

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

DISSERTATION

**Untersuchungen zum Einfluss einer
präoperativen Hyperbilirubinämie auf die
postoperative Transplantatfunktion bei
lebertransplantierten Patienten**

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Milena Marie Wilke
aus Offenburg

Gutachter 1: Priv.-Doz. Dr. med. U. P. Neumann

Gutachter 2: Prof. Dr. med. U. Settmacher

Gutachter 3: Priv.-Doz. Dr. med. J. Klupp

Datum der Promotion: 07.12.2007

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	6
1.1 Der Einfluss einer präoperativen Hyperbilirubinämie auf die Transplantatfunktion bei Patienten nach Lebertransplantation – Bedeutung und Beurteilung	6
1.1.1 Bilirubin und Hyperbilirubinämie	6
1.2 Klinische Untersuchung am eigenen Kollektiv und Fragestellung	10
2 Patienten und Methoden	12
2.1 Patienten und Bilirubingruppenbildung	12
2.2 Parameter	14
2.2.1 MELD-Score des Empfängers	14
2.2.2 Blutgruppe des Empfängers	15
2.2.3 Alter des Spenders	15
2.2.4 Intensivstationärer Aufenthalt der Spender	15
2.2.5 Perfusionslösungen	16
2.2.6 Kalte Ischämiezeit / Ischämieschaden	17
2.2.7 Dauer und Anzahl der FFP Substitution	18
2.2.8 24 h Galleproduktion	18
2.2.9 Intensivstationärer- und Krankenhausaufenthalt der Empfänger	19
2.2.10 Transaminasen	19
2.2.11 Cholestaseparameter	20
2.2.12 Syntheseparameter	21
2.2.13 Entzündungsparameter	21
2.2.14 Nierenretentionswerte und Dialysepflichtigkeit	22
2.2.15 Abstoßungsreaktionen	23
2.2.16 Immunsuppressive Therapie	25
2.2.17 Spätkomplikationen nach Lebertransplantation	26
2.2.18 Transplantatversagen und Transplantatüberlebenschance	27
2.3 Statistische Methoden	28
3 Ergebnisse	30
3.1 Gesamtkollektiv stratifiziert nach Bilirubin (n = 818)	30
3.1.1 Transplantatversagen und Transplantatüberlebenschance	30
3.1.2 Transaminasen	31
3.1.3 Cholestaseparameter	34
3.1.4 Syntheseparameter	38
3.1.5 Entzündungsparameter	41
3.1.6 Abstoßungsreaktionen	43
3.1.7 Gradeinteilung der Abstoßungen	44
3.1.8 Steroidresistente Abstoßungsreaktionen / OKT-3 Therapie	45
3.2 C2-Kollektiv stratifiziert nach Bilirubin (n = 162)	45
3.2.1 Transplantat Versagen und Transplantatüberlebenschance	45
3.2.2 Transaminasen	47
3.2.3 Cholestaseparameter	50
3.2.4 Syntheseparameter	54
3.2.5 Entzündungsparameter	57
3.2.6 Abstoßungsreaktionen	59
3.2.7 Gradeinteilung der Abstoßungen	60

3.2.8 Steroidresistente Abstoßungsreaktionen / OKT-3 Therapie	61
3.3 C2-Kollektiv stratifiziert nach Bilirubin (n = 50)	61
3.3.1 MELD Score	62
3.3.2 Bilirubinunabhängiger (modifizierter) MELD Score	63
3.3.3 Intensivstationärer- und Krankenhausaufenthalt der Empfänger	63
3.3.4 Blutgruppe Empfänger	64
3.3.5 Transplantatversagen und Transplantatüberlebenschance	66
3.3.6 Abstoßungsreaktionen	66
3.3.7 Gradeinteilung der Abstoßungen	67
3.3.8 Steroidresistente Abstoßungsreaktionen / OKT-3 Therapie	67
3.3.9 Transaminasen	68
3.3.10 Cholestaseparameter	70
3.3.11 24 h Galleproduktion	72
3.3.12 Syntheseparameter	73
3.3.13 Gefrorenes Frischplasma (Fresh Frozen Plasma / FFP)	74
3.3.14 Entzündungsparameter	75
3.3.15 Nierenretentionswerte und Dialysepflichtigkeit	76
3.3.16 Donor Alter	77
3.3.17 Intensivstationärer Aufenthalt der Organspender/Donoren	78
3.3.18 Perfusionslösung	78
3.3.19 Kalte Ischämiezeit	79
3.3.20 Spätkomplikationen	80
4 Diskussion	82
4.1 Beantwortung Frage 1-5	83
4.1.1 Günstige- respektive ungünstige Auswirkung einer präoperativen Rezipienten-Hyperbilirubinämie auf die Organfunktion post transplantationem?	83
4.1.2 Können (tier-)experimentelle Ergebnisse am Menschen verifiziert werden?	85
4.1.3 Ist die präoperative Rezipienten-Bilirubinkonzentration ein valider Einflussfaktor auf die postoperative Transplantatfunktion?	86
4.1.4 Kritische Anmerkung zur Einschätzung/Bewertung von bilirubinabhängigen Scoring-Systemen (Child- und MELD-Score).	87
4.1.5 Welche Rezipientenkonditionierung hinsichtlich der präoperativen Bilirubinkonzentration ist zur perioperativen Transplantatprotektion und zur Optimierung der postoperativen Transplantatfunktion zu empfehlen?	88
5 Zusammenfassung	91
6 Verzeichnisse	93
6.1 Literaturverzeichnis	93
6.2 Abbildungsverzeichnis	101
6.3 Tabellenverzeichnis	102
7 Danksagung	103

1 Einleitung

1.1 Der Einfluss einer präoperativen Hyperbilirubinämie auf die Transplantatfunktion bei Patienten nach Lebertransplantation – Bedeutung und Beurteilung

1.1.1 Bilirubin und Hyperbilirubinämie

Bilirubin ist das Hauptabbauprodukt des Hämstoffwechsel. 65-75 % des Bilirubins entstammt dem Abbau der Erythrozyten, der Rest aus Myoglobin, Zytochromen, Peroxydasen und Katalasen. Im humanen Stoffwechsel fallen täglich ca. 250-300 mg Bilirubin an. Im ersten Schritt der Bilirubinsynthese wird der Häm-Ring durch die Hämoxxygenase-1 (HO-1) gespalten, das resultierende Tetrapyrrol Biliverdin wird durch die Biliverdinreduktase in Biliverdin IXa katalysiert. Dieses schlecht wasserlösliche, unkonjugierte Bilirubin wird in den Hepatozyten schließlich durch Glukuronidierung in die wasserlösliche Form umgewandelt und über die Galle ausgeschieden. Bilirubin liegt im Blut in drei Formen vor: unkonjugiert, konjugiert und kovalent an Albumin gebunden. Die kovalente, irreversible Bindung an Albumin wird als Deltabilirubin bezeichnet. Bei gesunden Probanden ist das Gesamtbilirubin <1 mg/dl. Bis zu 30 % (0.3 mg/dl) entfällt hierbei auf das konjugierte Bilirubin.

Eine Hyperbilirubinämie (Hbä) kann durch unterschiedliche Störungen der Bilirubinproduktion und/oder -ausscheidung entstehen. Die häufigste Form der Hyperbilirubinämie ist der cholestatische Ikterus, der – neben den mechanischen, posthepatischen Kausalitäten – vor allem bei primär und sekundär cholestatischen Erkrankungen der Leber (Primär biliäre Zirrhose (PBC), Primär sklerosierende Cholangitis (PSC), Leberzirrhose usw.) auftritt und zu Erhöhung des konjugierten-, aber auch des unkonjugierten Bilirubins führt. Eine Hbä mit primärer Erhöhung des unkonjugierten Bilirubins kommt beispielsweise bei hepatozellulären stoffwechseldefekten mit Konjugationsdefekten vor (z. B. Crigler-Najjar-Syndrom Typ I).

Das Bilirubin gilt neben anderen laborchemischen Parametern insbesondere bei der Lebertransplantation (LTx) als wichtiger prognostischer Wert (1). Die Höhe des Gesamtbilirubins im Serum wird in Kombination mit anderen Variablen in verschiedenen präoperativen Modellen (Child-, MELD-Score) zur Einschätzung der Erkrankungsschwere und des Indikationszeitpunktes für eine LTx herangezogen (2). Dabei korreliert die Höhe der Hbä mit der Einschränkung der Leberfunktion (3).

In vielen, bis dato meist (tier)experimentellen Studien (4, 5, 6) konnte gezeigt werden, dass

die Induktion von HO-1 den Ischämie-Reperfusionsschaden des Transplantats vermindern kann und das Transplantatüberleben verbessert. Eine Induktion von HO-1 wirkt durch antiinflammatorisch/antioxidative Eigenschaften und durch eine Verbesserung der Mikrozirkulation und Modulation des Zellzyklus zytoprotektiv. Biliverdin, Bilirubin, CO und Eisen als Produkte der HO-1 spielen bei der Zytprotektion eine Rolle, deren Mechanismus allerdings noch nicht vollständig geklärt ist (7).

Bemerkenswert ist, dass die Folgen und Wirkungen eines erhöhten Bilirubins im Kontext der LTx unterschiedlich formuliert, teilweise diametral diskutiert werden. Einerseits wird beschrieben, dass eine hohe Serumbilirubin-Konzentration toxische-, andererseits wiederum protektive Effekte generiere.

1.1.1.1 Toxische Argumente

Eine ausgeprägte Hyperbilirubinämie (>20 mg/dl), wie sie beispielsweise beim neonatalen Ikterus oder Crigler-Najjar-Syndrom Typ I vorkommen kann, wirkt durch direkte Schädigung der Neuronen in den Basalganglien und im Kleinhirn toxisch und kann von neurologischen Auffälligkeiten bis zur Bilirubinenzephalopathie, dem so genannten Kernikterus, führen (8). Der Mechanismus der Neurotoxizität ist nicht endgültig geklärt; Bilirubin bindet in vitro an Phospholipidmizellen und bildet in vivo Lipidkomplexe im Gehirngewebe (9). Bei Konzentrationen von 4 mg/dl kommt es bei 40-85 % der Erythrozyten zu einer Lyse (10). Andere Studien zeigen, dass Bilirubin bei hohen Konzentrationen in vitro die Funktion der Mitochondrien und verschiedener anderer metabolischer Enzyme hemmt (11). M.D. Maines zeigt 2005, dass ein erhöhtes Bilirubin sowohl bei septischen Patienten mit posthepatischem Ikterus als auch beim Neugeborenenikterus einen Mortalitätsfaktor darstellt und eine konsekutiv erhöhte HO-1 Aktivität Apoptosen induziert (12). C.A. Seiler zeigt bereits 1999, dass Patienten mit einer PBC nach LTx signifikant mehr akute Abstoßungsreaktionen entwickeln als Patienten mit anderen Primär Diagnosen; auch die Inzidenz steroidresistenter Abstoßungsreaktionen, bakterieller und fungaler Infektionen sei höher als bei anderen Patienten nach LTx (13). M. Hayashi zeigt 1998 ebenfalls, dass Patienten mit PBC und Autoimmunhepatitis (AIH) posttransplantationem eine höhere Inzidenz akuter Abstoßungsreaktionen aufweisen als ein Vergleichskollektiv mit alkoholtoxischer Leberzirrhose. Die Inzidenz steroidresistenter Abstoßungsreaktionen sei ebenfalls höher, während das Patienten- und Transplantatüberleben in beiden Bilirubingruppen gleich sei (14). R.H. Wiesner zeigt 2001, dass Patienten, die mit der

Diagnose von PBC/PSC transplantiert werden, ein erhöhtes Risiko akuter und/oder chronischer Abstoßungsreaktionen aufweisen und eine höhere Inzidenz vaskulärer Komplikationen (Verschluss A. hepatica). Die Höhe des Serumbilirubins korreliere darüber hinaus mit der Patienten Überlebenswahrscheinlichkeit (PÜw) nach LTx: Patienten mit Serumbilirubin Werten <11 mg/dl haben 12 Monate post LTx eine >80 % Üw, solche mit einem Serumbilirubin zwischen 11 und 19.6 mg/dl eine >70 % Üw und Patienten mit einem Serumbilirubin >19.6 mg/dl haben lediglich eine >50 % Üw (15). A. Nakao zeigt 2005, dass eine Monotherapie mit den HO-1 Produkten CO und Biliverdin das Transplantatüberleben bei herz- und nierentransplantierten Ratten nicht verbessere, während dagegen die Dual-Therapie mit Biliverdin und CO das Transplantatüberleben auf 80 % von 0 % bei unbehandelten Ratten verbessere (16). Desweiteren zeigt Y. Kato 2003, dass eine Bilirubin-Langzeitsubstitution bei lebertransplantierten Ratten aufgrund intrahepatischer Akkumulation dem Transplantat Schaden zufügt (17).

1.1.1.2 Protektive Argumente

Es gibt zahlreiche Hinweise in der Literatur hinsichtlich eines protektiven Effekts des Bilirubins alleine oder als Produkt der HO-1:

In vitro schützt Bilirubin in nannomolaren Konzentrationen neuronale Strukturen gegen oxidativen Stress (18). R. Stocker zeigt schon 1987, dass Bilirubin in vitro in mikromolarer Konzentration starke antioxidative Fähigkeiten gegen Peroxyd-Radikale besitzt. Ausserdem verhindere Bilirubin die Oxidation mehrfach ungesättigter Fettsäuren in multilamellären Liposomen in gleicher Weise wie α -Tocopherol; dabei fungiere Biliverdin als Peroxyd Radikalfänger und Bilirubin als Peroxyd reduzierendes Antioxidanz (19, 20). Bilirubin inhibiere die Leukozytenadhäsion am Endothel und die Lymphozytenproliferation, reduziere die IL-2 Produktion und Chemotaxis. Andererseits wird durch T. Nagakami (1993) ein direkter zytotoxischer Effekt bei starkem Ikterus beschrieben (21). D.E. Baranano zeigt wiederum in vitro, dass Bilirubin Gehirnzellen vor H_2O_2 Toxizität schützt; dabei wirke eine Konzentration von 10nM Bilirubin gegen eine ca. 10.000-fach höhere Konzentration von H_2O_2 . Aus diesem Befund resultiert die Hypothese, dass die dafür benötigte Energie aus dem Redoxzyklus stammt, in dem Bilirubin in Biliverdin und wieder in Bilirubin umgewandelt wird und der durch die Biliverdinreduktase katalysiert wird (22). D. Morse zeigt 2002, dass hohe Serumbilirubin Werte beim Menschen mit weniger kardiovaskulären Erkrankungen, niedrige Bilirubin Werte dagegen mit einer erhöhten Inzidenz koronarer Herzerkrankungen korrelieren (23). 1992 zeigt

K.A. Nath, dass die präoperative Exposition von Rattennieren gegenüber großer Mengen Hämoglobin einen erheblichen Gewebeschaden verursacht, während die Exposition gegenüber kleiner Mengen eine Induktion der HO-1 und eine Resistenz gegen schädigende Einflüsse bewirkt; woraus gefolgert wird, dass die Zytoprotektion der HO-1 dosisabhängig vermittelt sei, da eine Hemmung von HO-1 eine Zunahme der Nierenschädigung bewirke (24). 1996 erweitert D. Willis diese Untersuchungen; er zeigt im Rattenmodell, dass die Verabreichung von Häm die Induktion der HO-1 bewirkt und Ratten vor chemisch induzierten Infektionen im Pleuraspalt schützt; dabei hemmt die HO-1 entzündliche Prozesse, indem sie die Aktivierung von Leukozyten durch das Komplementsystem und anderer Faktoren blockiert (25). 1999 zeigt S. Hayashi ausserdem, dass eine HO-1 Induktion die Leukozytenadhäsion am Endothel bei oxidativem Stress vermindert; Bilirubin als Produkt der HO-1 sei an diesen Phänomenen mitbeteiligt (26). M. Katori zeigt 2002, dass eine HO-1 Überexpression protektive Effekte in zahlreichen Transplantations-Modellen (z. B. Ischämie/Reperfusionen-Modelle und Xenotransplantation) bewirkt: das HO-1 Systems wirke über antioxidative Effekte protektiv; auch eine Verbesserung der Mikrozirkulation, modulierende Faktoren des Zellzyklus und antiinflammatorische Effekte werden beobachtet. Dabei sei der antioxidative Effekt u. a. abhängig von der Umwandlung von Häm zu Biliverdin. Der Häm Katabolismus und die HO-1 Überexpression hemmen direkt und indirekt die Entzündungsreaktion des Empfängers, die durch neutrophile Granulozyten, Makrophagen und Lymphozyten vermittelt wird und verbessern dadurch die Spenderorganfunktion (27). A. Nakao zeigt schließlich 2004, dass Biliverdin im (Ratten-) Dünndarmtransplantationsmodell das Überleben nach verlängerter intestinaler Ischämiezeit (6 h) verbessert. Eine Behandlung mit Biliverdin führt zu einer signifikant verminderten mRNA-Expression von iNOS, Cox-2, ICAM-1 und der Zytokine IL-6 und IL-1 β . Ebenfalls zeigt sich eine verminderte Infiltration neutrophiler Granulozyten in die jejunale Lamina muscularis und eine kürzere postoperative Darmatonie (28).

Betrachtet man das Transplantatüberleben bei lebertransplantierten Rezipienten, so sei dieses Untersuchungen von R.H. Wiesner zufolge bei zu Grunde liegender Diagnosen von PBC/PSC im Langzeitmodell am besten (29). C. Fondevila untersucht 2004 anhand von Rattenlebern die zytoprotektive Funktion von Biliverdin (BV) auf den Ischämie/Reperfusionsschaden (IRI) ex vivo und im LTx-Modell nach verlängerter kalter Ischämiezeit. Es zeige sich im ex vivo Modell, dass Biliverdin während der Reperfusion den Blutfluß in der Pfortader und die Galleproduktion verbessere und den Hepatozyten-Schaden, die Werte für sAST, sALT und sLDH vermindere. Eine alleinige Biliverdin Gabe beim Donor erzeuge diesen Effekt nicht. Es zeige

sich, dass die Gabe von Biliverdin vor und 20h nach Reperfusion die Transplantatfunktion (gemessen an sAST, sALT, sLDH) verbessere und die Läppchenarchitektur konserviere. Biliverdin, adjuvant nach LTx gegeben, vermindere unabhängig von der HO-1 die Expression von Adhäsionsmolekülen und Zytokinen, die Infiltration von neutrophilen Granulozyten und Makrophagen und erhöhe die Expression antiapoptotischer Moleküle. Dies korreliere mit einem verbesserten Überleben der Ratten (von 50 % Überleben in der Kontrollgruppe auf 90 % in der Bilirubingruppe). Wenn man Spender und Empfänger mit Biliverdin behandelt, überleben 100 % (30). J. Igea zeigt bereits 1999, dass lebertransplantierte Patienten mit einem hohen präoperativen Serumbilirubin Wert einen postoperativ besseren Verlauf (<4 Tage intensivstationärer Aufenthalt, <14 Tage Krankenhausaufenthalt) aufweisen als Patienten der Kontrollgruppe mit präoperativ niedrigem Bilirubin (31). Y. Kato zeigt 2003, dass eine Vorbehandlung des Transplantats mit HO-1 Induktoren den Ischämie/Reperfusionsschaden ex vivo und in vivo vermindere und Bilirubin an diesem Schutzmechanismus beteiligt sei: die HO-1 Präkonditionierung zeige auch nach Reperfusion eine erhöhte Bilirubin Produktion und die exogene Ergänzung von low-dose Bilirubin erzeuge die gleiche Wirkung wie die HO-1 Präkonditionierung, auch nachdem die HO-1 gehemmt wird. Eine HO-1 Präkonditionierung reduziere die Hepatozytenschädigung und erhöhe die Galleproduktion, während eine alleinige Bilirubin Erhöhung die Hepatozytenschädigung und die postoperative Transplantatdysfunktion vergleichbar mit dem Niveau der HO-1 Präkonditionierung vermindern könne. Ratten mit Bilirubin Konzentrationen von $3.2 \pm 0.8 \mu\text{mol/l}$ zeigen eine vermehrte postoperative Galleproduktion, während höhere Konzentrationen diese vermindere. In vivo fördere eine Bilirubin Konzentration von 5-10 $\mu\text{mol/l}$ die Galleproduktion und reduziere den Zellschaden, während höhere Konzentrationen Cholestase und vermehrten Zellschaden verursache. Die Perfusion des Transplantats vor LTx mit 5 $\mu\text{mol/l}$ Bilirubin erhöhe das Transplantatüberleben nicht, während eine Bilirubin Perfusion mit 10-20 $\mu\text{mol/l}$ dieses signifikant verbessere (32).

1.2 Klinische Untersuchung am eigenen Kollektiv und Fragestellung

Um einen Beitrag zur Klärung der offenkundig differenten Meinungen hinsichtlich des Einflusses von Bilirubin auf die Transplantatfunktion im Rahmen der LTx zu leisten, wird eine retrospektive follow-up Untersuchung unter Berücksichtigung der quantitativen Ausprägung der Bilirubinämie durchgeführt. Das Ziel dieser Studie ist es, herauszufinden, ob der postoperative Verlauf und die Transplantatfunktion eine Abhängigkeit von der präoperativen Bilirubinkonzentration aufweisen. Des weiteren wird untersucht, inwiefern sich die in vivo und ex vivo gewonnenen Erkenntnisse von Y. Kato, J. Igea und C. Fondevila im klinischen Verlauf

verifizieren lassen. In Abhängigkeit der Ergebnisse sollen folgende Fragen diskutiert werden:

- Günstige respektive ungünstige Auswirkung einer präoperativen Rezipienten-Hyperbilirubinämie auf die Transplantatfunktion post transplantationem?
- Können (tier-)experimentelle Ergebnisse am Menschen verifiziert werden?
- Ist die präoperative Rezipienten-Bilirubinkonzentration ein valider Einflussfaktor auf die postoperative Transplantatfunktion?
- Kritische Anmerkungen zur Einschätzung/Bewertung von bilirubinabhängigen Scoring-Systemen (CHILD- und MELD-Score).
- Welche Rezipientenkonditionierung hinsichtlich der präoperativen Bilirubinkonzentration ist zur perioperativen Transplantatprotektion und zur Optimierung der postoperativen Transplantatfunktion zu empfehlen

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten und Bilirubingruppenbildung

Aus der Transplantations-(Proton)-Datenbank der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Virchow Klinikums (Universitätsmedizin Berlin Charité) werden Daten von insgesamt 818 Patienten ermittelt, die im Zeitraum von 1988 bis 2004 eine orthotope Lebertransplantation (LTx) erhielten. Aus diesem Kollektiv werden die 162 Patienten identifiziert, deren Primärdiagnose eine äthyltoxische Leberzirrhose ist. Sowohl das Gesamtkollektiv (n=818) als auch die Subgruppe der äthyltoxischen Leberzirrhosen (n = 162) wird nach der Höhe des präoperativen Bilirubinwertes in 4 Bilirubingruppen stratifiziert. Als präoperativer Bilirubinwert wird dabei der Wert festgelegt, der innerhalb eines 7-Tageintervalls prä transplantationem beim Rezipienten erhoben wird. Weiter werden aus der Subgruppe der äthyltoxischen Leberzirrhosen 50 Patienten identifiziert, die sich durch einen komplikationslosen prä-/intra- und postoperativen Verlauf auszeichnen; bei diesen Patienten handelt es sich ausschließlich um Ersttransplantationen bei äthyltoxischer Leberzirrhose mit geringer Komorbidität, insbesondere liegen keine konkurrierenden Diagnosen wie Hepatitiden oder lebereigene Tumore vor. Dieses Kollektiv wird anhand des präoperativen Bilirubinwertes in 2 Bilirubingruppen stratifiziert. Insgesamt ergeben sich somit 3 Abfragen:

Tabelle 2.1: Patientenkollektive, Bilirubingruppenbildung und Stratifizierung

Abfrage	
I	Gesamtkollektiv; n=818, stratifiziert in 4 Bilirubingruppen
Ila	C2-Kollektiv; n = 162, stratifiziert in 4 Bilirubingruppen
Ilb	C2-Kollektiv; n=50, stratifiziert in 2 Bilirubingruppen

Patienten der Bilirubingruppe I und Ila werden anhand des präoperativen Bilirubinwertes in 4 Bilirubingruppen eingeteilt:

Bilirubingruppe 1: >0 mg/dl bis ≤ 2.5 mg/dl (normal bis leicht erhöht)

Bilirubingruppe 2: >2.5 mg/dl bis ≤ 5 mg/dl (mäßig erhöht)

Bilirubingruppe 3: >5 mg/dl bis ≤ 10 mg/dl (hoch)

Bilirubingruppe 4: >10 mg/dl bis ∞ (hoch bis sehr hoch)

Patienten der Bilirubingruppe IIb werden anhand des präoperativen Bilirubinwertes in 2 Bilirubingruppen eingeteilt:

Bilirubingruppe 1: >0 mg/dl bis ≤ 2 mg/dl (normal bis leicht erhöht)

Bilirubingruppe 2: >2 mg/dl bis ∞ mg/dl (mäßig erhöht bis sehr hoch)

Aus dieser Stratifizierung resultieren folgende Bilirubingruppengrößen:

Tabelle 2.2: Bilirubingruppengröße der Patientenkollektive

Abfrage	Kollektiv	Bilirubingruppengröße
I	Gesamtkollektiv	1.: n=258; 2.: n=283; 3.: n=169; 4.: n=108
Ila	C2-Kollektiv	1.: n=54; 2.: n=68; 3.: n=28; 4.: n=12
Iib	C2-Kollektiv	1.: n=24; 2.: n=26

In Bilirubingruppe I und Ila wird der Verlauf folgender Parameter untersucht: Transaminasen (ALT, AST), Cholestaseparameter (Bilirubin, AP, Γ GT), Syntheseparameter (Albumin, TPZ, Galleproduktion), Entzündungsparameter (CRP, Leukozyten, maximale Temperatur), Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit, Transplantatversagen und Abstoßungsreaktionen. Der Beobachtungszeitraum erstreckt sich vom Tag 0 bis zum postoperativen Tag (POD) 30 und weiter bis 5 Jahre post transplantationem. Bei der Abfrage finden Alter, Geschlecht, Nebendiagnosen sowie spezielle Operationstechniken und Retransplantationen genau wie der CHILD-Score des Rezipienten keine Berücksichtigung.

In der Abfrage zur Bilirubingruppe Iib werden die Daten von n=50 Patienten als weitere Subgruppe von Ila untersucht: männlich/weiblich n=33/17. Durchschnittsalter Männer 53.2 Jahre (41-67 Jahre), Frauen 52.5 Jahre (32-64 Jahre), Gesamtdurchschnittsalter 53.4 Jahre. Die präoperative Diagnose einer äthyloxischen Leberzirrhose wird durch die postoperative pathohistologische Befundung des Explantats verifiziert. Patienten, bei denen die Befundung der explantierten Leber zusätzliche oder konkurrierende Diagnosen ergibt (z. B. inzidentelles hepatozelluläres Karzinom, virale- oder autoimmun bedingte Hepatitiden oder Stoffwechselerkrankungen wie M. Wilson oder Hämochromatose), werden ebenso ausgeschlossen wie Patienten, bei denen intra- und/oder perioperative Komplikationen (z. B. Blutung, schwere Infektion, Gefäßkomplikation) auftreten. Die häufigsten Nebendiagnosen, die zu keinem Aus-

schluss führen sind: Insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ 2 (n=12 Patienten), Nicht-Insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ 2 (n=4 Patienten), Arterielle Hypertonie (12 Patienten), kompensierte Niereninsuffizienz (7 Patienten), erosive Gastritis (2 Patienten), Mitralinsuffizienz (2 Patienten), Trikuspidalinsuffizienz (2 Patienten), Hyperthyreose (2 Patienten). Seltene Nebendiagnosen (jeweils 1 Patient) sind: Vorhofflimmern, AV-Block, COLD, Hypothyreose, Cholezystolithiasis, Hiatushernie, Kardiomyopathie, chronische Pankreatitis und pAVK. 8 Patienten haben keinerlei Nebendiagnosen. Aus der Studie ausgeschlossen werden Patienten mit schweren Allgemeinerkrankungen und/oder mehreren Nebendiagnosen.

Zusätzlich zu den oben genannten Parametern werden folgende Donordaten evaluiert: Alter, Dauer des Intensivaufenthalts vor Organentnahme, Perfusions-/Konservierungslösung des Transplantats, Dauer der kalten Ischämiezeit. Auf Seiten des Empfängers werden zusätzlich erhoben/untersucht: MELD-Score und Einfluss der Blutgruppe. Quantitativ wird der perioperative Verbrauch/Substitution von Blutprodukten und die initiale Galleproduktion sowie insgesamt die Dauer des intensivstationären- und Krankenhausaufenthalts untersucht.

2.2 Parameter

2.2.1 MELD-Score des Empfängers

MELD (Model End Stage Liver Disease) ist ein Score für die Erkrankungsschwere bei Patienten >12 Jahre mit progredienter/terminaler Leberdysfunktion (bei Patienten <12 Jahren wird der PELD=Pediatric End Stage Liver Disease -Score angewendet). Der MELD Score wird auf der Basis der drei Routinelaborparameter Serum-Kreatinin, Gesamtbilirubin und INR folgendermassen berechnet:

$$\begin{aligned} & [(0.957 \times \log(\text{Kreatinin})) + \\ & (0.378 \times \log(\text{Bilirubin mg/dl})) + \\ & (1.12 \times \log(\text{INR})) \\ & + 0.643 (\text{wenn andere Ätiologie als C2 oder Cholestase})] \\ & \times 10 \end{aligned}$$

Der MELD Score kann zwischen 6 und 40 Punkten betragen (MELD Scores >40 werden zusammengefasst und erhalten den Score 40). Je größer der MELD Score, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient innerhalb 3 Monaten an der Lebererkrankung verstirbt. Laborwerte <1.0 werden gleich 1.0 gesetzt; der maximale, in die Kalkulation eingehende

Kreatininwert beträgt 4.0 mg/dl. Diesen Wert erhalten ebenfalls Patienten, die ≥ 2 Mal innerhalb einer Woche vor dem Kreatinin Test dialysiert werden. Ein Spenderorgan wird zuerst kompatiblen Status 1 Patienten (< 1 % der Wartelistekandidaten mit akutem Leberversagen und einer Überlebenswahrscheinlichkeit von Stunden bis wenigen Tagen ohne LTx) angeboten; wird kein passender Empfänger gefunden, wird das Organ kompatiblen Patienten mit MELD Scores ≥ 15 und danach Kandidaten mit MELD Scores ≤ 14 angeboten (33).

2.2.2 Blutgruppe des Empfängers

Wird ein Patient bei „Eurotransplant“ als potentieller Rezipient eines Lebertransplantats registriert, werden neben Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Grunderkrankung und Dringlichkeit auch die Blutgruppe bestimmt, um das Organ mit der besten Kompatibilität zu finden. Im ABO-System werden 4 Blutgruppen unterschieden: A (44 % aller Mitteleuropäer), B (14 %), 0 (36 %), AB (6 %). Neben dem Größen-/Gewichtsmatching stellt die Blutgruppenkompatibilität zwischen Spender und Empfänger den wesentlichsten Faktor dar. Obwohl in der Regel eine HLA-Typisierung zur retrospektiven Evaluation erfolgt, ist der Grad der Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger nach heutigem Wissensstand von geringer Bedeutung; dasselbe gilt für das sogenannte „Crossmatching“ zwischen Patientenserum und Empfänger Lymphozyten (34).

2.2.3 Alter des Spenders

Patienten im Alter von 0 bis ($>$) 70 Jahren sind grundsätzlich potentielle Organspender. Ein Spenderalter > 40 (und vor allem > 60 Jahre) ist zusätzlich zu anderen Faktoren wie kardiovaskuläre Todesursache oder beispielsweise eine geplante Split-Lebertransplantation mit einem erhöhten Risiko für postoperatives Transplantatversagen assoziiert (35, 36). Andererseits wird ein Donoralter > 70 Jahren nicht mehr als strikte Kontraindikation angesehen, vielmehr sind Organqualität und Gesamtgesundheitszustand des Donors für die Organakzeptanz ausschlaggebend. In Studien konnte gezeigt werden, dass ein fortgeschrittenes Spenderalter keine unabhängige Variable für den postoperativen Verlauf darstellt (37, 38).

2.2.4 Intensivstationärer Aufenthalt der Spender

Die Dauer des intensivstationären Aufenthalts (ICU-Aufenthalt) errechnet sich aus dem Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation bis zum Zeitpunkt der Organentnahme und wird

in Stunden angegeben. Potentielle Organspender müssen die Hirntotkriterien erfüllen und sind somit beatmungspflichtig. Die Dauer des Intensivaufenthalts kann zur Beeinträchtigung der Organqualität führen, denn durch den Ausfall zentraler Regelmechanismen kommt es zum Abfall des Herzzeitvolumens sowie Verminderung des peripheren Widerstands mit konsekutiver Hypotension und Minderperfusion, so dass häufig eine differenzierte Volumen- und Katecholamintherapie erforderlich ist. Zur Steigerung des Herzzeitvolumens können Dopamin, Adrenalin, Dobutamin oder Noradrenalin eingesetzt werden (39). Die Länge des ICU-Aufenthalts, insbesondere aber die hämodynamische Stabilität/Instabilität und der Einsatz hochdosierter Katecholamine sind assoziiert mit initialer Transplantatdysfunktion (40). Aktuellere Studien konnten allerdings einen protektiven Effekt von Norepinephrine auf das Transplantatüberleben aufzeigen (41). Ausserhalb der Bundesrepublik besteht die Option der „non-heart beating“ Donoren. Durch die sogenannte „stand-off“ Periode (≥ 5 min) werden die Organe einer variablen warmen Ischämiephase ausgesetzt, die die Organqualität beeinflusst und deren Dauer mit initialer Transplantatdysfunktion und Gallengangskomplikationen (Ischemic Type Biliary Lesion, ITBL) assoziiert ist. Dennoch konnte 2004 auf dem 2. Europäischen Transplanttreffen für die gesamte UK eine akzeptable 1-Jahres-Transplantatüberlebensrate von 84 % von non-heart beating Donoren präsentiert werden (42). Der bei 40-90 % der hirntoten Spender auftretende zentrale Diabetes insipidus kann durch die Applikation von Desmo-/Vasopressin konterkariert werden, wobei die Applikation von Vasopressin aus Gründen der besseren Steuerbarkeit und seiner vasopressorischen Eigenschaften favorisiert wird (43). Transplantate von Spendern mit zentralem Diabetes insipidus, die einer prolongierten Vasopressinbehandlung ausgesetzt waren, können andererseits durch eine reduzierte Parenchymperfusion einen Ischämieschaden aufweisen (44). Ein intensivstationärer Aufenthalt >6 Tage wird häufig durch das Auftreten von Infektionen und einer meist augmentierten hämodynamischen Therapie als Risikofaktor für ein reduziertes Transplantatüberleben beschrieben (41). In einigen Fällen kommt es zur Übertragung von Infektionen des Spenders auf den Empfänger; in mehreren Arbeiten konnte jedoch belegt werden, dass durch den prophylaktischen Einsatz einer kalkulierten perioperativen Antibiotikatherapie die Verhinderung bakterieller Infektionen vom Spender auf den Rezipienten gewährleistet werden kann (45).

2.2.5 Perfusionslösungen

Die Organentnahme erfolgt über eine mediane Laparatomie. Nach Abschluß der Organ- und Gefäßpräparation erfolgt unter Heparinschutz die Perfusionphase und nach erfolgter Entnahme die konsekutive Organkonservierung mit speziellen Konservierungslösungen. Die

druckkontrollierte Perfusion (50-60 cm H₂O) erfolgt bei 4°C mit Histidin Tryptophan Keto-glutarat-Lösung (HTK Bretschneider) oder University of Wisconsin-Lösung (UW), vorzugsweise über die Aorta sowie simultan über die Pfortader (ohne Druck). Zusätzlich wird das Organ von außen mittels kalter physiologischer Kochsalzlösung und Applikation von „slush-ice“ (zerdrücktes steriles Eis) gekühlt. Durch die hypotherme Stoffwechselreduktion und den Einsatz spezieller Konservierungslösungen (HTK, UW) wird versucht, den Ischämieschaden zu minimieren (46). In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen HTK und UW hinsichtlich des klinischen Outcomes (1-Jahres-Transplantat-/Patientenüberleben, initiale Transplantatdysfunktion, 1-Monats-Transplantatfunktion) bestehen (47). Im Rattenmodell wurde allerdings gezeigt, dass UW für eine kalte Ischämiezeit von 8-24 h besser geeignet sei als HTK, das sich auch bei kurzen Ischämiezeiten (8 h) als weniger effektiv erwies (48).

2.2.6 Kalte Ischämiezeit / Ischämieschaden

Bei Einsatz von Hypothermie und speziellen Konservierungslösungen toleriert eine explantierte Leber sogenannte „kalte“ Ischämiezeiten von bis zu 12-14 h; in Einzelfällen sind auch längere Ischämiezeiten bis 20 h beschrieben worden (34). Die Gesamt-Ischämiezeit setzt sich aus der „kalten“- und „warmen“ Ischämiezeit zusammen. Die „kalte“ Ischämiezeit (KI) errechnet sich ab dem Sistieren der vitalen Perfusion bis zum Zeitpunkt der Reperfusion. Als „warme“ Ischämiezeit wird die Zeit der Implantation innerhalb des Rezipienten bezeichnet, in der das Transplantat noch nicht in die Empfängerzirkulation integriert und noch nicht perfundiert ist. Während dieser Zeit steigt, bedingt durch eine fortschreitende Erwärmung, der Energie- und Sauerstoffverbrauch des Zellstoffwechsels, woraus eine Reduktion der Ischämietoleranz des Transplantats resultiert. Der Ischämie-/Reperfusionsschaden des Transplantats resultiert aus der hypothermen Aufbewahrung unter hypoxischen Bedingungen (kalte Ischämiezeit), anhaltender Ischämie während der Implantation (warme Ischämiezeit) und aus der Reperfusion mit Blut und Sauerstoff (Reperfusionsschaden) und äußert sich in der Schädigung der Hepatozyten, Kuppfer-Zellen und Endothelien. Ein ausgedehnter Ischämieschaden reicht von initialer Transplantatdysfunktion bis zu einer Primären/Initialen Nonfunktion (P/INF) oder einem progredienten Transplantatversagen und ist assoziiert mit einer erhöhten Inzidenz steroid-resistenter Abstoßungsreaktionen sowie ischämisch bedingter, intrahepatischer Gallengangskomplikationen (49). In aktuellen Untersuchungen im Rattenmodell wurde gezeigt, dass eine HO-1 Präkonditionierung des Transplantats sowohl die Transplantatfunktion als auch das Transplantatüberleben auch nach prolongierter kalter Ischämiezeit (44 Stun-

den) verbessern könne (50).

2.2.7 Dauer und Anzahl der FFP Substitution

Post transplantationem dient die Bestimmung von Quick-Wert/INR, PTT und der Gerinnungsfaktoren V und VII nicht nur der Abschätzung des Blutungsrisikos bzw. des Substitutionsbedarfs, sondern sie erlaubt auch einen Rückschluss auf die Syntheseleistung der transplantierten Leber und kann als früher Indikator allgemeiner Transplantatfunktion herangezogen werden. Pathologische Werte, die ohne Substitutionstherapie stabil bleiben, deuten auf eine reduzierte, aber ausreichende Restfunktion des Transplantats hin, ansteigende Werte lassen auf eine Erholung des Organs schliessen, während unverändert pathologische Werte trotz Substitutionstherapie Ausdruck einer gravierenden Organschädigung sind (51). Postoperativ ist die Indikation zum Einsatz von Gefrorenem Frischplasma (GFP; „fresh frozen plasma“, FFP) die unzureichende Faktor-V-Synthese (<25 % des Referenzwerts) bei initialer Dysfunktion des Transplantats. 1 Einheit FFP enthält 200-250 ml Plasma und alle Hämostasefaktoren in physiologischem Verhältnis und Konzentration (1 Einheit/ml jedes Gerinnungsfaktors und Inhibitors). Als Faustregel für die Dosierung gilt: 1 ml FFP/kg Körpergewicht erhöht den Faktorenhalt im Patientenplasma um etwa 1-2 %. Beim Erwachsenen sollten mindestens 3-4 Einheiten (10-15 ml/kg Körpergewicht) rasch, unter Berücksichtigung der Volumenbelastung, infundiert werden. Die Konzentrationen von AT III, Protein C und S bleiben bis zur zweiten Woche erniedrigt, daher empfehlen einzelnen Zentren neben der frühzeitigen Heparintherapie eine Substitution mit AT III (≥ 100 % der Norm). Auf der anderen Seite kann eine Überkorrektur der pathologischen Gerinnung das postoperative Risiko arterieller Thrombosen erhöhen und die Beurteilung der Syntheseleistung des Transplantats erschweren. Ziel einer Substitution ist daher der nur partielle Ausgleich pathologischer Werte (51). In der Abfrage IIb wird die peri-/postoperative Anzahl und Dauer der FFP Substitution für jeden einzelnen Patienten dokumentiert.

2.2.8 24 h Galleproduktion

Ein definitiver Parameter, der exakt die Transplantatfunktion post LTx widerspiegelt, ist nicht etabliert. Klinisch können jedoch die Gallenmenge/-farbe in den ersten 24 h nach Reperfusion und der maximale Anstieg der Transaminasen innerhalb der ersten 72 Stunden genutzt werden. Dabei stellen Gallenmenge/-farbe die sensitivsten Parameter dar. Eine Gallenmenge >250 ml mit dunklem, bernsteinfarbenem Aussehen wird als gute, eine Menge zwischen 50-250 ml

als mäßige und eine Menge von 0 bis <50 ml mit heller Färbung als schlechte Transplantatfunktion gewertet (52). In der Abfrage IIb wird für jeden Patienten die 24 h Gallenproduktion ermittelt.

2.2.9 Intensivstationärer- und Krankenhausaufenthalt der Empfänger

Die Dauer des intensivstationären Aufenthalts beginnt in der Regel am Tag der Operation und endet mit der Verlegung auf Normalstation. Jeder Lebertransplantierte bedarf einer postoperativen Intensivtherapie, dabei ist die Dauer abhängig vom intra- und postoperativen Verlauf. Elektiv Transplantierte mit guter initialer Transplantatfunktion und unauffälligem postoperativen Verlauf bedürfen in der Regel 4-7 Tage intensivstationärer Therapie und können dann auf eine Normalstation verlegt werden (51). Die Dauer des Krankenhausaufenthalts (beginnend mit dem Tag der Aufnahme, endend mit dem Tag der Entlassung) setzt sich aus intensivstationärem- und normalstationärem Aufenthalt zusammen. Bei unkompliziertem postoperativen Verlauf dauert der normalstationäre Aufenthalt ca. 3 Wochen; diesem schließt sich eine 3-4 wöchige Therapie in einer entsprechend spezialisierten Rehabilitations Klinik an. Mit einer vollen Restitution ist nach ca. 6 Monaten zu rechnen. Für jeden Patienten wird die Dauer des intensivstationären- und Krankenhausaufenthalts ermittelt; wird ein Patient erneut intensivpflichtig, werden diese Tage ebenfalls aufgeführt.

2.2.10 Transaminasen

Alle Laborparameter werden täglich bestimmt, beginnend mit (direkt) präoperativen Werten bis einschließlich POD 30. Gibt es mehrere Werte pro Tag, wird jeweils der höchste Wert verwendet. Die Transaminasen Aspartataminotransferase (AST) und Alaninaminotransferase (ALT) sind unter anderem Indikatoren einer Leberzellschädigung; dabei ist die ALT leberspezifisch, während die AST auch ein Enzym des Herzmuskels und der quergestreiften Muskulatur darstellt. Als Untersuchungsmaterial eignet sich Serum oder Plasma. Beide Enzyme werden zur Erfassung der Transplantatfunktion herangezogen; ein maximaler Transaminasanstieg post transplantationem auf Spitzenwerte <500 U/l innerhalb der ersten 72 h wird (zusammen mit Gallenmenge/-farbe) als gute Transplantatfunktion gewertet; Werte >500-1.000 U/l als mäßige und Werte >1.000 U/l als Prognosefaktor einer schlechten Transplantatfunktion (52). Auch bei einer akuten Abstoßungsreaktion ist die Transaminasenerhöhung in Kombination mit klinischen-, anderen laborchemischen- sowie histologischen Parametern ein wichtiges diagnostisches Kriterium.

2.2.11 Cholestaseparameter

Bilirubin, Gamma-Glutamyltranspeptidase (γ GT), alkalische Phosphatase (AP). Bilirubin ist zu 85 % das Abbauprodukt des Häm; es wird in der Leber mit Hilfe der UDP-Glucuronyltransferase zur wasserlöslichen Form konjugiert und über die Gallenwege ausgeschieden, wobei ca. 20 % über den enterohepatischen Kreislauf wieder zur Leber zurückgelangen. Aus an Glucuronsäure gebundenem (glucuronidiertes, „direktes“) Bilirubin und nicht glucuronidiertem (an Albumin gebundenes, „indirektes“) Bilirubin wird das Gesamtbilirubin ermittelt. Zur Bestimmung eignen sich Serum oder Plasma, wobei der Referenzwert des Gesamtbilirubins ≤ 1.1 mg/dl und der des direkten Bilirubins ≤ 0.3 mg/dl beträgt. Bei intrahepatischer/parenchymatöser Cholestase kommt es zum Anstieg des direkten und indirekten Bilirubins, wobei der Anteil des direkten Bilirubins > 50 % betragen kann. Die Bestimmung des Bilirubins ist bei der Einschätzung der Primärfunktion des Transplantats wenig hilfreich, da ein ausgeprägter Ischämieschaden sekundär immer zur Schädigung des Gallengangsepithels mit konsekutiver Exkretionsalteration (temporäre Hyperbilirubinämie) führt. Andererseits kann eine frühe und erhebliche Hyperbilirubinämie bei nur mäßigem Ischämieschaden durch ein mechanisches Gallengangsproblem oder eine Gallengangsnekrose (meist arterielles Perfusionsproblem) verursacht werden. In unserer Studie wird der Verlauf des Gesamtbilirubins untersucht.

Die γ GT hat die höchste Sensitivität aller cholestaseindizierenden Enzyme, jedoch eine geringe Spezifität, da sie in mehreren Organen vorkommt (z. B. Pankreas, Niere, Herz). Als Untersuchungsmaterial eignet sich Serum oder Plasma; der Referenzwert beträgt bei Männern 6-28 U/l und bei Frauen 4-18 U/l. Die höchsten Werte finden sich bei Cholestase oder bei alkoholtoxischer Hepatitis. Die γ GT eignet sich besonders gut zur Verlaufskontrolle, da sich ihre Werte nur langsam normalisieren.

Die AP besteht aus mehreren Isoenzymen (Leber-AP, Knochen-AP, Gallengangs-AP, Dünndarm-AP) und ist bei 60 % aller hepatobiliären Erkrankungen erhöht; die häufigsten Ursachen sind intra- und/oder extrahepatische Cholestase sowie Leberparenchymschäden. Als Untersuchungsmaterial eignet sich Serum oder Heparinplasma; die Referenzwerte liegen bei Männern zwischen 62-170 U/l und bei Frauen zwischen 50-155 U/l. Die höchsten AP-Werte finden sich bei Knochenerkrankungen (> 5.000 U/l), während bei allen intra- und extrahepatischen Cholestaseformen die AP nur mäßig bis stark ansteigt (bis ca. 1.000 U/l).

2.2.12 Syntheseparameter

Albumin, Thromboplastinzeit (Quick, TPZ). Albumin wird in der Leberzelle gebildet und hat von allen Plasmaproteinen qualitativ und quantitativ die größte Bedeutung am kolloidosmotischen Druck; als Transportvehikel und als Puffersubstanz. Als Untersuchungsmaterial eignet sich Serum oder Plasma; die Referenzwerte liegen zwischen 3.5-5.2 mg/dl. Der Albuminspiegel ist ein wichtiger Parameter der hepatischen Synthesekapazität. Erniedrigte Albuminkonzentrationen im Plasma sind oft Folge chronischer Lebererkrankungen, können aber auch als Verdünnungshypoproteinämie nach Infusionstherapie oder nach starken intraoperativen Blutverlusten auftreten. Der kolloidosmotische Druck wird im Rahmen des postoperativen Monitorings mehrmals täglich bestimmt; ein zu geringer Druck kann durch Albuminsubstitution korrigiert werden.

Der Quick-Wert erfasst die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X und Fibrinogen, die in der Leber synthetisiert werden. Als Untersuchungsmaterial eignet sich Plasma aus Citrat-Vollblut; die Referenzwerte liegen zwischen 70-130 %. Die Bestimmung des Quick-Werts (sowie der PTT und den Faktoren II und V) post transplantationem dient nicht nur der Abschätzung des Blutungsrisikos bzw. des Substitutionsbedarfs, sondern erlaubt auch einen Rückschluss auf die Gerinnungsfaktoren Synthese des Transplantats. Ein Anstieg des Quick-Werts ist (in Zusammenspiel mit einem Anstieg von Faktor V, fallenden Laktatwerten und einsetzender Galleproduktion) ein Zeichen guter initialer Transplantatfunktion.

2.2.13 Entzündungsparameter

C-reaktives Protein (CRP) und Leukozytenzahl. Die häufigsten Ursachen, die zu Erhöhung der Entzündungsparameter führen, sind Infektionen; dabei treten Pneumonien, ascendierende Cholangitiden, Harnwegsinfekte, aber auch fungale (insbesondere durch Candida- und Aspergillus Spezies) und virale Infektionen auf. Besonders gefährdet sind Patienten, die beatmet werden, kreislaufinsuffizient sind oder ein akutes Nierenversagen entwickeln. Das CRP steigt von allen Akute-Phase-Proteinen bei bakteriellen Entzündungen am schnellsten (innerhalb von wenigen Stunden) und stärksten (bis 2 000-fach) an und fällt bei erfolgreicher Therapie ebenso rasch wieder ab. Bei unspezifischen Entzündungen oder bei Gewebnekrosen (auch Transplantatabstoßungen) findet sich in der Regel eine geringgradige CRP Erhöhung. Die CRP Bestimmung eignet sich als Suchtest und als Verlaufskontrolle und erfolgt in der

Regel aus Serum oder Plasma. Der Referenzbereich liegt <5 mg/l und wird im Rahmen des postoperativen Monitorings täglich bestimmt.

Die Leukozytenzahl eignet sich ebenfalls zur Diagnostik und Therapiekontrolle von Infektionen, Entzündungen und Gewebsnekrosen. Ihre Bestimmung erfolgt aus EDTA-Vollblut mittels automatischer Zellzählung. Ihr Referenzwert liegt zwischen 3.800-10.500 / μ l. Die Leukozytenzahl wird ebenfalls im Rahmen des postoperativen Monitorings bestimmt, allerdings ist das CRP wegen der laufenden Immunsuppression des Patienten besser verwertbar, da leukozytendepletierende Immunsuppressiva oder Kortikosteroide zu Veränderungen führen können, die keine Infektionsrelevanz haben.

2.2.14 Nierenretentionswerte und Dialysepflichtigkeit

Kreatinin, Harnstoff, Dialysepflichtigkeit. Kreatinin gehört zu den harnpflichtigen Substanzen; es entsteht im Muskel durch Abbau von Kreatininphosphat und wird in der gesunden Niere vollständig glomerulär filtriert. Die Serumkreatininwerte steigen erst dann über die obere Normgrenze (1.1 mg/dl) an, wenn die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) um mehr als die Hälfte vermindert ist. Das Serumkreatinin ist der empfindlichste Routineparameter zur Überprüfung der Nierenfunktion; er eignet sich als Verlaufskontrolle bei eingeschränkter Nierenfunktion und als Kontrollparameter bei Gabe nephrotoxischer Substanzen (z. B. Immunsuppressiva, Antibiotika). Als Untersuchungsmaterial eignet sich Serum oder Plasma.

Harnstoff ist das Endprodukt des Eiweißstoffwechsels und ebenfalls eine harnpflichtige Substanz. Der Harnstoffspiegel im Serum ist abhängig von der GFR, der Eiweißzufuhr und vom Katabolismus (Fieber erhöht die Harnstoffwerte). Als Untersuchung eignet sich Serum oder Plasma, die obere Normgrenze beträgt 50 mg/dl. Da der Serumharnstoff von mehreren Faktoren abhängig ist, stellt das Serumkreatinin einen besseren Funktionsparameter für die Filtrationsleistung der Niere dar; beim akuten Nierenversagen steigt der Harnstoffspiegel allerdings schneller an als der Kreatininspiegel, so dass beim postoperativen Monitoring beide Substanzen bestimmt werden.

Bei Patienten, die postoperativ eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz entwickeln, wird Beginn, Art und Dauer der Dialyse ermittelt. Die Entstehung oder Verschlechterung einer

Niereninsuffizienz post LTx kann beispielsweise auf die Applikation potentiell nephrotoxischer Immunsuppressiva (z. B. Tacrolimus, Cyclosporin A) zurückgeführt werden. Bei Langzeitanwendung (>1 Jahr) kommt es häufig zu einer progredienten Nierenfunktionsverschlechterung bis hin zur Dialysepflichtigkeit. Bei fortschreitender Niereninsuffizienz kann eine Reduktion, Adaptation und/oder Umstellung der immunsuppressiven Medikation erforderlich werden(53).

2.2.15 Abstoßungsreaktionen

Eine Abstoßungsreaktion kann zu jedem Zeitpunkt nach Organtransplantation auftreten. In der Literatur werden die hyperakute-, die akute- und die chronische Abstoßungsreaktion unterschieden.

Eine hyperakute Abstoßungsreaktion entwickelt sich direkt nach Transplantation/Reperfusion (unter Umständen noch während der Operation) und wird in der Regel durch präformierte Antikörper des Rezipienten vermittelt, was die fehlende Latenzzeit erklärt. Diese seltene Situation ist z. B. bei einem positiven lymphozytotoxischem Cross-Match oder seltener bei der ABO Inkompatibilität gegeben und führt durch die therapeutisch schwer zu beeinflussende immunologische Reaktionen fast immer zum Transplantatverlust.

Aufgrund der Verbesserung der immunsuppressiven Therapie wird die chronische Abstoßungsreaktion heute seltener (<5 % der Fälle) beobachtet. Wesentliches Zeichen der chronischen Abstoßung ist das Auftreten einer langsamen, allerdings schwer zu beeinflussenden Funktionsverschlechterung des Transplantats Wochen, Monate und Jahre post transplantationem . Dieser Zustand kann sich aus einer akuten Abstoßung entwickeln, aber auch unabhängig hiervon entstehen (54). Führend ist der Anstieg des Bilirubins und teilweise auch der anderen Cholestaseparameter AP und γ GT ohne Zeichen einer extra- und intrahepatischen Veränderung der Gallenwege. Der Anstieg der Transaminasen ist gering. Histologisches Kennzeichen sind die sogenannten „Vanishing Bile Duct Syndromes“ (VBDS; Verschwinden der Gallengänge); erreicht dieser Verlust >50 %, spricht man von einer chronischen Abstoßung. Entsprechende Rescue-Strategien durch bestimmte immunsuppressive Medikationsregime haben nur bei früh diagnostizierten Abstoßungen Aussicht auf Erfolg (55), so dass eine rechtzeitige Indikation zur Retransplantation gestellt werden muss.

Eine akute Abstoßungsreaktion entwickelt sich mit einer gewissen Latenz von einigen Tagen bis Wochen. 30-40 % der Abstoßungen entwickeln sich innerhalb der ersten 1-3 Wochen und werden bis zur 12. Woche post LTx als frühe Abstoßungsreaktionen beschrieben. Die Diagnose wird anhand klinischer-, laborchemischer- und histologischer Kriterien gestellt. Als klinische Zeichen einer Abstoßungsreaktion gelten Fieber, Ikterus, Veränderung der Gallenfarbe (heller) und Abnahme der Galleproduktion. Bei der laborchemischen Untersuchung findet man einen Anstieg von AST, ALT, von Bilirubin und AP. Die definitive Diagnosesicherung erfolgt durch die histologische Untersuchung anhand einer Aspirationszytologie oder Leberbiopsie; sie erlaubt auch die Einteilung des Schweregrads der Abstoßungsreaktion in Grad I-III nach dem Banff-Schema (56):

Grad I (milde Rejektion): Geringe Infiltration mit Entzündungszellen (Lymphozyten, Makrophagen, Plasmazellen, Granulozyten) in einigen Portalfeldern.

Grad II (mäßige Rejektion): Infiltration mit Entzündungszellen fast aller Trias; Einzelzellnekrosen.

Grad III (schwere Rejektion): Infiltration mit Entzündungszellen fast aller Trias, sowie der periportalen Felder um die Vena centralis bis ins Leberparenchym reichend; konfluierende- und Gruppenzellnekrosen.

Die Behandlung der akuten Abstoßung erfolgt in der Regel mit intravenös appliziertem Methylprednisolon (je 500 mg an drei – oder mehr – aufeinanderfolgenden Tagen). In der überwiegenden Zahl der Fälle wird gleichzeitig die Basisimmunsuppression erhöht und/oder das immunsuppressive Therapieregimen augmentiert. Kommt es nicht zur Normalisierung der Transplantatfunktion oder zu einem weiteren/erneuten Anstieg der Leberenzyme muß eine persistierende (steroidresistente) Rejektion ausgeschlossen werden und ggf. eine depletierende Antikörpertherapie (z. B. OKT-3, ATG) eingeleitet werden. In früheren Studien liegt die Inzidenz der steroidresistenten Abstoßungen bei 12-15 %. Aufgrund der Verbesserung der immunsuppressiven Therapie durch neuere Wirkstoffe wie Tacrolimus, Mycophenolatmofetil und Rapamycin wird der Einsatz depletierender Antikörper seltener (52). Das Auftreten einer akuten Abstoßungsreaktion wirkt sich nicht auf die Langzeitprognose des Patienten aus, da in den meisten Fällen eine medikamentöse Therapie erfolgreich ist und auf Grund der guten Regenerationsfähigkeit der Leber keine morphologischen Residuen zurückbleiben. Eine Re-

transplantation aufgrund einer akuten Rejektion ist äußerst selten notwendig.

In der hier vorliegenden Untersuchung werden Zeitpunkt, Anzahl, Schweregrad und die medikamentöse Therapie der Abstoßungsreaktion ermittelt.

2.2.16 Immunsuppressive Therapie

Gegenwärtig ist eine lebenslange immunsuppressive Therapie mit dem Ziel der Unterdrückung der Immunreaktion Rezipient versus Transplantat erforderlich. Je nach Zentrum/Studie und Risikoprofil des Patienten gestaltet sich die Auswahl/Kombination der immunsuppressiven Medikamente unterschiedlich, generell werden jedoch eine Induktionstherapie, eine Basisimmunsuppression und eine Abstoßungstherapie unterschieden.

Die Mehrzahl der hier untersuchten Patienten erhielten eine hochdosierte Induktionstherapie mit einem IL-2 Rezeptor Antagonisten (Basiliximab, Daclizumab) und eine Tripel-Basisimmunsuppression mit Tacrolimus (oder Cyclosporin) + Prednisolon + Mycophenolatmofetil. Im weiteren Verlauf erhalten die Patienten als permanente Basismedikation eine Tripel-, Dual- oder Monotherapie, wobei die Umstellung meist nach 3 Monaten erfolgt. Während der Dualtherapie wird versucht (in Abhängigkeit von der Diagnose), die Prednisolon Dosis weiter zu reduzieren, wobei das Ziel eine steroidfreie Immunsuppression 6 Monate post LTx sein sollte (34). Der Vollblutspiegel für Tacrolimus sollte in den ersten 4 Wochen post transplantationem zwischen 10-15 ng/ml, bis zum ersten postoperativen Jahr zwischen 5-10 ng/ml und danach maximal 4-8 ng/ml betragen (57).

Weitere Immunsuppressiva, wie beispielsweise Sirolimus/Everolimus oder Mycophenolatmofetil haben synergistische Wirkmechanismen zu den bekannten Calcineurininhibitoren Tacrolimus/Cyclosporin und bieten die Möglichkeit, eine individuelle Therapie speziell an die Bedürfnissen des individuellen Patienten anzupassen. Weitere immunsuppressive Substanzen (z. B. FK778, ein Leflunomide-Derivat) befinden sich in der klinischen Erprobung.

Die Rejektionstherapie wird zunächst mit einer Methylprednisolon Stoßtherapie (500mg/d i.v. für 3 Tage) durchgeführt unter gleichzeitiger Erhöhung der Basisimmunsuppression (bei geringgradiger Rejektion kann diese Maßnahme bereits ausreichend sein). Je nach Schwere und

Verlauf können weitere Substanzen wie Mycophenolatmofetil oder Sirolimus/Everolimus eingesetzt werden. Bei steroidresistenten Abstoßungsreaktionen kann eine Therapie mit T-Zell depletierenden Antikörpern (OKT-3, monoklonaler CD3-Antikörper oder ATG) eingeleitet werden.

2.2.17 Spätkomplikationen nach Lebertransplantation

Spätkomplikationen können Monate bis Jahre post transplantationem auftreten, dabei stellt die Rekurrenz der Grunderkrankung den höchsten Risikofaktor für die Langzeitprognose dar: 25 % aller hepatozellulären- und bis zu 70 % aller cholangiozellulären Karzinome rezidivieren innerhalb der ersten 12 Monate post LTx, die Reinfektionsrate bei Hepatitis B und C beträgt 80-100 %, die Rezidivrate bei PBC und PSC liegt gegenwärtig <5 %, während die der Autoimmunhepatitis mit 10-30 % beschrieben wird. Bei Transplantierten mit C2-Zirrhose stellt sich ein Rezidiv in 10-20 % der Fälle innerhalb der ersten 2 Jahre post transplantationem ein (34).

Gallenwegskomplikationen können sowohl früh-, als auch spät-postoperativ auftreten und stellen mit bis zu 50 % die häufigste Komplikation nach LTx dar. Ihre Inzidenz ist auch abhängig von der Art der Gallenganganastomose (End-zu-End, Seit-zu-Seit- oder biliodigestive Anastomose) und von einer Größenreduzierung des Transplantats (Split- oder Leberteiltransplantation). Extra-/intrahepatische Strikturen/Stenosen der Gallenwege im Spätverlauf sind selten technischer-, sondern meist immunologisch (chronische Rejektion) oder hypoxisch (Perfusionsalterationen) bedingt. Des kommen Konservierungs-/Reperfusionsschäden in Betracht (ITBL: Ischemic type biliary lesions). Die entsprechenden Therapiestrategien folgen aus den jeweiligen Ursachen, der Lokalisation und Schwere des Befundes und offerieren das ganze Spektrum von Abwarten, vorübergehender endoskopischer Stentimplantation bzw. chirurgischer Sanierung bis zur Retransplantation.

Gefäßkomplikationen können ebenfalls früh- und spät-postoperativ auftreten und betreffen als technische Komplikationen besonders die vaskulären Anastomosen. Eine Thrombose der A. hepatica tritt bei Erwachsenen mit einer Inzidenz von 2.5-10 % auf und führt insbesondere im Spätverlauf zu Strikturen der intra- und extrahepatischen Gallenwege; bei der schwersten Form kommt es zu ischämischen Nekrosen und zur intrahepatischer Abszeßbildung, so dass eine rechtzeitige Indikation zur Retransplantation gestellt werden muss. Pfortaderthrombosen

haben eine Inzidenz von 0.3-3 %; Stenosen der supra- und infrahepatischen V.cava sind ebenfalls selten (1-2 %); insbesondere die symptomatische Stenose der suprahepatischen V.cava kann zu Transplantatdysfunktionen und im ungünstigsten Fall durch Kompromittierung des venösen Abflusses zum akuten Transplantatversagen/Retransplantation führen.

Eine weitere Spätkomplikation stellt die chronische Abstoßungsreaktion dar, die selten (<5 %) beobachtet wird und die in Schüben oder schleichend progredient verlaufen kann. Histologisches Korrelat sind die sogenannten „Vanishing Bile Duct Syndromes“ (VBDS; Verschwinden der Gallengänge) und eine obliterierende Arteriitis der mittelgroßen Leberarterien mit resultierender portaler/periportal Fibrose. Eine medikamentöse „Rescue-Therapie“ hat nur bei früh diagnostizierter Abstoßung Aussicht auf Erfolg (58), so dass eine rechtzeitige Indikation zur Retransplantation gestellt werden muss.

Während das Risiko bakterieller und fungaler Infektionen in der frühen postoperativen Phase relativ groß ist, treten virale Infektionen häufiger 2 bis 4 Monate nach Lebertransplantation auf. Schwere Neu- und/oder Reinfektionen mit Cytomegalie (CMV), Epstein-Barr (EBV), Herpes Simplex Virus (HSV), Varizella Zoster Virus (VZV) oder Listerien treten im Spätverlauf fast ausschließlich bei multimorbiden- oder stark immunsupprimierten Patienten auf.

2.2.18 Transplantatversagen und Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit

Die häufigste früh-postoperative Komplikation ist das primäre Transplantatversagen (Initiale Non-Funktion; INF), das zeitnah zur Transplantation auftritt und durch eine zu lange Ischämiezeit und/oder den Konservierungsschaden (mit-)verursacht wird. Ein Rezidiv der Grunderkrankung, Gefäßkomplikationen (z. B. Thrombose der A. hepatica, V. porta, suprahepatischen V. cava) und die chronische Abstoßungsreaktion können im Spätverlauf zu einem Transplantatversagen führen.

Die Therapie des Transplantatversagens stellt die Retransplantation dar und muss in 5-10 % der Fälle vorgenommen werden (59). In der vorliegenden Untersuchung wird die Anzahl der Transplantatversagen (unabhängig ihrer Kausalität) ermittelt und die Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit 1, 3 und 5 Jahre post transplantationem nach Kaplan-Meier evaluiert.

2.3 Statistische Methoden

Zur statistischen Prüfung unserer Ergebnisse legen wir als Nullhypothese fest, dass keine Unterschiede zwischen den Behandlungsergebnissen der Bilirubingruppen bestehen. Entsprechend unterscheiden sich diese in der Alternativhypothese. Als statistischer Test wird eine Varianzanalyse für metrische, nicht normalverteilte Daten nach Anova mit einem festgelegten Signifikanzniveau von $\alpha=0.05$ durchgeführt. Ein durch die Anova-Methode errechneter niedriger p-Wert ($<\alpha$) führt zur Ablehnung der Null- und Akzeptanz der Alternativhypothese; ein hoher p-Wert ($\geq\alpha$) führt zur Beibehaltung der Nullhypothese. Zur Untersuchung der Veränderung der Parameter über die Zeit (jedes interessierenden Merkmals über ein Zeitintervall innerhalb der je zu untersuchenden Bilirubingruppe) wird eine nichtparametrische Varianzanalyse nach Anova für Daten mit Messwiederholung durchgeführt, um Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen aufzudecken. Zusätzlich wird für jede Bilirubingruppe die Veränderung über die Zeit separat analysiert.

Die statistische Analyse zur Untersuchung von Abstoßungsreaktionen und Infektionen wird mit Hilfe des Chi-Quadrat geprüft; es wird untersucht, ob die Anteile hinsichtlich verschiedener explorativer Fragestellungen homogen sind. Ein Chi-Quadrat von 2.71 entspricht einem Signifikanzniveau von $\alpha=0.05$. Bei einem berechneten Chi-Quadrat <2.71 wird die Nullhypothese verworfen, bei einem Chi-Quadrat >2.71 akzeptiert.

Zur Schätzung der Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit 1, 3 und 5 Jahre post transplantationem wird die Methode nach Kaplan-Meier angewandt. Die Vergleiche der Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen den einzelnen Bilirubingruppen erfolgt mit dem Log-Rank-Test.

Die graphische Darstellung der Ergebnisse der Abfragen I und IIa erfolgt durch die relativen Randeffekte: Hierbei wird das Ergebnis zu einem bestimmten Zeitpunkt von vornherein relativ zu allen anderen Ergebnissen des Versuchs dargestellt. Dazu wird die Wahrscheinlichkeit verwendet, dass Messwerte einer bestimmten Bilirubingruppe zu einem bestimmten Zeitpunkt größer sind als alle Messwerte des Versuchs. Eine graphische Darstellung der Verläufe der relativen Randeffekte zeigt, wie sich diese mit der Zeit verändern und/oder sich zwischen den einzelnen Bilirubingruppen unterscheiden. Ein relativer Effekt $p < 0.5$ bedeutet, dass die Versuchsergebnisse in der Bilirubingruppe i zum Zeitpunkt s gegenüber den Versuchsergebnissen

in allen anderen Bilirubingruppen zu allen anderen Zeitpunkten zu kleineren Werten tendieren. Diese Tendenz ist umso größer, je kleiner p ist; in gleicher Weise bedeutet ein relativer Effekt $p > 0.5$ eine Tendenz zu größeren Werten. Ein relativer Effekt $p = 0.5$ bedeutet, dass es keine Tendenz zu größeren oder kleineren Werten gibt (60).

3 Ergebnisse

3.1 Gesamtkollektiv stratifiziert nach Bilirubin (n = 818)

Es werden aus der Transplantations-(Proton-)Datenbank der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Virchow Klinikums der Charité in Berlin die Daten von 818 Patienten ermittelt, die sich zwischen 1988 und 2004 einer ortotopen Lebertransplantation (LTx) unterzogen. Das Gesamtkollektiv wird anhand des präoperativen Bilirubinwertes in 4 Bilirubingruppen (BG) eingeteilt und folgende Fallzahlen ermittelt: BG-1 (>0 mg/dl bis ≤ 2.5 mg/dl): n=258, BG-2 (>2.5 mg/dl bis ≤ 5 mg/dl):n=283, BG-3 (>5 mg/dl bis ≤ 10 mg/dl): n=169, BG-4 (>10 mg/dl bis ∞): n=108. Alle Bilirubingruppen werden anhand ihres postoperativen Verlaufes miteinander verglichen. Der Beobachtungszeitraum erstreckt sich vom präoperativen bis zum postoperativen Tag 30 (POD) und weiter bis 5 Jahre post LTx. Folgende Parameter werden bestimmt und untersucht:

3.1.1 Transplantatversagen und Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit

Es wird für jede Bilirubingruppe des Gesamtkollektivs die Anzahl der Transplantatversagen, die innerhalb der ersten 5 Jahren post LTx auftreten ermittelt: BG-1 n=54 (21 %), in der BG-2 n=59 (21 %), in der BG-3 n=38 (23 %) und in der BG-4 n=30 (28 %).

Die Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit wird 1, 3 und 5 Jahre post LTx für jede Bilirubingruppe des Gesamtkollektivs mit der Methode nach Kaplan-Meier ermittelt. Die Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit 1 Jahr post LTx beträgt für die BG-1 92 %, für die BG-2 90 %, für die BG-3 89 % und für die BG-4 80 % ; 3 Jahre post LTx beträgt diese in der BG-1 83 %, in den BG-2/3 jeweils 82 % und in der BG-4 78 % ; 5 Jahre post LTx liegt die Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit in der BG-1 bei 79 %, in den BG-2/3 jeweils bei 80 % und in der BG-4 bei 74 %. Die Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen sind statistisch nicht signifikant ($p > \alpha$ im Log-Rank-Test).

Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit

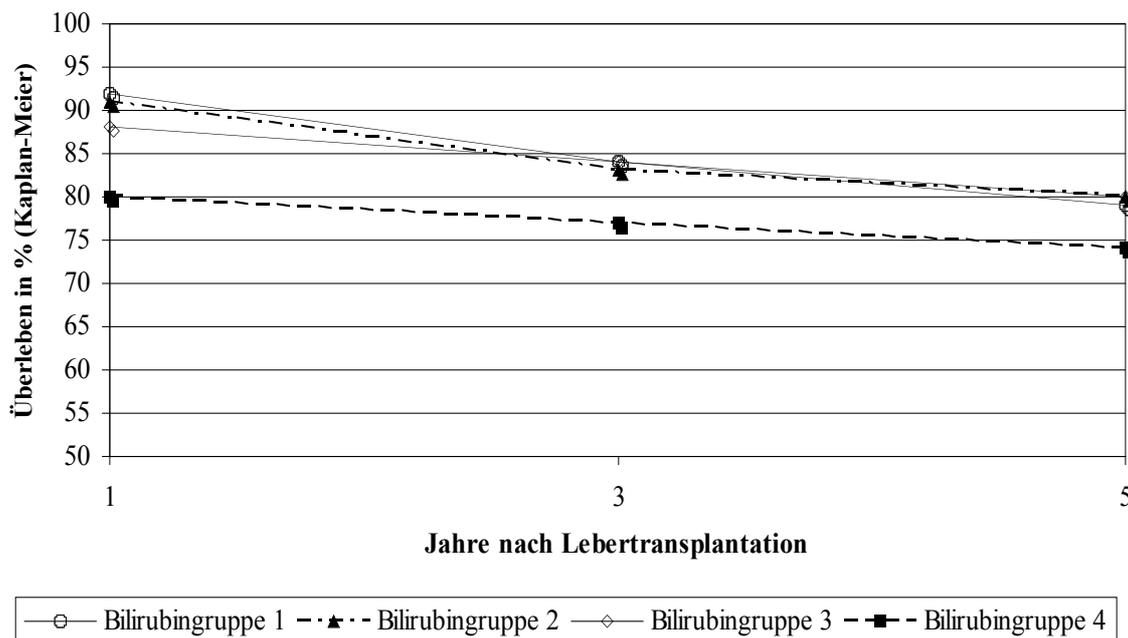


Abb. 1: Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit 1, 3 und 5 Jahre post LTx für alle 4 Bilirubingruppen des Gesamtkollektivs. BG-1: 92%, 83%, 79%; Bilirubingruppe BG-2: 90%, 82%, 80%; BG-3: 89%, 82%, 80%; BG-4: 80%, 78%, 74%.

Tabelle 3.1: Gesamtkollektiv Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit

Bilirubingruppe	Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit post LTx		
	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
1	92 %	83 %	79 %
2	90 %	82 %	80 %
3	89 %	82 %	80 %
4	80 %	78 %	74 %

3.1.2 Transaminasen

Aspartataminotransferase (AST)

Die AST wird präoperativ und bis zum POD 30 für jede Bilirubingruppe des Gesamtkollektivs täglich bestimmt und der Verlauf der relativen Randeffekte aller Bilirubingruppen miteinander verglichen.

Die Kurvenverläufe aller 4 Bilirubingruppen von präoperativ bis zum POD 30 sind näherungsweise parallel; mit dem geringsten präoperativen p-Wert von 0.8 in der Bilirubingruppe

1 und dem höchsten in der Bilirubingruppe 3 ($p=0.9$). Alle Bilirubingruppen erreichen mit p -Werten von 0.91 bzw. 0.92 am POD 1 ihr Maximum mit Tendenz zu stark erhöhten Werten. Der Kurvenverlauf ist danach für alle Bilirubingruppen kontinuierlich abfallend und mit p -Werten <0.5 ab dem POD 10 bis zum POD 30 mit einer Tendenz zu niedrigeren Werten. Dabei verzeichnet die Bilirubingruppe 3 signifikant höhere AST Werte als die Bilirubingruppe 1 ($p=0.05$ nach Anova) und die Bilirubingruppe 4 signifikant höhere Werte als die Bilirubingruppen 1 und 2 ($4*1: p=0.01, 4*2: p=0.03$ nach Anova).

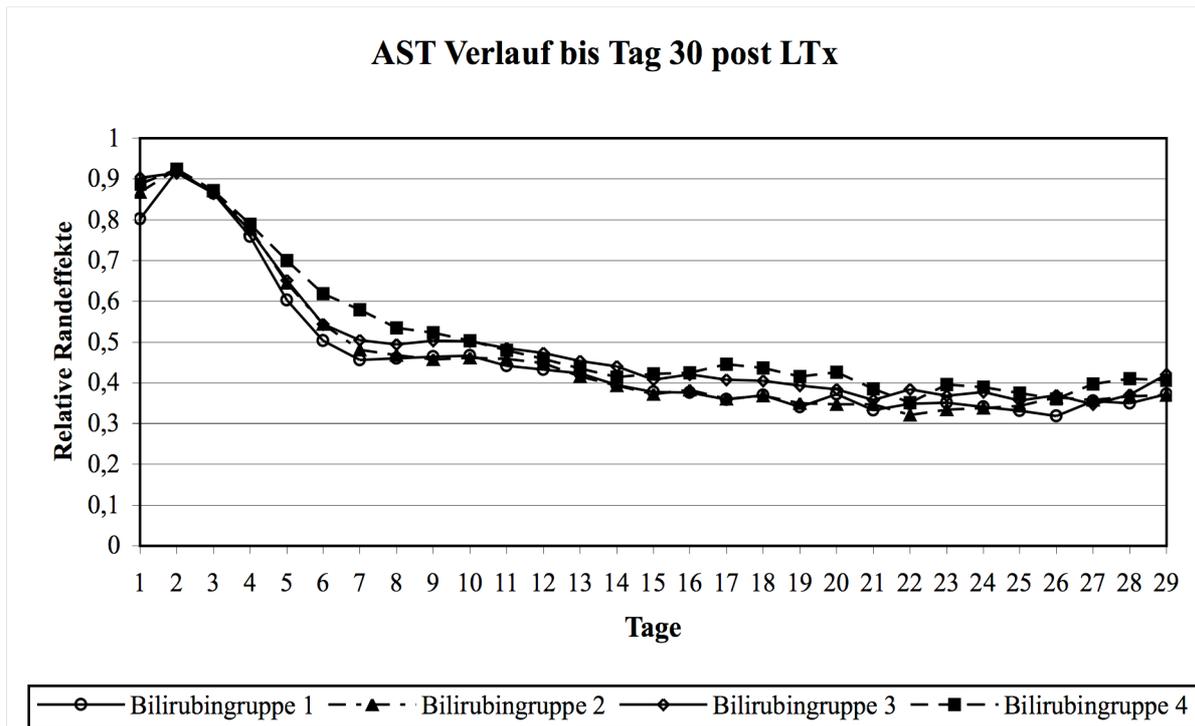


Abb. 2: AST Verlauf präoperativ bis POD 30 für alle 4 Bilirubingruppen des Gesamtkollektivs. Ein relativer Randeffekt $p < 0.5$ bedeutet eine Tendenz zu kleineren Werten, $p > 0.5$ eine Tendenz zu größeren Werten, $p = 0.5$ bedeutet keine Veränderung. Tag 1=präoperativer Wert, Tag 2=POD 1, Tag 29=POD 30. BG-1: Tag 1: $p=0.8$, Tag 2: $p=0.91$, Tag 10: $p=0.43$, Tag 28: $p=0.38$; BG-2: Tag 1: $p=0.87$, Tag 2: $p=0.92$, Tag 10: $p=0.44$, Tag 28: $p=0.37$; BG-3: Tag 1: $p=0.9$, Tag 2: $p=0.92$, Tag 10: $p=0.47$, Tag 28: $p=0.42$; BG-4: Tag 1: $p=0.89$, Tag 2: $p=0.92$, Tag 10: $p=0.46$, Tag 29: $p=0.41$.

Im AST Langzeitverlauf werden die relativen Randeffekte aller 4 Bilirubingruppen des Gesamtkollektivs, die zu den Zeitpunkten 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx bestimmt und miteinander verglichen. Zusätzlich wird der Median aller Werte präoperativ bis zum POD 30 als Vergleichswert herangezogen.

Die Bilirubingruppe 1 zeigt präoperativ bis zum POD 30, 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx mit p -

Werten von 0.77, 0.78, 0.77 und 0.79 im Vergleich zu den Bilirubingruppen 2, 3 und 4 zu allen Abfragezeitpunkten eine Tendenz zu erhöhten Werten. Die Kurven der relativen Randeffekte der Bilirubingruppen 2, 3 und 4 verlaufen präoperativ bis zum POD 30, 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx mit p-Werten <0.4 fast identisch mit einer Tendenz zu niedrigeren Werten. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Bilirubingruppen sind nicht signifikant ($p > \alpha$ nach Anova).

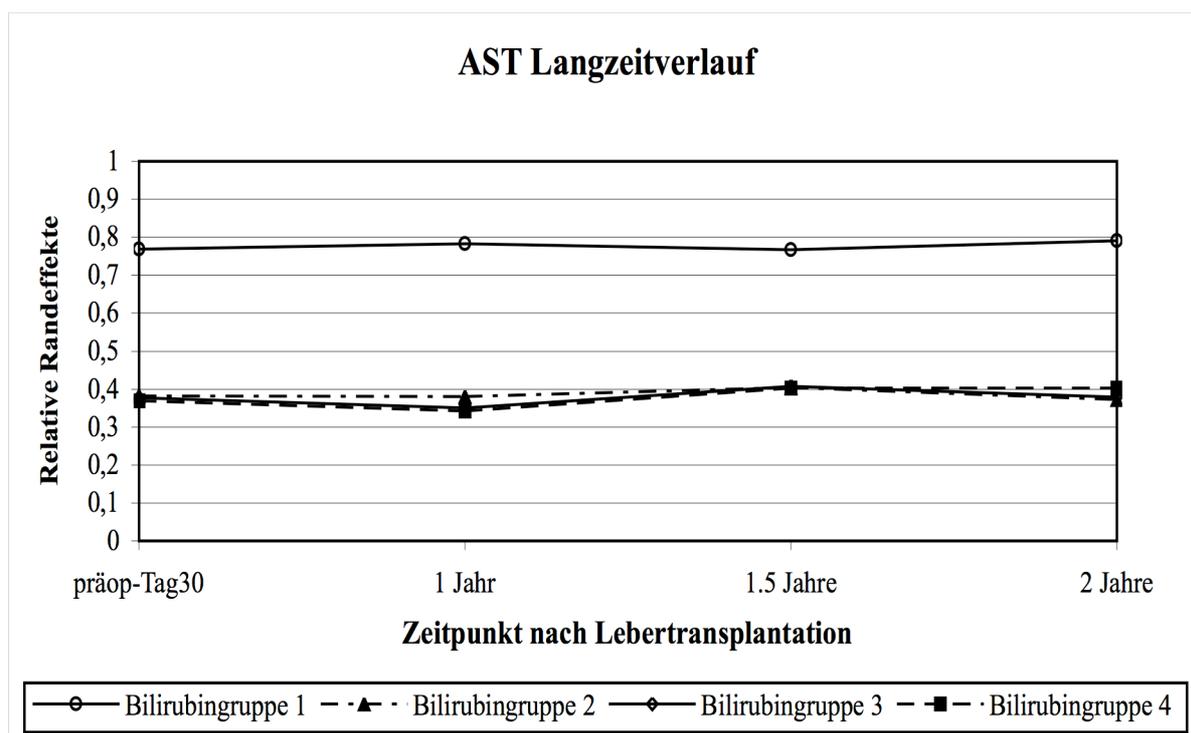


Abb. 3: AST Verlauf für alle 4 Bilirubingruppen des Gesamtkollektivs 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx. Ein relativer Randeffekt $p < 0.5$ bedeutet eine Tendenz zu kleineren Werten, $p > 0.5$ eine Tendenz zu größeren Werten, $p = 0.5$ bedeutet keine Veränderung. Präoperativ-Tag30=Median aller Messwerte von präoperativ bis zum POD 30. BG-1: präop-Tag30: $p=0.77$, 1 Jahr: $p=0.78$, 1.5 Jahre: $p=0.77$, 2 Jahre: $p=0.79$; BG-2: präop-Tag30: $p=0.37$, 1 Jahr: $p=0.38$, 1.5 Jahre: $p=0.41$, 2 Jahre: $p=0.37$; BG-3: präop -Tag 30 $p=0.37$, 1 Jahr: $p=0.34$, 1.5 Jahre: $p=0.41$, 2 Jahre: $p=0.39$; BG-4: präop-Tag30: $p=0.37$, 1 Jahr: $p=0.34$, 1.5 Jahre: $p=0.4$, 2 Jahre: $p=0.4$.

Alaninaminotransferase (ALT)

Die ALT wird präoperativ und bis zum POD 30 für jede Bilirubingruppe des Gesamtkollektivs täglich bestimmt und der Verlauf der relativen Randeffekte aller Bilirubingruppen miteinander verglichen.

Die Kurvenverläufe aller 4 Bilirubingruppen präoperativ bis zum POD 30 sind näherungsweise

se parallel; mit dem geringsten präoperativen p-Wert von 0.55 in der Bilirubingruppe 1 und den höchsten in der Bilirubingruppe 3 und 4 ($p=0.7$). Alle Bilirubingruppen erreichen mit p-Werten zwischen 0.85 und 0.88 am POD 1 ihr Maximum mit einer Tendenz zu erhöhten Werten. Der Kurvenverlauf ist dann für alle Bilirubingruppen kontinuierlich fallend und mit p-Werten <0.5 ab POD 10 bis POD 30 mit einer Tendenz zu niedrigeren Werten. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Bilirubingruppen sind nicht signifikant ($p > \alpha$ nach Anova).

Im ALT Langzeitverlauf werden die relativen Randeffekte aller 4 Bilirubingruppen des Gesamtkollektivs, die zu den Zeitpunkten 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx bestimmt werden, miteinander verglichen. Zusätzlich wird der Median aller Werte von präoperativ bis zum POD 30 als Vergleichswert herangezogen.

Die Bilirubingruppe 1 zeigt präoperativ bis zum POD 30, 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx mit p-Werten von 0.8, 0.81, 0.8 und 0.81 im Vergleich zu den Bilirubingruppen 2, 3 und 4 zu allen Abfragezeitpunkten eine Tendenz zu erhöhten Werten. Die Kurven der relativen Randeffekte der Bilirubingruppen 2, 3 und 4 verlaufen präoperativ bis zum POD 30, 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx mit p-Werten <0.38 fast identisch mit Tendenzen zu niedrigeren Werten. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Bilirubingruppen sind nicht signifikant ($p > \alpha$ nach Anova).

3.1.3 Cholestaseparameter

Bilirubin

Bilirubin wird präoperativ und bis zum POD 30 täglich für jede Bilirubingruppe des Gesamtkollektivs bestimmt und die Kurvenverläufe der relativen Randeffekte miteinander verglichen.

Alle 4 Bilirubingruppen zeigen von präoperativ (Stratifizierungskriterium) bis zum POD 30 annähernd parallel abfallende Kurvenverläufe. Die Bilirubingruppe 1 verzeichnet mit relativen Randeffekten $p < 0.48$ während des gesamten Abfragezeitraums im Gegensatz zu den Bilirubingruppen 2, 3 und 4 die geringsten Werte ($1^*2, 1^*3, 1^*4: p < 0.001$ nach Anova); die Bilirubingruppe 2 verzeichnet die zweitniedrigsten ($2^*1, 2^*3, 2^*4: p < 0.001$ nach Anova), die Bilirubingruppe 4 die höchsten ($4^*1, 4^*2, 4^*3: p < 0.001$ nach Anova) und die Bilirubingruppe 3 die zweithöchsten Werte ($3^*1, 3^*2, 3^*4: p < 0.001$ nach Anova). Die relativen Rande-

fekte der Bilirubingruppe 2 fallen am POD 10, die der Bilirubingruppe 3 ab POD 20 und die der Bilirubingruppe 4 ab POD 25 unter den Wert von 0.5 mit der Tendenz zu niedrigeren Werten.

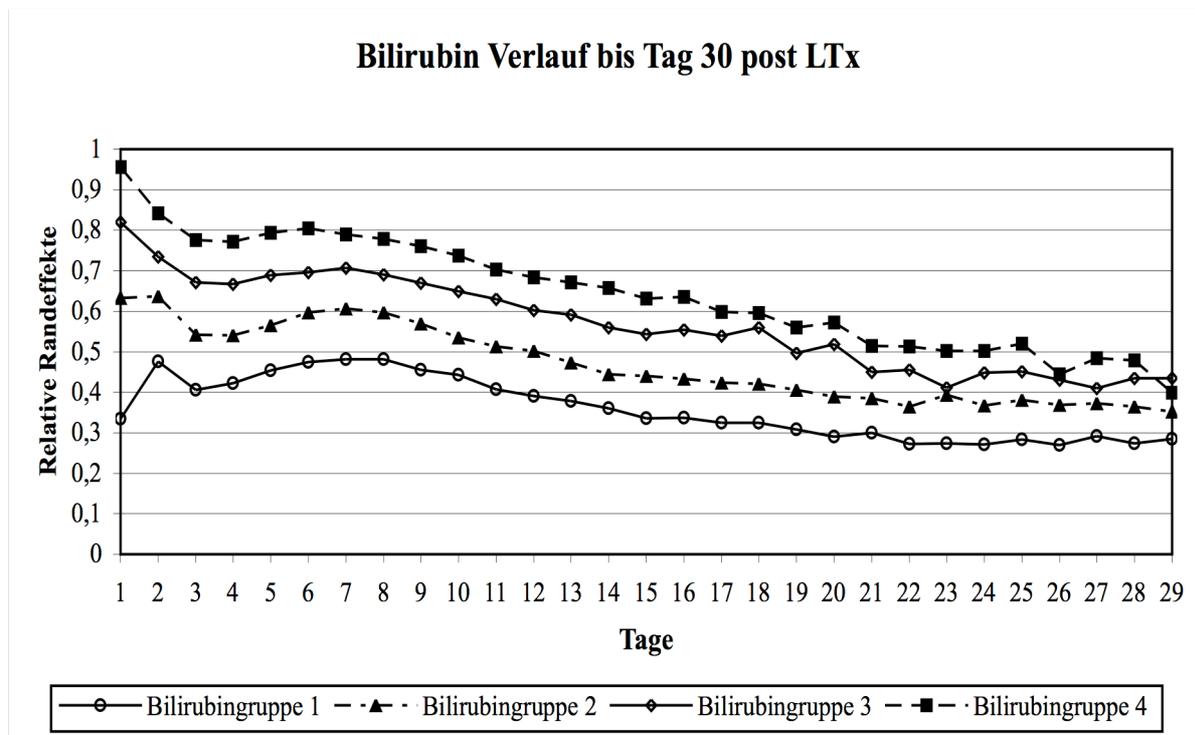


Abb. 4: Bilirubin Verlauf von präoperativ bis POD 30 für alle 4 Bilirubingruppen des Gesamtkollektivs. Ein relativer Randeffekt $p < 0.5$ bedeutet eine Tendenz zu kleineren Werten, $p > 0.5$ eine Tendenz zu größeren Werten, $p = 0.5$ bedeutet keine Veränderung. Tag 1=präoperativer Wert, Tag 2=POD 1, Tag 29=POD 30. BG-1: Tag 1: $p=0.3$, Tag 2: $p=0.47$, Tag 6: $p=0.47$, Tag 29: $p=0.28$; BG-2: Tag 1: $p=0.6$, Tag 3: $p=0.54$, Tag 6: $p=0.6$, Tag 29: $p=0.38$; BG-3: Tag 1: $p=0.8$, Tag 3: $p=0.66$, Tag 29: $p=0.4$; BG-4: Tag 1: $p=0.96$, Tag 3: $p=0.78$, Tag 29: $p=0.39$.

Im Bilirubin Langzeitverlauf werden die relativen Randeffekte aller 4 Bilirubingruppen des Gesamtkollektivs, die zu den Zeitpunkten 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx bestimmt werden, miteinander verglichen. Zusätzlich wird der Median aller Werte präoperativ bis zum POD 30 als Vergleichswert herangezogen.

Die relativen Randeffekte der Bilirubingruppe 1 zeigen präoperativ bis zum POD 30, 1, 1.5 und 2 Jahre nach LTx mit p -Werten von 0.69, 0.79, 0.85 und 0.89 einen ansteigenden Kurvenverlauf und im Vergleich zu den Bilirubingruppen 2, 3 und 4 Tendenz zu signifikant erhöhten Werten (1*2, 1*3, 1*4: $p < 0.01$ nach Anova). Die relativen Randeffekte der Bilirubin-

gruppen 2, 3 und 4 zeigen mit p-Werten <0.39 Tendenz zu erniedrigten Bilirubin Werten.

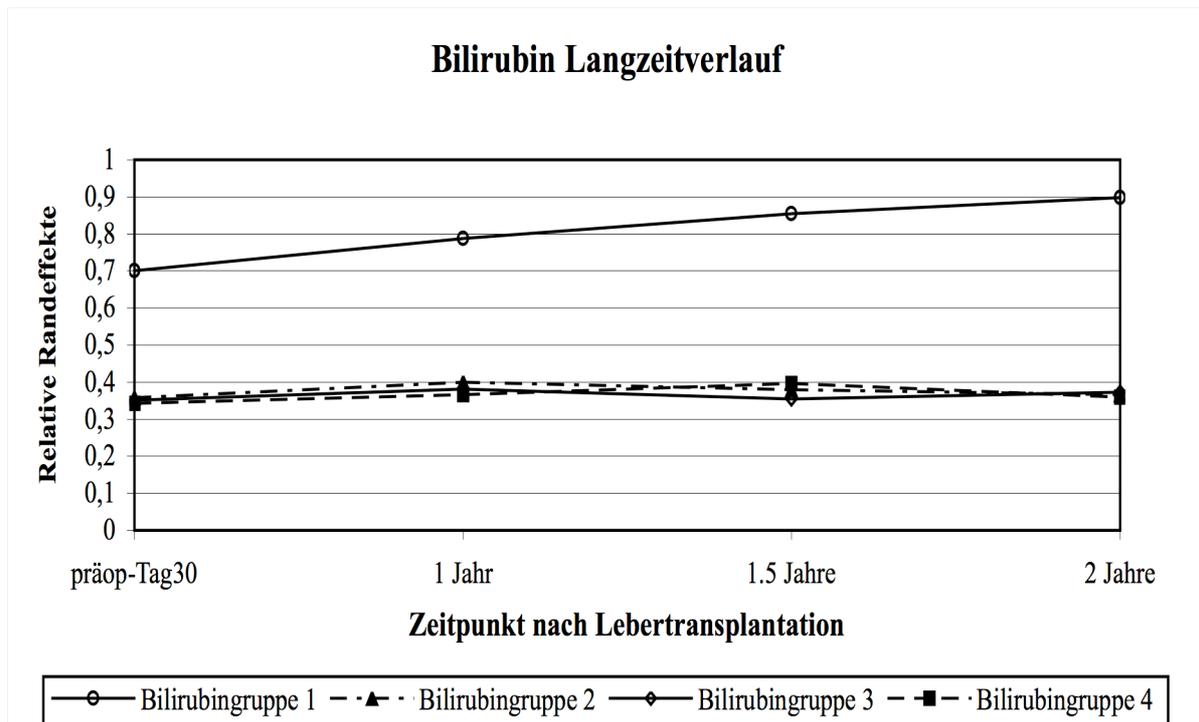


Abb. 5: Bilirubin Verlauf für alle 4 Bilirubingruppen des Gesamtkollektivs 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx. Ein relativer Randeffekt $p < 0.5$ bedeutet eine Tendenz zu kleineren Werten, $p > 0.5$ eine Tendenz zu größeren Werten, $p = 0.5$ bedeutet keine Veränderung. Präopertiv-Tag30=Median aller Messwerte von präoperativ bis zum POD 30. BG-1: präop-Tag30: $p=0.69$, 1 Jahr: $p=0.79$, 1.5 Jahre: $p=0.85$, 2 Jahre: $p=0.89$; BG-2: präop-Tag30: $p=0.34$, 1 Jahr: $p=0.39$, 1.5 Jahre: $p=0.39$, 2 Jahre: $p=0.36$; BG-3: präop -Tag 28: $p=0.34$, 1 Jahr: $p=0.38$, 1.5 Jahre: $p=0.35$, 2 Jahre: $p=0.36$; BG-4: präop-Tag30: $p=0.34$, 1 Jahr: $p=0.36$, 1.5 Jahre: $p=0.39$, 2 Jahre: $p=0.36$.

Alkalische Phosphatase (AP)

Die Alkalische Phosphatase (AP) wird präoperativ und bis zum POD 30 täglich für jede Bilirubingruppe des Gesamtkollektivs bestimmt und die Kurvenverläufe der relativen Randeffekte miteinander verglichen.

Die Bilirubingruppen 1 und 2 verzeichnen während des gesamten postoperativen Verlaufs mit p-Werten <0.56 signifikant geringere Werte als die Bilirubingruppen 3 und 4, deren p-Werte im Verlauf auf ein Maximum von 0.66 ansteigen (1*3; 1*4; 2*3; 2*4: $p < 0.001$ nach Anova). Die Bilirubingruppe 4 verzeichnet während des gesamten Abfragezeitraums die höchsten Werte (maximaler p-Wert: 0.66), dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p > \alpha$ nach Anova).

Im AP Langzeitverlauf werden die relativen Randeffekte aller 4 Bilirubingruppen des Ge-

samtkollektivs, die zu den Zeitpunkten 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx bestimmt werden, miteinander verglichen. Zusätzlich wird der Median aller Werte präoperativ bis zum POD 30 als Vergleichswert herangezogen.

Die Bilirubingruppe 1 zeigt im Vergleich zu den Bilirubingruppen 2, 3 und 4 präoperativ bis POD 30, 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx mit p-Werten von 0.59, 0.59, 0.66 und 0.7 eine Tendenz zu höheren Werten. Die relativen Randeffekte der Bilirubingruppen 2, 3 und 4 zeigen präoperativ bis POD 30, 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx mit p-Werten <0.5 eine Tendenz zu niedrigeren Werten. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Bilirubingruppen sind nicht signifikant ($p > \alpha$ nach Anova).

Gamma-Glutamyltranspeptidase (γ GT)

Die γ GT wird präoperativ und bis zum POD 30 täglich für jede Bilirubingruppe des Gesamtkollektivs bestimmt; die Ergebnisse/Kurvenverläufe der relativen Randeffekte werden statistisch miteinander verglichen.

Alle 4 Bilirubingruppen zeigen nährungsweise parallele, bis zum POD 30 ansteigende Kurvenverläufe, mit dem geringsten präoperativen p-Wert von 0.23 in der Bilirubingruppe 4 und dem höchsten in der Bilirubingruppe 1 ($p = 0.36$). Alle Bilirubingruppen erreichen mit p-Werten <0.31 am POD 1 ein Minimum mit anschließend kontinuierlich steigenden Werten (maximaler p-Wert: 0.61). Die Unterschiede zwischen den einzelnen Bilirubingruppen sind nicht signifikant ($p > \alpha$ nach Anova).

Im γ GT Langzeitverlauf werden die relativen Randeffekte aller 4 Bilirubingruppen des Gesamtkollektivs, die zu den Zeitpunkten 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx bestimmt werden, miteinander verglichen. Zusätzlich wird der Median aller Werte präoperativ bis zum POD 30 als Vergleichswert herangezogen.

Die Bilirubingruppe 1 zeigt im Vergleich zu den Bilirubingruppen 2, 3 und 4 präoperativ bis POD 30, 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx mit p-Werten von 0.75, 0.76, 0.77 und 0.76 eine Tendenz zu höheren Werten. Die relativen Randeffekte der Bilirubingruppen 2, 3 und 4 verlaufen

mit p-Werten <0.41 fast parallel mit einer Tendenz zu niedrigeren Werten. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Bilirubingruppen sind nicht signifikant ($p > \alpha$ nach Anova).

3.1.4 Syntheseparameter

Albumin

Albumin wird präoperativ und bis zum POD 30 täglich für jede Bilirubingruppe des Gesamtkollektivs bestimmt und die Kurvenverläufe der relativen Randeffekte miteinander verglichen.

Alle 4 Bilirubingruppen zeigen einen näherungsweise identischen Verlauf, mit dem geringsten präoperativen p-Wert in der Bilirubingruppe 2 ($p = 0.25$) und dem höchsten in der Bilirubingruppe 1 ($p = 0.35$). Postoperativ steigen die Werte aller Bilirubingruppen bis zum POD 5 an (maximaler p-Wert: 0.56) und fluktuieren im weiteren Verlauf zwischen p-Werten von 0.41 und 0.6. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Bilirubingruppen sind nicht signifikant ($p > \alpha$ nach Anova).

Im Albumin Langzeitverlauf werden die relativen Randeffekte aller 4 Bilirubingruppen des Gesamtkollektivs, die zu den Zeitpunkten 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx bestimmt werden, miteinander verglichen. Zusätzlich wird der Median aller Werte präoperativ bis zum POD 30 als Vergleichswert herangezogen.

Die Bilirubingruppe 1 zeigt im Vergleich zu den Bilirubingruppen 2, 3 und 4 präoperativ bis POD 30, 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx mit p-Werten von 0.33, 0.34, 0.36 und 0.37 eine Tendenz zu niedrigeren Werten. Die Kurven der relativen Randeffekte der Bilirubingruppen 2, 3 und 4 verlaufen mit p-Werten >0.53 fast parallel mit einer Tendenz zu höheren Werten. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Bilirubingruppen sind nicht signifikant ($p > \alpha$ nach Anova).

Thromboplastinzeit (TPZ)

Die Thromboplastinzeit (TPZ) wird präoperativ und bis zum POD 30 täglich für jede Bilirubingruppe des Gesamtkollektivs bestimmt und die Kurvenverläufe der relativen Randeffekte miteinander verglichen.

Die Kurvenverläufe aller 4 Bilirubingruppen von präoperativ bis zum POD 30 sind näherungsweise parallel; mit dem geringsten präoperativen p-Wert in der Bilirubingruppe 4 ($p = 0.13$) und dem höchsten in der Bilirubingruppe 1 ($p = 0.34$) mit einer Tendenz zu niedrigeren Werten. Postoperativ steigen die Werte kontinuierlich (mit Ausnahme der Bilirubingruppe 1) bis zum POD 6 (maximaler p-Wert: 0.53) an und fluktuieren bis zum POD 30 zwischen p-Werten von 0.5 und 0.61 mit einer Tendenz zu höheren Werten. In der Bilirubingruppe 1 fallen die p-Werte am POD 1 auf 0.28 ab und gleichen sich anschließend den anderen Bilirubingruppenverläufen an. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Bilirubingruppen sind nicht signifikant ($p > \alpha$ nach Anova).

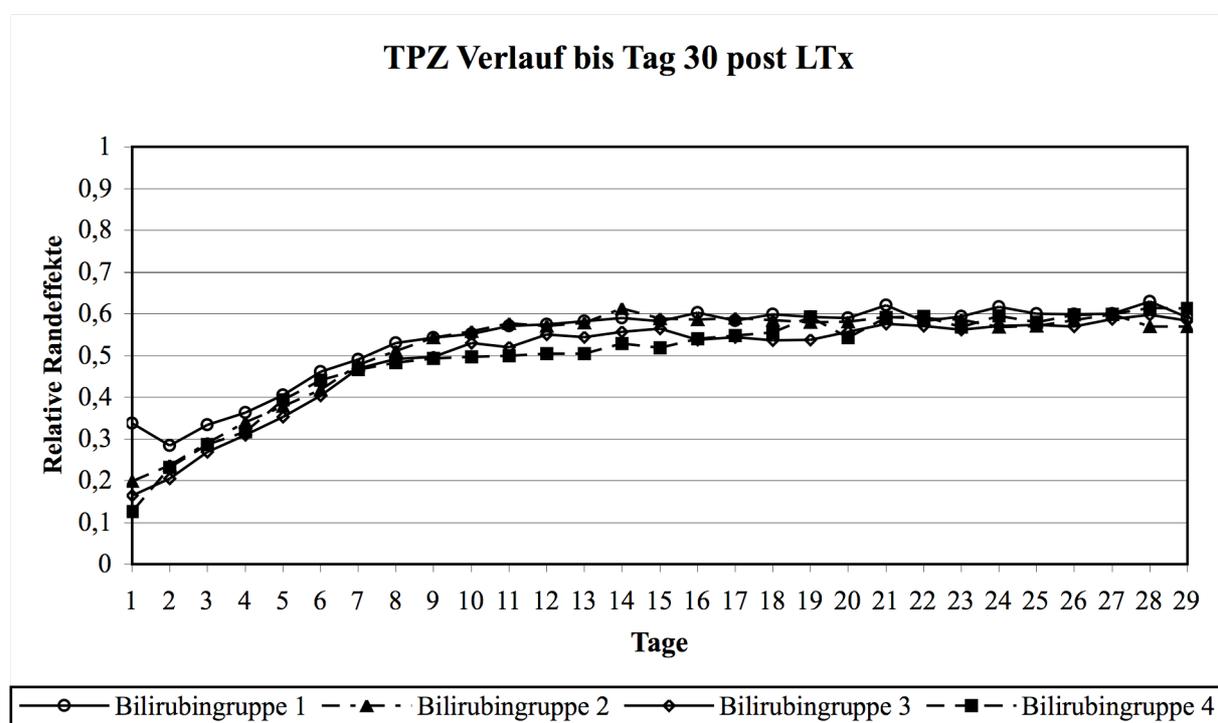


Abb. 6: TPZ Verlauf präoperativ bis POD 30 für alle 4 Bilirubingruppen des Gesamtkollektivs: Ein relativer Randeffekt $p < 0.5$ bedeutet eine Tendenz zu kleineren Werten, $p > 0.5$ eine Tendenz zu größeren Werten, $p = 0.5$ bedeutet keine Veränderung. Tag 1=präoperativer Wert, Tag 2=POD 1, Tag 29=POD 30. BG-1: Tag 1: $p=0.34$, Tag 2: $p=0.28$, Tag 8 $p=0.53$, Tag 29: $p=0.61$; BG-2: Tag 1: $p=0.2$, Tag 2: $p=0.23$, Tag 8 $p=0.51$, Tag 29: $p=0.57$; BG-3: Tag 1: $p=0.16$, Tag 2: $p=0.2$, Tag 8 $p=0.49$, Tag 29: $p=0.58$; BG-4: Tag 1: $p=0.13$, Tag 2: $p=0.23$, Tag 8 $p=0.48$, Tag 29: $p=0.61$.

Im TPZ Langzeitverlauf werden die relativen Randeffekte aller 4 Bilirubingruppen des Gesamtkollektivs, die zu den Zeitpunkten 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx bestimmt werden, miteinander verglichen. Zusätzlich wird der Median aller Werte präoperativ bis zum POD 30 als Vergleichswert herangezogen.

Die Bilirubingruppe 1 zeigt im Vergleich zu den Bilirubingruppen 2, 3 und 4 präoperativ bis POD 30, 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx mit p-Werten von 0.33, 0.31, 0.29 und 0.3 eine Tendenz zu niedrigeren Werten. Die relativen Randeffekte der Bilirubingruppen 2, 3 und 4 verlaufen mit p-Werten >0.56 fast identisch mit einer Tendenz zu höheren Werten. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Bilirubingruppen sind nicht signifikant ($p > \alpha$ nach Anova).

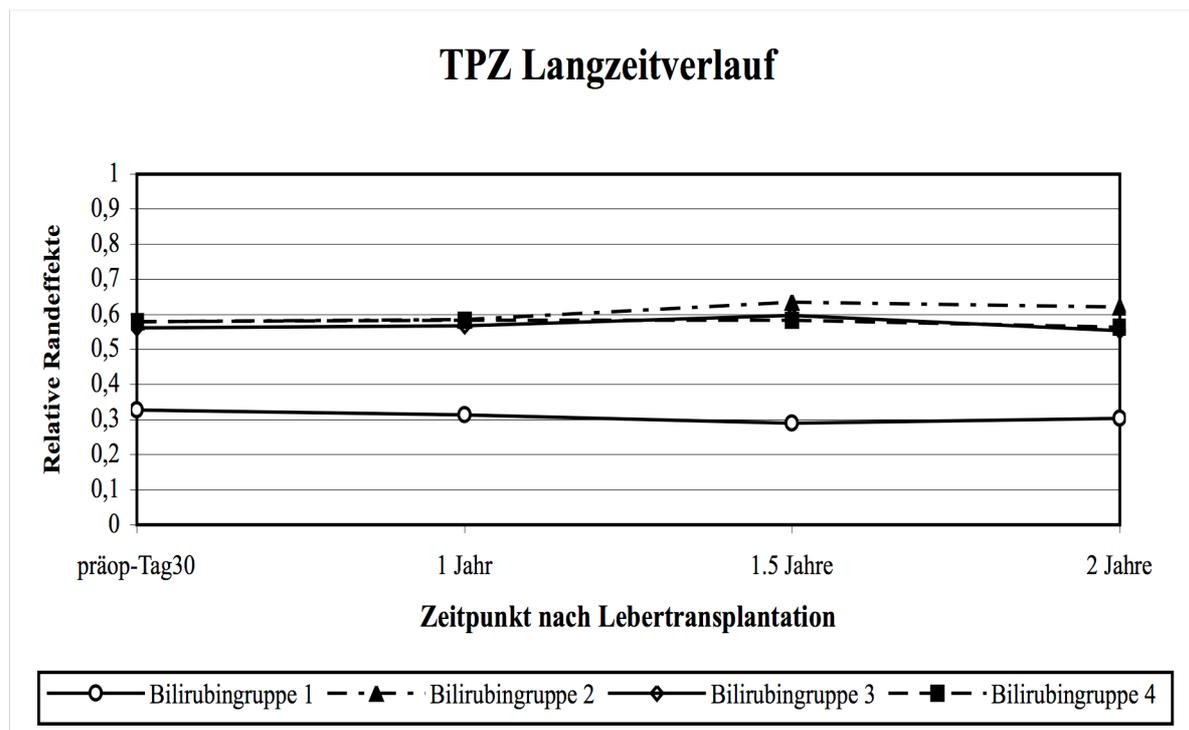


Abb. 7: TPZ Verlauf für alle 4 Bilirubingruppen des Gesamtkollektivs 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx: Ein relativer Randeffekt $p < 0.5$ bedeutet eine Tendenz zu kleineren Werten, $p > 0.5$ eine Tendenz zu größeren Werten, $p = 0.5$ bedeutet keine Veränderung. Präoperativ-Tag30=Median aller Messwerte von präoperativ bis zum POD 30. BG-1: präop-Tag30: $p=0.33$, 1 Jahr: $p=0.31$, 1.5 Jahre: $p=0.29$, 2 Jahre: $p=0.3$; BG-2: präop-Tag30: $p=0.58$, 1 Jahr: $p=0.58$, 1.5 Jahre: $p=0.64$, 2 Jahre: $p=0.61$; BG-3: präop -Tag 30 $p=0.56$, 1 Jahr: $p=0.58$, 1.5 Jahre: $p=0.58$, 2 Jahre: $p=0.56$; BG-4: präop-Tag30: $p=0.58$, 1 Jahr: $p=0.59$, 1.5 Jahre: $p=0.58$, 2 Jahre: $p=0.56$.

Galleproduktion

Die Galleproduktion wird bis zum POD 8 für jede Bilirubingruppe des Gesamtkollektivs täglich bestimmt und die relativen Randeffekte miteinander verglichen.

Alle 4 Bilirubingruppen zeigen bis zum POD 8 parallel ansteigende Kurvenverläufe, wobei die je produzierte Gallenmenge in der Bilirubingruppe 1 (maximaler p-Wert: 0.64 am POD 7) gering über denen der Bilirubingruppen 2, 3 und 4 liegt. Die Bilirubingruppen 2 und 3 zeigen

mit p-Werten von 0.56 am POD 8 eine Tendenz zu mehr Galleproduktion; die relativen Randeffekte der Bilirubingruppe 4 bleiben während des gesamten Abfragezeitraums <0.46 mit einer Tendenz zu geringerer Galleproduktion. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Bilirubingruppen sind nicht signifikant ($p > \alpha$ nach Anova).

3.1.5 Entzündungsparameter

C-reaktives Protein (CRP)

Das C-reaktive Protein (CRP) wird präoperativ und bis zum POD 30 täglich für jede Bilirubingruppe des Gesamtkollektivs bestimmt und die Kurvenverläufe der relativen Randeffekte miteinander verglichen.

Alle 4 Bilirubingruppen zeigen näherungsweise parallele Kurvenverläufe, mit dem geringsten präoperativen p-Wert in der Bilirubingruppe 1 ($p = 0.27$) und dem höchsten in der Bilirubingruppe 4 ($p = 0.48$). Alle Bilirubingruppen erreichen am POD 1 mit p-Werten >0.75 einen Maximalwert mit einer Tendenz zu höheren Werten; bis zum POD 30 fluktuieren die p-Werte aller Bilirubingruppen zwischen 0.35 und 0.61; dabei liegen die relativen Randeffekte der Bilirubingruppe 4 signifikant über denen der Bilirubingruppen 1, 2 und 3 ($4*1$; $4*2$; $4*3$: $p < 0.001$ nach Anova) und die der Bilirubingruppe 3 über denen der Bilirubingruppe 1 ($3*1$: $p < 0.001$ nach Anova).

Im CRP Langzeitverlauf werden die relativen Randeffekte aller 4 Bilirubingruppen des Gesamtkollektivs, die zu den Zeitpunkten 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx bestimmt werden, miteinander verglichen. Zusätzlich wird der Median aller Werte präoperativ bis zum POD 30 als Vergleichswert herangezogen.

Die Bilirubingruppe 1 zeigt im Vergleich zu den Bilirubingruppen 2, 3 und 4 präoperativ bis POD 30, 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx mit p-Werten von 0.75, 0.71, 0.69 und 0.73 eine Tendenz zu höheren Werten ($1*4$: $p < 0.04$ nach Anova). Die relativen Randeffekte der Bilirubingruppen 2, 3 und 4 verlaufen mit p-Werten <0.40 nahezu parallel mit einer Tendenz zu niedrigeren Werten. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Bilirubingruppen sind nicht signifikant ($p > \alpha$ nach Anova).

Leukozyten

Die Leukozytenzahl wird präoperativ und bis zum POD 30 täglich für jede Bilirubingruppe des Gesamtkollektivs bestimmt und die Kurvenverläufe der relativen Randeffekte miteinander verglichen.

Alle 4 Bilirubingruppen zeigen während des Abfragezeitraums annähernd parallele Kurvenverläufe, mit dem geringsten präoperativen p-Wert in der Bilirubingruppe 2 ($p = 0.38$) und dem höchsten in der Bilirubingruppe 4 ($p = 0.48$). Alle Bilirubingruppen erreichen mit p-Werten >0.56 am POD 1 einen Maximalwert mit einer Tendenz zu erhöhten Leukozytenzahlen. Der Kurvenverlauf aller Bilirubingruppen ist danach bis zum POD 30 kontinuierlich fallend mit einer Tendenz zu abnehmenden Werten; die Bilirubingruppen 1 und 2 erreichen dabei die niedrigsten ($p = 0.34$, $p = 0.36$), während die Bilirubingruppe 4 den höchsten Wert verzeichnet ($p = 0.49$). Die Unterschiede zwischen den einzelnen Bilirubingruppen sind nicht signifikant ($p > \alpha$ nach Anova).

Im Leukozyten Langzeitverlauf werden die relativen Randeffekte aller 4 Bilirubingruppen des Gesamtkollektivs, die zu den Zeitpunkten 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx bestimmt werden, miteinander verglichen. Zusätzlich wird der Median aller Werte präoperativ bis zum POD 30 als Vergleichswert herangezogen.

Die Bilirubingruppe 1 zeigt im Vergleich zu den Bilirubingruppen 2, 3 und 4 präoperativ bis zum POD 30, 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx mit p-Werten von 0.76, 0.74, 0.76 und 0.77 eine Tendenz zu erhöhten Leukozytenzahlen. Die relativen Randeffekte der Bilirubingruppen 2, 3 und 4 verlaufen mit p-Werten <0.43 fast deckungsgleich mit einer Tendenz zu abnehmenden Leukozytenzahlen. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Bilirubingruppen sind nicht signifikant ($p > \alpha$ nach Anova).

Maximale Körpertemperatur

Die maximale Körpertemperatur wird präoperativ und bis zum POD 30 täglich für jede Bilirubingruppe des Gesamtkollektivs bestimmt und die Kurvenverläufe der relativen Randeffekte miteinander verglichen.

Alle 4 Bilirubingruppen zeigen während des gesamten Abfragezeitraums einen näherungsweise parallele Kurvenverläufe mit präoperativen p-Werten >0.76 und einer Tendenz zu höheren Temperaturen. Bis zum POD 30 erreichen die relativen Randeffekte aller Bilirubingruppen p-Werte <0.50 mit der Tendenz zu niedrigeren Temperaturen. Die Bilirubingruppe 4 hat dabei signifikant höhere Werte als die Bilirubingruppe 2 ($p < 0.001$ nach Anova) und die Bilirubingruppe 2 signifikant niedrigere Werte als die Bilirubingruppe 1 ($p < 0.03$ nach Anova).

Im Langzeitverlauf der Körpertemperaturmessung werden die relativen Randeffekte aller 4 Bilirubingruppen des Gesamtkollektivs, die zu den Zeitpunkten 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx bestimmt werden miteinander verglichen. Zusätzlich wird der Median aller Werte präoperativ bis zum POD 30 als Vergleichswert herangezogen.

Die Bilirubingruppe 1 zeigt im Vergleich zu den Bilirubingruppen 2, 3 und 4 präoperativ bis POD 30, 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx mit p-Werten von 0.7, 0.65, 0.61 und 0.72 eine Tendenz zu erhöhter Temperatur. Die relativen Randeffekte der Bilirubingruppen 2, 3 und 4 verlaufen mit p-Werten <0.30 fast identisch mit einer Tendenz zu niedrigeren Temperaturen. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Bilirubingruppen sind nicht signifikant ($p > \alpha$ nach Anova).

3.1.6 Abstoßungsreaktionen

Es wird die Anzahl der Abstoßungsreaktionen für jede Bilirubingruppe des Gesamtkollektivs bis 5 Jahre post transplantationem ermittelt und untersucht, ob Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen bestehen.

Bei $n=318$ Patienten (49 %) des Gesamtkollektivs tritt mindestens eine Abstoßungsreaktion auf; davon stammen $n=103$ Patienten (40 % der BG-1) aus der Bilirubingruppe 1, $n=110$ (39 % der BG-2) aus der Bilirubingruppe 2, $n=74$ (44 % der BG-3) aus der Bilirubingruppe 3 und 31 (29 % der BG-4) Patienten aus der Bilirubingruppe 4. Davon entwickeln in der Bilirubingruppe 1 70 % eine einzelne Rejektion, 25 % erleiden zwei Abstoßungen und 5 % haben ≥ 3 Abstoßungsreaktionen. In der Bilirubingruppe 2 sind es je 80 % (1 Abstoßung), 15 % (2 Abstoßungen) und 6 % (≥ 3 Abstoßungen), in der Bilirubingruppe 3 entsprechend 74 %, 20 % und 6 % und in der Bilirubingruppe 4 84 %, 10 % und 6 %. Es bestehen keine signifikanten

Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen ($p > \alpha$ im Chi-Quadrat Test).

Tabelle 3.2: Gesamtkollektiv Anzahl Abstoßungsreaktionen

Bilirubingruppe	Anzahl Abstoßungen		
	1	2	≥ 3
1	72 (70 %)	26 (25 %)	5 (5 %)
2	88 (80 %)	16 (15 %)	6 (5 %)
3	55 (74 %)	15 (20 %)	4 (6 %)
4	26 (84 %)	3 (10 %)	2 (6 %)

3.1.7 Gradeinteilung der Abstoßungen

Im Falle einer Abstoßungsreaktion wird perkutane Punktion eine Leberstanzbiopsie asserviert und durch histologische Untersuchung der Schweregrad der Rejektion nach dem Banff Schema bestimmt (Grad I-III). Es wird untersucht, ob Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen bestehen.

In den Bilirubingruppen 1, 2, 3 und 4 tritt der Schweregrad I mit Anteilen von 30 % (BG-1), 33 % (BG-2), 31 % (BG-3) und 36 % (BG-4) am Häufigsten auf, während die Schweregrade I-II und II am Zweithäufigsten ermittelt werden (Grad I-II: BG-1: 25 % , BG-2: 31 %, BG-3: 29 %, BG-4: 29 %; Grad II: BG-1: 22 %, BG-2: 16 %, BG-3: 23 %, BG-4: 23 %). Am wenigsten treten die Schweregrade II-III und III (Grad II-III: BG-1: 7 %, BG-2: 5 %, BG-3: 6 %, BG-4: 7 %; Grad III: BG-1: 3 %, BG-2: 2 %, BG-3: 2 %, BG-4: 2 %), sowie Grad 0-I auf (BG-1: 13 %, BG-2: 15 %, BG-3: 9 %, BG-4: 3 %). Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen ($p > \alpha$ im Chi-Quadrat Test).

Tabelle 3.3: Gesamtkollektiv Schweregrad Abstoßungsreaktionen

Bilirubingruppe	Gradeinteilung Abstoßungsreaktionen					
	0-I	I	I-II	II	II-III	III
1	13 %	30 %	25 %	22 %	7 %	3 %
2	15 %	33 %	31 %	16 %	5 %	2 %
3	9 %	31 %	29 %	23 %	6 %	2 %
4	3 %	36 %	29 %	23 %	7 %	2 %

3.1.8 Steroidresistente Abstoßungsreaktionen / OKT-3 Therapie

Wird durch die Steroid-Standardtherapie einer akuten Abstoßungsreaktion keine deutliche Regredienz/Normalisierung der entsprechenden Parameter und Transplantatfunktion erreicht und/oder kommt es zum Wiederanstieg der Leberenzyme, so erfolgt in der Regel eine Rebiopsie und bei histologischem Nachweis einer persistierenden Abstoßung wird ggf. eine Therapie mit einem T-Zell depletierenden Antikörper (monoklonaler anti-CD3-Antikörper; OKT-3) eingeleitet. Hier wird die Anzahl steroidresistenter Abstoßungsreaktionen innerhalb der ersten 5 Jahre post transplantationem ermittelt und untersucht, ob Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen bestehen.

66 Patienten des Gesamtkollektivs (21 % der Rejektionspatienten) erhalten eine Therapie mit OKT-3; davon n=20 Patienten (8 %) der Bilirubingruppe 1, n=15 (5 %) der Bilirubingruppe 2, n=16 (10 %) der Bilirubingruppe 3 und n=7 Patienten (7 %) der Bilirubingruppe 4. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen ($p > \alpha$ im Chi-Quadrat Test).

3.2 C2-Kollektiv stratifiziert nach Bilirubin (n = 162)

Das C2-Kollektiv (n = 162) wird anhand des präoperativen Bilirubinwertes in 4 Bilirubingruppen eingeteilt mit folgenden Fallzahlen ermittelt: Bilirubingruppe 1 (>0 mg/dl bis ≤ 2.5 mg/dl): n=54, Bilirubingruppe 2 (>2.5 mg/dl bis ≤ 5 mg/dl): n=68, Bilirubingruppe 3 (>5 mg/dl bis ≤ 10 mg/dl): n=28, Bilirubingruppe 4 (>10 mg/dl bis ∞): n=12. Alle Bilirubingruppen werden anhand ihres postoperativen Verlaufes miteinander verglichen. Der Beobachtungszeitraum erstreckt sich vom präoperativen bis zum postoperativen Tag (POD) 30, sowie bis 5 Jahre post LTx. Folgende Parameter werden bestimmt und untersucht:

3.2.1 Transplantat Versagen und Transplantatüberlebenschance

Es wird für jede Bilirubingruppe des C2-Kollektivs (n = 162) die Anzahl der Transplantatversagen, die innerhalb der ersten 5 Jahren post LTx auftreten ermittelt. In der Bilirubingruppe 1 treten n=11 (20 % der BG-1), in der Bilirubingruppe 2 n=9 (13 % der BG-2), in der Bilirubingruppe 3 n=4 (14 % der BG-3) und in der Bilirubingruppe 4 n=5 (42 % der BG-4) Transplantatversagen auf. Die Inzidenz der Transplantatversagen ist im Vergleich zu den Bilirubingruppen 1, 2 und 3 in der Bilirubingruppe 4 am höchsten (1*4, 2*4, 3*4: $p < 0.02$

im Chi-Quadrat Test).

Die Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit wird 1, 3 und 5 Jahre post LTx für jede Bilirubingruppe des C2-Kollektivs mit der Methode nach Kaplan-Meier dargestellt und ermittelt, ob Unterschiede zwischen den einzelnen Bilirubingruppen bestehen. Die Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit 1 Jahr post LTx beträgt für die Bilirubingruppe 1 95 %, für die Bilirubingruppen 2 und 3 jeweils 98 % und für die Bilirubingruppe 4 78 %. 3 Jahre post LTx beträgt sie in der Bilirubingruppe 1 84 %, in der Bilirubingruppe 2 93 %, in der Bilirubingruppe 3 98 % und in der Bilirubingruppe 4 65 %. 5 Jahre post LTx liegt die Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit in der Bilirubingruppe 1 bei 81 %, in der Bilirubingruppe 2 bei 90 %, in der Bilirubingruppe 3 bei 84 % und in der Bilirubingruppe 4 bei 58 %. Die Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen sind nicht signifikant ($p > \alpha$ im Log-Rank-Test).

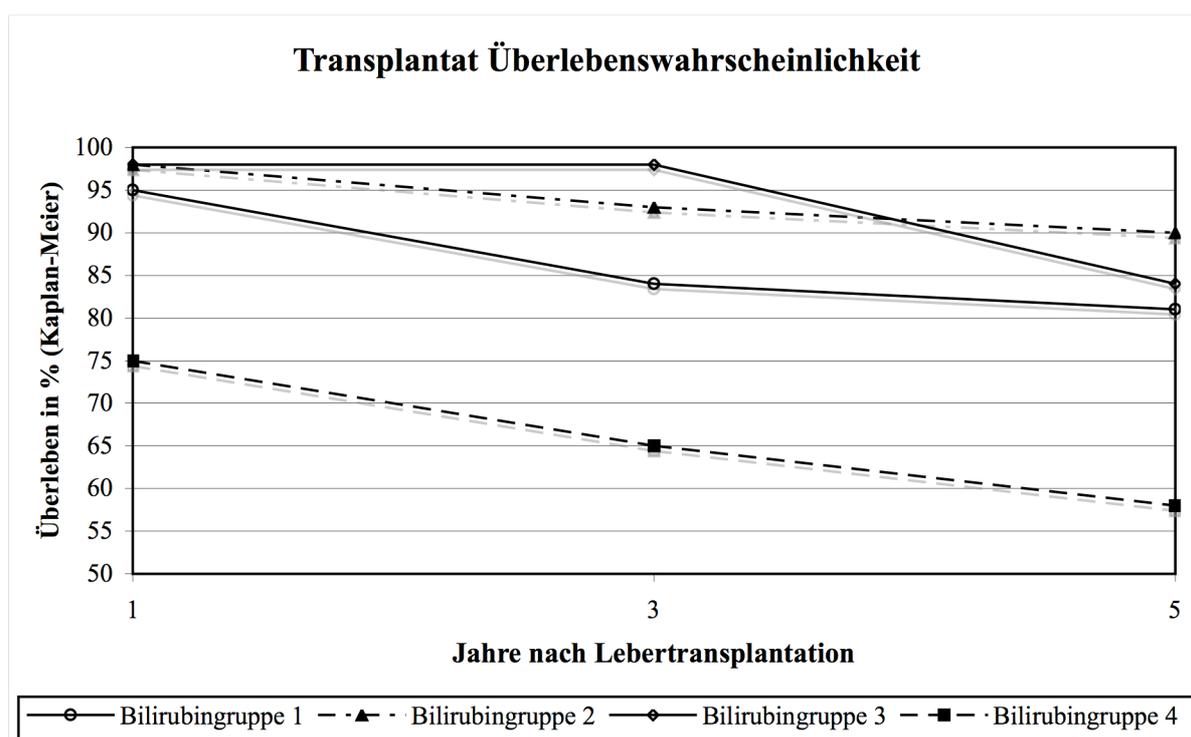


Abb. 8: Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit 1, 3 und 5 Jahre post LTx für alle 4 Bilirubingruppen des C2-Kollektivs ($n = 162$). BG-1: 95%, 84%, 81%; BG-2: 98%, 93%, 90%; BG-3: 98%, 98%, 84%; BG-4: 75%, 65%, 58%.

Tabelle 3.4: C2-Kollektiv (n = 162) Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit

Bilirubingruppe	Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit post LTx		
	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
1	95 %	84 %	81 %
2	98 %	93 %	90 %
3	98 %	98 %	84 %
4	75 %	65 %	58 %

3.2.2 Transaminasen

Aspartataminotransferase (AST)

Die AST wird präoperativ und bis zum POD 30 für jede Bilirubingruppe des C2-Kollektivs täglich bestimmt und der Verlauf der relativen Randeffekte aller Bilirubingruppen miteinander verglichen.

Die relativen Randeffekte aller Bilirubingruppen zeigen bis zum POD 3 näherungsweise parallele Verläufe mit dem geringsten präoperativen p-Wert in der Bilirubingruppe 4 ($p = 0.81$) und dem höchsten in den Bilirubingruppen 1 und 3 (jeweils $p = 0.9$). Alle Bilirubingruppen erreichen mit p-Werten von 0.92, 0.9, 0.91 und 0.95 am POD 1 ihr Maximum mit einer Tendenz zu stark erhöhten Werten. Der Kurvenverlauf ist danach für alle Bilirubingruppen abfallend mit p-Werten <0.5 ab POD 10 (Bilirubingruppen 2 und 4) und POD 15 (Bilirubingruppen 1 und 3). Bis zum POD 30 zeigen die alle Gruppen uneinheitliche Verläufe, die mit p-Werten <0.5 jedoch Tendenz zu niedrigeren Werten aufweisen. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Bilirubingruppen sind nicht signifikant ($p > \alpha$ nach Anova).

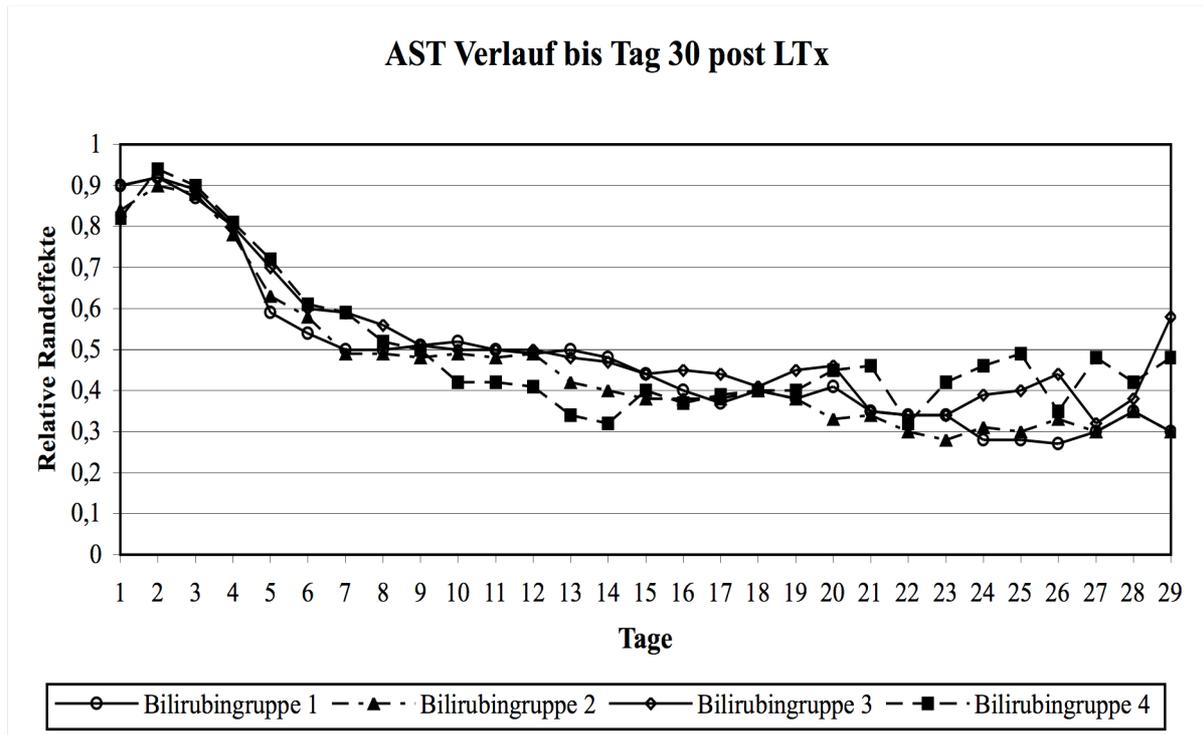


Abb. 9: AST Verlauf von präoperativ bis POD 30 für alle 4 Bilirubingruppen des C2-Kollektivs: Ein relativer Randeffekt $p < 0.5$ bedeutet eine Tendenz zu kleineren Werten, $p > 0.5$ eine Tendenz zu größeren Werten, $p = 0.5$ bedeutet keine Veränderung. Tag 1=präoperativer Wert, Tag 2=POD 1, Tag 29=POD 30. BG-1: Tag 1: $p=0.92$, Tag 2: $p=0.28$, Tag 26 $p=0.36$, Tag 29: $p=0.3$; BG-2: Tag 1: $p=0.84$, Tag 2: $p=0.9$, Tag 23 $p=0.29$, Tag 28: $p=0.3$; BG-3: Tag 1: $p=0.9$, Tag 2: $p=0.91$, Tag 18 $p=0.41$, Tag 28: $p = 5.9$; BG-4: Tag 1: $p=0.81$, Tag 2: $p=0.95$, Tag 14 $p=0.32$, Tag 28: $p=0.49$.

Im AST Langzeitverlauf werden die relativen Randeffekte aller 4 Bilirubingruppen des C2-Kollektivs, die zu den Zeitpunkten 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx bestimmt werden miteinander verglichen. Zusätzlich wird der Median aller Werte präoperativ bis zum POD 30 als Vergleichswert herangezogen.

Die Bilirubingruppe 1 verzeichnet präoperativ bis zum POD 30, 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx mit p -Werten von 0.8, 0.79, 0.81 und 0.85 im Vergleich zu den Bilirubingruppen 2, 3 und 4 zu allen Abfragezeitpunkten eine Tendenz zu höheren Werten. Die Kurven der relativen Randeffekte der Bilirubingruppen 2, 3 und 4 verlaufen präoperativ bis zum POD 30, 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx mit p -Werten < 0.5 fast identisch mit einer Tendenz zu niedrigeren Werten. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Bilirubingruppen sind nicht signifikant ($p > \alpha$ nach Anova).

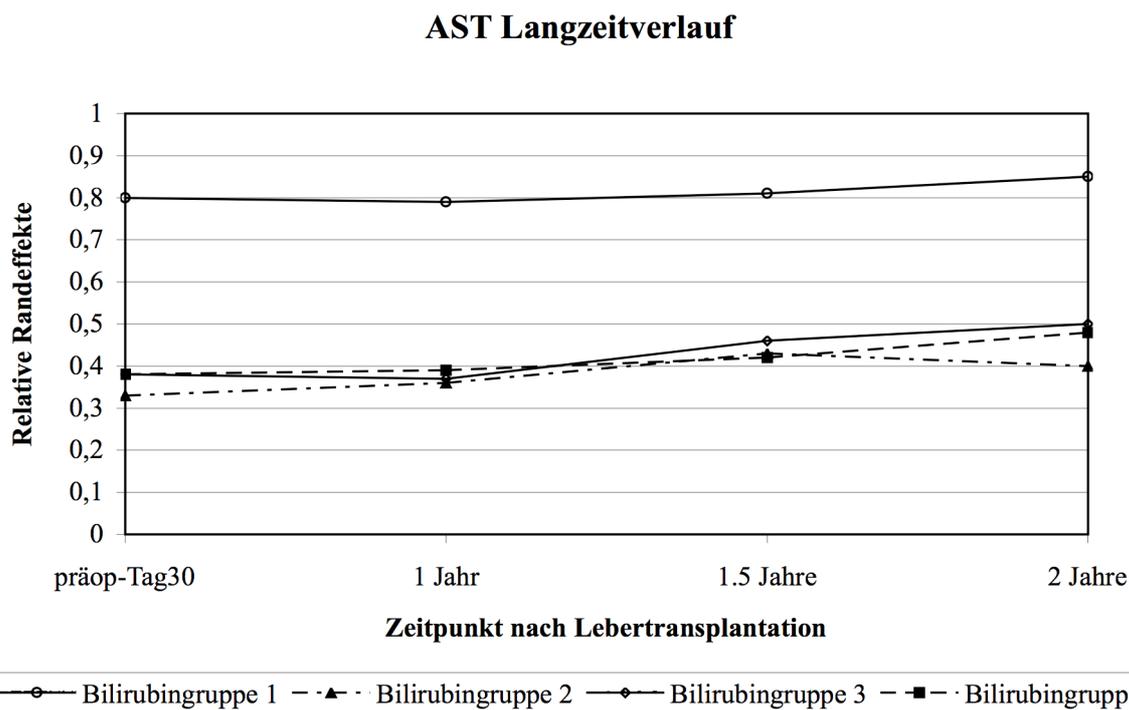


Abb. 10: AST Verlauf für alle 4 Bilirubingruppen des C2-Kollektivs 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx: Ein relativer Randeffekt $p < 0.5$ bedeutet eine Tendenz zu kleineren Werten, $p > 0.5$ eine Tendenz zu größeren Werten, $p = 0.5$ bedeutet keine Veränderung. Präoperativ-Tag30=Median aller Messwerte von präoperativ bis zum POD 30. BG-1: präop-Tag30: $p=0.8$, 1 Jahr: $p=0.79$, 1.5 Jahre: $p=0.81$, 2 Jahre: $p=0.85$; BG-2: präop-Tag30: $p=0.32$, 1 Jahr: $p=0.36$, 1.5 Jahre: $p=0.42$, 2 Jahre: $p=0.4$; BG-3: präop-Tag 30 $p=0.39$, 1 Jahr: $p=0.38$, 1.5 Jahre: $p=0.48$, 2 Jahre: $p=0.5$; BG-4: präop-Tag30: $p=0.38$, 1 Jahr: $p=0.39$, 1.5 Jahre: $p=0.42$, 2 Jahre: $p=0.49$.

Alaninaminotransferase (ALT)

Die ALT wird präoperativ und bis zum POD 30 für jede Bilirubingruppe des C2-Kollektivs täglich bestimmt und der Verlauf der relativen Randeffekte aller Bilirubingruppen miteinander verglichen.

Die relativen Randeffekte aller Bilirubingruppen zeigen näherungsweise parallele Kurvenverläufe mit dem geringsten präoperativen p -Wert in der Bilirubingruppe 4 ($p = 0.4$) und dem höchsten in der Bilirubingruppe 2 ($p = 0.6$). Alle Bilirubingruppen erreichen mit p -Werten von 0.84, 0.81, 0.82 und 0.89 am POD 1 ihr Maximum mit einer Tendenz zu stark erhöhten Werten. Der Kurvenverlauf ist danach für alle Bilirubingruppen bis zum POD 30 abfallend; alle Bilirubingruppen zeigen ab POD 18 mit p -Werten < 0.4 eine Tendenz zu niedrigeren Werten. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Bilirubingruppen sind nicht signifikant ($p > \alpha$ nach Anova).

Im ALT Langzeitverlauf werden die relativen Randeffekte aller 4 Bilirubingruppen des C2-Kollektivs, die zu den Zeitpunkten 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx bestimmt werden miteinander verglichen. Zusätzlich wird der Median aller Werte präoperativ bis zum POD 30 als Vergleichswert herangezogen.

Die Bilirubingruppe 1 verzeichnet präoperativ bis zum POD 30, 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx mit p-Werten von 0.81, 0.8, 0.85 und 0.81 im Vergleich zu den Bilirubingruppen 2, 3 und 4 zu allen Abfragezeitpunkten eine Tendenz zu höheren Werten. Die Kurven der relativen Randeffekte der Bilirubingruppen 2, 3 und 4 verlaufen präoperativ bis zum POD 30, 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx mit p-Werten <0.49 fast identisch mit einer Tendenz zu niedrigeren Werten. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Bilirubingruppen sind nicht signifikant ($p > \alpha$ nach Anova).

3.2.3 Cholestaseparameter

Bilirubin

Das Bilirubin wird präoperativ und bis zum POD 30 täglich für jede Bilirubingruppe des C2-Kollektivs ($n = 162$) bestimmt und die Kurvenverläufe der relativen Randeffekte miteinander verglichen.

Alle 4 Bilirubingruppen zeigen von präoperativ bis POD 30 näherungsweise parallel abfallende Kurvenverläufe (mit Ausnahme der Bilirubingruppen 1 und 3 mit ansteigenden Werten bis POD 8). Die Bilirubingruppe 1 verzeichnet im Gegensatz zu den Bilirubingruppen 2, 3 und 4 den niedrigsten Wert ($1*2, 1*3, 1*4: p < 0.001$ nach Anova); die Bilirubingruppe 2 den zweitniedrigsten- ($2*1: p < 0.001$ nach Anova), die Bilirubingruppe 4 den höchsten- ($4*1, 4*2: p < 0.001$ nach Anova) und die Bilirubingruppe 3 den zweithöchsten Wert ($3*1, 3*2: p < 0.001$ nach Anova). Dabei zeigt die Bilirubingruppe 4 präoperativ ($p = 0.95$) und bis zum POD 30 (alle p-Werte >0.5) mit einer Tendenz höheren Werten, während die Bilirubingruppen 1, 2 und 3 (präoperative p-Werte: 0.39, 0.65, 0.8) ab POD 8 respektive POD 13 und 26 (p-Werte <0.5) eine Tendenz zu niedrigeren Werten zeigen.

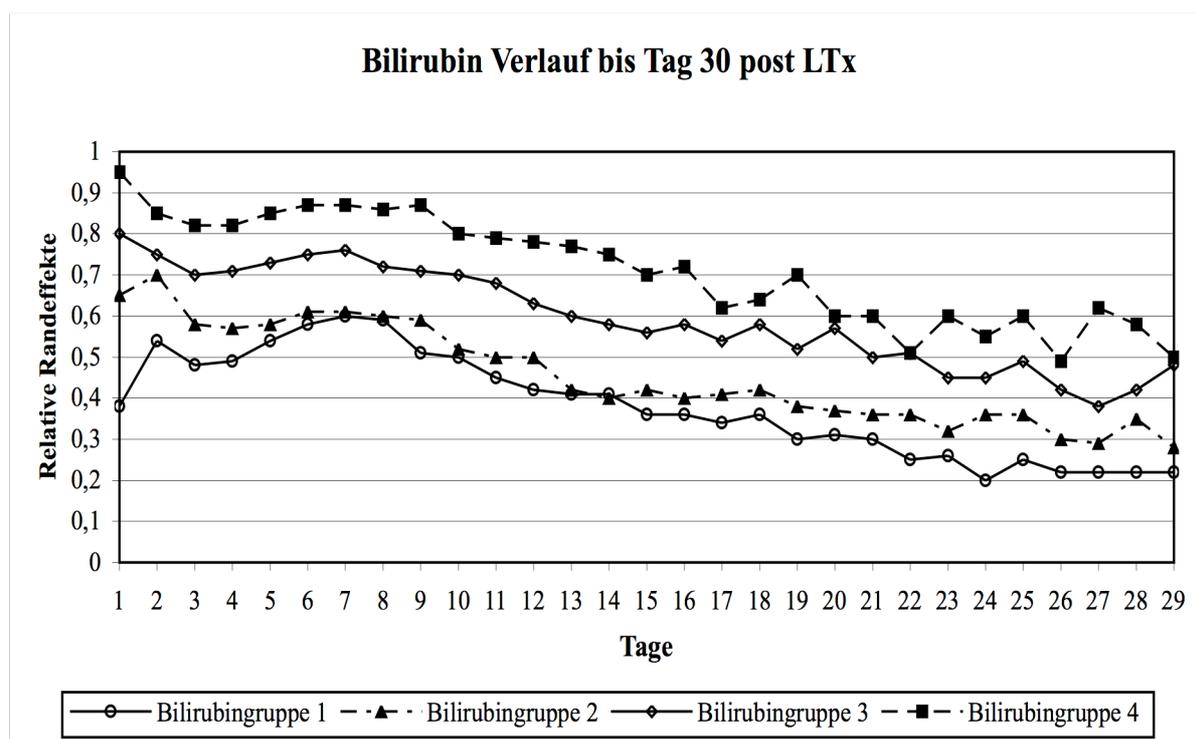


Abb. 11: Bilirubin Verlauf von präoperativ bis POD 30 für alle 4 Bilirubingruppen des C2-Kollektivs: Ein relativer Randeffekt $p < 0.5$ bedeutet eine Tendenz zu kleineren Werten, $p > 0.5$ eine Tendenz zu größeren Werten, $p = 0.5$ bedeutet keine Veränderung. Tag 1=präoperativer Wert, Tag 2=POD 1, Tag 29=POD 30. BG-1: Tag 1: $p=0.39$, Tag 2: $p=0.54$, Tag 28: $p=0.21$; BG-2: Tag 1: $p=0.65$, Tag 2: $p=0.7$, Tag 28: $p=0.28$; BG-3: Tag 1: $p=0.8$, Tag 2: $p=0.76$, Tag 27 $p=0.39$, Tag 28: $p=0.49$; BG-4: Tag 1: $p=0.95$, Tag 2: $p=0.85$, Tag 28: $p=0.5$.

Im Bilirubin Langzeitverlauf werden die relativen Randeffekte aller 4 Bilirubingruppen des C2-Kollektivs ($n = 162$), die zu den Zeitpunkten 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx bestimmt werden, miteinander verglichen. Zusätzlich wird der Median aller Werte präoperativ bis zum POD 30 als Vergleichswert herangezogen.

Die relativen Randeffekte der Bilirubingruppe 1 zeigen von präoperativ bis zum POD 30, 1, 1.5 und 2 Jahre nach LTx mit p -Werten von 0.74, 0.8, 0.88 und 0.95 einen ansteigenden Kurvenverlauf und im Vergleich zu den Bilirubingruppen 2, 3 und 4 eine Tendenz zu signifikant höheren Werten ($1*2$; $1*3$, $1*4$: $p < 0.02$ nach Anova). Die relativen Randeffekte der Bilirubingruppen 2, 3 und 4 zeigen mit p -Werten < 0.48 eine Tendenz zu niedrigeren Bilirubin Werten.

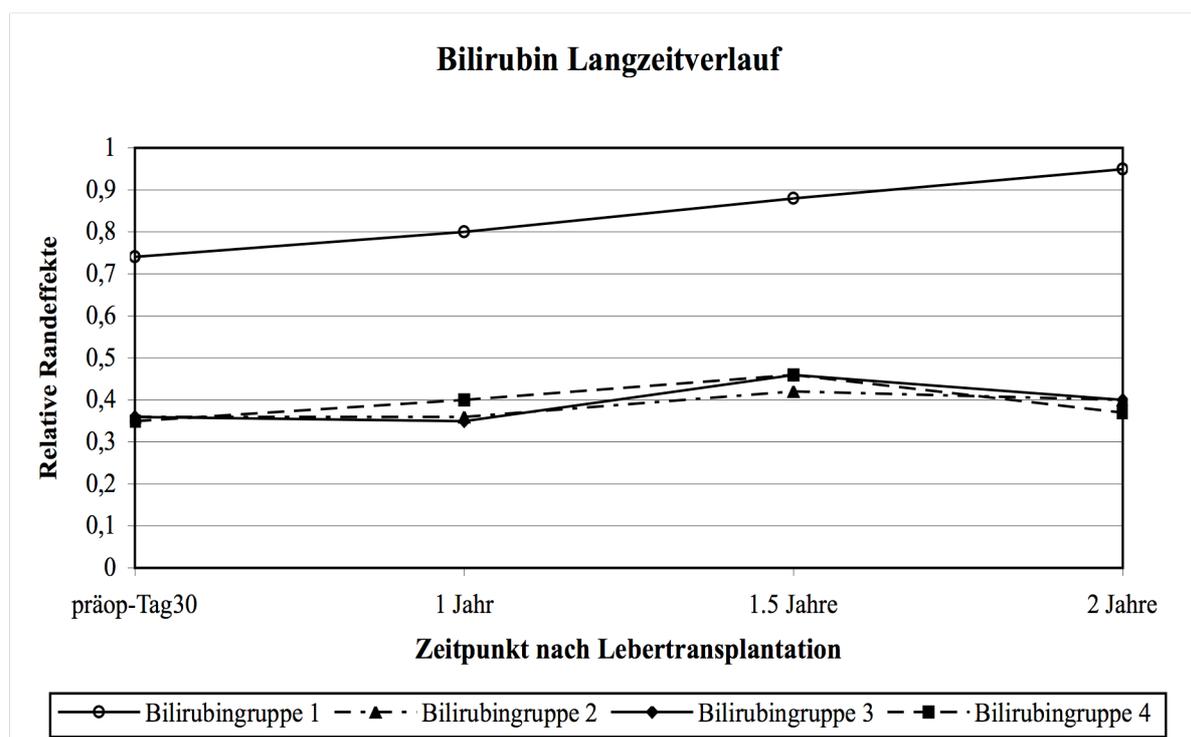


Abb. 12: Bilirubin Verlauf für alle 4 Bilirubingruppen des C2-Kollektivs (n = 162) 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx: ein relativer Randeffekt $p < 0.5$ bedeutet eine Tendenz zu kleineren Werten, $p > 0.5$ eine Tendenz zu größeren Werten, $p = 0.5$ bedeutet keine Veränderung. Präoperativ-Tag30=Median aller Messwerte von präoperativ bis zum POD 30. BG-1: präop-Tag30: $p=0.74$, 1 Jahr: $p=0.8$, 1.5 Jahre: $p=0.88$, 2 Jahre: $p=0.95$; BG-2: präop-Tag30: $p=0.35$, 1 Jahr: $p=0.35$, 1.5 Jahre: $p=0.41$, 2 Jahre: $p=0.4$; BG-3: präop -Tag 30 $p=0.35$, 1 Jahr: $p=0.35$, 1.5 Jahre: $p=0.47$, 2 Jahre: $p=0.4$; BG-4: präop-Tag30: $p=0.35$, 1 Jahr: $p=0.4$, 1.5 Jahre: $p=0.48$, 2 Jahre: $p=0.38$.

Alkalische Phosphatase (AP)

Die Alkalische Phosphatase (AP) wird präoperativ und bis zum POD 30 täglich für jede Bilirubingruppe des C2-Kollektivs bestimmt und die Kurvenverläufe der relativen Randeffekte miteinander verglichen.

Die relativen Randeffekte aller Bilirubingruppen zeigen näherungsweise parallele Verläufe mit dem geringsten präoperativen p-Wert in der Bilirubingruppe 2 ($p = 0.61$) und dem höchsten in der Bilirubingruppe 4 ($p = 0.69$). Alle Bilirubingruppen erreichen zwischen POD 1 und 2 Minimalwerte von 0.32, 0.39, 0.3 und 0.19 mit einer Tendenz zu niedrigeren Werten. Bis zum POD 30 steigen die Werte wieder an (alle p-Werte > 0.5) mit einer Tendenz zu höheren Werten. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Bilirubingruppen sind nicht signifikant ($p > \alpha$ nach Anova).

Im AP Langzeitverlauf werden die relativen Randeffekte aller 4 Bilirubingruppen des C2-Kollektivs, die zu den Zeitpunkten 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx bestimmt werden, miteinander verglichen. Zusätzlich wird der Median aller Werte präoperativ bis zum POD 30 als Vergleichswert herangezogen.

Die Bilirubingruppe 1 zeigt im Vergleich zu den Bilirubingruppen 2, 3 und 4 präoperativ bis POD 30, 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx mit p-Werten von 0.59, 0.57, 0.76 und 0.57 eine Tendenz zu höheren Werten. Die relativen Randeffekte der Bilirubingruppen 2, 3 und 4 zeigen präoperativ bis POD 30, 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx mit p-Werten <0.51 eine Tendenz zu niedrigeren Werten. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Bilirubingruppen sind nicht signifikant ($p > \alpha$ nach Anova).

Gamma-Glutamyltranspeptidase (γ GT)

Die γ GT wird präoperativ und bis zum POD 30 täglich für jede Bilirubingruppe des C2-Kollektivs ($n = 162$) bestimmt und die Kurvenverläufe der relativen Randeffekte miteinander verglichen.

Alle 4 Bilirubingruppen zeigen näherungsweise parallele Kurvenverläufe, mit dem geringsten präoperativen p-Wert in der Bilirubingruppe 4 ($p = 0.2$) und dem höchsten in der Bilirubingruppe 2 ($p = 0.35$). Alle Bilirubingruppen erreichen mit p-Werten <0.3 am POD 1/2 ein Minimum mit anschließend bis zum POD 30 kontinuierlich ansteigenden (max. p-Wert = 0.66 in der Bilirubingruppe 4), tendenziell höheren Werten. Die Bilirubingruppe 1 zeigt dabei mit p-Werten <0.42 eine Tendenz zu niedrigeren Werten. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Bilirubingruppen sind nicht signifikant ($p > \alpha$ nach Anova).

Im γ GT Langzeitverlauf werden die relativen Randeffekte aller 4 Bilirubingruppen des C2-Kollektivs ($n = 162$), die zu den Zeitpunkten 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx bestimmt werden miteinander verglichen. Zusätzlich wird der Median aller Werte präoperativ bis zum POD 30 als Vergleichswert herangezogen.

Die Bilirubingruppe 1 zeigt im Vergleich zu den Bilirubingruppen 2, 3 und 4 präoperativ bis

POD 30, 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx mit p-Werten von 0.79, 0.77, 0.76 und 0.74 eine Tendenz zu höheren Werten. Die relativen Randeffekte der Bilirubingruppen 2, 3 und 4 verlaufen mit p-Werten <0.47 fast identisch mit einer Tendenz zu niedrigeren Werten. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Bilirubingruppen sind nicht signifikant ($p > \alpha$ nach Anova).

3.2.4 Syntheseparameter

Albumin

Albumin wird präoperativ und bis zum POD 30 täglich für jede Bilirubingruppe des C2-Kollektivs ($n = 162$) bestimmt und die Kurvenverläufe der relativen Randeffekte miteinander verglichen.

Alle 4 Bilirubingruppen zeigen uneinheitliche Kurvenverläufe, mit dem geringsten präoperativen p-Wert in der Bilirubingruppe 3 ($p = 0.23$) und dem höchsten in der Bilirubingruppe 4 ($p = 0.44$). Postoperativ steigen die Werte aller Bilirubingruppen bis POD 30 an, wobei die relativen Randeffekte der Bilirubingruppen 1 und 2 <0.62 bleiben, wogegen die der Bilirubingruppen 3 und 4 >0.68 ansteigen mit jeweils signifikant höheren Werten als die Bilirubingruppe 1 ($1*3: p < 0.02$; $1*4: p < 0.001$ nach Anova).

Im Albumin Langzeitverlauf werden die relativen Randeffekte aller 4 Bilirubingruppen des C2-Kollektivs ($n = 162$), die zu den Zeitpunkten 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx bestimmt werden miteinander verglichen. Zusätzlich wird der Median aller Werte präoperativ bis zum POD 30 als Vergleichswert herangezogen.

Die Bilirubingruppe 1 zeigt im Vergleich zu den Bilirubingruppen 2, 3 und 4 präoperativ bis POD 30, 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx mit p-Werten von 0.28, 0.3, 0.36 und 0.42 eine Tendenz zu niedrigeren Werten ($1*4, 2*4: p < 0.001$, $3*4: p < 0.03$ nach Anova). Die Kurven der relativen Randeffekte der Bilirubingruppen 2, 3 und 4 verlaufen mit p-Werten >0.59 fast identisch mit einer Tendenz zu höheren Werten.

Thromboplastinzeit (TPZ)

Die TPZ wird präoperativ und bis zum POD 30 täglich für jede Bilirubingruppe des C2-

Kollektivs (n = 162) bestimmt und die Kurvenverläufe der relativen Randeffekte miteinander verglichen.

Alle 4 Bilirubingruppen zeigen uneinheitliche Kurvenverläufe mit dem geringsten präoperativen p-Wert in der Bilirubingruppe 4 ($p = 0.2$) und dem höchsten in der Bilirubingruppe 1 ($p = 0.3$) mit einer Tendenz zu niedrigeren Werten. Postoperativ steigen die p-Werte der Bilirubingruppen kontinuierlich bis POD 5 (BG-1, $p = 0.64$), POD 9 (BG-2, $p = 0.63$), POD 2 (BG-3, $p = 0.39$) und POD 7 (BG-4, $p = 0.55$) an und undulieren danach bis POD 30 mit einer Tendenz zu höheren Werten (min. p-Wert: 0.29, Bilirubingruppe 3; max. p-Wert: 0.66, Bilirubingruppe 1). Die Unterschiede zwischen den einzelnen Bilirubingruppen sind nicht signifikant ($p > \alpha$ nach Anova).

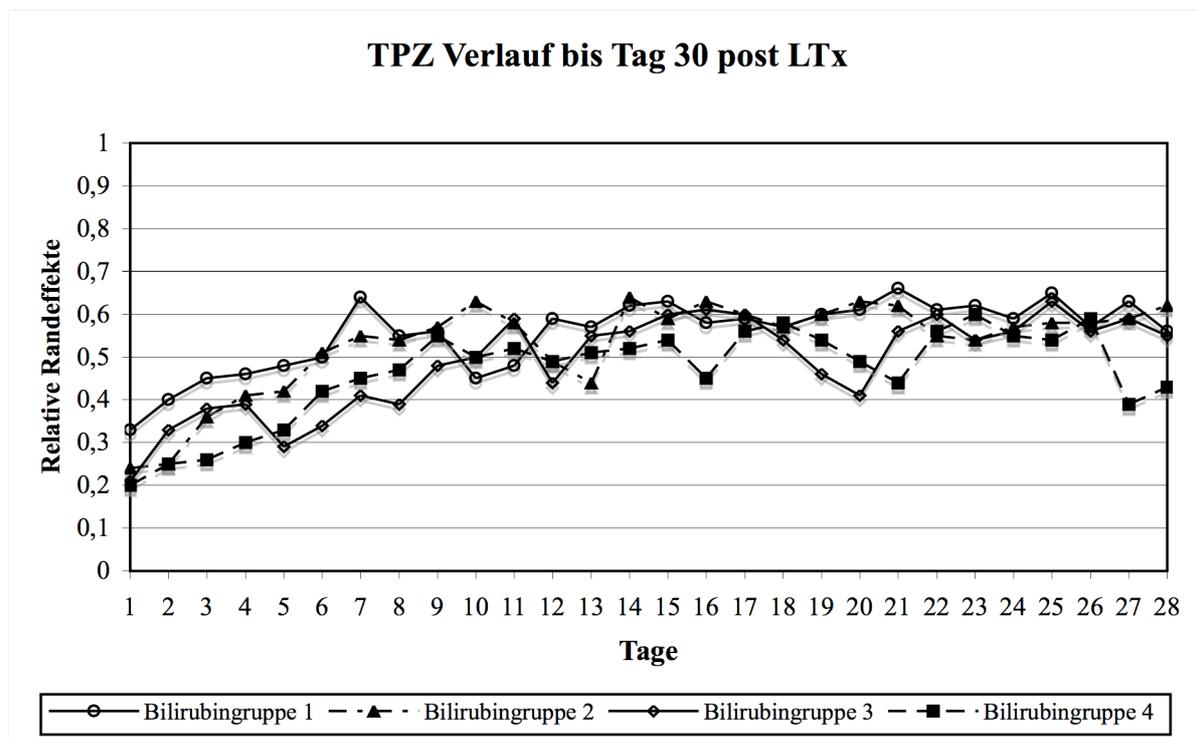


Abb. 13: TPZ Verlauf von präoperativ bis POD 30 für alle 4 Bilirubingruppen des C2-Kollektivs: Ein relativer Randeffekt $p < 0.5$ bedeutet eine Tendenz zu kleineren Werten, $p > 0.5$ eine Tendenz zu größeren Werten, $p = 0.5$ bedeutet keine Veränderung. Tag 1=präoperativer Wert, Tag 2=POD 1, Tag 29=POD 30. BG-1: Tag 1: $p=0.3$, Tag 2: $p=0.4$, Tag 3: $p=0.45$, Tag 4: $p=0.46$, Tag 7: $p=0.46$; BG-2: Tag 1: $p=0.23$, Tag 2: $p=0.25$, Tag 3: $p=0.36$, Tag 4 $p=0.41$, Tag 10: $p=0.63$; BG-3: Tag 1: $p=0.21$, Tag 2: $p=0.33$, Tag 3: $p=0.38$, Tag 4 $p=0.39$, Tag 5 $p=0.29$; BG-4: Tag 1: $p=0.2$, Tag 2: $p=0.25$, Tag 3: $p=0.26$, Tag 4 $p=0.3$ Tag, Tag 9 $p=0.55$.

Im TPZ Langzeitverlauf werden die relativen Randeffekte aller 4 Bilirubingruppen des C2-Kollektivs ($n = 162$), die zu den Zeitpunkten 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx bestimmt werden miteinander verglichen. Zusätzlich wird der Median aller Werte präoperativ bis zum POD 30 als Vergleichswert herangezogen.

Die Bilirubingruppe 1 zeigt im Vergleich zu den Bilirubingruppen 2, 3 und 4 präoperativ bis POD 30, 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx mit p-Werten von 0.42, 0.39, 0.38 und 0.4 eine Tendenz zu niedrigeren Werten. Die relativen Randeffekte der Bilirubingruppen 2, 3 und 4 verlaufen mit p-Werten >0.52 fast identisch mit einer Tendenz zu höheren Werten. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Bilirubingruppen sind nicht signifikant ($p > \alpha$ nach Anova).

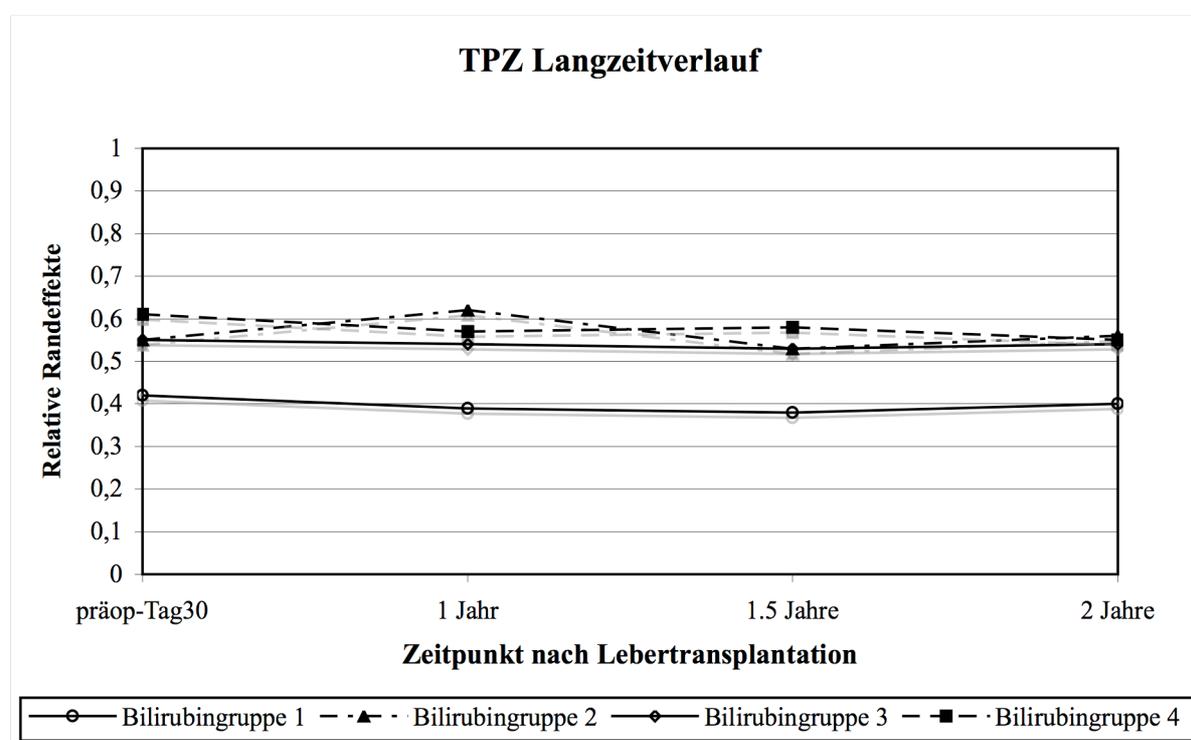


Abb. 14: TPZ Verlauf für alle 4 Bilirubingruppen des C2-Kollektivs 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx: Ein relativer Randeffekt $p < 0.5$ bedeutet eine Tendenz zu kleineren Werten, $p > 0.5$ eine Tendenz zu größeren Werten, $p = 0.5$ bedeutet keine Veränderung. Präoperativ-Tag30=Median aller Messwerte von präoperativ bis zum POD 30. BG-1: präop-Tag30: $p=0.42$, 1 Jahr: $p=0.39$, 1.5 Jahre: $p=0.38$, 2 Jahre: $p=0.4$; BG-2: präop-Tag30: $p=0.55$, 1 Jahr: $p=0.62$, 1.5 Jahre: $p=0.52$, 2 Jahre: $p=0.54$; BG-3: präop-Tag30: $p=0.55$, 1 Jahr: $p=0.54$, 1.5 Jahre: $p=0.53$, 2 Jahre: $p=0.55$; BG-4: präop-Tag30: $p=0.61$, 1 Jahr: $p=0.57$, 1.5 Jahre: $p=0.58$, 2 Jahre: $p=0.55$.

Galleproduktion

Die Galleproduktion wird bis zum POD 8 für jede Bilirubingruppe des C2-Kollektivs ($n = 162$) täglich bestimmt und die relativen Randeffekte miteinander verglichen.

Alle 4 Bilirubingruppen zeigen bis zum POD 8 parallel ansteigende Kurvenverläufe, wobei die produzierten Gallenmengen in den Bilirubingruppen 1 und 2 gering über denen der Bilirubingruppen 3 und 4 liegen. Die relativen Randeffekte aller Bilirubingruppen erreichen ein Maximum am POD 8 ($p = 0.67$, $p = 0.6$, $p = 0.52$, $p = 0.56$) mit einer Tendenz zu mehr Galleproduktion. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Bilirubingruppen sind nicht signifikant ($p > \alpha$ nach Anova).

3.2.5 Entzündungsparameter

C-reaktives Protein (CRP)

Das CRP wird präoperativ und bis zum POD 30 täglich für jede Bilirubingruppe des C2-Kollektivs ($n = 162$) bestimmt und die Kurvenverläufe der relativen Randeffekte miteinander verglichen.

Alle 4 Bilirubingruppen zeigen uneinheitliche Kurvenverläufe mit dem geringsten präoperativen p-Wert in der Bilirubingruppe 1 ($p = 0.24$) und dem höchsten in der Bilirubingruppe 4 ($p = 0.4$). Alle Bilirubingruppen erreichen zwischen POD 1 und 2 mit p-Werten >0.75 ein Maximum mit einer Tendenz zu höheren Werten. Bis POD 4 nehmen die Werte ab ($p < 0.54$), danach verzeichnet die Bilirubingruppe 4 bis POD 30 die höchsten Werte mit p-Werten >0.58 . Die Kurvenverläufe der Bilirubingruppen 1, 2 und 3 zeigen dagegen p-Werte <0.56 . Die Unterschiede zwischen den einzelnen Bilirubingruppen sind nicht signifikant ($p > \alpha$ nach Anova).

Im CRP Langzeitverlauf werden die relativen Randeffekte aller 4 Bilirubingruppen des C2-Kollektivs, die zu den Zeitpunkten 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx bestimmt werden miteinander verglichen. Zusätzlich wird der Median aller Werte präoperativ bis zum POD 30 als Vergleichswert herangezogen.

Die Bilirubingruppe 1 zeigt im Vergleich zu den Bilirubingruppen 2, 3 und 4 präoperativ bis POD 30, 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx mit p-Werten von 0.7, 0.71, 0.81 und 0.79 eine Tendenz zu höheren Werten. Die relativen Randeffekte der Bilirubingruppen 2, 3 und 4 verlaufen mit p-Werten <0.48 fast identisch mit einer Tendenz zu niedrigeren Werten. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Bilirubingruppen sind nicht signifikant ($p > \alpha$ nach Anova).

Leukozyten

Die Leukozytenzahl wird präoperativ und bis zum POD 30 täglich für jede Bilirubingruppe des C2-Kollektivs ($n = 162$) bestimmt und die Kurvenverläufe der relativen Randeffekte miteinander verglichen.

Alle 4 Bilirubingruppen zeigen uneinheitliche Kurvenverläufe mit dem geringsten präoperativen p-Wert in der Bilirubingruppe 4 ($p = 0.38$) und dem höchsten in der Bilirubingruppe 3 ($p = 0.42$). Alle Bilirubingruppen erreichen mit p-Werten >0.48 am POD 1 einen Maximalwert; der Kurvenverlauf ist danach bis zum POD 4 kontinuierlich fallend (alle p-Werte <0.36) mit einer Tendenz zu niedrigeren Werten. Bis zum POD 30 undulieren die Werte aller Bilirubingruppen stark, wobei die p-Werte der Bilirubingruppe 4 >0.5 , die der Bilirubingruppen 1, 2 und 3 dagegen <0.5 liegen. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Bilirubingruppen sind nicht signifikant ($p > \alpha$ nach Anova).

Im Leukozyten Langzeitverlauf werden die relativen Randeffekte aller 4 Bilirubingruppen des C2-Kollektivs ($n = 162$), die zu den Zeitpunkten 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx bestimmt werden, miteinander verglichen. Zusätzlich wird der Median aller Werte präoperativ bis zum POD 30 als Vergleichswert herangezogen.

Die Bilirubingruppe 1 zeigt im Vergleich zu den Bilirubingruppen 2, 3 und 4 präoperativ bis zum POD 30, 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx mit p-Werten von 0.71, 0.71, 0.75 und 0.8 eine Tendenz zu höheren Leukozytenzahlen. Die relativen Randeffekte der Bilirubingruppen 2, 3 und 4 verlaufen mit p-Werten <0.45 fast identisch mit einer Tendenz zu niedrigeren Leukozytenzahlen. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Bilirubingruppen sind nicht signifikant ($p > \alpha$ nach Anova).

Maximale Körpertemperatur

Die maximale Körpertemperatur wird präoperativ und bis zum POD 30 täglich für jede Bilirubingruppe des C2-Kollektivs ($n = 162$) bestimmt und die Kurvenverläufe der relativen Randeffekte miteinander verglichen.

Alle 4 Bilirubingruppen zeigen während des gesamten Abfragezeitraums einen annähernd parallelen Kurvenverlauf mit präoperativen p -Werten >0.54 und einer Tendenz zu höheren Temperaturen. Bis zum POD 30 erreichen die relativen Randeffekte aller Bilirubingruppen p -Werte <0.46 mit Tendenzen zu niedrigerer Körpertemperatur. Die Bilirubingruppe 4 hat dabei höhere Werte als die Bilirubingruppen 1 und 2 und die Bilirubingruppe 3 höhere Werte als die Bilirubingruppe 1. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Bilirubingruppen sind nicht signifikant ($p > \alpha$ nach Anova).

Im Langzeitverlauf der Körpertemperaturmessung werden die relativen Randeffekte aller 4 Bilirubingruppen des C2-Kollektivs, die zu den Zeitpunkten 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx bestimmt werden, miteinander verglichen. Zusätzlich wird der Median aller Werte präoperativ bis zum POD 30 als Vergleichswert herangezogen.

Die Bilirubingruppe 1 zeigt im Vergleich zu den Bilirubingruppen 2, 3 und 4 präoperativ bis POD 30, 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx mit p -Werten von 0.72, 0.65, 0.71 und 0.73 eine Tendenz zu höherer Körpertemperatur. Die relativen Randeffekte der Bilirubingruppen 2, 3 und 4 verlaufen mit p -Werten <0.48 fast identisch mit einer Tendenz zu niedrigeren Temperaturen. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Bilirubingruppen sind nicht signifikant ($p > \alpha$ nach Anova).

3.2.6 Abstoßungsreaktionen

Es wird die Anzahl der Abstoßungsreaktionen für jede Bilirubingruppe des C2-Kollektivs ($n = 162$) bis 5 Jahre post transplantationem ermittelt und untersucht, ob Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen bestehen.

Bei $n=56$ (35 %) Patienten des C2-Kollektivs tritt mindestens eine Abstoßungsreaktion auf;

davon stammen n=19 (35 %) Patienten aus der Bilirubingruppe 1, 23 (34 %) aus der Bilirubingruppe 2, n=10 (36 %) aus der Bilirubingruppe 3 und n=4 (33 %) aus der Bilirubingruppe 4. Von den Patienten mit mindestens einer Abstoßungsreaktion entwickeln in der Bilirubingruppe 1 69 % eine-, 26 %, zwei- und 5 % ≥ 3 Abstoßungsreaktionen; in der Bilirubingruppe 2 entsprechend 74 % (1 Abstoßung), 22 % (2 Abstoßungen) und 4 % (≥ 3 Abstoßungen); in der Bilirubingruppe 3 entwickeln 80 % der Rejektions Patienten eine und 20 % zwei Abstoßungsreaktionen. In der Bilirubingruppe 4 tritt bei 100 % eine Abstoßungsreaktion auf. Die Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen sind nicht signifikant ($p > \alpha$ im Chi-Quadrat Test).

Tabelle 3.5: C2-Kollektiv (n = 162) Anzahl Abstoßungsreaktionen

Bilirubingruppe	Anzahl Abstoßungen		
	1	2	≥ 3
1	13 (69 %)	5 (26 %)	1 (5 %)
2	17 (74 %)	5 (22 %)	1 (4 %)
3	8 (80 %)	2 (20 %)	0
4	4 (100 %)	0	0

3.2.7 Gradeinteilung der Abstoßungen

Im Falle einer Abstoßungsreaktion wird durch eine histologische Untersuchung nach perkutaner Leberpunktion der Schweregrad der Rejektion nach dem Banff Schema bestimmt (Grad I-III) und untersucht, ob Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen bestehen.

In den Bilirubingruppen 3 und 4 tritt der Schweregrad I bei 34 % respektive 50 % der Fälle auf, in der Bilirubingruppe 1 bei 28 % und in der Bilirubingruppe 2 bei 30 %. Schweregrad I-II in der Bilirubingruppe 2 und 4 (45 % respektive 50 %), in der Bilirubingruppe 1 bei 0 % und in der Bilirubingruppe 3 bei 11 %. Rejektionen Grad II finden sich in der Bilirubingruppe 1 bei 44 %, in der Bilirubingruppe 2 bei 10 %, in der Bilirubingruppe 3 bei 23 % und in der Bilirubingruppe 4 bei 0 % der Fälle. Der Schweregrad 0-I tritt nur in den Bilirubingruppen 1, 2 und 3 bei je 17 %, 5 % und 22 % der Fälle auf. Rejektionen klassifiziert in Grad II-III treten ausschließlich in den Bilirubingruppen 1 und 2 bei je 11 % und 10% auf. Der Schweregrad III wird in keiner Bilirubingruppe ermittelt. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen ($p > \alpha$ im Chi-Quadrat Test).

Tabelle 3.6: C2-Kollektiv (n = 162) Schweregrad Abstoßungsreaktionen

Bilirubingruppe	Gradeinteilung Abstoßungsreaktionen					
	0-I	I	I-II	II	II-III	III
1	17 %	28 %	0	44 %	11 %	0
2	5 %	30 %	45 %	10 %	10 %	0
3	22 %	44 %	11 %	23 %	0	0
4	0	50 %	50 %	0	0	0

3.2.8 Steroidresistente Abstoßungsreaktionen / OKT-3 Therapie

Kommt es innerhalb einer Woche nicht zu einer Normalisierung der Transplantatfunktion und/oder zu einem Wiederanstieg der Leberenzyme unter einer Standard Rejektionstherapie, erfolgt in der Regel eine Rebiopsie und bei histologischem Nachweis einer persistierenden Abstoßung wird eine Therapie mit einem T-Zell depletierendem Antikörper (OKT-3; monoklonale CD3-Antikörper) eingeleitet. Es wird die Anzahl steroidresistenter Abstoßungsreaktionen innerhalb der ersten 5 Jahre post transplantationem ermittelt und untersucht, ob Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen bestehen.

Insgesamt n=10 Patienten des C2-Kollektivs (18 % der Rejektionspatienten) erhalten eine Therapie mit OKT-3; davon n=5 Patienten (26 %) der Bilirubingruppe 1, n=1 Patient (4 %) der Bilirubingruppe 2, n=2 Patienten (20 %) der Bilirubingruppe 3 und n=2 Patienten (50 %) der Bilirubingruppe 4. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen ($p > \alpha$ im Chi-Quadrat Test).

3.3 C2-Kollektiv stratifiziert nach Bilirubin (n = 50)

Aus der Subgruppe der äthyltoxischen Leberzirrhosen werden n = 50 Patienten mit komplikationslosen prä-/intra- und postoperativem Verlauf sowie vergleichbaren Donorkriterien (Alter, intensivstationärer Aufenthalt, Perfusionslösung, kalte Ischämiezeit) identifiziert und anhand ihres präoperativen Bilirubinwerts in 2 Bilirubingruppen stratifiziert; hierbei werden folgende Fallzahlen ermittelt: Bilirubingruppe 1 (>0 mg/dl bis ≤2 mg/dl): n=24 Bilirubingruppe 2 (>2 mg/dl bis ∞ mg/dl): n=26. Die Bilirubingruppen werden anhand ihres postoperativen Verlaufes miteinander verglichen. Der Beobachtungszeitraum erstreckt sich vom präoperativen bis zum postoperativen Tag (POD) 30 und bis 1, 3 und 5 Jahre post LTx. Folgende Parameter

werden bestimmt und untersucht:

3.3.1 MELD Score

MELD (Model End Stage Liver Disease) ist ein Score für die Erkrankungsschwere bei adulten Patienten mit progredienter/terminaler Leberdysfunktion. Der MELD Score wird auf der Basis von 3 Routinelaborparametern (Serum-Kreatinin, Gesamtbilirubin und INR) berechnet und kann Werte zwischen 6 und 40 Punkten annehmen. Der MELD Score wird für jeden Patienten des C2-Kollektivs (n=50) errechnet und untersucht, ob Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen bestehen.

In der Bilirubingruppe 1 beträgt der durchschnittliche MELD Score 6 Punkte; in der Bilirubingruppe 2 12 Punkte. Der höchste, für einen Patienten errechnete Score beträgt in der Bilirubingruppe 1 17 Punkte und in der Bilirubingruppe 2 33 Punkte. Der niedrigste Score beträgt in beiden Gruppen 6 Punkte. Die Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen sind nicht signifikant ($p > \alpha$ nach Anova).

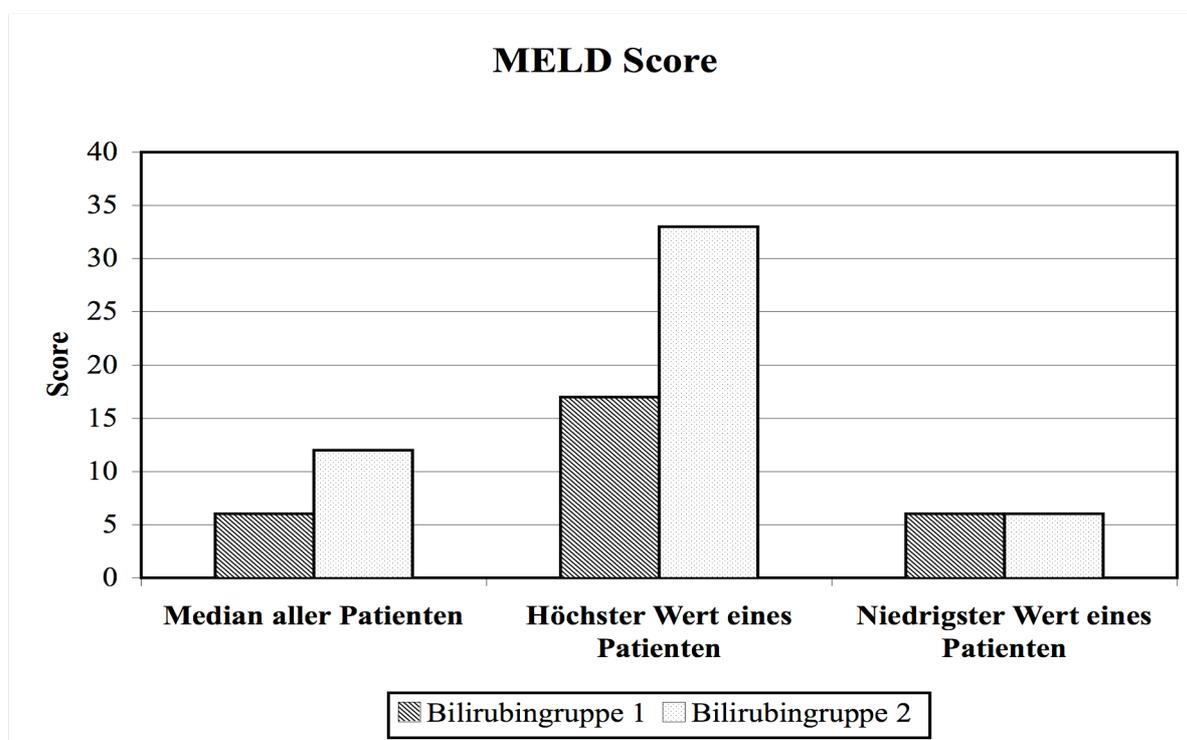


Abb. 15: MELD Score. Bilirubingruppe 1: Median aller Patienten: 6 Punkte; höchster Wert eines Patienten: 17 Punkte; niedrigster Wert eines Patienten: 6 Punkte. Bilirubingruppe 2: Median aller Patienten: 12 Punkte; höchster Wert eines Patienten: 33 Punkte; niedrigster Wert eines Patienten: 6 Punkte.

3.3.2 Bilirubinunabhängiger (modifizierter) MELD Score

Der bilirubinunabhängige MELD Score wird auf der Basis zweier Variablen berechnet: Serum-Kreatinin (mg/dl) und INR. Es soll die Höhe des MELD Scores unabhängig von der quantitativen Ausprägung des Bilirubins untersucht werden.

In den Bilirubingruppen 1 und 2 beträgt der durchschnittliche Score jeweils 6 Punkte; in der Bilirubingruppe 1 beträgt der höchste, für einen Patienten berechnete Wert 17 Punkte, in der Bilirubingruppe 2 21 Punkte. Der niedrigste, für einen Patienten berechnete Wert beträgt in beiden Bilirubingruppen jeweils 6 Punkte. Die Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen sind nicht signifikant ($p > \alpha$ nach Anova).

3.3.3 Intensivstationärer- und Krankenhausaufenthalt der Empfänger

Die Dauer des intensivstationären Aufenthalts beginnt in der Regel am Tag der Operation und endet mit der Verlegung auf eine Normalstation. Die Dauer des Krankenhausaufenthalts (beginnend mit dem Tag der Aufnahme, endend mit dem Tag der Entlassung) setzt sich aus intensivstationärem- und normalstationärem Aufenthalt zusammen. Für jeden Patienten wird die Dauer des intensivstationären- und Krankenhausaufenthalts ermittelt; wird ein Patient erneut intensivpflichtig, werden diese Tage ebenfalls aufgeführt.

Der durchschnittliche intensivstationäre Aufenthalt aller 50 Patienten beträgt 10.4 Tage (längster Aufenthalt: 47 Tage, kürzester: 3 Tage); die durchschnittliche Krankenhausverweildauer 31.8 Tage (längster Aufenthalt: 69 Tage, kürzester: 15 Tage). Der intensivstationäre Aufenthalt der Bilirubingruppe 1 beträgt durchschnittlich 9 (längster Aufenthalt: 47 Tage, kürzester: 3 Tage), der der Bilirubingruppe 2 beträgt 8 Tage (längster Aufenthalt: 31 Tage, kürzester: 4 Tage). Die mittlere Krankenhausverweildauer der Bilirubingruppen 1 und 2 beträgt jeweils 28 Tage (längster Aufenthalt in der Bilirubingruppe 1: 63 Tage, in der Bilirubingruppe 2: 69 Tage; kürzester Aufenthalt: jeweils 15 Tage). Die Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen sind nicht signifikant ($p > \alpha$ nach Anova).

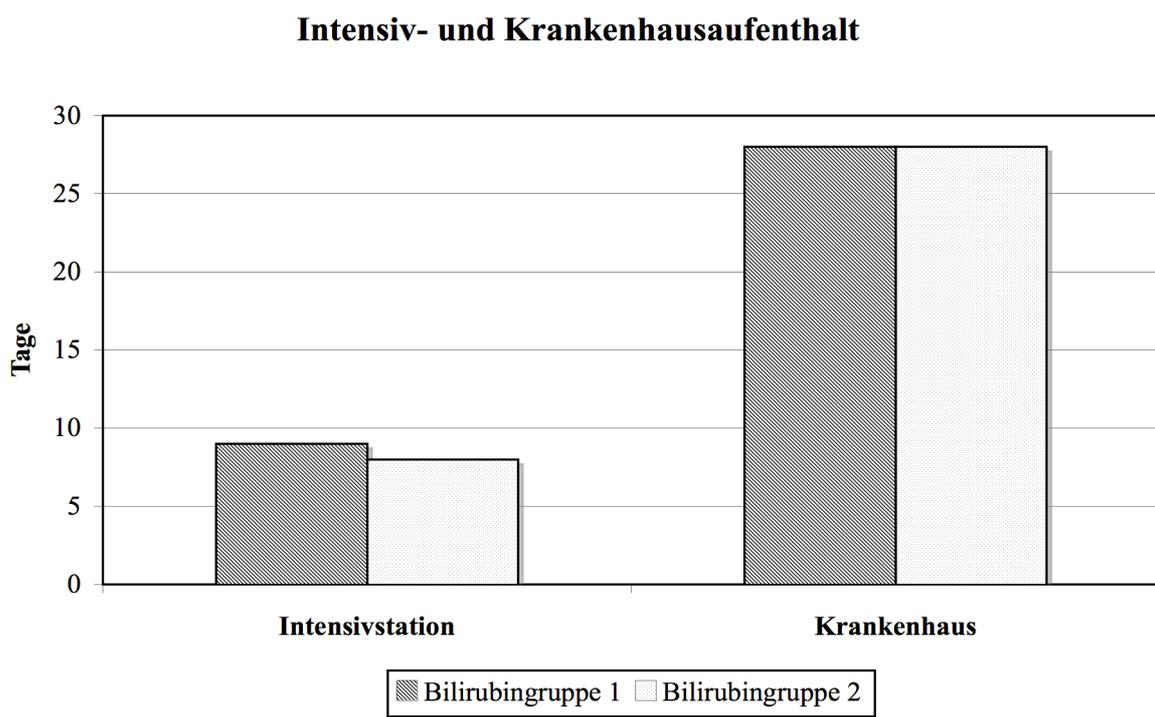


Abb. 16: Intensivstationärer-/Krankenhausaufenthalt Empfänger. Bilirubingruppe 1: Krankenhaus: 28 Tage, Intensivstation: 9 Tage; Bilirubingruppe 2: Krankenhaus: 28 Tage, Intensivstation: 8 Tage.

3.3.4 Blutgruppe Empfänger

Wird ein Patient bei „Eurotransplant“ als potentieller Rezipient für eine Lebertransplantation registriert, werden neben Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Grunderkrankung und Dringlichkeit auch die Blutgruppe bestimmt, um das Organ mit der besten Kompatibilität zu finden. Wir ermitteln für jeden Patienten die Blutgruppe und den Rhesusfaktor (Rh: Rhesus positiv, rh: Rhesus negativ) und untersuchen, ob Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen bestehen.

Die häufigste Blutgruppe der Bilirubingruppe 1 ist 0 Rh (54 % vs. Bilirubingruppe 2: 19 %), die der BG-2 A Rh (39 % vs. BG-1: 8 %). Am zweithäufigsten ist in der BG-1 die Blutgruppe AB Rh vertreten (13 % vs. BG-2: 8 %), in der BG-2 die Blutgruppe B Rh (23 % vs. BG-1: 4 %). Die Blutgruppen 0 rh (BG-1: 8 %, BG-2: 0 %), A rh (BG-1 und -2 bei jeweils 8 % der Fälle) und B rh (BG-1 und -2 bei jeweils 4 % der Fälle) haben in beiden Bilirubingruppen eine geringe Häufigkeit; die Blutgruppe AB rh kommt in keiner Bilirubingruppe vor. Die Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen sind nicht signifikant ($p > \alpha$ nach Anova).

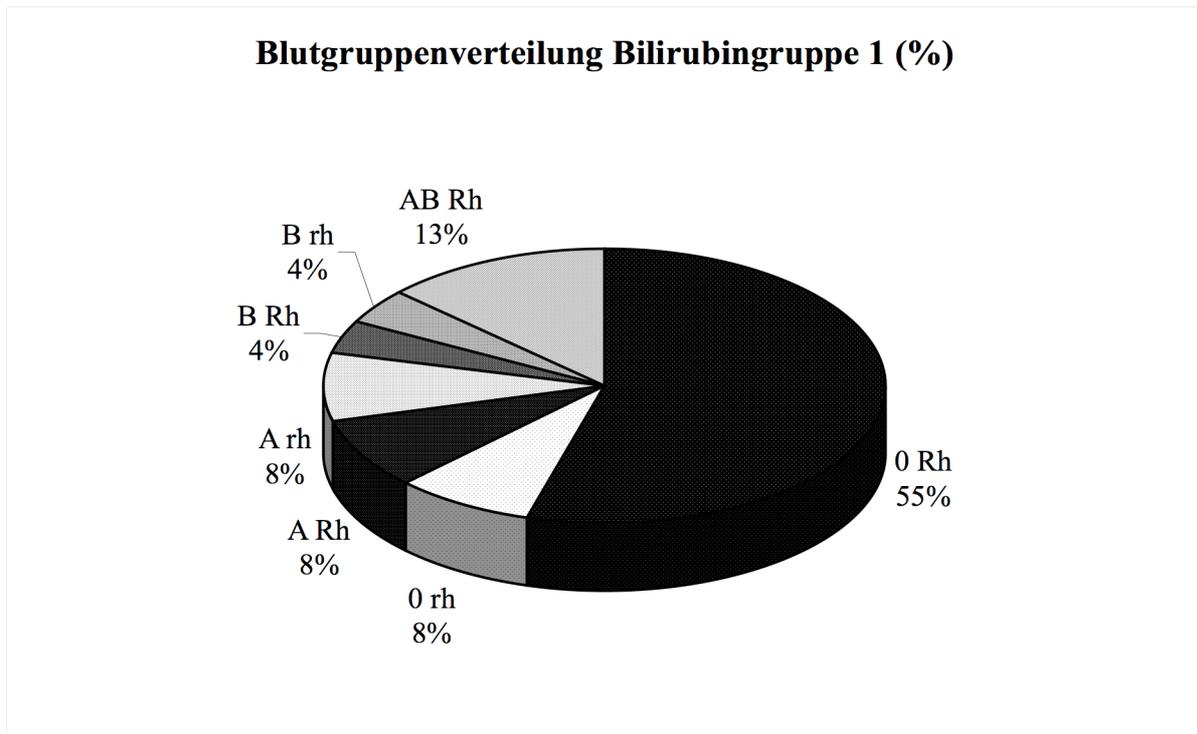


Abb. 17: Blutgruppenverteilung Bilirubingruppe 1: 0 Rh (positiv): 54.2%; 0 rh (negativ): 8.3%; A Rh: 8.3%; A rh: 8.3%; B Rh: 4.2%; B rh: 4.2%; AB Rh: 12.5%.

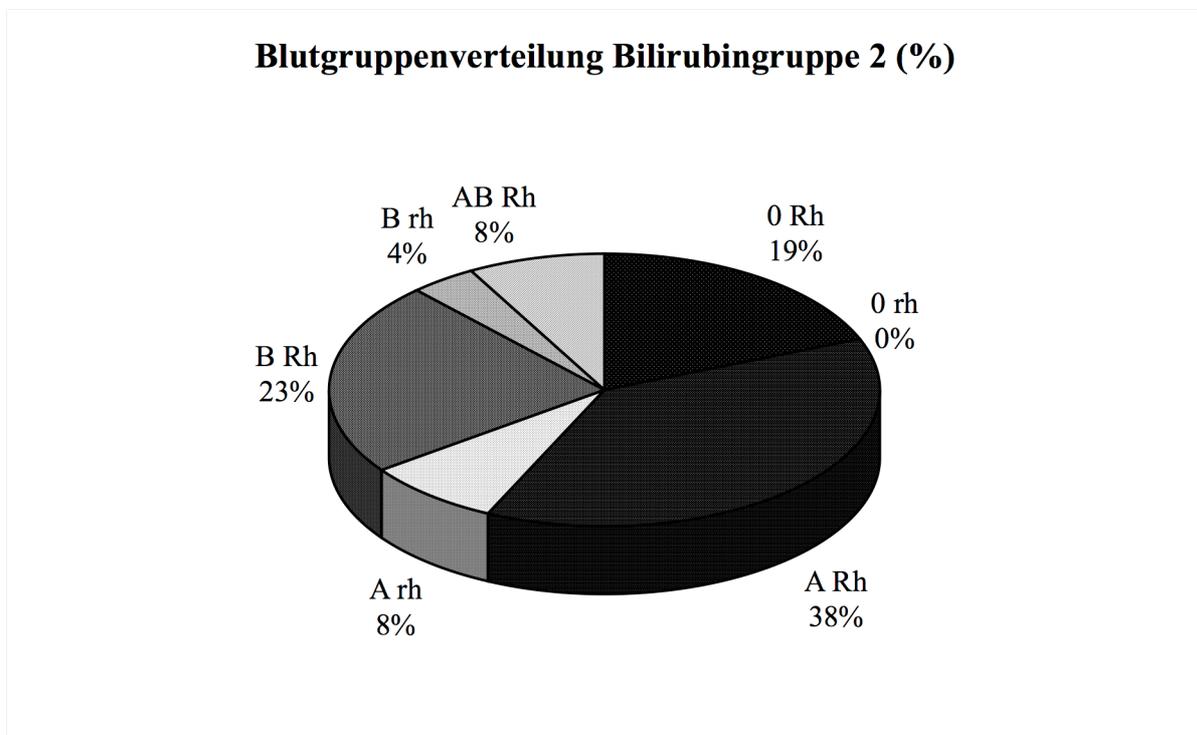


Abb. 18: Blutgruppenverteilung Bilirubingruppe 2: 0 Rh (positiv): 19.2%; 0 rh (negativ): 0%; A Rh: 38.5%; A rh: 7.7%; B Rh: 23.1%; B rh: 3.8%; AB Rh: 7.7%.

3.3.5 Transplantatversagen und Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit

Es wird für beide Bilirubingruppen die Anzahl der Transplantatversagen, die innerhalb der ersten 5 Jahren post LTx auftreten ermittelt. In den Bilirubingruppen 1 und 2 tritt jeweils ein Transplantatversagen gleicher Kausalität (ITBL) auf. Die Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen sind nicht signifikant ($p > \alpha$ im Chi-Quadrat Test).

Die Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit wird 1, 3 und 5 Jahre post LTx für beide Bilirubingruppe mit der Methode nach Kaplan-Meier ermittelt; es wird untersucht, ob Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen bestehen. Die Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit 1 Jahr post LTx beträgt für beide Bilirubingruppen jeweils 100 %; 3 und 5 Jahre post LTx beträgt sie für die Bilirubingruppe 1 95.8 % und für die Bilirubingruppe 2 96.2 %. Die Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen sind nicht signifikant ($p > \alpha$ im Log-Rank-Test).

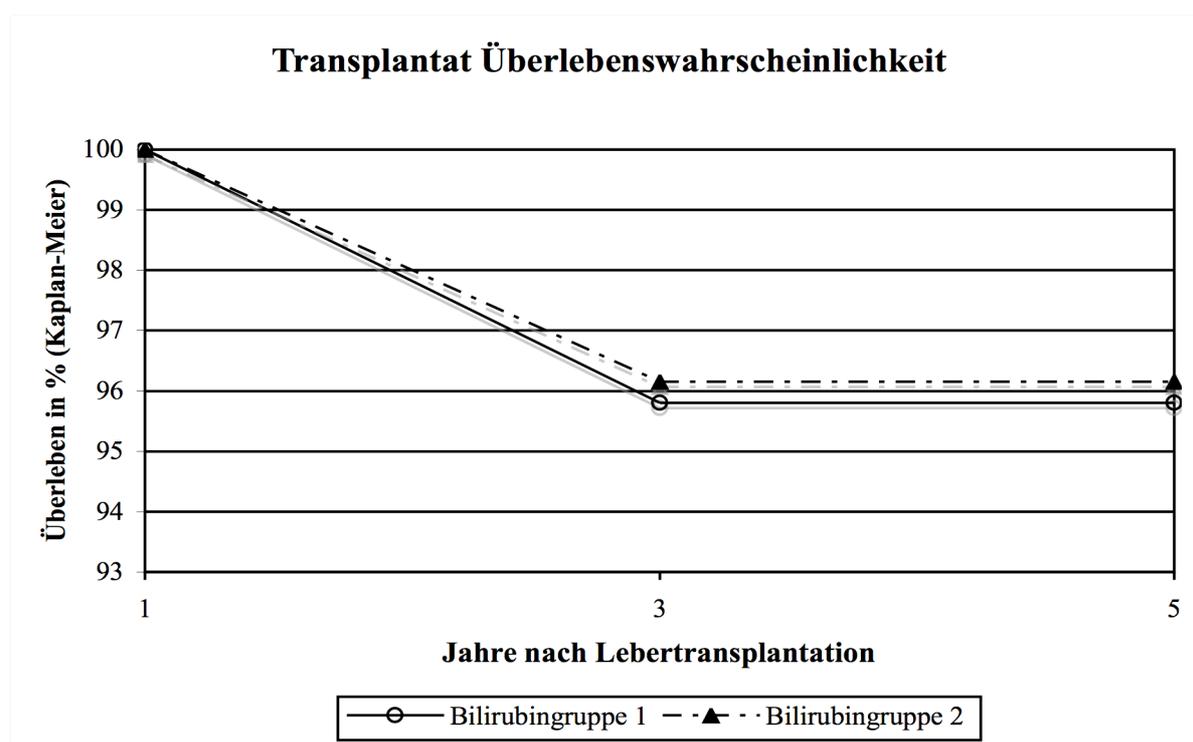


Abb. 19: Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit 1, 3 und 5 Jahre post LTx. Bilirubingruppe 1: 100%, 95.8%, 95.8%; Bilirubingruppe 2: 100%, 96.2%, 96.2%.

3.3.6 Abstoßungsreaktionen

Die Anzahl an Abstoßungsreaktionen werden für beide Bilirubingruppen des C2-Kollektivs ($n=50$) bis 5 Jahre post transplantationem ermittelt und untersucht, ob Unterschiede zwischen

den Bilirubingruppen bestehen.

Bei n=12 Patienten (24 %) tritt eine Abstoßungsreaktion auf; davon stammen n=4 Patienten (17 %) aus der Bilirubingruppe 1 und n=8 (31 %) aus der Bilirubingruppe 2. Die Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen sind nicht signifikant ($p > \alpha$ im Chi-Quadrat Test).

3.3.7 Gradeinteilung der Abstoßungen

Im Falle einer Abstoßungsreaktion wird durch eine histologische Untersuchung nach perkutaner Leberbiopsie der Schweregrad der Rejektion nach dem Banff Schema bestimmt (Grad I-III) und untersucht, ob Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen bestehen.

In den Bilirubingruppen 1 und 2 treten die Schweregrade I und II in gleicher Häufigkeitsverteilung auf (BG-1: Grad I: 50 %, Grad II: 50%; BG-2: Grad I: 37.5 %, Grad II: 37.5 %); die Schweregrade 0.5 und 0.5-I treten ausschließlich in der Bilirubingruppe 2 auf (jeweils 12.5 %). Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen ($p > \alpha$ im Chi-Quadrat Test).

3.3.8 Steroidresistente Abstoßungsreaktionen / OKT-3 Therapie

Kommt es innerhalb einer Woche nicht zu einer Normalisierung der Transplantatfunktion und/oder zu einem Wiederanstieg der Leberenzyme unter einer Standard Rejektionstherapie, erfolgt in der Regel eine Rebiopsie und bei histologischem Nachweis einer persistierenden Abstoßung wird eine Therapie mit einem T-Zell depletierendem Antikörper (OKT-3; monoklonale CD3-Antikörper) eingeleitet. Es wird die Anzahl steroidresistenter Abstoßungsreaktionen innerhalb der ersten 5 Jahre post transplantationem ermittelt und untersucht, ob Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen bestehen.

In der Bilirubingruppe 1 werden n=2 Patienten rebiopsiert, die nicht mit OKT-3 behandelt werden; in der Bilirubingruppe 2 werden 3 Patienten rebiopsiert und n=2 Patienten erhalten eine OKT-3 Therapie. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen ($p > \alpha$ im Chi-Quadrat Test).

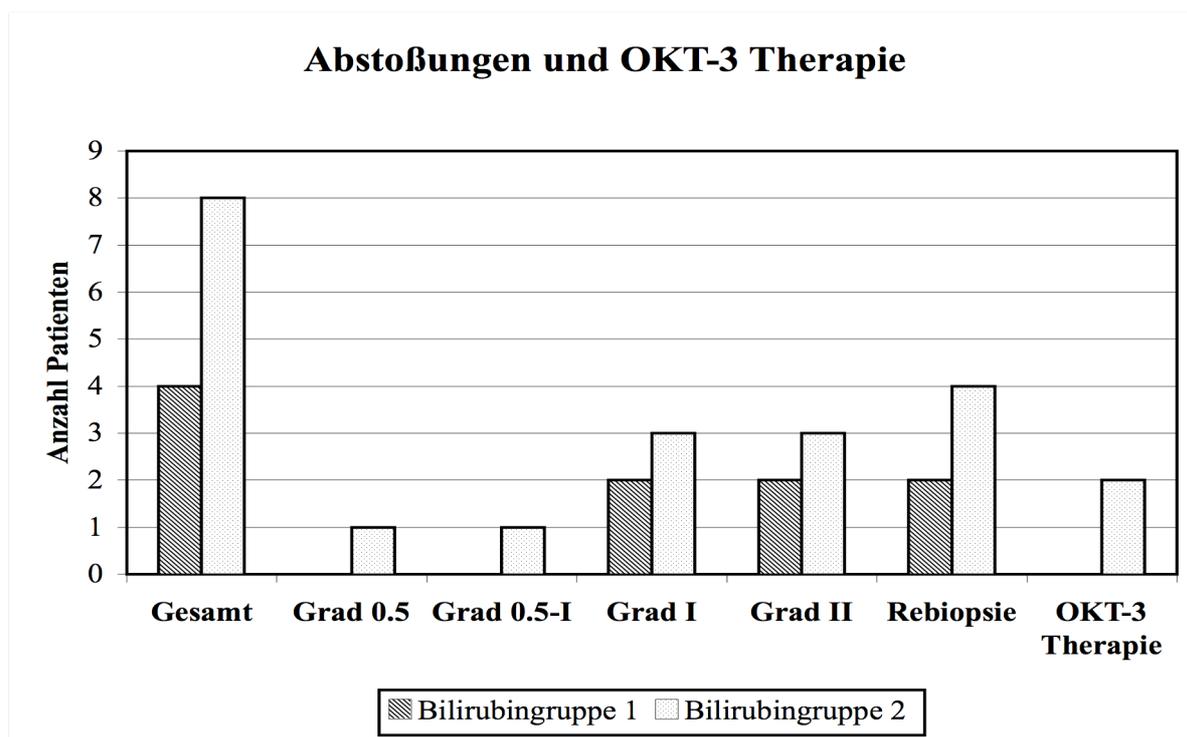


Abb. 20: Abstoßungsreaktionen und OKT-3 Therapie: BG-1: Abstoßungsreaktionen: n=4 (17% der BG-1); Grad I: n=2, Grad II: n=2, Rebiopsie: n=2, OKT-3 Therapie: n=0; BG-2: Abstoßungsreaktionen: n=8 (31% der BG-2), Grad 0.5: n=1, Grad 0.5-I: n=1, Grad I: n=3, Grad II: n=3, Rebiopsien: n=4, OKT-3 Therapie: n=2.

Tabelle 3.7: C2-Kollektiv (n=50) Anzahl Abstoßungsreaktionen und OKT-3 Therapie

Bilirubingruppe	Anzahl						
	Abstoßungen	Rebiopsien	OKT-3 Therapie	Grad 0.5	Grad 0.5-I	Grad I	Grad II
1	4	2	0	0	0	2	2
2	8	3	2	1	1	3	3

3.3.9 Transaminasen

Aspartataminotransferase (AST)

Die AST wird präoperativ und bis Zum POD 30 täglich für jede Bilirubingruppe bestimmt und die Kurvenverläufe miteinander verglichen. Die AST wird neben anderen Kriterien zur Erfassung der postoperativen Transplantatfunktion herangezogen. Werte <500 U/l innerhalb der ersten 72h werden als Hinweis auf eine gute-, Werte >500-1.000 U/l als mäßige- und Werte >1.000 U/l als Hinweis auf eine schlechte Transplantatfunktion gewertet.

Die Kurvenverläufe der Bilirubingruppen verhalten sich annähernd identisch; von präoperativ im Normbereich liegenden AST Werten (BG-1: 20.5 U/l; BG-2: 26.5 U/l) erreichen diese postoperativ ein Maximum (BG-1: 347 U/l; BG-2: 372.5 U/l) und fallen bis zum POD 4 kontinuierlich ab und erreichen bis zum POD 30 den Normbereich (<35 U/l). Die Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen sind nicht signifikant ($p > \alpha$ nach Anova).

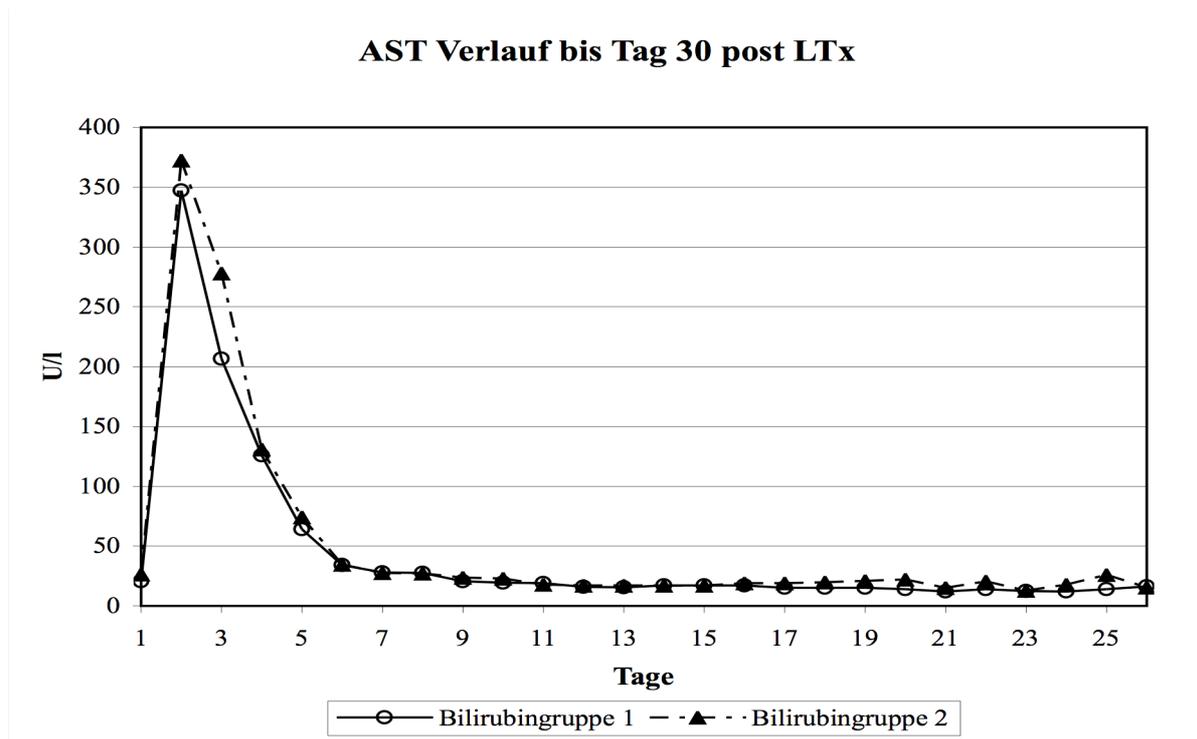


Abb. 21: AST Verlauf von präoperativ bis zum POD 30. Tag 1=präoperativer Wert, Tag 2=postoperativer Wert, Tag 3=POD 1, Tag 25=POD 27, Tag 26=POD 30. BG-1: Tag 1: 20.5 U/l, Tag 2: 347 U/l, Tag 3: 207 U/l, Tag 4: 126 U/l, Tag 5: 64 U/l, Tag 26: 18 U/l; BG-2: Tag 1: 26.5 U/l, Tag 2: 372.5 U/l, Tag 3: 278 U/l, Tag 4: 131 U/l, Tag 5: 74 U/l, Tag 26: 20 U/l.

Alaninaminotransferase (ALT)

Die ALT wird präoperativ und bis zum POD 30 täglich für jede Bilirubingruppe bestimmt und die Kurvenverläufe miteinander verglichen. Die ALT wird ebenfalls neben anderen Kriterien zur Erfassung der postoperativen Transplantatfunktion herangezogen. Werte <500 U/l innerhalb der ersten 72h werden als Hinweis auf eine gute-, Werte >500-1.000 U/l als mäßige- und Werte >1.000 U/l als Hinweis auf eine schlechte Transplantatfunktion gewertet.

Von präoperativ im Normbereich liegenden ALT Werten (BG-1: 13 U/l; BG-2: 19 U/l) steigen diese postoperativ auf ein Maximum an (BG-1: 295 U/l; BG-2: 348 U/l). Bis zum POD 3 verändern sich die ALT Werte in der Bilirubingruppe 1 kaum (POD 1: 272 U/l, POD 2: 273 U/l, POD 3: 274 U/l), fallen danach kontinuierlich ab und erreichen ab POD 10 den Normbereich. In der Bilirubingruppe 2 fallen die Werte ab POD 1 kontinuierlich (POD 1: 299 U/l, POD 2: 210 U/l, POD 3: 167 U/l) ab und erreichen den Normbereich ab POD 14. Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen ($p > \alpha$ nach Anova).

3.3.10 Cholestaseparameter

Bilirubin

Die Bilirubin Werte werden präoperativ und bis zum POD 30 täglich für jede Bilirubingruppe bestimmt und die Kurvenverläufe miteinander verglichen.

Während des gesamten postoperativen Verlaufs liegen die Bilirubinwerte der Bilirubingruppe 2 signifikant höher als die der Bilirubingruppe 1 ($p < 0.001$ nach Anova). In der Bilirubingruppe 1 steigt das Bilirubin von präoperativ normwertig (1.3 mg/dl) auf ein Maximum am POD 1 (2.6 mg/dl) und bleibt bis zum POD 30 < 1.6 mg/dl; in der Bilirubingruppe 2 erreicht das präoperativ erhöhte Bilirubin (3.6 mg/dl) postoperativ ein Maximum (6.4 mg/dl), fällt bis zum POD 4 (2.3 mg/dl) ab und bleibt trotz einem weiteren Anstieg bis zum POD 6 < 1.7 mg/dl.

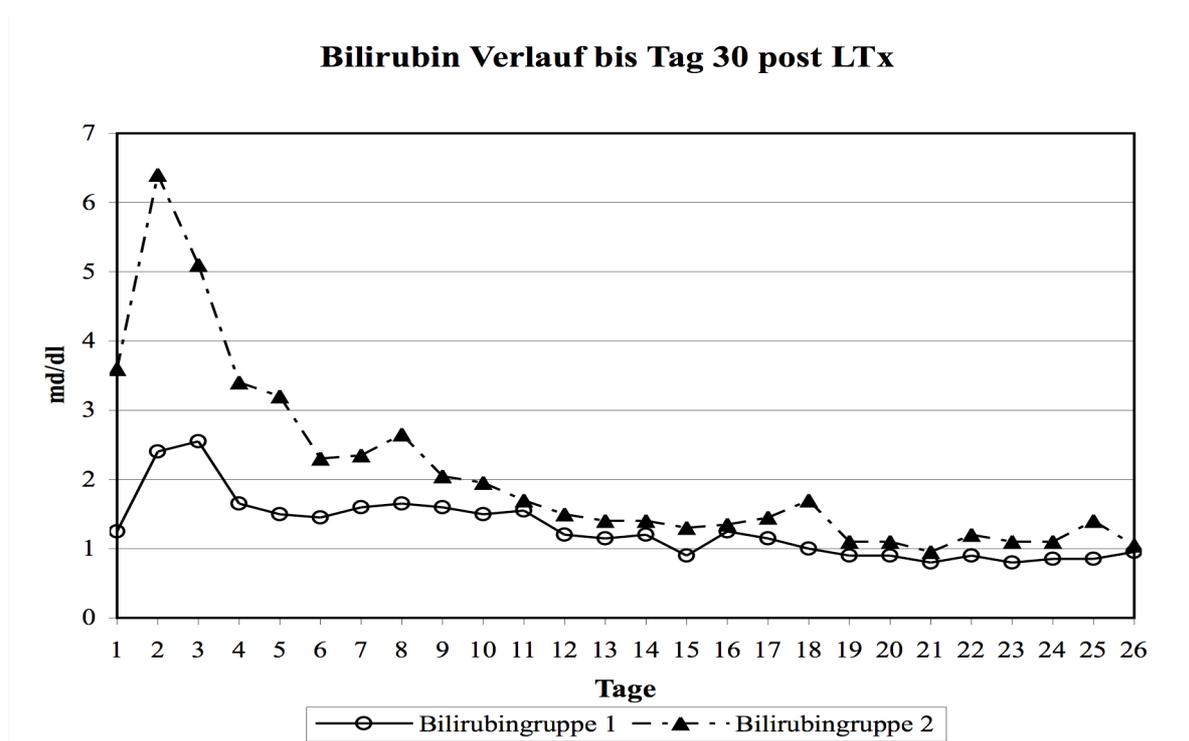


Abb. 22: Bilirubin Verlauf von präoperativ bis zum POD 30. Tag 1=präoperativer Wert, Tag 2=postoperativer Wert, Tag 3=POD 1, Tag 26=POD 30. BG-1: Tag 1: 1.3 mg/dl, Tag 2: 2.4 mg/dl, Tag 3: 2.6 mg/dl, Tag 26: 1.0 mg/dl; BG-2: Tag 1: 3.6 mg/dl, Tag 2: 6.4 mg/dl, Tag 3: 5.1 mg/dl, Tag 4: 3.4 mg/dl, Tag 5: 3.2 mg/dl, Tag 6: 2.3 mg/dl, Tag 8: 2.7 mg/dl, Tag 26: 1.1 mg/dl.

Alkalische Phosphatase (AP)

Die AP Werte werden präoperativ und bis zum POD 30 täglich für jede Bilirubingruppe bestimmt und die Kurvenverläufe miteinander verglichen.

In beiden Bilirubingruppen fällt die präoperativ erhöhte AP (BG-1: 167 U/l; BG-2: 177 U/l) bis zum POD 1 (BG-1: 154 U/l; BG-2: 163 U/l) ab. In der Bilirubingruppe 1 steigen die Werte danach wieder an, bleiben jedoch bis zum POD 30 (ausgenommen POD 16: 177 U/l) im Referenzbereich. In der Bilirubingruppe 2 steigen die Werte ebenfalls wieder an, erreichen einen Maximalwert am POD 20 (261 U/l) und bleiben bis zum POD 30 oberhalb des Referenzbereichs. Es gibt allerdings keinen signifikanten Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen ($p > \alpha$ nach Anova).

Gamma-Glutamyltranspeptidase (γ GT)

Die γ GT wird präoperativ und bis zum POD 30 täglich für jede Bilirubingruppe bestimmt und die Kurvenverläufe miteinander verglichen.

Die γ GT beider Bilirubingruppen bleibt während des gesamten Abfragezeitraums oberhalb des Referenzbereichs. In der Bilirubingruppe 1 steigt die präoperativ erhöhte γ GT (59 U/l) postoperativ bis auf 93 U/l, fällt am POD 1 auf 48 U/l ab und bleibt bis POD 30 <100 U/l. In der Bilirubingruppe 2 fällt die präoperativ ebenfalls erhöhte γ GT (77 U/l) am POD 1 auf 42 U/l ab, steigt bis POD 8 bis 109 U/l an und erreicht bis POD 30 im Mittel einen Wert von 128 U/l. Die Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen sind nicht signifikant ($p > \alpha$ nach Anova).

3.3.11 24 h Galleproduktion

Die Gallenmenge ist neben anderen Kriterien (Gallenfarbe, AST, ALT) ein wichtiger Indikator zur Erfassung der Transplantatfunktion post LTx. Die Galleproduktion innerhalb der ersten 24 h post LTx wird für jeden Patienten erfasst; es wird ermittelt, ob Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen bestehen.

Die durchschnittlich produzierte Gallenmenge innerhalb der ersten 24 h post transplantationem ist für beide Bilirubingruppen fast identisch (BG-1: 103 ml/24 h; BG-2: 100 ml/24 h). Die von einem Patienten maximal produzierte Gallenmenge beträgt in der Bilirubingruppe 1 750 ml/24 h und in der Bilirubingruppe 2 260 ml/24 h; die minimal produzierte Menge 43 ml/24 h (BG-1) und 45 ml/24 h (BG-2). Bei 6 Patienten der Bilirubingruppe 1 und 9 Patienten der Bilirubingruppe 2 konnte die 24 h Galleproduktion nicht erfasst werden. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen ($p > \alpha$ nach Anova).

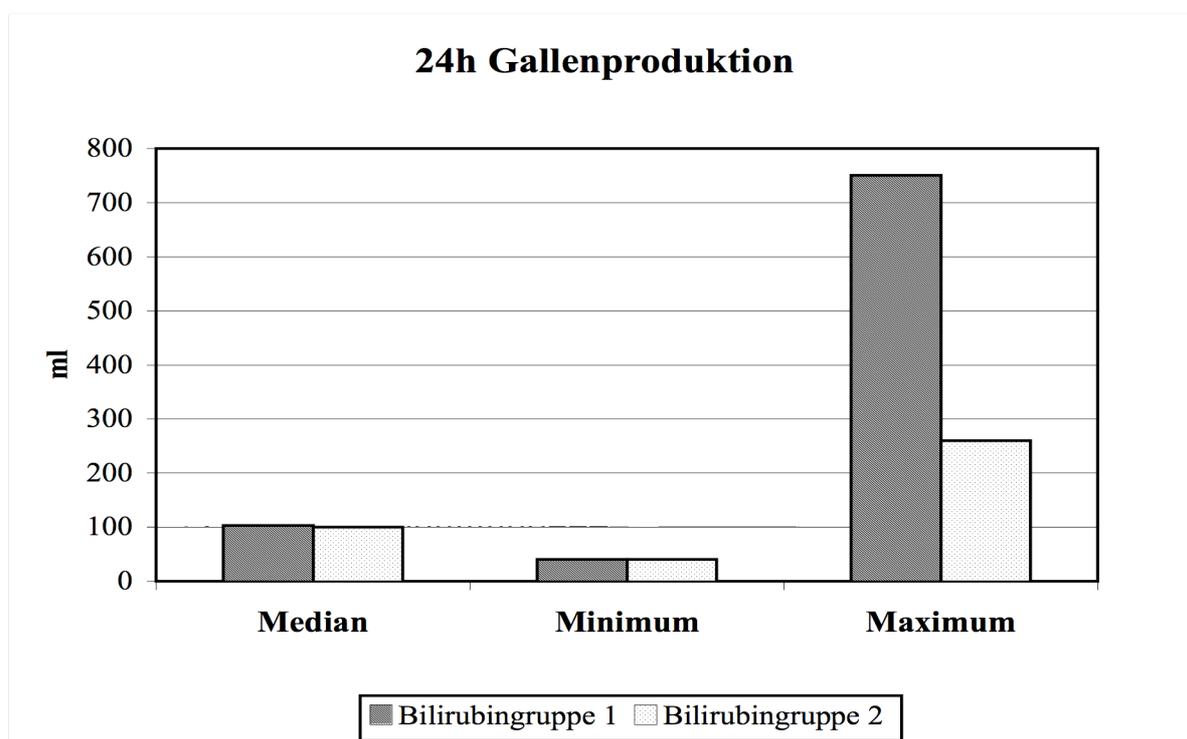


Abb. 23: 24 h Galleproduktion. Median=mittlere Galleproduktion, Minimum=minimal produzierte Gallenmenge, Maximum=maximal produzierte Gallenmenge. BG-1: Median: 103 ml/24 h, Minimum: 43 ml/24 h, Maximum: 750 ml/24 h; BG-2: Median: 100 ml/24 h, Minimum: 45 ml/24 h, Maximum: 260 ml/24 h.

3.3.12 Syntheseparameter

Albumin

Die Albumin Werte werden präoperativ und bis zum POD 30 täglich für jede Bilirubingruppe bestimmt und die Kurvenverläufe miteinander verglichen.

Die Kurven beider Bilirubingruppen verlaufen mit zum größten Teil im Referenzbereich liegenden Albumin Werten fast identisch; von einem präoperativen Normwerten (BG-1/-2: 3.3 mg/dl) fällt der Wert bis zum POD 1ndwesentlich auf 3.2 mg/dl (BG-1/-2) ab und liegt im weiteren Verlauf bis zum POD 30 im Referenzbereich (BG-1/-2: 3.9 mg/dl). Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen ($p > \alpha$ nach Anova).

Thromboplastinzeit (TPZ)

Die TPZ wird präoperativ und bis zum POD 30 täglich für jede Bilirubingruppe bestimmt und die Kurvenverläufe miteinander verglichen.

In der Bilirubingruppe 1 fällt die präoperativ normwertige TPZ (71 %) postoperativ ab (69 %), steigt bis POD 13 auf ein Maximum von 95 % an und bleibt im weiteren Verlauf bis zum POD 30 normwertig (87-95 %). In der Bilirubingruppe 2 steigt die präoperativ erniedrigte TPZ (58 %) bis POD 9 auf 85 % und bleibt bis zum POD 30 ebenfalls normwertig (Maximaler Wert POD 20: 94 %). Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen ($p > \alpha$ nach Anova).

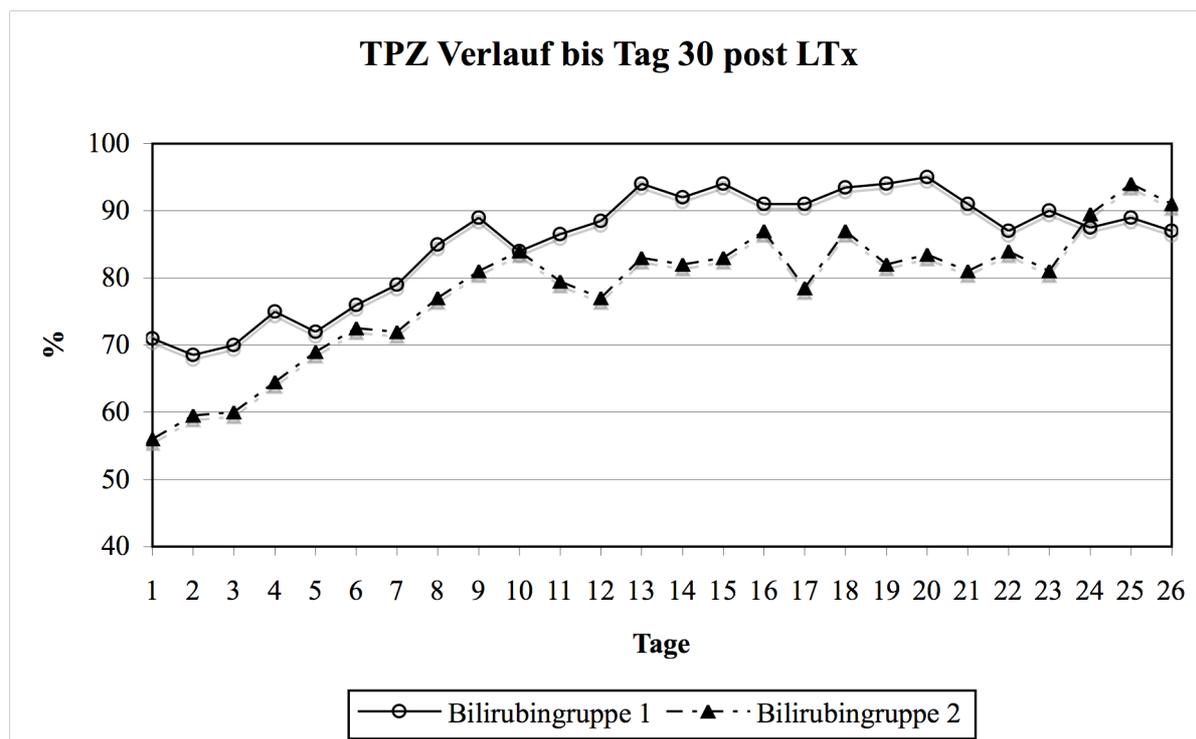


Abb. 24: TPZ Verlauf präoperativ bis POD 30. Tag 1=präoperativer Wert, Tag 2=postoperativer Wert, Tag 3=POD 1, Tag 26=POD 30. BG-1: Tag 1: 71%, Tag 2: 69%, Tag 3: 70%, Tag 4: 75%, Tag 13: 94%, Tag 26: 88%; BG-2: Tag 1: 58%, Tag 2: 60%, Tag 3: 60%, Tag 4: 65%, Tag 9: 85%, Tag 26: 91%.

3.3.13 Gefrorenes Frischplasma (Fresh Frozen Plasma / FFP)

Bei jedem Patienten wird die Anzahl und die Dauer (in Tagen) der substituierten FFPs präoperativ bis zum POD 30 ermittelt, wobei besonders die Anzahl der FFP Substitution präoperativ und in den ersten 3 Tagen post LTx von Interesse ist.

In der Bilirubingruppe 1 werden innerhalb der ersten 7 postoperativen Tage durchschnittlich 4, in der Bilirubingruppe 2 2 FFPs substituiert; die durchschnittliche Substitutionsdauer beträgt in der Bilirubingruppe 1 1 Tag, in der Bilirubingruppe 2 4 Tage; innerhalb der ersten 3

PODs werden in beiden Bilirubingruppen durchschnittlich jeweils 2 FFPs gegeben. Der maximale Substitutionsbedarf eines Patienten der Bilirubingruppe 1 beträgt 44 FFPs über 14 Tage, in der Bilirubingruppe 2 sind es 23 FFPs über 12 Tage. 4 Patienten der Bilirubingruppe 1 und 6 Patienten der Bilirubingruppe 2 erhielten keine Substitutionstherapie. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen ($p > \alpha$ nach Anova).

3.3.14 Entzündungsparameter

C-reaktives Protein (CRP)

Das CRP wird präoperativ und bis zum POD 30 täglich für jede Bilirubingruppe bestimmt und die Kurvenverläufe miteinander verglichen.

Während des gesamten Abfragezeitraums bleibt das CRP beider Bilirubingruppen oberhalb des Normbereichs. In beiden Bilirubingruppen steigt das präoperativ erhöhte CRP (BG-1: 0.7 mg/dl, BG-2: 1.7 mg/dl) am POD 2 auf ein Maximum (BG-1: 7.1 mg/dl, BG-2: 6.2 mg/dl); im weiteren Verlauf fällt das CRP in der Bilirubingruppe 1 ab und erreicht ein Minimum am POD 30 (1.6 mg/dl); in der Bilirubingruppe 2 steigt das CRP ab POD 5 erneut an und bleibt bis zum POD 30 >3.1 mg/dl. Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen ($p > \alpha$ nach Anova).

Leukozyten

Die Leukozytenzahl wird präoperativ und bis zum POD 30 täglich für jede Bilirubingruppe bestimmt und die Kurvenverläufe miteinander verglichen.

In beiden Bilirubingruppen steigt die präoperativ normwertige Leukozytenzahl (BG-1: 6.700/ μ l; BG-2: 6.300/ μ l) am POD 1 auf ein Maximum an (BG-1: 14.000/ μ l; BG-2: 11.000/ μ l; intraoperativer Steroidbolus), erreicht am POD 5/6 den Normbereich (BG-1: 8.800/ μ l; BG-2: 7.800/ μ l) und bleibt bis POD 30 in der Bilirubingruppe 1 <10.500 / μ l, in der Bilirubingruppe 2 <11.600 / μ l. Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen ($p > \alpha$ nach Anova).

3.3.15 Nierenretentionswerte und Dialysepflichtigkeit

Kreatinin

Das Serumkreatinin wird präoperativ und bis zum POD 30 täglich für jede Bilirubingruppe bestimmt und die Kurvenverläufe miteinander verglichen.

Der Kurvenverlauf beider Bilirubingruppen ist annähernd parallel; dabei haben Patienten der Bilirubingruppe 2 während des gesamten Beobachtungszeitraums höhere Werte. In der Bilirubingruppe 1 steigt das präoperativ normwertige Kreatinin (1.1 mg/dl) am POD 1 auf ein Maximum (1.6 mg/dl), ist ab POD 2 wieder normwertig und steigt dann bis POD 19 auf 1.5 mg/dl an und erreicht bis POD 30 nicht den Normbereich. In der Bilirubingruppe 2 erreicht das präoperativ leicht erhöhte Kreatinin (1.3 mg/dl) bis POD 4 ein Maximum von 1.8 mg/dl und erreicht bis POD 30 ebenfalls nicht den Referenzbereich. Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen ($p > \alpha$ nach Anova).

Harnstoff

Der Harnstoffspiegel wird präoperativ und bis zum POD 30 täglich für jede Bilirubingruppe bestimmt und die Kurvenverläufe miteinander verglichen.

In der Bilirubingruppe 1 erreicht der präoperativ normwertige Harnstoff (42 mg/dl) bis zum POD 6 ein Maximum von 95 mg/dl, fällt bis zum POD 14 auf 57 mg/dl und erreicht mit Werten >53 mg/dl bis zum POD 30 nicht den Normbereich. In der Bilirubingruppe 2 erreicht der präoperativ erhöhte Harnstoff (56 mg/dl) bis zum POD 5 Maximum von 130 mg/dl, fällt bis zum POD 12 auf 87 mg/dl und erreicht mit Werten >66 mg/dl ebenfalls nicht den Referenzbereich. Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen ($p > \alpha$ nach Anova).

Dialysepflichtigkeit

Bei Patienten, die postoperativ eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz (NI) entwickeln, wird Beginn und Dauer der Dialyse evaluiert; bei bereits präoperativ bestehender NI wird die Ätiologie und im Langzeitverlauf bis 5 Jahre post LTx das Fortbestehen der NI ermittelt.

4 Patienten (8 %) des C2-Kollektivs (n=50) entwickeln postoperativ eine dialysepflichtige NI: 1 Patient (4.2 %) der Bilirubingruppe 1 und 3 Patienten (11.5 %) der Bilirubingruppe 2. Bei 2 Patienten (1 Patient pro Bilirubingruppe) besteht bereits präoperativ eine dialysepflichtige NI; 2 Patienten der Bilirubingruppe 2 entwickeln diese im Rahmen eines Hepatorenalen Syndroms Typ II. Die durchschnittliche Dialysedauer beträgt in beiden Bilirubingruppen jeweils 7 Tage (kürzeste Dialysedauer: 1 Tag, längste Dialysedauer: 12 Tage). Bei allen Patienten besteht die NI in den Folgeuntersuchungen bis 5 Jahre post transplantationem weiter.

Tabelle 3.8: C2-Kollektiv (n=50) Dialysepflichtigkeit

Bilirubingruppe	Anzahl Patienten				
	Dialyse	NI präop	HRS präop	Dialyse (Tage)	NI postop
1	1	1	0	5	1
2	3	1	2	8	3

NI=Niereninsuffizienz, HRS=hepatorenales Syndrom, präop=präoperativ, postop=postoperativ

3.3.16 Donor Alter

Das Alter der Organspender wird neben anderen Donor-Informationen in einer Transplantations-(TOKAS-)Datenbank erfasst. Es wird die Spenderalter für jede Bilirubingruppe ermittelt und untersucht, ob Unterschiede bestehen.

Das durchschnittliche Spenderalter in der Bilirubingruppe 1 beträgt 58.6 Jahre, in der Bilirubingruppe 2 60.2 Jahre. Der jüngste Donor der Bilirubingruppe 1 ist 17 Jahre, in der Bilirubingruppe 2 16 Jahre alt; der älteste Spender der Bilirubingruppe 1 ist 77 Jahre, in der Bilirubingruppe 2 74 Jahre alt. Es bestehen statistisch keine Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen ($p > \alpha$ nach Anova).

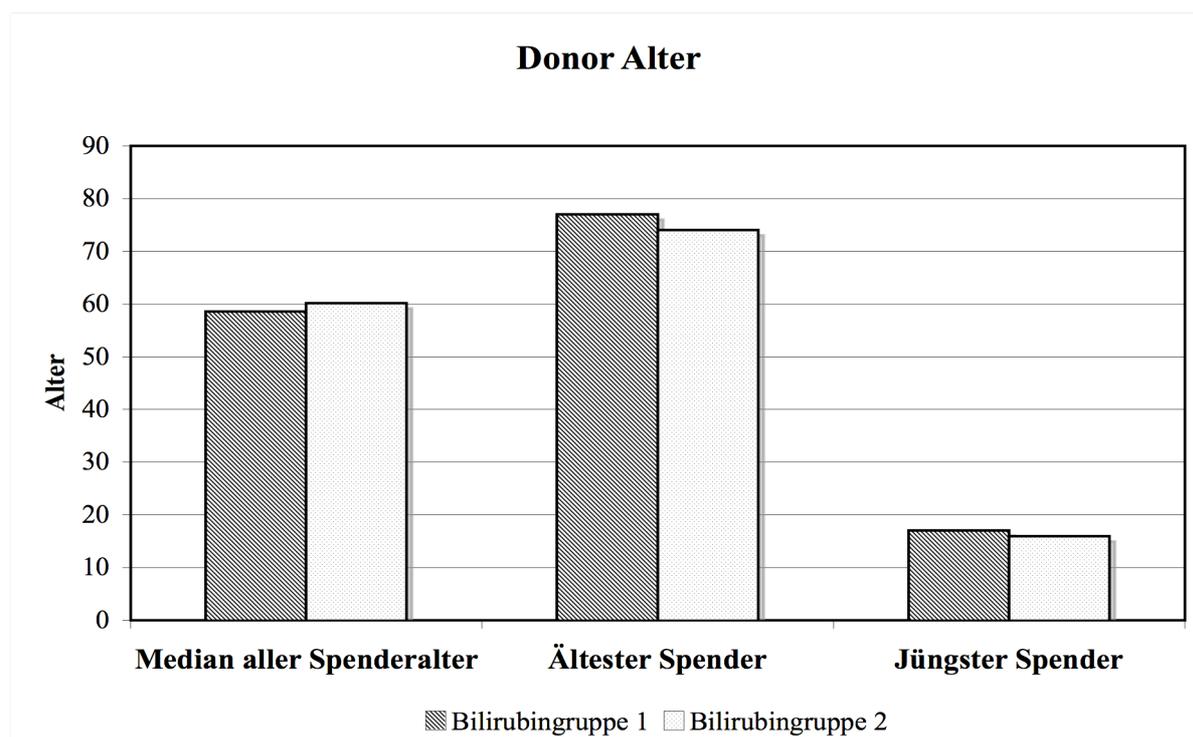


Abb. 25: Donor Alter. Median=Durchschnittsalter aller Spender. BG-1: jüngster Spender: 17 Jahre, ältester Spender: 77 Jahre, Median: 58.6 Jahre; BG-2: jüngster Spender: 16 Jahre, ältester Spender: 74 Jahre, Median: 60.2 Jahre.

3.3.17 Intensivstationärer Aufenthalt der Organspender/Donoren

Die Dauer des intensivstationären Aufenthaltes der Spender errechnet sich aus dem Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation bis zum Zeitpunkt der Organentnahme und wird in Tagen angegeben. Liegt ein Patient weniger als einen Tag (<24 h) auf der Intensivstation, erhält dieser den Wert 1.

Der durchschnittliche intensivstationäre Aufenthalt beträgt in beiden Bilirubingruppen jeweils 3 Tage. Der längste Aufenthalt eines Spenders der Bilirubingruppe 1 beträgt 21 Tage, in der Bilirubingruppe 2 16 Tage; die kürzeste Liegedauer eines Donors beträgt in beiden Bilirubingruppen <24 h. In der Bilirubingruppe 1 konnte bei 2 Spendern, in der Bilirubingruppe 2 bei 5 Spendern die Dauer des Intensivstationaufenthaltes nicht ermittelt werden.

3.3.18 Perfusionslösung

In der Transplantations-(TOKAS-) Datenbank wird neben anderen Spender-Informationen auch die Art der Perfusionslösung (Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat Lösung, HTK oder University of Wisconsin Lösung, UW) gespeichert, die während der Organentnahme zur

Konservierung der Spenderleber benutzt wird.

19 Spenderlebern (79 %) der Bilirubingruppe 1 und 20 (78 %) der Bilirubingruppe 2 werden mit UW Lösung perfundiert; 5 Spenderorgane (21 %) der Bilirubingruppe 1 und 6 (23 %) der Bilirubingruppe 2 mit HTK Lösung.

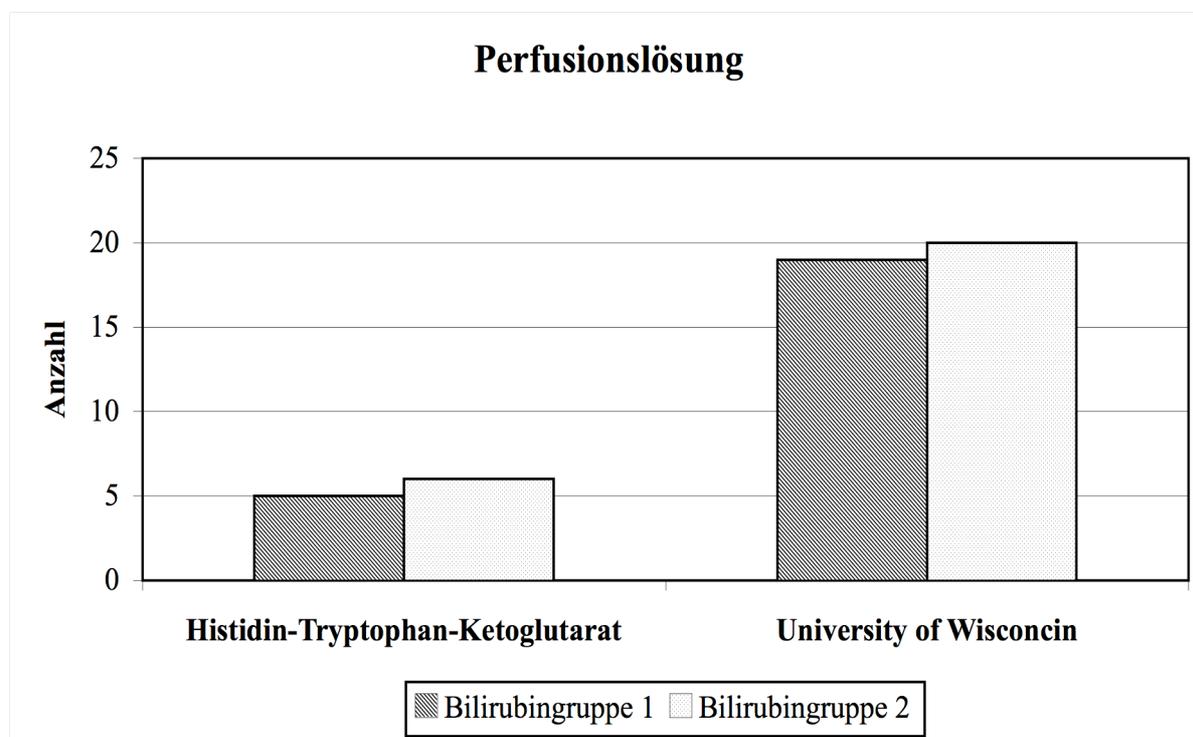


Abb. 26: Perfusionslösung. HTK=Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat Lösung, UW=University of Wisconsin Lösung. BG-1: HTK: 5, UW: 19; BG-2: HTK: 6, UW: 20.

3.3.19 Kalte Ischämiezeit

Die Ischämiezeit setzt sich aus „kalter“ und „warmer“ Ischämiezeit zusammen. Die „kalte“ Ischämiezeit (KI) errechnet sich ab dem Sistieren der vitalen Perfusion bis zum Zeitpunkt der Reperfusion. Als „warme“ Ischämiezeit wird die Zeit der Implantation innerhalb des Rezipienten bezeichnet, in der das Transplantat noch nicht in die Empfängerzirkulation integriert und noch nicht perfundiert ist. In der Untersuchung ermitteln wir die KI.

Die durchschnittliche KI der Bilirubingruppe 1 beträgt 538 min (8h 58min), die der Bilirubingruppe 2 486 min (8h 6min); die kürzeste KI einer Spenderleber der Bilirubingruppe 1 beträgt 58 min, in der Bilirubingruppe 2 53 min; die längste KI der Bilirubingruppe 1 wird mit 1408 min (23h 28min), die der Bilirubingruppe 2 mit 1014 min (16h 54min) ermittelt.

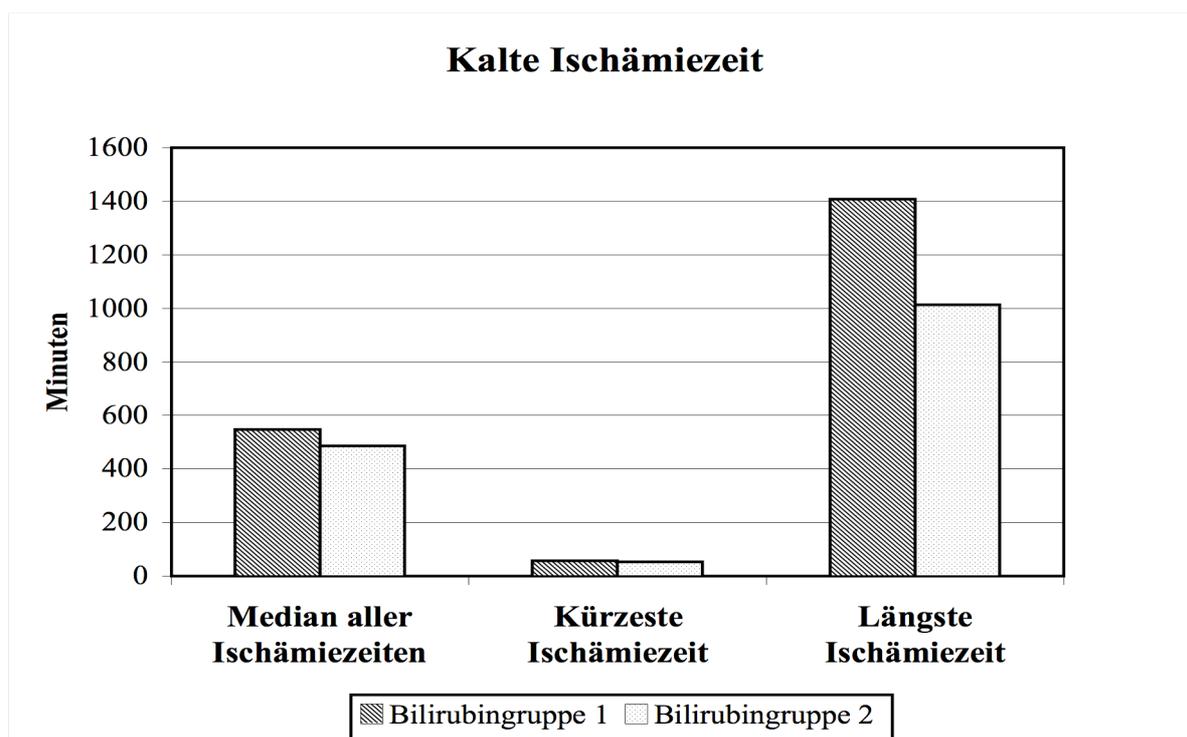


Abb. 27: Kalte Ischämiezeit (KI). Median aller Ischämiezeiten=mittlere KI, kürzeste Ischämiezeit=kürzeste KI, längste Ischämiezeit=längste KI. BG-1: Median: 538min (8h 58min), kürzeste Ischämiezeit: 58min, längste Ischämiezeit: 1408min (23h 28min); BG-2: Median: 486min (8h 6min), kürzeste Ischämiezeit: 53min, längste Ischämiezeit: 1014min (16h 54min).

3.3.20 Spätkomplikationen

Das Rezidiv der Grunderkrankung, Abstoßungsreaktionen, Infektionen sowie Gallenwegs- und Gefäßkomplikationen können Monate bis Jahre post LTx auftreten. Es werden alle Spätkomplikationen für jede Bilirubingruppe bis 5 Jahre post transplantationem ermittelt.

Rezidiv der Grunderkrankung

In der Bilirubingruppe 1 kam es in 3 Fällen zu erneutem Alkoholkonsum, in der Bilirubingruppe 2 tritt kein Rezidiv auf.

Gallenwegskomplikationen

In beiden Bilirubingruppen tritt bei jeweils 6 Patienten (BG-1: 25 %; BG-2: 23 %) eine Gallenwegskomplikation auf. 1 Patient der Bilirubingruppe 1 (0.5 Jahre post LTx) und 2 Patienten der Bilirubingruppe 2 (POD 15; 3 Jahre post LTx) entwickeln eine Ductus Hepaticus Communis (DHC)-Stenose, 1 Patient der Bilirubingruppe 2 eine DHC-Insuffizienz (POD 39).

Bei jeweils 2 Patienten der Bilirubingruppe 1 und 2 wird eine Papillenstenose (BG-1: POD 10, POD 51; BG-2: POD 53, 26 Monate post LTx) diagnostiziert, bei 1 Patienten der Bilirubingruppe 1 kommt es zu einer Leckage im Bereich der T-Draininsertion (1 Monat post LTx) auf. Eine ITBL (Ischemic type biliary lesions) wird bei 2 Patienten der Bilirubingruppe 1 (0.5 und 3 Jahre post LTx) und 1 Patienten der Bilirubingruppe 2 (0.5 Jahre post LTx) diagnostiziert.

Gefäßkomplikationen

2 Patienten der Bilirubingruppe 1 (8 %) und 5 Patienten der Bilirubingruppe 2 (19 %) entwickeln Gefäßkomplikationen. Bei 2 Patienten der Bilirubingruppe 1 (POD 2, POD 29) und 3 Patienten der Bilirubingruppe 2 (POD 23, POD 48, 4 Monate post LTx) wird ein A. lienalis-Steal-Syndrom diagnostiziert. Eine A. hepatica Stenose (4 Monate post LTx) und ein A. hepatica Aneurysma (POD 53) tritt bei jeweils einem Patienten der Bilirubingruppe 2 auf.

Abstoßungsreaktionen

Eine Abstoßungsreaktion tritt bei 4 Patienten der Bilirubingruppe 1 (16 %) und 3 Patienten der Bilirubingruppe 2 (12 %) auf. Der Schweregrad I tritt bei 2 Patienten der Bilirubingruppe 1 (POD 42, 1 Jahr post LTx) und 2 Patienten der Bilirubingruppe 2 (POD 40, POD 52) auf. Der Schweregrad II wird bei 2 Patienten der Bilirubingruppe 1 (POD 40; 1 Jahr post LTx) und einem Patienten der Bilirubingruppe 2 (0.5 Jahre post LTx) diagnostiziert.

Infektionen

In der Bilirubingruppe 2 wird bei 1 Patienten eine Infektion (Pneumonie, POD 53) diagnostiziert, in der Bilirubingruppe 1 treten keine Infektionen auf.

Tabelle 3.9: C2-Kollektiv (n=50) Spätkomplikationen (Anzahl)

Bilirubingruppe	Rezidiv erkrankung	Grund- Komplikation	Gal- lenwege	Gefäßkomplikationen	Abstoßungen	Infektionen
1	3	6		2	4	0
2	0	6		5	3	1

4 Diskussion

Bilirubin gilt neben anderen laborchemischen Parametern bei der Lebertransplantation als wichtiger prognostischer Parameter (1). Die Höhe des Gesamtbilirubins im Serum wird in Kombination mit anderen Variablen in verschiedenen präoperativen Modellen (MELD-, CTP-Score) zur Einschätzung der Erkrankungsschwere und des Indikationszeitpunktes für eine LTx herangezogen. Dabei korreliert die Höhe der Hyperbilirubinämie mit der Einschränkung der Leberfunktion (3). In vielen, bis dato meist tierexperimentellen Studien von C. Redaelli, K. Nath, H. Kato und F. Amersi konnte gezeigt werden, dass die Induktion der Hämoxxygenase-1 (HO-1) den Ischämie-Reperfusionsschaden des Transplantats vermindern kann und das Transplantatüberleben verbessert (5, 61, 62). Eine Induktion von HO-1 wirkt durch antiinflammatorisch/antioxidative Eigenschaften und durch eine Verbesserung der Mikrozirkulation und einer Modulation des Zellzyklus zytoprotektiv. Biliverdin, Bilirubin, CO und Eisen als Produkte der HO-1 spielen bei der Zytprotektion eine Rolle, deren Mechanismus allerdings noch nicht vollständig geklärt ist (7).

Bemerkenswert ist, dass die Wirkungen und Folgen eines erhöhten Bilirubins im Kontext der Lebertransplantation unterschiedlich formuliert, teilweise diametral diskutiert werden. Einerseits wird beschrieben, dass eine hohe präoperative Serumbilirubin-Konzentration toxische Effekte generiere und ein assoziierter Risikofaktor für postoperatives Transplantatversagen, bakterielle Infektionen und eine erhöhte Mortalität darstelle (63-65). Andererseits sei eine präoperative Hyperbilirubinämie kein prädiktiver Faktor postoperativer Mortalität, schlechter Transplantatfunktion, akuter Abstoßungsreaktion und schlechter Prognose (66, 67). Des Weiteren beschreiben einige Autoren für Patienten mit cholestatischen Lebererkrankungen eine bessere Überlebensrate als für Patienten mit parenchymalen Lebererkrankungen (68).

Um einen Beitrag zur Klärung der offenkundig differenten Meinungen hinsichtlich des Einflusses des Bilirubins auf die Transplantatfunktion im Rahmen der Lebertransplantation zu leisten, wird eine retrospektive follow-up Untersuchung unter Berücksichtigung der quantitativen Ausprägung der präoperativen Bilirubinämie durchgeführt. Das Ziel dieser Studie ist es, die günstigen- respektive ungünstigen Auswirkungen einer präoperativen Rezipienten-Hyperbilirubinämie auf die postoperative Organfunktion darzustellen. Des Weiteren soll die Verifizierung der (tier-)experimentellen Ergebnisse auf den Menschen geklärt und die Validität der präoperativen Bilirubinkonzentration als Einflußfaktor auf die postoperative Organ-

funktion geprüft werden. Unter diesem Gesichtspunkt soll eine Einschätzung/Bewertung bezüglich der prädiktiven Validität von bilirubinabhängigen Scoring-Systemen (CHILD- und MELD-Score) diskutiert und eine Empfehlung für die präoperative Bilirubin-Rezipientenkonditionierung zur Optimierung der postoperativen Transplantatfunktion gegeben werden.

4.1 Beantwortung Frage 1-5

4.1.1 Günstige- respektive ungünstige Auswirkung einer präoperativen Rezipienten-Hyperbilirubinämie auf die Organfunktion post transplantationem?

Bei der Untersuchung der Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit 1, 3 und 5 Jahre post LTx zeigt die Bilirubingruppe 4 (präoperatives Bilirubin >10 mg/dl) des Gesamtkollektivs (n=818) eine zu allen Zeitpunkten geringere Überlebenswahrscheinlichkeiten von 80 %, 78 % und 74 % gegenüber den Bilirubingruppen 1, 2 und 3 (präoperatives Bilirubin ≤10 mg/dl; BG-1: 92 %, 83 %, 79 %; BG-2: 90 %, 82 %, 80 %; BG-3: 89 %, 82 %, 80 %). Im C2-Kollektiv (n = 162) treten in der Bilirubingruppe mit dem höchsten präoperativen Bilirubinwert signifikant (p=0.02 nach Anova) mehr Transplantatversagen auf als in den anderen Bilirubingruppen (Bilirubingruppe 4: 42 %, Bilirubingruppe 1, 2, 3: 20 %, 13 %, 14 %); die Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit in dieser Bilirubingruppe beträgt lediglich 75 % (1 Jahr post LTx), 65 % (2 Jahre post LTx) und 58 % (5 Jahre post Ltx), während die der Bilirubingruppen 1 (1 Jahr: 95 %, 2 Jahre: 84 %, 5 Jahre: 81 %), die der Bilirubingruppe 2 (1 Jahr: 98 %, 2 Jahre: 93 %, 5 Jahre: 90 %) und die der Bilirubingruppe 3 (1 Jahr: 98 %, 2 Jahre: 98 %, 5 Jahre: 84 %) deutlich höher liegen. Da jedoch die Unterschiede in der Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit nicht signifikant sind (p >α nach Anova), läßt sich deduzieren, dass der präoperative Bilirubinwert, insbesondere eine präoperative Hyperbilirubinämie, keinen validen prognostischen Marker hinsichtlich Transplantatversagen und Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit darstellt.

Im Bilirubinverlauf bis zum POD 30 weisen alle vier Bilirubingruppen sowohl des Gesamtkollektivs als auch des C2-Kollektivs (n = 162) äquivalent ihrer jeweiligen präoperativen Stratifizierung signifikant parallele Verläufe auf (p <0.0001 nach Anova). Die Bilirubingruppe mit dem höchsten präoperativen Bilirubinwert (>10 mg/dl) verzeichnet die höchsten postoperativen Bilirubinwerte, während die Bilirubingruppe mit dem zweithöchsten präoperativen Bilirubinwert (>5 mg/dl bis ≤10 mg/dl) den zweithöchsten Verlauf verzeichnet. Dementspre-

chend sind die postoperativen Bilirubinwerte der Bilirubingruppe 1 (präoperativer Bilirubinwert >0 mg/dl bis ≤ 2.5 mg/dl) am geringsten und die der Bilirubingruppen 2 (präoperativer Bilirubinwert >2.5 mg/dl bis ≤ 5 mg/dl) am zweitniedrigsten ($p < 0.0001$ nach Anova). Konträr dazu zeigt im Bilirubin Langzeitverlauf zu den Zeitpunkten 1, 1.5 und 2 Jahre post LTx die Bilirubingruppe mit dem initial geringstem Bilirubin signifikant höhere Werte ($p = 0.02$ nach Anova) als die Bilirubingruppen 2, 3 und 4, deren Werte im Referenzbereich liegen. Obwohl eine präoperative Hyperbilirubinämie in Konkordanz zu erhöhten, sich nur langsam normalisierenden Bilirubinwerten bis zum POD 30 steht, ist diese – im Langzeitverlauf betrachtet – nicht assoziiert mit einer schlechteren Verlaufsprognose. Interessanterweise zeigen die Patienten mit dem niedrigsten präoperativen Bilirubinwert im Langzeitverlauf Anzeichen von Cholestase, jedoch ist die Organüberlebenswahrscheinlichkeit davon nicht beeinträchtigt. Auch hier lässt sich konkludieren, dass die Höhe des präoperativen Bilirubinwerts per se keinen prognostischer Marker hinsichtlich des postoperativen Verlaufs darstellt.

Im Hinblick auf das Auftreten, den Schweregrad und die Steroidresistenz von Abstoßungsreaktionen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bilirubingruppen des Gesamtkollektivs und den Bilirubingruppen des C2-Kollektivs ($n = 162$), obwohl in beiden Kollektiven in der Bilirubingruppe mit dem höchsten präoperativen Bilirubinwert die geringste Abstoßungsrate auftreten (29 %, 33 % im Vergleich zu BG-1 mit jeweils 40 % und 48 %; BG-2 mit 39 % und 44%; BG-3 mit 44 % und 33 %). Auch hier stellt die quantitative Ausprägung einer präoperativen Hyperbilirubinämie keinen validen prognostischen Marker hinsichtlich des Auftretens, des Schweregrads und der Steroidresistenz von Abstoßungsreaktionen dar.

Bei Untersuchung der initialen Transplantatfunktion, die sich anhand der Gallenmenge/-farbe und dem maximalen Anstieg der Transaminasen innerhalb der ersten 72h post LTx evaluieren lässt, zeigen sich ebenfalls keinerlei Unterschiede zwischen den einzelnen Bilirubingruppen des Gesamtkollektivs und den Bilirubingruppen des C2-Kollektivs ($n = 162$). Erstaunlicherweise zeigen alle vier Bilirubingruppen eine gute initiale Transplantatfunktion mit annähernd identischen Transaminasen-Verläufen und Gallenmengen bis POD 2/3, so dass auch hier die prognostische Validität hinsichtlich der quantitativen Ausprägung einer präoperativen Hyperbilirubinämie auf die initiale Transplantatfunktion nicht nachvollziehen lässt. Es ließe sich der Umkehrschluß ziehen, dass auch einer schweren präoperativen Hyperbilirubinämie (>10

mg/dl) eine gute initiale Transplantatfunktion folgen kann.

4.1.2 Können (tier-)experimentelle Ergebnisse am Menschen verifiziert werden?

Die Überexpression von HO-1 und ihrer Substrate wird in vielen (tier-)experimentellen Transplantationsmodellen als gewinnbringend beschrieben (69-71). Es wird angenommen, dass das HO-1 System über 4 Mechanismen protektiv wirkt: (1) antioxidative Funktion, (2) Aufrechterhaltung/Verbesserung der Mikrozirkulation, (3) Modulation des Zellzyklus und (4) anti-inflammatorische Eigenschaften. Kobayashi et al zeigen anhand der Transplantate von 6 lebertransplantierten Patienten eine Verdreifachung der Anzahl HO-1 positiver Zellen nach Leberlebendspende und generieren positive Effekte auf die Transplantatfunktion und die systemische Immunantwort des Empfängers durch eine Überexpression der HO-1 in der Spenderleber (72). Die genaue protektive Funktion/Mechanismus des Bilirubins als Substrat der HO-1 bleibt dabei weitgehend unklar, obwohl Studien von Ossola et al zeigen, dass Bilirubin nachweislich protektiven Effekt auf durch oxidativen Stress geschädigte Rattenlebern, die mit mit CoCl_2 , CdCl_2 , Cu_2So_4 , UV Strahlung, Menadion und Acetaminophen behandelt wurden, ausübt (73-77). Auch Fondevila et al zeigen im Rattenmodell, dass eine adjuvante Biliverdin Therapie, überraschenderweise auch unabhängig von der HO-1 Expression die initiale Transplantatfunktion verbessert, den Ischämie/Reperfusionsschaden vermindert und die Mortalitätsrate minimiert (78, 79).

In unserer Abfrage konnte weder bei der initialen Transplantatfunktion/-Überlebenswahrscheinlichkeit, noch bei der Anzahl, dem Schweregrad und der Steroidresistenz von Abstoßungsreaktionen ein protektiver Effekt einer präoperativen Hyperbilirubinämie evaluiert und die tiereexperimentellen Ergebnisse von Kato, Igea und Fondevila auf den klinischen Verlauf nicht verifiziert werden. Kritisch muss jedoch angemerkt werden, dass bei den Patientenkollektiven der Abfragen I und IIa (I: Gesamtkollektiv, n=818; IIa: C2-Kollektiv, n = 162) andere prognostische Faktoren wie Alter, Nebendiagnosen, spezielle Operationstechniken, Re-Transplantationen sowie der CHILD- bzw. MELD-Score der Rezipienten keine Berücksichtigung finden. Des weiteren werden Donorkriterien wie Alter, Dauer des intensivstationären Aufenthalts und die kalte Ischämiezeit nicht berücksichtigt. Infolgedessen werden zu Gewinnung eines weitgehend homogenen Kollektivs in der Abfrage IIb n=50 Patienten identifiziert, die sich durch einen komplikationslosen prä-/intra- und postoperativen Verlauf auszeichnen. Bei diesen Patienten handelt es sich ausschließlich um Ersttrans-

plantationen bei äthyltoxischer Leberzirrhose mit geringer Komorbidität; insbesondere liegen keine konkurrierenden Diagnosen wie Hepatitiden oder lebereigene Tumore vor und es werden präoperative Scoringsysteme und Donorkriterien (Alter, Intensivstationaufenthalt, kalte Ischämiezeit) berücksichtigt. Allerdings konnte auch in diesem Kollektiv kein protektiver Effekt einer präoperativen Hyperbilirubinämie auf die postoperative Transplantatfunktion/-Überlebenswahrscheinlichkeit gefunden werden.

4.1.3 Ist die präoperative Rezipienten-Bilirubinkonzentration ein valider Einflussfaktor auf die postoperative Transplantatfunktion?

Die Folgen und Wirkungen einer präoperativen Rezipienten-Bilirubinkonzentration im Kontext der Lebertransplantation werden in der Literatur unterschiedlich formuliert, teilweise kontrovers diskutiert. Autoren wie I. R. Marino, H. R. Boyle, F. Morelli und J. F. Markmann formulieren eine präoperative Hyperbilirubinämie als unabhängige Variable und präoperativen Risikofaktor postoperativen Transplantatversagens, postoperativer Mortalität und schlechteren klinischen Verlaufs. Dabei werden Bilirubinwerte >15 mg/dl als toxisch identifiziert (80-82). N. Singh konstatiert bei Serumbilirubinwerten >7.6 mg/dl eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit bakteriellen Infektionen post LTx (65). Andere Autoren wie T. Wong und H. R. Rosen assoziieren präoperativ erhöhte Serumbilirubinwerte mit postoperativ erhöhter Mortalität sowie Transplantatversagen bei Retransplantation und konstatieren diese als prognostischen Marker eines erneuten Transplantatversagens nach Retransplantation (63, 83). Insbesondere bei Patienten mit PBC korreliert der präoperative Serumbilirubinwert mit dem postoperativen Verlauf und der Mortalitätsrate (84). Konträr hierzu zeigen Studien von E. Bennett-Guerrero, I. R. Marino, N. Singh, Y. Lu und C. A. Pellegrini, dass die Höhe des präoperativen Gesamtbilirubins keinen prädiktiven Faktor postoperativer Mortalität, schlechter Transplantatfunktion, akuter Abstoßungsreaktion und klinischer Prognose darstellt (85, 86). Einige Autoren postulieren sogar Patienten mit cholestatischen Lebererkrankung eine bessere 6 monatige Überlebensrate als Patienten mit parenchymalen Lebererkrankung (68).

In der Abfrage IIb (C2-Kollektiv, $n=50$) werden zwei, in Größe einheitliche und im Hinblick auf die Donorkriterien Alter, intensivstationärer Aufenthalt, verwendete Perfusionslösung und kalte Ischämiezeit randomisierte Bilirubingruppen identifiziert und anhand ihres präoperativen Bilirubinwerts stratifiziert. Die postoperative Organfunktion wird anhand der 24 h Galleproduktion, des Transaminasenverlaufs und der FFP-Substitution bis zum POD 30, insbeson-

dere in den ersten Tagen post LTX verifiziert und der klinische Verlauf anhand des intensivstationären- und Krankenhausaufenthalts der Rezipienten evaluiert. Es zeigt sich in den POD 1 bis 3 für die Bilirubingruppe 1 (präoperativer Bilirubinwert >0 mg/dl bis ≤ 2 mg/dl) und die Bilirubingruppe 2 (präoperativer Bilirubinwert >2 mg/dl) eine quantitativ/qualitativ gleiche 24 h Galleproduktion (BG-1: 100 ml; BG-2: 103 ml), ein identischer AST/ALT Verlauf und eine identische FFP-Substitutionsrate mit Kennzeichnung einer guten initialen Transplantatfunktion. Anhand der Krankenhausverweildauer (jeweils 28 Tage) und des intensivstationären Aufenthalts (BG-1: 8 Tage; BG-2: 9 Tage) zeigt sich ein ebenfalls einheitlich klinischer Verlauf. Unter Berücksichtigung der nicht unterscheidbaren postoperativen Verläufe der beiden Bilirubingruppen zeigt sich die präoperative Rezipienten-Bilirubinkonzentration als kein valider prognostischer Faktor für die postoperative Transplantatfunktion und den klinischen Verlauf.

4.1.4 Kritische Anmerkung zur Einschätzung/Bewertung von bilirubinabhängigen Scoring-Systemen (Child- und MELD-Score).

Die seit langem etablierte Child-Pugh-Klassifikation (CTP) gilt heute noch als Kriterium für den Indikationszeitpunkt zur Lebertransplantation, obwohl ihre Zuverlässigkeit im Hinblick auf den optimalen Transplantationszeitpunkt in der Literatur nicht ausreichend bewiesen ist (87). Der seit 2002 zur Listung von Patienten von der UNOS (United Network for Organ Sharing) eingeführte MELD-Score ist ein anerkannter prädiktiver Wert für die präoperative Mortalitätsrate und wird ebenfalls zur Bestimmung des Indikationszeitpunkts zur Transplantation herangezogen (88). Zusätzlich soll er die Anzahl von Todesfällen auf der Transplantationswarteliste durch eine verbesserte Abschätzung der 3-Monats-Mortalität verringern. Einzelne Studien zeigen eine gleichwertige oder bessere prädiktive Validität des MELD- im Vergleich zum CHILD-Score auf die 6- bzw. 12-Monats Mortalitätsrate gelisteter Patienten (89).

Die Einschätzungen der prädiktiven Validität des MELD-Scores auf den klinischen Verlauf post transplantationem werden in der Literatur kontrovers diskutiert; N. M. Desai, P. H. Hayashi und W. K. Kremers postulieren einen geringen prädiktiven Wert des MELD-Scores hinsichtlich postoperativer Patienten- und Transplantatmortalität, primärer Transplantatdysfunktion und Retransplantationsrate. Allerdings sind sich die Autoren einig, dass ein MELD-Score >30 mit einem längeren Krankenhausaufenthalt und einer erhöhten Mortalitätsrate korreliert (90-92). Interessanterweise korreliert die Höhe des CTP- und MELD-Scores bei Transplan-

tatdysfunktion mit der Mortalitätsrate nach Retransplantation (93). Jedoch sei ein MELD-Score >25 assoziiert mit erhöhter Mortalität und schlechter Transplantatfunktion (94). Untersuchungen von T. I. Huo suggerieren den Delta-MELD-Score (dynamische Veränderung des MELD Scores über die Zeit) als überlegenen prädiktiven Wert (konträr zu initialem MELD- und CHILD-Score) für präoperativen Verlauf, Mortalität und Identifikation von Hochrisikopatienten, die dringend eines Transplantats bedürfen (95).

In der Abfrage IIb (C2-Kollektiv, $n=50$) wird der durchschnittliche MELD-Score für die Bilirubingruppe 1 mit 6 und der der Bilirubingruppe 2 mit 12 errechnet. Der bilirubinunabhängige MELD-Score beträgt für beide Bilirubingruppen durchschnittlich jeweils 6 (der niedrigstmögliche Score), während der INR-unabhängige MELD-Score für die Bilirubingruppe 1 mit 7.5 und für die Bilirubingruppe 2 mit 12 berechnet wird. Dies zeigt, dass die Verschlechterung des MELD-Scores durch die Höhe des Bilirubinwerts bedingt ist, was mit den Ergebnissen von Y. M. Lee übereinstimmt, der das Bilirubin als einzige prognostische Variable des MELD-Scores identifiziert, die mit der Mortalitätsrate von Patienten assoziiert sei (96). Konträr dazu favorisiert beispielsweise L. Gheorghe die Benutzung eines vereinfachten, bilirubinunabhängigen MELD-Scores, da das Serumbilirubin keine prognostische Variable hinsichtlich der Mortalitätsrate darstelle (97). In Anbetracht des nicht unterscheidbaren postoperativen outcomes beider Bilirubingruppen können auch wir den geringen prädiktiven Wert des MELD-Scores auf den postoperativen Verlauf, gemessen an der Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit, der Mortalitätsrate und dem Auftreten, Art und Steroidresistenz von Abstoßungsreaktionen sowie der Dauer des intensivstationären- und Krankenhausaufenthalts bestätigen.

4.1.5 Welche Rezipientenkonditionierung hinsichtlich der präoperativen Bilirubinkonzentration ist zur perioperativen Transplantatprotektion und zur Optimierung der postoperativen Transplantatfunktion zu empfehlen?

Die Verwendung extrakorporaler Leberersatztherapien werden zur Entgiftung und Überbrückung der Dekompensationsphase der Leber bis zum Zeitpunkt der Transplantation eingesetzt (98). Die Annahme, dass die Akkumulation von wasserlöslichen und albumingebundenen, lipophilen Substanzen, die nicht mehr durch die Leber eliminiert werden können, im kausalen Zusammenhang mit der hepatischen Enzephalopathie sowie der Dysfunktion einer Vielzahl von Organen bei Patienten im Leberversagen gesehen werden, führte zur Entwicklung artifi-

zieller Leberunterstützungssysteme, die die im Blut des Patienten kumulierten Toxine entfernen sollen (99). Bis dato befinden sich von den auf der Albumin Dialyse basierenden Detoxifikationssystemen das „Molecular Adsorbent Recirculating System“ (MARS), die „Single-Pass Albumin Dialysis“ (SPAD), das „Fractioned Plasma Separation and Adsorption“ System (FPSA) und das auf der FPSA Methode basierende „Prometheus“-System in klinischer Erprobung. Die Elimination von wasserlöslichen- (z. B. Ammoniak, Mercaptane) und albumin-gebundenen, wasserunlöslichen Substanzen (z. B. Bilirubin, Gallensäuren, kurzkettige Fettsäuren, aromatische Aminosäuren, Zytokine) soll die klinische Situation des Patienten verbessern (100). Vereinzelt Studien belegen für MARS eine verbesserte präoperative Überlebenswahrscheinlichkeit und eine allgemein verbesserte präoperative klinische Kondition des Patienten (gemessen an der Reduktion von Serumbilirubin, Serumammoniak, Serumkreatinin und einer Verbesserung der Glasgow-Coma-Scale), besonders im Hinblick des neurologischen Status und eines vorbestehenden Hepatorenalen Syndroms. Einzelne (Fall-)Studien belegen einen erfolgreichen Rückgang von durch Cholestase verursachtem Pruritus bei Patienten mit PBC(101, 102). Ob dies jedoch mit profitabilem Einfluß auf das postoperative outcome und insbesondere die postoperative Mortalität assoziiert ist, bleibt bis dato unklar (103). Einschränkend ist festzuhalten, dass die überwiegende Anzahl dieser Untersuchungen an kleinen Patientenkollektiven ($n < 65$) durchgeführt wurde und bis dato größere- und multizentrisch randomisierte Studien, die den optimalen Einsatz von MARS und dessen positive Auswirkungen verifizieren, fehlen.

Die durchgeführten Abfragen belegen, dass die quantitative Ausprägung einer Hyperbilirubinämie keinen prognostischen Marker hinsichtlich der Transplantat- und Patientenüberlebenswahrscheinlichkeit und des Auftretens, der Art und Steroidresistenz von Abstoßungsreaktionen sowie der initialen Transplantatfunktion, der Dauer des intensivstationären- und Krankenhausaufenthalts, darstellt. Sowohl Patienten mit einem normalen bis leicht erhöhten präoperativen Bilirubin (>0 mg/dl bis ≤ 2.5 mg/dl), als auch Patienten mit ausgeprägter präoperativer Hyperbilirubinämie (>10 mg/dl) zeigen eine gute initiale Transplantatfunktion und einen zufriedenstellenden postoperativen Verlauf, so dass hinsichtlich einer künstlichen präoperativen Patientenconditionierung mit dem ausschließlichen Ziel einer Normalisierung des Bilirubins kritisch argumentiert werden muss. Die Verwendung von MARS und anderen extrakorporalen Detoxifikationssystemen trägt bei ausgewählten Indikationen zwar zur Verlängerung der präoperativen Überlebenszeit in der Überbrückungsphase bis zur Transplantation bei, kritisch ist jedoch eine „Laborkosmetik“ zu sehen, die die tatsächliche Organsituation ausser

Acht lässt und den MELD-Score und seine Variablen (Serumbilirubin, Serumkreatinin) artifizuell so verbessert, dass eine Listung der Patienten bei Eurotransplant in einem ungünstigeren Dringlichkeitsgrad stattfindet und dadurch die Chance des Patienten verschlechtert, ein Organ zu erhalten.

5 Zusammenfassung

Die Höhe des Gesamtbilirubins im Serum dient in verschiedenen präoperativen Modellen (z. B. MELD-, CTP-Score) neben anderen laborchemischen Parametern zur Einschätzung der Erkrankungsschwere bei Patienten mit terminaler Leberdysfunktion und wird zur Bestimmung des Indikationszeitpunktes zur Lebertransplantation verwendet. In (tier-)experimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass die Induktion der Hämoxxygenase-1 (HO-1) den Ischämie-Reperfusionsschaden des Transplantats vermindert und das Transplantatüberleben verbessern kann; dem Bilirubin als Produkt der HO-1 kommt bei der Zytoprotektion eine entscheidende Rolle zu.

Ziel dieser Arbeit ist die Evaluierung der postoperativen Transplantatfunktion nach LTx und des klinischen Verlaufs in Abhängigkeit von der präoperativen Bilirubinkonzentration. Hierzu werden in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Virchow Klinikums Berlin (Universitätsmedizin Berlin Charité) n=818 Patienten ermittelt, die zwischen 1988 und 2004 eine orthotope Lebertransplantation erhielten; darunter n = 162 Patienten mit C2 toxischer Zirrhose, von denen n=50 randomisierte Patienten identifiziert werden. Die Stratifizierung erfolgt in 4 bzw. 2 Bilirubingruppen nach quantitativer Maßgabe des präoperativen Serum Bilirubins. Der postoperative Verlauf wird anhand der initialen Transplantatfunktion, dem Auftreten, Grad und Steroidresistenz von Abstoßungsreaktionen und der Transplantatüberlebendwahrscheinlichkeit, anhand laborchemischer Parameter sowie der Dauer des intensivstationären- und Krankenhausaufenthalts beurteilt. Der Abfragezeitraum erstreckt sich von Tag 0 bis POD 30 und bis 5 Jahre post transplantationem. Als statistische Methoden werden die Varianzanalyse nach Anova (Signifikanzniveau mit $\alpha=0.05$), der Chi-Quadrat Test und die Kaplan-Meier Methode verwendet.

Die Untersuchung zeigt für alle Bilirubingruppen unabhängig ihres präoperativen Bilirubinwerts (auch Bilirubinwerte >10 mg/dl) eine gute initiale Transplantatfunktion mit näherungsweise gleichen Verläufen der Transaminasen, identischer Galleproduktion/24 h sowie einem zufriedenstellenden klinischen Verlauf mit gleicher intensivstationärer- und Krankenhausverweildauer (28 Tage). Eine präoperative Hyperbilirubinämie korrelierte mit langsam normalisierenden Bilirubinwerten in den ersten 30 Tagen post transplantationem, jedoch ohne Auswirkungen auf den Langzeitverlauf. Interessanterweise zeigen Patienten mit initial gerin-

gem präoperativen Bilirubinwert (≤ 2.5 mg/dl) im Langzeitverlauf Anzeichen von Cholestase, jedoch ohne Beeinträchtigung der Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit. Obwohl die Bilirubingruppe mit dem höchsten präoperativen Bilirubinwert (>10 mg/dl) 1, 3 und 5 Jahre post transplantationem die geringste Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit aufwies (80 %, 78 % und 74 %) erreichen diese Unterschied keine statistische Signifikanz ($p > \alpha$ nach Anova). Auch bei Auftreten, Grad und Steroidresistenz von Abstoßungsreaktionen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p > \alpha$ nach Anova) zwischen den Bilirubingruppen.

Die quantitative Ausprägung einer präoperativen Hyperbilirubinämie konnte in den vorliegenden Untersuchungen nicht als unabhängiger Einflussfaktor auf die initiale Transplantatfunktion bestätigt werden; die Höhe des präoperativen Bilirubinwerts ist per se auch kein prognostischer Marker für den postoperativen Verlauf. Ebenfalls konnte kein protektiver Effekt einer präoperativen Hyperbilirubinämie auf das Transplantat evaluiert werden; die (tier)experimentellen Ergebnisse von Y. Kato, J. Igea und C. Fondevila auf den klinischen Verlauf konnten bei der humanen Lebertransplantation nicht verifiziert werden. Der geringe prädiktile Wert des MELD-Scores auf den postoperativen Verlauf konnte nachvollzogen werden. Kritisch bewerten wir die artifizielle Verbesserung des MELD-Scores durch leberunterstützende Systeme (MARS, Prometheus), da eine Listung der Patienten bei Eurotransplant in einem ungünstigeren Dringlichkeitsgrad stattfinden und die Chance des Patienten verschlechtern könnte, ein Organ zu erhalten.

6 Verzeichnisse

6.1 Literaturverzeichnis

1. Chan HL, Chim AM, Lau JT, et al. Evaluation of model for end stage liver disease for prediction of mortality in decompensated chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 2006;101(7):1516-23.
2. Cholongitas E, Marelli L, Shusang V, et al. A systematic review of the performance of the model of end stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12(7):1049-61.
3. Hirano K, Sato Y, Kobayashi T, et al. Carbon monoxide hemoglobin and bilirubin metabolism in adult living-related liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 2003;50(54):1745-8.
4. Redaelli CA, Tian YH, Schaffner T, et al. Extended preservation of rat liver graft by induction of HO-1. *Hep* 2002;35(5):1082-92.
5. Nath KA. Heme oxygenase-1: a redoubtable response that limits reperfusion injury in the transplanted adipose liver. *J Clin Invest* 1999;11:1485-6.
6. Kato H, Amersi F, Buwlow R, et al. HO-1 overexpression protects rat livers from ischemia/reperfusion injury with extended cold preservation. *Am J Transplant* 2001;1(1):121.
7. Katori M, Busuttill RW, Kupiec-Weglinski JW. HO-1 system in organ transplantation. *Transplantation* 2002; 74(7):905-12.
8. Isselbacher KI. Bilirubin metabolism and Hyperbilirubinemia. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. International Edition, 1998:1672.
9. Nagaoka S, Cowger ML. Interaction of bilirubin with lipids studied by fluorescence-quenching method. *J Biol Chem* 1978;253:2005-11.
10. Kirschner-Zilber I, Rabizadeh E, Shaklai N. The interaction of heme and bilirubin with the human red cell membrane. *Biochim Biophys Acta* 1982;690:20-30.
11. Cowger ML, Igo RP, Labbe RF. The mechanism of bilirubin toxicity studied with purified respiratory enzyme and tissue culture system. *Biochemistry* 1965;4:2763-70.
12. Maines MD. The heme oxygenase system: update 2005. *Antioxid Redox Signal* 2005;7(11-12):1761-6.

13. Seiler CA, Dufour JF, Renner EL, et al. Primary liver disease as a determinant for acute rejection after liver transplantation. *Langenbeck Arch Surg* 1999;384(3):259-63.
14. Hayashi M, Keeffe EB, Krams SM, et al. Allograft Rejection after Liver Transplantation for Autoimmune Liver Diseases. *Liver Transp Surg* 1998;4(3):208-14.
15. Wiesner RH. Liver transplantation for PSC. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15(4):667-80.
16. Nakao A, Neto JS, Kanno S, et al. Protection against ischemia/reperfusion injury in cardiac and renal transplantation with carbon monoxide, biliverdin and both. *Am J Transplant* 2005;5(2):282-91.
17. Kato Y, Shimazu M, Kondo M, et al. Bilirubin rinse: a simple protectant against the rat liver graft injury mimicking heme oxygenase-1 preconditioning; *Hepatology* 2003; 38(2):364-73.
18. Dore S, Takahashi M, Ferris CD, et al. Bilirubin, formed by activation of heme oxygenase-2, protects neurons against oxidative stress injury. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96(5):2445-50.
19. Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, Glazer YN, Ames BN. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science* 1987;235(4792):1043-6.
20. Gopinathan V, Miller NM, Milner AD, Rice-Evans CA. Bilirubin and ascorbate antioxidant activity in neonatal plasma. *FEBS Lett* 1994;349(2):197-200.
21. Nakagami T, Toyomura K, Kinoshita T, Morisawa S. A beneficial role of bile pigments as an endogenous tissue protector: anticomplement effects of biliverdin and conjugated bilirubin. *Biochem Biophys Acta* 1993;1158(2):189-93.
22. Baranano DE, Rao M, Ferris CD, Snyder SH. Biliverdin reductase: a major physiologic cytoprotectant; *PNAS* 2002;99(25):16093-8.
23. Morse D, Choi AM. Heme oxygenase-1: the „emerging molecule“ has arrived. *Am J Resp Cell Biol* 2002;27(1):8-16.
24. Nath KA, Balla G, Vercellotti GM, et al. Induction of heme oxygenase is a rapid, protective response in rhabdomyolysis in the rat. *J Clin Invest* 1992;90(1):267-70.
25. Willis D, Moore AR, Frederick R, Willoughby DA. Heme oxygenase: a novel target for the modulation of the inflammatory response. *Nature Med* 1996;2(1):87-90.
26. Hayashi S, Takamiya R, Yamaguchi T, et al. Induction of heme oxygenase-1 sup-

- presses venular leukocyte adhesion elicited by oxidative stress: role of bilirubin generated by the enzyme. *Circ Res* 1999;85(8):663-71.
27. Katori M, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW. Heme oxygenase-1 system in organ transplantation. *Transplantation* 2002;74(7):905-12.
28. Nakao A, Otterbein LE, Overhaus M, et al. Biliverdin protects the functional integrity of a transplanted syngeneic small bowel. *Gastroenterology* 2004;127(2):595-606.
29. Wiesner RH. Liver transplantation for PSC. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15(4):667-80.
30. Fondevila C, Shen XD, Tsuchiyashi S, et al. Biliverdin therapy protects rat livers from ischemia and reperfusion injury. *Hepatology* 2004;40(6):1333-41.
31. Igea J, Nuno J, Lopez-Hervas P, et al. Evaluation of delta bilirubin in the follow-up of hepatic transplantation. *Trans Proc* 1999;31(6):2469.
32. Kato Y, Shimazu M. Bilirubin rinse: a simple protectant against the rat liver graft injury mimicking heme oxygenase-1 preconditioning. *Hepatology* 2003;38(2):286-8.
33. Anonymous Author. Information about the MELD/PELD calculation. United Network of Organ Sharing 2006, Richmond, Virginia.
34. Kuntz E, Kuntz HD. Liver transplantation. Postoperative features. In: Kuntz E, Kuntz HD. *Hepatology Principles and Practice*. Springer Verliegt 2005;2:876.
35. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *AM J Transplant* 2006;6(4):783-90.
36. Moore DE, Feurer ID, Speroff T, et al. Impact of donor, technical, and recipient risk factors on survival and quality of live after liver transplantation. *Arch Surg* 2005;140(3):273-7.
37. Emre S, Schwartz ME, Altaca G, et al. Safe use of hepatic allografts from donors older than 70 years. *Transplantation* 1996;62(1):62-5.
38. Borchert D, Glanemann M, Mogl M, Langrehr JM, Neuhaus P. Older liver graft transplantation, cholestasis and sythetic graft function. *Transpl Int* 2005;18(6):709-15.
39. Pfitzmann R, Hummel M. Physiologie des Hirntodes und Organspenderkonditionierung. In: Pfitzmann R, Neuhaus P, Hezter R. *Organtransplantation*. Berlin: New York: de Gryer,2001;19-20.
40. White SA, Prasad KR. Liver transplantation from non-heart beating donors. *BMJ*

- 2006;332(7538):376-7.
41. Cuende N, Miranda B, Canon JF, Carrido G, Matesanz R. Donor Characteristics associated with liver graft survival. *Clin Transpl* 2005;79(19):1445-52.
 42. White SA, Prasad KR. Liver transplantation from non-heart beating donors. *BMJ* 2006;332(7538):376-7.
 43. Pfitzmann R, Hummel M. Physiologie des Hirntodes und Organspenderkonditionierung. In: Pfitzmann R, Neuhaus P, Hezter R. *Organtransplantation*. Berlin: New York: de Gruyter, 2001;21-2.
 44. Zhou GW, Peng DH, Li HW. Personal experience with the procurement of 32 liver allografts. *World J Gastroenterol* 2005;11(25):3939-43.
 45. Kutsogiannis DJ, Pagliarello G, Doig C, Ross H, Shemie SD. Medical management to optimize donor organ potential: review of the literature. *Canadian Journal of Anesthesia* 2006;53:820-30.
 46. Müller AR, Platz KP, Neuhaus P. Spezieller Teil. Lebertransplantation. In: Pfitzmann R, Neuhaus P, Hezter R. *Organtransplantation*. Berlin: New York: de Gruyter, 2001; 143-4.
 47. Mangus RS, Tector AJ, Aqarwal A, Vianna R, Murdock P, Friell JA. Comparison of histidine-tryptophan-ketoglutarate solution (HTK) and University of Wisconsin solution (UW) in adult liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12(2):226-30.
 48. Straatsburg IH, Abrahamse SL, Song SW, Hartman RJ, Van Gulik TM. Evaluation of rat liver apoptotic and necrotic cell death after cold storage using UW, HTK und Cel-sior. *Transplantation* 2002;74(4):458-64.
 49. Tredger JM. Ischaemia-reperfusion injury of the liver: treatment in therapy and in practice. *Biofactors* 1998;8(1-2):161-4.
 50. Redaelli CA, Tian YH, Schaffner T, Ledermann M, Baer HU, Dufour JF. Extended preservation of rat liver by induction of heme oxygenase-1. *Hepatology* 2002;35(5): 1082-92.
 51. Sibrowski W, Ostenhof N. Grundlegten der Transfusionsmedizin. In: Van Aken H, Reinhart K, Zimpfer M. *Intensivmedizin*. 2th ed. Georg Thieme Verlag 2001:1343-4.
 52. Neuhaus P, Heise M, Jonas S, et al. Postoperatives Management. In: Neuhaus P, Pfitzmann R. *Aktuelle Aspekte der Lebertransplantation*. 2th ed. Bremen: UNI-MED,

2005:37-8.

53. Dancygier H, Nagell W. Leberzirrhose und Folgeerkrankungen. In: Dancygier H. Klinische Hepatologie. Grundlagen, Diagnostik und Therapie hepatobiliärer Erkrankungen. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 2003:594-7.
54. Wonigeit K. Transplantationsimmunologie. In: Pichlmayr R. Transplantationschirurgie. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 1981:99-100.
55. Pfitzmann R, Klupp J, Langrehr JM, et al. Mycophenolate Mofetil for immunosuppression after liver transplantation. *Transplantation* 2003; 76(1):130-6.
56. Reference Anonymous. Banff Schema for Grading Liver Allograft Rejection: an International Consensus Document. *Hepatology* 1997; 25 (3): 658-63.
57. Heise M, Jonas S, Klupp J, et al. Abstoßungsdiagnostik und Therapie. In: Neuhaus P, Pfitzmann R. Aktuelle Aspekte der Lebertransplantation. 2th ed. Bremen: UNIMED,2005:49-50.
58. Echaniz A, Pita S, Otero A, et al. Incidence, risk factors and influence on survival of infectious complications after liver transplantation. *Entferm Infec Micriobiol Clin* 2003;21(5):224-31.
59. Roayaie S, Schiano TD, Thung SN, et al. Results of retransplantation for recurrent hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:148-36.
60. Sachs L. Varianzanalytische Methoden. In: Sachs L. Angewandte Statistik. 9th ed: Springer Verlag 1999;612-9.
61. Kato H, Amersi F, Buelow R. Heme oxygenase-1 overexpression protects rat livers from ischemia/reperfusion injury with extended cold preservation. *Am J Transplant* 2001;1(1):121.
62. Redaelli CA, Tian YH, Schaffner T, Ledermann M, Baer HU, Dufour JF. Extended Preservation of Rat Liver Graft by Induction of Heme Oxygenase-1. *Hepatology* 2002;35(5):1082-92.
63. Wong T, Devlin J, Rolando N, Heaton N, Williams, R. Clinical characteristics affecting the outcome of liver retransplantation. *Clin Trans* 1997;64(6):878-82.
64. Ekka-Zohar A, Zitser-Gurevich Y, Mandel M, et al. Graft survival and its determinants: a 3 year national experience with liver transplantation in Israel. *Isr Med Assoc J* 2006;8(6):400-5.

-
65. Singh N, Paterson DL, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Predicting bacteremia and bacteremic mortality in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2000;6(1):54-61.
 66. Lu Y, Yue Z, Jia S, Hau Y, Gung X. A clinical study on the postoperative prognosis of 168 cases of surgical hyperbilirubinemia. *Panminerva Med* 1994;36(2):57-61.
 67. Bennett-Guerrero E, Feierman DE, Barclay GR, et al. Preoperative and intraoperative predictors of postoperative morbidity, poor graft function, and early rejection in 190 patients undergoing liver transplantation. *Arch Surg* 2001;136(10):1177-83.
 68. Adler M, Gavalier JS, Duguesnoy R, et al. Relationship between the diagnosis, preoperative evaluation and prognosis after orthotopic liver transplantation. *Ann Surg* 1988;208(2):196-202.
 69. Kobayashi T, Hirano K, Yamamoto T. Protective role of Kupffer cells in ischemia-reperfusion rat liver. *Arch Histol Cytol* 2002;65:251-61.
 70. Wang XH, Wang K, Zhang F, et al. Heme oxygenase-1 alleviates ischemia/reperfusion injury in aged liver. *World J Gastroenterol* 2005;11(5):690-4.
 71. Llesuy SF, Tomaro ML. Heme oxygenase and oxidative stress: evidence of involvement of bilirubin as physiological protector against oxidative damage. *Biochim Biophys Acta* 1994;1223:9-14.
 72. Kobayashi T, Sato Y, Yamamoto S, et al. Augmentation of Heme Oxygenase-1 Expression in the Graft Immediately After Implantation in Adult Living-Donor Liver Transplantation. *Transplantation* 2005;79(8):977-80.
 73. Ossola JO, Tomaro ML. Heme oxygenase induction by cadmium chloride: evidence for oxidative stress involvement. *Toxicology* 1995;104:141-7.
 74. Ossola JO, Tomaro ML. Heme oxygenase induction by UVA radiation: a response to oxidative stress in rat liver. *Int J Biochem Cell Biol* 1998;30:285-92.
 75. Ossola O, Groppa MD, Tomaro ML. Relationship between oxidative stress and heme oxygenase induction by copper sulfate. *Arch Biochem Biophys* 1997;337(2):332-7.
 76. Ossola JO, Kristoff G, Tomaro ML. Heme oxygenase induction by menadione bisulfite adduct-generated oxidative stress in rat liver. *Comp Biochem Phys* 2000;127:91-9.
 77. Noriega GO, Ossola JO, Tomaro ML, del Batlle AMC. Effect of acetaminophen on heme metabolism in rat liver. *Int J Biochem Cell Biol* 2000;32:983-91.
 78. Fondevila C, Katori M, Lassman C, et al. Biliverdin protects rat livers from Ische-

- mia/Reperfusion injury. *Transplant Proc* 2003;35(5):1798-99.
79. Fondevila C, Shen XD, Tsuchiyashi S, et al. Biliverdin therapy protects rat livers from ischemia and reperfusion injury. *Hepatology* 2004;40(6):1333-41.
80. Marino IR, Dorai C, Doyle HR, Gayowski TJ. Matching donors and recipients. *Liver Transpl Surg* 1998;4(5Suppl1):115-9.
81. Boyle HR, Morelli F, McMichael J, Doria C, Aldrighetti L, Marino IR. Hepatic Re-transplantation – an analysis of risk factors associated with outcome. *Transplantation* 1996;61(10):1499-1505.
82. Markmann JF, Markmann JW, Markmann DA, et al. Preoperative factors associated with outcome and their impact on resource use in 1148 consecutive primary liver transplants. *Transplantation* 2001;72(6):1113-22.
83. Rosen HR, Madden JP, Martin P. A model to predict survival following liver retransplantation. *Hepatology* 1999;29(2):365-70.
84. Rust C, Rau H, Gerbes AC, et al. Liver transplantation in primary biliary cirrhosis: risk assessment and 11-year follow up. *Digestion* 2000;61(1):38-43.
85. Gayowski T, Marino IR, Singh N, et al. Orthotopic liver transplantation in high-risk patients: risk factors associated with mortality and infectious morbidity. *Transplantation* 1998;65(4):499-504.
86. Pellegrini CA, Allegra P, Bongard FS, Way LW. Risk of biliary surgery in patients with hyperbilirubinemia. *Am J Surg* 1987;154(1):111-7.
87. Kuntz E, Kuntz HD. Liver transplantation. Indications. In: Kuntz E, Kuntz HD. *Hepatology Principles and Practice*. Springer Verliegt 2005;2(40):873.
88. Neuhaus P, Heise M, Jonas S, et al. Indikationen zur Lebertransplantation. In: Neuhaus P, Pfitzmann R. *Aktuelle Aspekte der Lebertransplantation*. 2th ed. Bremen: UNI-MED, 2005:29-30.
89. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK. MELD and PELD application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl* 2001;7:567-80.
90. Desai NM, Mange KC, Crawford MD, et al. Predicting outcome after liver transplantation: utility of the model for end-stage liver disease and a newly derived discrimination function. *Clin Trans* 2004;77(1):99-106.

91. Hayashi PH, Forman L, Steinberg T, et al. Model of End-Stage Liver Disease score does not predict patient or graft survival in living donor liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2003;9(7):737-40.
92. Kremers WK, van Ijperen M, Kim WR, et al. MELD score as a predictor of pretransplant and posttransplant survival in OPTN/UNOS status 1 patients. *Hepatology* 2004;39(3):764-9.
93. Yao FY, Saab S, Bass NM, et al. Prediction of survival after liver transplantation for late graft failure based on preoperative prognostic scores. *Hepatology* 2004;39(1):230-8.
94. Habib S, Berk B, Chang CC, et al. MELD and prediction of post-liver transplantation survival 2006;12(3):440-7.
95. Huo TI, Wu JC, Lin HC, et al. Evaluation of the increase in model for end stage liver disease score over time as a prognostic predictor in patients with advanced cirrhosis: risk factor analysis and comparison with initial MELD and CTP score. *J of Hepatology* 2005;42(6):826-32.
96. Lee YM, Wai CT, Da Costa M, et al. Bilirubin appears to be the only independent variable affecting mortality on liver transplant waiting list if waiting time exceeds 1 year. *Transplant Proc* 2005;37(10):4365-6.
97. Gheorghe L, Popescu I, Iacob R, Iacob S, Gheorghe C. Predictors of death on the waiting list for liver transplantation characterized by a long waiting time. *Transpl Int*. 2005;18(5):572-6.
98. Kuntz E, Kuntz HD. Acute and chronic liver insufficiency. Liver support systems. In: Kuntz E, Kuntz HD. *Hepatology Principles and Practicem*, Springer Verlag 2005; 2(20):384-5.
99. Sauer I. Extrakorporale Leberunterstützungsverfahren. In: Neuhaus P, Pfitzmann R. *Aktuelle Aspekte der Lebertransplantation*. 2th ed. Bremen: UNI-MED, 2005:60-1.
100. Pless G, Sauer IM. Bioartificial liver: current status. *Transplant Proc* 2005;37(9): 3893-5.
101. Pares A, Cisneros L, Salmeron JM, et al. Extracorporeal albumin dialysis: a procedure for prolonged relief of intractable pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2004;99(6):1105-10.
102. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erlely CM, Bader BD. Improve-

ment of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transplant* 2000;6:277-86.

103. Novelli G, Rossi M, Pretagostini R, et al. A 3-year experience with MARS: our results on 63 patients with hepatic failure and color doppler US evaluation of cerebral perfusion 2003;23(3):10-5.

6.2 Abbildungsverzeichnis

<i>Abb.1: Gesamtkollektiv Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit</i>	31
<i>Abb.2: Gesamtkollektiv AST Verlauf bis POD 30</i>	32
<i>Abb.3: Gesamtkollektiv AST Langzeitverlauf</i>	33
<i>Abb.4: Gesamtkollektiv Bilirubin Verlauf bis POD 30</i>	35
<i>Abb.5: Gesamtkollektiv Bilirubin Langzeitverlauf</i>	36
<i>Abb.6: Gesamtkollektiv TPZ Verlauf bis POD 30</i>	39
<i>Abb.7: Gesamtkollektiv TPZ Langzeitverlauf</i>	40
<i>Abb.8: C2-Kollektiv (n = 162) Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit</i>	46
<i>Abb.9: C2-Kollektiv (n = 162) AST Verlauf bis POD 30</i>	48
<i>Abb.10: C2-Kollektiv (n = 162) AST Langzeitverlauf</i>	49
<i>Abb.11: C2-Kollektiv (n = 162) Bilirubin Verlauf bis POD 30</i>	51
<i>Abb.12: C2-Kollektiv (n = 162) Bilirubin Langzeitverlauf</i>	52
<i>Abb.13: C2-Kollektiv (n = 162) TPZ Verlauf bis POD 30</i>	55
<i>Abb.14: C2-Kollektiv (n = 162) TPZ Langzeitverlauf</i>	56
<i>Abb.15: C2-Kollektiv (n = 50) MELD Score</i>	62
<i>Abb.16: C2-Kollektiv (n = 50) Intensivstation- und Krankenhausaufenthalt Empfänger</i>	64
<i>Abb.17: C2-Kollektiv (n = 50) Blutgruppenverteilung Bilirubingruppe 1</i>	65
<i>Abb.18: C2-Kollektiv (n = 50) Blutgruppenverteilung Bilirubingruppe 2</i>	65
<i>Abb.19: C2-Kollektiv (n = 50) Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit</i>	66
<i>Abb.20: C2-Kollektiv (n = 50) Abstoßungsreaktionen und OKT-3 Therapie</i>	68
<i>Abb.21: C2-Kollektiv (n = 50) AST Verlauf bis POD 30</i>	69
<i>Abb.22: C2-Kollektiv (n = 50) Bilirubin Verlauf bis POD 30</i>	71
<i>Abb.23: C2-Kollektiv (n = 50) 24 h Galleproduktion</i>	73
<i>Abb.24: C2-Kollektiv (n = 50) TPZ Verlauf bis POD 30</i>	74
<i>Abb.25: C2-Kollektiv (n = 50) Donor Alter</i>	78
<i>Abb.26: C2-Kollektiv (n = 50) Perfusionslösung</i>	79
<i>Abb.27: C2-Kollektiv (n = 50) Kalte Ischämiezeit</i>	80

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1: Patientenkollektive, Bilirubingruppenbildung und Stratifizierung	12
Tabelle 2.2: Bilirubingruppengröße der Patientenkollektive	13
Tabelle 3.1: Gesamtkollektiv Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit	31
Tabelle 3.2: Gesamtkollektiv Anzahl Abstoßungsreaktionen	44
Tabelle 3.3: Gesamtkollektiv Schweregrad Abstoßungsreaktionen	44
Tabelle 3.4: C2-Kollektiv (n = 162) Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit	47
Tabelle 3.5: C2-Kollektiv (n = 162) Anzahl Abstoßungsreaktionen	60
Tabelle 3.6: C2-Kollektiv (n = 162) Schweregrad Abstoßungsreaktionen	61
Tabelle 3.7: C2-Kollektiv (n = 50) Anzahl Abstoßungsreaktionen und OKT-3 Therapie	68
Tabelle 3.8: C2-Kollektiv (n = 50) Dialysepflichtigkeit	77
Tabelle 3.9: C2-Kollektiv (n = 50) Spätkomplikationen (Anzahl)	81

7 Danksagung

Mein besonders aufrichtiger Dank gilt Herrn Dr. Junge und Herrn Dr. Gaebelein, die durch ihre aufmerksame und freundliche Betreuung, die wertvollen Korrekturen und ihre engagierte Unterstützung sehr zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

Ich danke ganz besonders Frau Dr. Wegener für die wertvolle Beratung in statistischen Fragen.

Herrn Hippler-Benscheid danke ich für die freundliche Bereitstellung der benötigten Patientendaten.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern für ihre beständige Unterstützung und Motivation. Sie haben mein Studium und meine weitere Arbeit ermöglicht und ich konnte mich auf ihre Hilfe stets verlassen.

Lebenslauf von Milena Wilke

Auf die Veröffentlichung eines Lebenslaufs wird aus datenschutzrechtlichen Gründen verzichtet.

Erklärung

„Ich, Milena Wilke, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:

„Untersuchung zum Einfluss einer präoperativen Hyperbilirubinämie auf die postoperative Transplantatfunktion bei lebertransplantierten Patienten“

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

29.10.2007