

Aus der Universitätsklinik für
Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie Tübingen
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. A. Königsrainer

**Risikoanalyse für schwere perioperative
Komplikationen nach Lebertransplantation anhand des
Patientengutes der Universitätsklinik Tübingen**

Eine retrospektive Studie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Georg Huber
aus Mainz

2010

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. M. Witte

2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. A. Heining

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Die Lebertransplantation	1
1.2	Indikationen zur Lebertransplantation	1
1.3	Ergebnisse nach Lebertransplantationen	3
1.4	Komplikationen bei Lebertransplantationen	4
1.5	Fragestellung	5
2	PATIENTEN UND METHODEN	6
2.1	Patienten	6
2.2	Datenerfassung	6
2.3	Statistik	8
3	ERGEBNISSE	9
3.1	Komplikationen	9
3.1.1	Schwere Komplikationen	9
3.1.2	Leichte Komplikationen	10
3.1.3	Infektionen	11
3.2	Empfängerdaten	13
3.2.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	13
3.2.2	Indikationen zur Lebertransplantation	14
3.2.3	Body-Mass-Index	15
3.2.4	Model for End-Stage Liver Disease	15
3.2.5	Peritonitis	16
3.2.6	Diabetes mellitus	16
3.2.7	Zusammenfassung der Empfängerdaten	17
3.3	Spenderdaten	17
3.3.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	17
3.3.2	Body-Mass-Index der Spender	17
3.3.3	Intensivaufenthalt vor Explantation	18
3.3.4	Zusammenfassung der Spenderdaten	18
3.4	Operationsbezogene Parameter	18
3.4.1	Operationsdauer	19

3.4.2	Kalte Ischämiezeit.....	19
3.4.3	Intraoperative mikrobiologische Abstriche	19
3.4.4	Bluttransfusionen	20
3.4.5	Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation	21
3.4.6	Immunsuppression	22
3.4.7	Zusammenfassung der operativen Daten.....	23
3.5	Ergebnisse der multivariablen Analyse.....	24
4	DISKUSSION.....	25
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	38
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	40
7	DANKSAGUNG.....	47
8	LEBENS LAUF	48

1 Einleitung

1.1 Die Lebertransplantation

Nachdem Starzl im Jahre 1963 die erste Lebertransplantation am Menschen vornahm [1] vergingen etwa 20 Jahre, bis sie 1983 auf der National Institute of Health Consensus Conference als etabliertes Therapieverfahren anerkannt wurde [2]. Hatte die orthotope Lebertransplantation bis dahin noch eher experimentellen Charakter und wies nur niedrige Überlebensraten von etwa 30% auf [3, 4], so stiegen nun zusammen mit der Transplantationsfrequenz auch die Überlebensraten kontinuierlich an. Mittlerweile werden 1-Jahres-Überlebensraten von 80 bis 90%, sowie 5-Jahres-Überlebensraten von 75 bis 80% erreicht [5-7].

Der Durchbruch dieser Therapieform wurde vor allem durch die Einführung des 1976 entdeckten und 2 Jahre später erstmals klinisch erprobten Immunsuppressivums Cyclosporin A erreicht [5, 8]. Weitere Verbesserungen hinsichtlich der Immunsuppression erbrachten der Einsatz von monoklonalen Antikörpern [5] sowie das neue Basisimmunsuppressivum FK506 (Tacrolimus) [9-11].

Auch Weiterentwicklungen der chirurgischen Technik [12-16], des perioperativen Managements [12, 16] und der Organkonservierung mit Einführung der University of Wisconsin Lösung [17, 18] trugen dazu bei, dass die orthotope Lebertransplantation mittlerweile zu einem allgemein anerkannten Therapieverfahren bei der Behandlung verschiedenster Lebererkrankungen gereift ist [15, 16, 19].

1.2 Indikationen zur Lebertransplantation

Die Indikation zur Lebertransplantation ist generell in allen Fällen einer fortgeschrittenen Lebererkrankung bei Ausschöpfung der konservativen Therapiemöglichkeiten zu erwägen. Grundsätzlich kommen Patienten mit Leberparenchymerkrankungen, cholestatischen Lebererkrankungen, bestimmten primären und sekundären Stoffwechselerkrankungen, vaskulären Ursachen einer Lebererkrankung, Neoplasien der Leber wie zum Beispiel das hepatozelluläre Karzinom, fulminantem Leberversagen und anderen, selteneren Ursachen in Frage.

Die häufigsten Indikationen zur Lebertransplantation sind: äthyltoxische Genese, Hepatitis B und C, sowie Autoimmunerkrankungen, primär biliäre Zirrhose, primär sklerosierende Cholangitis und das hepatozelluläre Karzinom [15]. Die Indikation zur Transplantation beim hepatozellulären Karzinom, welches die sogenannten „Milan Kriterien“ überschreitet und bei Lebermetastasen neuroendokriner Tumore wird kontrovers diskutiert [15, 19, 20].

Das Vorliegen einer schweren Infektion oder eines malignen metastasierenden extrahepatischen Tumors gilt als Kontraindikation für eine Lebertransplantation. Des Weiteren wird bei einem andauernden Missbrauch von toxischen Substanzen sowie bei schweren kardio-pulmonalen Erkrankungen eine Transplantation abgelehnt [19]. Das Vorliegen einer HIV-Infektion, die mit einer Lebererkrankung vergesellschaftet ist, wird, seit es neue hochwirksame antiretrovirale Medikamente gibt, nicht mehr als absolute Kontraindikation betrachtet [15, 21].

Zur Validierung der Schwere einer Lebererkrankung wird der international akzeptierte Child-Turcotte-Pugh-Score (CHILD) angewandt, der in drei Grade eingeteilt wird [22]. Ende 2007 wurde der objektivere MELD-Score (**M**odel for **E**nd-Stage **L**iver **D**isease) als Kriterium zur Organvergabe eingeführt. Dieser basiert auf drei Laborparametern, dem Bilirubin, dem Serumkreatinin und der Prothrombinzeit, letztere gemessen anhand der INR [23, 24]. Allerdings gibt der MELD-Score nicht adäquat die Schwere der Erkrankung beim akuten Leberversagen und beim hepatozellulären Karzinom wieder [15, 24].

Die Ausweitung der Indikationen und der damit verbundene gestiegene Bedarf an Spenderlebern [24] führen zur Transplantation von marginalen Organen. Hierunter versteht man die Verwendung von hinsichtlich Alter, Dauer des Intensivaufenthaltes sowie Grad der Verfettung der Leber des Spenders nicht optimalen Organen. Der Einfluss der Verwendung marginaler Organe auf die Ergebnisse nach Lebertransplantation kann noch nicht abschließend beurteilt werden. Einer möglicherweise höheren Rate an Transplantatversagen und schlechterem Transplantat- und Empfängerüberleben durch die Nutzung marginaler Organe steht eine nachweisliche Senkung der Sterblichkeit auf der Warteliste gegenüber [25].

1.3 Ergebnisse nach Lebertransplantationen

Zahlreiche publizierte Daten belegen, dass viele Faktoren Einfluss auf die Ergebnisse nach Lebertransplantation haben. Zu diesen Faktoren gehören unter anderem der Body-Mass-Index (BMI) [26], das Geschlecht und das Alter des Empfängers [27], die kardiovaskuläre Komorbidität des Empfängers [28] und das erneute Auftreten der Grunderkrankung [29], das Alter des Spenders [27, 30], die Qualität des Transplantats und die Dauer der kalten Ischämiezeit (CIT) [30], akute und chronische Abstoßungen des Transplantats [31], alle Arten von infektiösen Komplikationen [32, 33] sowie das Auftreten neuer maligner Tumoren (so genannte De-novo-Malignome) bei Empfängern unter Immunsuppression [34].

Die Mortalität nach Lebertransplantation schwankt ebenso wie die Todesursachen von Publikation zu Publikation. In großen publizierten Serien finden sich hauptsächlich Infektionen unterschiedlichster Genese und Tumorrezidive als führende Todesursachen [7, 35, 36].

In mehreren Studien zeigt sich, dass die erste Retransplantation im Vergleich zu allen primären Transplantationen mit einem hoch signifikant schlechteren Langzeitüberleben assoziiert ist [35-37].

Die häufigsten Ursachen für einen akuten Transplantatverlust sind neben der akuten oder chronischen immunologischen Abstoßung, die initiale Nichtfunktion des Transplantates, Gallengangskomplikationen sowie Thrombosen der Lebergefäße [7, 35, 36].

Das Langzeitüberleben der Patienten wird derzeit maßgeblich durch ein Wiederauftreten der Grunderkrankung [29], durch De-novo-Malignome [34], Infektionen [33] und in zunehmendem Ausmaß auch durch kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse [7, 35], die unter anderem durch die unerwünschten Nebenwirkungen der Immunsuppression hervorgerufen werden, wesentlich mitbestimmt. Bei der Betrachtung des Outcomes der Langzeitüberlebensraten rückte in letzter Zeit auch immer mehr das Sicherstellen einer guten Lebensqualität in den Mittelpunkt [7].

1.4 Komplikationen bei Lebertransplantationen

Die chirurgisch-technisch komplexe Operation sowie immunologische, ischämieverursachte und vor allem infektiös bedingte Probleme tragen zur relativ hohen Komplikationsrate nach Lebertransplantation bei, die grundsätzlich organ- bzw. lebensbedrohlich für den Patienten ist [16]. Als besonderer Umstand kommt bei der Lebertransplantation der auf Grund der vorliegenden Lebererkrankung oft stark reduzierte Allgemeinzustand der Patienten hinzu. So können vorbestehende Organdysfunktionen durch die Operation zum vollständigen Organausfall führen. Hier sei als Beispiel die Nierenfunktion genannt.

Wie bei jeder Organtransplantation ist der postoperative Verlauf mit geprägt durch die Immunsuppression und der damit verbundenen reduzierten Immunkompetenz der Patienten. Neben dem nicht selten letal verlaufenden akuten Transplantatversagen spielen Komplikationen, die ihren Ursprung in der Operation haben, und die trotz prophylaktischer Antibiotikagabe auftretenden Infektionen eine wichtige Rolle [19]. Mehr als zwei Drittel aller lebertransplantierten Patienten bekommen im ersten postoperativen Jahr eine Infektion [38]. Dies stellt immer noch den Hauptgrund für Morbidität und Letalität unter lebertransplantierten Patienten dar [39, 40]. Darüber hinaus begünstigen Infektionen das Auftreten weiterer Komplikationen wie Superinfektionen, cardio-pulmonalen und renalen Dysfunktionen bis hin zum Transplantatverlust [40, 41].

Die postoperative Phase und ihre damit verbundenen Komplikationen kann zeitlich gegliedert werden. So treten die meisten bakteriellen Infektionen im ersten Monat nach der Lebertransplantation auf und stehen in engem kausalem Zusammenhang mit der Operation und dem perioperativen Management [32, 39, 40, 42]. Arnow et al. konnten zeigen, dass perioperative, durch Abstriche nachgewiesene Besiedlungen des normalerweise sterilen Abdomens signifikant mit postoperativen Infektionen innerhalb der ersten zwei Wochen korrelieren [42]. Im Gegensatz zu den innerhalb des ersten postoperativen Monats auftretenden Infektionen mit ihrem engen Bezug zur Operation, dominieren im zweiten bis sechsten postoperativen Monat opportunistische Infektionen als Folge der Immunsuppression, wohingegen später auftretende Infektionen nicht in einem direkten kausalen Zusammenhang mit der

Transplantation gesehen werden können [32].

Als perioperative Risikofaktoren für das Auftreten von bakteriellen Infektionen im ersten Monat gilt neben einer überdurchschnittlich langen Operationsdauer auch ein langer Intensivstationenaufenthalt, sowie umfangreiche Bluttransfusionen im Rahmen der Operation [32, 43]. Ebenso steigt das Risiko für das Auftreten einer Infektion bei einer Retransplantation, einer vorangegangenen Operation an den Gallengängen [42] sowie mit steigendem Alter des Patienten [40].

1.5 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit untersucht, inwiefern präoperative, perioperative und operative Parameter Einfluss auf postoperative schwere Komplikationen nach Lebertransplantationen innerhalb der ersten 31 Tage haben.

Untersucht werden sollten insbesondere folgende Fragen:

- Welche präoperativen Patientendaten beeinflussen das Auftreten von postoperativen schweren Komplikationen?
- Welche Spenderdaten beeinflussen das Auftreten von postoperativen schweren Komplikationen?
- Welche intraoperativen Parameter beeinflussen das Auftreten von postoperativen schweren Komplikationen, und lässt sich ein Zusammenhang feststellen zwischen intraoperativ nachgewiesenen Keimen und infektiösen Komplikationen?
- Beeinflussen das immunsuppressive Protokoll und der postoperative Aufenthalt auf der Intensivstation das Ergebnis?

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Für diese Arbeit wurden retrospektiv Daten aus den Krankenakten der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen erhoben. Es wurden ausschließlich adulte Patienten berücksichtigt, die im Zeitraum vom 14.05.2004 bis zum 19.06.2007 in der Universitätsklinik Tübingen lebertransplantiert wurden. Insgesamt bilden 117 Patienten das Patientenkollektiv dieser Studie.

Die Auswertung der Komplikationen begrenzt sich auf die ersten 31 Tage postoperativ, da diese Zeitspanne von zahlreichen Autoren als jene angesehen wird, in welcher Komplikationen durch operativ bedingte Faktoren verursacht werden [32, 39, 40, 42].

2.2 Datenerfassung

Die Daten der Patienten wurden anhand der Krankenakten erfasst, verschlüsselt in EXCEL-Tabellen eingegeben und ausgewertet.

Folgende Parameter gingen in die Patientendokumentation ein:

- Patientendaten:
- Alter zum Zeitpunkt der Transplantation
 - Geschlecht
 - Diagnose
 - MELD-Score
 - BMI
 - Vorliegen einer diabetischen Stoffwechsellage
 - Diagnostizierte vorhergegangene Peritonitis
- Operative Daten:
- Menge der intraoperativen Bluttransfusionen
 - Op-Dauer
 - Intraoperative Abstriche des Empfängerabdomens

und der Spenderleber

- Postoperative Daten:
- Revisionseingriff und Indikation zur Revision
 - Dauer des Aufenthalts des Empfängers auf der Intensivstation
 - Postoperative Komplikationen

Zusätzlich wurden die kalte Ischämiezeit sowie das initiale immunsuppressive Protokoll der Patienten erhoben. Grundsätzlich erfolgte die Behandlung nach zwei möglichen Protokollen. Entweder erhielten die Patienten zur initialen Immunsuppression Kortikosteroide, Antimetabolite (Cellcept® oder Myfortic®) sowie unmittelbar Calcineurin Inhibitoren wie Cyclosporin A (Sandimun®) und FK 506 (Tacrolimus, Prograf®), oder sie erhielten Kortikosteroide, Antimetabolite und den Interleukin-2-Rezeptorantagonist Basiliximab (Simulect®) zur Induktion mit zeitlich verzögertem Einschleichen von Calcineurin Inhibitoren [44].

Neben Tod, Transplantatversagen und der Notwendigkeit eines Revisionseingriffes wurden an postoperativen Komplikationen Sepsis, intraabdominelle Abszesse, Wundinfektionen, Harnwegsinfektionen, Katheterinfektionen, Cholangitis und Pneumonie erfasst, wobei, wenn möglich, die verursachenden Keime miterfasst wurden. Die Patienten wurden hinsichtlich der postoperativen infektiösen Komplikationen aufgeteilt in eine Gruppe mit schweren Komplikationen, wozu Tod, Transplantatversagen, Revisionseingriff, Sepsis, intraabdominelle Abszesse, Pneumonie und Cholangitis zählten, sowie in eine Gruppe mit keinen oder nur leichten Komplikationen, wozu Wundinfektionen, Harnwegsinfektionen und Katheterinfektionen zählten.

Zusätzlich wurden das Geschlecht, das Alter, der BMI und die Dauer des Krankenhausaufenthalts der Spender vor der Explantation aus den Daten des Spenderprotokolls von Eurotransplant entnommen. Unter den Spendern befanden sich keine Lebendspender.

2.3 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mittels des statistischen Auswertungsprogramms JMP 7.0.

Bei stetigen Variablen wurde der Zusammenhang von qualitativen Größen mittels logistischer Regression und dem Chi-Quadrat-Test auf statistische Signifikanz untersucht. Bei nicht stetigen Variablen wurden eine Kontingenzanalyse und der Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

Zusätzlich wurde eine multivariable Analyse mit nominaler logistischer Regression der signifikanten Risikoparameter zur Prüfung ihrer Unabhängigkeit durchgeführt.

Das Signifikanzniveau wurde für alle Testverfahren mit 5% festgelegt ($p < 0,05$).

Die statistische Auswertung erfolgte unter Beratung von Herrn Professor Dietz, Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen.

3 Ergebnisse

3.1 Komplikationen

3.1.1 Schwere Komplikationen

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden 117 Patienten erfasst, die in der Zeit vom 14.05.2004 bis zum 19.06.2007 in der Universitätsklinik Tübingen lebertransplantiert wurden. Davon entwickelten 54 Patienten (46%) im Laufe der folgenden 31 Tage eine oder mehrere Komplikationen, wovon 40 Patienten (34%) mindestens eine schwere Komplikation erlitten.

Fünf Patienten verstarben nach der Lebertransplantation innerhalb des untersuchten Zeitraums, was einer 1 Monatsüberlebensrate von 95,7% entspricht. Bei 4 Patienten trat Transplantatversagen auf, 6 Patienten entwickelten eine Sepsis. Bei 9 Patienten konnte eine Pneumonie nachgewiesen werden und bei 6 Patienten eine Cholangitis. Bei 3 Patienten trat ein intraabdomineller Abszess auf, bei 25 Patienten war ein Revisionseingriff nötig. Somit kam es bei 40 Patienten zu insgesamt 58 schweren Komplikationen. Tabelle 3.1 gibt einen Überblick über die postoperativen schweren Komplikationen.

Tabelle 3.1: postoperative schwere Komplikationen nach Lebertransplantation

Postoperative schwere Komplikationen	Anzahl (Prozent insgesamt)
Tod	5 (5,3%)
Transplantatversagen	4 (4,2%)
Sepsis	6 (6,4%)
Pneumonie	9 (9,5%)
Cholangitis	6 (6,4%)
Intraabdomineller Abszess	3 (3,2%)
Revisionseingriff	25 (26,6%)

Die Indikationen für einen Revisionseingriff wurden ebenfalls erhoben, wobei bei fünf Patienten mehr als eine Indikation gestellt wurde. Intraabdominelle Blutungen, Hämatomausräumungen und die Insuffizienz der Gallenganganastomose waren die häufigsten Indikationen zur Revision. Die Retransplantation, Verdacht auf

Transplantatversagen, Thrombose der Arteria hepatica, postoperative Pfortaderstenose, eine symptomatische Nabelhernie, und andere, nicht das Abdomen betreffende Ursachen, stellten weitere Indikationen dar.

Tabelle 3.2: Indikationen für Revisionseingriff

Indikation für Revisionseingriff	Anzahl
Intraabdominelle Blutung	8
Hämatomausräumung	7
Gallengangsanastomoseninsuffizienz	6
Retransplantation	2
V. a. Transplantatversagen	1
Thrombose der A. hepatica	3
Postop. Pfortaderstenose	1
Nabelhernie	1
Andere	2

3.1.2 Leichte Komplikationen

Es traten insgesamt 36 leichte Komplikationen auf, wobei bei 14 Patienten nur leichte Komplikationen auftraten. Dabei wurde bei 22 Patienten ein Harnwegsinfekt diagnostiziert, bei 7 Patienten eine Wundinfektion der operativen Zugänge und bei ebenfalls 7 Patienten eine Katheterinfektion.

Tabelle 3.3: postoperative leichte Komplikationen nach Lebertransplantation

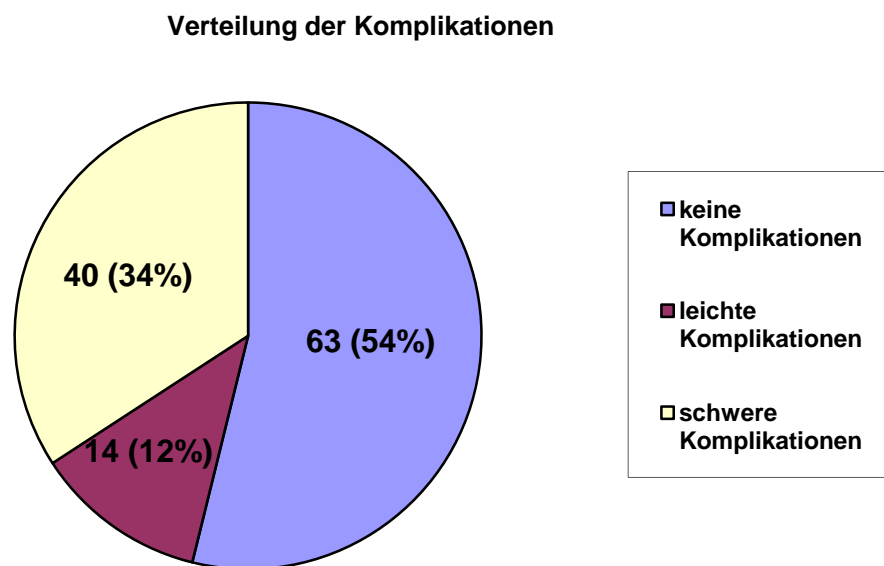
Postoperative leichte Komplikationen	Anzahl (Prozent insgesamt)
Harnwegsinfekt	22 (23,4%)
Wundinfektion	7 (7,4%)
Katheterinfektion	7 (7,4%)

Von den Patienten mit leichten Komplikationen hatten 13 Patienten eine leichte Komplikation, ein Patient hatte 2 leichte Komplikationen. Von den Patienten mit schweren Komplikationen hatten 18 Patienten nur eine schwere Komplikation, 4 Patienten hatten 2 schwere Komplikationen, ein Patient hatte 3 schwere Komplikationen. Mehrere Patienten hatten neben den schweren Komplikationen

auch noch leichte Komplikationen. So hatten 5 Patienten eine schwere und eine leichte Komplikation, 4 Patienten eine schwere und 2 leichte Komplikationen, 4 Patienten 2 schwere und eine leichte Komplikation, sowie 4 Patienten hatten 3 schwere und eine leichte Komplikation.

Insgesamt hatten 63 Patienten keine Komplikation, 14 Patienten eine oder mehrere leichte Komplikationen und 40 Patienten hatten mindestens eine schwere Komplikation. Diese Patienten mit schweren Komplikationen bildeten das Kollektiv, auf das sich die Untersuchung der Risikoparameter stützt.

Abbildung 3.1: Verteilung der Komplikationen nach Lebertransplantation

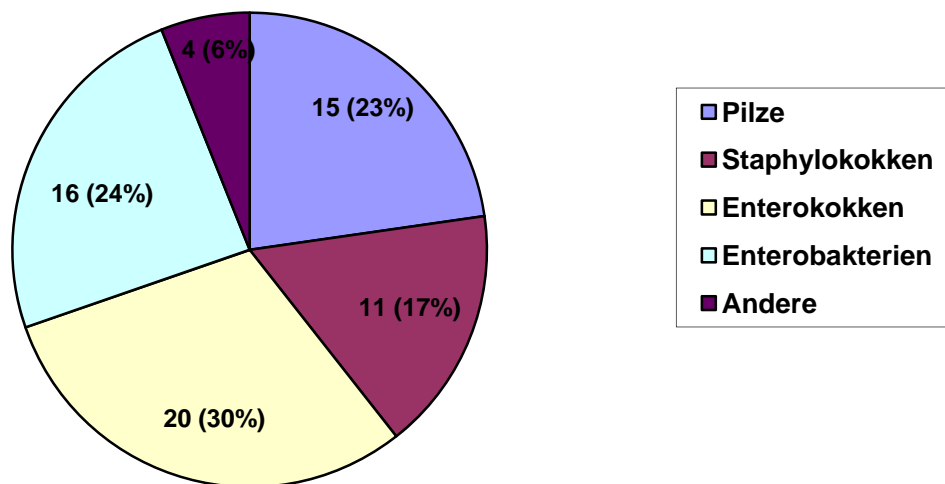


3.1.3 Infektionen

Die Diagnose von infektiösen Komplikationen richtet sich nach klinischen, infektiologischen und mikrobiologischen Kriterien und Methoden. Neben der klinischen Manifestation einer Infektion konnten bei 52 Patienten ein oder mehrere Erreger nachgewiesen werden. Die Analyse der Erreger zeigte in 51 Fällen bakterielle Infektionen, wobei hauptsächlich Staphylokokken, Enterokokken und Enterobakterien nachgewiesen wurden. Daneben konnte in 2 Fällen Kornyebakterien und in jeweils einem Fall Mykoplasmen und Pseudomonas nachgewiesen werden.

Von den 51 nachgewiesenen bakteriellen Erregern waren 64,7% grampositiver und 35,3% gramnegativer Art. Bei den 15 nachgewiesenen Pilzen handelte es sich durchgehend um Candidaspezies. Damit waren 23% der Infektionen fungaler Art. Abbildung 3.2 zeigt einen Überblick über Verteilung und Häufigkeit der Erreger.

Abbildung 3.2: Verteilung der Erreger infektiöser Komplikationen



Bei den schweren Komplikationen waren 24% der Erreger fungaler Art, 52% waren grampositive Bakterien und 24% waren gramnegative Bakterien. Tabelle 3.4 gibt einen Überblick über die nachgewiesenen Erreger bei schweren Komplikationen.

Tabelle 3.4: Erreger bei schweren Komplikationen

Erreger	Anzahl
Pilze	5
Staphylokokken	6
Enterokokken	5
Enterobakterien	4
Andere	1

Bei den leichten Komplikationen waren 22% der Erreger fungaler Art, 49% waren grampositive Bakterien und 29% waren gramnegative Bakterien. Tabelle 3.5 gibt einen Überblick über die nachgewiesenen Erreger bei leichten Komplikationen.

Tabelle 3.5: Erreger bei leichten Komplikationen

Erreger	Anzahl
Pilze	10
Staphylokokken	5
Enterokokken	15
Enterobakterien	12
Andere	3

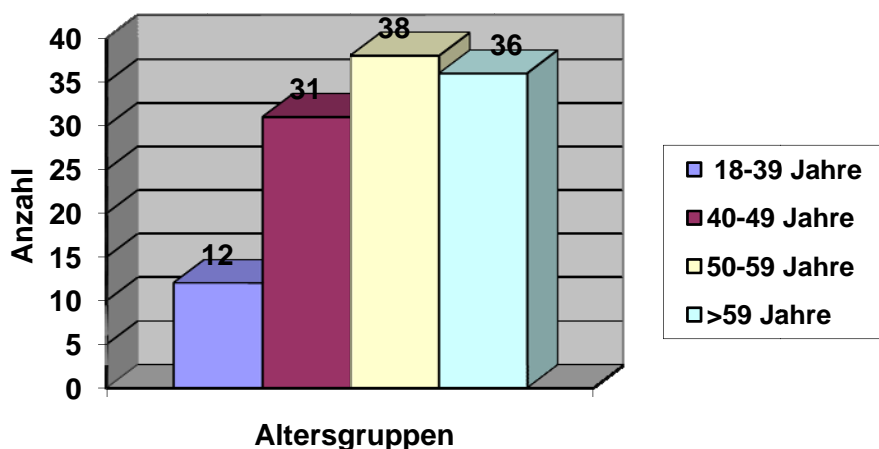
3.2 Empfängerdaten

3.2.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Von den 117 Patienten waren 36 weiblichen und 81 männlichen Geschlechts. Dies entspricht einer prozentualen Verteilung von 31% Frauen und 69% Männern. Es besteht keine statistisch signifikante Differenz zwischen der Häufigkeit von schweren Komplikationen zwischen Männern und Frauen ($p=0,7705$).

Der Median aller Patienten lag bei 55 Jahren, der Mittelwert bei 53,11 Jahren. Der jüngste Patient war 26 Jahre alt, der älteste 71 Jahre. Es konnte keine statistisch signifikante Tendenz bezüglich schwerer Komplikationen und dem Alter des Patienten festgestellt werden ($p=0,7979$). Schaubild 3.3 gibt einen Überblick über die Altersverteilung

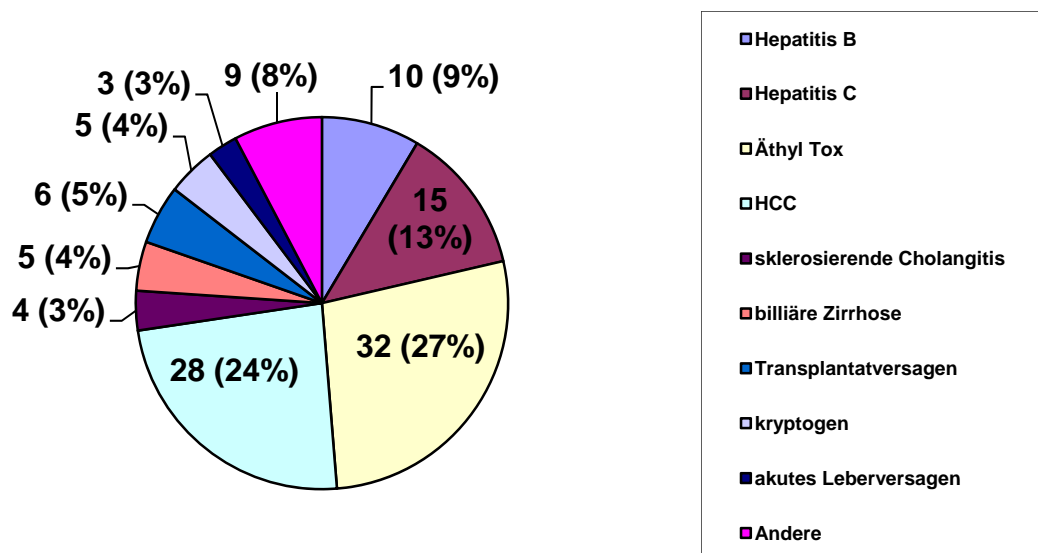
Abbildung 3.3: Altersverteilung



3.2.2 Indikationen zur Lebertransplantation

Die häufigste Indikation zur Transplantation in diesem Patientengut war neben dem hepatozellulären Karzinom die Leberzirrhose auf Grund äthyltoxischer Genese. Daneben stellte bei 25 Patienten eine virale Hepatitis die Indikation zur Transplantation. An weiteren Transplantationsindikationen traten sklerosierende Cholangitis, biliäre Zirrhose, Transplantatversagen, akutes Leberversagen, Paracetamolintoxikation, Alpha-1-Antitrypsinmangel, Morbus Wilson, Autoimmunhepatitis, eine polyzystische Lebererkrankung und das Budd Chiari Syndrom auf. Abbildung 3.4 gibt eine Übersicht über die gestellten Indikationen, wobei die selten auftretenden Indikationen zusammengefasst wurden.

Abbildung 3.4: Indikationen zur Lebertransplantation



Die Indikationen zur Lebertransplantation wurden zu sechs Gruppen zusammengefasst, und mit dem Auftreten von postoperativen Komplikationen korreliert. Neben dem Vorliegen einer Hepatitis, einer Leberzirrhose äthyltoxischer Genese und dem HCC, wurden die sklerosierende Cholangitis und die biliäre Zirrhose zu einer Gruppe zusammengefasst. Daneben bildeten das akute Leberversagen und Paracetamolintoxikation als Transplantationsindikationen eine Gruppe, die restlichen Indikationen wurden zusammengefasst. Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den unterschiedlichen

Transplantationsindikationen und dem Auftreten von postoperativen schweren Komplikationen gefunden werden. Tabelle 3.6. gibt einen Überblick über die Aufteilung der Indikationsgruppen.

Tabelle 3.6: Indikationsgruppen zur Lebertransplantation

Indikation	Anzahl (Prozent)	p-Wert
Virushepatitis	25 (21,4%)	0,476
Äthyltoxische Genese	32 (27,4%)	0,516
HCC	28 (23,9%)	0,648
PBC/PSC/AIH/sek SC	11 (9,4%)	1,000
Akutes LV/ Paracetamolintox	10 (8,5%)	0,821
Andere	11 (9,4%)	0,332

3.2.3 Body-Mass-Index

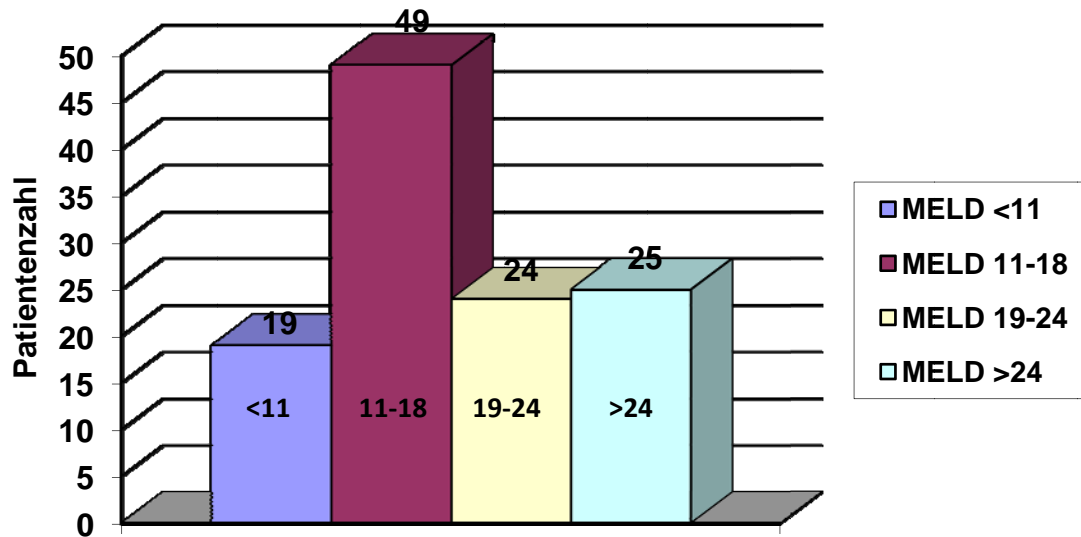
Von den 117 Patienten konnte bei 111 der BMI erfasst werden. Der BMI berechnet sich aus dem Quotienten von Gewicht in Kilogramm zu Körpergröße in Metern zum Quadrat und gilt als Maß für Adipositas. Die WHO definiert einen Wert über 25 als preadipös, über 30 als Adipositas Grad I, über 35 als Adipositas Grad II und über 40 als Adipositas Grad III [45]. Neun Patienten hatten einen BMI über 30. Der Median des BMI der Patienten lag bei 25, der Mittelwert bei 25,19. Der höchste BMI betrug 40, der niedrigste 15. Es konnte keine Korrelation zwischen dem BMI und postoperativen schweren Komplikationen festgestellt werden ($p=0,4845$).

3.2.4 Model for End-Stage Liver Disease

Der MELD-Score dient zur Validierung der Schwere einer Lebererkrankung, und basiert auf drei Laborparametern: dem Bilirubin, dem Serumkreatinin und der Prothrombinzeit, letztere gemessen anhand der INR [23, 24]. Der Median aller 117 Patienten lag bei einem MELD-Score von 17, der Durchschnitt betrug 18,51. Der höchste Wert betrug 40, der niedrigste 6. Die Verteilung des MELD-Scores wurde zur besseren Übersicht gemäß der durch die UNOS (United Network for Organ Sharing) verwendeten Einteilung dargestellt [24]. Ein höherer MELD-Score korreliert mit einem

erhöhten Risiko für das Auftreten schwerer Komplikationen ($p=0,0451$).

Abbildung 3.5: Verteilung des präoperativen Meld-Scores im Patientenkollektiv



3.2.5 Peritonitis

Von den 117 Patienten konnte bei 19 eine vorausgegangene Peritonitis diagnostiziert werden. Eine vorangegangene Peritonitis wies jedoch keinen statistischen Zusammenhang mit dem Auftreten von postoperativen schweren Komplikationen auf ($p=0,7908$).

3.2.6 Diabetes mellitus

Sechszwanzig der erfassten Patienten befanden sich vor der Operation in einer diabetischen Stoffwechsellage. Zwar entwickelten 11 der 26 Patienten im Verlauf eine oder mehrere schwere Komplikationen, jedoch konnte keine statistische Signifikanz erreicht werden ($p=0,3223$).

3.2.7 Zusammenfassung der Empfängerdaten

In Tabelle 3.7 sind die Empfängerdaten zusammengefasst.

Tabelle 3.7: Zusammenfassung der Empfängerdaten

	<i>erfasst</i>	<i>N</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Mittel</i>	<i>Median</i>	<i>p-Wert</i>
Alter	117		26	71	53,11	55	0,7979
Geschlecht	117	36w 81m					0,7705
BMI	111		15	40	25,19	25	0,4845
MELD	117		6	40	18,51	17	0,0451
Peritonitis	117	19					0,7908
Diabetes	117	26					0,3223

3.3 Spenderdaten

3.3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Von den Spendern wurden Alter, Geschlecht, BMI und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation vor Explantation erhoben. Das Spenderalter konnte bei 111 Spendern ermittelt werden. Der Median lag bei 55 Jahren, der Durchschnitt bei 54,41 Jahren. Der jüngste Spender war 19, der älteste 86 Jahre alt. Von 112 Spendern war das Geschlecht bekannt, wobei 59 Frauen und 53 Männer erfasst wurden. Bezüglich dem Spenderalter und –geschlecht konnte kein Bezug zu postoperativen schweren Komplikationen gefunden werden.

3.3.2 Body-Mass-Index der Spender

Der BMI wurde bei 111 Spendern erhoben. Er lag mit einem Median von 25, einem Mittelwert von 25,34 einem Minimum von 17 und einem Maximum von 38 im gleichen Bereich wie der BMI der Empfänger. Ein unerwarteter und deutlich signifikanter Zusammenhang zeigte sich jedoch bezüglich einem hohen Spender BMI und dem Auftreten von keinen oder nur leichten Komplikationen ($p= 0,0312$).

3.3.3 Intensivaufenthalt vor Explantation

Auch bei der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation vor Explantation, welche bei 111 Spendern erhoben wurde, zeigte sich ein unerwarteter, signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von keinen oder leichten Komplikationen und einer längeren Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation ($p=0,0233$). Mit einem Median von 3, einem Durchschnitt von 3,93, sowie einer Spanne von einem Tag bis hin zu 16 Tagen ergibt sich eine extreme Spannweite.

3.3.4 Zusammenfassung der Spenderdaten

Tabelle 3.8 zeigt noch einmal zusammenfassend die Spenderdaten.

Tabelle 3.8: Zusammenfassung der Spenderdaten

	<i>erfasst</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Mittel</i>	<i>Median</i>	<i>p-Wert</i>
Alter	111	19	86	54,41	55	0,2671
Geschlecht	112					0,8287
BMI	111	17	38	25,34	25	0,0312
Aufenthalt vor Explantation	111	1	16	3,93	3	0,0233

3.4 Operationsbezogene Parameter

An operativen und perioperativen Daten wurde die Operationsdauer, die kalte Ischämiezeit, die Anzahl transfundierter Blutkonserven, Abstriche von der Spenderleber sowie aus dem Abdomen des Empfängers, die postoperative Aufenthaltsdauer des Empfängers auf der Intensivstation sowie das initiale immunsuppressive Protokoll erhoben.

3.4.1 Operationsdauer

Die Operationsdauer, gemessen vom Schnitt bis zur Naht, konnte bei 109 Patienten erhoben werden. Ihr Median lag bei 330 Minuten, ihr Durchschnitt bei 336,52 Minuten. Das Minimum lag bei 235 Minuten, die maximale Operationszeit betrug 490 Minuten. Eine längere Operationszeit wies eine leichte Signifikanz zu einem erhöhten Auftreten von postoperativen schweren Komplikationen auf ($p= 0,0533$).

3.4.2 Kalte Ischämiezeit

Es konnte kein Zusammenhang zwischen einer verlängerten kalten Ischämiezeit und einem erhöhten Risiko für das Auftreten von schweren Komplikationen gezeigt werden ($p= 0,504$). Die kalten Ischämiezeiten zeigten eine große Spannweite, bei einem Median von 615 Minuten, einem Durchschnitt von 613,97 Minuten, einem Minimum von 61 Minuten und einem Maximum von 1109 Minuten.

3.4.3 Intraoperative mikrobiologische Abstriche

Intraoperativ wurden Abstriche aus dem Abdomen des Empfängers sowie von der Spenderleber genommen, welche mikrobiologisch untersucht wurden.

Bei 115 Patienten konnten die intraabdominellen Abstriche ausgewertet werden, wobei 11 positive Befunde, hauptsächlich Staphylokokken, nachgewiesen werden konnten. Bei 2 Patienten wurden jeweils 2 Keime nachgewiesen. Tabelle 3.9 zeigt die Verteilung der beim Empfänger nachgewiesenen Keime. Bei 2 Patienten konnten die nachgewiesenen Keime im Zuge von postoperativ aufgetretenen Komplikationen erneut nachgewiesen werden. Von den 11 Patienten mit positiven Befunden entwickelten 5 Patienten (45%) postoperative schwere Komplikationen, wohingegen in der Gruppe der Patienten ohne nachgewiesene Keime 32% schwere postoperative Komplikationen entwickelten. Allerdings war auf Grund der geringen Zahl an Patienten mit intraoperativ nachgewiesenen Keimen eine statistische Auswertung nicht möglich ($p= 0,3575$).

Tabelle 3.9: Verteilung der intraabdominell nachgewiesenen Keime

Keime	Anzahl
Staphylokokken	8
Enterokokken	2
Candida	1
Pseudomonas	1
Neisseria	1

Von den 117 Spenderorganen waren 7 mit Keimen kontaminiert. Tabelle 3.10 listet die nachgewiesenen Keime auf.

Tabelle 3.10: Verteilung der auf den Spenderorganen nachgewiesenen Keime

Keime	Anzahl
Staphylokokken	2
Enterokokken	1
Candida	1
Enterobakterien	1
Lactobacillus	1
Arthrobacter	1

In 4 Fällen der 7 kontaminierten Organe traten postoperativ schwere Komplikationen auf, was einem Prozentsatz 57% entspricht. Verglichen mit nicht kontaminierten Organen, bei denen in 37% der Fälle postoperative schwere Komplikationen auftraten sind dies deutlich mehr, wobei auch hier auf Grund der kleinen Gruppe keine statistische Signifikanz zu finden war ($p=0,1867$). Bei 2 Patienten konnten die auf dem Spenderorgan nachgewiesenen Keime bei postoperativen Komplikationen erneut nachgewiesen werden.

3.4.4 Bluttransfusionen

Die intraoperativ transfundierten Blutprodukte konnten aufgeschlüsselt nach Erythrozytenkonzentrat, Thrombozytenkonzentrat und Fresh-Frozen-Plasma bei 74

Patienten erhoben werden. Der Durchschnitt lag bei 6,45 Einheiten Erythrozytenkonzentrat, der Median bei 4 Einheiten. Insgesamt wurden bei 67 der 74 erfassten Patienten Erythrozytenkonzentrate transfundiert. Es konnte trotz einer breiten Streuung der Transfusionsmengen von 0 bis hin zu 34 Einheiten pro Patient ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen Anzahl der intraoperativ transfundierten Erythrozytenkonzentraten und dem Auftreten von postoperativen schweren Komplikationen nachgewiesen werden ($p= 0,0012$).

Ähnlich signifikant fiel das gehäufte Auftreten von schweren Komplikationen nach größerer Menge von transfundiertem Fresh-Frozen-Plasma auf ($p= 0,002$), welches 71 der 74 erfassten Patienten intraoperativ benötigten. Im Durchschnitt wurden 13 Einheiten Fresh-Frozen-Plasma transfundiert, der Median lag bei 16,4. Die Spanne der transfundierten Einheiten lag zwischen 0 und 74.

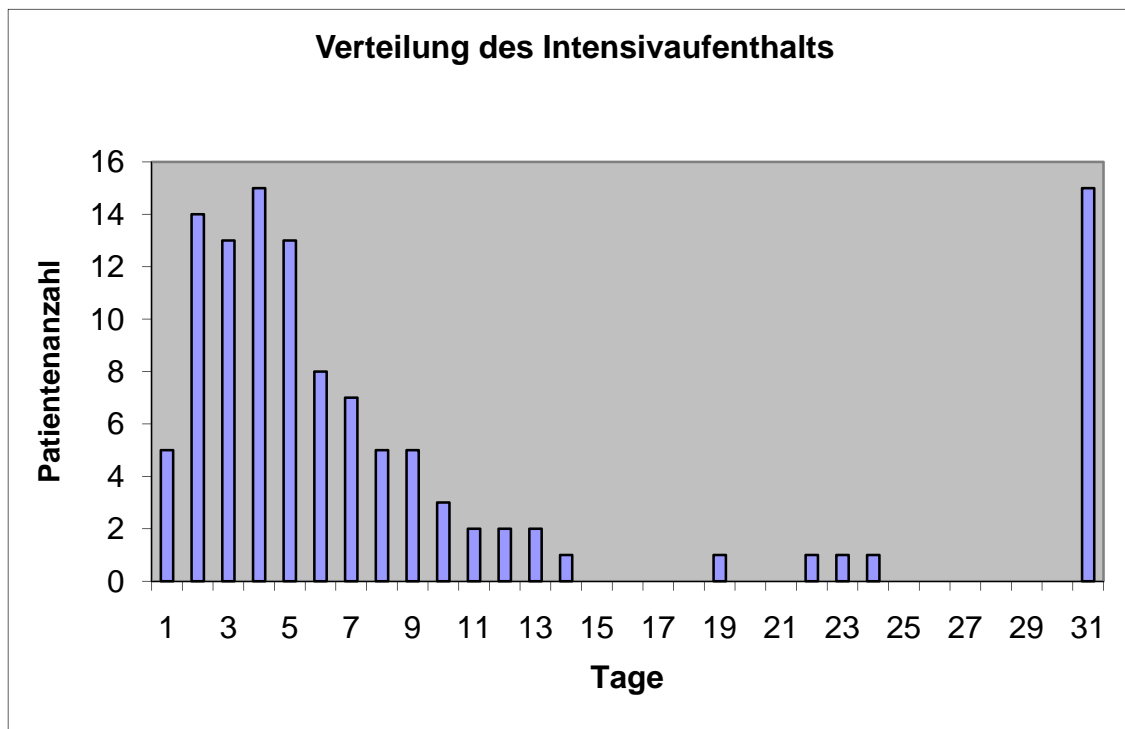
Im Gegensatz dazu konnte bei den transfundierten Thrombozytenkonzentraten kein Zusammenhang zwischen größerer Transfusionsmenge und postoperativen schweren Komplikationen nachgewiesen werden ($p= 0,1828$). Von den erfassten Patienten erhielten auch nur 43 intraoperativ Thrombozytenkonzentrate. Die durchschnittliche Anzahl lag hier bei 1,24 Einheiten, der Median bei 1. Das Maximum lag bei 9 Einheiten.

Nur 2 der erfassten Patienten erhielten intraoperativ keine Blutprodukte.

3.4.5 Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation

Alle Patienten wurden nach der Transplantation auf die Intensivstation verlegt. Es konnte ein deutlicher Zusammenhang zwischen längerer Intensivstationszeit und schweren Komplikationen gezeigt werden ($p= 0,001$). Der durchschnittliche postoperative Aufenthalt auf der Intensivstation betrug 9,19 Tage, der Median betrug 5 Tage. Die kürzeste Intensivstationszeit betrug 1 Tag, 15 Patienten lagen jedoch für den gesamten Untersuchungszeitraum von 31 Tagen auf der Intensivstation.

Abbildung 3.6: Verteilung des Intensivaufenthalts

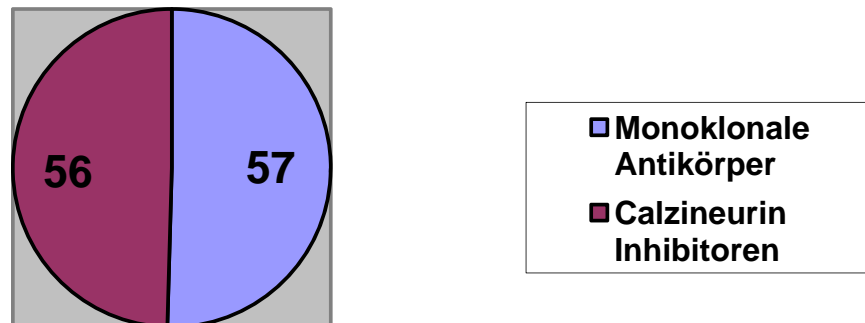


3.4.6 Immunsuppression

Von 113 Patienten wurde das initiale immunsuppressive Protokoll erfasst. Spätere Umstellungen der Immunsuppression wurden nicht mit berücksichtigt. Zur Immunsuppression wird eine Kombination von synergistischen Immunsuppressiva aus Kortikosteroiden und Antimetaboliten als Basis, sowie entweder Calcineurin Inhibitoren wie Cyclosporin und Tacrolimus oder monoklonale Antikörper wie Basiliximab gegeben.

Bei einer nahezu gleichmäßigen Verteilung zwischen den zwei Gruppen konnte kein Zusammenhang zwischen den unterschiedlichen immunsuppressiven Protokollen und postoperativen schweren Komplikationen gefunden werden.

Abbildung 3.7: Verteilung der initialen Immunsuppression als Kombination aus Kortikosteroiden, Antimetaboliten und einem zusätzlichen Wirkstoff aus der Gruppe der Antikörper oder Calcineurin Inhibitoren



3.4.7 Zusammenfassung der operativen Daten

Zusammenfassend ergaben sich bezüglich der operativen Daten folgende Ergebnisse und Signifikanzen:

Tabelle 3.11: Zusammenfassung der operativen Risikoparameter

	<i>erfasst</i>	<i>N</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Mittel</i>	<i>Median</i>	<i>p-Wert</i>
Op Dauer (min)	109		235	490	336,52	330	0,053
kalte Ischämie (min)	115		61	1109	613,97	615	0,504
EK (n)	74		0	34	6,45	4	0,001
FFP (n)	74		0	74	16,4	13	0,0002
Thrombozyten (n)	74		0	79	1,28	1	0,183
Spender Keime (n)	117	7					0,187
Empf. Keime (n)	115	11					0,358
Intensivzeit (Tage)	114		1	31	9,19	5	0,001
Immunsuppression	113						0,157

3.5 Ergebnisse der multivariablen Analyse

Zur Prüfung der Unabhängigkeit der einzelnen sich als signifikant erweisenden Parameter wurde eine multivariable Analyse durchgeführt. Statistisch signifikant waren neben dem präoperativen MELD-Score, dem BMI des Spenders und der Dauer des Intensivstationsaufenthalts des Spenders vor Explantation, die Operationsdauer, die Anzahl der intraoperativ transfundierten Erythrozytenkonzentrate und der Fresh Frozen Plasma Einheiten, sowie die Dauer des postoperativen Intensivstationsaufenthaltes. Von diesen Parametern waren einzig die Menge der transfundierten Fresh Frozen Plasma Einheiten und die Dauer des postoperativen Intensivstationaufenthaltes statistisch unabhängig.

4 Diskussion

Die orthotope Lebertransplantation stellt seit nunmehr über 20 Jahren ein erfolgreiches und etabliertes chirurgisches Verfahren zur Therapie der terminalen akuten und chronischen Lebererkrankungen dar [2]. Trotz fortschreitender Erfahrung und Weiterentwicklung der chirurgischen Techniken und obwohl es sich in den meisten Transplantationszentren inzwischen um einen Routineeingriff handelt [5-7], ist die Lebertransplantation immer noch ein Eingriff mit hohen Komplikationsraten. Diese schwanken je nach Publikation. Kusne et al. berichten, dass zwei Drittel aller lebertransplantierten Patienten im ersten postoperativen Jahr eine infektiöse Komplikation haben [32].

Kusne et al. und Arnow [32, 42] konnten ferner zeigen, dass die postoperativ auftretenden Komplikationen zeitlich gegliedert werden können. So sind die im ersten postoperativen Monat auftretenden Komplikationen überwiegend auf operative und perioperative Faktoren zurückzuführen [32, 46]. Bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten traten bei 46% in den ersten 31 Tagen nach der Operation eine oder mehrere Komplikationen auf, wobei 34% eine oder mehrere schwere Komplikationen entwickelten. Eine vergleichbare italienische Studie aus dem Jahr 2007 mit 103 Patienten wies in den ersten 30 postoperativen Tagen eine Komplikationsrate von 37,9% auf, wobei hier jedoch Transplantatversagen oder Abstoßungsreaktionen nicht miterfasst wurden [40].

Die Überlebensrate nach einem Monat betrug in dieser Untersuchung 95,7%. Bei einer breit angelegten Studie aus Daten der „United Network for Organ Sharing (UNOS) transplant registry“ mit über 23.000 Patienten aus den Jahren 1987 bis 2001 ergab sich eine Einmonatsüberlebensrate von 92,1% [47]. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Überlebensraten nach Lebertransplantation in den letzten 20 Jahren deutlich angestiegen sind, so dass durch den langen Beobachtungszeitraum dieser Studie, die Einmonatsüberlebensrate niedriger liegt. Andere aktuelle, sich über einen kürzeren Zeitraum erstreckende Studien, weisen ebenfalls Einmonatsüberlebensraten um die 95% auf [6, 48]. So konnten Onaca et al. 2003 in einer vergleichbaren Studie mit 669 Patienten eine Einmonatsüberlebensrate von 95,67% darlegen.

In der vorliegenden Arbeit waren Tod, Transplantatversagen, infektiöse Komplikationen sowie Revisionseingriffe die häufigsten schweren Komplikationen. Bei den Revisionseingriffen dominierten vor allem intraabdominelle Blutungen und Hämatomausräumungen als Ursache für die Revision. Nachblutungen treten in ca. 10–15% der Fälle auf, wobei als Ursachen Parenchymverletzungen während der Organentnahme, der Retroperitonealraum, das Gallenblasenbett, die A. cystica oder die Gefäßanastomosen in Frage kommen [49]. In einer aktuellen Publikation aus Heidelberg traten in 9% der Fälle postoperative Blutungen auf [16]. In dieser Arbeit waren bei 8 Patienten - entsprechend 7% -, intraabdominelle Blutungen eine Indikation für eine Revisionsoperation. Bei 7 Patienten wurde auf Grund einer Hämatomausräumung eine zweite Operation durchgeführt.

Probleme der arteriellen Blutversorgung sind mit die bedrohlichsten Komplikationen nach Transplantation. Arterielle Thrombosen werden zu 2,5–9% bei Erwachsenen beobachtet und manifestieren sich durch einen deutlichen und schnellen Anstieg der Transaminasen [50]. Vergleichbar mit der Heidelberger Studie (2,7%) [16] traten in der vorliegenden Arbeit in 2,6% der Fälle arterielle Thrombosen auf. Pfortaderstenosen oder – thrombosen traten nur bei einem einzigen Patienten auf. Dies entspricht Literaturangaben, welche eine Inzidenz zwischen 0,4% bis 3% beschreiben [16, 51]. Das Risiko von postoperativen Pfortaderthrombosen ist insbesondere bei prä- oder intraoperativ nachgewiesenen Pfortaderthrombosen, die thrombektomiert werden müssen, erhöht. Häufig werden diese in der postoperativen Routine-Sonographie dargestellt, sie können jedoch auch asymptomatisch bleiben [51].

Biliäre Komplikationen traten in dieser Studie in 4,3% der Fälle auf. Häufigkeit und Art der biliären Komplikation werden in erster Linie von der chirurgischen Anastomosentechnik (End-zu-End-, Seit-zu-Seit-, biliodigestive Anastomose), der arteriellen Gefäßversorgung, der kalten Ischämiezeit und der zugrunde liegenden Erkrankung bestimmt [52, 53]. So sind biliäre Komplikationsraten in der Literatur zwischen 2,5% bis zu 50% zu finden [16, 52].

Die häufigste Komplikation insgesamt waren Harnwegsinfektionen, welche jedoch nicht als spezifisch für den lebertransplantierten Patienten erachtet werden können, gefolgt von Pneumonie und Katheter- sowie Wundinfektionen. Mehrere Publikationen

weisen auf die Pneumonie als häufige, frühe infektiöse Komplikation nach Lebertransplantation hin [54-56]. Wade et al. konnten in einer schon älteren Studie in erster Linie Wundinfektionen, gefolgt von Harnwegsinfektionen und Pneumonien nach Lebertransplantation nachweisen [57]. Die Zahl der Wundinfektionen war im untersuchten Patientengut, verglichen mit anderen aktuellen Studien, gering. So traten in einer spanischen Studie mit 163 Patienten in 33,5% der Fälle Katheter- und Wundinfektionen auf [58], wohingegen im eigenen Patientengut nur in 8,4% der Fälle derartige Komplikationen auftraten. Ähnliche Zahlen hingegen weist eine große andere aktuelle Studie aus Spanien auf, in der für Wund- und Katheterinfektionen eine Inzidenz von 6,6% angegeben wird [59].

In dieser Arbeit wurden im Zuge von frühen infektiösen Komplikationen bakterielle und fungale Erreger nachgewiesen. Dies deckt sich mit zahlreichen anderen Studien, in denen der erste postoperative Monat geprägt ist durch das Auftreten von in erster Linie bakteriell bedingten Komplikationen [32, 60, 61]. Wundinfektionen bakterieller und fungaler Art, Infektionen der Harnwege, Katheterinfektionen, bakterielle Cholangitis, Abszesse und Pneumonien dominieren diese erste Periode nach der Transplantation und entsprechen denen anderer am Abdomen operierter Patienten [62]. Besondere Beachtung muss in diesem Falle jedoch dem immunsupprimierten Zustand der Patienten geschenkt werden.

Ungefähr 23% der Infektionserreger waren fungaler Art, alle der Spezies *Candida*. Die Infektion mit *Candida* ist die häufigste fungale Infektion der ersten 31 postoperativen Tage und meistens exogener, nosokomialer Genese. Dies ist eng vergesellschaftet mit einem prolongierten Intensivstationsaufenthalt. Des Weiteren weisen lebertransplantierte Patienten insgesamt ein erhöhtes Risiko für *Candida* Infektionen gegenüber anderen organtransplantierten Patienten auf [32, 61].

Bei den Bakterien dominierten neben *Enterococcus faecium* und *Enterococcus faecalis* vorwiegend *Staphylococcus epidermidis* und *Escherichia coli*, was durch zahlreiche weitere Studien ebenso untermauert wird [32, 40, 63]. Das Erregerspektrum der postoperativen bakteriellen Infektionen wurde in dieser Untersuchung durch grampositive Bakterien dominiert. Je nach Studie und Studienort überwiegen in vergleichbaren Untersuchungen die grampositiven oder die gramnegativen Erreger [40, 60, 63].

Dank der konsequenten systemischen Vancomycin – und lokalen Mupirocine Therapie bei Nachweis einer nasalen Kolonisation mit Methicillin resistentem Staphylococcus aureus (MRSA), konnte dieser Keim nur in einem einzigen Fall im Zuge einer infektiösen Komplikation nachgewiesen werden.

In der vorliegenden Untersuchung lag das durchschnittliche Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Lebertransplantation bei 55 Jahren. Zahlreiche andere Studien weisen ein ähnliches Durchschnittsalter auf [40, 47, 48, 64]. Ebenso war mit einer Geschlechtsverteilung von 31% Frauen gegenüber 69% Männern, wie auch in den meisten anderen Studien, eine Dominanz der Männer festzustellen [40, 47, 65]. Entgegen den Ergebnissen zahlreicher Studien [6, 30, 35, 40] konnte kein Zusammenhang zwischen einem höheren Patientenalter und erhöhter postoperativer Komplikationsrate nachgewiesen werden. Diese Studien betrachten jedoch das Outcome und die Transplantatüberlebensraten über einen wesentlich längeren Beobachtungszeitraum, so dass der hier beobachtete Zeitraum von 31 Tagen für einen Vergleich zu kurz ist. In der vorliegenden Arbeit gab es keinen Zusammenhang zwischen den infektiösen, im ersten postoperativen Monat auftretenden Komplikationen und einem höheren Alter der Patienten. Während Piselli et al. das weibliche Geschlecht als Risikofaktor für Komplikationen nachweisen konnten [40], konnte diese Arbeit, wie auch andere Publikationen [47, 66], keine geschlechtsspezifische Prädisposition für Komplikationen aufzeigen.

Die häufigste Indikation zur Lebertransplantation in Europa ist die Leberzirrhose äthyltoxischer Genese [6], was auch in diesem Patientengut die häufigste Diagnose war. In einer Studie aus den USA aus dem Jahr 2005 war hingegen die Hepatitis C die häufigste Indikation zur Lebertransplantation [35]. Der Prozentsatz der Patienten mit Diagnose Leberzirrhose äthyltoxischer Genese lag mit 27% deutlich über dem europäischen Mittel mit 18% [6]. Im Vergleich mit den Daten des European Liver Transplant Registry (ELTR) fällt des Weiteren auf, dass die zweithäufigste Diagnose in dieser Untersuchung mit 24% das hepatozelluläre Karzinom war, wohingegen dieses europaweit mit ungefähr 8% deutlich hinter anderen Indikationen wie Leberzirrhose auf Grund von Hepatitis C oder biliärer Genese liegt [6]. Auch wenn die Daten des ELTR wesentlich umfangreicher sind, erlaubt sich dennoch ein Vergleich bezüglich der Indikationen in beiden Gruppen, denn abgesehen von dem

oben Erwähnten entspricht ansonsten die Verteilung der Diagnosen in diesem Patientengut dem europäischen Schnitt.

Die Daten des ELTR zeigen deutlich den Einfluss der Transplantationsindikation auf das Patientenüberleben. Bei Vorliegen eines HCC oder akutem Leberversagen liegen die 5-Jahres Überlebensraten signifikant schlechter als bei anderen Indikationen [6]. Zum gleichen Ergebnis gelangen Busuttil et al., die ebenfalls geringere Langzeitüberlebensraten beim Vorliegen eines HCC als Transplantationsindikation nachweisen konnten [35]. Thuluvath et al. konnten einen, wenn auch nur schwachen, Einfluss der Transplantationsindikation auch auf die 1-Monats-Überlebensraten ausmachen, wobei auch hier insbesondere das Vorliegen eines HCC sowie eines akuten Leberversagens die Überlebensraten senken [26]. Mehrere andere Autoren vertreten die Auffassung, dass jedoch nicht die Diagnose, sondern der präoperative Status die frühen postoperativen Komplikationen beeinflusst [27, 40, 46]. So hat auch in dieser Untersuchung die Transplantationsindikation keinen Einfluss auf den ersten postoperativen Monat und seine damit verbundenen schweren Komplikationen.

Das Vorliegen einer diabetischen Stoffwechsellage gilt generell als Risikofaktor für postoperative Wundkomplikationen aller Art [67]. Die Frage, ob ein vorliegender Diabetes generell eine höhere Morbidität und Mortalität nach Lebertransplantation nach sich zieht, scheint noch nicht ausreichend geklärt zu sein [68]. In einer Studie aus dem Jahr 2001, in der gleichartige Patientenpopulationen mit und ohne Diabetes verglichen wurden, wiesen die Patienten mit Diabetes eine höhere Morbiditätsrate und geringere Fünfjahresüberlebensraten auf [68]. Insgesamt scheinen Patienten mit Diabetes geringere Überlebensraten und ein schlechteres Outcome nach Lebertransplantation zu haben [69, 70]. Während einige Autoren bei Patienten mit Diabetes vermehrt bakterielle und fungale Infektionen nach Lebertransplantation nachweisen konnten [71, 72], konnte in dieser Untersuchung keine statistische Signifikanz zwischen einer präoperativ vorliegenden diabetischen Stoffwechsellage und postoperativen schweren Komplikationen erreicht werden, auch wenn die Inzidenz von schweren Komplikationen in der Gruppe der Patienten mit Diabetes mit 42% deutlich über der der Patienten ohne Diabetes mit 32% lag.

Obwohl eine dänische Studie aus dem Jahr 2005 eine erhöhte Mortalität von

adipösen Patienten nach Lebertransplantation darlegen konnte [73], zeigen die hier gesammelten Daten, wie auch die meisten anderen Untersuchungen, keine relevanten Unterschiede bezüglich des BMI des Patienten und postoperativen Komplikationen sowie den Überlebensraten [74-76]. Einzig krankhaft adipöse Patienten mit einem BMI über 40 wiesen eine erhöhte Mortalität auf [75, 77], was in dieser Untersuchung jedoch auf keinen Patienten zutrifft. Zudem sind die Auswirkungen der Adipositas hauptsächlich längerfristiger Art, da die Komorbiditäten der Adipositas sich auf Dauer auf die Überlebensraten auswirken [74]. Ebenfalls keine Relevanz bezüglich einer erhöhten Inzidenz von schweren postoperativen Komplikationen zeigte eine vorangegangene Peritonitis, was auch mit anderen Studien korreliert. So konnte eine Studie aus den USA nachweisen, dass beim Vergleich von zwei adäquaten Patientenkollektiven eine vorangegangene Peritonitis, insofern sie antibiotisch behandelt wurde, nicht zu einer erhöhten Inzidenz von postoperativer Sepsis führt [78].

Hingegen konnte der präoperative MELD-Score in Zusammenhang mit postoperativen Komplikationen gebracht werden. Der MELD-Score, welcher zur Validierung der Schwere einer Lebererkrankung und deshalb auch zur Allokation von Spenderorganen benutzt wird, könnte auch zur Vorhersage des Outcomes nach Lebertransplantationen genutzt werden. Während eine Studie aus Irland und dem United Kingdom den Nutzen des MELD-Scores zur Vorhersage der Überlebenswahrscheinlichkeit in Frage stellt [65], konnten zahlreiche Studien aus den USA beweisen, dass ein erhöhter präoperativer MELD-Score mit einer erhöhten postoperativen Mortalität einhergeht [48, 64, 79, 80], wobei eine dieser Studien dessen Signifikanz erst nach 3 Monaten nachweisen konnte [48]. Yan et al. hingegen konnten in einer kleinen Studie nachweisen, dass ein erhöhter MELD-Score mit erhöhter Mortalität und Morbidität in den ersten postoperativen Wochen korreliert [81]. Auch in den vorliegenden Daten war ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhtem MELD-Score und postoperativen Komplikationen in den ersten 31 Tagen zu erkennen. Der durchschnittliche präoperative MELD-Score lag bei diesem Patientengut bei 18,5 und stimmt insofern mit großen Studien aus den USA überein, die durchschnittliche präoperative MELD-Scores zwischen 18 und 20 aufweisen [64, 79]. In einer Studie mit einem Kollektiv von beinahe 3500 Patienten aus dem UK und Irland haben 15% der Patienten einen MELD-Score kleiner 11, 48% der Patienten

wiesen einen MELD-Score zwischen 11 und 18, 22% zwischen 19 und 24, sowie 15% der Patienten einen MELD-Score größer 24 auf [65]. Beim Vergleich mit den vorliegenden Daten fällt ein etwas größeres Kollektiv von Patienten mit einem MELD-Score größer 24 auf.

Die häufig diskutierte Eignung von Spenderorganen und die damit im Zusammenhang stehende Verwendung so genannter marginaler Organe bekommt angesichts ständig steigender Patientenzahlen auf den Wartelisten [25] ein besonderes Gewicht. Sowohl die Frage, was unter marginalen Organen zu verstehen ist, als auch die Auswirkung der Verwendung marginaler Organe in der Lebertransplantation ist nicht endgültig geklärt. So finden sich zum Beispiel für das Kriterium „Spenderalter“ Arbeiten, welche die Grenze zur Marginalität bei 55, 60 oder 70 Jahren ansetzen [25].

Mehrere Arbeiten haben die Auswirkung der Verwendung marginaler Organe in der Lebertransplantation untersucht. Die Ergebnisse dieser Arbeiten sind widersprüchlich.

Eine große multivariate Analyse mit einem Gesamtkollektiv von über 3200 lebertransplantierten Patienten an einem einzelnen amerikanischen Zentrum hat gezeigt, dass, neben einer protrahierten kalten und warmen Ischämiezeit, die nicht als Spenderkriterien im engeren Sinne bezeichnet wurden, lediglich ein Spenderalter über 55 Jahre und eine Länge des Krankenhausaufenthaltes des Spenders von über 5 Tagen das Mortalitätsrisiko des Empfängers negativ beeinflussten [35]. Andere Untersuchungen kamen hingegen zu dem Ergebnis, dass die Nutzung marginaler Organe das Risiko des Empfängers nicht erhöht. Eine Studie aus den USA demonstrierte an knapp 600 lebertransplantierten Patienten, von denen mehr als zwei Drittel marginale Organe erhalten hatten, die Vergleichbarkeit von 1- und 4-Jahres-Transplantat- und Patientenüberleben [82]. In gleicher Weise ergab eine Studie aus Heidelberg an 165 lebertransplantierten Patienten, von denen mehr als die Hälfte Organe mit einem oder mehreren Marginalitätskriterien erhalten hat, gleiche postoperative Ergebnisse hinsichtlich bestimmter postoperativer Parameter sowie des Transplantat- und Patientenüberlebens [66].

Die im klinischen Alltag häufigsten Marginalitätskriterien sind ein hohes Spenderalter, eine Verfettung der Spenderleber und ein längerer Intensivstationsaufenthalt des

Spenders. So war das Durchschnittsalter der Spender in dieser Untersuchung 53 Jahre, wobei der älteste Spender 86 Jahre alt war. Gegenüber anderen Studien ist das Durchschnittsalter der Spender damit deutlich erhöht [83, 84]. Trotzdem ergab sich in dieser Arbeit, wie auch in anderen Arbeiten [84, 85], kein nachteiliger Effekt bei der Verwendung dieser Organe, auch wenn teilweise eine höhere Rate an initialer Nichtfunktion und ein schlechteres Patientenüberleben bei der Verwendung von Spenderorganen älterer Spender beschrieben wurde [83]. Allerdings muss auch hier darauf hingewiesen werden, dass sich der Beobachtungszeitraum einzig auf den ersten postoperativen Monat und die damit verbundenen infektiösen Komplikationen bezieht, wohingegen die oben genannten Arbeiten eine wesentlich längere Beobachtungsdauer aufweisen.

Obwohl einige Untersuchungen den Einfluss des Spendergeschlechts auf das postoperative Outcome untersucht haben, ohne dabei zu eindeutigen Ergebnissen zu kommen [30, 86, 87], spielt in den vorliegenden Daten das Spendergeschlecht wie auch das Spenderalter keine Rolle hinsichtlich einem erhöhtem Risiko von postoperativen Komplikationen.

Ein unerwartetes Ergebnis lieferte die Auswertung der Intensivstationsaufenthaltsdauer vor Explantation und des BMI des Spenders. Wider Erwarten korrelierten ein höherer BMI und ein längerer Aufenthalt signifikant mit keinen oder leichten Komplikationen. Zahlreiche Publikationen haben sowohl den Einfluss des BMI des Spenders, als auch die Aufenthaltsdauer des Spenders vor Explantation auf der Intensivstation untersucht. Während einige Studien einen negativen Einfluss des Spender-BMI und damit steatotischer Organe auf das postoperative Ergebnis nachweisen konnten [88], kamen andere zu dem Ergebnis, dass die Verwendung von Organen von Spendern mit erhöhtem BMI keinen negativen Einfluss hat [30, 84, 87]. Insgesamt gesehen scheint Übereinstimmung darin zu bestehen, dass erst wenn eine massive makrovesikuläre Verfettung des Spenderorgans vorliegt mit schlechteren postoperativen Ergebnissen gerechnet werden muss [25]. Ähnliches gilt für den Intensivaufenthalt des Spenders, bei welchem auch kontrovers diskutiert wird, inwiefern er das postoperative Ergebnis beeinflusst [15, 35, 83]. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer der Spender vor Explantation entspricht hier mit 3 Tagen denen anderen Studien [83]. Das hier

vorliegende unerwartete, und medizinisch nicht erklärbare Ergebnis der protektiven Auswirkung auf das Ergebnis in den ersten 31 Tagen nach Lebertransplantation kann in keinen Zusammenhang mit anderen Ergebnissen gesetzt werden, wobei jedoch wieder der recht kurze Beobachtungszeitraum dieser Untersuchung betrachtet werden muss. Die oben genannten Studien betrachten, abgesehen von Marsmann et al. [88], welche die Auswirkung verfetteter Spenderorgane auf das frühe Patienten- und Transplantatüberleben untersuchen, die langfristige Auswirkung auf die Ergebnisse und Überlebensraten nach Lebertransplantation.

Die meisten signifikanten Risikofaktoren waren unter den perioperativen Parametern zu finden. So korrelierten sowohl die Menge der transfundierten Erythrozytenkonzentrat- und Fresh-Frozen-Plasma-Einheiten als auch die Dauer des postoperativen Aufenthalts auf der Intensivstation signifikant mit dem Auftreten von postoperativen schweren Komplikationen. Zudem erwies sich die Operationsdauer mit einem p-Wert von 0,053 ebenfalls als nahezu signifikant. Die Dauer der kalten Ischämiezeit, welche von einigen Autoren ebenfalls als Indikator für postoperative Komplikationen betrachtet wird [83, 86], wies hier keine statistisch signifikante Korrelation auf, was jedoch sicherlich an dem relativ kurzen Beobachtungszeitraum liegt. Bei einer längerfristigen Auswertung des Outcomes nach Lebertransplantation erwies sich die kalte Ischämiezeit in zahlreichen Studien als relevanter Parameter für die Vorhersage des Patienten- und Transplantatüberlebens [30, 86, 87]. Die durchschnittlichen kalten Ischämiezeiten schwanken von Publikation zu Publikation stark, wobei sich die durchschnittliche kalte Ischämiezeit in dieser Untersuchung mit 615 Minuten im Mittelfeld der publizierten Zeiten befindet [83, 84].

Ebenfalls als nicht statistisch relevant in Bezug auf frühe postoperative Komplikationen erwies sich der Nachweis von Keimen auf der Spenderleber sowie im Abdomen der Empfänger, was von anderen Autoren als Risikofaktor für das Auftreten von bakteriellen und fungalen Infektionen betrachtet wird [32, 42]. Zwar war der prozentuale Anteil der Patienten, die postoperativ schwere Komplikationen entwickelten in beiden Fällen deutlich höher als bei jenen ohne positiven Keimnachweis, die fehlende statistische Signifikanz ist jedoch auf die geringe Patientenzahl zurückzuführen. Arnow et al. zeigten, dass in 75% der Fälle, bei denen intraoperativ im Abdomen Keime nachgewiesen wurden, dieselben Erreger bei

postoperativen Infektionen innerhalb der ersten 2 Wochen erneut isoliert werden konnten [42]. Auch in dieser Untersuchung konnten bei 2 Fällen die aus dem Abdomen isolierten Keime im Zuge von postoperativen Infektionen erneut nachgewiesen werden. Bei einer Kontamination der Spenderleber mit Keimen konnte ebenfalls bei 2 Fällen derselbe Erreger im Zuge einer postoperativen Infektion erneut isoliert werden. Zwar ist dies kein so eindeutiges Ergebnis wie in anderen Untersuchungen, jedoch ist auch hier ein Zusammenhang zwischen einer Kontamination des eigentlich sterilen Abdomens oder der Spenderleber und postoperativen Infektionen zu sehen.

Die statistisch höchste Signifikanz in Bezug auf frühe postoperative Komplikationen erreichte in dieser Untersuchung neben der Dauer des Intensivstationsaufenthaltes die Menge der transfundierten Einheiten an Erythrozytenkonzentraten und Fresh-Frozen-Plasma (FFP). So war in den Anfangszeiten der Lebertransplantation die Blutungsproblematik und die daraus resultierende Exsanguination eine gefürchtete Komplikation. Zwar ist durch verbesserte chirurgische Techniken und Weiterentwicklung der Hämostase die durchschnittliche Transfusionsmenge pro Transplantation gesenkt worden, jedoch gelingt es auch heute nur selten eine Lebertransplantation ohne Fremdblutgabe durchzuführen [19, 89]. So erhielten nur zwei von den 74 erfassten Patienten keine intraoperativen Blutkonserven. Eine breit angelegte Studie aus dem Jahr 2000 mit über 1000 Patienten hat für die primäre Lebertransplantation gezeigt, dass im Median 6 Erythrozytenkonzentrate gegeben werden. Dies entsprach den in dieser Arbeit erhobenen Mittelwerten. Bei den Einheiten FFP lag der Median an der Universitätsklinik Tübingen mit 16 Einheiten doppelt so hoch wie in der oben genannten Studie [89].

Zahlreiche Autoren weisen auf einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der intraoperativ erforderlichen Transfusionen und dem Auftreten postoperativer Komplikationen sowie der Transplantat- und Patientenüberlebensrate hin [15, 46, 90]. Es zeigt sich, dass insbesondere die Menge der transfundierten Erythrozytenkonzentrat- und Fresh-Frozen-Plasma-Einheiten einen signifikanten Einfluss auf frühe postoperative Komplikationen und Infektionen hat [40, 46, 91], was auch in den hier untersuchten Daten eindeutig zu erkennen ist. Des Weiteren zeigen einige Arbeiten, dass vor allem das besonders bedrohliche Auftreten von

Pilzinfektionen durch einen hohen Transfusionsbedarf mitbedingt wird [61, 92, 93]. Besonderes Gewicht bekommt hierbei die Menge der transfundierten Einheiten FFP, da die statistische Auswertung eine Unabhängigkeit dieses Risikofaktors gegenüber den anderen signifikanten Risikofaktoren ergab, wohingegen die Menge der transfundierten Erythrozytenkonzentrations-einheiten nicht unabhängig war. Die Menge der intraoperativ transfundierten Einheiten FFP kann hierbei als Maß für eine präoperativ bereits vorliegende schlechte Gerinnungssituation und damit indirekt einem höheren MELD Score gelten, während die Erythrozytenkonzentration auf technische Komplikationen während der Operation und den damit verbundenen Blutverlust hindeuten.

Neben den Bluttransfusionen gilt die Operationsdauer als operativer Indikator für das Auftreten von frühen postoperativen Infektionen und Komplikationen [46, 91]. Die in den vorliegenden Daten durchschnittliche Operationsdauer von 330 Minuten entspricht denen anderen Studien. So weist eine amerikanische Studie mit über 700 Patienten aus dem Jahr 2001 eine durchschnittliche Operationsdauer von 390 Minuten auf [91]. Zwar konnte mit einem p-Wert von 0,0533 keine statistische Signifikanz erreicht werden, jedoch ist der Zusammenhang zwischen prolongierter Operationsdauer und postoperativen schweren Komplikationen ebenso wie in anderen Studien [33, 91, 93] zu erkennen.

Grundsätzlich wird jeder lebertransplantierte Patient zuerst auf die Intensivstation verlegt. So wird die Dauer des postoperativen Aufenthalts auf der Intensivstation in zahlreichen Untersuchungen ganz allgemein als Indikator für den postoperativen Verlauf genommen. Auf der anderen Seite sehen zahlreiche Studien zum postoperativen Outcome nach Lebertransplantation die Intensivstationszeit als Risikofaktor für das Auftreten von Komplikationen und Infektionen bakterieller und fungaler Art [33, 40, 93]. Auch in den vorliegenden Daten steht ein prolongierter Intensivstationsaufenthalt statistisch hochsignifikant in Zusammenhang mit vermehrten postoperativen schweren Komplikationen. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass umgekehrt auch das Auftreten einer Komplikation wiederum zu einem verlängerten Intensivstationsaufenthalt führt, da der betreffende Patient einer Intensivpflege bedarf. Zwar weisen zahlreiche Studien darauf hin, dass ein verlängerter Intensivstationsaufenthalt - nicht nur nach Lebertransplantation -

vermehrt einhergeht mit dem Auftreten von nosokominalen Infektionen, vor allem auch fungaler Art [33, 93, 94], allerdings ist schwer zu differenzieren, ob hierbei der Aufenthalt auf der Intensivstation der Auslöser oder das Ergebnis von Komplikationen ist. Gerade die Häufung von schweren Komplikationen bei Patienten, die postoperativ einen protrahierten Verlauf aufweisen und deshalb für den gesamten Zeitraum der Untersuchung auf der Intensivstation lagen, macht die Aussagekraft des Intensivstationsaufenthalts in Bezug auf schwere Komplikationen fragwürdig. Bei diesen insgesamt 15 Patienten traten auch gehäuft (in 60% der Fälle) mehrere schwere Komplikationen auf. Ein verlängerter Intensivstationsaufenthalt kann also mit postoperativen Komplikationen in Verbindung gebracht werden, es ist jedoch schwer, einen kausalen Zusammenhang zwischen prolongierter Intensivpflege und frühen postoperativen infektiösen Komplikationen zu sehen.

Der Langzeiterfolg der Lebertransplantation hängt maßgeblich von der Immunsuppression ab, wobei das Ziel jeder Immunsuppression die iatrogene Modulation des Immunsystems mit dem Ziel einer effektiven Allotoleranz, bei gleichzeitigem maximalem Erhalt des Immunsystems zur Abwehr von opportunistischen Infektionen ist. Dabei bestimmt die Ätiologie der zugrunde liegenden Lebererkrankung maßgeblich die Art und Intensität der Immunsuppression nach Transplantation. An der Universitätsklinik Tübingen besteht die Basisimmunsuppression aus einer Kombination von Kortikosteroiden, Antimetaboliten und Kalzineurinhibitoren. Gegebenenfalls erfolgt eine Induktion mit Interleukin-2-Rezeptorantagonisten wie z.B. Basiliximab. Therapeutisches Ziel ist dabei die Vermeidung einer akuten und chronischen Transplantatabstoßung, wobei im Falle der Leber eine besondere immunologische Situation vorherrscht [44]. Insofern sind die Auswirkungen der Immunsuppression auf den postoperativen Verlauf eher längerfristiger Art [54]. Kusne führt den 2. bis 6. postoperativen Monat als jene auf, in denen die Auswirkungen der Immunsuppression beobachtet werden können [32]. Entsprechend sind die infektiösen Komplikationen des ersten postoperativen Monats mehr mit perioperativen oder generellen Faktoren in Verbindung zu setzen. 90% der im ersten postoperativen Monat bei Organtransplantierten nachgewiesenen Infektionen entsprechen den nosokominalen bakteriellen und fungalen Erregern, die auch bei nicht immunsupprimierten Patienten auftreten [54]. So war folglich auch in diesem Patientengut kein statistisch

signifikanter Unterschied zwischen den drei unterschiedlichen immunsuppressiven Protokollen in Bezug auf frühe postoperative Komplikationen zu erkennen.

5 Zusammenfassung

Zahlreiche Arbeiten beschäftigen sich mit den Risikofaktoren, welche die immer noch hohe postoperative Mortalität und Morbidität nach Lebertransplantation beeinflussen. Hierbei spielen insbesondere die infektiösen Komplikationen eine besondere Rolle.

Im Rahmen dieser retrospektiven Arbeit wurden die Daten von 117 an der Universitätsklinik Tübingen im Zeitraum vom 14.05.2004 bis zum 19.06.2007 lebertransplantierten Patienten erhoben. 40 der 117 Patienten entwickelten mindestens eine schwere Komplikation, wozu Tod, Transplantatversagen, die Notwendigkeit eines Revisions Eingriffes, das Auftreten einer Sepsis, intraabdominelle Abszesse, Pneumonie und das Auftreten einer Cholangitis zählten.

Von den in dieser Arbeit untersuchten Risikofaktoren in Bezug auf frühe postoperative Komplikationen erwiesen sich der präoperative MELD-Status des Empfängers, die Operationsdauer, die Menge an transfundierten Erythrozytenkonzentrat- und Fresh-Frozen-Plasma-Einheiten sowie die Dauer des postoperativen Intensivstationsaufenthaltes als statistisch signifikante Risikofaktoren für das Auftreten von schweren Komplikationen innerhalb der ersten 31 Tage.

Während andere Arbeiten teilweise die Verwendung von marginalen Organen, ältere und adipöse Patienten, sowie eine präoperative diabetische Stoffwechsellage als relevante Risikofaktoren für postoperative Komplikationen identifizieren konnten, wiesen diese Faktoren hier keine statistisch nachweisbare Signifikanz auf. Ein Vergleich ist jedoch auf Grund des unterschiedlichen Studiendesigns und Beobachtungszeitraums nur schwer möglich.

Für die intraoperativ gewonnenen, positiven mikrobiologischen Abstriche des Empfängerabdomens und der Spenderleber konnte keine statistisch nachweisbare Signifikanz in Bezug auf postoperative Komplikationen erreicht werden, auch wenn eine solche zu vermuten ist. Als Grund könnte hier die kleine Fallzahl angeführt werden.

Die vorliegende Arbeit belegt, dass die Lebertransplantation für zahlreiche terminale Lebererkrankungen ein erfolgreiches und etabliertes Therapieverfahren ist, auch wenn nach wie vor infektiöse Komplikationen die Mortalität und Morbidität der ersten

postoperativen Zeit mitbestimmen. Hierfür können mehrere Risikofaktoren ausgemacht werden, welche die frühen infektiösen Komplikationen mitbedingen. So könnte durch eine weitere Verringerung der zur Transplantation benötigten Blutprodukte je Operation die frühe postoperative Komplikationsrate weiter gesenkt werden.

Da mit höherem MELD-Score die Rate an frühen postoperativen Komplikationen steigt, könnte die Verkürzung der Wartezeiten durch eine Ausweitung des Spenderpools zu geringeren postoperativen Komplikationsraten führen. Da die zur Ausweitung des Spenderpools verwendeten marginalen Organe keinen Einfluss auf frühe postoperative Komplikationen hatten, sollten diese Organe zum Spenderpool hinzugezogen werden, um somit die Wartezeiten und die damit verbundene erhöhte Mortalität und Morbidität zu reduzieren.

6 Literaturverzeichnis

1. Starzl T.E., Marchioro T.L., Von Kaulla K.N., Hermann G., Brittain R.S., Waddell W.R., *Homotransplantation of the liver in humans*. Surg Gynecol Obstet, 1963. 1176: p. 659-676.
2. NIH, Consensus Development Conference Statement, *Liver transplantation*. Hepatology, 1983. 4: p. 107-109.
3. Müller A.R., Platz K.P., Lemmens H.P., Keck H., Neuhaus P.: *Aspekte zur Lebertransplantation*. Lab Med, 1995. 19: p. 37-42.
4. Starzl T.E., Iwatsuki S., Van Thiel D.H. et al., *Evolution of liver transplantation*. Hepatology, 1982. 2: p. 614-636.
5. Ashok J., Reyes J., Kashyap R., Dodson F., Demetris A., Ruppert K., Marsh W., Madariaga J., Mazariegos G., Geller D., Bonham A., Gayowski T., Cacciarelli T., Starzl T.E., Fung J., *Long-Term Survival After Liver Transplantation in 4,000 Consecutive Patients at a Single Center*. Ann Surg, 2000. 232(4): p. 490-500.
6. Adam R., McMaster P., O'Grady J.G., Castaing D., Klempnauer J.L., Neuhaus P., Salizzoni M., Pollard S., Muhlbacher F., Rogiers X., Berenguer J., Jaeck D., Gonzalez E.M., *Evolution of Liver Transplantation in Europe: Report of the European Liver Transplant Registry*. Liver Transplant, 2003. 9(12): p. 1231-1243.
7. Schrem H., Till N., Becker T., Bektas H., Mann M.P., Strassburg C.P., Klempnauer J., *Langzeit-Outcome nach Lebertransplantation*. Chirurg, 2008. 79: p. 121-129.
8. Borel J.F., Feurer C., Gubler H.U. et al., *Biological effects of cyclosporine A: A new antilymphocytic agent*. Agent Actions, 1976. 6: p. 468.
9. Kay J.E., Doe S.E., Benzie C.R., *The mechanism of action of the new immunosuppressive drug FK506*. Cell Immunol, 1989. 124: p. 175-181.
10. US multicenter FK 506 liver study group, *A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation*. N Engl J Med, 1994. 331: p. 1110-1115.
11. Müller A.R., Platz K.P., Bechstein W.O., Blumhardt G., Christe W., Hopf U., Lobeck H., Neuhaus P., *The optimal immunosuppressant after liver transplantation according to diagnosis: Cyclosporine or FK506 ?* Clin Transplant, 1995. 9: p. 176-184.
12. Neuhaus P., Blumhardt G., Bechstein W.O., Steffen R., Platz K.P., Keck H., *Technique and Results of Biliary Reconstruction Using Side to Side Choledochocholedochostomy in 300 Orthotopic Liver Transplants*. Ann Surg, 1994. 4: p. 426-434.

13. Neuhaus P., Blumhardt G., Bechstein W.O., Platz K.P., Jonas S., Mueller A.R., Langrehr J.M., Lohmann R., Schattenfroh N., Knoop M. et al., *Comparison of FK506 and Cyclosporine-based immunosuppression in primary orthotopic liver transplantation. A single center experience.* Transplantation, 1995. 59: p. 31-40.
14. Cabezuelo J.B., Ramirez P., Acosta F., Torres D., Sansano T., Pons J.A., Bru M., Montoya M., Rios A., Sánchez Bueno F., Robles R., Parrilla P., *Does the standard vs piggyback surgical technique affect the development of early acute renal failure after orthotopic liver transplantation?* Transplant Proc., 2003. 35(5): p. 1913-1914.
15. Verdonk R.C., van den Berg P., Slooff A., Porte R.J., Haagsma E., on behalf of the Liver Transplant Group, *Liver transplantation: an update.* The Netherland Journal of Medicine, 2007. 65(10): p. 372-380.
16. Schmidt J., Müller S., Mehrabi A., Schemmer P., Büchler P.W., *Orthotope Lebertransplantation - Technik und Ergebnisse.* Chirurg, 2008. 79: p. 112-120.
17. El-Wahsh, *Liver graft preservation: an overview.* Hepatobiliary Pancreat Dis Int. , 2007. 6(1): p. 12-6.
18. Southard J.H., Van Gulik T.M., Ametani M.S., Vreugdenhil P.K., Lindell S.L., Pienaar B.L., Belzer F.O., *Important components of the UW solution.* Transplantation, 1990. 49: p. 251-257.
19. Penko M.E., *An overview of liver transplantation.* Liver Transplant, 1999. 10(2): p. 176-184.
20. Lee H.S., *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: the controversies continue.* Dig Dis Sci, 2007. 25(4): p. 296-298.
21. Roland M.E., Stock P.G., *Liver Transplantation in HIV-infected recipients.* Semin Liver Dis, 2006. 26(273-284).
22. Wang, Yan, Wang, Xu, Yang, *Impact of Pretransplant MELD Score on Posttransplant Outcome in Orthotopic Liver Transplantation for Patients with Acute-on-Chronic Hepatitis B Liver Failure.* Transplant Proc., 2007. 39: p. 1501-1504.
23. Trotter J.F., *Model For End-Stage Liver Disease Score Does Not Predict Patient or Graft Survival in Living Donor Liver Transplant Recipients.* Liver Transplant, 2003. 9(7): p. 737-740.
24. Jung G.E., Encke J., Schmidt J., Rahmel A., *Model for end-stage liver disease - Neue Grundlage der Allokation für die Lebertransplantation.* Chirurg, 2008. 79: p. 157-163.
25. Pratschke, Mittler, Neuhaus, *Ausweitung des Spenderpools unter Verwendung marginaler Organe.* Chirurg, 2008. 79: p. 130-134.
26. Thuluvath P.J., Yoo H.Y., Thompson R.E., *A model to predict survival at one month, one year and five years after liver transplantation based on pretransplant clinical characteristics.* Liver Transplant, 2003. 9: p. 527-532.

27. Markmann J.F., Markmann J.W., Markmann D.A. et al., *Preoperative factors associated with outcome and their impact on resource use in 1148 consecutive primary liver transplants*. *Transplantation*, 2002. 72: p. 1113-1122.
28. Therapondos G., Flapan A.D., Plevris J.N., Hayes P.C., *Cardiac morbidity and mortality related to orthotopic liver transplantation*. *Liver Transplant*, 2004. 10: p. 1441-1453.
29. Kotlyar D.S., Campbell M.S., Reddy K.R., *Recurrence of diseases following orthotopic liver transplantation*. 2006. *Am J Gastroenterol*(101).
30. Moore D.E., Feurer I.D., Speroff T. et al., *Impact of donor, technical and recipient risk factors on survival and quality of life after liver transplantation*. *Arch Surg*, 2005. 140: p. 273-277.
31. Fisher L.R., Henley K.S., Lucey M.R., *Acute cellular rejection after liver transplantation: variability, morbidity and mortality*. *Liver Transpl Surg*, 1995. 1: p. 10-15.
32. Kusne, *Bacterial, Mycobacterial, and Protozoal Infections After Liver Transplantation—Part I*. *Liver Transplant*, 2005. 11(12): p. 1452-1459.
33. Kusne, *Viral and Fungal Infections After Liver Transplantation — PART II*. *Liver Transplant*, 2006. 12: p. 2-11.
34. Yao F.Y., Gautam M., Palese C. et al., *De novo malignancies following liver transplantation: a case-control study with long-term follow-up*. *Clin Transplantation*, 2006. 20: p. 617-623.
35. Busuttil R.W., Farmer D.G., Yersiz H. et al., *Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-center experience*. *Ann Surg*, 2005. 241: p. 905-916.
36. Pfitzmann R., Nüssler N.C., Hippler-Benscheidt M. et al., *Long-term results after liver transplantation*. *Transpl Int* Nov 21: Epub ahead of print, 2008.
37. Yamauchi Y., Wettergren A., Yamashita Y. et al., *Retransplantation of the liver in adults: long-term outcome and prognostic modeling*. *Hepatogastroenterol*, 2007. 54: p. 1181-1186.
38. Rubin R.H., *The direct and indirect effects of infection in liver transplantation: pathogenesis, impact, and clinical management*. *Curr Clin Top Infect Dis*, 2002. 22: p. 125.
39. Fishman J.A., Rubin R.H., *Infection in organ-transplant recipients*. *N Engl J Med*, 1998. 338: p. 1741.
40. Piselli P., Zanfi C., Corazza V. et al., *Incidence and Timing of Infections After Liver Transplant in Italy*. *Tranplant Proc.*, 2007. 39: p. 1950-1952.

41. Rubin R.H., *The direct and indirect effects of infection in liver transplantation: pathogenesis, impact, and clinical management*. *Curr Clin Top Infect Dis*, 2002. 22: p. 125.
42. Arnow P.M., Zachary K.C., Thistlethwaite J.R., Thompson K.D., Bova J.L., Newell K.A., *Pathogenesis of early operative site infections after orthotopic liver transplantation*. *Transplantation*, 1998. 65: p. 1500-1503.
43. Gayowski T., Marino I.R., Singh N. et al., *Orthotopic liver transplantation in high-risk patients: risk factors associated with mortality and infectious morbidity*. *Transplantation*, 1998. 65: p. 499-504.
44. Strassburg C.P., Bahr M.J., Becker T., Klempnauer N., Manns M.P., *Fortschritte in der Immunsuppression*. *Chirurg*, 2008. 79: p. 149-156.
45. WHO, *Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consulation*, in *WHO Technical Report Series 894*. 2000.
46. Kibbler C.C., *Infections in liver transplantation: risk factors and strategies for prevention*. *J Hosp Infect*, 1995. 30 (Suplement): p. 209-217.
47. Thuluvath P. J., *A Model to Predict Survival at One Month, One Year, and Five Years After Liver Transplantation Based on Pretransplant Clinical Characteristics*. *Liver Transplant*, 2003. 9(5): p. 527-531.
48. Onaca N.N., Levy M.F., Sanchez E.Q., Chinnakotla S., Fasola C.G., Thomas M.J. et al., *A correlation between the pretransplant meld score and mortality in the first two years after liver transplantation*. *Liver Transplant*, 2003. 9(117-123).
49. Bechstein W.O., Neuhaus P. *Bleeding problems in liver surgery and liver transplantation*. *Chirurg*, 2000. 71: p. 363-368.
50. Settmacher U., Stange B., Haase R. et al., *Arterial complications after liver transplantation*. *Transpl Int* 2000. 13: p. 372.
51. Cavallari A., Vivarelli M., Bellusci R. et al., *Treatment of vascular complications following liver transplantation: multidisciplinary approach*. *Hepatogastroenterol*, 2001. 48: p. 179-183.
52. Nemecek P., Ondrasek J., Studenik P. et al., *Biliary complications in liver transplantation*. *Ann Transplant*, 2001. 6: p. 24-28.
53. Neuhaus P., Blumhardt G., Bechstein W.O. et al., *Technique and results of biliary reconstruction using side-to-side choledochocholedochostomy in 300 orthotopic liver transplants*. *Ann Surg*, 1994. 219: p. 426-434.
54. Rubin R.H., Fishman J.A., *Infection in organ-transplant recipients*. *N Engl J Med*, 1998. 338: p. 1741.
55. Xia et al., *Postoperative Severe Pneumonia in Adult Liver Transplant Recipients*. *Tranplant Proc.*, 2006. 38: p. 2974-2978.

56. Stoblen F., Blumhard G., Kaisers V. et al., *Outcome of severe pneumonias after orthotopic liver transplantation*. *Tranplant Proc.*, 1994. 26: p. 3681-3685.
57. Wade et al., *Bacterial and Fungal Infections After Liver Transplantation: An Analysis of 284 Patients*. *Hepatology*, 1995. 21(5): p. 1328-1336.
58. Maria E., Prado G., Matia E., Ciuro F. P., Diez-Canedo J.S., Francisco M., Lopez P., de la Casa A.C., Herreros J.M., *Surgical Site Infection in Liver Transplant Recipients: Impact of the Type of Perioperative Prophylaxis*. *Transplantation*, 2008. 85(12): p. 1849-1854.
59. Asensio A., Ramos A., Cuervas-Mons V., Cordero E., Sanchez-Turrion V., Blanes M., et al., *Effect of antibiotic prophylaxis on the risk of surgical site infection in orthotopic liver transplant*. *Liver Transplant*, 2008. 14: p. 799-805.
60. Paya, Hermans, *Bacterial Infections after Liver Transplantation*. *Eur. J. Clin. Microbiot. Infect. Dis.*, 1989. 8(6): p. 499-504.
61. Patterson, J. E., *Epidemiology of fungal infections in solid organ transplant patients*. *Transplant Infectious Disease*, 1999. 1: p. 229-236.
62. Cicalese L., *Bacterial Translocation in Clinical Intestinal Transplantation*. *Transplantation*, 2001. 71(10): p. 1414-1417.
63. Guaraldi et al., *Outcome, Incidence, and Timing of Infectious Complications in Small Bowel and Multivisceral Organ Transplantation Patients*. *Transplantation*, 2005. 80(12): p. 1742-1748.
64. Saab S., Wang V., Ibrahim A.B., Durazo F., Han S., Farmer D.G. et al., *MELD score predicts 1-year patient survival post orthotopic liver transplantation*. *Liver Transplant*, 2003. 9: p. 473-476.
65. Jacob et al., *Pretransplant MELD Score and Post Liver Transplantation Survival in the UK and Ireland*. *Liver Transplant*, 2004. 10(7): p. 903-907.
66. Schemmer P., Nickkholgh A., Hinz U. et al., *Extended donor criteria have no negative impact on early outcome after liver transplantation: a single-center multivariate analysis*. *Tranplant Proc*, 2007. 39: p. 529-534.
67. Mehrabi A., Fonouni H., Wente M., Sadeghi M., Eisenbach C., Encke J., and Schmied B.M., Libicher M., Zeier M., Weitz J., Büchler M.W., Schmidt J., *Wound complications following kidney and liver transplantation*. *Clin Transpl*, 2006. 20(Suppl 17): p. 97-110.
68. Thuluvath P., Preetir J., *Outcome of Liver Transplantation in Patients With Diabetes Mellitus: A Case-Control Study*. *Hepatology*, 2001. 34(5): p. 889-895.
69. Yoo H.Y., and Thuluvath P.J., *The Effect of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus on Outcome of Liver Transplantation*. *Transplantation*, 2002. 74(7): p. 1007-1012.

70. Shields P., Tang H., Neuberger J., Gunson B., McMaster P., Pirenne J., *Poor Outcome in Patients with Diabetes Mellitus Undergoing Liver Transplantation*. Transplantation, 1999. 68(4): p. 530-535.
71. Nasava M., Bustamante J., Marroni C. et al., *Diabetes mellitus after liver transplantation: prevalence and predictive factors*. J Hepatol, 1996. 25: p. 64.
72. Trail K.C., Stratta R.J., Larsen J.L. et al., *Results of liver transplantation in diabetic recipients*. Surgery, 1993. 114: p. 650.
73. Hillingsø J.G., Wettergren A., Hyoudo M. et al., *Obesity increases mortality in liver transplantation—the Danish experience*. Transpl Int, 2005. 18: p. 1231-1235.
74. Pruett T., *Obesity and the liver transplant recipient*. Liver Transplant, 2002. 8: p. 171.
75. Nair S., Verma S., Thuluvath P.J., *Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States*. Hepatology, 2002. 35: p. 105-111.
76. Boin, Almeida, Udo, Stucchi, Cardoso, Caruy, Leonardi, Leonardi, *Survival Analysis of Obese Patients Undergoing Liver Transplantation*. Tranplant Proc., 2007. 39: p. 3225-3227.
77. Nair, Verma, Thuluvath, *Obesity and Its Effect on Survival in Patients Undergoing Orthotopic Liver Transplantation in the United States*. Hepatology, 2002. 35(1): p. 105-109.
78. Van Thiel D.H., Hassanein T., Gurakar A., Wright H.I., Caraceni P., De Maria N., Nadir A., *Liver transplantation after an acute episode of spontaneous bacterial peritonitis*. Hepatogastroenterol, 1996. 43(12): p. 1584-1588.
79. Desai N.N., Mange K.C., Crawford M.D., Frank A.M., Markmann J.W. et al., *Predicting outcome after liver transplantation: utility of the model for end-stage liver disease and a newly derived discrimination function*. Transplantation, 2004. 77: p. 99-106.
80. Onaca N.N., Levy M.F., Netto G.J., Thomas M.J., Sanchez E.Q., Chinnakotla S. et al., *Pretransplant MELD score as a predictor of outcome after liver transplantation for chronic hepatitis C*. Am J Transpl, 2003. 3(626-630).
81. Yang J., *Impact of Pretransplant MELD Score on Posttransplant Outcome in Orthotopic Liver Transplantation for Patients with Acute-on-Chronic Hepatitis B Liver Failure*. Tranplant Proc., 2007. 39: p. 1501-1504.
82. Tector A.J., Mangus R.S., Chestovich P. et al., *Use of extended criteria livers decreases wait time for liver transplantation without adversely impacting posttransplant survival*. Ann Surg, 2006. 244: p. 439-448.
83. DeCarlis L., Collela G., Sansalone C.V. et al., *Marginal donors in liver transplantation: the role of donor age*. Tranplant Proc., 1999. 31: p. 397.

84. Oh C.K., Sanfey H.A., Pelletier S.J. et al., *Implication of advanced donor age on the outcome of liver transplantation*. Clin Transpl, 2000. 14: p. 386-390.
85. Borchert D., Glanemann M., Mogl M. et al., *Older liver graft transplantation, cholestasis, and synthetic graft function*. Transpl Int, 2005. 18: p. 709-715.
86. Busuttil et al., *Pretransplant Model to Predict Posttransplant Survival in Liver Transplant Patients*. Ann Surg, 2002. 236(3): p. 315-323.
87. Ioannou G. et al., *Development and Validation of a Model Predicting Graft Survival After Liver Transplantation*. Liver Transpl, 2006. 12: p. 1594-1606.
88. Marsman W.A., Wiesner R.H., Rodriguez L. et al., *Use of fatty donor liver is associated with diminished early patient and graft survival*. Transplantation, 1999. 62(1246-1251).
89. Bechstein W.O., Neuhaus P., *Blutungsproblematik in der Leberchirurgie und Lebertransplantation*. Chirurg, 2000. 71(363-368).
90. Palomo-Sanchez J.C., Jimenez C., Moreno-Gonzalez E., Garcia I., *Effects of intraoperative blood transfusion on postoperative complications and survival after orthotopic liver transplantation*. Hepatogastroenterol, 1998. 45: p. 1026-1032.
91. Hollenbeak C.S., Alfrey E.J., Souba W., *The effect of surgical site infections on outcomes and resource utilization after liver transplantation*. Surgery, 2001. 130(2): p. 388-395.
92. Patel R., Portela D., Badley A.D., Harmsen W.S. et al., *Risk factors of invasive candida and non-candida fungal infections after liver transplantation*. Transplantation, 1996. 62(926-930).
93. Rabkin H., *Association of fungal infection and increased mortality in liver transplant recipients*. Am. J. Surg, 2000. 179: p. 426-430.
94. Bjerke H.S., Leyerle B., Shabot M.M., *Impact of ICU nosocomial infections on outcome from surgical care*. Am Surg, 1991. 57(12): p. 798-802.

7 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir mein Studium und die Vollendung meiner Promotion ermöglichten:

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. Witte für die freundliche Überlassung des Themas und für ihre tatkräftige Unterstützung.

Herrn Dr. von Feilitzsch danke ich für seine motivierte und geduldige Betreuung und Unterstützung während der Planung, Durchführung und Auswertung.

Herrn Professor Dr. Klaus Dietz vom Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen verdanke ich meine statistisch profunde Arbeit.

Zuletzt möchte ich meiner Freundin Meike danken, die mir über den gesamten Promotionszeitraum hindurch zur Seite stand, sowie meinen Eltern, welche mich auf dem Weg durch das Studium begleitet haben und mir dasselbe erst ermöglichten.

8 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Georg Huber
Geburtsdatum:	18.11.1982
Geburtsort:	Mainz
Staatsangehörigkeit:	deutsch

Schulischer Werdegang

1989–1993	Schillerschule Haubersbronn
1993–2002	Burg-Gymnasium Schorndorf
	Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Universitärer Werdegang

2003-2004	Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen
2004-2006	Studium der Zahnmedizin an der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen, Vorklinischer Abschnitt
2006	1. Staatsexamen Zahnmedizin
2006-2009	Klinischer Abschnitt der Zahnmedizin
15. 06.2009	Zahnärztliche Prüfung und Approbation

Promotion

2007-2009

Promotionsarbeit an der Universitätsklinik für
Allgemeine, Viszeral- und
Transplantationschirurgie Tübingen

Thema:

Risikoanalyse für schwere perioperative
Komplikationen nach Lebertransplantation
anhand des Patientengutes der Universitätsklinik
Tübingen