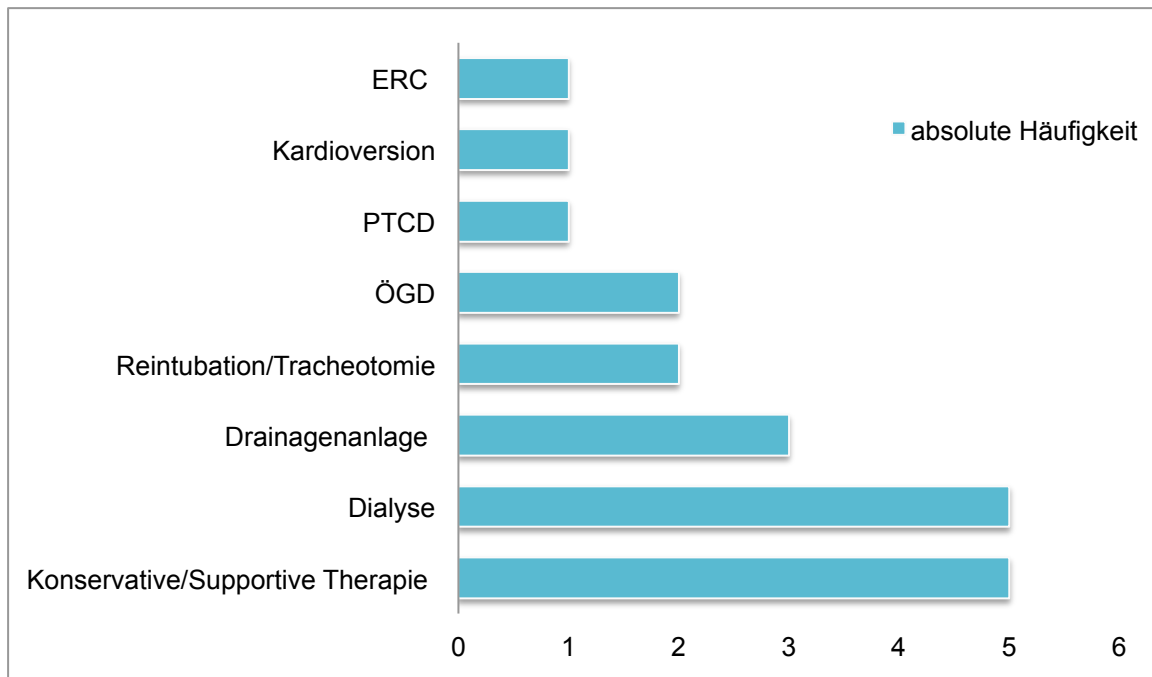
**Tabelle 42: Nicht-chirurgische Komplikationen nach Retransplantation**

	n	%
<b>Hepatisch</b>	5	62,5

Rejektion (Grad 1-2)	3	37,5
CMV-Infektion	3	37,5
HCV-Reinfektion	1	12,5
Prolongierte Enzephalopathie	1	12,5
<b>Kardiopulmonal</b>	5	62,5
Pleuraerguss	3	37,5
Pulmonale Hypertonie	2	25,0
Dilatative Kardiomyopathie	1	12,5
Paroxysmales VHF	1	12,5
Lungenödem	1	12,5
<b>Neurologisch</b>	5	62,5
Krampfanfall	3	37,5
Partielle Ischiadicusparese nach Kompartment	1	12,5
Critical Illness PNP	1	12,5
Stammhirnblutung mit Hemiparese und Aphasie	1	12,5
<b>Nephrologisch</b>	5	62,5
Akutes Nierenversagen	4	50,0
Permanente Niereninsuffizienz	1	12,5
<b>Gastrointestinal</b>	2	25,0
Clostridieninfektion	1	12,5
Ulcusblutung	1	12,5
<b>Abdominell</b>	1	12,5
Abd. Mykose	1	12,5

#### ***4.8.3.3 Interventionen nach Retransplantation***

Bei 87,5% der Patienten (n=7) waren Angaben zu postoperativen Interventionen bekannt.



**Abbildung 21: Interventionen nach Retransplantation**

#### 4.9 Klinischer Verlauf im ersten Jahr nach der Transplantation

Von 105 Patienten konnten 86 (81,9%) zur Nachsorgeuntersuchung ein Jahr nach erfolgter Transplantation gesehen werden. 16 Patienten (15,2%) waren zu diesem Zeitpunkt verstorben; bei zwei Patienten (1,9%) lagen keine Informationen über eine Nachsorgeuntersuchung vor, ein Patient (1,0%) kam aus dem Ausland und hatte die entsprechenden Untersuchungen nicht an der Charité durchführen lassen. Bei 66 Patienten (62,9%) kam es im ersten Jahr posttransplant zu klinisch relevanten, neuen Befunden. Am häufigsten (n=31; 30,4%) kam es zu unmittelbar mit dem Transplantat assoziierten Beschwerden.

**Tabelle 43: klinischer Verlauf im ersten Jahr nach der Transplantation**

	n	%	Gültige %
<b>Biliär</b>	11	10,5	10,5
ERC mit Stenteinlage	6	5,7	5,9
Gallengangsstenose	5	4,8	4,8
Gallengangsanastomoseninsuffizienz mit mehrfacher Stenteinlage	3	2,9	2,9
- Davon bereits postoperative Gallengangskomplikationen	2	1,9	2,0
- Keine postoperativen Gallengangskomplikationen	1	1,0	1,0
Stenose d. biliodigestiven Anastomose	3	2,9	2,9
Drainagewechsel (Yamakawa)	2	1,9	2,0
Papillenstenose (mit Papillotomie)	2	1,9	2,0
Ischemic-type biliary lesion	1	1,0	1,0

Regelmäßige Dilatationstherapie bei Stenose der biliodigestiven Anastomose	1	1,0	1,0
<b>Chirurgisch</b>	14	13,3	13,7
Narbenhernie	11	10,5	10,8
Fistelgänge entlang der Laparotomienarbe	1	1,0	1,0
Lienalis-Steal-Syndrom (Coiling mit nachfolgender Splenektomie bei Hilus-Okklusion)	1	1,0	1,0
<b>Endokrinologisch</b>	4	3,8	3,9
Hyperthyreose	2	1,9	2,0
Latente Hypothyreose	1	1,0	1,0
Sekundärer Hyperparathyreoidismus	1	1,0	1,0
<b>Hepatisch</b>	31	29,5	30,4
HCV-Reinfektion	12	11,4	11,8
Steatosis hepatis	8	7,6	7,8
Portale Fibrose	6	5,7	5,9
Rejektion (Grad 1)	3	2,9	2,9
Persistierende HBV-Infektion	2	1,9	2,0
Aszites	1	1,0	1,0
HBV-De-novo-Infektion	1	1,0	1,0
HCC-Rezidiv	1	1,0	1,0
Hepatische Enzephalopathie	1	1,0	1,0
Posttransplante Manifestation eines M. Meulengracht	1	1,0	1,0
<b>Kardiopulmonal</b>	8	7,6	7,8
Arterieller Hypertonus	7	6,7	6,9
Herzinsuffizienz	1	1,0	1,0
AV-Block I. Grades	1	1,0	1,0
Pleuritis calcarea	1	1,0	1,0
<b>Nephrologisch</b>	10	9,5	9,8
Chronische Niereninsuffizienz	10	9,5	9,8
Nephrolithiasis	1	1,0	1,0
<b>Neurologisch</b>	2	1,9	2,0
Kopfschmerzen	2	1,9	2,0
<b>Thrombosen</b>	3	2,9	2,9
Oberschenkelthrombose	1	1,0	1,0
Beckenvenenthrombose	1	1,0	1,0
Jugularvenenthrombose	1	1,0	1,0
<b>Unerwünschte Arzneimittelwirkung</b>	22	21,0	21,6
Osteopenie	17	16,2	16,7
Osteoporose	5	4,8	4,9
Tremor durch Immunsuppressiva	2	1,9	2,0
Cushing-Syndrom	1	1,0	1,0
Nebennierenrindeninsuffizienz	1	1,0	1,0
<b>Sonstiges</b>	3	2,9	2,9

Karposi-Sarkom	1	1,0	1,0
Leistenhernie	1	1,0	1,0
Pruritus	1	1,0	1,0
PTLD	1	1,0	1,0

#### 4.10 Klinischer Verlauf 3 Jahre nach der Transplantation

Von 86 Patienten (81,9%), die zur Nachsorgeuntersuchung nach einem Jahr erschienen waren, konnten nach drei Jahren noch 73 (69,5%) für eine Untersuchung erfasst werden.

Von den 86 Patienten waren zehn weitere (9,5%) zu diesem Zeitpunkt verstorben; drei Patienten (2,9%) waren ins Ausland verzogen, bei einem Patienten (1,0%) stand die Untersuchung zum Auswertungszeitpunkt noch aus und bei zwei Patienten (1,9%) lagen weiterhin keine Informationen vor.

Bei 46 Patienten (46,0%) kam es zwischen der Nachsorgeuntersuchung nach einem und der nach drei Jahren zu klinisch relevanten neuen Befunden.

Auch hier waren am häufigsten hepatisch assoziierte Beschwerden zu verzeichnen (n=22; 22,0%).

**Tabelle 44: Klinischer Verlauf 3 Jahre nach der Transplantation**

	n	%	Gültige %
<b>Biliär</b>	9	8,6	9,0
Gallengangstenose	4	3,8	4,0
Cholangitis	3	2,9	3,0
Stenose der biliodigestiven Anastomose	3	2,9	3,0
Papillenstenose (mit Papillotomie)	2	1,9	2,0
<b>Chirurgisch</b>	10	9,5	10,0
Narbenhernie	10	9,5	10,0
Adrenalektomie bei HCC-Metastase	1	1,0	1,0
Sigmaresektion bei Divertikulitis	1	1,0	1,0
<b>Endokrinologisch</b>	1	1,0	1,0
Diabetes mellitus	1	1,0	1,0
<b>Hepatisch</b>	22	21,0	22,0
Tumorrezidiv	7	6,7	7,0
Steatosis hepatis	6	5,7	6,0
Portale Fibrose	5	4,8	5,0
HCV-Reinfektion insgesamt	6	5,7	6,0



	Persistierende HBV-Infektion	2	1,9	2,0
	Sonstige <sup>n</sup>	5	4,8	5,0
<b>Kardiopulmonal</b>		7	6,7	7,0
	Arterieller Hypertonus	6	5,7	6,0
	Pleuraerguss	1	1,0	1,0
	Vorderwandinfarkt (mit Stenting)	1	1,0	1,0
	WPW-Syndrom	1	1,0	1,0
<b>Nephrologisch</b>		6	5,7	6,0
	Chronische Niereninsuffizienz	3	2,9	3,0
	Harnstau (I. Grades)	2	1,9	2,0
	Rez. Nephrolithiasis	1	1,0	1,0
<b>Neurologisch</b>		4	3,9	4,0
	Migräne	2	1,9	2,0
	Kopfschmerzen	1	1,0	1,0
	Reaktive Depression	1	1,0	1,0
<b>Thrombosen</b>		2	1,9	2,0
	Mehretagenthrombose (Bein)	1	1,0	1,0
	Pfortaderthrombose	1	1,0	1,0
<b>Unerwünschte Arzneimittelwirkung</b>		16	15,2	16,0
	Osteopenie	11	10,5	11,0
	Osteoporose	4	3,8	4,0
	Cushing-Syndrom	1	1,0	1,0
	MMF-Unverträglichkeit (Dosisreduzierung)	1	1,0	1,0
	PNP (durch Tacrolimus, Wechsel zu Sicrolimus)	1	1,0	1,0
	Prurigo simplex subacuta (durch Interferontherapie)	1	1,0	1,0
<b>Malignome</b>				
	Rektumkarzinom (Resektion, Chemotherapie und Radiatio)	1	1,0	1,0
	Peritonealkarzinose	1	1,0	1,0
<b>Sonstiges</b>		1	1,0	1,0
	Pruritus	1	1,0	1,0

<sup>n</sup> jeweils n = 1: Akute zelluläre Rejektion, Hepatomegalie, Kavernöse Pfortadertransformation, Posttransplante Manifestation eines M. Meulengracht, (Rejektion Grad I)

## **5. Diskussion**

### **5.1 Einfluss prä- und perioperativer Faktoren**

Die Langzeitbeobachtungen von 105 erwachsenen Empfängern von Leber-Lebendspenden seit Durchführung der ersten Leber-Lebendtransplantation an der Charité 1999 bis Ende 2013 zeigte einen insgesamt sehr guten postoperativen Verlauf mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von 83,8% und einem 3-Jahres-Überleben von 74,3%. Die häufigste Transplantationsindikation stellte das Hepatozelluläre Karzinom dar (25,7%), welches in 70,4% auf dem Boden einer viralen Hepatitis entstanden war, gefolgt von äthyltoxischen Zirrhosen (14,8%) und Zirrhosen anderer Genesen als Grunderkrankung (7,4%). Als Spender fungierten in fast 2/3 der Fälle Verwandte bzw. als zweite große Gruppe Ehepartner bzw. Lebensgefährten (30,5%). 84,5% der Patienten (n=87) wies zum Zeitpunkt der Evaluation eine relevante Nebendiagnose auf. Der lab-MELD-Wert betrug im Durchschnitt 16,59 (SD±8,1) Punkte.

Die häufigsten chirurgischen Probleme stellten biliäre Komplikationen mit einer Häufigkeit von 33,3% (n=35) dar. Die meisten Patienten wiesen chirurgische Komplikationen von einer mittleren Schwere (eingeteilt mit Hilfe der Clavien-Dindo-Klassifikation Grad II) auf (n=32; 30,8%).

Die Auswertungen zeigten eine Korrelation der Schwere der aufgetretenen chirurgischen Komplikationen mit dem postoperativen Überleben. Patienten mit Komplikationen Grad IVa hatten die höchste Mortalität (ausgenommen Clavien Grad V). Auch die Dauer des Krankenhausaufenthalts korrelierte mit der Schwere der chirurgischen Komplikationen ( $r=0,613$ ;  $p<0,01$ ); durchschnittlich verbrachten die Patienten 47,23 Tage (SD±41,64 d) im Krankenhaus.

Keinen Einfluss auf das Überleben hatte dagegen das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation (bis einschließlich 60 Jahre vs. >60 Jahre). Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der 3-Jahres-Mortalität (22,2% vs. 37,5%;  $p=0,092$ ). Das Durchschnittsalter betrug 50,03 Jahre (SD±12,42).

Bei 6,7% der transplantierten Patienten musste eine Retransplantation erfolgen; der häufigste Grund hierfür war ein frühes Transplantatversagen. Zu Rejektionen kam es in 42,4% der Fälle, dabei wurden keine akuten Rejektionen schwerer als Grad II und keine chronischen Rejektionen verzeichnet.

## 5.2 Vergleich der Ergebnisse mit anderen Zentren sowie im Zeitverlauf

### 5.2.1 Ergebnisse im nationalen und internationalem Vergleich

Auswertungen anderer Zentren konnten zeigen, dass die Leber-Lebendspende ein mit der postmortalen Leberspende vergleichbares Verfahren mit ähnlichen 3- und 5-Jahres-Überlebensraten darstellt.<sup>53,54</sup> Im Vergleich zur postmortalen Leberspende kam es aber bei den Leber-Lebendtransplantationen zu signifikant höheren Raten an biliären Komplikationen, welche insgesamt auch die häufigsten chirurgischen Komplikationen darstellen.<sup>55</sup> Diese zeigten sich stark zentrumsabhängig: mit steigender chirurgischer Expertise konnte eine Reduktion dieser Komplikationen erreicht werden.<sup>55</sup> Im Falle einer aufgetretenen biliären Komplikation konnte bzgl. des Verlaufs kein Unterschied zu postmortalen Spenden mit biliärer Komplikation gezeigt werden.<sup>55</sup>

Für einen nationalen Vergleich wurde eine Arbeit von Settmacher et al. (2011)<sup>56</sup> herangezogen. Diese analysierte retrospektiv alle durchgeführten Leber-Lebendtransplantationen an zehn Transplantationszentren in Deutschland in einem Zeitraum von ca. drei Jahren in der Zeit nach der Implementierung des MELD-Scores (2006-2009). In dem untersuchten Zeitraum wurden 84 Patienten einer Lebendtransplantation unterzogen. Auch hier zeigte sich ein hoher Anteil an HCC-Patienten, der jedoch unter dem an der Charité lag (17,85% vs. 25,7%); der durchschnittliche MELD-Wert betrug 15 (SD±8) bei einem durchschnittlichen Alter der Patienten von 48,8 (SD±4.5) Jahren.<sup>56</sup> Damit waren die Patienten im nationalen Vergleich jünger jedoch mit einem ähnlich hohen MELD-Wert. Das jüngere Patientenkollektiv generiert sich vermutlich aus der Tatsache, dass in dieser Analyse gemäß der Einstufung von Eurotransplant bereits Patienten ab dem 16. Lebensjahr zu den Erwachsenen gezählt wurden.

Die bundesweiten Auswertungen von Settmacher et al. ergeben eine allgemeine postoperative Komplikationsrate von 54%.<sup>56</sup> Auch hier erfolgte die Einteilung der Schweregrade nach Clavien. Ein Vergleich der Daten gestaltet sich jedoch schwierig, da Komplikationen der Schweregrade I und IVb durch die in dieser Arbeit verwendeten Fragebögen nicht erfasst wurden. Hinzu kommt, dass in der Analyse jede Komplikation als eigenes Ereignis nach Clavien eingestuft wurde und nicht, wie in der vorliegenden Analyse, jeder Patient, entsprechend seiner schwerwiegendsten Komplikation, einen Clavien-Score zugeteilt bekommen hat. Betrachtet man die Anzahl der aufgetretenen Komplikationen, die in den Schweregrad V fallen, zeigt sich jedoch ein deutlicher Unterschied zwischen beiden Analysen zu Gunsten der Charité (Settmacher et al. 16,5%<sup>56</sup> vs. Charité 6,7%).

Bzgl. der Überlebensanalysen ergibt sich in der Untersuchung der Kollegen aus Jena eine 1-Jahres-Überlebensrate von 81%.<sup>56</sup> Damit zeigen sich vergleichbare 1-Jahres-Überlebensraten an der Charité (83,8%). Im deutschen Vergleich liegt die Charité mit einer Retransplantationsrate von 6,7% unter dem nationalen Durchschnitt von 8%.

Folgende Tabelle zeigt einen Vergleich verschiedener Transplantationszentren weltweit und deren Resultate.

**Tabelle 45: Vergleich der Resultate von LLT bei Erwachsenen an verschiedenen Transplantationszentren**

	<b>Kanada</b> 2013 <sup>54</sup>	<b>USA</b> 2005 <sup>57</sup>	<b>Seoul</b> (Südkorea) 2003 <sup>58</sup>	<b>Kyoto</b> (Japan) 2003 <sup>58</sup>	<b>Tokyo</b> (Japan) 2003 <sup>58</sup>	<b>Deutsch-</b> <b>land</b> 2011 <sup>56</sup>	<b>Charité</b> CVK 2016
	04/2000- 06/2001	04/1998- 08/2003	1990-2001	1990-2001	1990-2001	2006-2009	1999-2013
	n = 145	n = 385	n = 313	n = 251	n = 87	n = 84	n = 105
<b>Häufigste Indikation</b>	63,5% HCV- Zirrhose  (ohne Angabe ob mit oder ohne HCC)	46% HCV Zirrhose  (ohne HCC)	72,4% HBV- Zirrhose  (mit HCC)	8,4% Akutes Leberversagen	18,2% PBC	17,0% HCC in Zirrhose  (ohne Angaben zu Hepatitis- Subtyp)	18,1% HCC in Zirrhose  (davon 63,2% HCV)
<b>HCC insgesamt</b>	38,0%	16,0%	19,0%	5,0%	10,7%	17,0%	25,7%
<b>MELD<sup>1</sup></b>	14,4	15,6±6,9	k. A.			15±8	16,6±8,1
<b>biliäre Komplikationen</b>	34,0%	30% biliäre Leckage  8% biliäre Stenosen/ Strikturen	17,8%			n=41 Ereignisse  (ohne Angabe bei wie vielen Patienten)	33,3%
<b>Re-Tx<sup>2</sup></b>	3 (2,1%)	37 (9,6%)	21 (3,2%)			6 (8%)	7 (6,7%)
<b>1-Jahres-Überleben</b>	k. A.	89%	78,7% - 97,8%  (für die fünf größten Zentren in Asien, einschließlich Kinder)			81%	83,8%
<b>3-Jahres-Überleben</b>	87%	k. A.	k. A.			k. A.	74,3%

<sup>1</sup> zum Zeitpunkt der Transplantation

<sup>2</sup> innerhalb eines Jahres nach der Transplantation

k. A.: keine Angabe

Im internationalen Vergleich fällt die hohe Rate an Leber-Lebendspenden in Asien auf. Dort finden zu über 90% Lebendspenden statt.<sup>59</sup> Im asiatischen Raum weisen Japan, Hong Kong, Taiwan und Korea ein etabliertes Leber-Lebendspende-Programm auf.<sup>60</sup> Eine Untersuchung der fünf größten Transplantationszentren von Chen et al. im Zeitraum von 1990 bis 2001 zeigt eine starke Zunahme der LLT bei Erwachsenen seit der Etablierung der Verwendung des rechten Leberlappens 1996.<sup>58</sup> Insgesamt variieren die Behandlungsprotokolle und Art des Transplantats je Transplantationszentrum. Allein die drei größten Transplantationszentren führten in diesem Zeitraum 651 Leber-Lebendspenden an Erwachsenen durch.<sup>58</sup> Ein weiterer großer Unterschied ist die höhere Prävalenz von Hepatitis B im Vergleich zu Europa und Nordamerika.<sup>58,61</sup> Bis auf Japan stellen die Hepatitis-B-Zirrhosen die häufigste Indikation dar,<sup>58</sup> in Japan führen das akute Leberversagen und die primär biliäre Zirrhose.<sup>58</sup> In Nordamerika und Europa zählt die Zirrhose auf dem Boden einer Hepatitis C (mit oder ohne HCC) zu den häufigsten Transplantationsindikationen.<sup>54,57,62</sup>

Die oben aufgeführten internationalen Vergleichsarbeiten zeigen eine MELD-Spanne von 14,4 bis 16,6 Punkten. Die biliären Komplikationen stellen ausnahmslos die häufigste Komplikation dar. Mit Ausnahme der asiatischen Transplantationszentren, wo diese an den drei größten Zentren für LLT bei Erwachsenen und Kindern 17,8% betragen,<sup>58</sup> treten sie in Europa und Nordamerika ungefähr in einem Drittel der Fälle auf, und sind Haupteinflussfaktor auf die Morbidität und Mortalität.<sup>55</sup>

Eine von Nadalin et al. durchgeführte Analyse von 27 europäischen Ländern im Zeitraum von 1998 bis 2013 zeigte, dass aufgrund unterschiedlicher Allokationssysteme und teils fehlender valider Daten ein Vergleich erschwert ist.<sup>63</sup> Es mangelt an international übergreifenden und einheitlichen Registern für Leber-Lebendspenden. Bis zum Jahr 2013 sind in Europa über 4.000 Leber-Lebendspenden für Erwachsene erfolgt, wobei zu beobachten ist, dass die Anzahl in Nord-West-Europa höher ist.<sup>63</sup> Es ist zu diskutieren, ob dafür ursächlich finanzielle Gründe (u. a. verschiedene Krankenversicherungssysteme) und/oder unterschiedliche chirurgische Expertisen in Frage kommen.<sup>63</sup> In den Eurotransplant-Ländern nehmen Deutschland und Belgien eine führende Rolle ein. 2013 sind in Deutschland 64% und in Belgien 31% der LLT erfolgt.<sup>63</sup> Quantitativ nimmt die Türkei mit über 1.500 LDLT in den letzten 15 Jahren eine Vorreiterposition ein.<sup>63</sup> Leider fehlen hier aber valide Daten über Mortalität und Komplikationen.

Laut Untersuchungen des Europäischen Lebertransplantationsregisters (ELTR) zeigt sich im europäischen Vergleich bei der Leber-Lebendspende im Zeitraum von 1999 bis 2009 eine 1-Jahres-Überlebensrate von 80%<sup>62</sup> (Charité 83,8%). In den USA konnten 1-Jahres-

Überlebensraten von 89%<sup>57</sup> erreicht werden; in den drei größten asiatischen Transplantationszentren in Japan und Südkorea reichen diese für Leber-Lebendtransplantationen bei Erwachsenen und Kindern von 78,7% bis 97,8%.<sup>58</sup>

### **5.2.2 Ergebnisse im Zeitverlauf (prä-MELD-Ära vs. MELD-Ära)**

Laut einer Analyse von Quante et al. kam es 2006 nach Einführung des Allokationssystems unter Berücksichtigung des MELD-Scores durch die niedrigen Spenderzahlen in Deutschland zu einer signifikanten Erhöhung der durchschnittlichen MELD-Werte.<sup>36</sup> Dies konnte in der vorliegenden Analyse der Leber-Lebendspendeempfänger nicht bestätigt werden ( $p=0,228$ ), was darauf zurückzuführen ist, dass mit der Einführung des MELD Systems, ein hoher MELD-Score Voraussetzung für die Zuteilung eines postmortalen Organs ist, und dieses Kriterium bei der Lebendspende entfällt. Hinzu kommt, dass bei Lebendspenden häufiger als bei postmortalen Spenden HCC-Patienten und vor allem auch Patienten mit Gallengangskarzinomen transplantiert wurden (sowohl innerhalb als auch außerhalb der Mailand-Kriterien). Diese Patienten weisen naturgemäß keinen hohen lab-MELD auf.

Laut den Erkenntnissen von Settmacher et al. aus dem Jahr 2011 kam es seit Beginn der MELD-Ära zu keiner Reduzierung der Wartelistenmortalität.<sup>56</sup> Zu konträren Ergebnissen kommen Quante et al. 2012, wonach die bewusste Priorisierung der kränkeren Patienten und die Anwendung der erweiterten Spenderkriterien zu einer klaren Reduzierung der Wartelistenmortalität geführt hat.<sup>36</sup>

Als spezifisches Problem Deutschlands kommt es seit 2006 zu erhöhten Mortalitätsraten posttransplant, da aktuell aufgrund des ausgeprägten Organmangels durchschnittlich erst bei einem match-MELD von 35 mit konsekutiv schlechterem Risikoprofil der Empfänger transplantiert wird (postmortale Spenden; Vergleich 2006: Transplantation bei einem durchschnittlichen MELD von 25).<sup>64</sup> Folglich kommt es neben der abnehmenden Organqualität aufgrund der erweiterten Spenderkriterien gleichzeitig zu einer zunehmend schlechteren Ausgangssituation der Organempfänger mit konsekutiv schlechteren postoperativen Outcomes. Dies führte zu einem Anstieg der 1-Jahres-Mortalität von 13,2% (vor der MELD-Ära) auf 17,3% (nach Einführung des MELD) bei zentrumsinternen Untersuchungen an der Charité im Zeitraum von 1988 bis 2011 (bezogen auf postmortale Lebertransplantationen in diesem Zeitraum).<sup>39</sup>

Die Auswertung der Ergebnisse der Leber-Lebendspenden an der Charité zeigt keinen signifikanten Unterschied im postoperativen Überleben vor und nach Einführung des MELD-Systems (3-Jahres-Mortalität: 25,6% vs. 26,7%  $p=0,989$ ). Es ergibt sich eine schwache

Korrelation zwischen der Schwere der chirurgischen Komplikationen und der Implementierung des MELD-Allokationssystems ( $r=0,229$ ;  $p=0,02$ ). Dabei ist diese Aussage aufgrund der geringen Anzahl der untersuchten Patienten nach der MELD-Einführung im Vergleich zu den vorherigen Jahren ( $n=15$  vs.  $n=90$ ) sicherlich nicht eindeutig zu belegen. Weitere Untersuchungen in den nächsten Jahren mit ähnlich hohen Fallzahlen in beiden Gruppen sind zu empfehlen.

Kritikpunkte am MELD-System sind nunmehr eine Nichtberücksichtigung des Faktors Wartezeit im Vergleich zu anderen Vergabesystemen wie z. B. bei der Vergabe von Spendernieren. Hinzu kommen die noch fehlenden Standardisierungsverfahren vor und während der laborchemischen Analysen, welche zu Unterschieden bei der Erhebung des Scores von bis zu sechs Punkten führen können.<sup>33</sup>

Es besteht weiterhin die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Auswertung und Verbesserung des aktuellen Allokationssystems, bei dem beispielsweise ein modifizierter Risikoindex Gewichtung finden könnte.

### **5.3 HCC als Transplantationsindikation**

Seit Einführung der Mailand-Kriterien ist eine Verbesserung des Überlebens von Patienten mit HCC zu beobachten.<sup>65</sup> Jedoch unterliegen diese häufig auch Fehleinschätzungen; in bis zu 20% der Fälle kommt es eher zu einer radiologischen Unterschätzung des Krankheitsstadiums (understaging).<sup>66</sup> In dem untersuchten Zeitraum stimmten an der Charité bei nur 55,6% die präoperative radiologische Einteilung nach den Mailand-Kriterien mit den intra-/postoperativ erhobenen überein. Sieben Patienten (25,9%) wurden präoperativ als eigentlich innerhalb der Mailand-Kriterien liegend eingeteilt, lagen postoperativ jedoch außerhalb.

Neben den Mailand-Kriterien wurden für das HCC zusätzlich die sogenannten UCSF-Kriterien<sup>o</sup> entwickelt. Diese stellen eine Expansion des präoperativen radiologischen Stagings dar und beinhalten einen singulären Tumor mit einer Größe von  $\leq 6,5$  cm,  $\leq 3$  Herde von denen keiner  $>4,5$  cm bzw. deren Gesamtdurchmesser  $\leq 8$  cm beträgt.<sup>67</sup> Diese erlauben im Vergleich zu den Mailand-Kriterien eine bessere Vorhersage bzgl. des postoperativen Outcomes.<sup>68</sup> Untersuchungen zeigen, dass Patienten die außerhalb der Mailand-, jedoch innerhalb der UCSF-Kriterien liegen, ein vergleichbares Outcome mit den Patienten aufweisen, die innerhalb der Mailand-Kriterien liegen.<sup>66</sup> Die außerdem vorhandene TNM-Klassifikation ist zur präoperativen

---

<sup>o</sup> University of California San Francisco, 2001

Einteilung weniger geeignet, da dies u. a. das Vorhandensein bzw. Nicht-Vorhandensein einer Mikroinvasion und den Differenzierungsgrad beinhaltet, welche erst postoperativ durch pathologische Untersuchungen eruiert werden können.<sup>66</sup> Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Tumorgroße für Rezidiv und Überleben relevanter ist als die Anzahl der Tumorherde.<sup>69</sup> Als Ergänzung wurde durch Duvoux et al. die Bestimmung von AFP<sup>p</sup> als unabhängigen Prognosefaktor vorgeschlagen.<sup>70</sup> Dies soll anhand der Festlegung von bestimmten Cut-Off-Werten eine bessere Vorhersagbarkeit für ein HCC-Rezidiv und das Überleben nach der Transplantation gewährleisten.<sup>70</sup> Anhand dieses Merkmals ist eine Einteilung der Patienten mit HCC als High- oder Low-Risk-Patienten möglich, unabhängig von den Mailand-Kriterien. Beispielsweise würde ein Patient, der sich außerhalb der Mailand-Kriterien befindet, jedoch als Niedrigrisikopatient nach AFP-Bestimmung gilt, von einer Lebertransplantation profitieren. Dieses erweiterte Auswahlkriterium ist aktuell noch nicht Teil der Standardrisiko-Stratifizierung; es gelten in vielen Transplantationszentren weiterhin die Mailand-Kriterien als Richtwert.<sup>66</sup>

Das 5-Jahres-Überleben bei Patienten mit HCC innerhalb der Mailand-Kriterien nach der Transplantation beträgt über 70%.<sup>30,66</sup> Befinden sich Patienten innerhalb dieser Kriterien, ist das Outcome von Lebend- und postmortaler Spende vergleichbar.<sup>71</sup> Darüber, ob eine Empfehlung zur Lebendspende bei Patienten außerhalb der Mailand-Kriterien ausgesprochen werden soll, gibt es keinen einheitlichen Konsens.<sup>71</sup> Insgesamt fehlt es an randomisierten klinischen Studien mit ausreichender Fallzahl und vergleichbaren validen Daten. An der Charité wurde insgesamt bei acht Patienten, die sich außerhalb der Mailand-Kriterien befanden, eine Leber-Lebendtransplantation durchgeführt.

Das Langzeitüberleben und das Auftreten eines Rezidivs hängen v. a. von der Tumorcharakteristik und nicht von der Art der Leberspende (lebend versus postmortal) ab.<sup>66,69</sup> Ob es für Lebend- und postmortale Spende unterschiedliche Kriterien geben sollte, lässt sich zur Zeit weder bestätigen noch widerlegen.<sup>69</sup> Die Indikationsstellung und Empfehlung zur Leber-Lebendspende als Therapieoption bei HCC stellt immer einen individuellen Entscheidungsprozess dar.<sup>69</sup>

#### **5.4 Fazit und Aussicht**

Die Leber-Lebendtransplantation stellt sich aktuell als ein weltweit etabliertes Verfahren für chronische, irreversible Hepatopathien sowohl für Kinder als auch Erwachsene dar. Als Benefit

---

<sup>p</sup> Alpha-Fetoprotein



im Vergleich zur postmortalen Spende sind die bessere Planbarkeit und der damit verbundene günstigere klinische Zustand des Patienten zu nennen. Bei einer durchschnittlich längeren Operationsdauer für den Empfänger und damit ggf. assoziierten chirurgischen und/oder anästhesiologischen Komplikationsraten besteht jedoch gleichzeitig eine kürzere kalte Ischämiezeit und eine bessere Qualität des Spenderorgans.<sup>72</sup> Vergleichbare 90-Tages-Mortalitätsraten (LT mit postmortalen Organen 90%<sup>36</sup> vs. LLT 90,5%<sup>9</sup>), natürlich jeweils auch abhängig von der Transplantationsindikation, zeichnen die LLT als gleichwertiges Verfahren aus.

Nichtsdestotrotz besteht ein Risiko für den gesunden Spender. In der verbesserten perioperativen Morbidität (zentrumsabhängige Komplikationsraten zwischen ca. 10% und 60%)<sup>73,74</sup> und Mortalität zeigt sich die steigende Erfahrung von spezialisierten Transplantationszentren in den letzten Jahren.<sup>72</sup> Generell ist bei der Spende eines rechten gegenüber linken Leberlappens von einer höheren Mortalität auszugehen (Mortalität Hepatektomie rechts 0,2-0,5% vs. Hepatektomie links 0,1%).<sup>64,73,75</sup> Sowohl LLT als auch LT mit postmortalen Organen sollten daher auch in Zukunft nur erfahrenen Transplantationszentren vorbehalten sein.

Bei einer weiterhin vor allem auch in Deutschland bestehenden Diskrepanz zwischen Organnachfrage und -angebot bedarf es zukünftig einer Erweiterung des Spenderpools.<sup>64</sup>

Diskutiert werden sollte hierbei die Einführung einer sogenannten Widerspruchslösung wie sie aktuell zum Beispiel in Österreich besteht.<sup>64</sup> Auch die Verwendung „marginaler“ Spenderorgane von Patienten mit hohem Spenderalter, einer Leberverfettung (Steatosis hepatis) oder längeren Intensivaufenthalten<sup>64</sup> könnte die Anzahl der zur Verfügung stehenden Organe erhöhen.

Der außerhalb Deutschlands in anderen UNOS-Gebieten angewandte Donor Risk Index<sup>r</sup> hat ebenfalls zu einer Reduktion der Wartelistenmortalität geführt.<sup>64</sup> Auch Ergebnisse aus Europa konnten diesen Effekt bei Anwendung eines modifizierten Risikoindex als Maß für die Spenderorganqualität bestätigen.<sup>76</sup>

Eine Ausweitung der Leber-Lebendspende stellt eine weitere Möglichkeit dar, den Mangel an postmortalen Spenderorganen zu reduzieren. Aus diesem Grunde sollte v. a. Patienten mit einem niedrigerem MELD-Wert und dementsprechend längerer Wartezeit bzw. Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom (sowohl innerhalb und aber auch, wenn onkologisch sinnvoll, außerhalb der Mailand-Kriterien befindlich)<sup>64</sup> die LLT als mögliche Therapieoption offeriert werden.

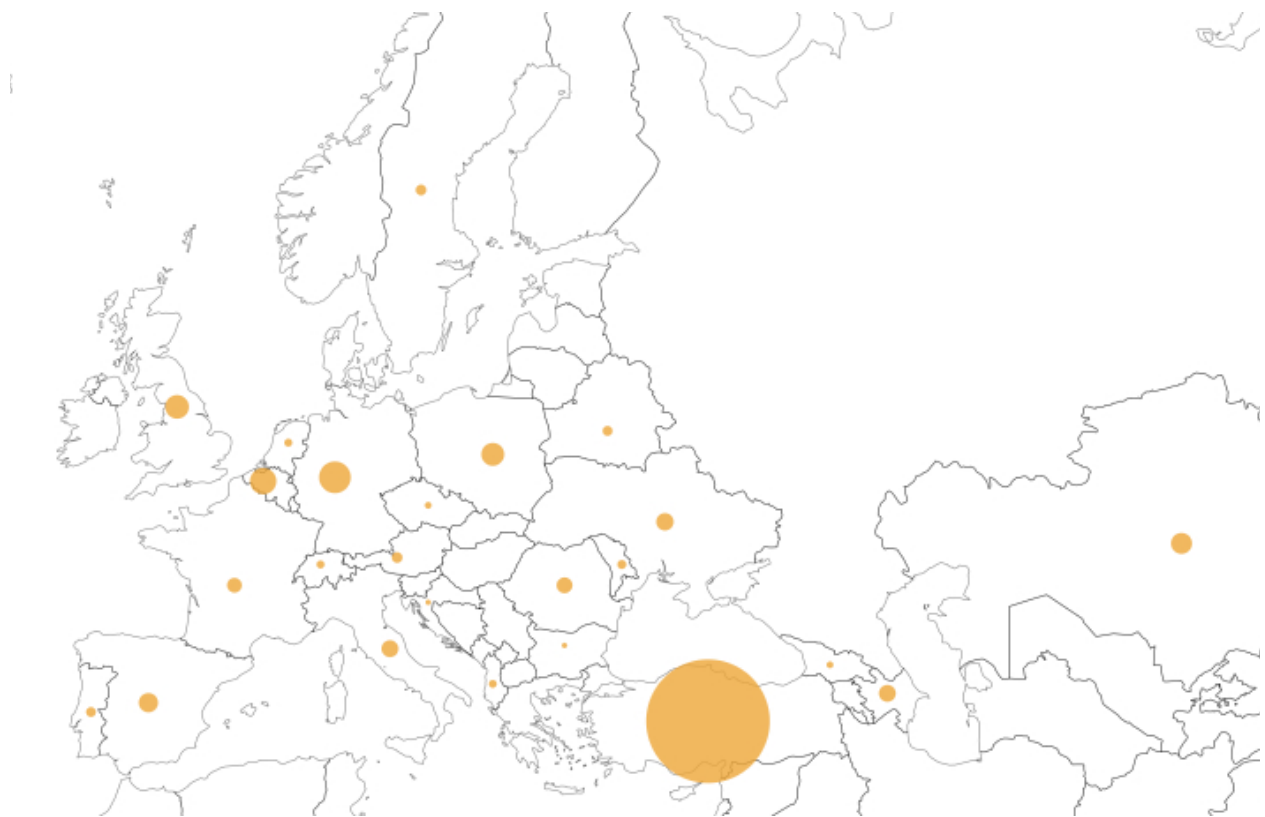
---

<sup>9</sup> Universitätsklinikum Charité 1999-2013

<sup>r</sup> errechnet aus Spenderalter, Größe, Rasse, Teillebertransplantation, Herzstillstand, Hirntodursache

## 5.5 Limitierungen der ausgewerteten Daten

Die 105 ausgewerteten Patienten stellen einen mittleren Stichprobenumfang dar. Dabei handelt es sich im nationalen Vergleich um eine relativ hohe Fallzahl an Leber-Lebendtransplantationen bei Erwachsenen, im internationalen Vergleich fällt ein direkter Vergleich mit anderen Transplantationenzentren mit sehr hohen Fallzahlen vor allem aus dem asiatischen Bereich wie zum Beispiel Indien mit 1.200, der Türkei mit 892 oder Korea mit 858 durchgeführten Leber-Lebendtransplantationen im Jahr 2014<sup>77</sup> schwer. Zudem fehlen valide Vergleichsdaten aus Indien und der Türkei. Häufig erfolgte in den Analysen außerdem keine strikte Trennung zwischen LLT bei Erwachsenen und Kindern.



**Abbildung 22: LLT (Erwachsene und Kinder) in Europa 2014 (Türkei: 892, Russische Föderation 126, Deutschland 58; weltweit 5.154)<sup>77</sup>**

Subgruppenanalysen führen teilweise zu kleineren Fallzahlen und weniger repräsentativen Daten, die nicht in jedem Fall vorbehaltlos auf größere Patientengruppen verallgemeinert werden können.

Die untersuchten Patienten stellen eine repräsentative Stichprobe dar, da alle Patienten mit einer Leber-Lebendtransplantation analysiert wurden. Patienten, die zuvor für eine

Lebendtransplantation evaluiert wurden, anschließend jedoch nicht den entsprechenden Kriterien entsprachen, fanden in den Analysen keine Berücksichtigung.

Aufgrund des teilweise retrospektiven Charakters der Arbeit ist ein Fehlen von Unterlagen bzw. ungenauen Daten naturgemäß nicht auszuschließen. Während des untersuchten Zeitraums kam es unter anderem durch die Einführung eines neuen Dokumentationssystems mit elektronischer Erfassung im jüngeren Zeitraum zu valideren Daten. Daten, die zum Zeitpunkt der Transplantation nicht erhoben bzw. nicht dokumentiert wurden, konnten nachträglich nicht rekonstruiert werden. Als weitere Limitation ist anzusehen, dass erhobene Befunde einer sprachlichen Varianz und ggf. Ungenauigkeiten in den medizinischen Dokumentationen unterliegen.

Bei der Geschlechterverteilung zeigte sich bei den Empfängern ein Überwiegen männlicher Patienten. Dies ist teilweise auf die Inzidenzen der jeweiligen Erkrankungen zurückzuführen.

Damit alle transplantierten Patienten in die Analyse der Überlebenszeiten einbezogen werden konnten, wurden lediglich die 3-Jahres-Überlebenszeiten berechnet. In der Literatur findet man häufig Angaben der 5-Jahres-Überlebensraten; ein Vergleich mit diesen Daten ist aus den genannten Gründen nicht möglich.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Starzl TE, Marichioro TL, Von Kaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surgery, gynecology & obstetrics* 1963;117:659–76.
2. Starzl TE, Fung JJ. Themes of liver transplantation. *Hepatology* 2010;51:1869-84.
3. Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli BJ, Malatack JJ, Schade RR, Shaw Jr. BW, Hakala TR, Rosenthal JT, Porter KA. Evolution of Livertransplantation. *Hepatology (Baltimore, Md)* 1982;2(5):614-36.
4. Eurotransplant History. Eurotransplant. (Accessed 30.08.2016, 2016, at <http://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=history>.)
5. Dienstag JL, Cosimi AB. Liver transplantation - a vision realized. *N Engl J Med* 2012;367:1483-5.
6. Gutgemann A, Lie TS, Kaufer C, Ebetaer G, Schriefers KH, Paquet KJ, Siedek M. Current problems of liver transplantation. Recent experiences in six liver transplantations. *Dtsch Med Wochenschr* 1975;100:2047-52.
7. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. *JAMA* 1968;205:337-40.
8. Günter U, Höglinger SK. *Hirntod und Organtransplantation*: Verlag Walter de Gruyter; 1998.
9. Starzl TE, Fung J, Venkataraman R, Todo S, Demetris AJ, Jain A. Fk 506 for Liver, Kidney, and Pancreas Transplantation. *The Lancet* 1989;334:1000-4.
10. Broelsch CE, Whittington PF, Emond JC, Heffron TG, Thistlethwaite JR, Stevens L, Piper J, Whittington SH, Lichtor JL. Liver Transplantation in Children From Living Related Donors. *Ann Surg* 1991;214 No.4.
11. Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, Hauss J, Bunzendahl H. Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation) - a new method in the further development of segmental liver transplantation. *Langenbecks Arch Chir* 1988;373(2):127-30.
12. Broelsch CE, Emond JC, Thistlethwaite JR, Whittington PF, Zucker AR, Baker AL, Aran PF, Rouch DA, Lichtor JL. Liver transplantation, including the concept of reduced-size liver transplants in children. *Ann Surg* 1988;208:410-20.
13. Broelsch CE, Neuhaus P, Burdelski M, Bernsau U, Pichlmayr R. Orthotope Transplantation von Lebersegmenten bei Kleinkindern mit Gallengangsatresien. *Chirurgisches Forum '84 für experimentelle und klinische Forschung*: Springer Berlin Heidelberg; 1984:105-9.
14. Raia S, Nery JR, Mies S. Liver Transplantation from Live Donors. *The Lancet* 1989;334:497.
15. Strong RW, Lynch SV, Ong TH, Matsunami H, Koido Y, Balderson GA. Successful liver transplantation from a living donor to her son. *N Engl J Med* 1990;322:1505-7.
16. Malago M, Testa G, Frilling A, Nadalin S, Valentin-Gamazo C, Paul A, Lang H, Treichel U, Cicinnati V, Gerken G, Broelsch CE. Right living donor liver transplantation: an option for adult patients: single institution experience with 74 patients. *Ann Surg* 2003;238:853-62; discussion 62-3.
17. Walter J, Burdelski M, Broring DC. Chances and risks in living donor liver transplantation. *Dtsch Arztebl Int* 2008;105:101-7.
18. Organtransplantation DS. Grafiken zum Tätigkeitsbereich 2015 Lebertransplantation 2016 2016.
19. Organtransplantation DS. Tätigkeitsbericht 2014 Leistungsbereich Leber 2015.
20. Organtransplantation DS. Tätigkeitsbericht 2014 des Transplantationszentrum Charité 2015.

21. Eurotransplant. Annual Report Eurotransplant 20152016 2016.
22. Zahlen zur Organspende und -transplantation. DSO. (Accessed 18.08.2016, 2016, at <http://www.dso.de/servicecenter/krankenhaeuser/zahlen-zur-organspende-und-transplantation.html>.)
23. Statistiken zur Organ- & Gewebespende. BZgA Organspende, 2016. (Accessed 19.08.2016, at <https://www.organspende-info.de/infothek/statistiken>.)
24. Organspende DS. Organspende und Transplantation in Deutschland - Jahresbericht 20142015.
25. BZgA: Organ- und Gewebespende. BZgA, 2016. (Accessed 19.08.2016, 2016, at [http://www.bzga.de/bot\\_organspende.html](http://www.bzga.de/bot_organspende.html).)
26. Deutscher Bundestag P-P. Ausschuss billigt Transplantationsregister. Deutscher Bundestag, PuK 2 - Parlamentsnachrichten 2016;415.
27. Richter-Kuhlmann E. Gesetz kommt noch dieses Jahr. Deutsches Ärzteblatt 2016;Jg. 112, Heft 18.
28. Lebertransplantation Indikation. 2016. (Accessed 15.08.2016, 2016, at [https://chirurgie.charite.de/klinik/spektrum\\_und\\_schwerpunkte/transplantation/lebertransplantation/indikation/](https://chirurgie.charite.de/klinik/spektrum_und_schwerpunkte/transplantation/lebertransplantation/indikation/).)
29. München LK. Klinikleitfaden Lebertransplantationen Klinik München LMU Klinik München
30. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med 1996;334:693-9.
31. Graziadei I. State of the art- Lebertransplantationen. Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen 2004:47-52.
32. Lebertransplantation Evaluierung. Charité, 2016. (Accessed 16.08.2016, 2016, at [https://chirurgie.charite.de/klinik/spektrum\\_und\\_schwerpunkte/transplantation/lebertransplantation/evaluierung/](https://chirurgie.charite.de/klinik/spektrum_und_schwerpunkte/transplantation/lebertransplantation/evaluierung/).)
33. Kaiser T, Zeuzem S, Thiery J. Lebertransplantationen: Laborwerte – das Zünglein an der Waage. <http://www.aerzteblatt.de/archiv/134052>; <http://www.aerzteblatt.de>; 2013.
34. Eurotransplant Region. (Accessed 09.08.2016, 2016, at [https://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=et\\_region](https://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=et_region).)
35. Meier V, Lorf T, Ramadori G. Ein Jahr MELD-Score – Auswirkungen auf die Lebertrans-plantation. Hepatitis&more 2/2007 2007.
36. Quante M, Benckert C, Thelen A, Jonas S. Experience Since MELD Implementation: How Does the New System Deliver? Int J Hepatol 2012;2012:264015.
37. Bundesärztekammer. Richtlinien für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation. [http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/RiliOrgaWIOvLeberTx2015121011.pdf](http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/RiliOrgaWIOvLeberTx2015121011.pdf); Bundesärztekammer; 2015.
38. Bader MU. Organmangel und Organverteilung: Mohr Siebeck; 2010.
39. Seehofer D, Schoning W, Neuhaus P. Deceased donor liver transplantation. Chirurg 2013;84:391-7.
40. Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben (Transplantationsgesetz - TPG). In: Verbraucherschutz BdJuf, ed.: Bundesministeriums der Justiz und für Verbraucherschutz in Zusammenarbeit mit der juris GmbH; 2016.
41. Verwandtschaft §§1589 ff BGB. (Accessed 24.11.2016, 2016, at <http://www.juralib.de/schema/7251/verwandtschaft-1589-ff-bgb>.)
42. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of Surgical Complications. Annals of Surgery 2004;240:205-13.

43. Marx G, Muhl E, Zacharowski K, Zeuzem S. Lebertransplantation. Die Intensivmedizin. Springer-Verlag: Springer-Verlag; 2015:1235.
44. Stift J, Dienes HP. Leberbiopsie nach Transplantation. J Gastroenterol Hepatol Erkr 2014;12:18–25.
45. Demetris AJ, Batts KP, Dhillon AP, Ferrell L, Fung J, Geller SA, Hart J, Hayry P, Hofmann WJ, Hubscher S, Kemnitz J, Koukoulis G, Lee RG, Lewin KJ, Ludwig J, Markin RS, Petrovic LM, Phillips MJ, Portmann B, Rakela J, Randhawa P, Reinholt FP, Reyne's M, Robert M, Schlitt H, Solez K, Snover D, Taskinen E, Thung SN, Tillery GW, Wiesner RH, Wight DGD, Williams JW, Yamabe H. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. Hepatology 1997;25:658-63.
46. Zimmermann T, Beckebaum S, Berg C, Berg T, Braun F, Eurich D, Herzer K, Neumann U, Rupp C, Sterneck M, Strassburg C, Welker MW, Zachoval R, Gotthardt DN, Weigand K, Schmidt H, Wedemeyer H, Galle PR, Zeuzem S, Sarrazin C. Expert recommendations: Hepatitis C and transplantation. 2016.
47. Shen S, Jiang L, Xiao GQ, Yan LN, Yang JY, Wen TF, Li B, Wang WT, Xu MQ, Wei YG. Prophylaxis against hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: a registry study. World J Gastroenterol 2015;21:584-92.
48. Onoe T, Tahara H, Tanaka Y, Ohdan H. Prophylactic managements of hepatitis B viral infection in liver transplantation. World J Gastroenterol 2016;22:165-75.
49. Living donor liver transplantation in Taiwan—challenges beyond surgery. 2016.
50. Krukemeyer MG, Lison AE. Transplantationsmedizin: Ein Leitfaden für den Praktiker: De Gruyter; 2006.
51. Ott UGW. Posttransplantationsdiabetes - Achillesferse der Transplantationsmedizin? . NEPHRO - News 2006:1-5.
52. Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V. Praxis der Viszeralchirurgie: Onkologische Chirurgie: Springer-Verlag; 2006.
53. Olthoff KM, Smith AR, Abecassis M, Baker T, Emond JC, Berg CL, Beil CA, Burton JR Jr, Fisher RA, Freise CE, Gillespie BW, Grant DR, Humar A, Kam I, Merion RM, Pomfret EA, Samstein B, Shaked A. Defining long-term outcomes with living donor liver transplantation in North America. Ann Surg 2015;262:465-75; discussion 73-5.
54. Reichman TW, Katchman H, Tanaka T, Greig PD, McGilvray ID, Cattral MS, Renner EL, Selzner M, Ghanekar A, Levy G, Grant DR. Living donor versus deceased donor liver transplantation: a surgeon-matched comparison of recipient morbidity and outcomes. Transpl Int 2013;26:780-7.
55. Zimmerman MA, Baker T, Goodrich NP, Freise C, Hong JC, Kumer S, Abt P, Cotterell AH, Samstein B, Everhart JE, Merion RM. Development, management, and resolution of biliary complications after living and deceased donor liver transplantation: a report from the adult-to-adult living donor liver transplantation cohort study consortium. Liver Transpl 2013;19:259-67.
56. Settmacher U, Gotz M, Rahmel A, Barthel E, Schlitt H, Puhl G, Broering D, Lehner F, Fischer L, Paul A, Schmidt J, Nadalin S, Obed A, Heise M. Living donor liver transplantation in adults in the MELD era in Germany--a multi-center retrospective analysis. Transpl Int 2011;24:904-11.
57. Olthoff KM, Merion RM, Ghobrial RM, Abecassis MM, Fair JH, Fisher RA, Freise CE, Kam I, Pruett TL, Everhart JE, Hulbert-Shearon TE, Gillespie BW, Emond JC. Outcomes of 385 Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplant Recipients. Transactions of the Meeting of the American Surgical Association 2005;123:21-31.
58. Chen CL, Fan ST, Lee SG, Makuuchi M, Tanaka K. Living-donor liver transplantation: 12 years of experience in Asia. Transplantation 2003;75:S6-11.
59. Shukla A, Vadeyar H, Rela M, Shah S. Liver Transplantation: East versus West. J Clin Exp Hepatol 2013;3:243-53.

60. Lee SG. Asian contribution to living donor liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:572-4.
61. Moon DB, Lee SG, Hwang S, Kim KH, Ahn CS, Ha TY, Song GW, Jung DH, Park GC, Namkoong JM, Park HW, Park YH, Park CS. More than 300 consecutive living donor liver transplants a year at a single center. *Transplant Proc* 2013;45:1942-7.
62. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, Castaing D, Neuhaus P, Jamieson N, Salizzoni M, Pollard S, Lerut J, Paul A, Garcia-Valdecasas JC, Rodriguez FS, Burroughs A. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol* 2012;57:675-88.
63. Nadalin S, Capobianco I, Panaro F, Di Francesco F, Troisi R, Sainz-Barriga M, Muiesan P, Konigsrainer A, Testa G. Living donor liver transplantation in Europe. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2016;5:159-75.
64. Kornberg A, Matevossian E, Bogdanski R, Umgelter A, Witt U, Blobner M, Schmid R, Friess H. Die Lebertransplantation in Zeiten der MELD-Ära - Auswirkungen auf Deutschland. *Der Klinikarzt* 2012;41:304-8.
65. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, Mariani L. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl* 2011;17 Suppl 2:S44-57.
66. Prasad KR, Young RS, Burra P, Zheng SS, Mazzaferro V, Moon DB, Freeman RB. Summary of candidate selection and expanded criteria for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a review and consensus statement. *Liver Transpl* 2011;17 Suppl 2:S81-9.
67. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33:1394-403.
68. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Bacchetti P, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparison of the proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria. *Liver Transpl* 2002;8:765-74.
69. Grant D, Fisher RA, Abecassis M, McCaughan G, Wright L, Fan ST. Should the liver transplant criteria for hepatocellular carcinoma be different for deceased donation and living donation? *Liver Transpl* 2011;17 Suppl 2:S133-8.
70. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, Francoz C, Compagnon P, Vanlemmens C, Dumortier J, Dharancy S, Gugenheim J, Bernard PH, Adam R, Radenne S, Muscari F, Conti F, Hardwigsen J, Pageaux GP, Chazouilleres O, Salame E, Hilleret MN, Lebray P, Abergel A, Debette-Gratien M, Kluger MD, Mallat A, Azoulay D, Cherqui D. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012;143:986-94 e3; quiz e14-5.
71. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012;13:e11-22.
72. Wan P, Yu X, Xia Q. Operative outcomes of adult living donor liver transplantation and deceased donor liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl* 2014;20:425-36.
73. Iida T, Ogura Y, Oike F, Hatano E, Kaido T, Egawa H, Takada Y, Uemoto S. Surgery-related morbidity in living donors for liver transplantation. *Transplantation* 2010;89:1276-82.
74. Broering DC, Wilms C, Bok P, Fischer L, Mueller L, Hillert C, Lenk C, Kim JS, Sterneck M, Schulz KH, Krupski G, Nierhaus A, Ameis D, Burdelski M, Rogiers X. Evolution of Donor Morbidity in Living Related Liver Transplantation. *Annals of Surgery* 2004;240:1013-26.

75. Pomfret EA, Lodge JP, Villamil FG, Siegler M. Should we use living donor grafts for patients with hepatocellular carcinoma? Ethical considerations. *Liver Transpl* 2011;17 Suppl 2:S128-32.
76. Collett D, Friend PJ, Watson CJ. Factors associated with Short and Long Term Liver Graft Survival in the United Kingdom: Development of a UK Donor Liver Index. *Transplantation* 2016.
77. GODT Data. GODT, 2016. (Accessed 13.12.2016, 2016, at <http://www.transplant-observatory.org/data-charts-and-tables/>.)



## 7. Anhänge

**Tabelle 3: matchMELD-Standardkriterien („Standard Exceptions“):** Bundesärztekammer. Richtlinien für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation

Erkrankung	Kriterien	Initialer matchMELD – entsprechend 3-Monats-Mortalität von:	Höherstufung des matchMELD in 3-Monats-Schritten – entsprechend einer Zunahme der 3-Monats-Mortalität von:
Hepatozelluläres Karzinom (HCC)	<p><i>matchMELD-Kriterien:</i></p> <p>Patient hat einen Tumor zwischen 2 und 5 cm bzw. bis zu 3 Tumoren kleiner als 3 cm Größe, ist frei von extrahepatischen Metastasen und makrovaskulär invasivem Wachstum (entsprechend den „Mailand-Kriterien“).</p> <p>Diagnose des HCC:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Durch Biopsie oder</li> <li>2. AFP &gt; 400 ng/ml und ein positiver Befund mit Hypervaskularisation mit Hilfe eines bildgebenden Verfahrens (Spiral-CT, MRT, Angiographie) oder</li> <li>3. zwei positive Befunde mit Hypervaskularisation mit Hilfe zweier verschiedener bildgebender Verfahren (Spiral-CT, MRT, Angiographie). Zwei verschiedene Techniken müssen verwendet worden sein.</li> </ol> <p>Zusätzlich:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patienten müssen (auch) zum Zeitpunkt der Höherstufung in 3-Monats-Schritten die Mailand-Kriterien erfüllen.</li> <li>2. Patienten, die im Verlauf nachweisbar die o. g. matchMELD-Kriterien aufwiesen, jedoch zum Zeitpunkt der Anfrage durch Behandlung nur noch eine Läsion &lt; 2 cm oder keine Läsion mehr aufweisen, erfüllen ebenfalls die matchMELD-Kriterien für das hepatozelluläre Karzinom (HCC).</li> <li>Besteht bei einem Patienten ein HCC mit Läsionen, die nicht durchgehend (sondern z. B. erst durch Downstaging) die Mailand-Kriterien erfüllen, sind auch die Standardkriterien nicht erfüllt.</li> </ol>	15 %	+10 %
Nichtmetastasierendes Hepatoblastom	<p><i>matchMELD-Kriterien:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patient ist &lt; 16 J. alt;</li> <li>2. durch Leberbiopsie bewiesenes, nicht-metastasierendes Hepatoblastom;</li> <li>3. Patient ist ein geeigneter Lebertransplantationskandidat.</li> </ol>	MELD 30	falls nach 30 Tagen kein Organ vermittelt werden konnte, Zuerkennung des HU-Status
Adulte polyzystische Degeneration der Leber (APDL)	<p><i>matchMELD-Kriterien (mindestens 1):</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aszites oder Varizenblutungen</li> <li>2. Budd-Chiari-like-Syndrom mit hepatovenöser Ausflussbehinderung durch Zysten (CT/MRT, Venographie);</li> <li>3. eingeschränkte Möglichkeit zur Zystenfenestrierung wg. Aszites;</li> <li>4. hochgradige Malnutrition (verminderter Armumfang beim nichtdominanten Arm: Männer: &lt; 23,8 cm, Frauen: &lt; 23,1 cm);</li> </ol>	10 %	+ 10 %

	5. Dialyseabhängigkeit in Kombination mit einem Kriterium 1 – 4 (ggf. kombinierte Leber-Nieren-Transplantation); 6. Kreatinin-Clearance 20 – 30 ml/min in Kombination mit einem Kriterium 1 – 5 (ggf. kombinierte Leber-Nieren-Transplantation).		
Primäre Hyperoxalurie Typ 1 (PH1)	AGT-Defizit-Nachweis in Leberbiopsie in allen Fällen		
	Anmeldung zur präemptiven Lebertransplantation ohne signifikanten Nierenschaden	10 %	+ 10 %
	Anmeldung zur kombinierten Leber-Nieren-Transplantation ohne terminale Niereninsuffizienz	10 %	+ 10 %
	Patienten $\geq$ 1 Jahr und Anmeldung zur kombinierten Leber-Nieren-Transplantation mit terminaler Niereninsuffizienz und Nierenersatztherapie	15 %	+ 10 %
Persistierende Dysfunktion (auch „small for size“ Leber) mit Indikation zur Retransplantation	Feststellung der Retransplantationsindikation durch das Zentrum. Die Indikation kann bis zu 3 Monate nach Transplantation gestellt werden. Zudem müssen mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt sein: 1. Bilirubin $\geq$ 10 mg/dl; 2. INR $\geq$ 1,5; 3. Aszites; 4. Ischemic Type Biliary Lesions, ITBL (Gallengangischämie)	Summe aus 3-Monats-Letalität gemäß lab-MELD und 20 % 3-Monats-Letalität	Anpassung des lab-MELDs nach Laborwerten jederzeit möglich
Zystische Fibrose (Mukoviszidose)	Lebertransplantation bei FEV1 > 40 %, sonst kombinierte Leber-Lungen-Transplantation	10 %	+ 10 %
Familiäre Amyloidotische Polyneuropathie (FAP)	matchMELD-Kriterien (Erfüllung von 1 und 2 und mindestens 1 Kriterium aus 3–5): 1. Biopsie mit Nachweis von Amyloidablagerung in einem Organ; 2. Nachweis einer TTR-Genmutation (DNA-Analyse oder Massenspektrometrie (Val30Met vs. Non-Val30Met)) Zusätzlich: 3. Neurologische Symptomatik bzw. modifizierter Polyneuropathy Disability (PND) Score von < IIIb; 4. Modifizierter BMI (mBMI) > 700 (mBMI = {Gewicht [kg]/Länge [m] <sup>2</sup> }*S-Albumin [g/L]); 5. bei geplanter, alleiniger Lebertransplantation: Ausschluss einer klinisch apparenten kardialen Funktionsstörung und/oder keine lebensbedrohlichen Rhythmusstörungen und/oder keine Kardiomyopathie mit einer EF < 40 % $\pm$ NYHA II Symptome Bei Vorliegen einer Herzbeteiligung und linksventrikulärer Wanddicke > 12 mm sollte eine kombinierte Herz-Leber-Transplantation erwogen werden. Die FAP-Leber sollte, wenn möglich, zur Domino-Lebertransplantation verwendet werden.	15 %	+ 10 %
Hepatopulmonales Syndrom	Kriterien (alle Kriterien müssen erfüllt sein): 1. PaO2 < 60 mmHg (im Sitzen bei Raumluft); 2. keine weitere pulmonale Pathologie; 3. Nachweis intrapulmonaler Shunts und Ausschluss intrakardialer Shunts durch Kontrast-Echokardiographie; 4. nachgewiesene Lebererkrankung	15 %	+ 10 %
Pulmonale Hypertension	Kriterien (alle Kriterien müssen erfüllt sein): 1. Mittlerer Pulmonalarteriendruck (mPAP) 25 – 35 mmHg (mit oder ohne Therapie); 2. Pulmonaler Gefäßwiderstand $\geq$ 240 dyn/sec;	25 %	+ 10 %

	3. Pumonalkapillarer Wedgedruck $\leq 15$ mmHg; 4. Die genannten Messwerte müssen mittels Rechtsherzkatheter erhoben worden sein; 5. nachgewiesene Lebererkrankung		
Harnstoffzyklusdefekte	matchMELD-Kriterien: 1. Patient ist $< 16$ J. alt; 2. bewiesene Harnstoffzyklus-Abweichung oder organische Azidämie; 3. Patient ist ein geeigneter Lebertransplantationskandidat	MELD 30	falls nach 30 Tagen kein Organ vermittelt werden konnte, Zuerkennung des HU-Status
Morbus Osler	Kriterien (alle Kriterien müssen erfüllt sein): 1. Symptomatische Leberbeteiligung (Shunts, Abszesse, destruierende Cholangitis, Lebernekrose); Vorliegen eines hyperdynamischen Herzkreislaufsyndroms mit Herzinsuffizienz durch Shunts; Fachgutachten eines Kardiologen, aus dem hervorgeht, dass das hyperdynamische Herzkreislaufsyndrom vordringlich leberbedingt ist (und somit die Lebertransplantation kurativ ist).	15 %	+ 10 %
	akutes ischämisches Leberversagen im Rahmen eines Morbus Osler	MELD 40	
Hepatisches Hämangioendotheliom	Die folgenden Kriterien müssen erfüllt sein: 1. Histopathologischer Nachweis eines nur wenig zellreichen Tumors mit Faktor-VIII Expression auf den Gefäßendothelien. 2. Antrag frühestens ein Jahr nach Aufnahme auf die Warteliste zur Lebertransplantation möglich	15 %	+ 10 %
Biliäre Sepsis/ Sekundär sklerosierende Cholangitis (SSC)	Die biliäre Sepsis ist nur durch Lebertransplantation sanierbar. Zusätzlich müssen folgende Kriterien erfüllt sein: 1. Mindestens zwei spontan auftretende, septische Episoden in 6 Monaten (nicht interventionell verursacht, nicht interventionell sanierbar); 2. Septikämie trotz antibiotischer Therapie Anmerkung: eingeschlossen sind auch Komplikationen der Lebertransplantation wie ITBL, Ischämie/Gefäßthrombose, Gallengangnekrose, diffuser Gallengangsschaden, vanishing bile duct syndrome.	Summe aus 3-Monats-Letalität gemäß lab-MELD und 30 % 3-Monats-Letalität	Anpassung des lab-MELDs nach Laborwerten jederzeit möglich
Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	Sicherung der Diagnose durch ERCP oder MRCP Zusätzlich müssen mindestens zwei der nachfolgenden Kriterien erfüllt sein: 1. mindestens zwei spontan auftretende, klinische Sepsis-Episoden in 6 Monaten (nicht interventionell verursacht, nicht interventionell oder antibiotisch sanierbar); 2. Entwicklung von dokumentierten dominanten Stenosen der Gallenwege; 3. Body Mass Index-Reduktion $> 10$ % in 12 Monaten	15 %	+ 10 %
Cholangiokarzinom	Kriterien: 1. Biliäre Strikturen in Cholangiographie und Biopsie bzw. Zytologie mit Nachweis einer Neoplasie (Aneuploidie gilt als Neoplasie); Tumor technisch bzw. auf Grund der Lebererkrankung nicht resezierbar; Läsion (CT/MRT) $< 3$ cm im Durchmesser; Keine intra- oder extrahepatischen Metastasen im CT/MRT (Thorax, Abdomen), keine Beteiligung regionaler Lymphknoten (Ausschluss in Laparotomie); die Transplantation sollte im Rahmen einer prospektiven Studie erfolgen.	10 %	+ 10 %

## 8. Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: LEBER-WARTELISTE IN DEUTSCHLAND 01.01.2008 – 2015 <sup>18</sup> .....	12
ABBILDUNG 2: DURCHFÜHRTE LEBERTRANSPLANTATIONEN IN DEUTSCHLAND 01.01.2008 - 2015 <sup>18</sup> .....	12
TABELLE 1: INDIKATIONEN FÜR EINE LEBERTRANSPLANTATION <sup>28</sup> .....	14
TABELLE 2: UNTERSUCHUNGEN FÜR EVALUATION ZUR LEBERTRANSPLANTATION <sup>32</sup> .....	16
FOTO 1: AUFBEREITUNG DES ENTNOMMENEN SPENDERORGANS/RECHTER LEBERLAPPEN (DARSTELLUNG ANATOMISCHER STRUKTUREN, EINBRINGEN DER PERFUSATLÖSUNG UND VENENREKONSTRUKTION; CHARITÉ CVK) .....	23
FOTO 2: BLICK IN DEN SITUS DES EMPFÄNGERS NACH ENTFERNUNG DER EIGENLEBER (HEPATEKTOMIE) (CHARITÉ CVK) .....	24
FOTO 3: SITUS DES EMPFÄNGERS NACH TRANSPLANTATION VOR DÜNNDARMRÜCKVERLAGERUNG (CHARITÉ CVK) .....	26
TABELLE 3: EINTEILUNG VERWANDTSCHAFTSGRAD LAUT BGB .....	28
TABELLE 4: CLAVIEN-DINDO-KLASSIFIKATION <sup>42</sup> .....	30
ABBILDUNG 3: BOXPLOT ALTER EMPFÄNGER .....	35
TABELLE 5: VERTEILUNG DES BMI BEI DEN EMPFÄNGERN .....	35
ABBILDUNG 4: BMI-VERTEILUNG EMPFÄNGER .....	36
TABELLE 6: BMI-VERTEILUNG BEI DEN SPENDERN .....	36
TABELLE 7: TRANSPLANTATIONSINDIKATION .....	37
TABELLE 8: HCC ALS TRANSPLANTATIONSINDIKATION .....	38
TABELLE 9: MAILAND-KRITERIEN ZUM EVALUATIONSZEITPUNKT .....	39
TABELLE 10: MAILAND-KRITERIEN POST TRANSPLANTATIONEM .....	39
TABELLE 11: GASTROENTEROLOGISCHE NEBENERKRANKUNGEN .....	40
TABELLE 12: KARDIOVASKULÄRE NEBENERKRANKUNGEN .....	40
TABELLE 13: PULMONALE NEBENERKRANKUNGEN (COPD: CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE) .....	41
TABELLE 11: NEPHROLOGISCHE NEBENERKRANKUNGEN .....	41
TABELLE 12: ENDOKRINOLOGISCHE NEBENERKRANKUNGEN .....	41
TABELLE 13: NEUROLOGISCHE NEBENERKRANKUNGEN (PNP: POLYNEUROPATHIE) .....	42
TABELLE 14: MALIGNNE NEBENERKRANKUNGEN (MGUS: MONOKLONALE GAMMOPATHIE UNKLARER SIGNIFIKANZ) .....	42
ABBILDUNG 5: HÄUFIGSTE NEBENERKRANKUNGEN .....	43
TABELLE 15: VERHÄLTNIS ZWISCHEN SPENDER UND EMPFÄNGER .....	43
ABBILDUNG 6: VERWANDTSCHAFTSGRAD VON SPENDER ZU EMPFÄNGER .....	45
TABELLE 16: BLUTGRUPPEN EMPFÄNGER .....	45
ABBILDUNG 7: WARTEZEIT BIS TRANSPLANTATION .....	46
TABELLE 14: LAB-MELD-WERT ZUM ZEITPUNKT DER TRANSPLANTATION .....	46
TABELLE 15: SCHNITT-NAHT-ZEIT (MIN) .....	47
TABELLE 16: KALTE ISCHÄMIEZEITEN (MIN) .....	48
TABELLE 17: INTRAOPERATIV VERABREICHTE TRANSFUSIONEN (EK: ERYTHROZYTENKONZENTRAT; FFP: FRESH FROZEN PLASMA; TK: THROMBOZYTENKONZENTRAT) .....	48
ABBILDUNG 8: ANZAHL DER BILIÄREN KOMPLIKATIONEN PRO PATIENT (PROZENTUALE HÄUFIGKEIT BEZOGEN AUF PATIENTEN MIT BILIÄREN KOMPLIKATIONEN) .....	49
TABELLE 18: BILIÄRE KOMPLIKATIONEN .....	49
TABELLE 19: HEPATISCH-VASKULÄRE KOMPLIKATIONEN .....	50
ABBILDUNG 9: ANZAHL DER ABD. KOMPLIKATIONEN PRO PATIENT (PROZENTUALE HÄUFIGKEITEN BEZOGEN AUF PATIENTEN) .....	51
TABELLE 20: ABDOMINELLE CHIRURGISCHE KOMPLIKATIONEN .....	51
TABELLE 21: ANZAHL RE-OPERATIONEN .....	52
ABBILDUNG 10: HÄUFIGSTE CHIRURGISCHE KOMPLIKATIONEN NACH LEBER-LEBENDTRANSPLANTATION .....	53
TABELLE 22: POSTOPERATIVE INTERVENTIONEN .....	53
TABELLE 23: AUFGETRETENE CHIR. KOMPL. EINGETEILT NACH DER CLAVIEN-DINDO-KLASSIFIKATION .....	55
TABELLE 24: KORRELATION ZW. SCHWERE DER CHIR. KOMPLIKATIONEN UND LAB-MELD .....	55
TABELLE 25: KORRELATION ZWISCHEN CLAVIEN-KLASSIFIKATION UND SCHNITT-NAHT-ZEIT .....	56
TABELLE 26: KORRELATION ZWISCHEN CLAVIEN-DINDO-KLASSIFIKATION UND RE-OPERATIONEN .....	56
ABBILDUNG 11: VERGLEICH SCHWERE CHIRURGISCHE KOMPLIKATIONEN VOR UND NACH EINFÜHRUNG DES MELD-SCORES .....	57
TABELLE 27: LAB-MELD VOR UND NACH EINFÜHRUNG DES MELD-SCORES .....	57
TABELLE 28: SONSTIGE ABDOMINELLE, NICHT-CHIRURGISCHE KOMPLIKATIONEN .....	58
TABELLE 29: KARDIOPULMONALE KOMPLIKATIONEN (HRST: HERZRHYTHMUSSTÖRUNGEN; ARDS: ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME) .....	59
TABELLE 30: KARDIOPULMONALE KOMPLIKATIONEN: HERZRHYTHMUSSTÖRUNGEN .....	59
TABELLE 31: AUFGETRETENE NEUROLOGISCHE KOMPLIKATIONEN (PNP: POLYNEUROPATHIE) .....	59

TABELLE 32: POST TRANSPLANTATIONEM AUFGETRETENE INFEKTIONEN.....	60
TABELLE 33: SONSTIGE, NICHT-CHIRURGISCHE KOMPLIKATIONEN.....	61
ABBILDUNG 12: HÄUFIGSTE, NICHT-CHIRURGISCHE KOMPLIKATIONEN NACH LEBER- LEBENDSPENDETRANSPLANTATION.....	62
ABBILDUNG 13: REJEKTIONEN.....	63
TABELLE 34: POSTOPERATIVE LIEGEZEITEN IN TAGEN.....	64
ABBILDUNG 14: KRANKENHAUSAUFENTHALT IN ABHÄNGIGKEIT DES LAB-MELD-WERTS.....	65
ABBILDUNG 15: KORRELATION ZWISCHEN DER CLAVIEN-KLASSIFIKATION UND DER DAUER DES KRANKENHAUSAUFENTHALTS.....	66
TABELLE 35: PRIMÄRE IMMUNSUPPRESSION POSTTRANSPLANT.....	67
ABBILDUNG 16: GESAMTÜBERLEBEN NACH 3 JAHREN.....	68
TABELLE 36: 3-JAHRES-ÜBERLEBEN NACH INDIKATION.....	68
ABBILDUNG 17: 3-JAHRES-ÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT DES ALTERS ZUM ZEITPUNKT DER TRANSPLANTATION.....	70
ABBILDUNG 18: 3-JAHRES-ÜBERLEBENSANALYSE IN ABHÄNGIGKEIT VOM AUFTRETEN EINES REZIDIVS.....	71
TABELLE 37: 90-TAGES-ÜBERLEBEN UND MORTALITÄT.....	71
TABELLE 38: 3-JAHRES-ÜBERLEBEN UND MORTALITÄT VOR UND NACH DER MELD-EINFÜHRUNG.....	72
<b>ABBILDUNG 19: 3-JAHRES-ÜBERLEBEN VOR UND NACH DER MELD-EINFÜHRUNG.....</b>	<b>72</b>
TABELLE 39: 3-JAHRES-ÜBERLEBENSANALYSE NACH CLAVIEN-DINDO-KLASSIFIKATION.....	73
ABBILDUNG 20: 3-JAHRES-ÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT DES LAB-MELD-WERTS.....	75
TABELLE 40: URSACHEN FÜR RETRANSPLANTATION.....	76
TABELLE 41: CHIRURGISCHE KOMPLIKATIONEN NACH RETRANSPLANTATION.....	76
TABELLE 42: NICHT-CHIRURGISCHE KOMPLIKATIONEN NACH RETRANSPLANTATION.....	76
ABBILDUNG 21: INTERVENTIONEN NACH RETRANSPLANTATION.....	78
TABELLE 43: KLINISCHER VERLAUF IM ERSTEN JAHR NACH DER TRANSPLANTATION.....	78
TABELLE 44: KLINISCHER VERLAUF 3 JAHRE NACH DER TRANSPLANTATION.....	80
TABELLE 45: VERGLEICH DER RESULTATE VON LLT BEI ERWACHSENEN AN VERSCHIEDENEN TRANSPLANTATIONSZENTREN ..	84
ABBILDUNG 22: LLT (ERWACHSENE UND KINDER) IN EUROPA 2014 (TÜRKEI: 892, RUSSISCHE FÖDERATION 126, DEUTSCHLAND 58; WELTWEIT 5.154) <sup>77</sup> .....	90

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Anja-Kathrin Mühlisch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Langzeitergebnisse nach 14 Jahren Leber-Lebendspendetransplantation an der Charité“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§ 156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

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





## Publikationsliste

Anja-Kathrin Mühlisch hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

### Publikation 1:

Benzing C, Schmelzle M, Grüttner K, Mühlisch A-K, Öllinger R, Raschzok N, Sauer IM, Bahra M, Pratschke J, Gül-Klein S, *An analysis of postoperative outcome and Health-Related Quality of Life in liver donors*, Experimental and Clinical Transplantation, 2017 (accepted)

Beitrag im Einzelnen:

Es erfolgte zunächst die Erstellung einer Datenbank eingeteilt nach Empfänger und Spender von Leber-Lebendtransplantationen an Erwachsenen an der Chirurgischen Klinik der Charité Universitätsmedizin Berlin - Campus Virchow Klinikum im Zeitraum von Januar 1999 bis Ende 2013. Leber-Lebendtransplantationen an Kindern (unter 18 Jahren) wurden nicht berücksichtigt. Es wurden spezifische Punkte und Charakteristika für Spender und Empfänger festgelegt, anhand derer eine detaillierte Datenerhebung erfolgte. Dies fand mit Hilfe von analogen und digitalen Patientenakten statt. Die Daten bis 2006 fanden sich vor allem in Papierakten in diversen Archiven der Charité; ab 2006 konnten Informationen zusätzlich über digitale Patientendatenkrankenhausinformationssysteme wie SAP erhoben werden. Das erstellte Register enthielt auf die Leber-Lebendspender bezogen präoperative und demographische Patientendaten wie z. B. Größe, Gewicht, Blutgruppe, Vorerkrankungen, Verwandtschaftsgrad und Alter bei Spende. Außerdem erhoben wurden Informationen über den verwendete Transplantattyp (Segment V-VIII vs. Segment II+III) und ob bei dem Organempfänger eine maligne Grunderkrankung als Transplantationsindikation vorlag. Die postoperativ aufgetretenen chirurgischen Komplikationen wurden nach Organsystem kategorisiert und ihre Schwere anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation eingeteilt. Auf Grundlage der erhobenen Daten konnte für einen Teil des Papers eine Auswertung bezüglich der Eigenschaften der Leber-Lebendspender und derer chirurgischer Komplikationen einschließlich des postoperativen Verlaufs und Outcome erfolgen.

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift der Doktorandin

---

## **Danksagung**

Zuerst möchte ich meinem Doktorvater, PD Dr. med. Volker Schmitz, für die Möglichkeit der Realisierung dieser Dissertation, seine Unterstützung, konstruktive Kritik, Geduld und ausgezeichnete Betreuung auch über die Grenzen Berlins hinaus, herzlich danken.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Safak Gül-Klein, die von Anfang mit Rat und Tat als Ansprechpartnerin zur Verfügung stand und mit ihrer Begeisterung für die Chirurgie und wissenschaftliches Arbeiten einen ausgesprochen wichtigen Beitrag geleistet hat.

Für die Möglichkeit der Teilnahme an Transplantationen, die Einsicht in die Archive und die technische Expertise danke ich dem Transplantationsteam der Chirurgischen Kliniken Campus Virchow Klinikum der Charité.

Außerdem möchte ich Sascha Ketzler für die Unterstützung bei der gemeinsamen Datenerhebung danken.

Irina Busch, Doris Rausch und Laura Niemeyer danke ich für die gemeinsamen Stunden in der Bibliothek und die moralische Unterstützung.

Philipp Jurmeister danke ich für die Verfügungsstellung seines technischen Equipments.

Zuletzt gilt mein Dank meiner Familie, hier besonders zu nennen Uta Mühlisch, Jana Mühlisch und Evelyn Krätzschar, die mir nicht nur während meines Studiums eine immense Unterstützung war, sondern auch darüber hinaus immer an meiner Seite stand. Alexej Speranski danke ich für seine nicht endende Überzeugung, dass ich es schaffen werde.