

Aus der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie
Charité - Campus Virchow Klinikum
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

De novo Tumore nach Lebertransplantation
Eine retrospektive Analyse von 1711 Patienten

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anna – Maria Lemmens

aus Berlin

Datum der Promotion: 09.12.2016

Inhaltsverzeichnis

Abstract Deutsch	VI
Abstract Englisch	VIII
1 Einleitung	1
1.1 Historischer Rückblick	1
1.2 Gegenwärtiger Stand der Lebertransplantation	2
1.3 Immunsuppression.....	4
1.3.1 Calcineurin- Inhibitoren: Cyclosporin A.....	4
1.3.2 Calcineurin-Inhibitoren: Tacrolimus.....	5
1.3.3 Target-of-Rapamycin-Inhibitoren (TOR-I): Sirolimus und Evorolimus	6
1.3.4 Glukokortikoide	7
1.3.5 Mycophenolat Mofetil (MMF).....	8
1.3.6 Azathioprin.....	8
1.3.7 Antithymozytenglobulin (ATG)/ Antilymphozytenglobulin (ALG)	8
1.3.8 OKT3.....	9
1.3.9 Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper: BT 563, Basiliximab und Daclizumab	9
1.4 Morbidität unter Langzeit-Immunsuppression	10
1.4.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen.....	10
1.4.2 Metabolische Störungen	11
1.4.3 Nierenfunktionsstörungen	11
1.4.4 Infektionen	12
1.4.5 Osteoporose.....	12
1.4.6 Neurologische Komplikationen.....	13
1.4.7 De novo Tumore.....	13
2 Zielsetzung und Fragestellungen dieser Arbeit.....	17
3 Material und Methoden	18
3.1 Patientenkollektiv	18

3.2	Untersuchungszeitraum	22
3.3	Datenerhebung und statistische Auswertung.....	23
4	Ergebnisse	25
4.1	Patientenkollektiv mit de novo Tumoren	25
4.1.1	Inzidenz von de novo Tumoren.....	25
4.1.2	Altersverteilung	25
4.1.3	Indikationen zur Lebertransplantation	26
4.1.4	Primäre Immunsuppression.....	29
4.2	Akute Rejektionen im Patientengut.....	29
4.3	Art und Häufigkeit der de novo Tumore	30
4.3.1	Zeitpunkt des Auftretens von de novo Tumoren.....	33
4.4	Patientenüberleben und Todesursachen.....	34
4.4.1	Todesursachen.....	35
4.4.2	Langzeitüberleben im Patientengut.....	38
4.5	Inzidenz von de novo Tumoren	43
4.5.1	Inzidenz von de novo Tumoren in Abhängigkeit vom Patientengeschlecht.....	45
4.5.2	Inzidenz von de novo Tumoren in Abhängigkeit vom Patientenalter bei erster Lebertransplantation.....	45
4.5.3	Inzidenz von de novo Tumoren in Abhängigkeit von der Primärdiagnose.....	47
4.5.4	Inzidenz von de novo Tumoren in Abhängigkeit von der primären Immunsuppression	48
4.5.5	Inzidenz von de novo Tumoren in Abhängigkeit vom Auftreten akuter Rejektionen	53
4.6	Multivariate Analyse	54
4.6.1	Multivariate Analyse der Einflussfaktoren auf das Patientenüberleben	54
4.6.2	Multivariate Analyse der Einflussfaktoren auf die Entwicklung eines de novo Tumors	56
4.7	Ergebnisse in den einzelnen Tumorgruppen	57

4.7.1	Überleben in Abhängigkeit der de novo Tumorentität.....	57
4.7.2	Hauttumore.....	58
4.7.3	PTLD.....	59
4.7.4	Tumore der Lunge.....	59
4.7.5	Gynäkologische Tumore.....	60
4.7.6	Urologische Tumore.....	60
4.7.7	HNO-Tumore.....	61
4.7.8	Tumore des Gastrointestinaltraktes.....	62
5	Diskussion.....	63
5.1	Inzidenz von de novo Tumoren.....	63
5.2	Einflussfaktoren auf das Langzeitüberleben.....	64
5.3	Risikofaktoren für die Entwicklung von de novo Tumoren.....	65
5.4	Häufigkeit einzelner de novo Tumorentitäten und ihre Risikofaktoren.....	69
5.5	Prognose in Abhängigkeit von der Tumorentität.....	75
5.6	Vergleich mit Tumorpatienten in der Allgemeinbevölkerung.....	75
5.7	Prävention von de novo Tumoren.....	76
6	Literaturverzeichnis.....	78
7	Eidesstattliche Versicherung.....	86
8	Lebenslauf.....	87
9	Danksagung.....	89

Abstract Deutsch

Die Lebertransplantation stellt heutzutage eine wirksame und anerkannte Therapieoption zur Behandlung terminaler Lebererkrankungen dar, wobei in Folge der Entwicklungen im Bereich der Immunsuppression, der Operationstechnik, der Organkonservierung und des intensivmedizinischen perioperativen Managements inzwischen 1-Jahres-Überlebensraten von über 90% und 5-Jahres-Überlebensraten von ca. 80% erreicht werden. Daher bestimmen inzwischen Komplikationen im Langzeitverlauf nach Lebertransplantation die weitere Prognose der Patienten. Die dauerhaft notwendige Immunsuppression ist für eine Vielzahl der im Langzeitverlauf auftretenden Komplikationen zumindest mitverantwortlich, zu denen neben kardiovaskulären Erkrankungen, metabolischen Störungen, Nierenfunktionseinschränkungen und neurologischen Symptomen auch de novo Tumore gehören.

Für die vorliegende retrospektive Analyse wurden die Daten von 1711 Patienten untersucht, welche zwischen September 1988 und April 2006 an der Chirurgischen Klinik der Charité-Campus Virchow Klinikum lebertransplantiert wurden. Der Beobachtungszeitraum lag zwischen 12 und 223 Monaten, durchschnittlich bei 90 Monaten. Ziel der Erhebung waren neben der Erfassung von Art und Häufigkeit der aufgetretenen de novo Tumore auch die Identifikation möglicher Risikofaktoren für die Tumorentwicklung. Zudem wurde der Einfluss von de novo Tumoren auf das Langzeitüberleben untersucht.

Von 1711 untersuchten Patienten entwickelten 137 Patienten mindestens einen de novo Tumor im Beobachtungszeitraum, was einer Inzidenz von 8% entspricht. Hauttumore bildeten mit einem Viertel die häufigste Tumorentität, bei knapp 15% der Fälle handelte es sich um PTLDs. 17 der untersuchten Patienten zeigten zwei oder mehr Tumore im Beobachtungszeitraum. Bei Patienten mit einem Mindestüberleben von 60 Monaten stellten de novo Tumore die häufigste Todesursache dar. In der univariaten Analyse der Einflussfaktoren auf das Patientenüberleben nach Kaplan-Meier waren männliches Geschlecht, älteres Patientenalter, primäre Lebertumore und alkoholtoxische Leberzirrhose als Transplantationsindikation sowie die Entwicklung eines de novo Tumors mit einem signifikant schlechteren Überleben assoziiert. In der multivariaten Analyse konnte nur für die Faktoren Entwicklung eines de novo Tumors und Patientenalter ein signifikanter Einfluss auf das Patientenüberleben nachgewiesen werden. Bezüglich der Tumorentwicklung konnte für die Faktoren Patientenalter, Indikation zur Lebertransplantation, primäre Immunsuppression und erlittene Abstoßungen in der univariaten Analyse ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden, wobei Cyclosporin A als primäres

Immunsuppressivum mit einem höheren Tumorrisiko behaftet war. Abstoßungsepisoden waren nicht mit einem erhöhten Tumorrisiko assoziiert.

Aufgrund ihrer Häufigkeit sowie ihrer Einflussnahme auf Langzeitmorbidity und –mortality kommt der frühzeitigen Erkennung und effektiven Behandlung von de novo Tumoren in der Nachsorge von lebertransplantierten Patienten eine besondere Bedeutung zu. Zudem sollte die immunsuppressive Therapie auf einem möglichst niedrigen, noch tolerablen Level gehalten werden. Möglicherweise kann durch den Einsatz neuerer Immunsuppressiva (mTOR-Inhibitoren) das Tumorrisiko gesenkt werden, hierzu bedarf es jedoch weiterer Studien.

Abstract English

Liver transplantation is nowadays an effective and recognized therapeutic option for end-stage liver disease. As a result of improvements in the fields of immunosuppression, surgical techniques, organ conservation and perioperative intensive care management one-year patient survival rates over 90% and five-year survival rates about 80% are accomplished. Therefore long term complications after liver transplantation these days determine the prognosis. The permanent immunosuppression is at least jointly responsible for numerous complications such as cardiovascular diseases, metabolic disorders, renal impairments, neurological symptoms and de novo tumors.

For this retrospective study data of 1711 patients was included, who underwent a liver transplantation between September 1988 and April 2006 at the surgical department of Charité-Campus Virchow Klinikum. The follow-up ranged from 12 to 223 months with a median follow-up of 90 months. Besides the collection of type and frequency of occurred de novo tumors identifying possible risk factors for the tumor development was the aim of this survey. Furthermore the influence of de novo tumors on long term survival was analyzed.

Of 1711 analyzed patients 137 (8%) developed at least one de novo tumor during the observation period. Skin tumors were the most frequent tumor entity (a quarter of all de novo tumors) followed by PTLDs with 15%. 17 of the surveyed patients developed more than one tumor during follow-up. Within patients with a minimum survival of 60 months de novo tumors were the most common cause of death. In the Kaplan-Meier survival curves male gender, older age, liver tumors and alcoholic cirrhosis as indication for liver transplantation and the development of de novo tumors were significantly associated with shorter survival. In the multivariate analysis only patient age and development of de novo tumors showed significant influence on patient's survival. For the risk of tumor development a significant association was shown for patient age, indication for liver transplantation, primary immunosuppression and rejections in the univariate analysis, with Cyclosporin A as the primary immunosuppression being associated with a higher tumor risk. Rejections didn't lead to a higher tumor risk.

Because of their frequency and major influence on long-term morbidity and mortality early diagnosis and effective treatment of de novo tumors are essential in the follow-up of liver transplant patients. Moreover the immunosuppressant therapy should be kept on the lowest tolerable level. The use of new immunosuppressants (mTOR-inhibitors) could possibly lead to a lower tumor risk, however more studies are needed to investigate this further.

1 Einleitung

1.1 Historischer Rückblick

Heutzutage gilt die Organtransplantation als bewährte Behandlungsmethode für eine Vielzahl unterschiedlichster Erkrankungen, die zu einer Lebensverlängerung und einer Verbesserung der Lebensqualität vieler Patienten führen kann.

Für lange Zeit war die Transplantation der Leber beim Menschen nur ein Traum, erst dank zahlreicher neuer Erkenntnisse u.a. im Bereich der Physiologie und Immunologie und nach umfangreichen tierexperimentellen Studien war der Grundstein für die Verwirklichung dieses Traumes gelegt¹.

T.E. Starzl führte am 1.März 1963 in Denver/ Colorado die erste Lebertransplantation am Menschen durch². Jedoch verstarb der Patient, ein dreijähriges Kind, noch intraoperativ nur wenige Stunden nach Leberreperfusion an unstillbaren Blutungen. Auch die darauffolgenden Lebertransplantationsversuche waren zunächst eher wenig erfolgreich, die Patienten überlebten die Operation nur zwischen 0 und 24 Tagen. 1969 konnte Starzl über ein erstes Langzeitergebnis berichten: Ein 19 Monate altes Kind, welches wegen eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) transplantiert worden war, überlebte gut 13 Monate und starb dann an einer diffusen Metastasierung des HCC, wobei bei Transplantation kein Hinweis auf eine Fernmetastasierung vorlag³.

Die erste Lebertransplantation in Deutschland führte A. Gütgemann 1969 in Bonn durch. Der Empfänger verstarb rund 7 Monate nach Transplantation an einer chronischen Rejektion.⁴

Bis 1975 führte die Arbeitsgruppe um Gütgemann insgesamt sechs Lebertransplantationen durch, wobei die Überlebenszeit der folgenden Patienten jedoch nie die erste Überlebenszeit von sieben Monaten erreichte.⁵ R. Pichelmayer gründete 1972 an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) ein Transplantationszentrum, das bis zum Anfang der 90er Jahre die meisten Lebertransplantationen in Deutschland durchführte und durch umfangreiche Forschung von entscheidender Bedeutung für die Weiterentwicklung der Transplantationsmedizin in Deutschland, aber auch international war.⁶

Von besonderer Bedeutung für die Fortschritte in der Transplantationsmedizin war die Forschung im Bereich der Immunsuppression. Zur immunsuppressiven Therapie standen zunächst nur Azathioprin und Kortikosteroide, sowie zum kurzfristigen Gebrauch in der Initialphase und zur Rejektionsbehandlung tierische Antilymphozyten- (ALG) und Antithymozytenglobuline (ATG) zur Verfügung. Mit Einführung von Cyclosporin A, das 1979

zum ersten Mal zur immunsuppressiven Therapie bei Lebertransplantierten eingesetzt wurde⁷, verbesserten sich Transplantat- und Patientenüberleben schlagartig und die 1-Jahresüberlebensraten nach Lebertransplantation stiegen auf 60 - 70%.^{8, 9} In den nächsten Jahrzehnten wurden weitere potente immunsuppressive Medikamente in der Lebertransplantationsmedizin eingeführt, so z.B. der monoklonale Antikörper OKT3 1987, der Calcineurininhibitor Tacrolimus 1989, die Interleukin-2- Rezeptorantagonisten Basiliximab und Daclizumab, sowie Mycophenolat Mofetil und Rapamycin.^{7, 10}

Neben der Verbesserung auf dem Gebiet der Immunsuppression waren auch die Fortschritte im chirurgisch- technischen Bereich und bei der Organkonservierung, sowie in der Versorgung transplantierte Patienten insgesamt, die Grundlage dafür, dass die Lebertransplantation seit ihrer offiziellen Anerkennung als Behandlungsmöglichkeit terminaler Lebererkrankungen durch die vom National Institute of Health im Juni 1983 veranstalteten Consensus Development Conference zu einem bewährten chirurgischen Standardverfahren geworden ist.¹¹

1.2 Gegenwärtiger Stand der Lebertransplantation

Heutzutage stellt die Lebertransplantation ein standardisiertes und in der ganzen Welt anerkanntes Therapiekonzept zur Behandlung einer Vielzahl terminaler Lebererkrankungen dar. Weltweit werden gegenwärtig jährlich über 20.000 Lebertransplantationen an über 400 Transplantationszentren durchgeführt. (www.transplant-observatory.org) In Deutschland wurden in der Zeit von 1968 bis Ende 2009 mehr als 14000 Lebertransplantationen durchgeführt. (www.eltr.org) In den letzten Jahren lag die jährliche Transplantationsfrequenz in Deutschland bei um die 1000 Transplantationen pro Jahr. (www.eurotransplant.org) 2014 wurden an der Berliner Charité 62 Patienten lebertransplantiert.

Dank der Verbesserungen im Bereich Immunsuppression, Operationstechnik, Organkonservierung sowie im Bereich des perioperativen intensivmedizinischen Managements und der langfristigen intensiven Patientenbetreuung werden inzwischen 1-Jahresüberlebensraten von über 90% erreicht. Die 5-Jahres- und 10-Jahresüberlebensraten liegen bei 72% bis 82,5% bzw. bei 68% bis 74,7%.¹²⁻¹⁴

Wegen der guten Langzeitergebnisse wurde das Indikationsspektrum zunehmend erweitert. Der hiermit verbundene erhöhte Bedarf an Spenderorganen kann auch mit der in den letzten Jahren stetig wachsenden Anzahl an Lebertransplantationen sowie der breiteren Anwendung der Ende der 80er Jahre entwickelten Split-Lebertransplantation und der 1990 erstmals erfolgreich durchgeführten Leberlebendspende nicht gedeckt werden. Dies führt zu längeren Wartezeiten auf

ein Spenderorgan und ist mit einem Anstieg der Mortalität der Patienten auf Wartelisten verbunden.^{6,7}

Als Indikation für eine Lebertransplantation gelten eine Vielzahl von Erkrankungen, die zum chronischen oder akutem Leberversagen führen. In Europa stellt die Leberzirrhose mit einem Anteil von fast 60% die häufigste Indikation dar. Ursachen für eine Leberzirrhose sind hier in über 70% der Fälle Virushepatitiden (HBV, HCV, HDV,) oder Alkoholabusus. Weitere Ursachen für eine Zirrhose sind z.B. die Primär und Sekundär Biliäre Zirrhose und die Autoimmunhepatitis. Tumorerkrankungen der Leber stellen mit 14% die zweithäufigste Indikation zur Lebertransplantation dar, dabei handelt es sich in mehr als 80% der Fälle um ein Hepatozelluläres Karzinom. Weitere Indikationen sind cholestatische Erkrankungen, wie Primär sklerosierende Cholangitis und Gallengangsatriesie und metabolische Erkrankungen wie Morbus Wilson, hereditäre Hämochromatose und Alpha1-Antitrypsin-Mangel. In ca. 8% der Fälle führt ein akutes Leberversagen, z.B. aufgrund einer Virushepatitis oder aber durch Medikamenten- oder Pilzintoxikation, zur Lebertransplantation. (www.eltr.org)

Als Kontraindikationen für eine Lebertransplantation gelten u.a. mangelnde Compliance des Patienten und/ oder schwere psychiatrische Erkrankungen, aktueller Alkohol- oder Drogenkonsum, fortgeschrittene Herz-Kreislauf- oder Lungenerkrankungen, zu hohes Alter, AIDS, irreversibles Multiorganversagen, unkontrollierte Sepsis und extrahepatische Tumorerkrankungen.¹⁵

In Europa gibt es kein einheitliches Organvergabesystem. Eurotransplant (ET) ist eine gemeinsame Organisation von Deutschland, den Niederlanden, Belgien, Luxemburg, Österreich, Slowenien und Kroatien und koordiniert für diese Länder die Organvergabe anhand einer zentralen Warteliste. Diese Warteliste wird seit Dezember 2006 anhand des MELD- Scores erstellt (MELD= Model for Endstage Liver Disease), der die Dringlichkeit zur Transplantationsnotwendigkeit besser abbilden soll als zuvor angewendete Modelle. Der MELD-Score wurde bereits 2002 in den USA eingeführt und wird anhand einer Formel berechnet, in die das Bilirubin, das Kreatinin und die International Normalized Ratio (INR) als objektive Parameter eingehen. Es ergibt sich hierbei ein Wert zwischen 6 und 40, je höher der Wert, desto höher ist das Risiko für den Patienten, in den nächsten drei Monaten zu versterben und desto höher die Dringlichkeit zur Lebertransplantation und damit sein Platz auf der Warteliste. Daneben gibt es einige sogenannte „Standardausnahmen“ wie ein nicht metastasiertes hepatozelluläres Karzinom, die gesondert berücksichtigt werden.¹⁵

Im Rahmen einer Lebertransplantation kann es zu einer Vielzahl von Komplikationen kommen, die auf das Überleben der Patienten, aber auch auf die Lebensqualität nach Transplantation einen entscheidenden Einfluss haben. Man unterscheidet hierbei frühzeitige Komplikationen, die intra- bzw. perioperativ auftreten, von den Komplikationen im Langzeitverlauf. Zur ersten Gruppe gehören neben chirurgischen Komplikationen und primärer Transplantatdysfunktion insbesondere einige verschiedene Infektionen (z.B. CMV, Pneumonie, Pilzinfektion) und akute Abstoßungsreaktionen.¹³ Zu den im Langzeitverlauf auftretenden Komplikationen gehören neben chronischer Abstoßung und dem Wiederauftreten der Grunderkrankung eine Vielzahl internistischer Komplikationen wie kardiovaskuläre Erkrankungen, metabolische Störungen wie Dyslipoproteinämie oder Diabetes mellitus und Nierenfunktionsstörungen bis hin zum chronischen Nierenversagen, aber auch Osteoporose und hämatologische Komplikationen.¹⁶ Bei ca. einem Drittel der Patienten kommt es zu neurologischen Komplikationen, die zumeist innerhalb des ersten Monats nach Transplantation auftreten.¹⁷ Des Weiteren besteht im Langzeitverlauf nach Transplantation ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von de novo Tumoren.

Für einen großen Teil dieser Komplikationen ist die nach einer Transplantation notwendige immunsuppressive Therapie zumindest mitverantwortlich, allerdings haben die Weiterentwicklungen auf dem Gebiet der immunsuppressiv wirksamen Medikamente auch dazu geführt, dass die Rate akuter Abstoßungsreaktionen heute deutlich geringer ist als noch vor 20 Jahren.¹⁰

1.3 Immunsuppression

Gegenwärtig steht in der Transplantationsmedizin ein breites Spektrum an immunsuppressiven Medikamenten zur Verfügung. Im Folgenden sollen die wichtigsten in ihrer Wirkungsweise und ihrem Nebenwirkungsprofil kurz erläutert werden.

1.3.1 Calcineurin- Inhibitoren: Cyclosporin A

Cyclosporin A, dessen immunsuppressiven Eigenschaften 1967 von Borel et al. entdeckt wurden¹⁸, ist ein aus 11 Aminosäuren bestehendes cyclisches Polypeptid, das von dem Pilz *Tolypocladium gams.* produziert wird.¹⁰

Cyclosporin lagert sich im Zytoplasma von T-Helferzellen an das Protein Cyclophilin an. Dieser Komplex bindet und blockiert damit die Calcium-abhängige Phosphatase Calcineurin, die für die Aktivierung verschiedener Transkriptionsfaktoren, insbesondere des „nuclear factor of activated T cells“ (NF-AT), verantwortlich ist. Diese Transkriptionsfaktoren sind beteiligt an der

Transkription von Interleukin-2 (IL-2), und anderer Zytokine wie Interleukin-3, Interleukin-4, TNF-alpha und Interferon gamma.¹⁰ Interleukin-2 ist für die Aktivierung und Proliferation von CD4-T-Zellen essentiell, aber auch an der Aktivierung von zytotoxischen CD8-T-Zellen, natürlichen Killerzellen und B- Lymphozyten beteiligt¹⁹. Die Menge an IL-2 scheint dabei mit ausschlaggebend für die Stärke einer Immunreaktion auf ein Spenderorgan zu sein²⁰. Durch Hemmung der Interleukin-2 Bildung wird vor allem die zellvermittelte Abwehr unterdrückt, die bei akuten Abstoßungsreaktionen eine entscheidende Rolle spielt²¹.

Cyclosporin A kann intravenös und oral verabreicht werden, wobei bei der oralen Bioverfügbarkeit erhebliche Schwankungen beobachtet werden. Nichtsdestotrotz erfolgt die Gabe fast immer oral.

Abgebaut wird Cyclosporin A über das Cytochrom P450 3A4-Isoenzym und fast vollständig biliär ausgeschieden, nur ein geringer Teil wird renal eliminiert.¹⁰

Wichtigste spezifische Nebenwirkung von Cyclosporin A ist seine Nephrotoxizität, die durch die vasokonstriktive Wirkung an den renalen Gefäßen und daraus folgender Schädigung von Tubuli und kleinen Gefäßen entsteht. Diese Nebenwirkung ist dosisabhängig und zumindest im Anfangsstadium durch Dosisreduktion bzw. Absetzen des Medikamentes meist reversibel.¹⁹

Desweiteren führt Cyclosporin häufig zu einem Blutdruckanstieg bis hin zur manifesten Hypertonie und kann außerdem eine Dyslipidämie verursachen, was zusammen genommen maßgeblich für das erhöhte kardiovaskuläre Risiko bei mit Cyclosporin behandelten Patienten verantwortlich ist.²²

Weiterhin wirkt das Medikament neurotoxisch, was zu Tremor und Parästhesien bis hin zu epileptischen Anfällen führen kann. Weitere mögliche Nebenwirkungen sind Hirsutismus und Gingivahyperplasie.^{23, 24}

Aufgrund seiner geringen therapeutischen Breite zwischen ausreichender immunsuppressiver Wirkung einerseits und der insbesondere nephrotoxischen Nebenwirkungen bei zu hoher Dosierung andererseits ist eine regelmäßige Spiegelbestimmung im Serum und entsprechende Dosisanpassung unabdingbar.¹⁹ Aufgrund der Metabolisierung über das Cytochrom P450-System ist außerdem sorgfältig auf mögliche Interaktionen mit anderen Medikamenten zu achten.²³

1.3.2 Calcineurin-Inhibitoren: Tacrolimus

Bei Tacrolimus handelt es sich um ein aus dem Pilz *Streptomyces tsukubaensis* isoliertes Makrolid, das 1989 von Starzl zum ersten Mal klinisch eingesetzt wurde.²⁵

Tacrolimus bindet im Zytoplasma an das „FK506-binding Protein 12“ (FKBT-12) und dieser Komplex bindet und hemmt, analog zum Cyclosporin-Cyclophilin-Komplex, die Phosphatase Calcineurin, wodurch insbesondere die Interleukin-2- Bildung, aber auch die Bildung anderer Zytokine unterdrückt wird²³. Tacrolimus und Cyclosporin A besitzen also in ihrer Wirkungsweise eine gemeinsame Endstrecke, deren entscheidendes Merkmal die Aktivierungs- und Proliferationshemmung der T- Zellen ist. Daneben scheint es aber auch gewisse Unterschiede in der Wirkungsweise der beiden Medikamente zu geben, die bis heute noch nicht vollständig verstanden sind. Fest steht, dass Tacrolimus im Vergleich zu Cyclosporin eine etwa 10fach höhere immunsuppressive Wirkung *in vivo* besitzt²⁶. Große multizentrische Studien zu Immunsuppression nach Leber- und Nierentransplantation in den USA und Europa während der 90er Jahre haben gezeigt, dass unter Tacrolimus sowohl das Auftreten von akuten Rejektionen als auch deren Schweregrad geringer war.^{27, 28} Auch die Rate des Transplantatversagens und die daraus resultierende Notwendigkeit zur Retransplantation waren unter Tacrolimus geringer.²⁹ Tacrolimus wird oral und nur ausnahmsweise *i.v.* verabreicht. Es besitzt ebenfalls eine sehr variable Pharmakokinetik und wird wie Cyclosporin A über das Cytochrom P450 3A4 System metabolisiert und fast ausschließlich biliär ausgeschieden. Bezüglich Arzneimittelinteraktionen gelten daher die gleichen Vorsichtsmaßnahmen wie bei Cyclosporin A.¹⁰ Bezüglich seines Nebenwirkungsprofils zeigt Tacrolimus eine dem Cyclosporin vergleichbare Nephrotoxizität.¹⁹ Besonders hervorzuheben ist das unter Tacrolimus erhöhte Risiko, einen Posttransplantationsdiabetes zu entwickeln.³⁰ Das Risiko für die Entwicklung einer Hyperlipidämie und einer arteriellen Hypertonie sowie das kardiovaskuläre Risiko insgesamt scheint etwas niedriger zu sein als unter Cyclosporin.^{19, 22} Jedoch treten neurotoxische Nebenwirkungen und gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Diarrhoe unter Tacrolimus häufiger auf,³¹ Gingivahyperplasie und Hirsutismus kommen seltener vor.³² Die individuell benötigte Dosis wird anhand regelmäßiger Blutspiegelkontrollen bestimmt.

1.3.3 Target-of-Rapamycin-Inhibitoren (TOR-I): Sirolimus und Evorolimus

Bei diesen beiden relativ neuen Substanzen handelt es sich um Makrolide, die strukturell Tacrolimus sehr ähnlich sind. 1999 wurde Sirolimus (Rapamycin) zum ersten Mal klinisch in der Transplantationsmedizin eingesetzt.¹⁰

Beide Substanzen binden wie Tacrolimus an das FK506-binding Protein. Die Wirkungsweise unterscheidet sich jedoch von Tacrolimus. Der entstandene Komplex blockiert nicht etwa Calcineurin, sondern interagiert mit den so genannten mTOR (mammalian targets of rapamycin), die auch als FRAP oder RAFT bezeichnet werden. Bei den mTOR handelt es sich um Kinasen,

die entscheidend an der Transduktion von Wachstumssignalen z.B. über den Interleukin-2-Rezeptor beteiligt sind, und damit für das Durchlaufen des Zellzyklus und die Zellproliferation essentiell sind. Eine Inhibition der mTOR führt zu einem Stillstand im Zellzyklus zwischen G1 und S-Phase.^{10, 23} Die immunsuppressive Wirkung der TOR-Inhibitoren ergibt sich vorwiegend aus der Blockade der IL-2- und IL-15- vermittelten Induktion der B- und T-Zellproliferation sowie der Aktivierungshemmung weiterer proinflammatorischer Leukozyten. Neben der Wirkung auf Immunzellen blockieren TOR-Inhibitoren außerdem die Zellproliferation von mesenchymalen Zellen und glatten Muskelzellen.³³ Es gibt Vermutungen, dass TOR- Inhibitoren einen günstigen Einfluss auf Fibrose und chronische Abstoßung des Transplantates besitzen. Desweiteren wird ein hemmender Effekt auf die Tumorgenese angenommen, der auf der Hemmung der Angiogenese zu beruhen scheint.³⁴

Sirolimus und Everolimus werden oral verabreicht, wobei Everolimus eine bessere Bioverfügbarkeit und eine kürzere Halbwertszeit besitzt.¹⁹

Zu den wichtigsten Nebenwirkungen zählen schlechte Wundheilung, Hyperlipidämie, Anämie, Thrombo- und Leukozytopenie sowie periphere Ödeme. Eine nephrotoxische Wirkung wie bei Tacrolimus und Cyclosporin A wird nicht beobachtet.¹⁹

1.3.4 Glukokortikoide

Glukokortikoide sind bis heute die neben den Calcineurininhibitoren am häufigsten eingesetzten immunsuppressiven Medikamente nach Lebertransplantation. Ihre besondere Bedeutung haben sie vor allem in der Therapie akuter Rejektionen, aber auch in der Langzeittherapie, insbesondere bei Patienten, die aufgrund einer Autoimmunerkrankung transplantiert werden, spielen sie immer noch eine wichtige Rolle.

Glukokortikoide zählen im Gegensatz zu den bisher genannten Medikamenten zu den unspezifischen Immunsuppressiva, eine Immunreaktion wird bereits in der Frühphase blockiert durch Hemmung der Transkription von Zytokinen wie IL-2, IL-6 und Interferon-gamma. Außerdem wird die Antikörper- und Komplementbindung verhindert.¹⁰

Glukokortikoide weisen eine Vielzahl von Nebenwirkungen auf, darunter Natrium- und Wasserretention, arterielle Hypertonie, gastrointestinale Beschwerden, Osteoporose, Diabetes mellitus, Wundheilungsstörung, Cushing-Syndrom, Gewichtszunahme, Hyperlipidämie sowie eine erhöhte Infektanfälligkeit.^{19, 35} In vielen Studien wurde ein deutlicher Zusammenhang zwischen Abstoßungsbehandlung mit Steroiden und dem Wiederauftreten einer Hepatitis C-Infektion bzw. einer verstärkten Virusreplikation gezeigt. Daher wird in vielen

Transplantationszentren versucht, Steroide bei HCV-positiven Transplantatempfängern möglichst schnell auszuschleichen bzw. ganz zu vermeiden.³⁶

Die einzelnen Glukokortikoidpräparate unterscheiden sich in ihrer immunsuppressiven Potenz, in der Transplantationsmedizin wird am häufigsten Prednisolon eingesetzt.

1.3.5 Mycophenolat Mofetil (MMF)

Mycophenolat Mofetil (CellCept®) ist ein Morpholinoethylester, aus dem im Körper durch Esterspaltung Mycophenolsäure (MPA) freigesetzt wird. Diese blockiert durch Hemmung der Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase (IMPDH) die De-novo-Purinsynthese, welche für die DNA-Herstellung unerlässlich ist. Da Lymphozyten im Gegensatz zu anderen Zellen kein Alternativweg zur Purinbiosynthese zur Verfügung steht, führt eine Hemmung der IMPDH zu einer relativ selektiven Proliferationshemmung der B- und T- Lymphozyten.³² Von der IMPDH existieren zwei Isoformen, MPA hemmt fünfmal stärker die Isoform IMPDH Typ II, die in aktivierten Lymphozyten exprimiert wird, als die Isoform IMPDH Typ I, die in ruhenden Zellen vorherrscht. Daraus resultiert eine deutlich stärkere Hemmung der aktivierten Lymphozyten.²³

Zu den wichtigsten Nebenwirkungen zählen gastrointestinale Beschwerden, insbesondere Diarrhoe, und Knochenmarkssuppression mit Leukopenie und Thrombozytopenie.¹⁹

1.3.6 Azathioprin

Azathioprin wird nach Aufnahme in den Körper über die Leber in 6- Mercaptopurin umgewandelt, welches als Purin- Antimetabolit, die DNA- und RNA- und Protein-Synthese hemmt. Dadurch werden die meisten T-Zell-Funktionen, wie z.B. die T-Zell-Aktivierung, aber auch die Antikörpersynthese gehemmt. Außerdem wird die Zahl der zirkulierenden Monozyten und Granulozyten vermindert.

Eine mögliche Knochenmarkssuppression, die sich meist als Leukopenie manifestiert, aber auch in Form einer Anämie oder Thrombozytopenie auftreten kann, und die Hepatotoxizität zählen zu den wichtigsten Nebenwirkungen. Desweiteren kommen gastrointestinale Beschwerden, insbesondere Pankreatitis, vor. Wegen des ungünstigen Nebenwirkungsprofils wird es heute nur noch selten in der Transplantationsmedizin eingesetzt.^{19, 20, 32}

1.3.7 Antithymozytenglobulin (ATG)/ Antilymphozytenglobulin (ALG)

Durch Immunisierung verschiedener Tierarten (Kaninchen, Pferde) werden polyklonale Immunglobuline gegen Lymphozyten (ALG), bzw. Thymozyten (ATG) gewonnen. Diese Gammaglobuline enthalten Antikörper gegen eine Vielzahl von Oberflächenmolekülen, die vor allem von T-Lymphozyten, aber auch von B- Lymphozyten, sowie von natürlichen Killerzellen

und Makrophagen exprimiert werden. Dadurch kommt es zu komplement- und zellvermittelter Zytolyse, was klinisch zu einer Lymphozytopenie führt.

Zu beachten ist, dass es bei der Anwendung zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen kann, die sich z.B. mit Fieber, Pruritus und Exanthenen äußern und in sehr seltenen Fällen sogar zu einem anaphylaktischen Schock führen können. Außerdem kann es zu Thrombozytopenien oder Anämien kommen.^{23, 32}

1.3.8 OKT3

OKT3 ist ein monoklonaler Maus- Antikörper, der gegen eine Kette des CD3- Moleküls am T-Zell-Rezeptor-Komplex gerichtet ist. Durch Antikörperbindung wird sowohl die Funktion naiver T-Zellen, als auch die aktivierter zytotoxischer T-Zellen blockiert. OKT3 wird zur Behandlung steroidresistenten Abstoßungen eingesetzt. Häufig kommt es nach der ersten Anwendung durch Zytokinausschüttung zu einem „First-dose-Phänomen“, welches sich mit Fieber, Grippe-ähnlichen Symptomen, Hypotension oder selten Bronchospasmus äußern und unter Umständen lebensbedrohlich sein kann.²⁰

1.3.9 Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper: BT 563, Basiliximab und Daclizumab

Diese Antikörper richten sich gegen das CD25-Molekül, die α -Kette des Interleukin-2-Rezeptors aktivierter T-Lymphozyten, wodurch die T-Zell Proliferation inhibiert wird. BT 563 ist ein Ende der 80iger Jahre entwickelter monoklonaler xenogener Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper der Maus. Bei Basiliximab handelt es sich um einen chimären monoklonalen Antikörper, während Daclizumab einen humanisierten rekombinanten monoklonalen Antikörper darstellt. Aufgrund der Humanisierung zeigen beide Substanzen eine geringere Immunogenität und eine verlängerte Halbwertszeit im Vergleich zu BT 563. Beide Medikamente werden zur Induktionstherapie nach Transplantation eingesetzt und sind gut verträglich.^{6, 20, 32}

Zur immunsuppressiven Therapie nach Lebertransplantation wird immer eine Kombination verschiedener Immunsuppressiva verwendet, wobei es eine Vielzahl angewandter Therapiekonzepte gibt. Diese haben sich über die Jahre verändert und hängen vom jeweiligen Transplantationszentrum, aber vor allem von den Gegebenheiten beim jeweiligen Patienten ab. Idealerweise sollte jede Immunsuppression an die individuelle Situation des einzelnen Patienten angepasst sein. Hierbei spielen insbesondere die Indikation zur Lebertransplantation, Begleiterkrankungen, eventuelle frühere Rejektionsperioden etc. eine große Rolle.³⁷ Man unterscheidet zwischen einer hoch dosierten Induktionstherapie in der Frühphase nach Transplantation und einer niedriger dosierten und damit verträglicheren Langzeit-

Erhaltungstherapie. Zur Induktionstherapie wird meist ein Calcineurininhibitor (heutzutage vornehmlich Tacrolimus) in Verbindung mit Glukokortikoiden und einem Antimetaboliten (MMF vor Azathioprin bevorzugt) eingesetzt. Zusätzlich können initial Interleukin-2-Rezeptorantagonisten bzw. insbesondere in früheren Zeiten ALG/ATG gegeben werden. Man spricht dann von einer Tripel- bzw. einer Quadrupeltherapie.^{13, 19, 38} Zur Erhaltungstherapie wird entweder eine Monotherapie mit einem Calcineurininhibitor, heutzutage meist mit Tacrolimus, oder aber eine Dualtherapie entweder mit niedrig dosierten Glukokortikoiden oder Antimetaboliten bevorzugt. Darüber hinaus wurde in den letzten Jahren auch zunehmend Sirolimus zur Kombinationstherapie eingesetzt, das wegen seiner fehlenden Nephrotoxizität und der möglicherweise protektiven Wirkung auf die Entwicklung eines de novo Tumors bzw. eines Tumorrezidivs in zahlreichen Studien untersucht wurde.³⁸

Kommt es zu einer akuten Rejektion, stehen je nach Schweregrad verschiedene Behandlungsmethoden zur Verfügung. Am häufigsten wird eine Glukokortikoidstoßtherapie über drei Tage durchgeführt, in leichteren Fällen kann auch eine Erhöhung der immunsuppressiven Basismedikation ausreichend sein. Bei steroidresistenten Rejektionen werden unter anderem OKT 3, Basiliximab oder ATG eingesetzt.¹⁹

1.4 Morbidität unter Langzeit-Immunsuppression

Auf Nebenwirkungen der einzelnen immunsuppressiv wirksamen Medikamente wurde bereits im vorigen Teil hingewiesen. Im Folgenden werden die wichtigsten unter Langzeit-Immunsuppression auftretenden Nebenwirkungen noch einmal dargestellt, da diese sowohl für die Morbidität als auch für die Mortalität transplantierte Patienten von entscheidender Bedeutung sind. Auf die Entwicklung von de novo Tumoren nach Lebertransplantation wird dann im nächsten Kapitel gesondert eingegangen.

1.4.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Patienten nach Lebertransplantation haben ein im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Herzinfarkt und Schlaganfall.³⁹ Für das Auftreten von arterieller Hypertonie unter Lebertransplantierten werden in der aktuelleren Literatur Häufigkeiten zwischen 53 % und mehr als 70 % gefunden.^{13, 40} Die Entstehung ist hierbei multifaktoriell. Neben Adipositas und eingeschränkter Nierenfunktion stellt die immunsuppressive Therapie mit Glukokortikoiden, aber insbesondere mit Calcineurininhibitoren einen Hauptrisikofaktor dar. Die arterielle Hypertonie ihrerseits birgt dann wiederum ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer koronaren

Herzerkrankung oder eines Schlaganfalls. Unter Tacrolimus ist das kardiovaskuläre Risiko insgesamt geringer als unter Cyclosporin A.^{19, 41}

1.4.2 Metabolische Störungen

Etwa ein Drittel aller Lebertransplantierten leidet an Diabetes mellitus, wobei dieser bei etwa der Hälfte der Patienten bereits vor Transplantation bekannt war. Bei der anderen Hälfte handelt es sich um einen so genannten post-transplant Diabetes mellitus (PTDM) oder new onset Diabetes (NOD).⁴² Das Auftreten von Diabetes mellitus ist nicht nur ein wichtiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen, sondern auch mit einem schlechteren Transplantat- und Patientenüberleben assoziiert.⁴³ Neben den üblichen Risikofaktoren für das Auftreten eines Diabetes mellitus spielen bei Lebertransplantierten eine HCV Infektion und die Immunsuppression mit Glukokortikoiden, Calcineurininhibitoren und möglicherweise Sirolimus eine herausragende Rolle in der Pathogenese.⁴⁴

Dyslipidämien treten bei etwa der Hälfte aller Lebertransplantierten auf. Auch hierfür stellt die Immunsuppression einen wichtigen Einflussfaktor dar, auch wenn die Dyslipidämie bei einem Teil der Patienten bereits vor Transplantation bestand.³⁹ Unter der Gabe von Sirolimus entwickeln bis zu 55% der Patienten eine Hypercholesterinämie.⁴⁵ Auch Glukokortikoide und Calcineurininhibitoren führen häufig zu Dyslipidämien, wobei sie unter Tacrolimus seltener auftreten als unter Cyclosporin A.⁴⁶

Obwohl es bei vielen Patienten nach Lebertransplantation zunächst zu einer Gewichtsabnahme kommt, nehmen die meisten Patienten im weiteren Verlauf deutlich an Gewicht zu, wobei die größte Gewichtszunahme im ersten Jahr nach Transplantation auftritt.⁴⁷ Dies ist teilweise erfreulich, da Patienten mit chronischen Lebererkrankungen häufig unter Malnutrition leiden, allerdings ist die Gewichtszunahme meist deutlich höher als gewünscht und führt im Verlauf dazu, dass etwa zwei Drittel aller Lebertransplantierten übergewichtig werden.⁴⁸ Hierbei handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen, an dem die immunsuppressive Therapie maßgeblich mitbeteiligt ist, insbesondere mit Glukokortikoiden, aber auch mit Cyclosporin A und, allerdings in geringerem Maße, mit Tacrolimus.⁴⁹

1.4.3 Nierenfunktionsstörungen

Postoperative akute und chronische Nierenfunktionsstörungen gehören zu den häufigsten Komplikationen bei Lebertransplantierten.⁵⁰ Sie beeinflussen maßgeblich das Outcome der Patienten und die Länge des Aufenthaltes im Krankenhaus und auf der Intensivstation. Nierenfunktionsstörungen sind mit einem höheren Infektions- und Abstoßungsrisiko assoziiert und machen häufig eine temporäre oder sogar langfristige Nierenersatztherapie notwendig.

Patienten mit chronischen Nierenfunktionsstörungen nach Organtransplantation haben ein vierfach erhöhtes Mortalitätsrisiko.⁵¹ Es sind heute zahlreiche Faktoren bekannt, die die Entwicklung einer chronischen Nierenfunktionsstörung nach Lebertransplantation negativ beeinflussen können. Dazu zählen neben den üblichen Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus auch vorbestehende Nierenschädigungen, z.B. in Form eines hepatorenalen Syndroms, die ein häufiges Problem insbesondere bei Patienten mit Leberzirrhose darstellen.^{52, 53} In der Literatur besteht jedoch kein Zweifel darüber, dass die Immunsuppression mit Calcineurininhibitoren maßgeblich mitverantwortlich ist für das häufige Auftreten von postoperativen Nierenfunktionsstörungen und dass die Nephrotoxizität zu einer der schwerwiegendsten Nebenwirkung der Calcineurininhibitoren zählt.^{54, 55}

1.4.4 Infektionen

Bakterielle, virale und Pilzinfektionen zählen weiterhin zu den häufigsten Komplikationen insbesondere in der Frühphase nach Lebertransplantation und haben entscheidenden Einfluss auf das Überleben der Patienten.⁵⁶ Die in der Induktionstherapie noch relativ hohe Immunsuppression begünstigt jede Art der Infektion, die für den Patienten lebensbedrohlich sein kann. Dies kann auch durch die standardmäßig postoperativ durchgeführte prophylaktische Antibiotikatherapie und andere spezifische Maßnahmen zur Infektionsprophylaxe nicht verhindert werden.⁵⁷ Das größte Infektionsrisiko für den Patienten besteht in den ersten drei Monaten nach Transplantation, im Langzeitverlauf treten Infektionen dann deutlich seltener auf.⁶ Während in der Frühphase nach Lebertransplantation bakterielle Infektionen am häufigsten auftreten, nimmt im Verlauf der Anteil viraler und fungaler Erreger zu. Da es sich im ersten Monat fast ausschließlich um nosokomiale Infektionen handelt, stellen typische multiresistente Krankenhauskeime wie MRSA ein besonderes Problem dar. Danach treten insbesondere Infektionen mit opportunistischen Erregern auf und es kommt zur Reaktivierung latenter Infektionen. Mehr als sechs Monate nach Transplantation sind dann die auch in der Normalbevölkerung häufigen ambulant erworbenen Infektionen vorherrschend, die jedoch oft einen schwereren Verlauf zeigen als bei nicht Immunsupprimierten. Außerdem spielen chronische Virusinfektionen z.B. mit Viren der Herpesgruppe oder Hepatitisviren im Langzeitverlauf eine wichtige Rolle, die ihrerseits zu einer Schädigung des Transplantats oder zur Entwicklung von de novo Tumoren beitragen können.⁵⁸

1.4.5 Osteoporose

Eine weitere häufige Komplikation nach Lebertransplantation ist die Osteoporose, eine Skeletterkrankung, die mit verminderter Knochendichte und veränderter Knochenstruktur

einhergeht und konsekutiv zu einem erhöhten Frakturrisiko führt.⁵⁹ Allerdings sind chronische Lebererkrankungen generell häufig mit Osteoporose assoziiert und die Mehrzahl der Patienten weist schon vor Lebertransplantation eine vermindert Knochendichte auf.⁶⁰ Dies kann vielfältige Ursachen haben, unter anderem Vitamin D und Calcium Mangel, generelle Mangelernährung, Immobilität oder hormonelle Störungen, die alle häufig bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen zu finden sind. Nach der Lebertransplantation kommt es zum größten Verlust der Knochensubstanz innerhalb des ersten Jahres, in dieser Zeit besteht auch das höchste Frakturrisiko.⁶¹ Im Wesentlichen ist dieser Vorgang der Immunsuppression anzulasten. Für Calcineurininhibitoren ist zwar ein negativer Einfluss auf den Knochenumbau nachgewiesen, jedoch scheint es als erwiesen, dass der Einsatz von Glukokortikoiden hauptverantwortlich für das hohe Osteoporoserisiko ist. Diese Annahme wird auch dadurch bestätigt, dass die Frakturrate und der Knochensubstanzverlust geringer zu sein scheinen, seit in jüngerer Zeit Glukokortikoide zur Immunsuppression nach Lebertransplantation zurückhaltender eingesetzt werden.^{13, 61-63}

1.4.6 Neurologische Komplikationen

Für das Auftreten neurologischer Komplikationen nach Lebertransplantation finden sich in der Literatur sehr unterschiedliche Häufigkeitsangaben. In Zusammenschau der Daten lässt sich davon ausgehen, dass bei etwa einem Drittel bis zur Hälfte aller Lebertransplantierten neuropsychiatrische Komplikationen auftreten.^{13, 64, 65} Das Risiko hierfür ist in den ersten postoperativen Monaten am höchsten. Vornehmlich handelt es sich um Störungen des zentralen Nervensystems.^{17, 66} Enzephalopathien stellen die weitaus häufigste neurologische Komplikation dar, gefolgt von epileptischen Anfällen.^{64, 67} Von denen in der immunsuppressiven Therapie nach Lebertransplantation eingesetzten Medikamenten können praktisch alle bis auf Mycophenolat Mofetil und Sirolimus neurologische Nebenwirkungen hervorrufen.¹⁷ Unter Calcineurininhibitoren zählt die Neurotoxizität nach arterieller Hypertonie und der Nephrotoxizität zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen.⁶⁸ Allerdings sind an der Pathogenese neurologischer Komplikationen auch andere Faktoren mitbeteiligt, z.B. Störungen im Rahmen der Grunderkrankung, metabolische Entgleisungen, operationsbedingte Schädigungen oder aber Infektionen des zentralen Nervensystems. Eine eindeutige ätiologische Einordnung ist daher oft schwierig.⁶⁹

1.4.7 De novo Tumore

Dass es bei Patienten nach Organtransplantation mit der anschließend notwendigen lebenslangen Immunsuppression häufiger als in der altersentsprechenden Normalbevölkerung zum Auftreten von Neoplasien kommt, wurde bereits 1968 vermutet und ließ sich in den darauffolgenden

Jahren bestätigen.⁷⁰⁻⁷³ Bezüglich der Häufigkeit von de novo Tumoren finden sich in der Literatur jedoch sehr unterschiedliche Angaben, was vor allem an den unterschiedlichen Studiendesigns (unterschiedliche follow-up Zeiten, bestimmte Tumore wie Lymphome oder Hauttumore teilweise nicht eingeschlossen etc.) liegen mag.^{13, 74-79} Insgesamt ist bei Transplantierten jedoch von einem mindestens zweifach erhöhten Tumorrisiko im Vergleich zur Normalbevölkerung sowie einem aggressiveren Verhalten der Tumore auszugehen.^{74, 78, 80-83} De novo Tumore zählen im Langzeitverlauf neben hepatischen, kardiovaskulären, infektiösen und renalen Komplikationen zu den häufigsten Todesursachen nach Lebertransplantation.^{16, 84}

Bei der Pathogenese von de novo Tumoren spielen zweifellos multiple Faktoren und komplexe Interaktionen eine Rolle, jedoch kommt der immunsuppressiven Therapie hierbei eine herausragende Bedeutung zu. Sie führt zu einer beeinträchtigten Immunabwehr mit verminderter Killerzellaktivität und Interferonproduktion und macht den Organismus dadurch anfälliger für eine Vielzahl von Karzinogenen wie z.B. onkogenen Viren. Darüber hinaus wird die Eliminierung maligner Klone beeinträchtigt.^{85, 86} Weiterhin besteht die Vermutung, dass zumindest einige Immunsuppressiva einen direkten kanzerogenen Effekt aufweisen.^{82, 85, 87} Die vermutete Assoziation zwischen immunsuppressiver Therapie und der Entwicklung von de novo Tumoren wird auch dadurch bestätigt, dass bei Patienten, die aufgrund anderer Ursachen als einer Organtransplantation immunsuppressiv behandelt werden, ebenfalls ein erhöhtes Tumorrisiko besteht.⁸⁷ An dem kausalen Zusammenhang zwischen der lebenslang notwendigen immunsuppressiven Therapie und dem häufigen Auftreten von Tumorerkrankungen unter Lebertransplantierten besteht also kein Zweifel mehr. Immer noch umstritten ist jedoch die Frage, ob es die Immunsuppression allgemein ist, die die Tumorentwicklung fördert, oder ob es zusätzliche Einflussfaktoren wie Länge oder Intensität der Immunsuppression oder einzelne immunsuppressive Medikamente gibt, die die Tumorentwicklung zusätzlich fördern. Hierbei wurden Azathioprin, ALG/ATG und OKT3 am häufigsten diskutiert.^{78, 83}

Die Viren, von denen heute bekannt ist, dass sie eine Tumorentwicklung fördern, also prokanzerogen wirken, lassen sich in zwei Gruppen einteilen: Einerseits gibt es Viren, die über Genregulation oder Interaktion mit Onkogen- und Tumorsuppressorgenprodukten direkt in den Proliferationsprozess einer Zelle eingreifen und damit direkt karzinogen wirken. Hierzu zählen die Humanen Papillomaviren, die Humanen Polyomaviren (BKV, JCV, SV40), das Epstein-Barr-Virus, das Humane T-Zell-Leukämie-Virus-1 und das Humane Herpesvirus 8 (HHV 8). Andererseits gibt es Viren, die nur indirekt karzinogen wirken. Sie lösen in den Zielzellen keine direkte maligne Transformation aus, jedoch erhöht ihre Anwesenheit deutlich das Risiko für das Auftreten bestimmter Krebserkrankungen. Das HI-Virus oder die Hepatitisviren B und C

gehören in diese Gruppe und auch das Bakterium *Helicobacter pylori* wirkt indirekt kanzerogen.^{88, 89}

Die zwei Tumorgruppen, die unter Leber- wie auch anderen Organtransplantierten mit Abstand am häufigsten vorkommen, sind Hauttumore und Posttransplantationslymphome (post transplant lymphoproliferative diseases-PTLDs), wobei Hauttumore eine bis zu 70 mal höhere Inzidenz im Vergleich zur nicht-transplantierten Bevölkerung zeigen.^{75, 79, 83, 85, 90} Bei der Pathogenese von Hauttumoren handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen, wobei die Exposition gegenüber ultravioletter Strahlung wohl den wichtigsten Risikofaktor darstellt.⁹¹ Daneben sind einige Virusinfektionen bekannt, die an der Entstehung von Hauttumoren maßgeblich beteiligt sind, insbesondere das Humane Herpesvirus 8 (HHV-8) und die Humanen Papillomaviren.⁹² Hauptursache für die gesteigerte Häufigkeit von Hauttumoren unter Transplantierten ist aber sicherlich die immunsuppressive Therapie.⁹¹ Bei den Posttransplantations-Lymphomen handelt es sich um eine sehr heterogene Gruppe lymphoproliferativer Erkrankungen, deren Spektrum von Infektiöser Mononukleose bis zu hoch-malignen Lymphomen reicht. Das Epstein-Barr-Virus spielt bei der Ätiologie dieser Erkrankungsgruppe eine ganz entscheidende Rolle, aber auch für diese Tumorentität ist das höhere Risiko unter Lebertransplantierten maßgeblich der dauerhaften Immunsuppression zuzuschreiben.^{87, 93}

Neben PTLDs und Hauttumoren kommen bei Lebertransplantierten auch alle anderen in der Normalbevölkerung auftretenden Malignomerkrankungen vor. Allerdings scheint die Risikoerhöhung hierbei je nach Tumorentität nicht ganz so deutlich bzw. nicht für alle Tumorarten überhaupt vorhanden zu sein.⁸³

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es als erwiesen angesehen werden kann, dass für Lebertransplantierte ein erhöhtes Risiko besteht, de novo Tumore zu entwickeln und dass dies maßgeblich durch die lebenslange immunsuppressive Therapie bedingt ist. Das Risiko ist jedoch nicht für alle Tumorarten gleich hoch, sondern schwankt erheblich. Auch wurden neben der Immunsuppression bereits mehrere zusätzliche Risikofaktoren identifiziert. In mehreren Studien wurde bestätigt, dass eine alkoholische Leberzirrhose als Indikation zur Lebertransplantation mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von de novo Tumoren verbunden ist, wobei hierbei nur das Auftreten bestimmter Tumorentitäten deutlich erhöht zu sein scheint.⁵⁹ Weiterhin stellt höheres Patientenalter einen unabhängigen Risikofaktor für die Malignomentwicklung dar, eine Ausnahme bilden hierbei jedoch die PTLDs, für die das höchste Risiko unter transplantierten Kindern angenommen wird.^{82, 94} Darüber hinaus gibt es noch weitere Faktoren wie bestimmte Viruserkrankungen oder Primär Biliäre Zirrhose (PBC) als Indikation zur Lebertransplantation, die mit einem häufigeren Auftreten bestimmter Malignome verbunden sind.⁸²

Auch wenn bereits zahlreiche Studien zu de novo Tumoren nach Transplantation durchgeführt wurden, gibt es immer noch sehr schwankende Angaben zur Tumorinzidenz. Daneben ist der Zusammenhang zwischen immunsuppressiver Therapie und Tumorentwicklung zwar unumstritten, ob einzelne Immunsuppressiva tatsächlich mit einem höheren Tumorrisiko einhergehen, wird jedoch weiterhin kontrovers diskutiert. Darüber hinaus ist gerade mit Blick auf mögliche Präventions- bzw. Früherkennungsprogramme die Frage interessant, für welche Patienten innerhalb der Transplantierten das höchste Tumorrisiko besteht.

2 Zielsetzung und Fragestellungen dieser Arbeit

Im Rahmen dieser retrospektiven Untersuchung, welche an einem großes Patientenkollektiv über einen langen Nachbeobachtungszeitraum durchgeführt wurde, sollte die Inzidenz von de novo Tumoren im Langzeitverlauf nach orthotoper Lebertransplantation erfasst werden. Weiterhin sollten mögliche Risikofaktoren mit besonderem Schwerpunkt auf die immunsuppressive Therapie identifiziert werden. Darüber hinaus sollte untersucht werden, welchen Einfluss die Entstehung von de novo Tumoren auf das Langzeitüberleben der Patienten hat. Hieraus ergeben sich folgende konkrete Fragen:

1. Wie hoch ist die Inzidenz von de novo Tumoren nach Lebertransplantation?
2. Um welche Tumorarten handelt es sich und mit welcher Häufigkeit treten sie auf?
3. Welchen Einfluss haben Alter, Geschlecht und die Indikation zur Lebertransplantation auf das Tumorrisiko?
4. Welchen Einfluss haben die Art und Dauer der Immunsuppression auf die Entwicklung von de novo Tumoren?
5. Wie beeinflusst das Auftreten von de novo Tumoren das Langzeitüberleben der Patienten?

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Zwischen September 1988 und Mai 2007 wurden an der Chirurgischen Klinik der Charité-Campus Virchow Klinikum 1841 Patienten lebertransplantiert. Da es sich bei der Entwicklung von De novo Tumoren um eine Langzeitkomplikation nach Lebertransplantation handelt, wurden in diese retrospektive Untersuchung nur Patienten eingeschlossen, die bis zum 01.05.2006 lebertransplantiert wurden, um einen minimalen geplanten Beobachtungszeitraum von 12 Monaten zu gewährleisten. Dieses Kriterium erfüllten 1711 Patienten. Von diesen erhielten 1524 Patienten einmalig eine Lebertransplantation, 167 Patienten wurden zusätzlich einmal retransplantiert, 19 Patienten erhielten insgesamt drei Lebertransplantationen, wurden also zweimal retransplantiert, und ein Patient erhielt insgesamt vier Lebertransplantationen. 59,1% der Patienten waren männlich, 40,9% der Patienten weiblich. Das Patientenalter zum Zeitpunkt der ersten Transplantation lag zwischen 0 und 72 Jahren, der jüngste Patient war drei Monate alt. Das Durchschnittsalter lag bei $45,7 \pm 14,6$ Jahren, das mediane Alter bei 49 Jahren.

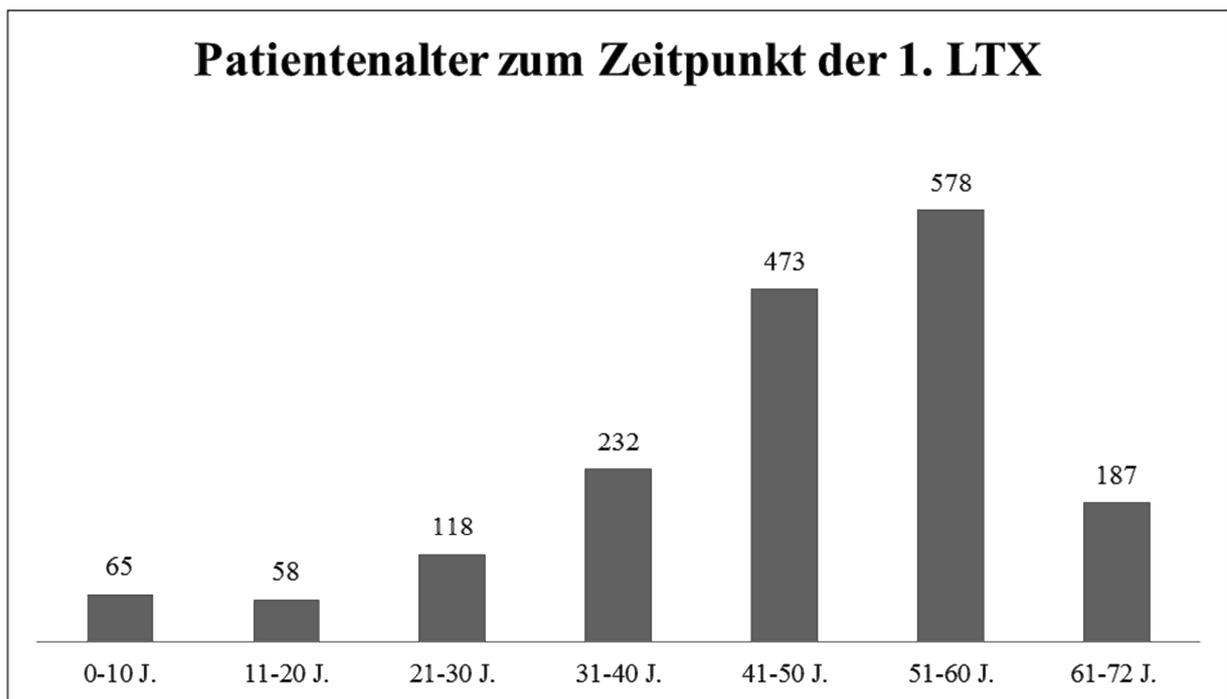


Abbildung 1: Altersverteilung zum Zeitpunkt der 1. Lebertransplantation

Die häufigste Indikation zur primären Lebertransplantation stellten bei 24,2% der Patienten postnekrotische/posthepatitische Leberzirrhosen als Folge viraler Hepatitiden dar, wobei Hepatitis C Zirrhosen häufiger als Hepatitis B Zirrhosen auftraten. Eine alkoholtoxische

Leberzirrhose bildete mit 19,2% die zweithäufigste Ursache. Lebertumore waren in 18,1% der Fälle Indikation zur Lebertransplantation, wobei in dieser Gruppe das hepatocelluläre Karzinom auf dem Boden einer Leberzirrhose mit Abstand am häufigsten vertreten war. Weitere Indikationen waren cholestatische Erkrankungen (12,8%), ein akutes Leberversagen (6,8%), kryptogene Leberzirrhosen (5,8%), Stoffwechselerkrankungen (3,8%), Autoimmunhepatitiden (3,2%), vaskuläre Erkrankungen (1,9%) und, insbesondere bei jungen Transplantatempfängern, angeborene Gallenwegserkrankungen (2,4%). In Tabelle 6 im Ergebnisteil sind die Indikationen zur Lebertransplantation des gesamten Patientenguts im Vergleich zum Patientenanteil mit de novo Tumoren nochmals detailliert aufgeführt.

Unter den Indikationen zur 1. Retransplantation fanden sich akute Transplantatversagen/ initiale Nichtfunktionen (INF) des transplantierten Organs am häufigsten. Weitere Ursachen für eine Retransplantation waren neben einigen seltenen Verschlüssen der Arteria hepatica, Rezidive der Grunderkrankung, Abstoßungsreaktionen und Ischemic Type Biliary Lesions (ITBL). Bei der ITBL handelt es sich um Veränderungen des Gallengangssystems nach Lebertransplantation, deren Ursache zur Zeit noch nicht vollständig geklärt ist. Es werden Konservierungs- bzw. Reperfusionsschäden diskutiert, auch Veränderungen in der Zusammensetzung der Gallenflüssigkeit spielen in der Pathogenese möglicherweise eine Rolle. Es kommt zu einer progredienten Destruktion des Gallengangssystems mit Nekrosen und Lumeneinengung. Falls möglich werden die Stenosen interventionell endoskopisch behandelt. In einem Teil der Fälle ist bei Fortschreiten der Erkrankung eine Retransplantation unumgänglich.⁹⁵

Tabelle 1: Indikation zur 1. Retransplantation

Indikation zur 1. Retransplantation	N	%
Initiale Nichtfunktion (INF)	52	27,8%
Verschluss der Arteria hepatica	36	19,3%
Rezidiv der Grunderkrankung	35	18,7%
Rejektion	26	13,9%
Ischemic Type Biliary Lesion (ITBL)	16	8,6%
andere	22	11,8%
gesamt	187	100,0%

Eine zweite Retransplantation wurde bei 20 Patienten notwendig. Hierbei wurden jeweils vier Patienten aufgrund Rejektionen, aufgrund von Verschlüssen der Arteria hepatica und aufgrund initialer Nichtfunktionen transplantiert. Bei drei Patienten wurde die Indikation zur Retransplantation wegen eines Rezidives der Grunderkrankung gestellt, bei zwei Patienten war eine ITBL Anlass für die Retransplantation. Bei weiteren drei Patienten führten andere Ursachen

zur zweiten Retransplantation. Eine Patientin wurde insgesamt viermal lebertransplantiert, wobei eine initiale Nichtfunktion des dritten Spenderorgans ursächlich für die vierte Lebertransplantation war.

Die Operationstechnik sowie das perioperative Management orientierten sich an den gängigen Standards. Überlicherweise wird die Leber in orthotoper Position nach Hepatektomie des erkrankten Organes transplantiert. Ganz überwiegend handelte es sich bei den Spenderlebern um postmortale Organe. Die Leberlebenspende (split liver) stellt im Untersuchungszeitraum eher die Ausnahme dar.

Die initiale immunsuppressive Therapie wurde entsprechend des Klinikprotokolls zum Zeitpunkt der Transplantation bzw. im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt, wobei im Beobachtungszeitraum eine Vielzahl von Immunsuppressionsschemata angewendet wurden. Prinzipiell wurde, insbesondere in der Anfangszeit, vorherrschend eine Quadrupeltherapie eingesetzt. Diese kombiniert eine Basisimmunsuppression, welche aus Cyclosporin A oder Tacrolimus (FK506) in Verbindung mit Prednisolon und einem Antimetaboliten (Azathioprin oder MMF) besteht, mit einer Induktionstherapie für die ersten Tage nach Lebertransplantation. Im Rahmen der Induktionstherapie wurde zusätzlich zu den oben genannten Medikamenten Anti-Thymozytenglobulin bzw. Anti-Lymphozytenglobulin oder der Interleukin 2-Rezeptor-Antagonist BT563 gegeben. Jedoch wurde auch eine Triple- oder duale Immunsuppression angewendet, welche in den meisten Fällen aus Cyclosporin A oder Tacrolimus, in verschiedenen Kombinationen mit Prednisolon und/ oder weiteren immunsuppressiven Substanzen bestand. In wenigen einzelnen Fällen wurde initial nur ein einzelnes immunsuppressives Medikament verwendet. Von den 1711 untersuchten Lebertransplantierten erhielten 584 eine auf Cyclosporin A basierende immunsuppressive Kombinationstherapie. Cyclosporin A wurde bis zur Einführung der enteral resorbierbaren mikroverkapselten Form im Jahre 1993 zunächst zweimal täglich intravenös und erst ab dem 3. postoperativen Tag oral verabreicht, wobei die initiale Dosis bei 2 x 2,5-3,5 mg/kgKG lag. Die weitere Dosisanpassung orientierte sich dann am Medikamenten-Vollblutspiegel. Die folgende Tabelle zeigt die am Virchow Klinikum während des Untersuchungszeitraums angewendeten immunsuppressiven Kombinationstherapien, welche auf Cyclosporin A basierten.

Tabelle 2: Initiale Immunsuppression bei 1. LTX, auf Cyclosporin A basierend (n = 584)

Substanz	Cyclosporin A basierte Immunsuppressions-Kombinationen												
Cyclosporin A	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Prednisolon	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•			
Azathioprin	•	•	•									•	
MMF				•						•	•		
ATG/ALG	•								•	•			•
BT 563		•											
Basiliximab					•						•		
Sirolimus							•						
Anzahl [n]	256	102	75	60	35	25	17	6	4	2	1	1	

Auch wenn Tacrolimus erst ab 1994 als Basis-Immunsuppressivum zugelassen war, wurde es bereits seit September 1990 im Rahmen einer europäischen Multicenterstudie am Virchow Klinikum klinisch eingesetzt. Die Gabe von FK 506 erfolgte in den ersten Jahren der Anwendung am Virchow-Klinikum analog zu Cyclosporin A bis zum 3. postoperativen Tag intravenös, wurde im Verlauf jedoch auf eine ausschließlich orale Gabe umgestellt. Die initiale Dosis lag hierbei bei 2 x 0,05 mg/kgKG und wurde im weiteren Verlauf ebenfalls an den Vollblutspiegel angepasst. 1065 der ausgewerteten 1711 Patienten erhielten nach der ersten Lebertransplantation eine auf Tacrolimus aufbauende Immunsuppression. Die wichtigsten Kombinationen können aus unten stehenden Tabellen entnommen werden. 18 Patienten erhielten andere Kombinationen aus Tacrolimus und unten aufgeführten weiteren Immunsuppressiva, die aus Gründen der Übersichtlichkeit jedoch nicht in die folgende Tabelle aufgenommen wurden.

Tabelle 3: Initiale Immunsuppression bei 1. LTX, auf Tacrolimus basierend (n = 1065)

Substanz	Tacrolimus basierte Immunsuppressions-Kombinationen													
Tacrolimus	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Prednisolon	•	•	•	•	•	•	•	•	•				•	•
Azathioprin				•		•								
MMF			•					•		•			•	
ATG/ALG				•	•								•	
Basiliximab		•						•						•
Daclizumab												•		
Alemtuzumab									•					
Sirolimus							•							•
Anzahl [n]	445	268	124	59	25	24	23	21	13	11	11	10	7	6

31 der untersuchten Patienten erhielten eine initiale Immunsuppression, welche weder Cyclosporin A noch Tacrolimus enthielt und bei ebenfalls 31 Patienten lagen zur initialen Immunsuppression nach erster Lebertransplantation keine oder nur unvollständige Daten vor.

Tabelle 4: Initiale Immunsuppression bei 1. LTX ohne Cyclosporin A und Tacrolimus

(n = 31)

Substanz	andere Immunsuppressionsregime				
Prednisolon	•	•	•	•	
MMF	•			•	
Daclizumab	•				
Sirolimus			•		•
Anzahl [n]	16	9	3	2	1

Die Immunsuppression im Langzeitverlauf richtete sich nach den individuellen Gegebenheiten des Patienten (Grunderkrankung, Nebenwirkungen, Rejektionsepisoden etc.) und wurde entsprechend von den betreuenden Ärzten in der Transplantationsambulanz angepasst, wobei hierbei immer der Grundsatz „so viel wie nötig und so wenig wie möglich“ verfolgt wurde.

Ergab sich der klinische oder laborchemische Verdacht auf eine akute Rejektion, erfolgte in der Regel eine Leberblindpunktion zur histologischen Diagnosesicherung, wobei histologisch eine Einteilung in drei mögliche Schweregrade erfolgte. Die Therapie einer akuten Abstoßungsreaktion bestand standardmäßig zunächst aus einer Urbasonstoßtherapie, wobei jeweils 500mg Methylprednisolon (Urbason®) i.v. über mindestens drei Tage verabreicht wurden. Bei fehlendem Therapieansprechen (Steroidresistenz), erfolgte entweder eine Erhöhung bzw. Erweiterung der Basisimmunsuppression, eine Umstellung von Cyclosporin A auf Tacrolimus (Rescue-Therapie), oder eine fünftägige Therapie mit dem monoklonalen Antikörper OKT3 in einer Dosis von 5mg pro Tag.

3.2 Untersuchungszeitraum

Alle in dieser Arbeit untersuchten Patienten wurden ab dem Zeitpunkt der 1. Lebertransplantation bis zum 01.05.2007 nachbeobachtet. Die minimale geplante Nachbeobachtungszeit betrug, wie oben erwähnt, 12 Monate, wobei sich die Nachbeobachtungszeit entsprechend verkürzte, wenn ein Patient bereits in den ersten 12 Monaten nach Lebertransplantation verstorben war. Die maximale Nachbeobachtungszeit lag bei 223 Monaten, somit bei ungefähr 18,5 Jahren. Der mediane Nachbeobachtungszeitraum lag bei 86 Monaten, der mittlere bei 90 Monaten.

3.3 Datenerhebung und statistische Auswertung

Die verwendeten Daten wurden zum größten Teil aus einer speziell für die Transplantationsmedizin entwickelten Datenbank, PROTON, entnommen. Diese Datenbank enthält umfassende Informationen zu allen Transplantierten. Zunächst werden vor Lebertransplantation die Stammdaten der Patienten, wie Geschlecht, Geburtsdatum, Identifikationsnummer, Haupt- und Nebendiagnosen, Labordaten etc. erfasst. Im weiteren Verlauf werden diese Informationen durch Details zur Lebertransplantation, wie Operationstechnik, kalte Ischämiezeit, Transplantatqualität ergänzt. Anschließend wird der postoperative Verlauf unter anderem mit Daten zu Abstrichergebnissen aus Drainagen, postoperativen Komplikationen, Abstoßungsreaktionen und deren Behandlung oder Infektionen dokumentiert. Auch die Ergebnisse der regelmäßig stattfindenden Leberbiopsien werden in diese Datenbank aufgenommen. Weiterhin wird die Datenbank durch die Ergebnisse der Nachbeobachtungsuntersuchung durch den Hausarzt bzw. die Transplantationsambulanz ergänzt. Alle Lebertransplantierten stellen sich in kurzen zeitlichen Abständen zur körperlichen Untersuchung und zu Laboruntersuchungen bei ihrem Hausarzt vor, welcher in engem Kontakt zum Transplantationszentrum steht und die entsprechenden Untersuchungsergebnisse an dieses weiterleitet. Zudem sind zusätzlich regelmäßige Vorstellungen in der Lebertransplantationsambulanz der Charité-Campus Virchow Klinikum vorgesehen, welche zunächst vierteljährlich, dann halbjährlich und schließlich im jährlichen Abstand absolviert werden. Weiterhin sind stationäre Nachuntersuchungen alle zwei bis drei Jahre vorgesehen, während derer neben der Erhebung des körperlichen Status, Laboruntersuchungen, Röntgen-Thorax, Abdomensonographie und Dopplersonographie der Lebergefäße dann auch Leberbiopsien erfolgen. In speziellen Fällen bzw. bei spezifischen Fragestellungen wird die Diagnostik entsprechend erweitert (endoskopische Cholangiographie, hepatobiliäre Sequenzszintigraphie, Angiographie etc.). Viele der hierbei erhobenen Daten werden ebenfalls ins PROTON überführt und parallel dazu in der entsprechenden Patientenakte der Lebertransplantations-Ambulanz archiviert. Bei Patienten, welche im Verlauf nach Lebertransplantation einen De novo Tumor entwickelt haben, wurde zur Datenerhebung bzgl. der Tumorart, dem Zeitpunkt der Diagnosestellung, der entsprechenden Therapie und des Therapieerfolges sowie der bei Tumordiagnose bestehenden Immunsuppression direkt auf die Informationen aus der Patientenakte der Lebertransplantations-Ambulanz zurückgegriffen. Die so erhobenen Daten wurden zunächst in eine Excel-Tabelle übertragen und zur weiteren statistischen Verarbeitung zusammen mit den aus dem Datenbank-System PROTON gewonnenen „Basisdaten“ in eine Tabelle innerhalb des Statistikprogramms Superior Performing

Software System/ SPSS (PASW Statistics 18) überführt. Alle weiteren statistischen Analysen erfolgten mithilfe dieses Programms. Für die deskriptive Statistik erfolgten absolute und relative Häufigkeitsbestimmungen. Nach dem deskriptiven Teil, für den die Daten von 1711 Patienten ausgewertet wurden, erfolgten die weiteren Analysen, insbesondere die Überlebens – und Tumorzinzidenzkurven an 1468 Patienten. Da es sich bei de novo Tumoren um eine Komplikation im Langzeitverlauf nach Transplantation handelt, wurden nur Patienten betrachtet, welche mindestens 12 Monate nach primärer Lebertransplantation überlebt haben (1520 Patienten). Zudem wurden von diesen 1520 Patienten 21 Patienten ausgeschlossen, zu denen keine ausreichenden Informationen zur primären Immunsuppression vorlagen und 27 Patienten, deren primäre Immunsuppression weder Cyclosporin A noch Tacrolimus enthielt. Weitere vier Patienten wurden ausgeschlossen, bei denen im Verlauf ein de novo Tumor in der Leber festgestellt wurde. Da diese Tumore im Spenderorgan aufgetreten sind und damit eine Beeinflussung durch mögliche bereits vor der Transplantation bestehende unerkannte Vorschädigungen bzw. Vorerkrankungen beim Organspender nicht ausgeschlossen werden kann, wurden diese zwar in die in Tabelle 9 aufgeführte Tumorliste mitaufgenommen, in die eigentlichen statistischen Berechnungen jedoch nicht miteingeschlossen.

Die Überlebenszeitanalysen und Inzidenzkurven wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Methode erstellt. Die Signifikanzprüfung der Kaplan-Meier-Methode erfolgte mittels Log-Rank-Test, wobei ein p -Wert $\leq 0,05$ als signifikant gewertet wurde. Um Einflussfaktoren auf das Patientenüberleben sowie auf die Entwicklung von de novo Tumoren miteinander vergleichen zu können, wurden multivariaten Analysen über das Cox-Regressionsmodell durchgeführt, wobei nur Einflussfaktoren eingeschlossen wurden, welche in der univariaten Analyse im Log-Rank-Test eine Signifikanz von $p > 0,05$ erreichten.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv mit de novo Tumoren

4.1.1 Inzidenz von de novo Tumoren

Von den 1711 untersuchten Patienten entwickelten 141 Patienten und damit 8,1% im Beobachtungszeitraum eine Tumorerkrankung, wobei es sich bei vier Patienten um einen Tumor in der Leber handelte: Zwei Patienten erkrankten 105 und 19 Monate nach Lebertransplantation an einem de novo hepatocellulären Karzinom, bei einem Patienten fand sich 29 Monate nach Transplantation ein nicht näher spezifizierter de novo Tumor der Leber und ein Patient entwickelte 31 Monate nach Transplantation ein Plasmozytom in der Leber. Diese vier Patienten wurden zwar, wie oben erwähnt, in Tabelle 9 mitaufgenommen, sind jedoch nicht in den weiteren statistischen Berechnungen miteingeschlossen.

Von den 137 Lebertransplantierten mit de novo Tumor waren 86 Patienten (62,8%) männlichen und 51 (37,2%) weiblichen Geschlechts.

4.1.2 Altersverteilung

Der jüngste Patient in der Tumorgruppe war zum Zeitpunkt der Lebertransplantation 20 Jahre alt, der älteste 68 Jahre. Das Durchschnittsalter lag bei $49,4 \pm 10,5$ Jahren und war damit fast vier Jahre höher als in dem untersuchten Patientengut insgesamt. Auch das mediane Alter lag mit 52 Jahren um etwa drei Jahre über dem medianen Alter im gesamten untersuchten Patientenkollektiv. Die prozentuale Altersverteilung zum Zeitpunkt der ersten Lebertransplantation in der Gruppe mit de novo Tumor und dem gesamten Patientengut kann aus folgender Abbildung entnommen werden.

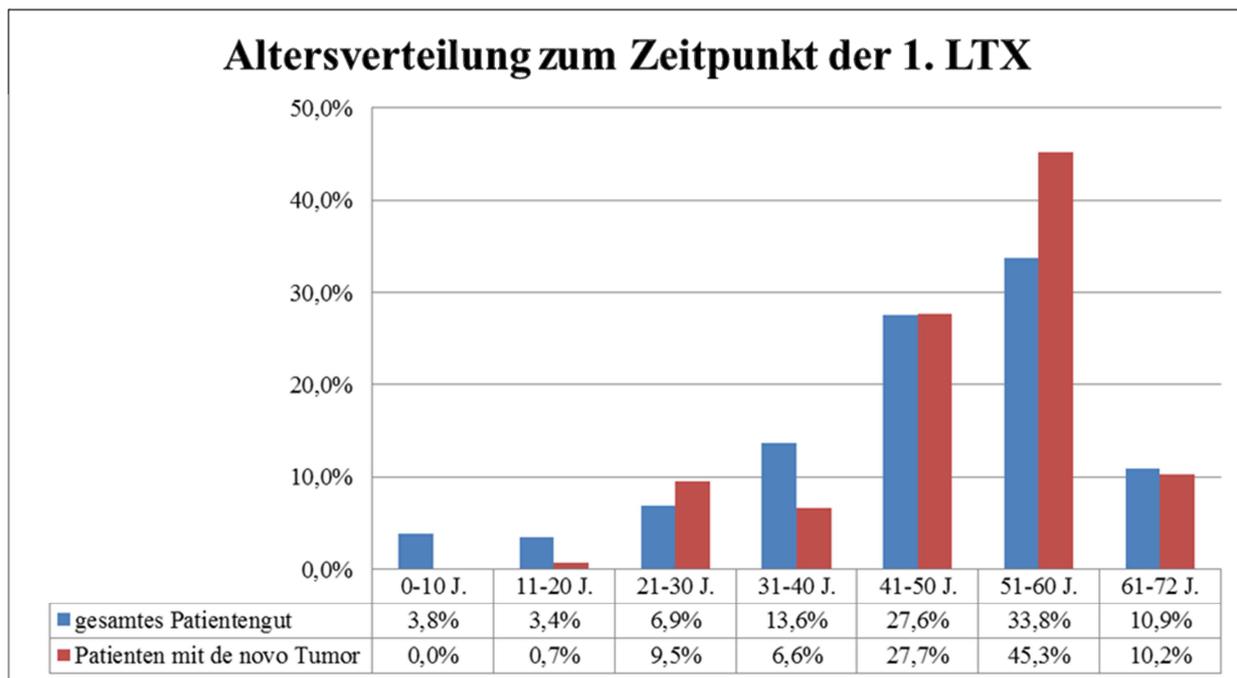


Abbildung 2: Altersverteilung zum Zeitpunkt der 1. LTX im gesamten Patientengut und in der Patientengruppe mit de novo Tumor

Das Patientenalter zum Zeitpunkt der (ersten) Tumordiagnose lag zwischen 20,5 und 73,3 Jahren mit einem durchschnittlichen Alter von $55,2 \pm 11$ Jahre. Über 70% der Patienten waren zum Diagnosezeitpunkt älter als 50 Jahre, in der Altersgruppe bis 40 Jahre fanden sich nur 16 Patienten, entsprechend 11,7%.

Tabelle 5: Patientenalter zum Zeitpunkt der ersten Tumordiagnose

Patientenalter zum Zeitpunkt der ersten Tumordiagnose	Anzahl [n]	Prozent
0-19 Jahre	0	0,0%
20-30 Jahre	6	4,4%
31-40 Jahre	10	7,3%
41-50 Jahre	23	16,8%
51-60 Jahre	48	35,0%
61-70 Jahre	47	34,3%
> 70 Jahre	3	2,2%

4.1.3 Indikationen zur Lebertransplantation

126 der Patienten erhielten einmalig eine Lebertransplantation, 10 Patienten wurden im Verlauf einmal retransplantiert, wobei Indikationen zu Retransplantation in jeweils drei Fällen

Verschlüsse der Arteria hepatica oder chronische Rejektionen waren, jeweils zwei Patienten wurden aufgrund von Rezidiven der Grunderkrankung oder initialen Nichtfunktionen des Spenderorgans und ein Patient aufgrund einer ITBL retransplantiert. Ein Patient in der Gruppe mit de novo Tumor wurde aufgrund einer initialen Nichtfunktion ein zweites Mal retransplantiert, erhielt somit insgesamt drei Lebertransplantationen. Die folgende Tabelle stellt eine Übersicht über die Primär Diagnosen bzw. die zur ersten Lebertransplantation führende Diagnosen dar, wobei das gesamte Patientengut mit dem Patientenanteil mit Tumorerkrankung im Verlauf verglichen wird.

Tabelle 6: Indikation zur primären Lebertransplantation im gesamten Patientengut (G) sowie bei Patienten mit de novo Tumor (Tp)

Indikationen zur primären Lebertransplantation	N (G)	N (Tp)	% (G)	% (Tp)
Virale Leberzirrhose	414	31	24,2%	22,6%
Hepatitis C Zirrhose	205	10	12,0%	7,3%
Hepatitis B Zirrhose	147	17	8,6%	12,4%
andere/kombinierte Zirrhose	62	4	3,6%	2,9%
Alkoholtoxische Zirrhose	328	39	19,2%	28,5%
Lebertumore	309	26	18,1%	19,0%
Hepatocelluläres Karzinom/ HCC	231	24	13,5%	17,5%
Cholangiocelluläres Karzinom/ CCC	36	1	2,1%	0,7%
Zystische Lebererkrankungen	29	1	1,7%	0,7%
andere (Carzinoidmetastasen, Hepatoblastome, maligne Hämangioendotheliome)	13	0	0,8%	0,0%
Cholestatische Erkrankungen	219	16	12,8%	11,7%
Primär biliäre Zirrhose	116	10	6,8%	7,3%
Primär sklerosierende Cholangitis	88	4	5,1%	2,9%
Sekundär biliäre Zirrhose/ Sekundär sklerosierende Cholangitis	15	2	0,9%	1,5%
Akutes Leberversagen	117	7	6,8%	5,1%
Akutes Leberversagen kryptogener Genese	49	3	2,9%	2,2%
fulminanter Verlauf einer Hepatitis A, B oder C	32	3	1,9%	2,2%
Intoxikationen (Medikamente, Alkohol, Knollenblätterpilz etc.)	14	1	0,8%	0,7%
Budd-Chiari-Syndrom	12	0	0,7%	0,0%
andere (M. Wilson, Autoimmunhepatits...)	10	0	0,6%	0,0%
Kryptogene Zirrhose	100	4	5,8%	2,9%
Stoffwechselerkrankungen	65	5	3,8%	3,6%
M. Wilson	20	1	1,2%	0,7%
α 1-Antitrypsinmangel	13	1	0,8%	0,7%
Mukoviszidose	7	0	0,4%	0,0%
Hämochromatose	7	1	0,4%	0,7%
andere	18	2	1,1%	1,5%
Autoimmunhepatitis	55	5	3,2%	3,6%
Angeborene Gallenwegserkrankungen	41	0	2,4%	0,0%
Gallengangsatresie	26	0	1,5%	0,0%
andere (Alagille-Syndrom, Caroli-Syndrom, M. Byler)	15	0	0,9%	0,0%
Vaskuläre Erkrankungen	32	4	1,9%	2,9%
Budd-Chiari-Syndrom	24	4	1,4%	2,9%
andere (M. Osler, Pfortaderthrombose)	8	0	0,5%	0,0%
andere	31	0	1,8%	0,0%
Gesamt	1711	137	100,0%	100,0%

Im Vergleich zum gesamten Patientengut fällt auf, dass die alkoholtoxische Leberzirrhose als Primärdiagnose in der Gruppe mit de novo Tumor anteilig deutlich häufiger vorkam (28,5% vs. 19,2%) und damit die häufigste Indikation zur Lebertransplantation darstellte. Virale Leberzirrhosen waren vergleichsweise etwas seltener Indikation zur Lebertransplantation (22,6% vs. 24,2%). Der Anteil der Lebertumore als Primärdiagnose lag in der Patientengruppe mit de novo Tumor etwas höher als in dem gesamten Patientengut (19% vs 18,1%). Cholestatische Erkrankungen, akutes Leberversagen, kryptogene Leberzirrhosen und Stoffwechselerkrankungen

waren prozentual in der de novo Tumor-Gruppe etwas seltener vertreten. Angeborene Gallenwegserkrankungen kamen im Patientenkollektiv mit de novo Tumor nicht als Primärdiagnose vor. Autoimmunhepatitiden und vaskuläre Erkrankungen fanden sich in der de novo Tumor-Gruppe anteilig etwas häufiger.

4.1.4 Primäre Immunsuppression

Die primäre Immunsuppression nach Lebertransplantation war im Patientenkollektiv mit de novo Tumor im Verlauf, wie auch im gesamten untersuchten Patientengut, sehr unterschiedlich. Es wurden 17 verschiedene Kombinationen zur primären Immunsuppression gefunden, welche in Tabelle 7 detailliert aufgeführt sind. 85 Patienten und damit 62% erhielten primär eine Cyclosporin A basierte Immunsuppression, 51 Patienten, entsprechend 37%, wurden mit einer auf Tacrolimus basierenden primären Immunsuppression behandelt. Im Vergleich hierzu lag der Anteil der primär mit Tacrolimus immunsuppressiv behandelten im gesamten Patientengut (1711 Patienten) bei 62,2%, der Anteil der primär mit Cyclosporin A therapierten bei 34,1%. Ein Patient mit Entwicklung eines de novo Tumors im Verlauf hatte initial eine immunsuppressive Kombinationstherapie aus Prednisolon, MMF und Daclizumab erhalten.

Tabelle 7: Kombinationen zur primären Immunsuppression bei Patienten mit de novo Tumor

Substanz	Immunsuppressions-Kombinationen in der Gruppe der Patienten mit de novo Tumor																
Cyclosporin A	•		•	•	•							•	•	•	•		
Tacrolimus		•				•	•	•	•	•	•					•	
Prednisolon	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Azathioprin	•		•	•				•	•								
MMF					•		•			•		•				•	•
ATG/ALG	•							•		•	•	•					
BT 563			•														
Basiliximab						•							•			•	
Daclizumab																	•
Sirolimus															•		
Anzahl [n]	53	30	10	8	8	5	5	3	3	2	2	2	2	1	1	1	1
%	38,7	21,9	7,3	5,8	5,8	3,6	3,6	2,2	2,2	1,5	1,5	1,5	1,5	0,7	0,7	0,7	0,7

4.2 Akute Rejektionen im Patientengut

Im untersuchten Patientengut kam es bei 605 der 1711 Patienten ein- oder mehrmals zu einer akuten Abstoßungsreaktion, wobei der überwiegende Anteil maximal zwei akute Rejektionsepisoden erlitt. Insgesamt wurden 832 akute Abstoßungsreaktionen registriert. Zur Diagnosestellung einer akuten Rejektion wurden neben allgemeinen klinischen Symptomen

(Fieber, Abgeschlagenheit, Hepatomegalie etc.) auch Laborveränderungen (Anstieg der Transaminasen und Cholestaseparameter) und der histologische Befund einer perkutanen Leberbiopsie herangezogen. Histologisch können akute Rejektionen in drei Schweregrade eingeteilt werden. Unter den 832 akuten Rejektionen fanden sich 415 Rejektionen 1. Grades, 365 akute Abstoßungen 2. Grades und 52 akute Rejektionen 3. Grades. Die genaue Anzahl der Abstoßungsreaktionen pro Patient findet sich in folgender Tabelle.

Tabelle 8: Anzahl akuter Rejektionen pro Patient

Anzahl der akuten Rejektionen	0	1	2	3	4	5	6	7	gesamt
Anzahl der Transplantierten	1106	445	114	34	7	2	2	1	1711

Therapeutisch wurde bei einer akuten Rejektion, wie bereits im Methodikteil erwähnt, standardmäßig eine Urbasonstoßtherapie durchgeführt. In den Fällen, wo diese Therapie nicht den gewünschten Effekt erzielte, erfolgte entweder eine Umstellung bzw. Erweiterung der Basisimmunsuppression oder es wurde der monoklonale Antikörper OKT3 in einer Dosis von 5 mg pro Tag über fünf Tage verabreicht. Im vorliegenden Patientengut erhielten insgesamt 100 Patienten (5,8%) eine OKT3-Behandlung im Verlauf nach Lebertransplantation, davon 92 Patienten einmalig, 7 Patienten insgesamt zweimal und ein Patient dreimal.

In dem Patientenkollektiv mit de novo Tumoren ereignete sich bei insgesamt 47 Patienten (34,3%) mindestens einmal im Verlauf nach Lebertransplantation eine akute Rejektion. Bei 11 dieser 47 Patienten wurden zwei akute Abstoßungen registriert, zwei Patienten erlitten dreimalig akute Rejektionen über die Zeit. Eine Abstoßungsbehandlung mit OKT 3 erfolgte bei 12 der 47 Patienten, davon bei 11 Patienten nur einmalig, bei einem Patienten insgesamt zweimal.

4.3 Art und Häufigkeit der de novo Tumore

Von den 1711 untersuchten Patienten wurde bei 137 Patienten eine Neoplasie im Verlauf diagnostiziert, was einem Anteil von 8,0% entspricht.

Bei 120 Patienten fand sich lediglich ein einziger Tumor im Beobachtungszeitraum, bei 15 Transplantierten wurden im Verlauf zwei Tumore diagnostiziert, zwei Patienten entwickelten insgesamt drei Tumore. Die Gesamtzahl der erfassten Tumore liegt dementsprechend bei 156. Nicht bei allen erhobenen de novo Tumoren handelt es sich um maligne Tumorerkrankungen, so wurden auch Vorstufen wie cervikale intraepitheliale Neoplasien Grad II (CIN II), cervikale intraepitheliale Neoplasien Grad III (Carzinoma in situ), Condylomata acuminata, M. Bowen,

tubulo-villöse Adenome und ein invertiertes Papillom in die Liste mitaufgenommen. Ausschließlich maligne Tumorerkrankungen traten bei 125 (7,3%) der untersuchten Patienten auf. Bei einem Viertel der gefundenen Tumore handelte es sich um Hauttumore, wobei Basaliome und Spinaliome mit Abstand am häufigsten vorkamen. PTLDs bildeten die zweithäufigste Tumorentität, in dieser Gruppe war das Non-Hodgkin-Lymphom bei weitem am stärksten vertreten. Tumore der Lunge waren mit 11,9% am dritthäufigsten, knapp gefolgt von urologischen, gynäkologischen und Tumoren im HNO-Bereich. Bei knapp 10% der de novo Tumore handelte es sich um Tumore des Gastrointestinaltrakts, wobei sich Ösophaguskarzinome mit Abstand am häufigsten fanden. Bei sechs Patienten fand sich in den Vorunterlagen keine weitere Information zur Art des de novo Tumors. Tabelle 9 gibt eine Übersicht über die Art und Häufigkeit der gefundenen Tumore.

Tabelle 9: Übersicht über Art und Häufigkeit der aufgetretenen de novo Tumore

Tumorart	Anzahl [n]	%
Hauttumore	40	25,6%
Basaliom	19	12,2%
Spinaliom	14	9,0%
Melanom	3	1,9%
M. Bowen	2	1,8%
Karposi Sarkom	1	0,9%
Merkelzellkarzinom	1	0,9%
Lymphome und Leukämien (PTLD)	23	14,7%
Non-Hodgkin-Lymphom	14	9,0%
M. Hodgkin	2	1,3%
AML	1	0,6%
CML	1	0,6%
CLL	1	0,6%
PTLD, nicht näher bezeichnet	4	2,6%
Tumore der Lunge	19	12,2%
Bronchialkarzinom	18	11,5%
Pleuratumor	1	0,6%
Gynäkologische Tumore	17	10,9%
Mammakarzinom	6	3,8%
CIN II	4	2,6%
Carzinoma in situ (CIS) Cervix	4	2,6%
Cervixkarzinom	1	0,6%
Condylomata accuminata	1	0,6%
Vaginalkarzinom	1	0,6%
Urologische Tumore	17	10,9%
Prostatakarzinom	5	3,2%
Nierenzellkarzinom	5	3,2%
Blasenkarzinom/Urothelkarzinom	4	2,6%
Myxoides Leiomyosarkom der Harnblase	1	0,6%
Hodentumor (Keimzelltumor)	1	0,6%
Onkozytom der Niere	1	0,6%
HNO-Tumore	16	10,3%
Oropharynxkarzinome	14	9,0%
Larynxkarzinom	1	0,6%
Invertiertes Papillom der Nasenscheidewand	1	0,6%
Tumore des Gastrointestinaltraktes	15	9,6%
Ösophaguskarzinom	8	5,1%
Colonkarzinom	3	1,9%
tubulo-villöse Adenome im Colon	2	1,3%
Magenkarzinom	1	0,6%
Pankreaskarzinom	1	0,6%
Schilddrüsenkarzinom	2	1,3%
Neuroendokriner Tumor mediastinal	1	0,6%
unbekannter de novo Tumor	6	3,8%
Gesamt	156	100,0%
Lebertumore	4	
HCC	2	
De novo Tumor Leber, n.n.b.	1	
Plasmozytom der Leber	1	

Bei den 17 Patienten, welche im Beobachtungszeitraum mehr als einen de novo Tumor entwickelten, traten überwiegend Hauttumore auf. Diese waren Spinaliome oder Basaliome. Ein Patient mit insgesamt drei Tumoren erkrankte ausschließlich an Hauttumoren, bei dem zweiten Patienten mit insgesamt drei Tumoren fanden sich ein Nierenzellkarzinom, ein Basaliom und ein Blasenkarzinom. Eine detaillierte Übersicht über die Art der gefundenen Tumore bei Patienten mit mehr als einem Tumor im Beobachtungszeitraum gibt Tabelle 10.

Tabelle 10: Art der Tumore bei mehr als einem de novo Tumor im Beobachtungszeitraum

Anzahl der Patienten	1. De novo Tumor	2. De novo Tumor	3. De novo Tumor
2	Spinaliom	Spinaliom	
2	Basaliom	Spinaliom	
1	Spinaliom	Bronchialkarzinom	
1	Spinaliom	Zungen-/Mundbodenkarzinom	
1	Basaliom	Bronchialkarzinom	
1	Basaliom	Pleuratumor	
1	Basaliom	tubulo-villöses Adenom im Colon	
1	Basaliom	Prostatakarzinom	
1	Non-Hodgkin-Lymphom	Nierenkarzinom	
1	Zungen-/Mundbodenkarzinom	Myxoides Leiomyosarkom	
1	Zungen-/Mundbodenkarzinom	Vaginalkarzinom	
1	invertiertes Papillom der Nasenscheidewand	Blasenkarzinom	
1	Mammakarzinom	Karzinom des Oro-/Nasopharynx	
1	Spinaliom	Basaliom	Basaliom
1	Nierenzellkarzinom	Basaliom	Blasenkarzinom

4.3.1 Zeitpunkt des Auftretens von de novo Tumoren

Das Patientenalter zum Zeitpunkt der Tumordiagnose lag durchschnittlich bei 55 ± 11 Jahren (57 Jahre bei Männern, 51 Jahre bei Frauen), wobei die de novo Tumore im Mittel $64 \pm 48,6$ Monate nach primärer Lebertransplantation auftraten. Die früheste Diagnosestellung eines de novo Tumors erfolgte im untersuchten Patientengut einen Monat nach Lebertransplantation, der längste zeitliche Abstand zwischen primärer Lebertransplantation und Diagnosestellung eines de novo Tumors lag bei 201 Monaten, dementsprechend bei 16,8 Jahren. Über die Hälfte der diagnostizierten de novo Tumore wurden bereits in den ersten fünf Jahren nach Lebertransplantation diagnostiziert. In einem Zeitraum von 10 Jahren nach Lebertransplantation traten über 85% der Tumorerkrankungen auf.

Tabelle 11: Zeitpunkt des Auftretens des 1. De novo Tumors (Häufigkeitsverteilung)

Diagnosezeitpunkt Tumor	Anzahl [n]	kumulierte Anzahl [n]	Prozent	kumulierte Prozent
6 Monate nach 1. LTX	6	6	4,4%	4,4%
1 Jahr nach 1. LTX	15	21	10,9%	15,3%
3 Jahr nach 1. LTX	30	51	21,9%	37,2%
5 Jahre nach 1. LTX	26	77	19,0%	56,2%
7 Jahre nach 1. LTX	21	98	15,3%	71,5%
10 Jahre nach 1. LTX	19	117	13,9%	85,4%
13 Jahre nach 1. LTX	12	129	8,8%	94,2%
17 Jahre nach 1. LTX	8	137	5,8%	100,0%

Betrachtet man das Alter bei Tumordiagnose und die Diagnosezeitpunkte in den einzelnen Tumorguppen, so zeigen sich deutliche Unterschiede, wobei die Werte auch innerhalb einer Tumorentität stark variierten. Am frühesten nach Lebertransplantation wurden durchschnittlich gynäkologische Tumore diagnostiziert, deren betroffene Patientinnen mit rund 42 Jahren auch das jüngste Durchschnittsalter bei Tumordiagnose zeigten. Patienten mit Tumoren der Lunge, urologischen Malignomen und in der Gruppe der unbekannt bzw. anderen Tumoren (zwei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom und ein Patient mit mediastinalem, neuroendokrinen Tumor) waren durchschnittlich am ältesten mit knapp 60 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. In diesen Gruppen war der Beobachtungszeitraum von erster Lebertransplantation bis Tumordiagnose zudem am längsten.

Tabelle 12: Beobachtungszeitraum von 1. LTX bis zur Tumordiagnose und Patientenalter zum Zeitpunkt der Tumordiagnose in Abhängigkeit der Tumorentität

Tumorgruppe	Anzahl Patienten	Dauer von 1.LTX bis Tumordiagnose	Alter bei Tumordiagnose
Hauttumore	33	56,4 ± 38,6 Monate	57,2 ± 9,7 Jahre
PTLD	23	50,8 ± 45,3 Monate	53,9 ± 10,7 Jahre
Tumore der Lunge	16	81,8 ± 52,6 Monate	59,1 ± 6,2 Jahre
Gynäkologische Tumore	16	34,6 ± 28,3 Monate	41,7 ± 14,6 Jahre
Urologische Tumore	12	89,8 ± 57,4 Monate	59,7 ± 7,3 Jahre
HNO-Tumore	14	64,0 ± 46,5 Monate	54,0 ± 7,4 Jahre
Tumore des GI-Traktes	14	67,4 ± 49,4 Monate	58,2 ± 5,3 Jahre
andere/Tumorart unbekannt	9	108,1 ± 58,8 Monate	59,9 ± 14,3 Jahre

4.4 Patientenüberleben und Todesursachen

Von den 1711 untersuchten Patienten sind im Beobachtungszeitraum von September 1988 bis zum 1. Mai 2007 466 Patienten (27,2%) verstorben. 300 (64,4%) der verstorbenen Patienten waren männlich, 166 Patienten (35,6%) weiblich. Das Durchschnittsalter zum Todeszeitpunkt lag

bei $52,7 \pm 14,2$ Jahren, das mediane Alter bei 55,3 Jahren. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt des Todes sechs Monate alt, der älteste 81 Jahre. Die Überlebenszeit nach erster Transplantation lag für die Gruppe der im Beobachtungszeitraum Verstorbenen zwischen 0 und 212 Monaten, mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 163 Monaten, demnach 13,6 Jahren. Die höchste Mortalität bestand im ersten Jahr nach der ersten Lebertransplantation, 39,3% der verstorbenen Patienten verstarben in dieser Zeit, wobei sich über die Hälfte der Todesfälle bereits in den ersten drei Monaten ereignete. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die zeitliche Verteilung der Todeszeitpunkte der 466 Verstorbenen.

Tabelle 13: Todeszeitpunkt in Bezug auf die 1. LTX (Häufigkeitsverteilung)

Todeszeitpunkt	Anzahl [n]	kumulierte Anzahl [n]	Prozent	kumulierte Prozent
3 Monate nach 1. LTX	98	98	21,0%	21,0%
6 Monate nach 1. LTX	33	131	7,1%	28,1%
1 Jahr nach 1. LTX	52	183	11,2%	39,3%
3 Jahre nach 1. LTX	90	273	19,3%	58,6%
5 Jahre nach 1. LTX	42	315	9,0%	67,6%
7 Jahre nach 1. LTX	42	357	9,0%	76,6%
10 Jahre nach 1. LTX	59	416	12,7%	89,3%
15 Jahre nach 1. LTX	40	456	8,6%	97,9%
18 Jahre nach 1. LTX	10	466	2,1%	100,0%

4.4.1 Todesursachen

Bei 145 Patienten (31,1% der verstorbenen Patienten) führten Rezidive der Grunderkrankung (virale Hepatitiden, Alkoholkonsum, maligne Grunderkrankungen etc.) und ein daraus folgendes Transplantatversagen zum Tode. 68 (14,6%) Patienten verstarben in der Frühphase nach Transplantation an den Folgen perioperativer Komplikationen, wobei in diese Gruppe einerseits Patienten eingeschlossen wurden, welche an chirurgisch-technischen Komplikationen der Transplantation verstarben, andererseits aber auch Patienten, welche innerhalb der ersten 30 Tage nach Lebertransplantation z.B. an Infektionen oder kardiovaskulären Ereignissen verstarben. De novo Tumore stellten bei 66 Patienten (14,2%) die Todesursache dar, somit waren diese die dritthäufigste Todesursache. Kardiovaskuläre Erkrankungen (Herzinfarkte, Schlaganfälle, Herz-Kreislaufversagen, Lungenarterienembolien) führten bei 65 Patienten (13,9%) zum Tode. Infektionen waren bei 48 Patienten ursächlich für das Versterben, wobei bei der Mehrzahl der Patienten eine Sepsis oder eine Pneumonie vorlag. Bei 48 Patienten führten andere Ursachen, z.B. Graft-versus-Host-Reaktionen, intraabdominelle Blutungen oder

Multiorganversagen zum Tode. Chronische Rejektionen waren bei 5 Patienten die Todesursache. Bei 21 Patienten lagen keine genauen Angaben zur Todesursache vor.

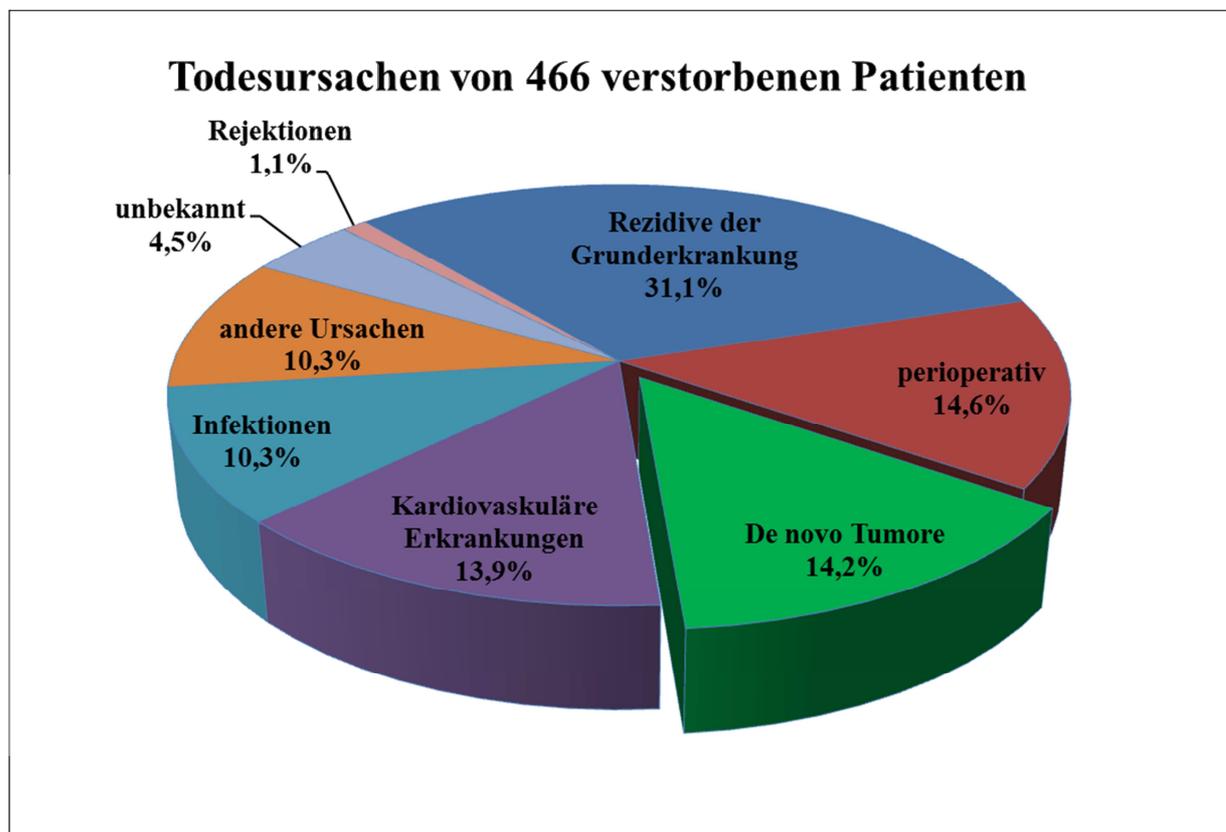


Abbildung 3: Todesursachen von 466 im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten

Betrachtet man die Todesursachen der verstorbenen Patienten, die mindestens zwölf Monate nach erster Lebertransplantation überlebt haben, im vorliegenden Patientengut waren dies 283, verschieben sich die Häufigkeiten der einzelnen Todesursachen. Rezidive der Grunderkrankung bleiben weiterhin die häufigste Todesursache, 95 der untersuchten Patienten verstarben daran. Zweithäufigste Todesursache waren jetzt de novo Tumore, welche bei 62 Patienten zum Tode führten. 49 der Patienten verstarben an kardiovaskulären Erkrankungen. Infektionen waren für 25 Todesfälle verantwortlich. Bei den sechs Patienten, welche an perioperativen Komplikationen verstarben, ereigneten sich diese im Rahmen von Retransplantationen. Abbildung 4 stellt die Häufigkeiten der einzelnen Todesursachen grafisch dar.

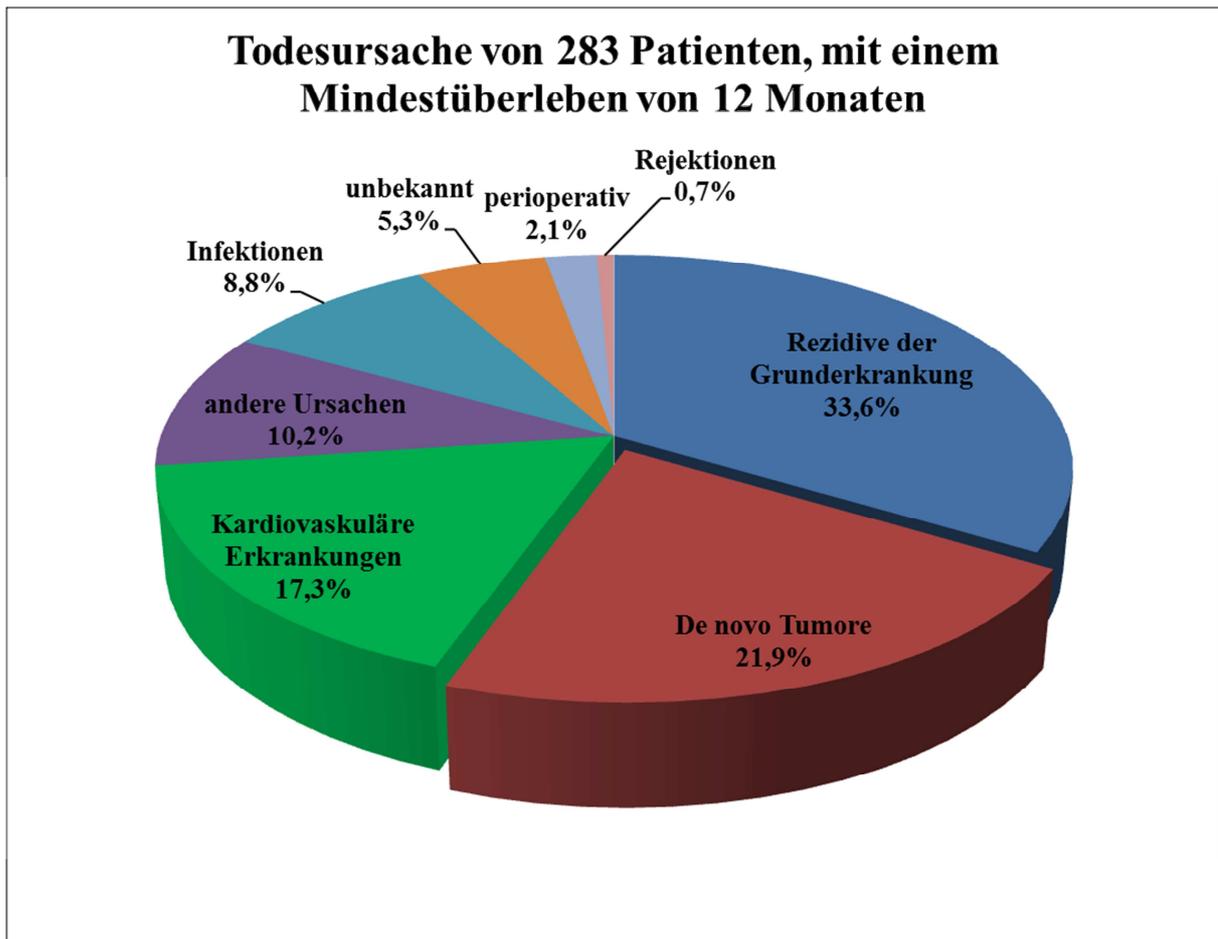


Abbildung 4: Todesursachen von 283 verstorbenen Patienten mit einem Mindestüberleben von 12 Monaten

Bei Patienten, die mindestens fünf Jahre nach erster Lebertransplantation überlebt haben, kommt es nochmals zu einer Verschiebung in der Häufigkeit der einzelnen Todesursachen. Von 151 Patienten, die dieses Kriterium erfüllen, verstarben 41 an de novo Tumoren. De novo Tumore bildeten damit die häufigste Todesursache in diesem Kollektiv. Rezidive der Grunderkrankungen waren für das Versterben von 34 Patienten ursächlich und sind damit die zweithäufigste Todesursache. Bei 26 Patienten führten kardiovaskuläre Erkrankungen zum Tode.

Bereits ab einem Mindestüberleben von mindestens drei Jahren nach erster Lebertransplantation zeigt sich ein Trend zu de novo Tumoren als häufigster Todesursache, welcher mit zunehmender Überlebensdauer noch deutlicher wird. Der Anteil der an Tumorerkrankungen Verstorbenen lag bei Patienten mit einer Mindestüberlebenszeit von drei Jahren immer deutlich über 25%, damit hatten de novo Tumore einen erheblichen Einfluss auf das Langzeitüberleben nach Lebertransplantation im untersuchten Patientengut.

Todesursachen von 151 Patienten mit einem Mindestüberleben von 60 Monaten

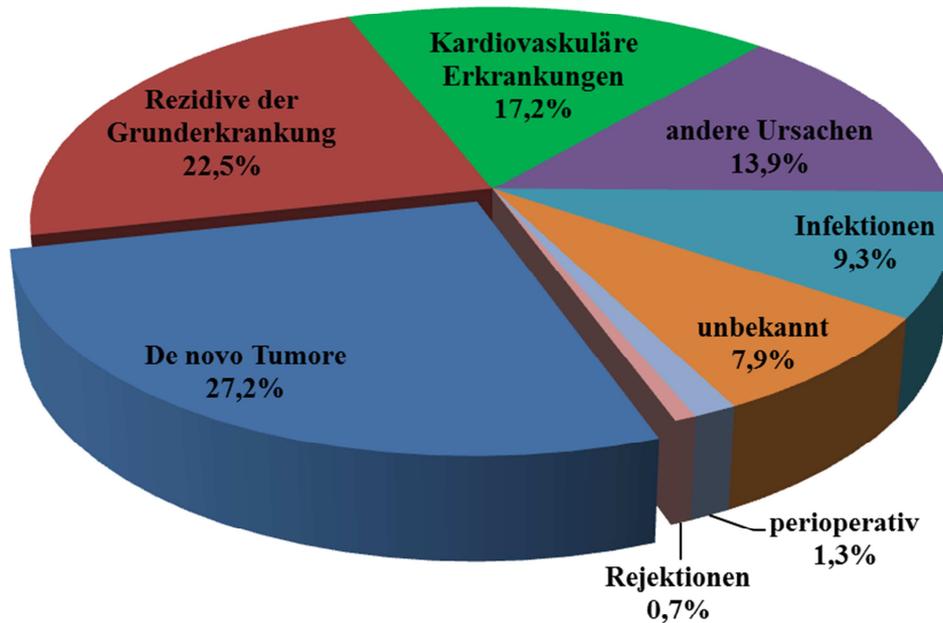


Abbildung 5: Todesursachen von 151 Patienten mit einem Mindestüberleben von 60 Monaten

4.4.2 Langzeitüberleben im Patientengut

Von den insgesamt untersuchten 1711 Patienten verstarben 466 im Beobachtungszeitraum. Da es sich bei de novo Tumoren um eine Komplikation im Langzeitverlauf nach Transplantation handelt, wurden für die folgenden Überlebens- und Tumorinzidenzkurven nur Patienten betrachtet, welche mindestens 12 Monate nach primärer Lebertransplantation überlebt haben (1520 Patienten). Zudem wurden von diesen 1520 Patienten 21 Patienten ausgeschlossen, zu denen keine ausreichenden Informationen zur primären Immunsuppression vorlagen, 27 Patienten, deren primäre Immunsuppression weder Cyclosporin A noch Tacrolimus enthielt sowie vier Patienten, bei denen im Verlauf ein de novo Lebertumor festgestellt wurden. Die folgenden Analysen wurden demzufolge an 1468 Patienten durchgeführt.

277 (18,9%) dieser 1468 Patienten, welche mindestens ein Jahr nach erster Lebertransplantation überlebt hatten, verstarben im Beobachtungszeitraum. Die mittlere Überlebenszeit lag bei 182,1 Monaten. Nach Kaplan-Meier berechnet lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei $90,3 \pm 0,8\%$, die

10-Jahres-Überlebensrate bei $79,7 \pm 1,2\%$, die 15-Jahres-Überlebensrate bei $70,5 \pm 3,8\%$, die 18-Jahres-Überlebensrate bei $61 \pm 3,8\%$.

4.4.2.1 Überleben in Abhängigkeit vom Patientengeschlecht

Von den 860 untersuchten männlichen Patienten verstarben 178 Patienten (20,7%), bei den weiblichen Patienten lag der Anteil der Verstorbenen bei 16,3% (99 von 608 untersuchten Frauen). Frauen zeigten insgesamt im Beobachtungszeitraum eine signifikant bessere Überlebensrate (65,2% versus 57,6%) mit einem p-Wert von 0,009 nach dem log-Rank-Test. Auch für die 5-, 10- und 15-Jahres-Überlebensrate ergaben sich für die weiblichen Patienten deutlich bessere Werte als für die männlichen Patienten (92,7% versus 88,5%, 82,4% versus 77,7%, 72,4% versus 67,4%). Frauen erreichten eine durchschnittliche Überlebensdauer von 188,3 Monaten, während Männer durchschnittlich 177 Monate überlebten, damit lag die Überlebenszeit der Frauen durchschnittlich fast ein Jahr über der der Männer.

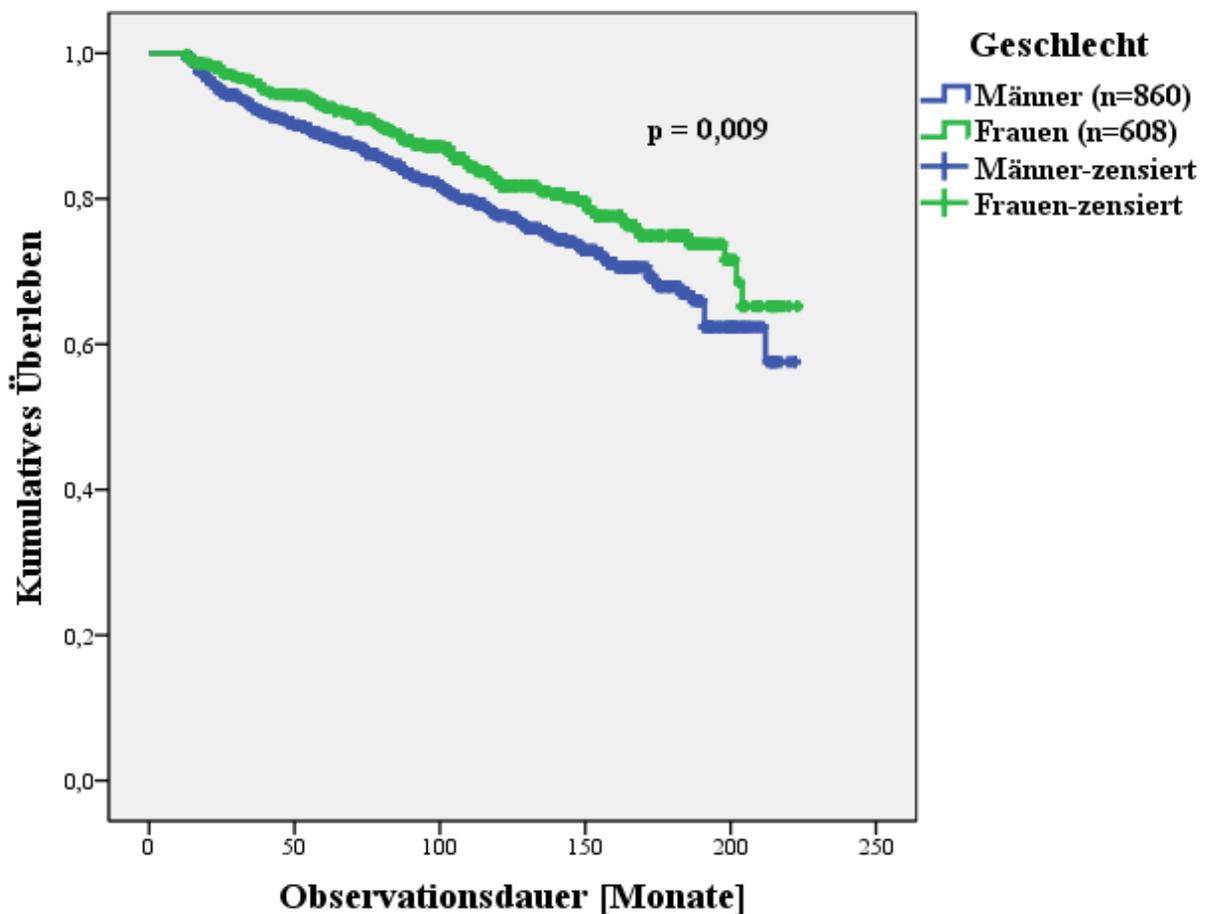


Abbildung 6: Überleben in Abhängigkeit vom Patientengeschlecht
(Überlebenskurve nach Kaplan-Meier)

4.4.2.2 Überleben in Abhängigkeit vom Alter zum Zeitpunkt der 1. Lebertransplantation

Um das Überleben in Abhängigkeit vom Patientenalter zum Zeitpunkt der ersten Lebertransplantation zu analysieren, wurden die Patienten in vier Altersgruppen eingeteilt (0-40 Jahre, 41-50 Jahre, 51-60 Jahren und 61-72 Jahre). In der jüngsten Gruppe verstarben 45 Patienten (11,1%) im Beobachtungszeitraum, von den 41-50-jährigen starben 83 Patienten (20,1%), in der Gruppe der 61 bis 72-jährigen lag der Anteil der Verstorbenen mit 113 Patienten (22,9%) am höchsten, knapp gefolgt von der ältesten Patientengruppe, in der 36 Patienten (22,8%) verstarben, wobei diese Altersgruppe insgesamt die kleinste der vier Gruppen bildet. Insgesamt hatte das Patientenalter einen hochsignifikanten Einfluss auf die Mortalität im Langzeitverlauf (p -Wert $< 0,001$) mit einem deutlich besseren Überleben in den jüngeren Patientengruppen (Überlebensrate der 0-40-Jährigen 78,2%, der 41-50-Jährigen 61,6%, der 51-60-Jährigen 46,8%, der 61-72-Jährigen 27,2%).

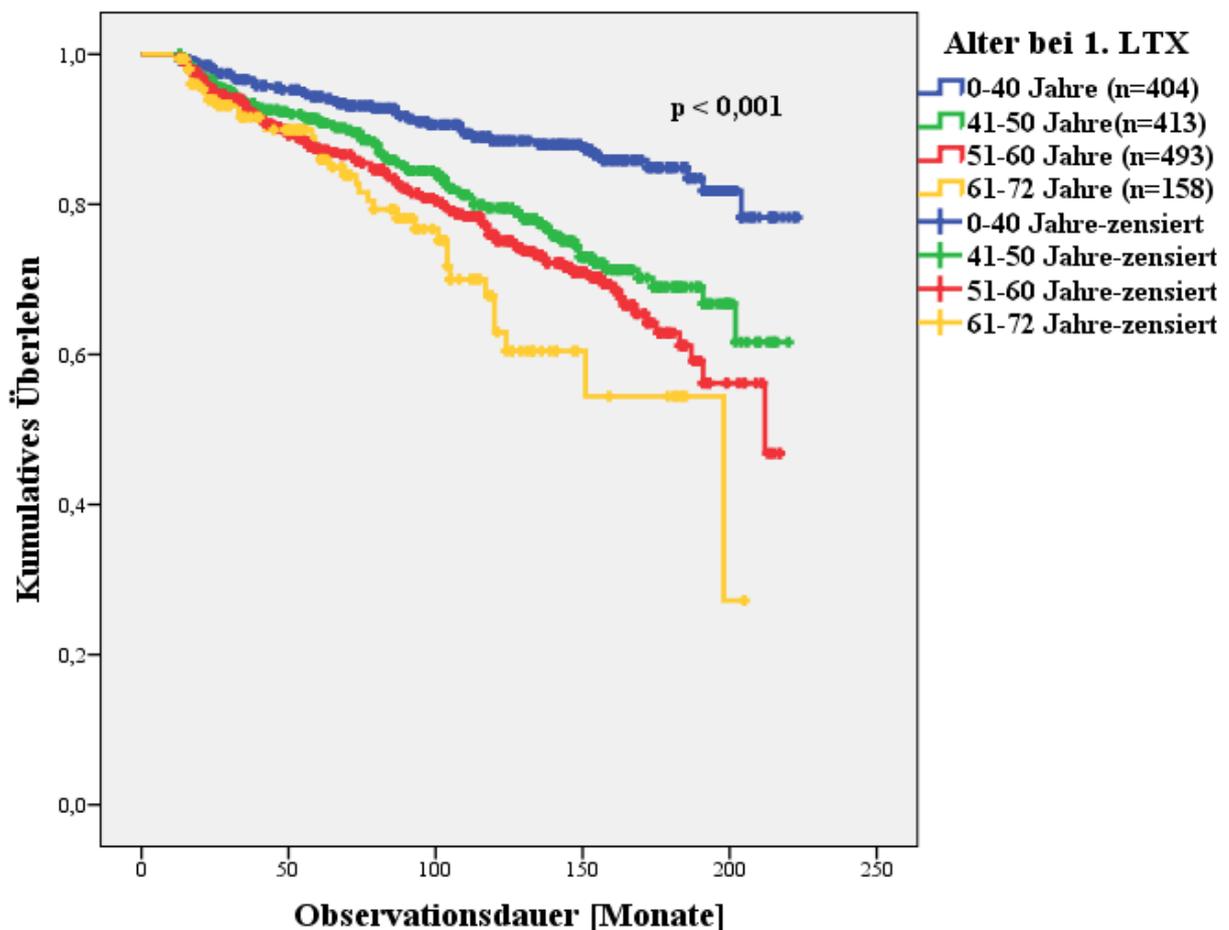


Abbildung 7: Überleben in Abhängigkeit vom Patientenalter zum Zeitpunkt der 1. LTX (Überlebenskurve nach Kaplan-Meier)

4.4.2.3 Überleben in Abhängigkeit von der Primärdiagnose

Für die folgende Analyse wurden die Indikationen zur primären Lebertransplantation in sieben Gruppen eingeteilt: virale Zirrhose, alkoholtoxische Zirrhose, Lebertumore, cholestatische Erkrankungen, akutes Leberversagen, kryptogene Zirrhose und andere Ursachen (Stoffwechselerkrankungen, Autoimmunhepatitiden, angeborene Gallenwegserkrankungen, vaskuläre Erkrankungen etc.).

Die Primärdiagnose hatte einen hoch signifikanten Einfluss auf das Langzeitüberleben, der p-Wert nach dem log-Rank-Test lag bei $< 0,001$. Das schlechteste Überleben mit einer mittleren Überlebenszeit von 138,7 Monaten zeigten die Patienten, welche aufgrund von Lebertumoren transplantiert wurden, von ihnen starben 85 (34,3%) im Beobachtungszeitraum. Die Gesamt-Überlebensrate lag bei 36%. In der Gruppe der Patienten, welche aufgrund alkoholtoxischer Leberzirrhosen transplantiert wurden, verstarben 66 Patienten (20,8%), die Überlebensrate über den gesamten Beobachtungszeitraum lag bei 49,7%. Im Patientenkollektiv, bei dem virale Zirrhosen die Indikation zur Lebertransplantation darstellten, verstarben 60 Patienten (17,6%), für diese Gruppe ergab sich eine Überlebensrate von 63,5%. Bei Transplantierten mit cholestatichen Erkrankungen als Grunderkrankung fand sich das beste Langzeitüberleben, von ihnen verstarben lediglich 16 Patienten (8,2%), die Überlebensrate lag bei 85,9%. Die mittlere Überlebenszeit in dieser Gruppe lag bei 204,2 Monaten und damit um mehr als fünf Jahre über der der Patienten mit Lebertumoren als primärer Diagnose. Patienten, welche aufgrund eines akuten Leberversagens ein Spenderorgan erhielten, hatten ebenfalls eine im Vergleich geringere Mortalität, 9,8% dieser Gruppe, entsprechend 9 Patienten, starben im Beobachtungszeitraum. Für das kumulative Überleben ergab sich ein Wert von 77,6%. In dem Kollektiv mit kryptogener Zirrhose als Primärdiagnose lag die Mortalität bei 16,3% (15 von 92 untersuchten Patienten), die Überlebensrate am Ende des Beobachtungszeitraums lag bei 51,8%. In der heterogenen Gruppe der Patienten mit anderen Primärdiagnosen verstarben 26 Patienten, entsprechend 14,3%, für diese Gruppe fand sich eine Überlebensrate von 72,3%.

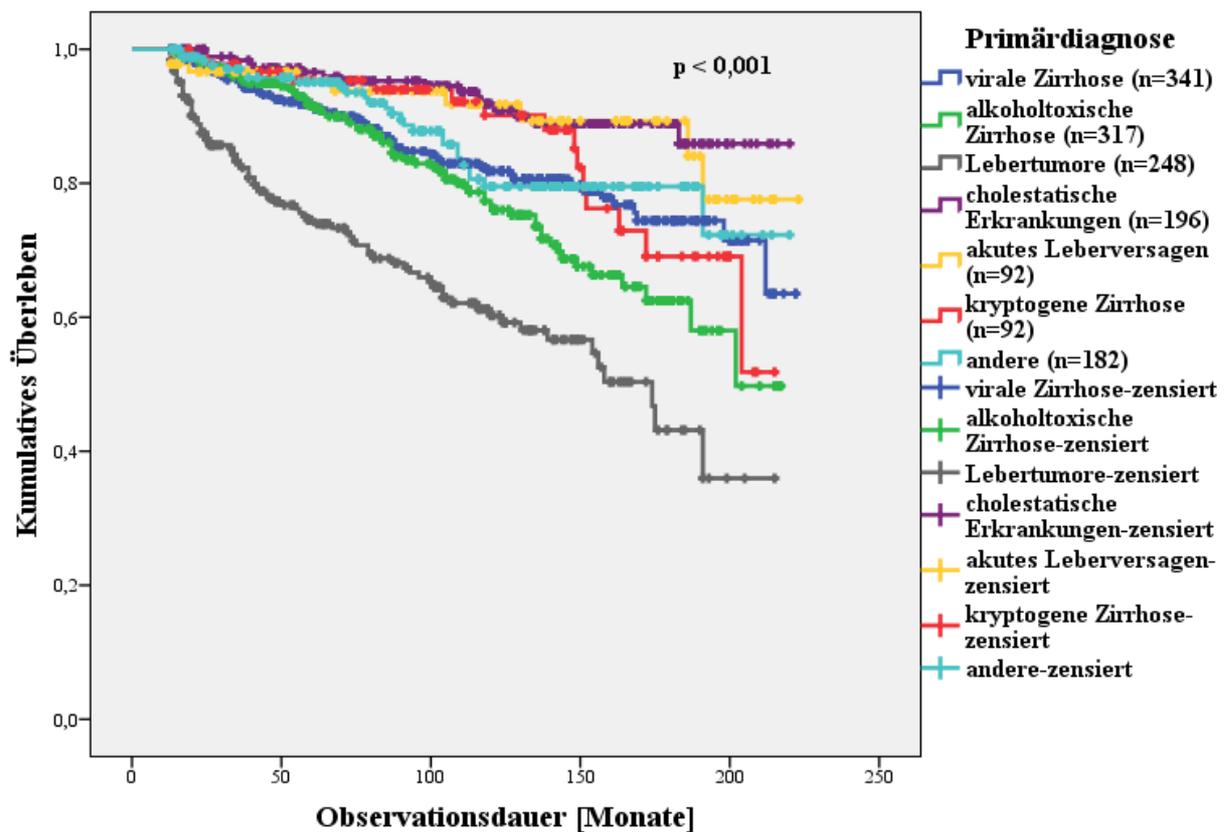
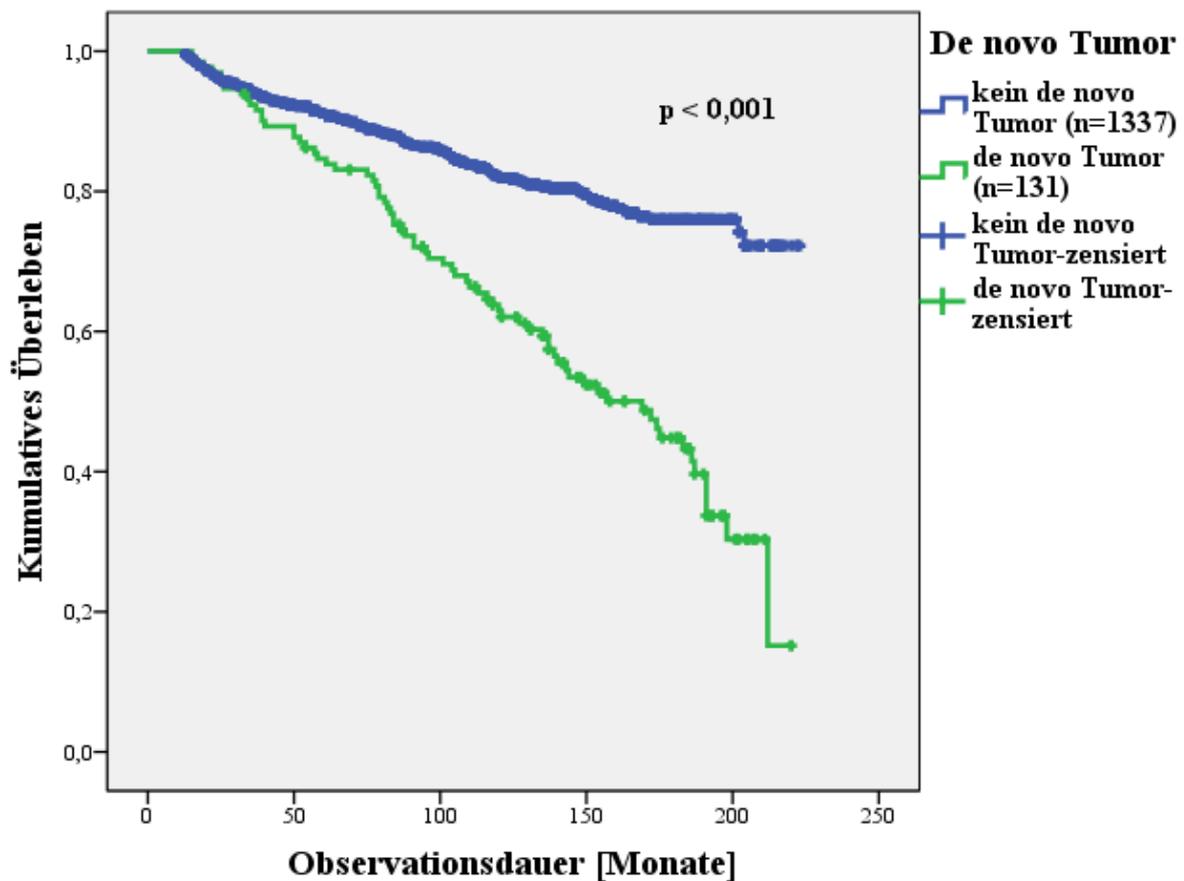


Abbildung 8: Überleben in Abhängigkeit von der Indikation zur primären LTX
(Überlebenskurve nach Kaplan-Meier)

4.4.2.4 Überleben in Abhängigkeit vom Auftreten eines de novo Tumors

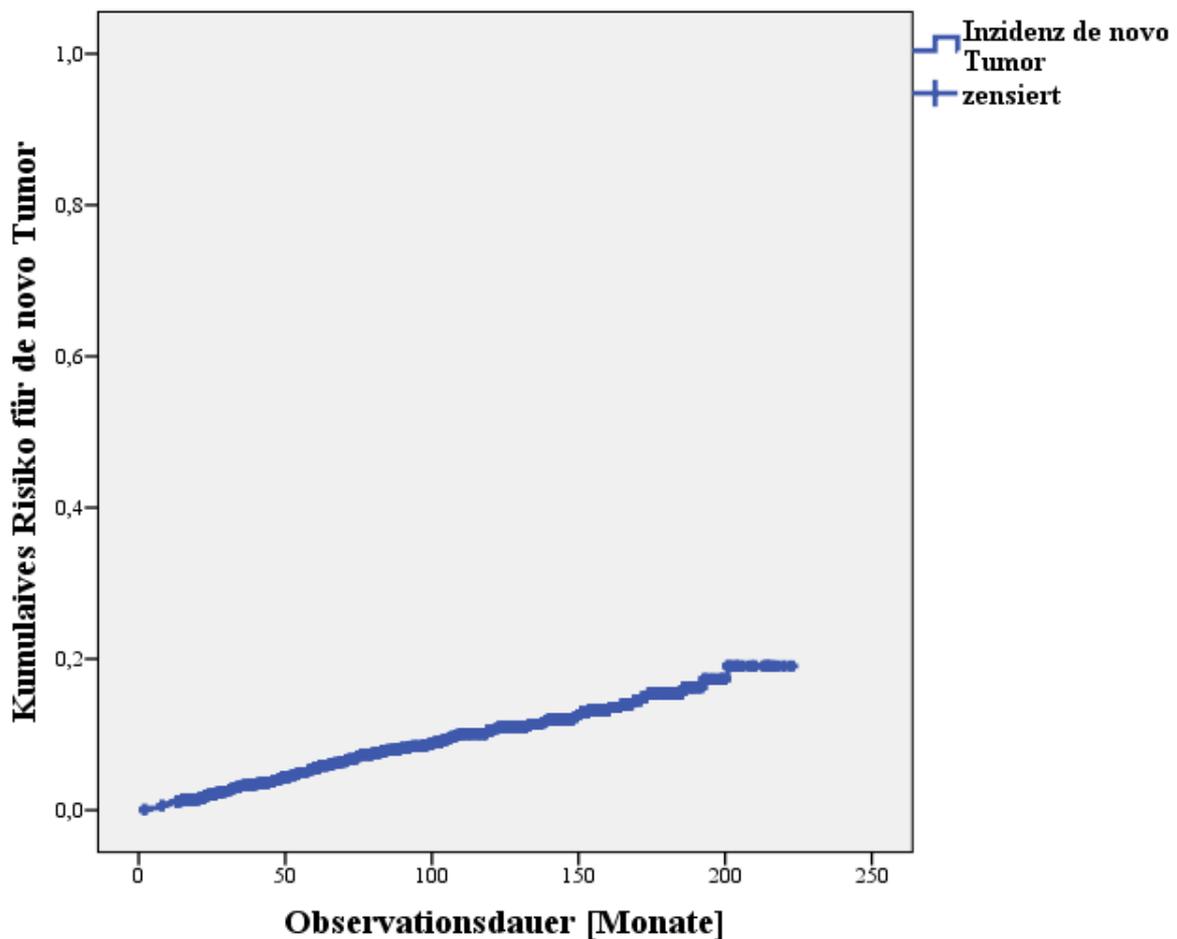
Von 1468 Patienten fand sich bei 131 Patienten im Langzeitverlauf mindestens ein de novo Tumor. Diese Patienten zeigten ein vergleichsweise hochsignifikant schlechteres Überleben als Patienten ohne de novo Tumor (p -Wert $< 0,001$). Während das mittlere Überleben für Patienten ohne de novo Tumor bei 189 Monaten lag, zeigten Patienten mit de novo Tumor nur ein durchschnittliches Überleben von 145,8 Monaten. Die Mortalität lag im Kollektiv mit de novo Tumor bei 55%, 72 der 131 Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum. In der Gruppe ohne de novo Tumor verstarben 205 von 1337 Patienten, entsprechend einer Mortalität von 15,3%. Die 2-, 5-, 10- und 15-Jahres-Überlebensrate lag in der Gruppe ohne de novo Tumor bei 96,3%, 91,2%, 82,1% und 76%, die Werte für das Patientenkollektiv mit de novo Tumor lagen entsprechend bei 96,9%, 84,6%, 62,9% und 44,8%. Am Ende des Beobachtungszeitraumes lag das kumulative Überleben in der Gruppe mit Tumorerkrankung bei 15,2%, in der Gruppe ohne Tumor bei 72,2%.



**Abbildung 9: Überleben in Abhängigkeit vom Auftreten eines de novo Tumors
(Überlebenskurve nach Kaplan-Meier)**

4.5 Inzidenz von de novo Tumoren

Bei 131 der 1468 analysierten Patienten fand sich mindestens ein de novo Tumor im Langzeitverlauf, was einem Anteil von 8,9 % entspricht. Das 5-Jahres-Risiko (kumulative Inzidenz) für einen de novo Tumor lag bei $5,6 \pm 0,7\%$, das 10-Jahres Risiko bei $10,5 \pm 1\%$, das 15-Jahres Risiko bei $15,8 \pm 1,7\%$ und das 18-Jahres Risiko bei $19 \pm 2,6\%$.



Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Inzidenzen und kumulativen Inzidenzen in den einzelnen Tumorgruppen nach Kaplan-Meier.

Tabelle 13: Inzidenzen und kumulative Inzidenzen in den einzelnen Tumorgruppen (nach Kaplan-Meier)

Tumorart	Anzahl Patienten	Inzidenz	kumulative Inzidenz
Hauttumore	34	2,3%	4,0 ± 0,8%
PTLD	18	1,2%	2,2 ± 0,6%
Tumore der Lunge	18	1,2%	3,0 ± 0,9%
Gynäkologische Tumore	17	1,2%	1,5 ± 0,4%
Urologische Tumore	16	1,1%	4,0 ± 2,1%
HNO-Tumore	16	1,1%	2,0 ± 0,6%
Gastrointestinale Tumore	15	1,0%	2,8 ± 1,3%
andere/ unbekannte Tumore	9	0,6%	2,7 ± 1,2%

4.5.1 Inzidenz von de novo Tumoren in Abhängigkeit vom Patientengeschlecht

Von den 860 untersuchten Männern entwickelten 82 Patienten im Beobachtungszeitraum einen oder mehrere de novo Tumore, von den 608 analysierten weiblichen Patienten fanden sich bei 49 von diesen de novo Tumore im Verlauf. Das kumulative Risiko für die Entwicklung von de novo Tumoren lag in der Gruppe der Männer bei 21,7%, in der Gruppe der Frauen bei 16%, das Geschlecht hatte jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von de novo Tumoren (p-Wert nach dem log-Rank-Test 0,169).

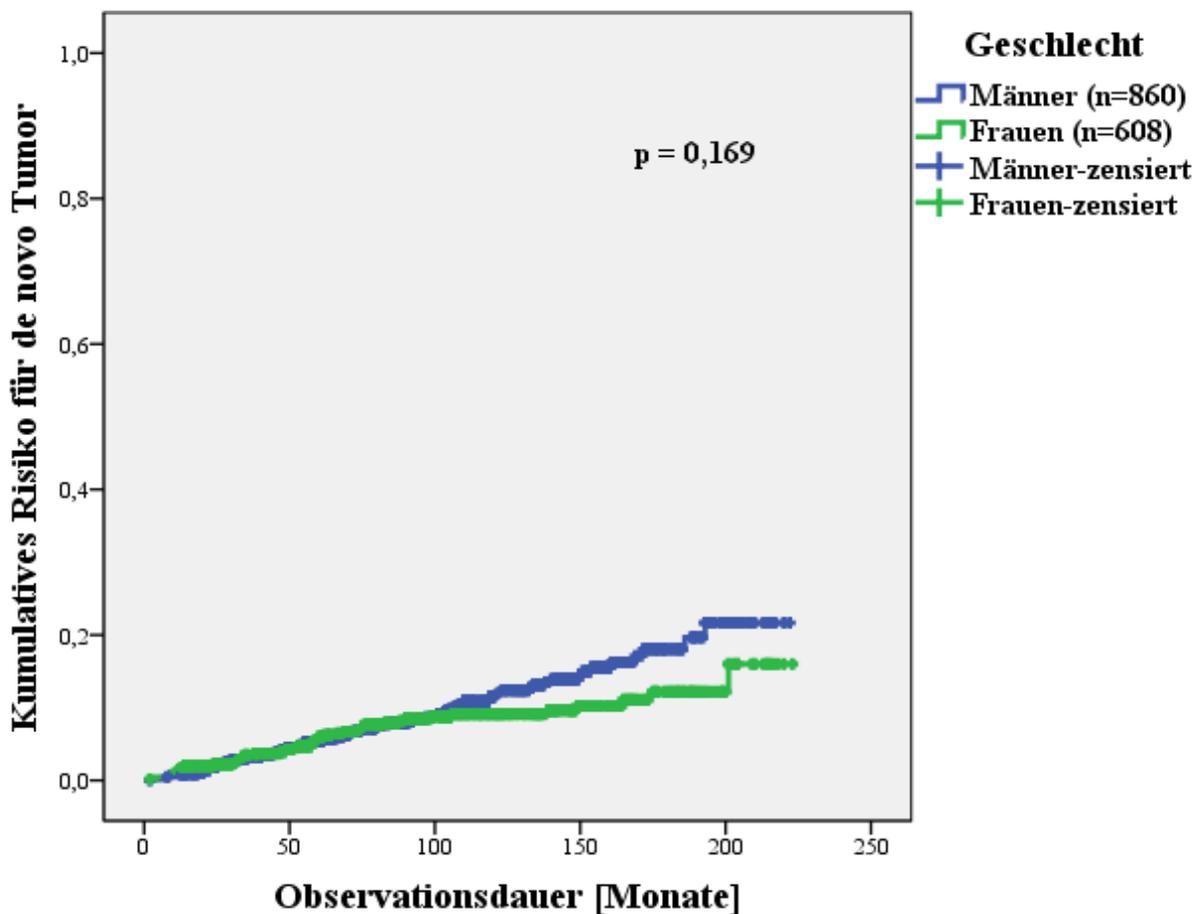


Abbildung 10: Inzidenz von de novo Tumoren in Abhängigkeit vom Patientengeschlecht (Kaplan-Meier)

4.5.2 Inzidenz von de novo Tumoren in Abhängigkeit vom Patientenalter bei erster Lebertransplantation

Das Patientenalter bei erster Lebertransplantation hatte einen signifikanten Einfluss auf das Risiko für de novo Tumore (p-Wert nach log-Rank-Test bei 0,001). 23 Patienten in der

Altersgruppe von 0-40 Jahren, entsprechend 5,7% entwickelten im Beobachtungszeitraum einen de novo Tumor. Die kumulative Inzidenz lag in dieser Gruppe bei 10,3%. Unter den 41-50-jährigen Patienten fanden sich 37 mit de novo Tumor (9,0%) entsprechend einem kumulativen Tumorrisiko von 17,5%. In dem Patientenkollektiv im Alter von 51-60 Jahren fand sich der höchste de novo Tumoranteil. Bei insgesamt 58 Patienten (11,8%) wurde ein de novo Tumor diagnostiziert, die kumulative Inzidenz lag bei 33,8%. 8,2% (13 Patienten) der 61-72-jährigen entwickelten im vorliegenden Patientengut einen de novo Tumor, das kumulative Risiko in dieser Gruppe lag bei 8,2%.

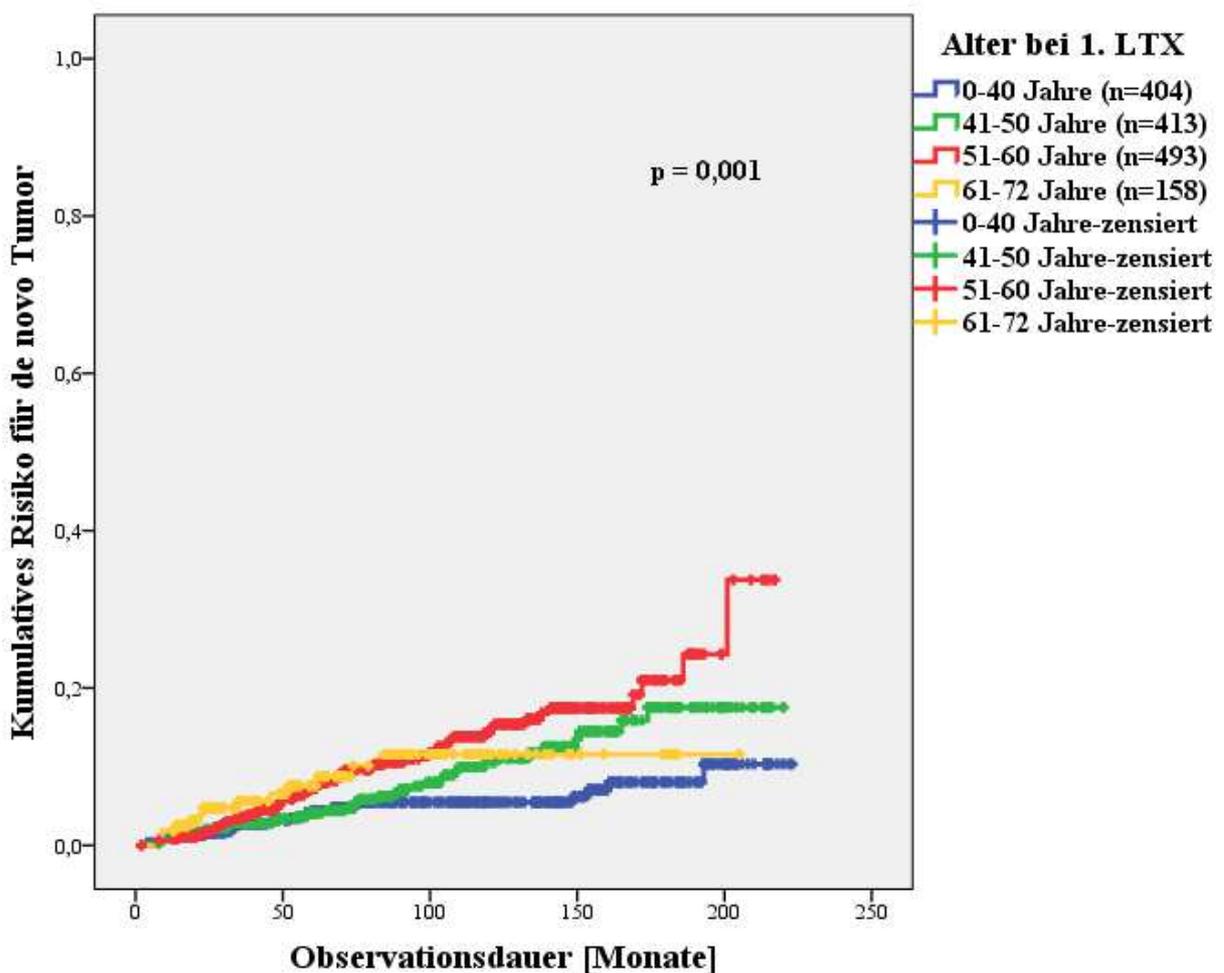


Abbildung 11: Inzidenz von de novo Tumoren in Abhängigkeit vom Patientenalter bei 1. LTX

Teilt man die Patienten nur in zwei Altersgruppen (Patienten 0-50 Jahre vs. 51 bis 72 Jahre) ergibt sich ein signifikant höheres Tumorrisiko in der älteren Gruppe (p-Wert nach log-Rank-Test bei 0,001), die kumulative Tumorzinzidenz erreichte in dieser Gruppe 31,7%, während sie in der Gruppe der unter 60-jährigen nur bei 13,8% lag.

4.5.3 Inzidenz von de novo Tumoren in Abhängigkeit von der Primärdiagnose

Für die Tumorzinzidenz in Abhängigkeit der Primärdiagnose wurden die Primärdiagnosen in die gleichen Gruppen eingeteilt wie für die Überlebenskurven (vgl. Abbildung 8). Die Indikation zur Lebertransplantation hatte einen signifikanten Einfluss auf das Tumorrisiko (p-Wert 0,017), wobei Patienten mit Lebertumoren das höchste kumulative de novo Tumorrisiko aufwiesen (42,3%). 24 Patienten, bei denen ein Lebertumor die Primärdiagnose darstellte, entwickelten einen de novo Tumor, was einem Anteil von 9,7% entspricht. Von den Patienten mit alkoholtoxischer Zirrhose fanden sich bei 12,3%, entsprechend 39 Patienten, de novo Tumore. Die kumulative Tumorzinzidenz lag bei 29,4%. Patienten mit einer viralen Leberzirrhose hatten ein kumulatives Tumorrisiko von 12,9%, 28 Patienten (8,2%) unter ihnen erkrankten an einem de novo Tumor. Bei Patienten mit cholestatischen Erkrankungen lag der Anteil mit de novo Tumor bei 7,7% (15 von 196 Patienten), das kumulative Risiko für die Entwicklung eines de novo Tumors lag bei 24,5%. Sieben Patienten, entsprechend 7,6%, mit akutem Leberversagen als primärer Diagnose entwickelten im Beobachtungszeitraum eine Tumorerkrankung, für die kumulative Inzidenz ergab sich ein Wert von 13,7%. Für Patienten, welche aufgrund kryptogener Zirrhosen transplantiert wurden, fand sich ein kumulatives Tumorrisiko von 9,4%, insgesamt entwickelten nur vier Patienten (4,3%) im Verlauf einen de novo Tumor. Im Patientenkollektiv mit anderen Indikation zur Lebertransplantation erkrankten 14 Patienten (7,7%) an einem de novo Tumor, das kumulative Tumorrisiko lag bei 15,7%.

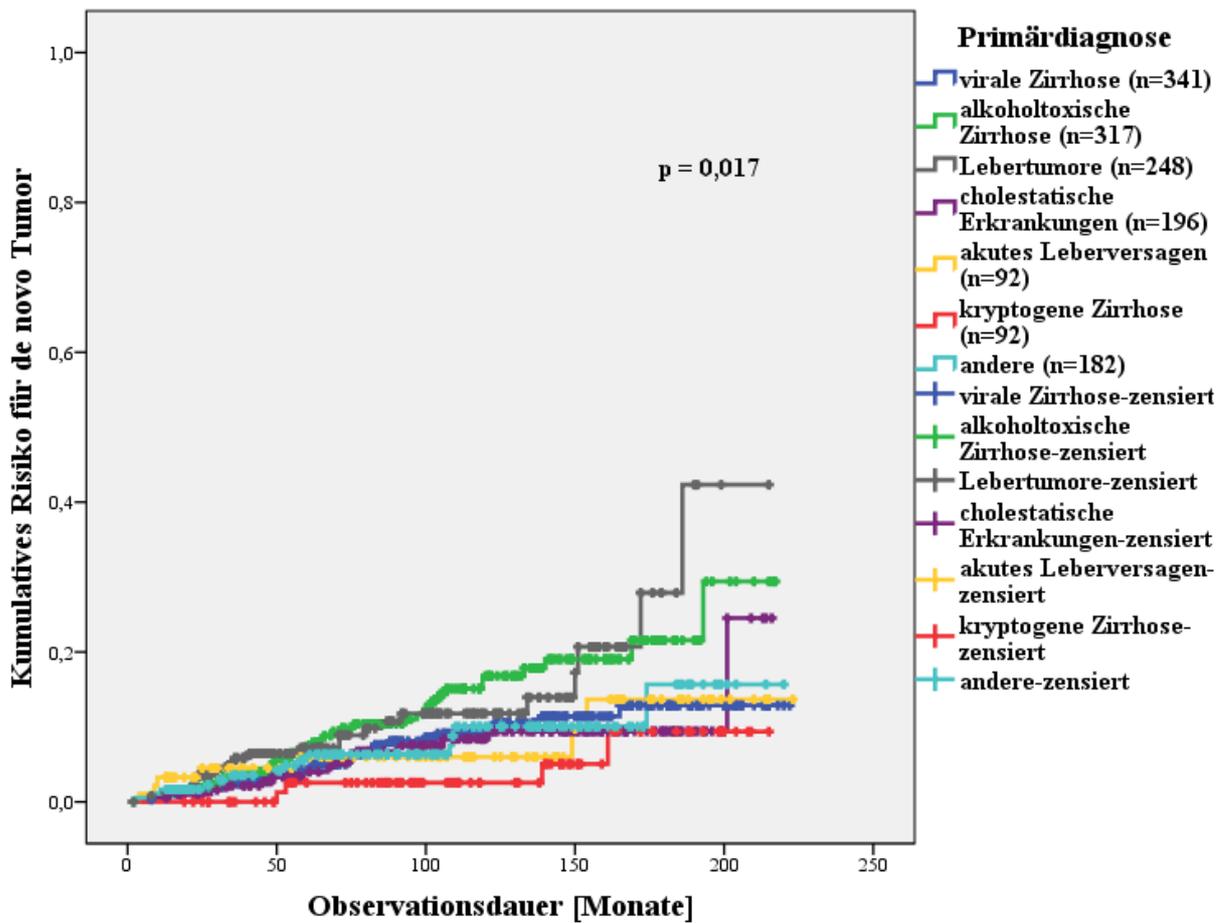


Abbildung 12: Inzidenz von de novo Tumoren in Abhängigkeit von der Primärdiagnose

4.5.4 Inzidenz von de novo Tumoren in Abhängigkeit von der primären Immunsuppression

Für die folgende Analyse wurde die primäre Immunsuppression in zehn verschiedene Gruppen zusammengefasst, wobei jeweils fünf Gruppen als Basisimmunsuppressivum Cyclosporin A bzw. Tacrolimus enthalten.

Tabelle 14: Inzidenz von de novo Tumoren in Abhängigkeit von der primären Immunsuppression (Cs A = Cyclosporin A, Aza = Azathioprin, Predn = Prednisolon, Tac = Tacrolimus, Bas = Basiliximab, Bz = Beobachtungszeitraum)

Gruppe	Immunsuppression	Gesamtzahl Patienten (n)	Patienten mit Tumor		Kumulatives Tumorrisiko (%)				max. Bz (Monate)
			(n)	%	12 M	60 M	120 M	gesamt	
1	Cs A, Aza, Predn, ATG/ALG	237	52	21,9	1,7	9,3	18,1	28,5	223
2	Cs A, Aza, Predn, BT563	88	8	9,1	2,3	5,7	9,4	9,4	204
3	Cs A, Aza, Predn	68	8	11,8	1,5	6,1	9,4	13,9	200
4	Cs A, MMF, Predn	56	7	12,5	0,0	10,7	15,9	15,9	133
5	Cs A in anderen Kombinationen	82	6	7,3	1,2	6,4	8,7	8,7	215
6	Tac, Predn	400	29	7,2	1,5	5,5	8,6	17,6	198
7	Tac, Predn, Bas	227	5	2,2	0,4	2,0	3,9	3,9	143
8	Tac, Predn, MMF	112	5	4,5	0,9	2,9	9,2	9,2	137
9	Tac, Predn, Aza, ATG/ALG	54	3	5,6	0,0	3,8	5,7	5,7	185
10	Tac in anderen Kombinationen	144	8	5,6	0,0	3,5	7,6	11,3	193
	Gesamt	1468	131	8,9	1,1	5,6	10,4	19,0	223
p-Wert nach log-Rank-Test 0,003									

Der mit Abstand höchste Anteil an Patienten mit de novo Tumoren fand sich in der 1. Gruppe, 52 Patienten (21,9%) mit dieser primären Immunsuppression entwickelten im Verlauf eine Tumorerkrankung. Die kumulative Inzidenz lag bei 28,5%. Allerdings fand sich in dieser Gruppe auch der längste Beobachtungszeitraum von maximal 223 Monaten. In den weiteren Gruppen, in denen Cyclosporin A das Basisimmunsuppressivum darstellte, fanden sich relativ ähnliche Tumorfrequenzen zwischen 7,3% und 12,5%. Das kumulative Tumorrisiko lag in Gruppe 2 bei 9,4%, in Gruppe 3 bei 13,9%, in Gruppe 4 bei 15,9% und in Gruppe 5 bei 8,7%. Der kürzeste Beobachtungszeitraum ergab sich in Gruppe 4 mit 133 Monaten. Von den 400 Patienten, welche eine primär duale Immunsuppression aus Tacrolimus und Prednisolon erhielten (Gruppe 6), erkrankten 7,3% (29 Patienten) im Verlauf an einem de novo Tumor. Die kumulative Tumorzinidenz lag bei 17,6%, der maximale Beobachtungszeitraum betrug 198 Monate. Die niedrigste Tumorraten insgesamt fand sich in Gruppe 7, hier erkrankten nur 5 der 227 Patienten (2,2%) an einem de novo Tumor. Auch das kumulative Tumorrisiko war mit 3,9% am niedrigsten bei einem maximalen Beobachtungszeitraum von 143 Monaten. In Gruppe 8 bis 10 fanden sich ähnliche Anteile an Patienten mit de novo Tumor zwischen 4,5% und 5,6%. In Gruppe 8 ergab sich eine kumulative Tumorzinidenz von 9,2%, in Gruppe 9 von 5,7%, in Gruppe 10 von 11,3%.

Insgesamt hatte die primäre Immunsuppression einen signifikanten Einfluss auf das Tumorrisiko, der p-Wert nach dem log-Rank-Test lag bei 0,003.

4.5.4.1 Inzidenz von de novo Tumoren in Abhängigkeit vom primären Basisimmunsuppressivum

Teilt man das Patientengut bezüglich seiner primären Immunsuppression nur in zwei Gruppen nach dem Basisimmunsuppressivum (Cyclosporin A oder Tacrolimus) ein, ergibt sich ein noch deutlicherer statistischer Zusammenhang zwischen Art der primären Immunsuppression und Risiko für einen de novo Tumor (p-Wert 0,002). Von den 531 Patienten, welche eine Immunsuppression basierend auf Cyclosporin A erhielten, entwickelten 81 Patienten (15,3%) im Verlauf einen de novo Tumor, bei den 937 Patienten, welche Tacrolimus als primäres Basisimmunsuppressivum erhielten, waren es nur 50 Patienten (5,3%). Im Patientenkollektiv mit Cyclosporin A als primärem Basisimmunsuppressivum ergab sich ein kumulatives Tumorrisiko von 22,2% bei einem maximalen Beobachtungszeitraum von 223 Monaten. Dieser lag in der Gruppe mit Tacrolimus nur bei 198 Monaten, die kumulative Tumorinzidenz lag mit 14,4% deutlich unter der Vergleichsgruppe. Das 5-, 10- und 15-Jahres Tumorrisiko lag für Cyclosporin A bei 7,9%, 14% und 18,4%, für Tacrolimus bei 4%, 7,4% und 14,4%.

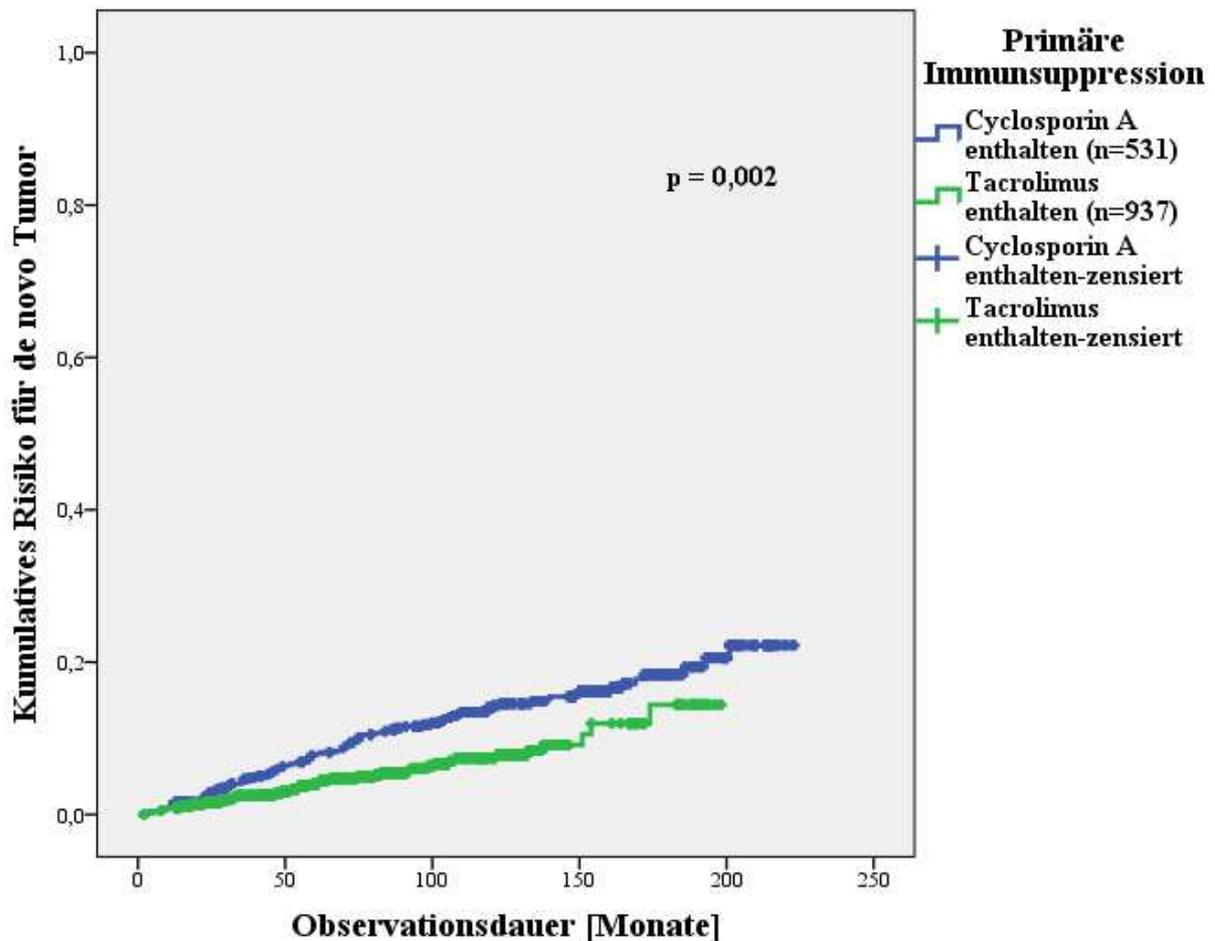


Abbildung 13: Inzidenz von de novo Tumoren in Abhängigkeit vom primären Basisimmunsuppressivum

4.5.4.2 Inzidenz von de novo Tumoren in Abhängigkeit einer Immunsuppression mit oder ohne Azathioprin und/ oder ATG/ALG

Gerade in den ersten Jahren der Lebertransplantation erhielten viele Patienten Azathioprin und/ oder ATG/ALG als Teil ihrer primären Immunsuppression. Hierbei zeigte sich ein statistisch signifikanter (p-Wert = 0,004) Zusammenhang zugunsten eines niedrigeren Tumorrisikos, wenn weder Azathioprin noch ATG/ALG eingesetzt wurden. In der Gruppe, deren primäre Immunsuppression weder Azathioprin noch ATG/ALG enthielt, entwickelten 51 Patienten (5,3%) einen de novo Tumor. Von den 292 Patienten, welche sowohl Azathioprin als auch ATG/ALG erhielten, fand sich bei 55 Patienten (18,8%) eine Tumorerkrankung im Beobachtungszeitraum. Bei 19 Patienten (10,6%), welche zwar Azathioprin als Teil ihrer primären Immunsuppression erhielten, nicht jedoch ATG/ALG, wurde im Verlauf ein de novo Tumor diagnostiziert. Von den nur 40 Patienten mit einer primären Immunsuppression mit

ATG/ALG, aber ohne Azathioprin fanden sich 6 Patienten (15%) mit de novo Tumor. Die Gruppe mit ATG/ALG und Azathioprin zeigte auch die höchste kumulative Tumorzinzidenz, welche bei einem maximalen Beobachtungszeitraum von 223 Monaten bei 26,1% lag. Das Patientenkollektiv ohne Azathioprin und ATG/ALG in ihrer Immunsuppression wies ein kumulatives Tumorrisiko von 16,5% auf, der maximale Beobachtungszeitraum lag bei 215 Monaten. Für Patienten mit Azathioprin, aber ohne ATG/ALG fand sich eine kumulative Inzidenz von 11,6%. Die maximale Beobachtungsdauer in der kleinen Gruppe mit ATG/ALG, aber ohne Azathioprin war mit 193 Monaten am kürzesten, das kumulative Tumorrisiko ergab 16,3%.

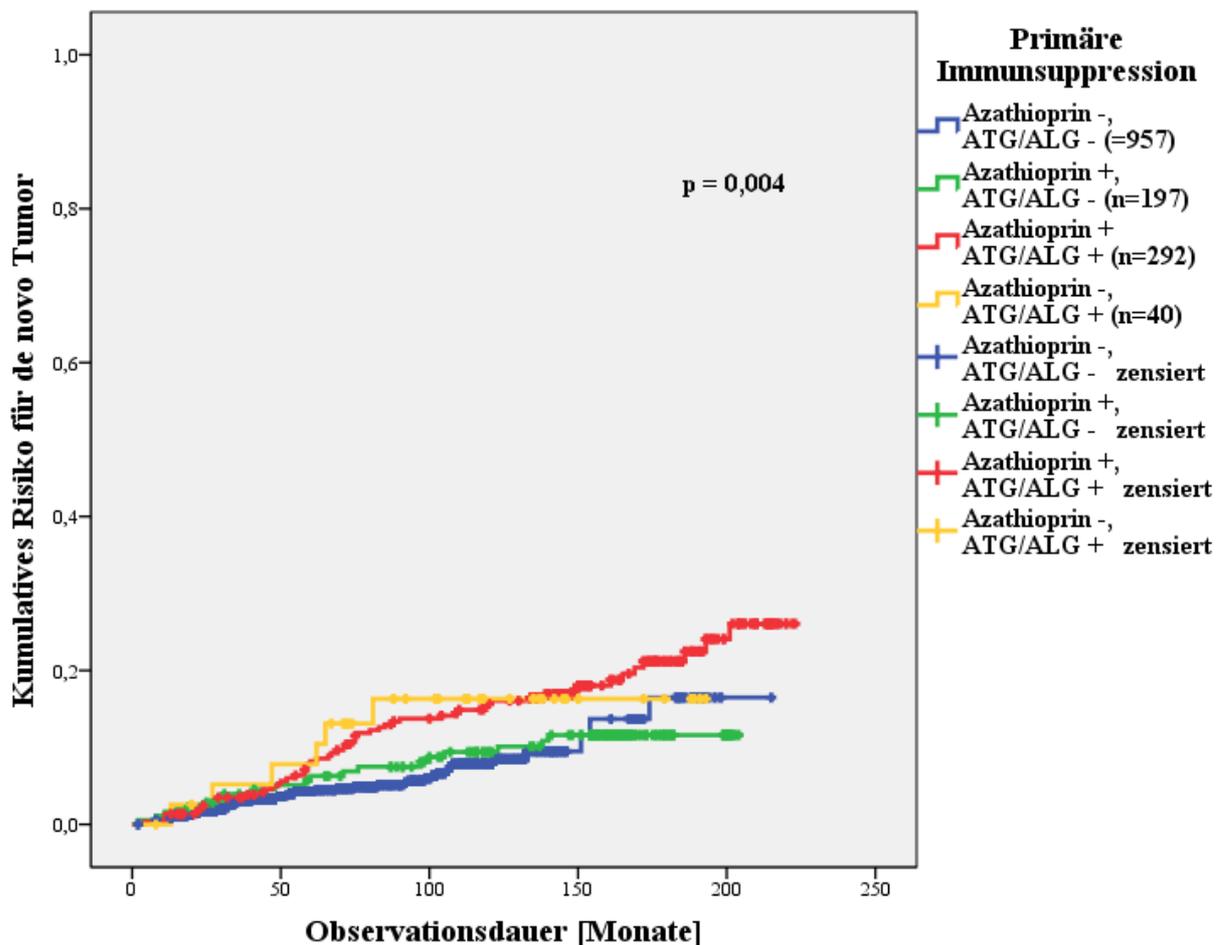


Abbildung 14: Inzidenz von de novo Tumoren in Abhängigkeit einer ATG/ALG und/oder Azathioprin enthaltenden primären Immunsuppression (- = nicht enthalten, + = enthalten)

4.5.5 Inzidenz von de novo Tumoren in Abhängigkeit vom Auftreten akuter Rejektionen

In der Patientengruppe, welche im Beobachtungszeitraum niemals eine akute Abstoßung erlitt, erkrankten 86 Patienten (9,3%) an einem de novo Tumor. Im Kollektiv mit mindestens einer akuten Abstoßung fanden sich 45 Patienten (8,24%) mit einer Tumorerkrankung. Bezüglich des kumulativen Tumorrisikos zeigte sich eine höhere Inzidenz in der Gruppe ohne akute Abstoßungen (25,8% versus 12,3%) Der p-Wert nach dem log-Rank Test lag bei 0,038, das Ergebnis war damit statistisch signifikant.

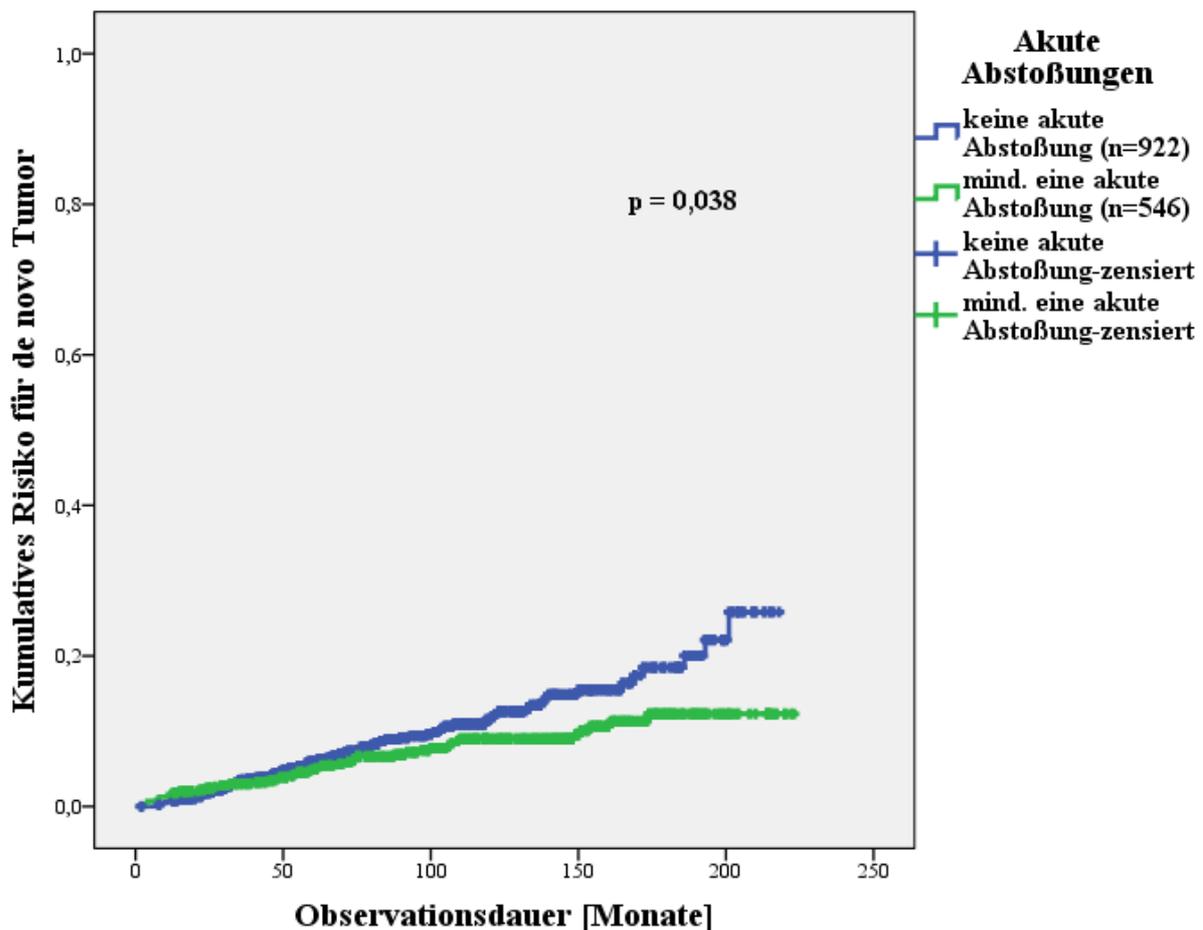


Abbildung 15: Inzidenz von de novo Tumoren in Abhängigkeit vom Auftreten akuter Rejektionen

In der folgenden Grafik wurde die Tumorzinzidenz in Abhängigkeit von einer etwaigen Abstoßungsbehandlung mit OKT3 analysiert. In der Gruppe, deren akute Rejektionen immer ohne OKT3 behandelt wurden, fanden sich 34 Patienten (7,5%) mit de novo Tumor. In dem Patientenkollektiv, welches mindestens einmal eine Abstoßungsbehandlung mit OKT3 erhielt, erkrankten 11 Patienten (12,1%) an einer Tumorerkrankung im Verlauf. Die kumulative

Tumorzinzidenz lag in dieser Gruppe bei 23,8% und war damit fast so hoch wie in der Gruppe ohne akute Abstoßungsperioden (25,8%). Für Patienten mit akuten Abstoßungen, aber ohne eine OKT3 Behandlung lag das kumulative Tumorrisiko lediglich bei 9,8%. Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,047 knapp statistisch signifikant.

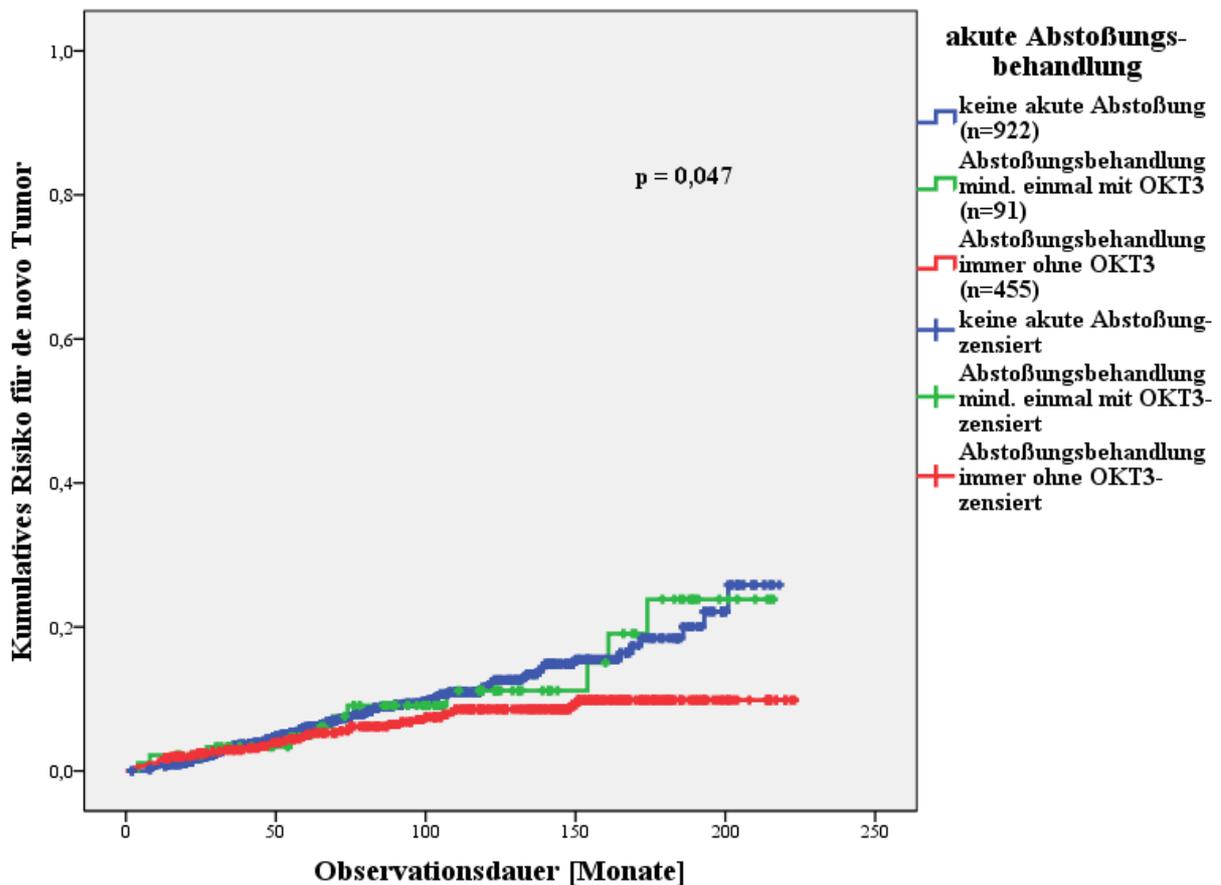


Abbildung 16: Inzidenz von de novo Tumoren in Abhängigkeit einer Abstoßungsbehandlung mit oder ohne OKT3

4.6 Multivariate Analyse

4.6.1 Multivariate Analyse der Einflussfaktoren auf das Patientenüberleben

Um unabhängige Einflussfaktoren auf das Überleben zu identifizieren, wurde eine multivariate Analyse nach dem Cox-Regressionsmodell mit dem Endpunkt Tod durchgeführt. Die Berechnung der adjustierten Hazard-Ratio erfolgte nach der Einschlussmethode. Untersucht wurden die Einflussfaktoren Geschlecht, Patientenalter bei erster Lebertransplantation, Primärdiagnose und Entwicklung eines de novo Tumors. Hierbei ergab sich nur für die Faktoren Patientenalter und de novo Tumor Entwicklung ein signifikantes Ergebnis.

Tabelle 15: Multivariate Analyse der Einflussfaktoren auf das Patientenüberleben

Faktor	Univariater		Multivariate Analyse	
	p-Wert	Adj. HR	95% KI für adj. HR	p-Wert
Geschlecht	0,009	0,814	0,631 - 1,050	0,113
Alter	< 0,001	1,410	1,238 - 1,606	< 0,001
Primärdiagnose	< 0,001	0,976	0,914 - 1,043	0,474
Entwicklung eines de novo Tumors	< 0,001	2,544	1,940 - 3,337	< 0,001

4.6.2 Multivariate Analyse der Einflussfaktoren auf die Entwicklung eines de novo Tumors

Auch die Einflussfaktoren für die Entwicklung eines de novo Tumors wurden in einer multivariaten Analyse nach dem Cox-Regressionsmodell untersucht. Die Berechnung der adjustierten Hazard-Ratio erfolgte wiederum nach der Einschlussmethode. In die Analyse wurden die Faktoren Patientenalter bei erster Lebertransplantation, Primärdiagnose, primäres Basis-Immunsuppression (Vgl. Kapitel 4.5.4.1) und Abstoßung bzw. Abstoßungsbehandlung mit oder ohne OKT 3 eingeschlossen. Hierbei hatten die Faktoren Patientenalter und primäres Basisimmunsuppressivum einen hochsignifikanten Einfluss auf die Entwicklung eines de novo Tumors. Eine erlittene Abstoßung bzw. eine Abstoßungsbehandlung mit oder ohne OKT 3 konnte als signifikanter Einflussfaktor identifiziert werden. Die Primärdiagnose zeigte in der multivariaten Analyse keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung eines de novo Tumors.

Tabelle 16: Multivariate Analyse der Einflussfaktoren auf die Entwicklung von de novo Tumoren

Faktor	Univariater p-Wert	Multivariate Analyse		
		Adj. HR	95% KI für adj. HR	p-Wert
Alter	0,001	1,419	1,176 - 1,713	< 0,001
Primärdiagnose	0,017	0,971	0,886 - 1,064	0,525
Primäre Immunsuppression (Cyclosporin A vs. Tacrolimus)	0,002	0,484	0,334 – 0,700	< 0,001
Akute Abstoßungsbehandlung mit/ohne OKT 3	0,047	0,782	0,643 – 0,952	0,014

4.7 Ergebnisse in den einzelnen Tumorgruppen

4.7.1 Überleben in Abhängigkeit der de novo Tumorentität

Vergleicht man die Überlebensdaten innerhalb der Patientensubgruppe mit de novo Tumor, so zeigen sich recht unterschiedliche Überlebensraten in Abhängigkeit des de novo Tumors, wobei bei Patienten mit mehreren Tumoren im Verlauf jeweils der erste de novo Tumor in die Analyse eingeflossen ist. Während Patienten mit Hauttumoren das beste Langzeitüberleben zeigten (10- und 15- Jahres-Überlebensrate von 74,6% bzw. 70%), waren gastrointestinale Tumore mit dem schlechtesten Langzeitüberleben assoziiert (10- und 15-Jahres-Überlebensrate von 21,4% bzw. 10,7%). Auch für Patienten mit Tumoren der Lunge, mit anderen bzw. unbekanntem Malignomen sowie mit Tumoren im HNO-Bereich fand sich ein eher schlechtes Langzeitüberleben mit 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensraten von 66,0% und 20,6% für Tumore der Lunge, von 55,6% und 22,2% für andere bzw. unbekannte Tumore und von 56,3% und 24,1% für HNO-Tumore. Für gynäkologische Tumore, PTLDs und urologische Tumore ergab sich ein vergleichsweise gutes Langzeitüberleben mit 5- und 10-Jahres-Überlebensraten von 68,2% und 61,4% (gynäkologische Tumore), 74,1% und 58,2% (PTLDs) bzw. 72,7% und 50,9% (urologische Tumore). Das Ergebnis war mit einem p-Wert nach dem log-Rank Test von $< 0,001$ statistisch hochsignifikant.

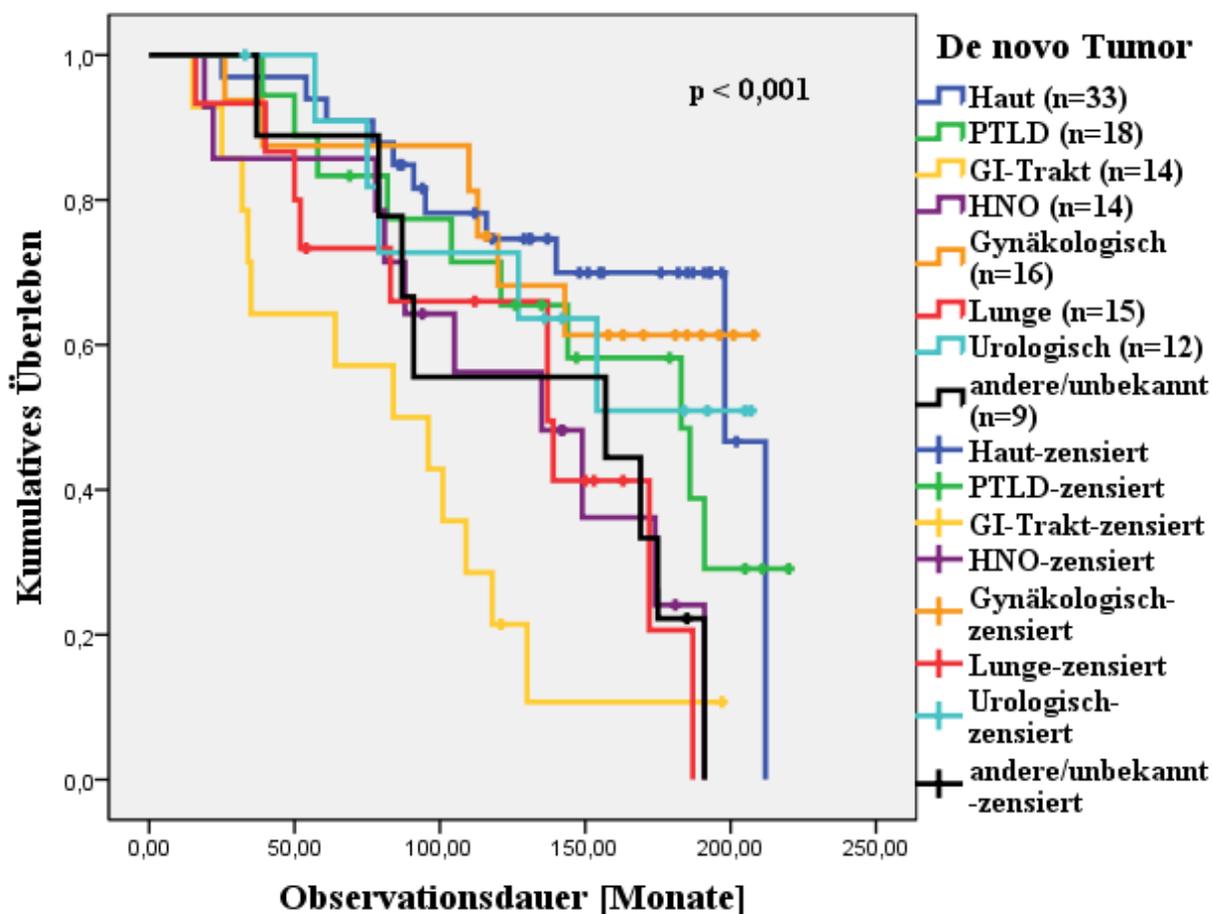


Abbildung 17: Überleben in der Patientensubgruppe mit de novo Tumor in Abhängigkeit des (1.) de novo Tumors (Überlebenskurve nach Kaplan-Meier)

4.7.2 Hauttumore

Im untersuchten Patientengut fanden sich insgesamt 40 Hauttumore, davon 33 Hauttumore als Primärtumor, sechs Tumore (vier Spinaliome und zwei Basaliome) als Zweittumor und ein Basaliom als Dritttumor.

Therapeutisch wurde der überwiegende Teil der Hauttumore exzidiert. Bei fünf Patienten erfolgte zusätzlich eine Radiatio und/oder eine Chemotherapie. Eine Patientin mit Aderhautmelanom erhielt eine transpupilläre Thermotherapie. Ein Patient mit Merkelzellkarzinom erhielt zunächst nach Exzision eine Radiatio und wurde später bei Lymphknotenmetastasen zusätzlich chemotherapiert.

Von den 22 Patienten mit nur einem de novo Hauttumor verstarben vier (18,2%) im Beobachtungszeitraum, zwei Patienten mit einem Spinaliom, ein Patient mit einem Melanom und eine Patientin mit einem Merkelzelltumor. Bei allen vier Patienten stellte die

Tumorerkrankung die Todesursache dar. Die Patientin mit Merkelzelltumor verstarb 24 Monate nach 1. LTX, die Patienten mit Spinaliomen überlebten für jeweils 54 und 84 Monate nach Lebertransplantation, der Patient mit Melanom verstarb 61 Monate nach Transplantation. Alle vier Patienten, welche an zwei de novo Hauttumoren erkrankten, verstarben im Beobachtungszeitraum, wobei nur bei einem Patient mit zwei Spinaliomen die Tumorerkrankung die unmittelbare Todesursache darstellte. Dieser verstarb 212 Monate nach Lebertransplantation. Beide Patienten, welche drei de novo Tumore entwickelten (ein Patient mit drei Hauttumoren, ein Patient mit einem Nierenzellkarzinom, einem Basaliom und einem Blasenkarzinom), überlebten im Beobachtungszeitraum.

4.7.3 PTLD

Die Patienten mit PTLD wurden vorwiegend chemotherapeutisch behandelt. Fünf Patienten erhielten zusätzlich eine operative Therapie bei lokalem Tumorbefall, z.B. Nephrektomie und Lungenteilresektion. Bei einigen Patienten erfolgte zudem eine Radiatio.

Von den insgesamt 23 Patienten, welche im Beobachtungszeitraum an PTLDs erkrankten, verstarben 15 Patienten (65,2%), wobei bei 9 Patienten hiervon die Tumorerkrankung zum Tode führte. Der Zeitraum von der ersten Lebertransplantation bis zum Tode lag bei diesen 9 Patienten zwischen 3 und 144 Monaten, das mittlere Überleben nach Lebertransplantation lag bei 52,1 Monaten. Von den 14 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom überlebten nur 2 den Beobachtungszeitraum. Bei den 12 in dieser Tumorgruppe verstorbenen Patienten stellte bei 7 das Non-Hodgkin-Lymphom auch die Todesursache dar. In den übrigen Tumoruntergruppen verstarb ein Patient an den Folgen einer Akuten Myeloischen Leukämie, ein Patient mit einer nicht näher spezifizierten PTLD verstarb an Herz-Kreislaufversagen, bei einem Patienten führte eine Chronische Lymphatische Leukämie zum Tode.

In der vorliegenden Studie wurden keine Daten zum EBV-Spender- bzw. –Empfänger-Status erhoben.

4.7.4 Tumore der Lunge

Bei sechs der 19 Patienten, welche im Beobachtungszeitraum an einem Tumor der Lunge erkrankten, wurde der Tumor operativ entfernt, teilweise erhielten die Patienten eine adjuvante Radio- und/oder Chemotherapie. Der andere Teil der Patienten erhielt eine Radio- und/oder Chemotherapie. Von den 19 Patienten mit Tumoren der Lunge verstarben 13 (68,4%) im Beobachtungszeitraum, wobei bei allen Patienten das Bronchialkarzinom auch die Todesursache darstellte. Das Überleben nach Lebertransplantation lag bei dieser Patientengruppe zwischen 11 und 172 Monaten nach Lebertransplantation, das durchschnittliche Überleben bei 94 Monaten.

Ab Tumordiagnosestellung lag das Überleben zwischen 4 und 78 Monaten, durchschnittlich bei etwa 14 Monaten.

6 der 19 Patienten mit Lungentumoren wurden aufgrund einer alkoholtoxischen Leberzirrhose transplantiert, was einem Anteil von 31,6% entspricht. Dieser Anteil ist damit deutlich höher als in der gesamten Studienpopulation (19,2%) und liegt etwas über dem Anteil in der Patientengruppe mit de novo Tumoren (28,5%) (vgl. Tabelle 6). Angaben zum Nikotinkonsum wurden in unserer Studie nicht erhoben.

4.7.5 Gynäkologische Tumore

Bei den 8 Patientinnen mit cervikalen intraepithelialen Neoplasien (vier Patientinnen mit CIN 2, vier Patientinnen mit CIS) erfolgte in allen Fällen eine operative Versorgung. Bei vier der Patientinnen mit CIN 2 bzw. CIS erfolgte eine alleinige Konisation, bei weiteren vier Patientinnen erfolgte eine Hysterektomie. Eine Patientin mit CIS verstarb im Beobachtungszeitraum, 24 Monate nach Lebertransplantation. Die Todesursache war allerdings ein Transplantatversagen. Die Tumordiagnosestellung erfolgte zwischen vier und 60 Monaten nach Lebertransplantation, durchschnittlich nach 29 Monaten.

Bei den sechs Patientinnen mit Mammacarcinom erfolgte immer eine operative Therapie und dann abhängig von der Art und Größe des Mammacarcinoms eine zusätzliche Radiatio, Chemotherapie und/oder Hormontherapie. Die Tumordiagnosestellung erfolgte zwischen zwei und 106 Monaten nach Lebertransplantation (durchschnittlich nach 40 Monaten). Vier der Patientinnen in dieser Gruppe verstarben im Beobachtungszeitraum, allerdings nur eine am Mammacarcinom. Bei einer Patientin führte ein Multiorganversagen zum Tode, eine Patientin verstarb an einem Herzversagen und eine an einem Zungengrundkarzinom, welcher als Zweittumor aufgetreten war. Die Überlebenszeit nach Lebertransplantation lag bei diesen vier Patientinnen zwischen 110 und 143 Monaten.

In Bezug auf die Entwicklung von cervikalen intraepithelialen Neoplasien wäre der HPV Status der weiblichen Transplantierten interessant gewesen, dieser wurde in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht erhoben.

4.7.6 Urologische Tumore

Von den fünf Patienten mit Prostatakarzinom erhielten drei eine operative Therapie, ein Patient hiervon erhielt zusätzlich eine neoadjuvante Hormontherapie. Ein Patient wurde ausschließlich antiandrogen behandelt, zu einem Patienten liegen keine Daten zur Therapie vor. Die Diagnosestellung erfolgte zwischen acht und 108 Monaten nach Lebertransplantation

(durchschnittlich nach 49 Monaten). Ein Patient in dieser Gruppe verstarb im Beobachtungszeitraum an den Folgen des Prostatakarzinoms.

Bei vier der fünf Patienten mit Nierenzellkarzinom erfolgte eine operative Therapie, bei drei Patienten hiervon in Form einer Nephrektomie, bei einem Patienten in Form einer Teilresektion der Niere. Zu einem Patienten mit Nierenkarzinom liegen keine Informationen zur Therapie vor. Die Tumordiagnosestellung erfolgte zwischen 78 und 178 Monaten nach LTX, durchschnittlich nach 123 Monaten. Drei der Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum, bei zweien stellte das Nierenkarzinom die Todesursache dar. Ein Patient, welcher im Beobachtungszeitraum an zwei de novo Tumoren erkrankt war (Non-Hodgkin-Lymphom und Nierenzellkarzinom), verstarb an einem Herzinfarkt. Der Überlebenszeitraum nach Lebertransplantation lag bei diesen drei Patienten bei 75, 127 und 191 Monaten.

Bei drei von vier Patienten mit einem Blasenkarzinom erfolgte zunächst therapeutisch eine transurethrale Resektion (TUR). Alle Patienten wurden im Verlauf nachreseziert, einer erhielt eine Zystektomie, ein Patient eine lokale Chemotherapie, ein Patient eine Radiatio. Bei einem Patienten liegen zur Therapie keine Informationen vor. Die Diagnosestellung des Blasenkarzinoms erfolgte in dieser Gruppe zwischen 48 und 150 Monaten nach LTX, durchschnittlich nach 98 Monaten. Zwei Patienten aus dieser Gruppe verstarben im Beobachtungszeitraum, bei beiden Patienten war das Blasenkarzinom die Todesursache.

4.7.7 HNO-Tumore

Von den 14 Patienten mit Oropharynxkarzinomen erhielten 11 Patienten eine operative Therapie, teilweise kombiniert mit einer Radio- und/oder Chemotherapie. Bei einem Patienten liegen keine Daten zur Therapie vor, ein Patient erhielt ausschließlich eine Strahlentherapie, ein Patient eine kombinierte Radio- und Chemotherapie. Die Tumordiagnose erfolgte zwischen 11 und 154 Monaten nach Lebertransplantation, durchschnittlich nach 65 Monaten.

12 der Patienten mit Oropharynxkarzinom verstarben im Beobachtungszeitraum, bei 9 dieser Patienten stellte die Tumorerkrankung auch die Todesursache dar. Ein Patient verstarb an einer Lungenarterienembolie, einer an Transplantatversagen, bei einem ist die Todesursache unbekannt. Die Überlebensdauer der Patienten mit Oropharynxkarzinom, welche im Beobachtungszeitraum verstorben sind, lag zwischen 22 und 191 Monaten, durchschnittlich bei 100 Monaten.

Von 16 Patienten mit HNO-Tumoren insgesamt stellte bei 13 Patienten (81%) eine alkoholtoxische Leberzirrhose die Indikation zur Lebertransplantation dar, bei zwei von diesen

Patienten fand sich zusätzlich eine HCC. Auch in dieser Patientengruppe wären Angaben zum (zusätzlichen) Nikotinkonsum interessant gewesen.

4.7.8 Tumore des Gastrointestinaltraktes

Ein Patient mit Ösophaguskarzinom erhielt eine operative Therapie, ein weiterer eine kombinierte Radio-/Chemotherapie, bei sechs Patienten liegen keine Daten zur Therapie vor. Von den acht Patienten mit Ösophaguskarzinom verstarben sieben im Beobachtungszeitraum, alle an den Folgen des Ösophaguskarzinoms. Die durchschnittliche Überlebenszeit nach Lebertransplantation bei diesen sieben Patienten lag bei 70 Monaten.

Sechs der Patienten mit Ösophaguskarzinom (75%) wurden aufgrund einer alkoholtoxischen Leberzirrhose transplantiert, bei zwei Patienten lag zusätzlich ein HCC vor. Wiederum können keine Aussagen zum Nikotinkonsum bei diesen Patienten getroffen werden.

Zwei der drei Patienten mit Colonkarzinom erhielten eine operative Therapie, ein Patient erhielt zusätzlich den monoklonalen Antikörper Edrecolomab. Bei einem Patienten liegen keine Daten zur Therapie vor. Zwei Patienten mit Colonkarzinom verstarben im Beobachtungszeitraum, einer an den Folgen der Tumorerkrankung, einer an einem Status asthmaticus. Die Diagnosestellung erfolgte 21, 24 und 60 Monate nach Lebertransplantation.

5 Diskussion

Mit Beschluss der Concensus Conference im Juni 1983 stellt die Lebertransplantation seit nunmehr über 30 Jahren eine etablierte Therapieoption bei terminaler chronischer und akuter Leberinsuffizienz dar.⁸³ Da heutzutage 5-Jahres-Überlebensraten von über 70% erreicht werden⁹⁶, spielen Komplikationen im Langzeitverlauf, insbesondere deren frühzeitige Erkennung und entsprechende Therapie, in der Versorgung von lebertransplantierten Patienten eine wichtige Rolle.

5.1 Inzidenz von de novo Tumoren

In der Vergangenheit wurde vielfach gezeigt, dass bei Patienten nach Transplantation ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung von de novo Tumoren besteht. In der Literatur finden sich jedoch sehr unterschiedliche Angaben zur Inzidenz von de novo Tumoren bei lebertransplantierten Patienten von 2,3% bis 26,2%. Hauptverantwortlich hierfür sind wohl die sehr unterschiedlichen follow-up Zeiten, aber auch die Tatsache, dass einige Studien bestimmte Tumore, wie z.B. Hauttumore oder Lymphome nicht in ihre Studien miteinbezogen haben.^{13, 74-76, 78, 79} In der vorliegenden retrospektiven Datenanalyse entwickelten 131 von 1468 analysierten Patienten einen de novo Tumor, was einer Inzidenz von 8,9% entspricht. Erwähnenswert in diesem Zusammenhang ist das lange follow up (mediane Nachbeobachtungszeitraum 86 Monaten, durchschnittlicher Nachbeobachtungszeitraum 90 Monate) und die große Anzahl der eingeschlossenen Patienten (1468 bzw. 1711). Untersuchungen an ähnlich großen Patientenpopulationen mit entsprechend langem follow up finden sich nur bei wenigen Autoren.^{75, 97-99}

Baccarani et al. untersuchten 313 Patienten, welche zwischen 1991 und 2006 an zwei Zentren in Italien lebertransplantiert wurden, wobei Patienten ausgeschlossen wurden, bei denen in der Vorgeschichte eine Tumorerkrankung, inklusive hepatozellulärer Karzinome, aufgetreten war. Im Vergleich mit der nicht-lebertransplantierten Bevölkerung fand sich ein etwa dreifach erhöhtes Tumorrisiko.⁸¹ Åberg et al. veröffentlichten 2008 ihre Studie zu 540 Patienten, welche zwischen 1982 und 2005 in Finnland lebertransplantiert wurden. Sie fanden ein 2,6fach erhöhtes Tumorrisiko im Vergleich zur Normalbevölkerung.¹⁰⁰ In einer holländischen Studie an 174 lebertransplantierten Patienten, welche mindestens ein Jahr nach Lebertransplantation überlebten, fanden Haagsma et al. ein relatives Tumorrisiko von 4,3 im Vergleich zur Normalbevölkerung.⁸⁰ Oo et al. untersuchten das Auftreten von de novo Tumoren an 1778

erwachsenen Lebertransplantierten aus Großbritannien und errechneten ein zweifach erhöhtes Tumorrisiko verglichen mit der Allgemeinbevölkerung.¹⁰¹ Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch die Arbeitsgruppe von Schrem et al. an der Medizinischen Hochschule Hannover: In der 2013 veröffentlichten retrospektiven Untersuchung an 2000 zwischen 1983 und 2010 lebertransplantierten Patienten fanden sich im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung doppelt so hohe Tumorinzidenzraten.¹⁰²

5.2 Einflussfaktoren auf das Langzeitüberleben

De novo Tumore zählen im Langzeitverlauf neben kardiovaskulären Erkrankungen und Rezidiven der Grunderkrankung zu einer der häufigsten Todesursachen und üben einen erheblichen Einfluss auf das Patientenüberleben aus.^{82, 84, 103} Dies zeigte sich analog zu bisherigen Studien auch im hier untersuchten Patientengut, wo de novo Tumore mit einem Anteil von 27,2% die häufigste Todesursache in der Gruppe der Patienten darstellte, welche mindestens 60 Monate nach Lebertransplantation überlebten.

Im vorliegenden Patientengut wurden vier Einflussfaktoren auf das Patientenüberleben untersucht: Patientengeschlecht, Alter zum Zeitpunkt der 1. LTX, Primärdiagnose bzw. Indikation zur 1. LTX und Entwicklung eines de novo Tumors. Hierbei konnte in der univariaten Analyse für alle Faktoren eine signifikante Auswirkung auf das Patientenüberleben nachgewiesen werden, wobei männliches Geschlecht, höheres Lebensalter, die Entwicklung eines de novo Tumors und Lebertumore oder alkoholtoxische Leberzirrhose als Primärdiagnose mit einem schlechteren Überleben assoziiert waren. In der multivariaten Analyse konnte ein signifikanter Zusammenhang nur für die Variablen Patientenalter und Auftreten eines de novo Tumors gezeigt werden (p-Wert jeweils < 0,001). Diese Ergebnisse decken sich mit denen in der Literatur; zahlreiche Studien konnten belegen, dass ein höheres Empfängeralter mit einem schlechteren Überleben assoziiert ist.^{12, 16, 104} Dass die Entwicklung von de Tumoren einen negativen Einfluss auf das Langzeitüberleben ausübt, wurde ebenfalls mehrfach gezeigt.^{84, 105} Schrem et al. fanden in dem von ihnen untersuchten Patientenkollektiv ein signifikant schlechteres Überleben der Patienten mit de novo Tumoren im Vergleich zu Lebertransplantierten ohne Tumor, wobei innerhalb der Gruppe mit Malignom im Verlauf diejenigen Patienten, welche aufgrund einer alkoholtoxischen Leberzirrhose transplantiert worden waren, ein signifikant kürzeres Überleben zeigten.¹⁰²

5.3 Risikofaktoren für die Entwicklung von de novo Tumoren

In der Vergangenheit wurden zahlreiche Einflussfaktoren untersucht, welche neben der immunsuppressiven Therapie mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von de novo Tumoren verbunden sind.

Aguilar et al. stellten in ihrem Patientengut fest, dass Patienten männlichen Geschlechts ein höheres Tumorrisiko hatten als weibliche Patienten.¹⁰⁶ Bei mehreren anderen Autoren hatte das Patientengeschlecht jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Tumorentwicklung.^{74, 107} Auch in unserem Patientenkollektiv zeigte das Tumorrisiko keine Abhängigkeit vom Patientengeschlecht.

Betrachtet man das Patientenalter bei Lebertransplantation als Risikofaktor für die Tumorentwicklung, wird angenommen, dass ein sehr junges Patientenalter mit einem erhöhten Risiko für PTLDs verbunden ist, da es sich hierbei zumeist um EBV-negative Empfänger handelt und für diese das höchste Risiko für die Entwicklung von Lymphomen angenommen wird.⁸² Generell besteht für junge Erwachsene jedoch auch nach Transplantation ein relativ niedriges Tumorrisiko, mit zunehmendem Patientenalter steigt dieses dann, analog zur Normalbevölkerung, deutlich. Unterteilt man de novo Tumore in PTLDs und solide Tumore lässt sich schlussfolgern, dass für PTLDs das Risiko mit zunehmendem Patientenalter bei Lebertransplantation eher sinkt, während das Risiko für solide Tumoren wächst.⁹⁰ Im untersuchten Patientengut lag das durchschnittliche Patientenalter in der Tumorgruppe etwa vier Jahre über dem des gesamten Patientenkollektivs. Das Patientenalter konnte zudem als signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung von de novo Tumoren sowohl in der univariaten Analyse als auch in der multivariaten Analyse identifiziert werden. Das höchste Risiko bestand hierbei für Patienten in einem Alter von 51 bis 60 Jahren zum Zeitpunkt der ersten Lebertransplantation. Überraschend ist, dass in der ältesten Subgruppe (61 bis 72 Jahre zum Zeitpunkt der 1. LTX) ein niedrigeres Tumorrisiko zu finden war. In der Literatur wurde das Patientengut bezüglich des Alters häufig nur in zwei Gruppen unterteilt (z.B. bei Herrero et al. älter und jünger als 60 Jahre⁸² oder bei Haagsma et al. älter und jünger als 40 Jahre⁸⁰), wobei dann das höhere Patientenalter, wie auch in der am vorliegenden Patientengut durchgeführten Analyse, mit einem deutlich höheren Tumorrisiko verbunden ist.

In der univariaten Analyse stellte die Primärdiagnose einen signifikanten Einflussfaktor für das Risiko einer de novo Tumorerkrankung dar (p-Wert 0,017), wobei das größte Tumorrisiko für Patienten mit der Transplantationsindikation Lebertumor oder alkoholtoxische Leberzirrhose bestand. Dies deckt sich mit zahlreichen bisherigen Studien, die nachweisen konnten, dass Alkoholkonsum mit einem erhöhten Tumorrisiko verbunden ist. Zanus et al. empfehlen für

Patienten mit einer Alkoholvorgeschichte daher eine besonders sorgsame Tumorsuche vor Transplantation, eine möglichst niedrige Immunsuppression für dieses Patientengut und ein entsprechend engmaschiges follow up nach Transplantation zur Sicherstellung einer frühestmöglichen Tumordiagnosestellung und damit verbundenen besseren Therapieaussichten.¹⁰⁸ Bei den auftretenden de novo Tumoren handelt es sich in diesem Patientengut zumeist um Malignome im Kopf-/Halsbereich sowie im Magen-Darm-Trakt analog zu den häufigsten Tumoren bei nicht transplantierten Patienten mit gesteigertem Alkoholkonsum.⁸¹ Dass ein häufig bei diesen Patienten anzutreffender gleichzeitiger Nikotinkonsum mitverantwortlich ist für das erhöhte Tumorrisiko erscheint naheliegend, zumal zahlreiche Studien Nikotinkonsum als Risikofaktor für die Tumorentwicklung nachweisen konnten.^{76, 109} Das häufig gemeinsame Auftreten von chronischem Alkohol- und Zigarettenkonsum ist auch für die erhöhte Inzidenz von Bronchialkarzinomen unter Lebertransplantierten mitverantwortlich.¹¹⁰ In unsere Studie flossen keine Daten zum Nikotinkonsum mit ein, dies wäre jedoch insbesondere im Hinblick auf bestimmte Tumorentitäten (Lungentumore, HNO-Tumore und Ösophaguskarzinome) von besonderem Interesse gewesen.

In dem hier untersuchten Patientengut war das de novo Tumorrisiko in der Gruppe der aufgrund eines Lebertumors transplantierten Patienten am höchsten. Beim überwiegenden Anteil der Lebertumore (75%) handelte es sich um hepatozelluläre Karzinome, welche überwiegend auf dem Boden einer Zirrhose entstanden sind. Neben Hepatitis B und Hepatitis C Zirrhose waren hierunter auch alkoholtoxische Zirrhosen, was das erhöhte Tumorrisiko teilweise erklären kann. Haagsma et al. konnten in ihrem Patientenkollektiv kein erhöhtes Tumorrisiko für HCC- oder andere Lebertumorpatienten nachweisen.⁸⁰ Xiol et al. fanden dagegen ein erhöhtes Tumorrisiko für Patienten mit einem HCC als Transplantationsindikation, wobei diese Risikoerhöhung insbesondere für Hauttumore galt. Als mögliche Ursache für diesen Zusammenhang vermuten die Autoren, dass eine genetische Prädisposition bei diesen Patienten vorliegen könnte, welche sowohl die Entstehung eines HCCs als auch eines Hauttumors begünstigen könnte.⁷⁹

Die Immunsuppression wird allgemein als einer der wichtigsten Faktoren bei der Tumorentwicklung transplantierten Patienten angesehen. Ob einzelne Immunsuppressiva ein höheres Tumorrisiko zeigen als andere wurde vielfach untersucht, jedoch sind valide Aussagen häufig schwer zu treffen, da die Immunsuppression praktisch ausschließlich in Form einer Kombinationstherapie erfolgt. Effekte einzelner Substanzen sind daher schwer nachzuweisen. Insbesondere Azathioprin, ALG/ATG und OKT3 wurden diesbezüglich diskutiert, und einige Studien konnten nachweisen, dass der Einsatz dieser Substanzen mit einem höheren Risiko für das Auftreten von Malignomen verbunden ist.^{78, 83} Für ALG/ATG und OKT3 erklärt man sich

dies mit der durch sie hervorgerufen stark verminderten T-Zell-Aktivität. Ob zwischen Cyclosporin A und Tacrolimus, welche beide inzwischen über viele Jahre als primäres Immunsuppressivum nach Lebertransplantation eingesetzt werden, ein Unterschied zwischen dem Risiko für de novo Tumore besteht, ist in einigen Studien untersucht worden. Mehrere Arbeiten konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Substanzen bezüglich des Tumorrisikos nachweisen.^{111, 112} In einer großen Metaanalyse aller randomisierten kontrollierten Studien von 2005, in der Cyclosporin A und Tacrolimus als primäres Immunsuppressivum bei insgesamt 4102 nierentransplantierten Patienten verglichen wurden, fand sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Tumorentstehung.⁷⁷ In unserem Patientenkollektiv hatten Patienten mit einer primären Immunsuppression mit Cyclosporin A ein signifikant höheres Tumorrisiko als Patienten, welche primär Tacrolimus erhielten. Dies ist insofern erstaunlich, als dass Tacrolimus ein etwas stärkerer immunsuppressiver Effekt zugesprochen wird als Cyclosporin A und dies ein eher höheres Tumorrisiko erwarten lassen würde. Tjon et al. fanden in ihrer retrospektiven Untersuchung an 385 Patienten ebenfalls eine Assoziation zwischen einer Cyclosporin A Gabe und einem erhöhten Tumorrisiko.¹¹³ Für unser Patientengut ist jedoch anzumerken, dass in die Analyse nur die primär verabreichte Immunsuppression eingegangen ist und keine Informationen über mögliche Immunsuppressionswechsel bzw. die Länge der Therapie mit einem Immunsuppressivum in die Berechnung mit eingeflossen sind. Zudem ist gerade in der Cyclosporin A Gruppe häufig auch Azathioprin und/oder ALG/ATG mit eingesetzt worden, was die Ergebnisse verfälschen könnte. Benlloch et al. konnten in ihrer Studie eine erfolgte Azathioprintherapie als unabhängigen Risikofaktor für die Tumorentwicklung identifizieren.¹¹⁴ Für ALG/ATG wurde ein erhöhtes Risiko für PTLDs in mehreren Studien nachgewiesen.¹¹⁵ Betrachtet man die Immunsuppression nur nach dem Kriterium, ob Azathioprin und/oder ALG/ATG primär enthalten war, hatten in unserem Patientengut diejenigen das höchste Tumorrisiko, deren primäre Immunsuppression sowohl Azathioprin als auch ALG/ATG enthielt.

Von den erst in der jüngeren Vergangenheit eingesetzten mTOR-Inhibitoren erhofft man sich eher einen tumorprotektiven Effekt, welcher bereits in einigen Studien belegt werden konnte.^{82, 87, 116} Gomez-Camarero veröffentlichte 2007 eine Untersuchung an zehn lebertransplantierten Patienten, welche auf Everolimus eingestellt wurden, nachdem bei ihnen ein de novo Tumor diagnostiziert worden war. Diese Patienten zeigten ein signifikant besseres Überleben als die 14 Patienten in der Kontrollgruppe: 100%, 90% und 72% versus 50%, 29%, 14% nach sechs, zwölf und 24 Monaten.¹¹⁷ Thimonier et al. untersuchten in einer retrospektiven Analyse Prognosefaktoren bei Patienten mit de novo Tumoren, welche aufgrund einer alkoholtoxischen

Leberzirrhose transplantiert worden waren. Hierbei zeigten Patienten, welche nach Tumordiagnose eine Immunsuppression mit Everolimus erhielten, ebenfalls ein signifikant besseres Überleben mit 1- und 5-Jahres-Überlebensraten von 77,4% und 35,2% versus 47,2% und 19,4%. Hierbei schienen jedoch weniger Patienten mit frühen Tumorstadien als vielmehr Patienten mit fortgeschrittener Malignomerkrankung von einer Umstellung zu profitieren.¹¹⁸ Für nierentransplantierte Patienten konnte in einigen Studien eine niedrige Inzidenz von de novo Tumoren unter Sirolimus gezeigt werden.^{119, 120} In der CONVERT-Studie, einer offenen, randomisierten, Multicenterstudie an nierentransplantierten Patienten, war eine auf Sirolimus basierende Immunsuppression zwei Jahre nach Umstellung mit einer geringeren Rate von de novo Malignomen im Vergleich zu einer Fortsetzung mit Calcineurininhibitoren assoziiert, wobei dies vor allem der signifikanten Reduktion der Rate an Hauttumoren geschuldet war. Andere Tumore waren in der Sirolimus-Gruppe zwar auch seltener, jedoch zeigte sich hierbei keine statistische Signifikanz.¹²¹ In unserer Studie können zum Tumorrisiko unter Sirolimus keine Aussagen getroffen werden, da zu wenige Patienten eine hierauf basierende Immunsuppression erhielten.

Für den Faktor einer akuten Rejektion ließ sich in der vorliegenden Untersuchung ein signifikant höheres Tumorrisiko für Patienten ohne akute Rejektion nachweisen (p-Wert 0,038). Dies mag zunächst verwundern, da eine akute Rejektion häufig auch eine stärkere vorübergehende Immunsuppression bzw. eine zusätzliche Hochdosisimmunsuppression notwendig macht. Åberg et al. fanden in ihrem Patientengut von 540 Patienten ebenfalls ein niedrigeres de novo Tumor Risiko für die Patienten mit akuten Rejektionen in der Vorgeschichte. Die Autoren schließen hieraus, dass die kurzfristige stärkere Immunsuppression nicht zu einem höheren Tumorrisiko führt.¹⁰⁰ Auch Sanchez et al. gehen davon aus, dass eine kurzfristige Hochdosisimmunsuppression zwar mit einem erhöhten Risiko für opportunistische und virale Infektionen einhergeht, das de novo Tumorrisiko hierdurch jedoch nicht erhöht wird. Sie vermuten sogar, dass bei Patienten, welche nie eine akute Rejektion erlitten haben, möglicherweise eher eine Überimmunsuppression vorliegen könnte, welche dann eine höhere Tumorzinzidenz bei diesen Patienten vermuten ließe, auch wenn dies in ihrem Patientengut nicht nachgewiesen werden konnte.⁷⁵ Diese Theorie wäre jedoch eine mögliche Erklärung für die Ergebnisse in unserem Patientengut. Bei anderen Autoren zeigte sich den zuvor genannten Ergebnissen widersprechend eine erhöhte Anzahl akuter Rejektionen bei Patienten mit de novo Tumor im Vergleich zu Patienten ohne de novo Tumor. Benlloch et al. fanden sowohl in der univariaten Analyse als auch in der multivariaten Analyse einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von akuten Abstoßungen und der Entwicklung von de novo

Tumoren.¹¹⁴ Bei der Untersuchung von Aseni et al. fand sich ein nicht signifikanter Trend für ein häufiges Auftreten von akuten Abstoßungen in der Tumorgruppe (p-Wert 0,06).¹²² Finkenstedt et al. konnten in ihrem Patientengut keinen Zusammenhang zwischen akuten Rejektionsepisoden und de novo Tumorentwicklung nachweisen.⁷⁴ Für unser Patientengut wurde eine weitere Analyse für die Tumorabhängigkeit von einer stattgehabten OKT3-Gabe im Rahmen einer akuten Rejektionsepisode durchgeführt. Hierbei hatten Patienten ohne akute Rejektionsepisoden weiterhin das höchste Tumorrisiko, wobei dieses nur knapp über dem der Patienten lag, welche mindestens einmal OKT3 erhalten hatten. Für Patienten mit akuten Rejektionen, aber ohne OKT3-Behandlung ergab sich ein deutlich geringeres Tumorrisiko. Dieser statistische Zusammenhang war auch in der multivariaten Analyse statistisch signifikant. Einige Untersuchungen in der Vergangenheit konnten ein erhöhtes Risiko für PTLDs nach OKT3 Gabe nachweisen.^{115, 123} In anderen Studien ergab sich jedoch kein erhöhtes Tumorrisiko für Patienten, welche in der Vorgeschichte mit OKT3 behandelt worden waren.^{124, 125}

5.4 Häufigkeit einzelner de novo Tumorentitäten und ihre Risikofaktoren

Die zwei Tumorgruppen, die unter Leber- wie auch anderen Organtransplantierten mit Abstand am häufigsten vorkommen sind Hauttumore und Posttransplantationslymphome (post transplant lymphoproliferative diseases - PTLDs).

Hauttumore sind die am häufigsten auftretende Tumorentität nach Lebertransplantation und nach Organtransplantation generell mit einer bis zu 70mal höheren Inzidenz als in der nicht-transplantierten Bevölkerung.^{75, 79, 83, 85, 90} Mit Abstand am häufigsten kommen Plattenepithel- und Basalzellkarzinome in einem etwa gleichen Verhältnis vor und machen damit zusammen etwa 95% aller Hauttumore bei Lebertransplantierten aus. Bei dem restlichen Teil handelt es sich vorwiegend um Melanome und Kaposi-Sarkome und einige andere seltenere Hauttumore.¹²⁶ In unserem Patientengut fand sich eine ähnliche Verteilung: Hauttumore stellten ein Viertel aller de novo Tumore (25,6%) dar, wobei Basaliome und Spinaliome mit 12,2% und 9% den mit Abstand größten Teil der Hauttumore ausmachten. Melanome traten bei drei Patienten auf, ein Kaposi-Sarkom bei nur einem Patienten. Die Inzidenz für Hauttumore lag bei 2,3%, die kumulative Inzidenz bei $4,0 \pm 0,8\%$. Die Pathogenese von Hauttumoren sowohl in der Normalbevölkerung als auch bei Transplantierten ist ein multifaktorielles Geschehen, wobei die Exposition gegenüber ultravioletter Strahlung wohl den wichtigsten Risikofaktor darstellt. Der Vergleich zeigt, dass analog zur Normalbevölkerung auch unter Transplantierten die Inzidenz von Hauttumoren wesentlich höher in Ländern mit starker Sonneneinstrahlung (z.B. Australien)

ist, und dass Transplantierte mit heller Hautfarbe anfälliger sind als dunkelhäutige Patienten.⁹¹ Daneben sind einige Virusinfektionen bekannt, die, wie das Humane Herpesvirus 8 (HHV-8) das Kaposi-Sarkom¹²⁷, Hauttumore verursachen können oder aber zumindest ätiologisch mitverantwortlich gemacht werden wie die Humanen Papillomaviren.⁹² Die immunsuppressive Therapie gilt jedoch als Hauptursache dafür, dass Hauttumore unter Transplantierten so viel häufiger auftreten als unter Nicht-Immunsupprimierten. Dabei scheint das Risiko proportional zum Ausmaß der Immunsuppression zu sein. Dies würde auch die Beobachtung erklären, dass unter Lebertransplantierten niedrigere Inzidenzen gefunden werden als z.B. unter Herztransplantierten, die klassischerweise stärker immunsupprimiert werden.¹²⁸ Wiederum stellt sich hierbei die Frage, ob beim Einsatz bestimmter Immunsuppressiva ein höheres Risiko für kutane Tumore besteht als bei anderen. Es ergeben sich Hinweise darauf, dass Calcineurininhibitoren einen direkten kanzerogenen Effekt aufweisen¹²⁹, wobei unter Tacrolimus ein geringeres Risiko für die Entwicklung von Hauttumoren zu bestehen scheint als unter Cyclosporin A.^{126, 130, 131} Allerdings finden sich auch einige Studien, die keinen signifikanten Unterschied zwischen Cyclosporin A und Tacrolimus fanden.^{99, 111, 128} Aufgrund umfangreicher Nachsorgeprogramme und des relativ einfachen Screenings werden viele Hauttumore schon früh entdeckt und können dann entsprechend häufig erfolgreich behandelt werden. Jedoch beobachtet man unter Transplantierten ein oft aggressiveres Wachstum und/ oder multiples Auftreten der Tumore und häufige Rezidive.^{85, 87, 91} Mehrfache Hauttumore fanden sich im hier untersuchten Patientenkollektiv bei insgesamt fünf Patienten (vier Patienten mit jeweils zwei Hauttumoren und ein Patient mit drei Hauttumoren). Von den 27 Patienten, welche im Verlauf ausschließlich Hauttumore entwickelten (22 Patienten mit nur einem Tumor, vier Patienten mit jeweils zwei Tumoren und ein Patient mit drei Hauttumoren), verstarben acht Patienten im Beobachtungszeitraum (29,6%), wobei bei fünf Patienten der Hauttumor auch die Todesursache darstellte. Im Vergleich zu Patienten mit anderen de novo Malignomen zeigen Patienten mit Hauttumoren jedoch das beste Langzeitüberleben.^{78, 76, 83} In unserem Patientenkollektiv lag das 10-Jahres- bzw. 15-Jahres-Überleben nach 1. LTX bei 74,6% bzw. 70%, das Überleben für alle Tumorpatienten lag demgegenüber bei 62,9% bzw. 44,8%. Aufgrund der Häufigkeit von Hauttumoren und der prinzipiell guten Prognose bei frühzeitiger Diagnosestellung werden von einigen Autoren jährliche dermatologische Screenings empfohlen.⁸² Über die Vermeidung von Sonnenexposition und Anwendung von Sonnenschutzmitteln mit hohem UV-Schutz sollten Patienten regelmäßig aufgeklärt werden.¹³²

Bei den Posttransplantations-Lymphomen handelt es sich um eine sehr heterogene Gruppe lymphoproliferativer Erkrankungen, deren Spektrum von Infektiöser Mononukleose bis zu hoch-

malignen Lymphomen reicht und die neben Hauttumoren zu den häufigsten Tumorerkrankungen bei Lebertransplantierten zählen. Das Epstein-Barr-Virus spielt bei der Ätiologie dieser Erkrankungsgruppe eine herausragende Rolle und die Mehrzahl der Fälle von PTLDs entsteht auf dem Boden einer EBV-Infektion bzw. –Reaktivierung.⁹³ Das höchste Risiko für Posttransplantations-Lymphome haben Empfänger im Kindesalter und EBV-seronegative Empfänger, die ein Organ von einem EBV-seropositiven Spender erhalten.^{94, 115, 133} Im überwiegenden Teil der Fälle handelt es sich um B-Zell-Lymphome vom Non-Hodgkin Typ.^{93, 134} In der Literatur findet sich für PTLDs bei lebertransplantierten Patienten eine Inzidenz von 1% bis 3%, wobei die meisten Patienten innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation erkranken.^{94, 135} In unserem Patientenkollektiv bildeten PTLDs mit einem Anteil von 14,7% die zweithäufigste Tumorgruppe. Für die Inzidenz ergab sich ein Wert von 1,2% (bzw. $2,2 \pm 0,6\%$ für die kumulative Inzidenz), wobei hierbei zu bemerken ist, dass von den 23 Patienten mit PTLD nur 18 Patienten in die Berechnung der Überlebens- und Inzidenzkurven miteingeflossen sind. Von den 23 Patienten mit PTLDs handelte es sich bei über der Hälfte der Patienten (60,9%) um Non-Hodgkin-Lymphome. Der EBV-Spender- und –Empfänger-Status wurde für die vorliegende Arbeit nicht erhoben, dies wäre jedoch insbesondere in Bezug auf die PTLD-Entwicklung sehr interessant gewesen. Bei unseren Patienten wurde die Diagnose einer PTLD durchschnittlich $50,8 \pm 45,3$ Monate nach erster Lebertransplantation, also im Vergleich zu den Angaben in der Literatur relativ spät gestellt. In der Untersuchung von Jain et al. traten PTLDs deutlich früher auf, bei Erwachsenen durchschnittlich 15 Monate nach 1. LTX.⁹⁴ Auch bei Norin et al. wurden PTLDs wesentlich früher diagnostiziert, durchschnittlich 19,5 Monate nach Lebertransplantation. Das durchschnittliche Alter bei 1. LTX lag bei den Patienten mit PTLD bei $35,9 \pm 19,8$ Jahre, während das Alter aller 500 in dieser Arbeit untersuchten Lebertransplantierten bei $40,7 \pm 18,7$ Jahre lag.¹³⁴ In unserem Patientengut waren Patienten mit PTLD im Verlauf zum Zeitpunkt der 1. LTX durchschnittlich $53,9 \pm 10,7$ Jahre alt, ihr Alter lag damit über dem Durchschnittsalter aller Lebertransplantierten.

Daran, dass neben der EBV-Infektion die immunsuppressive Therapie hauptverantwortlich für die Entwicklung einer PTLD ist, besteht kein Zweifel.⁸⁷ Eine Reihe von Untersuchungen nicht nur an Leber-, sondern auch an anderen Organtransplantierten, konnten zeigen, dass ein erhöhtes PTLD-Risiko für Patienten besteht, die mit OKT 3 bzw. ATG behandelt wurden.^{83, 115, 123, 136, 137} Birkeland et al. postulieren, dass das Auftreten von Posttransplantations-Lymphomen das Ergebnis eines komplexen Prozesses ist, der sich aus der chronischen Antigenstimulation durch das Spenderorgan im Empfänger, die Immunsuppression mit der daraus resultierenden verminderten zytotoxischen T-Zell-Aktivität und der Infektion und Transformation

lymphatischer Zellen durch das EBV- Virus ergibt.¹³⁸ Kamdar et al. empfehlen engmaschige Kontrollen der EBV-Viruslast mittels PCR für Hochrisikopatienten. Bei Anstieg der Viruslast kann bereits eine präventive Therapie, insbesondere eine Reduktion der Immunsuppression erwogen werden.¹³⁹ Therapeutisch ist die Reduktion der Immunsuppression eine der wichtigsten Maßnahmen beim Auftreten einer PTLD, alle weiteren Therapieoptionen z.B. chirurgischer oder chemotherapeutischer Art richten sich nach der individuellen Situation des einzelnen Patienten.^{83, 93, 135}

Mit einer Inzidenz von 1,2% und einem Anteil von 12,2% an allen de novo Tumoren stellten Tumore der Lunge die dritthäufigste Tumorentität dar, wobei 13 dieser Patienten (68,4%) im Beobachtungszeitraum auch an ihrem Bronchialkarzinom verstarben. Jiménez et al. detektierten bei 701 lebertransplantierten Patienten 15 Lungentumore, was einem Anteil von 13,8% aller de novo Tumore entsprach. Im Vergleich zur spanischen Allgemeinbevölkerung ergab sich bei einer Inzidenz von 2,1% für Lebertransplantierte ein 40fach erhöhtes Risiko für Bronchialtumore. Nikotin- und Alkoholkonsum konnten als die beiden wichtigsten Risikofaktoren identifiziert werden, wobei bei mehr als 2/3 der Patienten ein kombinierter Nikotin- und Alkoholkonsum bestand. Von den 15 Patienten verstarben alle mit einem maximalen Überleben von 33 Monaten nach Tumordiagnose. Die insgesamt schlechte Prognose dieser Patienten sehen die Autoren als Folge der erst späten Diagnosestellung, der damit häufig verbundenen fehlenden chirurgischen Therapieoption und des schlechten Ansprechens auf Radio- und/oder Chemotherapien. Daher werden neben der frühestmöglichen absoluten Alkohol- und Nikotinkarenz und einer Reduktion der Immunsuppression bei diesen Patienten auch jährliche Screenings mittels Computertomographie empfohlen, um die Chance einer Diagnosestellung im frühen Tumorstadium zu erhöhen.¹¹⁰

Gynäkologische und urologische Tumore machten jeweils einen Anteil von 10,9% aller de novo Tumore bei den hier untersuchten Patienten aus. Die Tumorzinzidenz lag für gynäkologische Tumore bei 1,2% mit einer kumulativen Inzidenz von $1,5 \pm 0,4\%$, wobei Tumore der Cervix am häufigsten vorkamen. Allerdings handelte es sich bei dem überwiegenden Anteil um frühe Tumorstadien (CIS und CIN II). Mammakarzinome bildeten die zweithäufigste Tumorentität. In mehreren Arbeiten fand sich für Mammakarzinome, welche in der Allgemeinbevölkerung die häufigsten Malignome bei Frauen darstellen, keine erhöhte Inzidenz unter transplantierten Patienten.^{105, 140, 141} Oo et al. fanden weder für Mammakarzinome noch für Cervixkarzinome ein erhöhtes Risiko unter Lebertransplantierten.¹⁰¹ Die für die weibliche Allgemeinbevölkerung empfohlenen gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen sollten unbedingt regelmäßig durchgeführt werden, Empfehlungen für häufigere bzw. intensiverte Screeninguntersuchungen

bestehen aktuell nicht.⁷⁴ Schrem et al. gehen jedoch davon aus, dass weibliche Patienten möglicherweise bereits im jüngeren Alter von Mammographiescreenings alle zwei Jahre profitieren könnten, da Mammakarzinome in dem von ihnen untersuchten Patientengut früher auftraten als in der Allgemeinbevölkerung (43 versus 50 Jahre).¹⁰² Adami et al. veröffentlichten 2003 eine Kohortenstudie an 5931 schwedischen, zwischen 1970 und 1997 transplantierten Patienten (Nieren-, Lungen, Herz-, Pankreas-, Leber- oder kombinierte Transplantationen) und fanden in ihrem Patientengut unter anderem ein deutlich erhöhtes Risiko für Vulva- und Vaginalkarzinome (Standardisierte Inzidenzratio SIR=26,2 bzw. SIR=16,4). Ein vermehrtes Auftreten von Vulvakarzinomen fand sich auch in der Untersuchung der Arbeitsgruppe aus Hannover. Die Autoren empfehlen daher aufgrund des Zusammenhangs von Vulvakarzinomen mit einer HPV-Infektion neben einer jährlichen gynäkologischen Untersuchung eine HPV-Impfung für alle HPV-negativen Frauen und pädiatrische Patienten ab einem Alter von neun Jahren möglichst noch vor der Lebertransplantation.¹⁰²

Für urologische Tumore lag die Inzidenz bei 1,1% bzw. die kumulative Inzidenz $4,0 \pm 2,1\%$, wobei ein Patient mit urologischem Tumor nicht in der Analyse der Inzidenzkurven enthalten war. Hierbei fanden sich Prostata- und Nierenzellkarzinome am häufigsten, knapp gefolgt von Blasenkarzinomen.

In der Arbeit von Adami et al. zeigte sich ein fast fünffach erhöhtes Risiko für Nierenzellkarzinome sowie ein doppelt so häufiges Auftreten von Blasenkarzinomen im Vergleich zur Normalbevölkerung.¹⁴² Haagsma et al. errechneten in ihrer Untersuchung für Lebertransplantierte ein 30fach erhöhtes Risiko für Nierenzellkarzinome.⁸⁰ Auch in anderen Studien konnte unter lebertransplantierten Patienten ein signifikant häufigeres Auftreten von Nierenzellkarzinomen nachgewiesen werden.^{74, 100, 102, 143} Schrem et al. empfehlen daher jährliche abdominelle Sonographien im Rahmen des Follow-up, um eine möglichst frühzeitige Diagnose dieser Malignome zu gewährleisten.¹⁰² Für Lebertransplantierte analog zur Normalbevölkerung stellt Nikotinkonsum einen der wichtigsten Risikofaktor für die Entwicklung von Blasen- und Nierenkarzinomen dar.¹⁴⁴ Prostatakarzinome, welche in der Allgemeinbevölkerung häufig anzutreffen sind, scheinen unter Lebertransplantierten nicht gehäuft vorzukommen.^{100, 143} Daher scheinen die auch für die Allgemeinbevölkerung empfohlenen Screeninguntersuchungen ausreichend.⁷⁴

Tumore im HNO-Bereich traten in unserem Patientenkollektiv mit einer Inzidenz von 1,1% auf, wobei 74% der Patienten mit HNO-Tumor auch im Beobachtungszeitraum verstarben, der überwiegende Anteil an der Malignomerkrankung. In der Studie der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) fand man zwar ein leicht gehäuftes Auftreten von HNO-Tumoren, jedoch

ohne statistische Signifikanz.¹⁰² Bei Patienten, welche aufgrund einer alkoholtoxischen Leberzirrhose transplantiert werden, bei denen der häufig anzutreffende gleichzeitige Nikotinkonsum einen zusätzlichen wichtigen Risikofaktor für HNO-Tumore darstellt, ist ein erhöhtes Risiko anzunehmen.^{90, 145} Duvoux et al. fanden in einer Untersuchung von 1999 unter Patienten, welche aufgrund einer alkoholtoxischen Leberzirrhose transplantiert wurden, eine Inzidenz an oropharyngealen Karzinomen von 16,7% versus 0% innerhalb der Patienten, deren Transplantationsindikation nicht alkoholbedingt war.¹⁴⁶ Bei einigen Autoren fanden sich gar keine bzw. nur sehr geringe Anzahlen von HNO-Tumoren, dies könnte jedoch mit dem in diesen Studien vergleichsweise geringen Anteil der wegen einer alkoholtoxische Leberzirrhose transplantierten Patienten zusammenhängen.^{80, 100} Zumindest für Patienten mit einem Nikotinkonsum, insbesondere bei gleichzeitig vorliegendem Alkoholabusus, wären regelmäßige Screeninguntersuchungen vermutlich sinnvoll, da HNO-Tumore allgemein auch mit einer schlechten Prognose behaftet sind.⁸²

Gastrointestinale Tumore fanden sich in unserer Untersuchung mit einer Inzidenz von 1%, ihr Anteil an allen gefundenen de novo Tumoren lag bei 9,6%, wobei es sich bei acht Patienten um Ösophaguskarzinome und bei drei Patienten um ein Colonkarzinome handelte. Da Nikotin- und Alkoholkonsum als bekannte Risikofaktoren für Ösophaguskarzinome gelten, überrascht es nicht, dass für Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose als Transplantationsindikation ein höheres Risiko für diese Malignome zu bestehen scheint. Möglicherweise verstärkt die eingesetzte Immunsuppression die onkogenen Effekte eines vor Transplantation bestehenden Alkohol- und Nikotinkonsums.^{81, 147} Piselli et al. fanden unter aufgrund einer alkoholtoxischen Leberzirrhose transplantierten Patienten eine SIR von 23,7 für Ösophaguskarzinome im Vergleich zu 2,9 unter den übrigen Transplantierten.¹⁴⁸ In mehreren Studien zeigte sich ein häufigeres Auftreten von kolorektalen Karzinome unter lebertransplantierten Patienten wobei sich besonders hohe Inzidenzen bei Patienten fanden, die wegen einer Primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) transplantiert wurden.^{107, 143} Haupterklärung hierfür ist vermutlich die Assoziation zwischen Primär sklerosierender Cholangitis und Colitis ulcerosa. Bei bis zu 80% der Patienten mit einer PSC liegt auch eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung vor¹⁴³, welche einen erheblichen Risikofaktor für die Entwicklung von colorektalen Karzinomen darstellt.^{149, 150}

5.5 Prognose in Abhängigkeit von der Tumorentität

Bezogen auf den Einfluss der Art des de novo Tumors auf das Langzeitüberleben fand sich das beste Langzeitüberleben für Patienten mit Hauttumoren während gastrointestinale Tumore, Lungentumore und andere bzw. unbekannte Tumore mit dem schlechtesten Langzeitüberleben assoziiert waren. In der Studie von Sanchez et al. waren Lungentumore und PTLDs mit dem schlechtesten Langzeitüberleben bzw. der höchsten Sterblichkeit assoziiert.⁷⁵ Jain et al. konnten zeigen, dass das beste Langzeitüberleben für Patienten mit Hauttumoren besteht, wobei sich in dieser Gruppe eine 3-Jahres-Überlebensrate von 86,4% nach Tumordiagnose ergab.⁹⁸ In der Untersuchung von Benlloch et al. an 772 Lebertransplantierten, von denen 41 Patienten einen de novo Tumor entwickelten, fand sich ein signifikant kürzeres durchschnittliches Überleben nach Tumordiagnosestellung für Patienten mit hämatologischen Neoplasien im Vergleich zu Patienten mit soliden Tumoren (2 Monate vs. 21 Monate).¹¹⁴

5.6 Vergleich mit Tumorpatienten in der Allgemeinbevölkerung

Unter Lebertransplantierten zeigt sich nicht nur ein häufigeres Auftreten von Malignomen allgemein, sondern auch ein aggressiveres Verhalten der Tumore, ein häufigeres Auftreten einiger sonst sehr seltener Tumore, ein jüngeres Erkrankungsalter und ein häufigeres Auftreten multipler Tumore.⁸³ In unserem untersuchten Kollektiv waren Patienten zum Zeitpunkt der Tumordiagnose durchschnittlich 55 Jahre alt. In der Studie von Schrem et al. waren Patienten mit de novo Tumoren bei Diagnosestellung im Mittel 50 Jahre alt und damit durchschnittlich 18 Jahre jünger als die Normalbevölkerung mit Tumorerkrankung.¹⁰² Auch Finkenstedt et al. fanden bezogen auf alle de novo Tumore ein durchschnittlich vier Jahre jüngeres Erkrankungsalter unter Lebertransplantierten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, in der Subgruppenanalyse waren nur Patienten mit gastrointestinalen Tumoren signifikant jünger, ihr Erkrankungsalter lag durchschnittlich 14 Jahre vor dem Erkrankungsalter in der Vergleichsgruppe.⁷⁴

Bei Watt et al. ergab sich für die Patientenkohorte mit de novo Tumoren ein deutlich kürzeres Überleben nach Tumordiagnose im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung mit Malignomerkrankung und dies, obwohl durch die engmaschigen follow-up Untersuchungen eine höhere Wahrscheinlichkeit besteht Tumore frühzeitiger zu entdecken.¹⁵¹ Die genauen Gründe für die höhere Mortalität unter Lebertransplantierten mit de novo Tumoren im Vergleich zu Nicht-Transplantierten mit Tumorerkrankung sind unklar, wobei anzunehmen ist, dass die Immunsuppression zu einer beschleunigten Proliferation und Ausbreitung des Tumors führt und

dies wiederum die häufig fortgeschrittenen Tumorstadien zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erklären könnte.¹⁵²

5.7 Prävention von de novo Tumoren

Zusammenfassend besteht an dem erhöhten Tumorrisiko unter Lebertransplantierten kein Zweifel, wobei die Entwicklung eines de novo Tumors mit einem signifikant schlechteren Überleben assoziiert ist. Umso wichtiger ist die frühzeitige Diagnosestellung, um trotz des vermutlich aggressiveren Verhaltens der Tumore unter der Immunsuppression eine bessere Überlebenschance für diese Patienten zu erreichen.

Finkenstedt et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass Patienten, welche seit 2002 einem intensivierten Tumorscreening Programm zugeführt wurden, ein besseres Überleben nach Tumordiagnose zeigten als Patienten, welche in den Jahren zuvor lediglich jährliche Röntgen-Thorax-Untersuchungen und abdominelle Sonographien erhalten hatten. Das intensivierte Follow-up Protokoll enthielt jährliche Computertomographien des Thorax und Abdomens, jährliche gynäkologische, urologische und dermatologische Vorstellungen sowie fünfjährige Coloskopien nach einer ersten Coloskopie drei Jahre nach Lebertransplantation. Die Autoren empfehlen zwischen Hochrisikopatienten und Patienten mit einem niedrigeren Tumorrisiko zu unterscheiden und sehen zumindest bei älteren Patienten, Rauchern und Patienten mit einem Alkoholmissbrauch in der Anamnese jährliche HNO-ärztliche Vorstellungen sowie Computertomographien des Thorax und Abdomens als gerechtfertigt an.⁷⁴ Auch Herrero et al. veröffentlichten 2009 ihre Ergebnisse bezüglich eines intensivierten Tumor-Früherkennungsprogramm unter Lebertransplantierten und fanden ein besseres Überleben der Patienten, deren Tumore im Rahmen des Screenings diagnostiziert wurden als Patienten, deren Malignome zufällig oder aufgrund einer spezifischen Symptomatik diagnostiziert wurden.¹⁵³ Zukünftig wären weitere multizentrische Studien sinnvoll, in denen die Effektivität und Kosten-Nutzen-Verhältnisse einzelner Früherkennungsprogramme prospektiv untersucht werden, idealerweise unter Berücksichtigung verschiedener Risikogruppen innerhalb der lebertransplantierten Patienten.¹⁵⁴ So könnte das optimale Tumorscreening-Protokoll definiert werden, welches dann gegebenenfalls entsprechend bestimmter Risikofaktoren individuell an Patienten angepasst werden könnte.¹⁵⁵

Zudem sollte nicht nur auf die Nachsorge der transplantierten Patienten ein besonderes Augenmerk gelegt werden, sondern auch auf den sorgfältigen Tumorausschluss vor Transplantation und damit Beginn der Immunsuppression. An unserer Klinik gehören derzeit

zum Check-up vor Transplantation die Bestimmung von Tumormarkern, ein MRT der Leber, ein gynäkologisches und HNO- bzw. MKG-Konsil sowie ein Röntgen bzw. eine Computertomographie der Lunge. Mit Blick auf die Häufigkeit von Hauttumoren wäre ein zusätzliches dermatologisches Konsil möglicherweise sinnvoll. Zudem könnte bei bestimmten Patienten auch eine zusätzliche Gastroskopie und/oder Coloskopie von Nutzen sein.

Was die Reduktion des Tumorrisikos unter lebertransplantierten Patienten angeht, sollte immer eine Immunsuppression auf dem niedrigsten tolerablen Level angestrebt werden.^{132, 155} Zudem wären auf dem Boden der bisherigen Ergebnisse zu mTOR-Inhibitoren weitere prospektive Untersuchungen wünschenswert, die das Auftreten von de novo Tumoren unter einer Immunsuppression basierend auf mTOR-Inhibitoren mit dem unter Calcineurininhibitoren vergleichen, möglicherweise mit Fokus auf Patienten mit erhöhtem Risiko für de novo Tumore.¹⁵⁵

6 Literaturverzeichnis

1. Starzl TE, Fung JJ. Themes of liver transplantation. *Hepatology*.
2. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the Liver in Humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963;117:659-76.
3. Starzl TE, Porter KA, Brettschneider L, et al. Clinical and pathologic observations after orthotopic transplantation of the human liver. *Surg Gynecol Obstet* 1969;128:327-39.
4. Gutgemann A, Schriefers KH, Esser G, Lee TS, Paquet KJ, Kaufer C. [Report of experience with homologous liver transplantation]. *Dtsch Med Wochenschr* 1969;94:1713-7.
5. Gutgemann A, Lie TS, Kaufer C, et al. [Current problems of liver transplantation. Recent experiences in six liver transplantations]. *Dtsch Med Wochenschr* 1975;100:2047-52.
6. Pfitzmann R. Die Lebertransplantation als Therapie des akuten und chronischen Leberversagens. Klinische Erfahrungen und Ergebnisse von 1365 Lebertransplantationen am Virchow-Klinikum. Habilitationsschrift; 2005.
7. Starzl TE, Fung JJ. Themes of liver transplantation. *Hepatology*;51:1869-84.
8. Starzl TE, Klintmalm GB, Porter KA, Iwatsuki S, Schroter GP. Liver transplantation with use of cyclosporin a and prednisone. *N Engl J Med* 1981;305:266-9.
9. Gordon RD, Shaw BW, Jr., Iwatsuki S, Esquivel CO, Starzl TE. Indications for liver transplantation in the cyclosporine era. *Surg Clin North Am* 1986;66:541-56.
10. Mukherjee S, Botha JF, Mukherjee U. Immunosuppression in liver transplantation. *Curr Drug Targets* 2009;10:557-74.
11. Liver transplantation. National Institutes of Health Consensus Development. *Natl Inst Health Consens Dev Conf Summ* 1983;4:15 p.
12. Busuttill RW, Farmer DG, Yersiz H, et al. Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-center experience. *Ann Surg* 2005;241:905-16; discussion 16-8.
13. Pfitzmann R, Nussler NC, Hippler-Benscheidt M, Neuhaus R, Neuhaus P. Long-term results after liver transplantation. *Transpl Int* 2008;21:234-46.
14. Berg CL, Steffick DE, Edwards EB, et al. Liver and intestine transplantation in the United States 1998-2007. *Am J Transplant* 2009;9:907-31.
15. Mehrabi A, Fonouni H, Muller SA, Schmidt J. Current concepts in transplant surgery: liver transplantation today. *Langenbecks Arch Surg* 2008;393:245-60.
16. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant*;10:1420-7.
17. Campagna F, Biancardi A, Cillo U, Gatta A, Amodio P. Neurocognitive-neurological complications of liver transplantation: a review. *Metab Brain Dis*;25:115-24.
18. Borel JF, Feurer C, Gubler HU, Stahelin H. Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. *Agents Actions* 1976;6:468-75.
19. Perry I, Neuberger J. Immunosuppression: towards a logical approach in liver transplantation. *Clin Exp Immunol* 2005;139:2-10.
20. Mueller XM. Drug immunosuppression therapy for adult heart transplantation. Part 1: immune response to allograft and mechanism of action of immunosuppressants. *Ann Thorac Surg* 2004;77:354-62.
21. Chinen J, Buckley RH. Transplantation immunology: solid organ and bone marrow. *J Allergy Clin Immunol*;125:S324-35.
22. Rabkin JM, Corless CL, Rosen HR, Olyaei AJ. Immunosuppression impact on long-term cardiovascular complications after liver transplantation. *Am J Surg* 2002;183:595-9.

23. Taylor AL, Watson CJ, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;56:23-46.
24. Schrem H, Luck R, Becker T, Nashan B, Klempnauer J. Update on liver transplantation using cyclosporine. *Transplant Proc* 2004;36:2525-31.
25. Starzl TE, Todo S, Fung J, Demetris AJ, Venkataraman R, Jain A. FK 506 for liver, kidney, and pancreas transplantation. *Lancet* 1989;2:1000-4.
26. Encke J, Uhl W, Stremmel W, Sauer P. Immunosuppression and modulation in liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19 Suppl 4:iv22-5.
27. Pichlmayr R, Winkler M, Neuhaus P, et al. Three-year follow-up of the European Multicenter Tacrolimus (FK506) Liver Study. *Transplant Proc* 1997;29:2499-502.
28. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1997;63:977-83.
29. Jonas S, Neuhaus R, Junge G, et al. Primary immunosuppression with tacrolimus after liver transplantation: 12-years follow-up. *Int Immunopharmacol* 2005;5:125-8.
30. McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis. *Am J Transplant* 2006;6:1578-85.
31. Kahan BD. The limitations of calcineurin and mTOR inhibitors: new directions for immunosuppressive strategies. *Transplant Proc* 2002;34:130-3.
32. Post DJ, Douglas DD, Mulligan DC. Immunosuppression in liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:1307-14.
33. Neuhaus P, Klupp J, Langrehr JM. mTOR inhibitors: an overview. *Liver Transpl* 2001;7:473-84.
34. Toso C, Merani S, Bigam DL, Shapiro AM, Kneteman NM. Sirolimus-based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*;51:1237-43.
35. Fung J, Kelly D, Kadry Z, Patel-Tom K, Eghtesad B. Immunosuppression in liver transplantation: beyond calcineurin inhibitors. *Liver Transpl* 2005;11:267-80.
36. Everson GT. Impact of immunosuppressive therapy on recurrence of hepatitis C. *Liver Transpl* 2002;8:S19-27.
37. Kemmer N, Neff G. Recipient-based approach to tailoring immunosuppression in liver transplantation. *Transplant Proc*;42:1731-7.
38. Scherer MN, Banas B, Mantouvalou K, et al. Current concepts and perspectives of immunosuppression in organ transplantation. *Langenbecks Arch Surg* 2007;392:511-23.
39. Desai S, Hong JC, Saab S. Cardiovascular risk factors following orthotopic liver transplantation: predisposing factors, incidence and management. *Liver Int*;30:948-57.
40. Bianchi G, Marchesini G, Marzocchi R, Pinna AD, Zoli M. Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression. *Liver Transpl* 2008;14:1648-54.
41. Rabkin JM, Rosen HR, Corless CL, Olyaei AJ. Tacrolimus is associated with a lower incidence of cardiovascular complications in liver transplant recipients. *Transplant Proc* 2002;34:1557-8.
42. Marchetti P. New-onset diabetes after liver transplantation: from pathogenesis to management. *Liver Transpl* 2005;11:612-20.
43. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant* 2005;19:291-8.
44. Bodziak KA, Hricik DE. New-onset diabetes mellitus after solid organ transplantation. *Transpl Int* 2009;22:519-30.

45. Neff GW, Montalbano M, Tzakis AG. Ten years of sirolimus therapy in orthotopic liver transplant recipients. *Transplant Proc* 2003;35:209S-16S.
46. Mells G, Neuberger J. Reducing the risks of cardiovascular disease in liver allograft recipients. *Transplantation* 2007;83:1141-50.
47. Anastacio LR, Lima AS, Toulson Davisson Correia MI. Metabolic syndrome and its components after liver transplantation: incidence, prevalence, risk factors, and implications. *Clin Nutr*;29:175-9.
48. Richards J, Gunson B, Johnson J, Neuberger J. Weight gain and obesity after liver transplantation. *Transpl Int* 2005;18:461-6.
49. MI TDC, Rego LO, Lima AS. Post-liver transplant obesity and diabetes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003;6:457-60.
50. Afonso RC, Hidalgo R, Zurstrassen MP, et al. Impact of renal failure on liver transplantation survival. *Transplant Proc* 2008;40:808-10.
51. Pham PT, Pham PC, Wilkinson AH. Management of renal dysfunction in the liver transplant recipient. *Curr Opin Organ Transplant* 2009;14:231-9.
52. Pawarode A, Fine DM, Thuluvath PJ. Independent risk factors and natural history of renal dysfunction in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2003;9:741-7.
53. Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003;362:1819-27.
54. Neau-Cransac M, Morel D, Bernard PH, et al. Renal failure after liver transplantation: outcome after calcineurin inhibitor withdrawal. *Clin Transplant* 2002;16:368-73.
55. Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, et al. End-stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treatment. *Transplantation* 2001;72:1934-9.
56. Echaniz A, Pita S, Otero A, Suarez F, Gomez M, Guerrero A. [Incidence, risk factors and influence on survival of infectious complications in liver transplantation]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:224-31.
57. del Pozo JL. Update and actual trends on bacterial infections following liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2008;14:4977-83.
58. Fishman JA. Introduction: infection in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9 Suppl 4:S3-6.
59. Mells G, Neuberger J. Long-term care of the liver allograft recipient. *Semin Liver Dis* 2009;29:102-20.
60. Hay JE. Osteoporosis in liver diseases and after liver transplantation. *J Hepatol* 2003;38:856-65.
61. Compston JE. Osteoporosis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:321-30.
62. Ebeling PR. Approach to the patient with transplantation-related bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1483-90.
63. Guichelaar MM, Malinchoc M, Sibonga J, Clarke BL, Hay JE. Immunosuppressive and postoperative effects of orthotopic liver transplantation on bone metabolism. *Liver Transpl* 2004;10:638-47.
64. Senzolo M, Ferronato C, Burra P. Neurologic complications after solid organ transplantation. *Transpl Int* 2009;22:269-78.
65. Saner FH, Nadalin S, Radtke A, Sotiropoulos GC, Kaiser GM, Paul A. Liver transplantation and neurological side effects. *Metab Brain Dis* 2009;24:183-7.
66. Stracciari A, Guarino M. Neuropsychiatric complications of liver transplantation. *Metab Brain Dis* 2001;16:3-11.
67. Bronster DJ, Emre S, Boccagni P, Sheiner PA, Schwartz ME, Miller CM. Central nervous system complications in liver transplant recipients--incidence, timing, and long-term follow-up. *Clin Transplant* 2000;14:1-7.

68. Amodio P, Biancardi A, Montagnese S, et al. Neurological complications after orthotopic liver transplantation. *Dig Liver Dis* 2007;39:740-7.
69. Zivkovic S. Neuroimaging and neurologic complications after organ transplantation. *J Neuroimaging* 2007;17:110-23.
70. Penn I. Secondary neoplasms as a consequence of transplantation and cancer therapy. *Cancer Detect Prev* 1988;12:39-57.
71. Murray JE, Wilson RE, Tilney NL, et al. Five years' experience in renal transplantation with immunosuppressive drugs: survival, function, complications, and the role of lymphocyte depletion by thoracic duct fistula. *Ann Surg* 1968;168:416-35.
72. Penn I, Hammond W, Brettschneider L, Starzl TE. Malignant lymphomas in transplantation patients. *Transplant Proc* 1969;1:106-12.
73. Penn I, Starzl TE. Malignant tumors arising de novo in immunosuppressed organ transplant recipients. *Transplantation* 1972;14:407-17.
74. Finkenstedt A, Graziadei IW, Oberaigner W, et al. Extensive surveillance promotes early diagnosis and improved survival of de novo malignancies in liver transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9:2355-61.
75. Sanchez EQ, Marubashi S, Jung G, et al. De novo tumors after liver transplantation: a single-institution experience. *Liver Transpl* 2002;8:285-91.
76. Herrero JI, Lorenzo M, Quiroga J, et al. De Novo neoplasia after liver transplantation: an analysis of risk factors and influence on survival. *Liver Transpl* 2005;11:89-97.
77. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ* 2005;331:810.
78. Fung JJ, Jain A, Kwak EJ, Kusne S, Dvorchik I, Eghtesad B. De novo malignancies after liver transplantation: a major cause of late death. *Liver Transpl* 2001;7:S109-18.
79. Xiol X, Guardiola J, Menendez S, et al. Risk factors for development of de novo neoplasia after liver transplantation. *Liver Transpl* 2001;7:971-5.
80. Haagsma EB, Hagens VE, Schaapveld M, et al. Increased cancer risk after liver transplantation: a population-based study. *J Hepatol* 2001;34:84-91.
81. Baccharani U, Piselli P, Serraino D, et al. Comparison of de novo tumours after liver transplantation with incidence rates from Italian cancer registries. *Dig Liver Dis*;42:55-60.
82. Herrero JI. De novo malignancies following liver transplantation: impact and recommendations. *Liver Transpl* 2009;15 Suppl 2:S90-4.
83. Vallejo GH, Romero CJ, de Vicente JC. Incidence and risk factors for cancer after liver transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;56:87-99.
84. Lukes DJ, Herlenius G, Rizell M, et al. Late mortality in 679 consecutive liver transplant recipients: the Gothenburg liver transplant experience. *Transplant Proc* 2006;38:2671-2.
85. Vial T, Descotes J. Immunosuppressive drugs and cancer. *Toxicology* 2003;185:229-40.
86. Duvoux C. De novo tumours after liver transplantation in adults. What is the actual risk? *J Hepatol* 2001;34:161-4.
87. Gutierrez-Dalmau A, Campistol JM. Immunosuppressive therapy and malignancy in organ transplant recipients: a systematic review. *Drugs* 2007;67:1167-98.
88. Herrera LA, Benitez-Bribiesca L, Mohar A, Ostrosky-Wegman P. Role of infectious diseases in human carcinogenesis. *Environ Mol Mutagen* 2005;45:284-303.
89. Pagano JS, Blaser M, Buendia MA, et al. Infectious agents and cancer: criteria for a causal relation. *Semin Cancer Biol* 2004;14:453-71.
90. Jain A, Patil VP, Fung J. Incidence of de novo cancer and lymphoproliferative disorders after liver transplantation in relation to age and duration of follow-up. *Liver Transpl* 2008;14:1406-11.

91. Ulrich C, Kanitakis J, Stockfleth E, Euvrard S. Skin cancer in organ transplant recipients--where do we stand today? *Am J Transplant* 2008;8:2192-8.
92. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003;348:1681-91.
93. Taylor AL, Marcus R, Bradley JA. Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;56:155-67.
94. Jain A, Nalesnik M, Reyes J, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders in liver transplantation: a 20-year experience. *Ann Surg* 2002;236:429-36; discussion 36-7.
95. Cursio R, Gugenheim J. Ischemia-Reperfusion Injury and Ischemic-Type Biliary Lesions following Liver Transplantation. *J Transplant*;2012:164329.
96. Dutkowski P, De Rougemont O, Mullhaupt B, Clavien PA. Current and future trends in liver transplantation in Europe. *Gastroenterology*;138:802-9 e1-4.
97. Frezza EE, Fung JJ, van Thiel DH. Non-lymphoid cancer after liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 1997;44:1172-81.
98. Jain AB, Yee LD, Nalesnik MA, et al. Comparative incidence of de novo nonlymphoid malignancies after liver transplantation under tacrolimus using surveillance epidemiologic end result data. *Transplantation* 1998;66:1193-200.
99. Saigal S, Norris S, Muiesan P, Rela M, Heaton N, O'Grady J. Evidence of differential risk for posttransplantation malignancy based on pretransplantation cause in patients undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:482-7.
100. Aberg F, Pukkala E, Hockerstedt K, Sankila R, Isoniemi H. Risk of malignant neoplasms after liver transplantation: a population-based study. *Liver Transpl* 2008;14:1428-36.
101. Oo YH, Gunson BK, Lancashire RJ, Cheng KK, Neuberger JM. Incidence of cancers following orthotopic liver transplantation in a single center: comparison with national cancer incidence rates for England and Wales. *Transplantation* 2005;80:759-64.
102. Schrem H, Kurok M, Kaltenborn A, et al. Incidence and long-term risk of de novo malignancies after liver transplantation with implications for prevention and detection. *Liver Transpl*;19:1252-61.
103. Pruthi J, Medkiff KA, Esrason KT, et al. Analysis of causes of death in liver transplant recipients who survived more than 3 years. *Liver Transpl* 2001;7:811-5.
104. Roberts MS, Angus DC, Bryce CL, Valenta Z, Weissfeld L. Survival after liver transplantation in the United States: a disease-specific analysis of the UNOS database. *Liver Transpl* 2004;10:886-97.
105. Baccarani U, Adani GL, Serraino D, et al. De novo tumors are a major cause of late mortality after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2009;41:1303-5.
106. Tallon Aguilar L, Barrera Pulido L, Bernal Bellido C, et al. Causes and predisposing factors of de novo tumors in our series of liver transplant recipients. *Transplant Proc* 2009;41:2453-4.
107. Chak E, Saab S. Risk factors and incidence of de novo malignancy in liver transplant recipients: a systematic review. *Liver Int*;30:1247-58.
108. Zanusi G, Carraro A, Vitale A, et al. Alcohol abuse and de novo tumors in liver transplantation. *Transplant Proc* 2009;41:1310-2.
109. van der Heide F, Dijkstra G, Porte RJ, Kleibeuker JH, Haagsma EB. Smoking behavior in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2009;15:648-55.
110. Jimenez C, Manrique A, Marques E, et al. Incidence and risk factors for the development of lung tumors after liver transplantation. *Transpl Int* 2007;20:57-63.
111. Jonas S, Rayes N, Neumann U, et al. De novo malignancies after liver transplantation using tacrolimus-based protocols or cyclosporine-based quadruple immunosuppression with an interleukin-2 receptor antibody or antithymocyte globulin. *Cancer* 1997;80:1141-50.

112. Wiesner RH. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) versus cyclosporine in liver transplantation: a report of the United States FK506 Study Group. *Transplantation* 1998;66:493-9.
113. Tjon AS, Sint Nicolaas J, Kwekkeboom J, et al. Increased incidence of early de novo cancer in liver graft recipients treated with cyclosporine: an association with C2 monitoring and recipient age. *Liver Transpl*;16:837-46.
114. Benlloch S, Berenguer M, Prieto M, et al. De novo internal neoplasms after liver transplantation: increased risk and aggressive behavior in recent years? *Am J Transplant* 2004;4:596-604.
115. Duvoux C, Pageaux GP, Vanlemmens C, et al. Risk factors for lymphoproliferative disorders after liver transplantation in adults: an analysis of 480 patients. *Transplantation* 2002;74:1103-9.
116. Castroagudin JF, Molina E, Tome S, Otero E, Rodriguez M, Varo E. Safety of an immunosuppressant protocol based on sirolimus in liver transplant recipients with malignancies or high risk of tumor recurrence. *Transplant Proc* 2009;41:1003-4.
117. Gomez-Camarero J, Salcedo M, Rincon D, et al. Use of everolimus as a rescue immunosuppressive therapy in liver transplant patients with neoplasms. *Transplantation* 2007;84:786-91.
118. Thimonier E, Guillaud O, Walter T, et al. Conversion to everolimus dramatically improves the prognosis of de novo malignancies after liver transplantation for alcoholic liver disease. *Clin Transplant*;28:1339-48.
119. Gutierrez-Dalmau A, Campistol JM. The role of proliferation signal inhibitors in post-transplant malignancies. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22 Suppl 1:i11-6.
120. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:581-9.
121. Alberu J, Pascoe MD, Campistol JM, et al. Lower malignancy rates in renal allograft recipients converted to sirolimus-based, calcineurin inhibitor-free immunotherapy: 24-month results from the CONVERT trial. *Transplantation*;92:303-10.
122. Aseni P, Vertemati M, De Carlis L, et al. De novo cancers and post-transplant lymphoproliferative disorder in adult liver transplantation. *Pathol Int* 2006;56:712-5.
123. Glez-Chamorro A, Jimenez C, Moreno-Glez E, et al. Management and outcome of liver recipients with post-transplant lymphoproliferative disease. *Hepatogastroenterology* 2000;47:211-9.
124. Jimenez C, Rodriguez D, Marques E, et al. De novo tumors after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2002;34:297-8.
125. Schmilovitz-Weiss H, Mor E, Sulkes J, et al. De novo tumors after liver transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc* 2003;35:665-6.
126. Euvrard S, Kanitakis J. Skin cancers after liver transplantation: what to do? *J Hepatol* 2006;44:27-32.
127. Boshoff C, Weiss RA. Epidemiology and pathogenesis of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001;356:517-34.
128. Herrero JI, Espana A, Quiroga J, et al. Nonmelanoma skin cancer after liver transplantation. Study of risk factors. *Liver Transpl* 2005;11:1100-6.
129. Guba M, Graeb C, Jauch KW, Geissler EK. Pro- and anti-cancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation. *Transplantation* 2004;77:1777-82.
130. Durando B, Reichel J. The relative effects of different systemic immunosuppressives on skin cancer development in organ transplant patients. *Dermatol Ther* 2005;18:1-11.
131. Mithoefer AB, Supran S, Freeman RB. Risk factors associated with the development of skin cancer after liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:939-44.

132. McCaughan GW, Vajdic CM. De novo malignant disease after liver transplantation? Risk and surveillance strategies. *Liver Transpl*;19 Suppl 2:S62-7.
133. Newell KA, Alonso EM, Whittington PF, et al. Posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplantation. Interplay between primary Epstein-Barr virus infection and immunosuppression. *Transplantation* 1996;62:370-5.
134. Norin S, Kimby E, Ericzon BG, et al. Posttransplant lymphoma--a single-center experience of 500 liver transplantations. *Med Oncol* 2004;21:273-84.
135. Gottschalk S, Rooney CM, Heslop HE. Post-transplant lymphoproliferative disorders. *Annu Rev Med* 2005;56:29-44.
136. Penn I. The changing pattern of posttransplant malignancies. *Transplant Proc* 1991;23:1101-3.
137. Opelz G, Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2004;4:222-30.
138. Birkeland SA, Hamilton-Dutoit S. Is posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) caused by any specific immunosuppressive drug or by the transplantation per se? *Transplantation* 2003;76:984-8.
139. Kamdar KY, Rooney CM, Heslop HE. Posttransplant lymphoproliferative disease following liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*;16:274-80.
140. Ettorre GM, Piselli P, Galatioto L, et al. De novo malignancies following liver transplantation: results from a multicentric study in central and southern Italy, 1990-2008. *Transplant Proc*;45:2729-32.
141. Oruc MT, Soran A, Jain AK, Wilson JW, Fung J. De novo breast cancer in patients with liver transplantation: University of Pittsburgh's experience and review of the literature. *Liver Transpl* 2004;10:1-6.
142. Adami J, Gabel H, Lindelof B, et al. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer* 2003;89:1221-7.
143. Jiang Y, Villeneuve PJ, Fenton SS, Schaubel DE, Lilly L, Mao Y. Liver transplantation and subsequent risk of cancer: findings from a Canadian cohort study. *Liver Transpl* 2008;14:1588-97.
144. Herrero JI, Pardo F, D'Avola D, et al. Risk factors of lung, head and neck, esophageal, and kidney and urinary tract carcinomas after liver transplantation: the effect of smoking withdrawal. *Liver Transpl*;17:402-8.
145. Nure E, Frongillo F, Lirosi MC, et al. Incidence of upper aerodigestive tract cancer after liver transplantation for alcoholic cirrhosis: a 10-year experience in an Italian center. *Transplant Proc*;45:2733-5.
146. Duvoux C, Delacroix I, Richardet JP, et al. Increased incidence of oropharyngeal squamous cell carcinomas after liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *Transplantation* 1999;67:418-21.
147. Presser SJ, Schumacher G, Neuhaus R, Thuss-Patience P, Stieler J, Neuhaus P. De novo esophageal neoplasia after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13:443-50.
148. Piselli P, Burra P, Lauro A, et al. Head and neck and esophageal cancers after liver transplant: results from a multicenter cohort study. Italy, 1997-2010. *Transpl Int*;28:841-8.
149. Sint Nicolaas J, de Jonge V, Steyerberg EW, Kuipers EJ, van Leerdam ME, Veldhuyzen-van Zanten SJ. Risk of colorectal carcinoma in post-liver transplant patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*;10:868-76.
150. Broome U, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Semin Liver Dis* 2006;26:31-41.
151. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Sanchez W, Gores GJ. Long-term probability of and mortality from de novo malignancy after liver transplantation. *Gastroenterology* 2009;137:2010-7.

152. Carencó C, Faure S, Herrero A, et al. Incidence of solid organ cancers after liver transplantation: comparison with regional cancer incidence rates and risk factors. *Liver Int*;35:1748-55.
153. Herrero JI, Alegre F, Quiroga J, et al. Usefulness of a program of neoplasia surveillance in liver transplantation. A preliminary report. *Clin Transplant* 2009;23:532-6.
154. Herrero JI. Screening of de novo tumors after liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol*;27:1011-6.
155. Chandok N, Watt KD. Burden of de novo malignancy in the liver transplant recipient. *Liver Transpl*;18:1277-89.

7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Anna-Maria Lemmens, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „De novo Tumore nach Lebertransplantation – Eine retrospektive Analyse von 1711 Patienten“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

25.04.2016

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Keine

25.04.2016

8 Lebenslauf

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

Danksagung

Zunächst möchte ich mich sehr herzlich bei Prof. Dr. med. Peter Neuhaus für die Überlassung des interessanten Themas bedanken.

Herrn Prof. Dr. med. D. Seehofer gilt mein besonderer Dank für die großartige Betreuung und vielfältige Hilfe bei Fragen und Problemen. Von seiner langjährigen Erfahrung mit wissenschaftlichen Arbeiten habe ich beim Erstellen meiner Dissertation sehr profitiert.

Frau Prof. Dr. med. N. Rayes stand mir als Ansprechpartnerin bei Fragen ebenfalls sehr hilfreich und freundlich zur Seite, wofür ich ihr sehr dankbar bin.

Herrn Prof. Dr. med. S. Jonas gebührt ebenfalls großer Dank, da er mich bereits im Rahmen einer Hausarbeit während des Studiums in die Thematik meiner Arbeit eingeführt hat und mir anschließend ermöglichte, mich für meine Promotion weiter mit diesem spannenden Thema zu beschäftigen.

Ich möchte mich zudem ganz herzlich bei den Mitarbeitern des Transplantationsbüros bedanken, insbesondere bei Frau Dr. med. R. Neuhaus, welche mir bei der Arbeit mit den Patientenakten sehr geholfen hat und für Fragen und Probleme jederzeit ein offenes Ohr hatte.

Herrn M. Hippler-Benscheidt danke ich sehr für die Bereitstellung der Basisdaten zu den Lebertransplantierten und für Hilfe beim Umgang mit den Daten aus dem PROTON System.

Mein guter Freund seit Studienzeiten Herr PD Dr. med. S. Köhler hat mich geduldig über viele Stunden in die Arbeit mit SPSS eingeführt und mir bei der Verarbeitung der Daten sehr geholfen, hierfür und für seine mentale Unterstützung kann ich ihm nicht genug danken.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. med. P. Bartels, der mir bei statistischen Berechnungen ebenfalls sehr geholfen hat.

Für viele gemeinsame und unvergessliche Stunden, welche wir mit dem Schreiben an unseren Dissertationen verbracht haben, möchte ich meiner lieben und sehr geschätzten Freundin Frau V. Fallner danken, die mich immer wieder motiviert hat, diese Arbeit fertig zu stellen.

Mein persönlichster Dank geht an meinen Vater, Herrn PD Dr. med. P. Lemmens, nicht nur dafür, dass ohne seine Hilfe und Unterstützung in vielfältigen Bereichen diese Arbeit niemals entstanden wäre, sondern auch dafür, dass er mich bereits als Kind für den wunderbaren Beruf des Arztes und die Medizin begeistert hat. Er ist sowohl als Arzt als auch als Mensch mein großes Vorbild. Daher ist ihm und meiner lieben Mutter diese Arbeit gewidmet.