

Aus der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie  
(Direktor: Prof. Dr. med. T. Becker)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**MORTALITÄT NACH LEBERTRANSPLANTATION AM UNIVERSITÄTSKLINIKUM  
SCHLESWIG-HOLSTEIN, CAMPUS KIEL IN DER ZEIT VON 1992-2007**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von  
**VERENA ELISABETH SCHNEIDER**  
aus Bad Kreuznach

Kiel 2010

1. Berichterstatter/in:

PD Dr. med. Felix Braun

2. Berichterstatter/in:

PD Dr. med. Jochen Hampe

Tag der mündlichen Prüfung:

02.03.2012

Zum Druck genehmigt, Kiel den

Gez.

(Vorsitzende/r der Prüfungskommission)

## Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b> .....	5
1.1 Geschichte und Entwicklung der Lebertransplantation.....	5
1.2 Indikationen und Kontraindikationen.....	6
1.2.1 Indikationen.....	6
1.2.2 Kontraindikationen.....	7
1.3 Allokation der Spenderorgane.....	7
1.3.1 Eurotransplant.....	7
1.3.2 MELD-Score.....	9
1.3.3 Organmangel.....	10
1.4 Todesursachen nach Lebertransplantation.....	10
1.5 Fragestellung und Ziele.....	11
<b>2 Material und Methoden</b> .....	13
2.1 Patientenkollektiv.....	13
2.2 Erfassung der Patientendaten.....	13
2.2.1 Allgemeine und präoperative Daten.....	13
2.2.2 Intraoperative Parameter.....	14
2.2.3 Postoperative Parameter.....	15
2.2.4 Nachbeobachtung.....	15
2.3 Statistische Methoden.....	16
2.3.1 Gruppenvergleiche.....	16
2.3.2 Überlebenszeitanalyse.....	17
2.3.3 Irrtumswahrscheinlichkeit.....	17
<b>3 Ergebnisse</b> .....	18
3.1 Patientenkollektiv.....	18
3.1.1 Demographische Daten.....	18
3.1.2 Indikationen und Nebendiagnosen.....	19
3.2 Operation.....	22
3.3 Postoperativer Verlauf und Nachbeobachtung.....	25
3.3.1 Postoperativer Verlauf.....	25
3.3.2 Nachbeobachtung.....	28
3.4 Todesursachen.....	30
3.5 Überleben nach Lebertransplantation.....	32
3.5.1 Ein-Jahres-Patientenüberleben.....	32

## Inhaltsverzeichnis

3.5.2 Fünf-Jahres-Patientenüberleben.....	33
3.5.3 Gesamtpatientenüberleben.....	33
3.5.4 Transplantatüberleben.....	36
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>37</b>
4.1 Einfluss präoperativer Parameter auf die Mortalität nach Lebertransplantation.....	37
4.1.1 Demographische Daten.....	37
4.1.2 Indikationen.....	38
4.1.3 Nebendiagnosen.....	39
4.2 Einfluss operativer Parameter auf die Mortalität nach Lebertransplantation.....	44
4.2.1 Operationszeit.....	44
4.2.2 Kalte Ischämiezeit.....	46
4.2.3 Split-Lebertransplantation und Lebendspende.....	47
4.3 Einfluss postoperativer Parameter auf die Mortalität nach Lebertransplantation.....	49
4.3.1 Postoperativer Verlauf.....	49
4.3.1.1 Intensivstationsaufenthalt.....	49
4.3.1.2 Beatmungsdauer.....	52
4.3.2 Initiale Immunsuppression.....	53
4.3.3 Retransplantation.....	54
4.4 Todesursachen.....	55
4.5 Überleben nach Lebertransplantation in Kiel.....	56
4.6 Ausblick.....	57
<b>5 Zusammenfassung.....</b>	<b>59</b>
<b>6 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>61</b>
<b>7 Anhang.....</b>	<b>68</b>
7.1 Abbildungsverzeichnis.....	68
7.2 Abkürzungsverzeichnis.....	68
<b>8 Danksagung.....</b>	<b>70</b>
<b>9 Lebenslauf.....</b>	<b>71</b>

# **1 Einleitung**

## **1.1 Geschichte und Entwicklung der Lebertransplantation**

Die Geschichte der Lebertransplantation reicht in die Anfänge des 20. Jahrhunderts zurück, in denen die Grundlagen der Organtransplantation erarbeitet wurden. Im Jahre 1902 entdeckte Landsteiner das ABO-Blutgruppensystem, was sowohl für die Transfusionsmedizin als auch für die Transplantationsmedizin von großer Bedeutung war. Die Technik der Gefäßanastomosen wurde 1908 von Carrel perfektioniert (1). Der britische Immunologe Medawar konnte 1944 aufzeigen, dass der Grund einer Transplantatabstoßung eine aktive Immunisierung ist (2). Durch diese Entdeckung wurde deutlich, dass die bislang nicht verstandene Abstoßungsreaktion nach Transplantation immunologischer Natur war. Die erste erfolgreiche Nierentransplantation erfolgte bereits 1954 durch Murray in Boston. Diese wurde als Lebendspende zwischen eineiigen Zwillingen durchgeführt und bedurfte keiner medikamentösen Immunsuppression (3). Billingham berichtete 1951 über die immunsuppressiven Eigenschaften von Corticosteroiden (4). Es folgte die Entdeckung der immunsuppressiven Eigenschaften von 6-Mercaptopurin (6-MP) durch Schwartz und Dameshek im Jahr 1959 (5). Diese beiden Medikamente bildeten das immunsuppressive Regime, welches von Starzl im Jahre 1963 in Denver erstmalig zur Lebertransplantation eingesetzt wurde. Vier Jahre später gelang Starzl die erste klinisch erfolgreiche Lebertransplantation. In Deutschland erfolgte die erste Lebertransplantation 1969 durch Gütgemann in Bonn, ab 1972 folgten weitere Lebertransplantationen an der Medizinischen Hochschule in Hannover durch Pichlmayr. In Kiel wurde 1989 erstmalig eine Lebertransplantation durchgeführt.

Die Entdeckung des Calcineurin-Inhibitors Ciclosporin durch Borel im Jahre 1976 brachte eine Revolution in der Transplantationsmedizin, da durch dieses Medikament eine effektivere Kontrolle von Transplantatabstoßungen ermöglicht wurde. In den Folgejahren konnten Patienten- und Transplantatüberlebensraten deutlich gesteigert werden. Im weiteren Verlauf erforderte die Ciclosporin-assoziierte Nephrotoxizität die Suche nach alternativen Medikamenten zur Prophylaxe und Therapie von Transplantatabstoßungen (6). Neue potente Immunsuppressiva wie Tacrolimus, Mycophenolatmofetil und Rapamycin, sowie monoklonale und polyklonale Antikörper wie Basiliximab und Anti-Thymozyten-Globulin wurden im Folgenden eingeführt (7, 8).

Die Entwicklungen in der Transplantationsmedizin betrafen jedoch nicht nur die immunsuppressive Therapie, sondern auch das immunologische Verständnis, die Intensivmedizin, die antiinfektiöse Medikation und die Operationstechniken. Die Erfolge der Lebertransplantation führten zu einer Ausweitung der Indikationen, die von einer Zunahme der Patienten auf den Wartelisten begleitet wurde. Die Zahl der postmortalen Spenderorgane reichte nicht mehr aus, die steigende Anzahl der Wartelistenpatienten zu versorgen, so dass eine Allokation der Spenderorgane erforderlich wurde und nach einer Erweiterung der Ressourcen gesucht wurde. Bereits 1988 erfolgte in Brisbane die erste erfolgreiche Lebendspende-Lebertransplantation, bei der die linkslateralen Lebersegmente eines Erwachsenen auf ein Kind übertragen wurden. Anfang der 90er Jahre begann Broelsch Lebendspende-Lebertransplantationen in Chicago durchzuführen und setzte diese Serie in Hamburg

fort. Mit zunehmender Erfahrung konnte sich die Lebertransplantation als Therapie akuter und chronischer Lebererkrankungen etablieren.

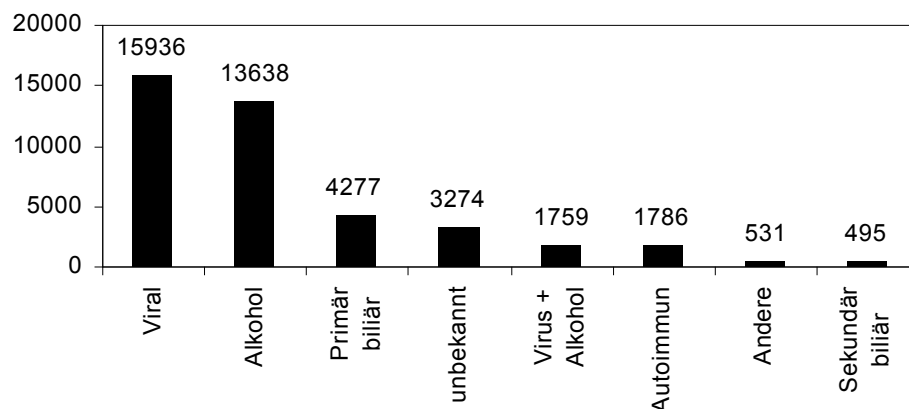
## 1.2 Indikationen und Kontraindikationen

### 1.2.1 Indikationen

Die Lebertransplantation stellt heute die Therapie der ersten Wahl bei irreversiblen akuten und chronischen Lebererkrankungen dar. Die weltweit häufigste Indikation ist die Hepatitis C-Virusinfektion-assoziierte Leberzirrhose. Das Spektrum der Lebererkrankungen, die eine Indikation zur Lebertransplantation darstellen, umfasst: (I) akutes Leberversagen viraler, medikamentöser, toxischer, metabolischer, vaskulärer oder unklarer Ätiologie, (II) Leberzirrhose viraler, äthyltoxischer, autoimmuner, cholestatischer oder kryptogener Genese, (III) genetische Erkrankungen mit hepatischer Beteiligung (z.B. Morbus Wilson, hereditäre Hämochromatose, Alpha-1-Antitrypsin-Mangel) oder hepatische Gendefekte (z.B. Crigler-Najjar Syndrom Typ I, familiäre amyloidotische Polyneuropathie (FAP), primäre Hyperoxalurie), (IV) benigne Lebertumoren (z.B. Zystenleber, Hämangiomatose) und maligne Lebertumoren (z.B. hepatozelluläres Karzinom in Zirrhose, Hepatoblastom) und (V) Notwendigkeit zur Retransplantation bei einem primären oder chronischen Transplantatversagen.

Die häufigsten Indikationen zur Lebertransplantation in Europa waren nach Angaben des European Liver Transplant Registry (ELTR) zwischen Januar 1988 und Dezember 2008 die Leberzirrhose (n=41696, 58,0%), Lebertumoren (n=10199, 14,0%), cholestatische Lebererkrankungen (n=7552, 10,0%), akutes Leberversagen (n=6155, 9,0%), metabolische Lebererkrankungen (n=4542, 6,0%) und andere Ursachen (n=2209, 3,0%). Die führenden Ätiologien der Indikation Leberzirrhose sind viraler und/ oder nutritiv-toxischer Genese (Abbildung 1).

**Abb. 1: Indikationen zur Lebertransplantation (Anzahl transplantierte Patienten) zwischen Januar 1988 und Dezember 2008 (ELTR)**



## **1.2.2 Kontraindikationen**

Bevor bei einem Patienten mit chronischer Lebererkrankung die Indikation zur Lebertransplantation gestellt werden kann, erfolgt eine ausführliche Evaluation. Hierzu gehören die Sicherung der Indikation und des Indikationszeitpunktes sowie laborchemische, mikrobiologische, apparative und konsiliarische Untersuchungen zum Ausschluss einer Kontraindikation (9). Als Kontraindikationen gelten schwere nicht kontrollierbare Infektionen (Pneumonie, Sepsis, Multiorganversagen, AIDS), das Vorliegen eines extrahepatischen Malignoms, fortgeschrittene kardiopulmonale Erkrankungen, die das Operationsrisiko erhöhen, fehlende Compliance und eine aktive Suchterkrankung (z.B. intravenöser Drogenabusus). Bei Patienten mit einer äthyltoxischen Leberzirrhose sind mindestens sechs Monate Abstinenz vor der Transplantation gefordert, was von den behandelnden Ärzten überprüft werden muss. Die obere Altersgrenze des Empfängers liegt bei 70 Jahren, wobei dies im Einzelfall entschieden werden muss.

## **1.3 Allokation der Spenderorgane**

### **1.3.1 Eurotransplant**

In Deutschland erfolgt die Vergabe und Vermittlung der Spenderorgane über die gemeinnützige Organisation Eurotransplant International Foundation mit Sitz in Leiden in den Niederlanden. Diese wurde 1967 mit dem Ziel gegründet, die Patienten, die auf ein Spenderorgan warten, zentral zu registrieren und damit die Vergabe der Organe besser regulieren zu können. Durch Eurotransplant wird die Empfängerregistrierung auf einer zentralen bundeseinheitlichen Warteliste sowie die Organvergabe in Zusammenarbeit mit Transplantationszentren in Österreich, Kroatien, Slowenien, Luxemburg, den Niederlanden und Deutschland koordiniert.

In Deutschland wurde diese Vermittlung durch Eurotransplant durch das 1997 in Kraft getretene Transplantationsgesetz (TPG§12) gesetzlich festgelegt. Der Paragraph §12 besagt, „dass die Vermittlung von Organen nach dem Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft unter besonderer Berücksichtigung von Erfolgsaussicht und Dringlichkeit an geeigneten Patienten zu erfolgen hat.“ Zur Überprüfung des Standes der medizinischen Wissenschaft gibt es die so genannte Ständige Kommission Organtransplantation, ein Gremium der Bundesärztekammer aus Juristen, Ethikern, Transplantationsmedizinern, Patientenvertretern, Krankenhausgesellschaften und Krankenkassen. Diese Kommission legt Richtlinien fest und modifiziert diese.

Die Daten der potentiellen Empfänger, die für die Transplantation von Bedeutung sind, werden von den Transplantationszentren an Eurotransplant weitergegeben, wo die Patienten einer zentralen Warteliste hinzugefügt werden. Hierzu gehören demographische und epidemiologische sowie wichtige allokatonsrelevante Daten wie z. B. die Blutgruppe. Unter Allokation versteht man die Zuweisung der Spenderorgane. Auch organspezifische Größenkriterien und Akzeptanz von Spenderalter bzw. von erweiterten Spenderkriterien müssen bei Eurotransplant vorliegen. Im Falle einer Notfallmeldung

## Einleitung

höchster Dringlichkeit, einer so genannten high-urgency (HU)-Meldung, müssen genaue Begründungen für diese vorliegen, die dann von unabhängigen Experten geprüft werden und zur Bestätigung oder Ablehnung der HU-Meldung führen können (1). Die Meldung eines potentiellen Spenders an Eurotransplant erfolgt durch nationale Koordinationsstellen, in Deutschland ist dies die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO). Auch hierbei werden relevante demographische Daten und Informationen zu Todesursache, Nebenerkrankungen, Status der Organfunktionen und weitere relevante Aspekte zur Beurteilung des Spenders übermittelt. Im nächsten Schritt kann dann der geeignete Empfänger für das Organ ermittelt und das betreuende Transplantationszentrum informiert werden. Damit wird durch das Transplantationsgesetz eine klare Dreiteilung der Organtransplantation in Koordinierung, Vermittlung und Transplantation vorgegeben (Abbildung 2).

**Abb. 2: Dreiteilung der Transplantationsmedizin gemäß des Transplantationsgesetzes**

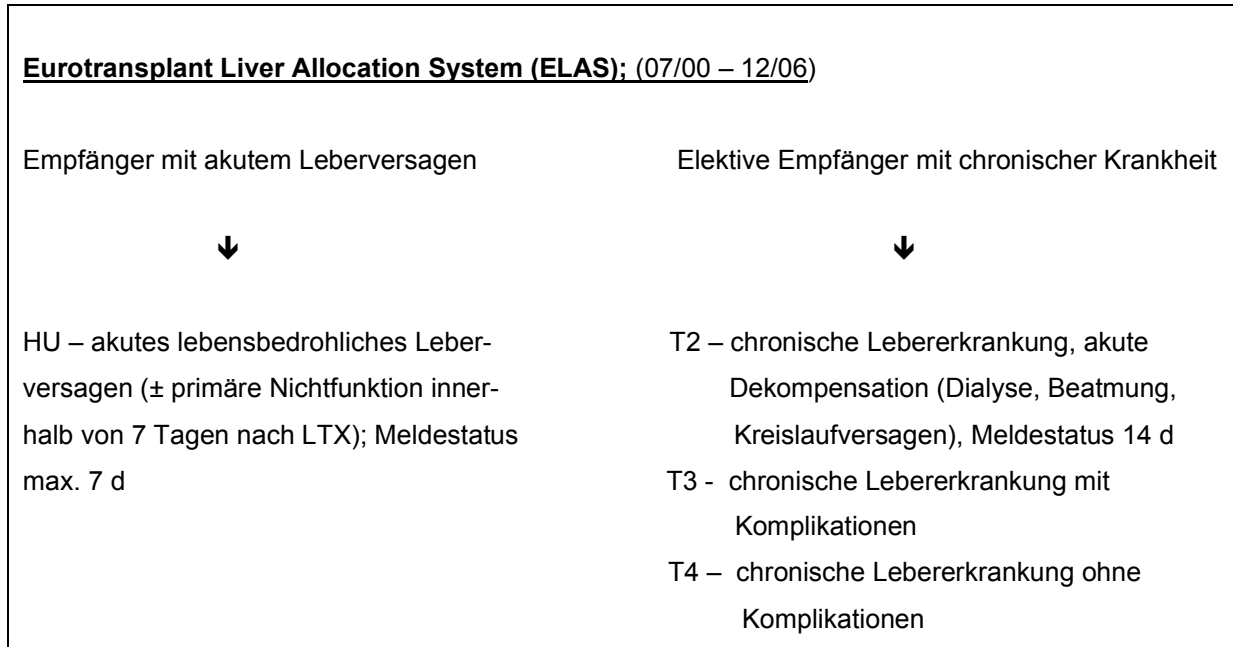


Die Allokation erfolgt nach Dringlichkeit der Transplantation und Erfolgsaussichten derselben. Zur Feststellung der Dringlichkeit einer Organtransplantation wird den Patienten ein Dringlichkeitscode zugeordnet. Die Allokation anhand des Eurotransplant Liver Allocation System (ELAS) erfolgte zwischen Juli 2000 und Dezember 2006 anhand folgender Kriterien: (I) AB0- Blutgruppenkompatibilität und (II) Dringlichkeitsstufen. Der HU-Status hatte die höchste Dringlichkeitsstufe gefolgt von den Dringlichkeitsstufen T2 > T3 > T4 (Abbildung 3).

Die Mortalität auf der Warteliste zur Lebertransplantation im Eurotransplant-Bereich lag in den Jahren 2003-2006 bei 16,9%-19,3%. Diese Wartelistenmortalität erschien zu hoch, so dass das ELAS-System am 16.12.2006 durch den Model for End-Stage Liver Disease (MELD)-Score abgelöst wurde, der im Bereich des United Nations Organ Sharing Networks (UNOS) bereits etabliert war und zu einer Reduktion der Wartelistenmortalität führte.



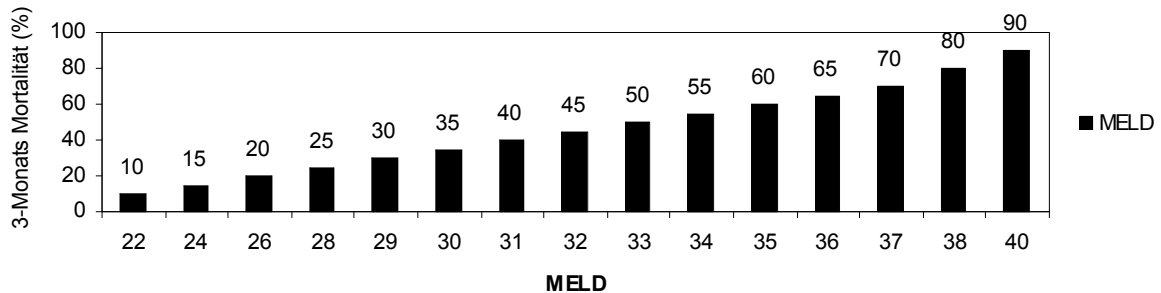
**Abb. 3: ELAS**



**1.3.2 MELD-Score**

Ursprünglich wurde der MELD-Score zur Evaluation des Mortalitätsrisikos bei Patienten mit Leberzirrhose eingeführt, die einen transjugulären portosystemischen Shunt (TIPS(S)) erhalten sollten (10). Im Labor-MELD-System (labMELD) erfolgt die Allokation im Gegensatz zum ELAS ausschließlich nach der medizinischen Dringlichkeit ohne Berücksichtigung der Wartezeit. Der MELD-Score basiert auf drei Laborwerten, die anhand der Formel  $MELD = 10 \{0,957 \times \log_e (Kreatinin \text{ mg/dl}) + 0,378 \times \log_e (Bilirubin \text{ mg/dl}) + 1,120 \times \log_e (INR) + 0,643\}$  die Drei-Monats-Mortalität widerspiegeln, wobei der Punktescore zwischen 6 und 40 liegt (Abbildung 4).

**Abb. 4: 3-Monats-Mortalitätsrisiko in Abhängigkeit vom MELD-Score.**



Der labMELD spiegelt jedoch nicht bei allen Lebererkrankungen die reale medizinische Dringlichkeit wider. Daher wurde für definierte Krankheitsbilder (z.B. HCC) der so genannte matchMELD

eingeführt. Für Patienten, deren Mortalitätsrisiko auch mit dem matchMELD nicht hinreichend abgebildet werden kann, besteht die Option, durch ein Auditverfahren eine so genannte non standard exception (NSE) zu erhalten, wodurch eine Höherstufung des MELD ermöglicht wird. Die Patienten werden regelmäßig ambulant kontrolliert, um im Falle einer Verschlechterung der laborchemischen oder klinischen Parameter im MELD-System höher eingestuft zu werden.

### **1.3.3 Organmangel**

Der größte limitierende Faktor für die erfolgreiche Behandlung von Patienten mit chronischer Lebererkrankung durch eine Organtransplantation ist der Organmangel.

Aufgrund der bisher erreichten Erfolge in der Behandlung terminaler Lebererkrankungen mittels einer Lebertransplantation ist der Bedarf an Spenderorganen in den vergangenen Jahren gestiegen. Im Jahr 2007 waren 1881 Patienten in Deutschland für eine Lebertransplantation gelistet, von denen 1072 transplantiert wurden. Die Wartelistenmortalität lag im Bereich von Eurotransplant bei 16,5%. Die Strategie, auf einen erhöhten Bedarf an Spenderorganen adäquat zu reagieren, besteht in einer verbesserten Aufklärung von Patienten und Angehörigen hinsichtlich der Möglichkeit der Organspende durch öffentlichkeitswirksame Information.

Ein weiterer Trend ist die Zunahme des Spenderalters und die Verwendung von Organen mit erweiterten Spenderkriterien. Zu diesen gehören folgende Kriterien: (I) Intensivaufenthalt des Spenders über sieben Tage, (II) Natrium > 165mmol/l, (III) GOT > 107U/l, (IV) GPT > 65U/l und (V) Bilirubin > 3mg/dl. Zudem kann in einem Zentrumsprofil angegeben werden, ob Organe von Spendern mit folgenden Kriterien angenommen werden: (I) Hepatitis C Virus positiv, (II) anti-HBc positiv, (III) Steatosis hepatis > 60% und (IV) Spenderalter > 70 Jahre.

## **1.4 Todesursachen nach Lebertransplantation**

In der Transplantationsmedizin sind die Analyse der Mortalität und des Patienten- sowie Transplantatüberlebens von besonderem Interesse. Viele Arbeiten haben sich in den vergangenen Jahren mit der Analyse von Todesursachen und deren Auftreten im zeitlichen Abstand zur Transplantation beschäftigt, um anhand der erzielten Studienergebnisse die Therapie zu optimieren und somit die Mortalität zu reduzieren. Je nach zeitlichem Abstand zur Transplantation traten verschiedene Todesursachen in unterschiedlicher Häufigkeit auf. Der prozentuale Anteil der Patienten am Gesamtkollektiv, die nach Transplantation verstarben, war abhängig von dem untersuchten Zeitraum nach dem operativen Eingriff unterschiedlich hoch. Generell wurde die Mortalität in eine Frühphase (<1Jahr) oder Spätphase (>1 Jahr) eingeteilt.

Innerhalb des ersten Jahres traten die meisten Todesfälle in den ersten drei Monaten nach Lebertransplantation auf. Die Ursachen hierfür waren meist Infektionen oder Septikämien und Organversagen bedingt durch primäre Transplantatfunktionsstörung, Abstoßungen oder operativ-

technische Komplikationen (11). Septische Komplikationen traten meistens im ersten Monat und in sinkender Häufigkeit auch im zweiten und dritten Monat nach Lebertransplantation auf. Diese Häufung erklärt sich durch die klinische Situation des Patienten nach der Transplantation. In der Frühphase sind die Patienten besonders empfänglich für Infektionen, einerseits im Rahmen des Intensiv- und frühstationären Aufenthaltes, andererseits durch die hochdosierte immunsuppressive Therapie. Auch für die Spätmortalität können infektiologische Komplikationen eine Rolle spielen, jedoch handelt es sich hierbei meist um opportunistische Infektionen, die häufig auf dem Boden vaskulärer oder biliärer Komplikationen entstehen (12).

Im Langzeitverlauf hingegen verstarben die transplantierten Patienten vor allem an Ursachen, die mit der immunsuppressiven Therapie in Zusammenhang gebracht werden können. Dazu zählen zum Beispiel maligne Erkrankungen, wobei die immunsuppressive Medikation das Auftreten und Wachstum von Tumoren und deren Ausbreitung begünstigt. Während zunächst angenommen wurde, dass lymphoproliferative Erkrankungen und maligne Hauttumoren (z.B. spinözelluläres Karzinom, Basalzell-Karzinom) die häufigsten malignen Erkrankungen sind, die im Langzeitverlauf nach Organtransplantation auftreten, konnten Lama et al. auch eine Zunahme solider Malignome (z.B. Bronchial-Karzinom, viszerale Karzinome und andere Tumoren) zeigen (13). Die Immunsuppression kann auch bei Patienten, die primär wegen eines HCC transplantiert wurden, ein Rezidiv der Grunderkrankung begünstigen.

Bei immunsupprimierten Patienten wird des Weiteren ein gehäuftes Auftreten von kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Adipositas beobachtet, woraus eine erhöhte Mortalität aufgrund kardiovaskulärer Ursachen im Langzeitverlauf resultieren kann. Eine häufige Nebenwirkung der Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren ist die Nephrotoxizität, die sich unter anderem in der Entstehung einer renalen interstitiellen Fibrose äußert und zur terminalen Niereninsuffizienz führen kann und somit auch eine mögliche Todesursache nach Lebertransplantation darstellen kann. Ojo et al. berichteten, dass 73% aller Fälle von Nierenversagen nach Lebertransplantation durch Calcineurin-Inhibitoren verursacht werden und das Mortalitätsrisiko um das 4-fache erhöhen (14).

Einen großen Anteil an der Spätmortalität nach Lebertransplantation hat das Rezidiv der Grunderkrankung. Hierbei spielt vor allem die Rekurrenz der Hepatitis C (HCV)-Infektion eine große Rolle. Da eine Leberzirrhose durch HCV die häufigste Indikation zur Lebertransplantation darstellt, stellt die Rekurrenz des Virus auch im Nachbeobachtungszeitraum ein Problem dar (12). Schließlich führen auch chronische Abstoßungen im Verlauf zu Organverlust oder Tod, da sie geringer als akute Abstoßungen auf eine Intensivierung der immunsuppressiven Therapie ansprechen.

### **1.5 Fragestellung und Ziele**

Ziel der Arbeit ist die Ermittlung der Mortalitätsrate nach Lebertransplantation im Zeitraum von 1992-2007 an der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel. Es handelt sich um eine retrospektive Studie, in der prä-, peri- und

## Einleitung

postoperative Faktoren hinsichtlich ihrer potentiellen Einflussnahme auf das Überleben nach Lebertransplantation sowie die Entwicklung der Todesursachen im Verlauf von 16 Jahren Transplantation am UKSH, Campus Kiel untersucht werden. Folgende Fragestellungen sollen in der vorliegenden Arbeit untersucht werden:

1. Wie entwickelten sich die Ergebnisse nach Lebertransplantation am UKSH, Campus Kiel im Zeitraum von 1992- 2007?
2. Wie hoch ist die Mortalität nach Lebertransplantation am UKSH, Campus Kiel im untersuchten Zeitraum?
3. Lassen sich Veränderungen hinsichtlich der Todesursachen und Mortalitätsraten im Untersuchungszeitraum erkennen?
4. Gibt es signifikante Unterschiede bezüglich prä-, intra- und postoperativer Faktoren zwischen den verstorbenen und den überlebenden Patienten?
4. Lassen sich Risikofaktoren und Prädiktoren für Mortalität aus den untersuchten Parametern identifizieren?
5. Sind die Ergebnisse nach Lebertransplantation am UKSH, Campus Kiel mit anderen Transplantationszentren vergleichbar?
6. Was kann aus den erhobenen Ergebnissen für das Transplantationszentrum am UKSH, Campus Kiel als Erkenntnis für die Zukunft abgeleitet werden?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

Diese retrospektive Studie umfasst die Daten aller erwachsenen Patienten, die im Zeitraum vom 22.08.1992 bis zum 31.12.2007 in der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie des UKSH, Campus Kiel lebertransplantiert wurden. Der Beobachtungszeitraum wurde vom 22.08.1992 bis zum letzten Nachbeobachtungstermin am 22.06.2008 gewählt. Das Gesamtkollektiv besteht aus 237 Patienten, wovon 143 männlich und 94 weiblich waren. Die Patienten wurden aufgrund unterschiedlicher Indikationen transplantiert. Bei allen Patienten lag eine terminale chronische Lebererkrankung bzw. ein akutes Leberversagen vor, so dass eine Transplantation als Therapie der Wahl durchgeführt wurde.

Zusätzlich wurden im Beobachtungszeitraum 12 Kinder unter 18 Jahren transplantiert, die von der statistischen Auswertung ausgeschlossen wurden.

### **2.2 Erfassung der Patientendaten**

Die Patientendaten sowie die spezifischen Parameter wurden retrospektiv anhand der Krankenakten und Wartelistendaten erhoben. Die Parameter des stationären Verlaufes konnten aus Akten aus dem Zentralarchiv der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie, UKSH, Campus Kiel erfasst werden, während Daten zur postoperativen Nachbeobachtung (Follow-up, FU) aus den Ambulanzakten der hiesigen Lebertransplantationsambulanz ermittelt wurden. Spezielle Informationen zum Spenderorgan, Spender und Leistung der Patienten wurden aus Akten im Transplantationsbüro des Klinikums eingesehen. Es wurde eine Datenbank aller lebertransplantierten Patienten zwischen 1992 und 2007 in einer Exceltabelle erstellt. Diese beinhaltet allgemeine Daten der Empfänger, prä-, intra- und postoperative Parameter und Daten sowie Spenderinformationen. Für die vorliegende Arbeit wurde eine Auswahl der Daten getroffen, um die spezifische Fragestellung hinsichtlich der Mortalität nach Lebertransplantation zu bearbeiten. Diese Daten wurden zur Auswertung von Excel in das Statistikprogramm SPSS übertragen. Im Folgenden werden die erhobenen Daten näher erläutert.

#### **2.2.1 Allgemeine und präoperative Daten**

##### **Allgemeine Daten**

Die allgemeinen Daten beinhalteten Geburtsdatum, Geschlecht, Körpergröße und Körpergewicht. Aus der Differenz von Transplantationsdatum und Geburtsdatum wurde das Patientenalter zum Zeitpunkt der Transplantation bestimmt. Der Body-Mass-Index (BMI) wurde mit folgender Formel berechnet:  $BMI = \text{Körpergewicht (kg)} / \text{Größe (m)}^2$ . Anhand des BMI wurden die Patienten in adipös oder nicht adipös unterteilt und die Korrelation von Adipositas (BMI >30) auf die Mortalität nach Lebertransplantation mit untersucht.

### **Diagnosen und Nebendiagnosen**

Des Weiteren wurden die Indikationen zur Lebertransplantation erfasst. Hierbei wurden die zugrunde liegenden Erkrankungen anhand ihrer Ätiologie entsprechend der Gruppierung des European Liver Transplant Registry (ELTR) eingeteilt. Die Unterteilung erfolgte in fünf Gruppen: (I) virale Genese der Lebererkrankung (Hepatitis B, C, D), (II) äthyltoxische Genese, (III) autoimmunologische Genese und (IV) akutes Leberversagen. In einer weiteren Gruppe (V) wurden sonstige Ursachen zusammengefasst, die metabolische und genetische Erkrankungen wie Hämochromatose, Morbus Wilson, Amyloidose, Hyperoxalurie, Alpha-1-Antitrypsinmangel, aber auch andere Erkrankungen wie kryptogene Leberzirrhose, Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren, das HELLP-Syndrom, zystische Lebererkrankungen sowie das hepatozelluläre Karzinom umfassten. Das Vorliegen eines HCC wurde gesondert erfasst, um dessen mögliche Auswirkung auf das Überleben unabhängig von der assoziierten Lebererkrankung zu untersuchen.

Zusätzlich wurden relevante Nebendiagnosen in die Untersuchung miteinbezogen. Kardiale Erkrankungen wie koronare Herzkrankheit (KHK), vorausgegangene Myokardinfarkte, Herzrhythmusstörungen und Kardiomyopathien wurden unter dem Überbegriff kardiale Nebendiagnose zusammengefasst. Weitere Nebendiagnosen, die in die Untersuchung involviert wurden, waren arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz sowie Adipositas. Diese Erkrankungen wurden als bestehend bzw. nicht bestehend erfasst.

### **2.2.2 Intraoperative Parameter**

Hierbei waren das Datum der Transplantation, die Operationsdauer (min), die kalte Ischämiezeit (min) und die Transplantation eines zusätzlichen Organs von besonderem Interesse. Zur statistischen Analyse wurden Mittelwerte aus den Daten berechnet. Die kalte Ischämiezeit (KIZ) wurde definiert als die Zeit von der Organentnahme bis zum Zeitpunkt der Implantation des Organs in den Empfänger. Sie beginnt mit der Perfusion des Spenderorgans mit Konservierungslösung bis zum Beginn der Anastomosierung der Gefäße im Empfänger. Die in Kiel benutzten Lösungen zur Organkonservierung waren University of Wisconsin (UW) bzw. Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat (HTK)-Lösung. Für die statistische Auswertung erfolgte eine Einteilung in zwei Gruppen. Die erste Gruppe beinhaltet alle Patienten, deren Organtransplantation mit einer kalten Ischämiezeit kürzer als 720 Minuten (zwölf Stunden) durchgeführt wurde, während bei den Operationen der Patienten der zweiten Gruppe kalte Ischämiezeiten länger als 720 Minuten vorlagen. Diese Gruppeneinteilung erfolgte aufgrund von Studienergebnissen, die zeigten, dass mit der Länge der Ischämiezeit das Risiko biliärer Komplikationen ansteigt (15).

### **2.2.3 Postoperative Parameter**

#### **Länge des Intensivaufenthaltes**

Die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation wurde in Tagen (d) angegeben. Um die Korrelation zwischen der Länge der intensivmedizinischen Therapie und der Mortalität statistisch erfassen zu können, wurden die Mittelwerte aus den Aufenthaltsdauern der verstorbenen und der überlebenden Patienten erhoben und miteinander verglichen.

#### **Beatmungsdauer**

Der Zeitraum bis zur erfolgreichen Extubation wurde in Tagen (d) angegeben. Hierbei wurde nur die Dauer der initialen Beatmung unmittelbar nach der Operation erfasst. Komplikationen, die eine Reintubation oder die Anlage eines Tracheostomas erforderlich machten, wurden in die statistische Analyse nicht einbezogen. Auch in diesem Falle wurden zur Auswertung Mittelwerte der Beatmungsdauer der beiden Gruppen gebildet, um diese miteinander vergleichen und auf ihre statistische Korrelation überprüfen zu können.

#### **Initiale Immunsuppression**

Im direkten Anschluss an den chirurgischen Eingriff wird nach einer Organtransplantation eine immunsuppressive Therapie zur Vermeidung einer Transplantatabstoßung eingeleitet. Für die Auswertung der vorliegenden Studie war die Wahl der Immunsuppressiva von Interesse. In Kiel wurden die Medikamente Ciclosporin, Tacrolimus, Prednisolon, Azathioprin und Mycophenolatmofetil sowie Mehrfach-Kombinationen dieser Medikamente eingesetzt. In der statistischen Auswertung wurde die Häufigkeit der Verordnung der jeweiligen Medikamente erfasst.

#### **Postoperatives Nierenersatzverfahren**

Die postoperative Notwendigkeit einer kontinuierlich veno-venöse Hämofiltration oder Hämodialyse wurde als postoperative Nierenersatztherapie gewertet. Es wurde lediglich der Faktor stattgehabte Nierenersatztherapie (ja/ nein) untersucht, da diese Daten identifiziert werden konnten.

### **2.2.4 Nachbeobachtung**

#### **Retransplantation und Exitus**

Im Falle der Notwendigkeit einer Retransplantation der Leber wurde dieses Ereignis mit Datum und Indikation zur Retransplantation erfasst. Im Falle eines Exitus wurden ebenfalls Datum und Todesursache erfasst. Für die Auswertung war von Interesse, ob es zu einer Retransplantation bzw.

Exitus kam, in welchem Zeitabstand zur primären Transplantation diese(r) erfolgte und welche Ursachen dazu führten.

### **Todesursachen**

Die Todesursachen der Patienten wurden in sechs Gruppen eingeteilt. In der ersten Gruppe wurden alle Todesfälle aufgrund cerebraler und kardiovaskulärer Ursachen erfasst, während Gruppe 2 Patienten beinhaltet, bei denen Infektionen bzw. Sepsis die Todesursache waren. Die dritte Gruppe bestand aus Patienten, deren Tod durch ein Leberversagen eintrat. In Gruppe 4 wurden Patienten eingeordnet, die aufgrund einer malignen Erkrankung verstarben, in Gruppe 5 trat der Tod der Patienten intraoperativ ein. Unter den Patienten der Gruppe 6 befanden sich schließlich alle Patienten, deren Todesursache in keiner der anderen fünf Gruppen eingeordnet werden konnte oder unbekannt war.

## **2.3 Statistische Methoden**

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit den Computerprogrammen Microsoft ©Excel 2004 für Mac, Version 11.2 und SPSS© 15.0 für Windows. Zunächst wurden die unterschiedlichen Parameter deskriptiv dargestellt und erläutert, anschließend arithmetische Mittelwerte und deren Standardabweichungen, Mediane, Minimal- und Maximalwerte mit Hilfe von Excel© erstellt. Im nächsten Schritt erfolgte die statistische Auswertung mit SPSS© und der Berechnung von Kaplan-Meier-Kurven, die im Folgenden näher erläutert wird. Die Grafiken und Diagramme wurden mit beiden Programmen erstellt.

### **2.3.1 Gruppenvergleiche**

Es wurde ein statistischer Vergleich der oben beschriebenen Parameter zwischen den verstorbenen und überlebenden Patienten des Kieler Patientenkollektives zwischen 1992 und 2007 durchgeführt. Ziel der Analyse war die Identifikation möglicher Risikofaktoren lebertransplantierte Patienten für deren Mortalität. Hierzu wurden unterschiedliche statistische Methoden angewendet. Lag bei beiden miteinander zu vergleichenden Parametern ein nominales Skalenniveau vor (zum Beispiel bei dem Einfluss einer Nebendiagnose auf Exitus), erfolgte die Datenanalyse mit dem Chi-Quadrat-Test. Mit dessen Hilfe wurde getestet, ob Merkmale unabhängig voneinander in einer Stichprobe auftreten. Zugrunde liegt eine so genannte Nullhypothese, die von einer Unabhängigkeit der miteinander verglichenen Variablen ausgeht. Wenn die Nullhypothese abgelehnt wird (bei einem statistisch errechneten Wert kleiner als 5,0%, siehe 2.3.3), bedeutet das ein überproportional häufiges gemeinsames Auftreten der beobachteten Werte und somit eine statistische Signifikanz, die als asymptotische Signifikanz nach Pearson Chi-Quadrat ( $p < 0,05$ ) angegeben wird. Die Auswertung der



metrischen Variablen (zum Beispiel die arithmetischen Mittelwerte der Dauer der Transplantationszeiten bei den verstorbenen versus den überlebenden transplantierten Patienten) erfolgte mittels einer univariaten Varianzanalyse (oneway-ANOVA). Hierbei wird der Einfluss einer unabhängigen Variable (Faktor, z.B. Exitus ja/ nein) auf eine abhängige Variable untersucht, welche die Messwerte enthält (z.B. Beatmungsdauer in Tagen), um einen möglichen statistisch signifikanten Unterschied in der Ausprägung der abhängigen Variable zwischen den beiden Gruppen zu identifizieren.

### **2.3.2 Überlebenszeitanalyse**

Um das Patienten- und Transplantatüberleben zu analysieren, erfolgte die Berechnung anhand von Kaplan Meier-Kurven (16).

### **2.3.3 Irrtumswahrscheinlichkeit**

Als Signifikanzniveau wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5,0% (siehe oben) festgelegt. Alle Ergebnisse mit einem  $p < 0,05$  wurden als statistisch signifikant anerkannt.

### 3 Ergebnisse

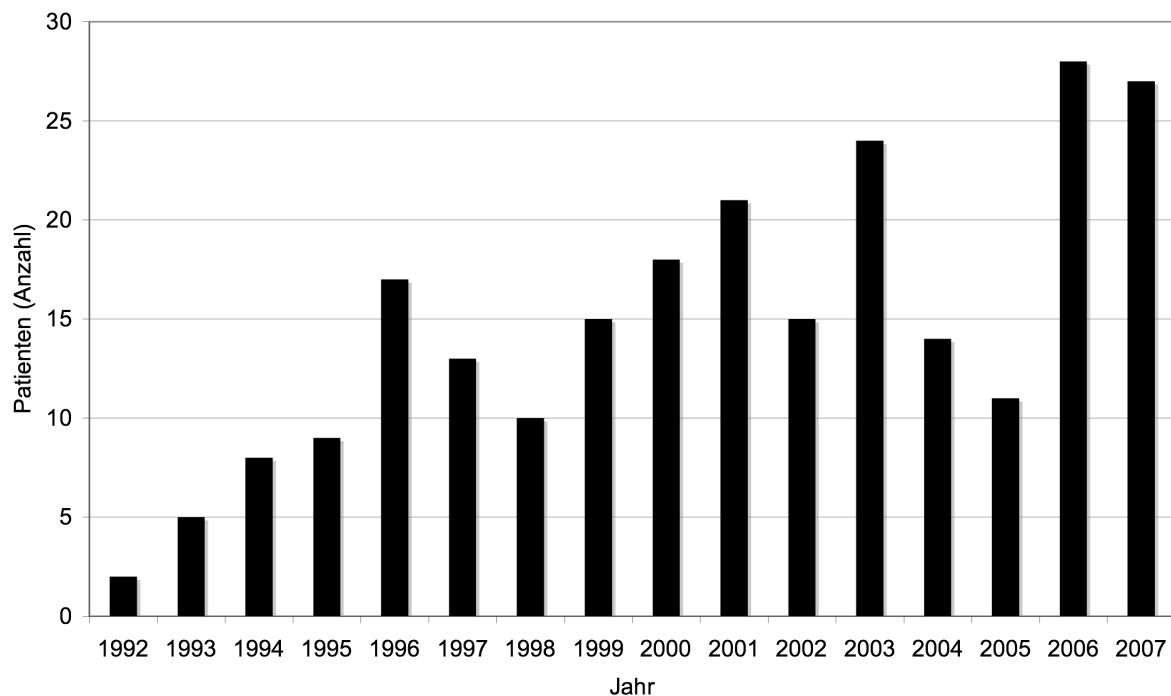
#### 3.1 Patientenkollektiv

##### 3.1.1 Demographische Daten

Das Patientenkollektiv umfasst 237 Patienten, bei denen zwischen dem 22.08.1992 und dem 31.12.2007 an der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie des UKSH, Campus Kiel, aufgrund einer terminalen Lebererkrankung eine Lebertransplantation durchgeführt wurde.

In Abbildung 5 ist die Verteilung der durchgeführten Transplantationen über den Zeitraum von 16 Jahren dargestellt. Während zwischen 1992 und 1995 in Kiel noch weniger als zehn Lebertransplantationen pro Jahr durchgeführt wurden, gab es in den Jahren nach 1995 regelhaft mehr als zehn Transplantationen, in den letzten beiden Jahren des Beobachtungszeitraumes sogar über 25 Operationen pro Jahr.

**Abb.5: Übersicht der Lebertransplantationen in Kiel von 1992-2007**



Von 237 Transplantierten waren 143 Patienten männlich (60,3%) und 94 Patientinnen weiblich (39,7%). Insgesamt verstarben während des Beobachtungszeitraumes 83 Patienten (35,0%), während 154 am letzten Nachbeobachtungstermin noch lebten (65,0%). Zum Zeitpunkt der Transplantation war der jüngste Patient 18 und der älteste Patient 75 Jahre alt. Das mittlere Durchschnittsalter aller Patienten betrug  $51,9 \pm 11,0$  Jahre, während der Median 54,0 Jahre betrug. Die statistische Auswertung ergab keine signifikante Auswirkung des Alters auf die postoperative Mortalität ( $p=0,368$ ),

## Ergebnisse

unter den Überlebenden lag das mittlere Alter bei 51,5 Jahren, während die Verstorbenen im Mittel 52,9 Jahre alt waren.

62 der 154 überlebenden Patienten (40,3%) waren Frauen und 92 (59,7%) Männer, während von den Verstorbenen 32 Patienten (38,6%) weiblich und 51 (61,4%) männlich waren. Es bestand keine statistisch signifikante geschlechtsspezifische Mortalität ( $p=0,798$ ).

37 Patienten wurden im Verlauf erneut transplantiert, davon wurden 35 Patienten einmal (94,6%) und zwei Patienten zweimal (5,4%) retransplantiert.

Sechs Patienten erhielten simultan ein zweites Organ (2,5%), in fünf Fällen handelte es sich um eine simultane Nieren-, in einem um eine gleichzeitige Herztransplantation.

Der Body Mass Index betrug im Mittel  $24,8 \text{ kg/m}^2 \pm 4,2$ , der Median lag bei  $24,5 \text{ kg/m}^2$ . 23 Patienten (9,7%) hatten einen BMI größer 30 und damit eine Adipositas.

### 3.1.2 Indikationen und Nebendiagnosen

#### Indikationen

Die häufigste Indikation für eine Lebertransplantation im untersuchten Zeitraum an der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie war eine virushepatitisbedingte Leberzirrhose. Bei insgesamt 68 Patienten (28,7%) lag eine virale Genese der Leberzirrhose vor (Indikationsgruppe I). Davon litten 44 der Patienten (64,7%) unter einer Hepatitis C-Zirrhose, 18 Patienten (26,5%) unter einer Hepatitis B-Zirrhose und fünf Patienten (7,4%) unter einer Zirrhose bedingt durch kombinierte Hepatitis B- und D-Infektion. Ein Patient (0,7%) hatte eine Koinfektion mit Hepatitis B und C. Damit stellt die Hepatitis C die häufigste unter den viralen Ursachen der Zirrhose dar. Unter den überlebenden Patienten hatten 46 Patienten (29,9%) eine virusbedingte Leberzirrhose, während der Anteil der Verstorbenen mit einer Virushepatitis 22 Patienten (26,5%) des Gesamtkollektivs ausmachte. Die zweithäufigste Indikation stellt die äthyltoxische Leberzirrhose dar (II). 66 Patienten (28,3%) wurden aus diesem Grund transplantiert, unter den Überlebenden waren dies 38 (24,7%), während 29 verstorbene Patienten (34,9%) eine äthyltoxische Leberzirrhose aufwiesen. An dritter Stelle folgen autoimmunologische Ursachen (Indikationsgruppe III), weswegen 50 Patienten (21,9%) transplantiert wurden. Von diesen litten 19 Patienten (36,5%) an primär sklerosierender Cholangitis, 17 Patienten (32,5%) an primär biliärer Zirrhose und 16 Patienten (30,8%) an einer Leberzirrhose bei Autoimmunhepatitis. Unter den Überlebenden waren 35 Patienten an immunologischen Lebererkrankungen erkrankt (22,7%) im Gegensatz zu 17 bei den Verstorbenen (20,5%). 40 Patienten (16,9%) wurden aus Gründen transplantiert (Indikationsgruppe IV), die keiner der oben genannten Indikationen entsprach. Bei zehn Patienten lag eine kryptogene Leberzirrhose vor (25,0%). Fünf Patienten (12,5%) waren an einer polyzystischen Leberdegeneration erkrankt und deshalb transplantiert worden, je vier Patienten (10,0%) litten unter einer Amyloidose bzw. einem Morbus Wilson. Bei jeweils drei Patienten (7,5%) lag eine Hämochromatose, ein Budd-Chiari-Syndrom oder ein Alpha-1-Antitrypsin-Mangel vor. Eine Patientin (2,5%) wurde wegen eines HELLP-Syndrom transplantiert, ein weiterer (2,5%) aufgrund einer primären Hyperoxalurie. Bei je zwei Patienten (5,0%)

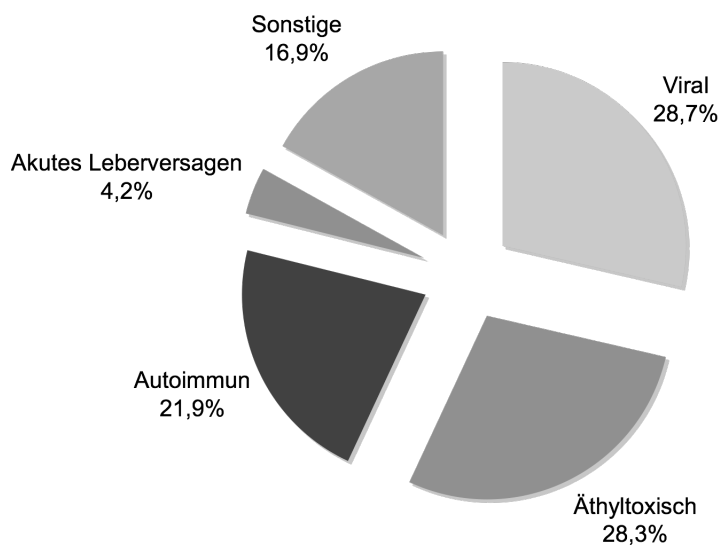
## Ergebnisse

wurde die Transplantationsindikation aufgrund einer sekundär biliären Zirrhose bzw. eines Hämangioendothelioms oder eines HCC gestellt. Unter den Überlebenden befanden sich 29 Patienten (18,8%), die aus oben genannten Gründen transplantiert wurden, bei den Verstorbenen waren es elf Patienten (13,3%). Insgesamt 28 aller Patienten (11,8%) wiesen ein HCC auf. Bei sieben Verstorbenen (8,4%) und 22 Überlebenden (14,3%) war dies nachweisbar. Aufgrund eines akuten Leberversagens (Indikationsgruppe V) wurden zehn Patienten (4,2%) transplantiert. Von den überlebenden Patienten hatten sechs der Überlebenden (3,4%) und vier der Verstorbenen (4,8%) ein akutes Leberversagen. In Abbildung 6 sind die verschiedenen Indikationen zur Organtransplantation graphisch dargestellt.

Sechs Patienten erhielten eine kombinierte Organtransplantation (2,5%), fünf davon eine zusätzliche Nierentransplantation, wobei ein Patient diese aufgrund einer mesangioproliferativen Glomerulonephritis erhielt, zwei weitere aufgrund einer terminalen dialysepflichtigen Niereninsuffizienz, eine Patientin im Rahmen ihrer polyzystischen Leber- und Nierendegeneration und eine weitere aufgrund einer primären Hyperoxalurie. Eine Patientin wurde wegen einer Amyloidose simultan herztransplantiert.

Die statistische Auswertung hinsichtlich der Auswirkung der einzelnen Indikationsgruppen auf die Mortalität nach Lebertransplantation ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen ( $p=0,486$ ). Es erfolgte eine gesonderte Auswertung der möglichen Beeinflussung der Mortalität durch das Vorliegen eines hepatozellulären Karzinoms, jedoch konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ( $p=0,190$ ).

**Abb. 6: Indikationen zur Lebertransplantation**



### Nebendiagnosen

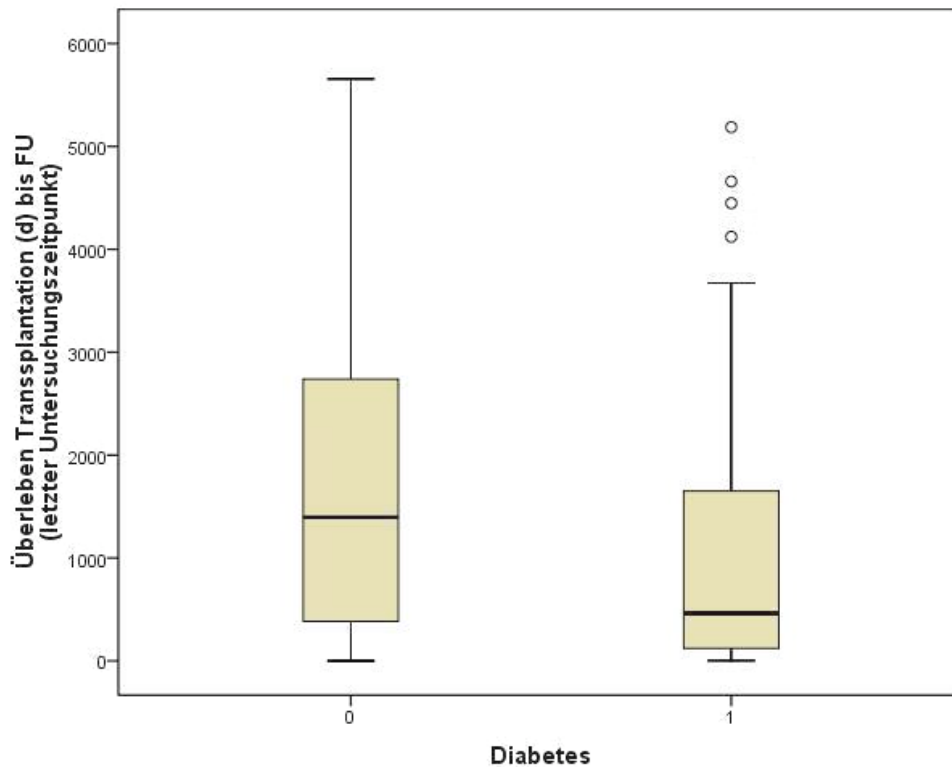
Die am häufigsten vorliegende Begleiterkrankung war die arterielle Hypertonie, die bei 52 Patienten (21,9%) der Patienten vorlag. Gefolgt wurde diese in absteigender Häufigkeit von Diabetes mellitus (16,5%), Niereninsuffizienz (15,6%), Adipositas (9,7%), KHK (5,9%), Herzrhythmusstörungen (3,4%), arterieller Verschlusskrankheit (2,1%), Amyloidose (1,3%), Herzinsuffizienz (0,8%), Kardiomyopathie (0,8%) und Zustand nach Lungenarterienembolie (0,4%) (Abbildung 7).

KHK, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Herzinsuffizienz, Lungenarterienembolie und Kardiomyopathie sowie kardiale Beteiligung einer Amyloidose wurden unter dem Oberbegriff kardiovaskuläre Nebendiagnosen zusammengefasst und machten einen Anteil von 13,5% (32/237) aus.

**Abb. 7: Nebendiagnosen aller transplantierten Patienten**

Diagnose	Patienten (n)	Patienten (%)
Arterielle Hypertonie	52	21,9
Diabetes mellitus	39	16,5
Niereninsuffizienz	37	15,6
Adipositas	23	9,7
Koronare Herzkrankheit	14	5,9
Herzrhythmusstörungen	8	3,4
Arterielle Verschlusskrankheit	5	2,1
Amyloidose	3	1,3
Herzinsuffizienz	2	0,8
Kardiomyopathie	2	0,8
Z.n. Lungenarterienembolie	1	0,4

Nur für die Nebendiagnose Diabetes mellitus konnte ein signifikanter Unterschied im Vergleich der überlebenden mit den verstorbenen Lebertransplantierten festgestellt werden, während alle anderen untersuchten Nebendiagnosen des untersuchten Patientenkollektives keine Auswirkung auf die postoperative Mortalität zu haben schienen. Von den überlebenden Patienten waren 20 Diabetiker (13,0%), während von den Verstorbenen 19 Patienten (22,9%) unter Diabetes mellitus litten. Nach Pearson lag hierbei in den miteinander verglichenen Gruppen ein signifikanter Unterschied ( $p=0,05$ ) vor (Abbildung 8).

**Abb. 8: Überleben nach Lebertransplantation bei Diabetikern (1) und Nicht-Diabetikern (0)**

Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einer kardiovaskulären Vorerkrankung und der postoperativen Mortalität ( $p=0,131$ ), 15 der Verstorbenen waren kardiovaskulär erkrankt (18,0%) im Gegensatz zu 17 der Lebenden (11,0%).

Unter den überlebenden Patienten waren 17 adipös (11,0%), bei den Verstorbenen waren dies sechs Patienten (7,2%), auch hier gab es keinen signifikanten Zusammenhang ( $p=0,345$ ). 36 der überlebenden Patienten (23,4%) und 16 der Verstorbenen (19,3%) litten unter arterieller Hypertonie, so dass auch hier kein signifikanter Zusammenhang ( $p=0,467$ ) festgestellt werden konnte. Auch die Begleitdiagnose Niereninsuffizienz konnte überraschenderweise nicht als Risikofaktor für die postoperative Mortalität identifiziert werden, hier zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied ( $p=0,444$ ) zwischen 22 überlebenden (14,3%) und 15 verstorbenen Patienten mit einer Niereninsuffizienz.

### 3.2 Operation

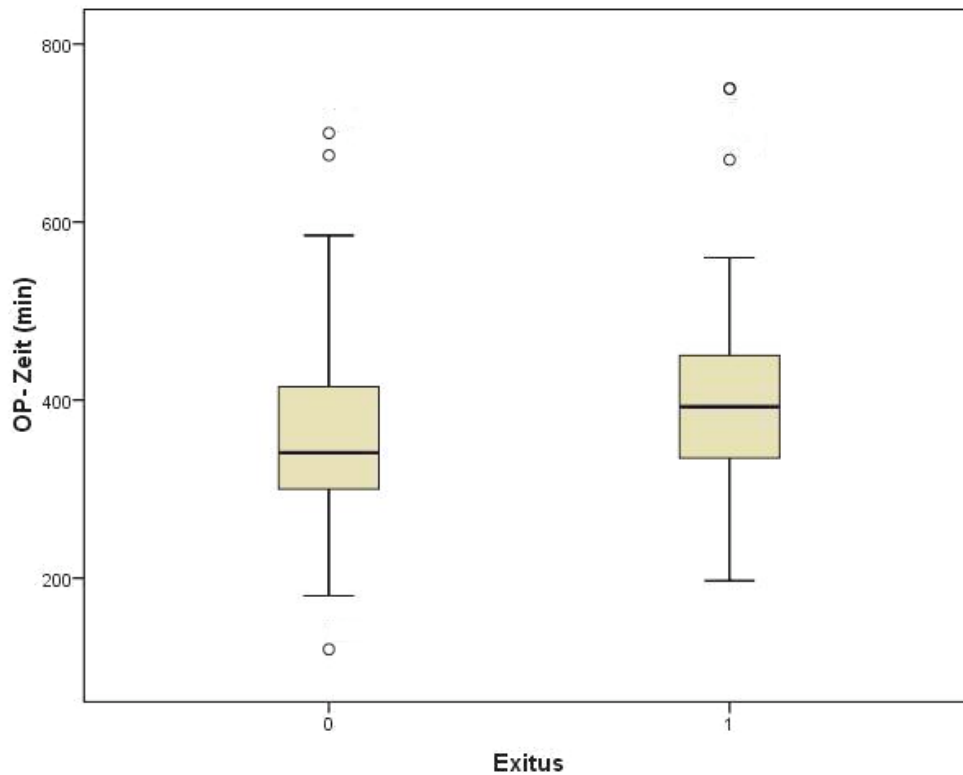
#### Operationszeit

Die Auswertung der Operationsdauer (min) erfolgte bei 229 Patienten. Bei acht Patienten konnte anhand der Krankenakte die Operationszeit nicht ermittelt werden. Die kürzeste Lebertransplantation dauerte 120,0 Minuten (zwei Stunden), während die längste Operation 750,0 Minuten (12,5 Stunden)

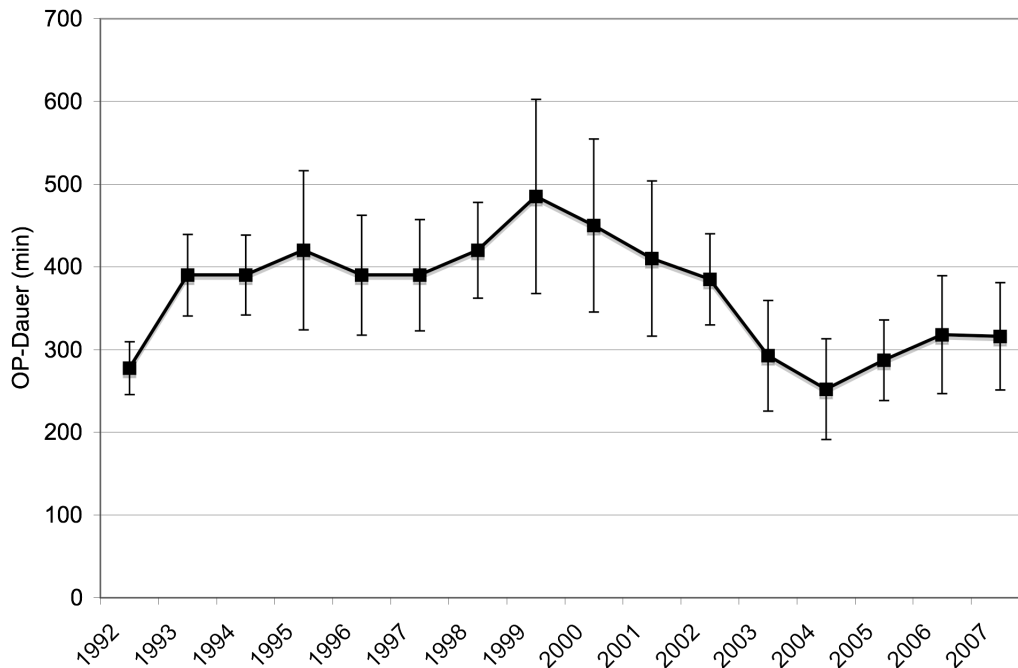
## Ergebnisse

dauerte. Die durchschnittliche Operationszeit betrug im Mittel  $373,4 \pm 101,4$  Minuten, während der Median bei 360,0 Minuten lag. Der statistische Vergleich zwischen den verstorbenen und den überlebenden Patienten hinsichtlich der Operationsdauer ergab einen signifikanten Unterschied ( $p=0,001$ ), die verstorbenen Patienten wurden im Schnitt länger operiert (Abbildung 9).

**Abb. 9: Länge der OP (min) bei Überlebenden (0) und Verstorbenen (1) nach Lebertransplantation**



Im Mittel wurden die überlebenden Patienten 356,7 Minuten operiert, während die Operationsdauer bei den Verstorbenen bei 404,5 Minuten lag. Im beobachteten Zeitraum nahm die Operationsdauer im Laufe der Jahre ab (Abbildung 10).

**Abb. 10: Operationszeit (Median und Standardabweichung)**

### Technik der Transplantation

An der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Schleswig Holstein, Campus Kiel wurden vier verschiedene Techniken der Organtransplantation durchgeführt.

Der größte Teil aller Patienten erhielt ein Vollorgan eines postmortalen Spenders. Es handelte sich dabei um 220 Patienten (92,8%). Neun Patienten (3,8%) erhielten eine so genannte Split-Leber, also eine Teilleber eines postmortalen Spenders. Fünf Patienten (2,1%) erhielten eine Lebendspende-Lebertransplantation. Bei zwei Patienten (0,84%) wurde eine so genannte Domino-Lebertransplantation durchgeführt: die Leber von Patienten, bei denen eine hereditäre Amyloidose die Indikation zur Transplantation war, kann bei Patienten, die nicht unter dieser Krankheit leiden, ihre Funktion weiterhin erfüllen. Allerdings sollten Empfänger dieser Spenderorgane älter als 50 Jahre sein, da auch im Empfänger mit einer Latenzzeit von vielen Jahren Amyloidablagerungen auftreten können und es ggf. zur Ausprägung einer hereditären Amyloidose kommen kann. Die Transplantationen erfolgten in allen Fällen orthotop.

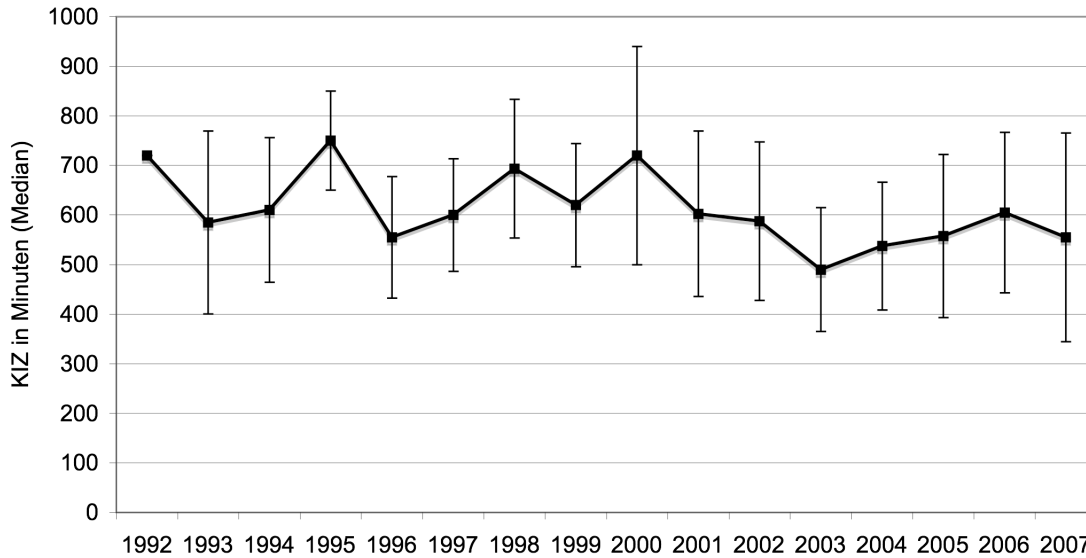
### Kalte Ischämiezeit

Auch dieser Parameter konnte anhand der Krankenakten in 22 Fällen nicht ermittelt werden. Bei den verbliebenen 215 Transplantationen betrug die kürzeste kalte Ischämiezeit (KIZ) des Spenderorgans 120,0 Minuten (zwei Stunden), während die längste 1350,0 Minuten (22,5 Stunden) dauerte. Im Mittel lag die kalte Ischämiezeit bei  $603,7 \pm 167,6$  Minuten, der Median lag bei 600,0 Minuten (Abbildung 11). Es gab keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,107$ ) im Vergleich der Dauer der kalten Ischämiezeit



zwischen verstorbenen (mittlere KIZ 629,4 Minuten) und überlebenden Patienten (mittlere KIZ 590,4 min).

**Abb. 11: Kalte Ischämiezeit (Median und Standardabweichung)**

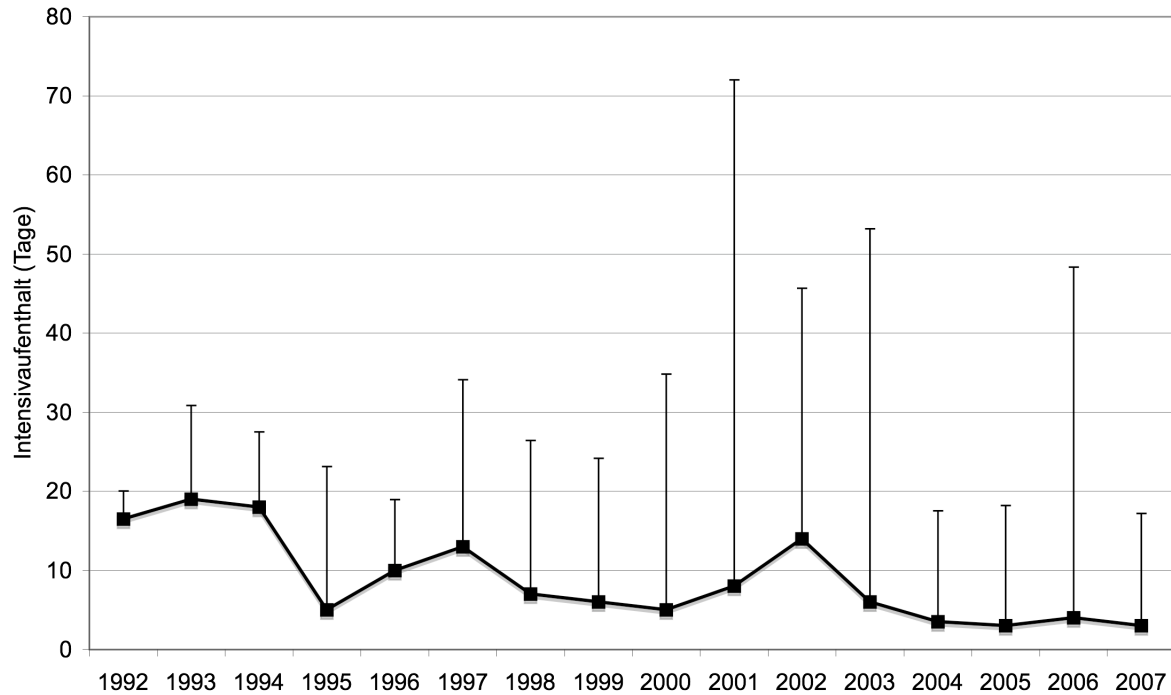


### 3.3 Postoperativer Verlauf und Nachbeobachtung

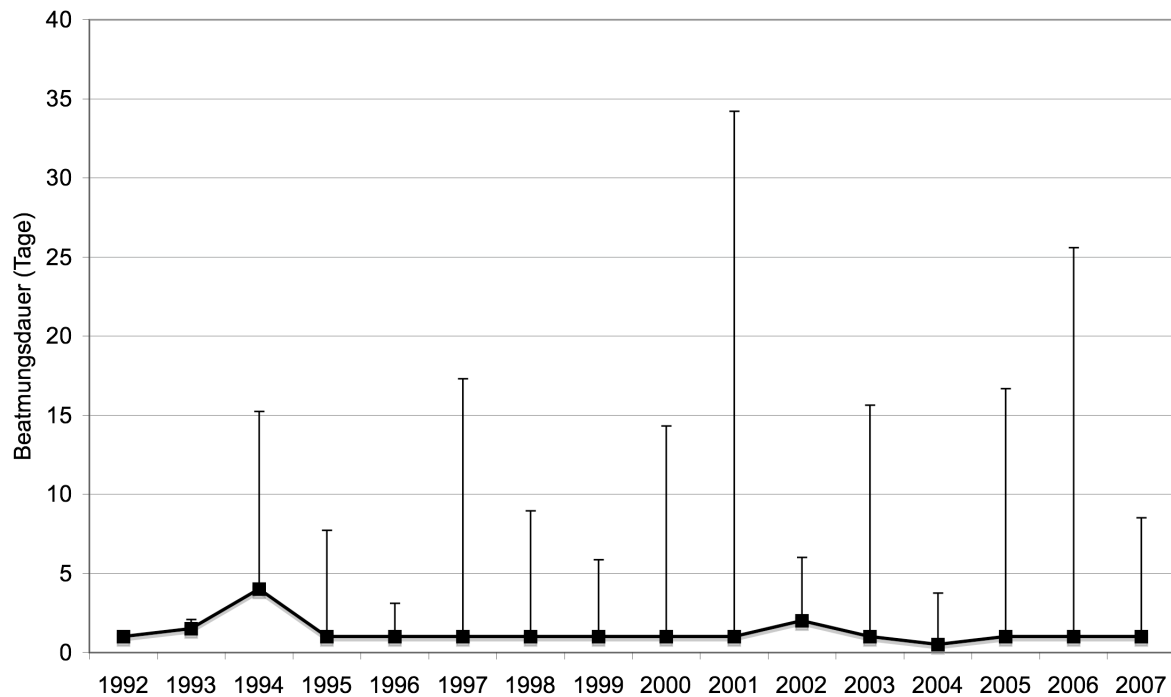
#### 3.3.1 Postoperativer Verlauf

##### Intensivstationsaufenthalt und Beatmungsdauer

Die Auswertung der Dauer des Intensivstationsaufenthaltes erfolgte bei 232 Patienten, in fünf Fällen konnten aus den Krankenakten keine Informationen hierzu ermittelt werden. Die lebertransplantierten Patienten verweilten im Mittel  $18,3 \pm 33,4$  Tage nach erfolgter Transplantation auf der Intensivstation, der statistische Median betrug 6,0 Tage. Die kürzeste Verweildauer betrug wenige Stunden, wobei die Patienten noch am Operationstag auf die Normalstation verlegt werden konnten. Der längste Intensivaufenthalt betrug 220,0 Tage. Im Vergleich beider Gruppen konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Länge des Intensivstationsaufenthaltes und der postoperativen Mortalität festgestellt werden ( $p < 0,005$ ). Patienten, die im Verlauf verstarben, verweilten im statistischen Median 12,0 Tage auf der Intensivstation, während Überlebende im Median nur 5,0 Tage dort behandelt wurden. Abbildung 12 veranschaulicht die Verweildauer der Patienten auf der Intensivstation (Median) im zeitlichen Verlauf. Es wird deutlich, dass die Dauer des intensivmedizinischen Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum sinkt.

**Abb.12: Verweildauer auf Intensivstation (Median und Standardabweichung)**

Auch die Beatmungsdauer konnte anhand der vorliegenden Krankenakten nur bei 232 Patienten ermittelt werden. Die initiale Beatmungsdauer nach Lebertransplantation betrug im Mittel  $5,3 \pm 15,7$  Tage, der Median lag bei einem Tag. Einige Patienten konnten bereits am Operationstag erfolgreich extubiert werden, die maximale initiale Intubationszeit betrug 150,0 Tage. Auch die Beatmungsdauer wies im statistischen Vergleich einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen auf ( $p=0,001$ ). Der Median für die Beatmungsdauer bei den verstorbenen Patienten betrug 1,8 Tage, während er für die Überlebenden einen Tag betrug (Abbildung 13).

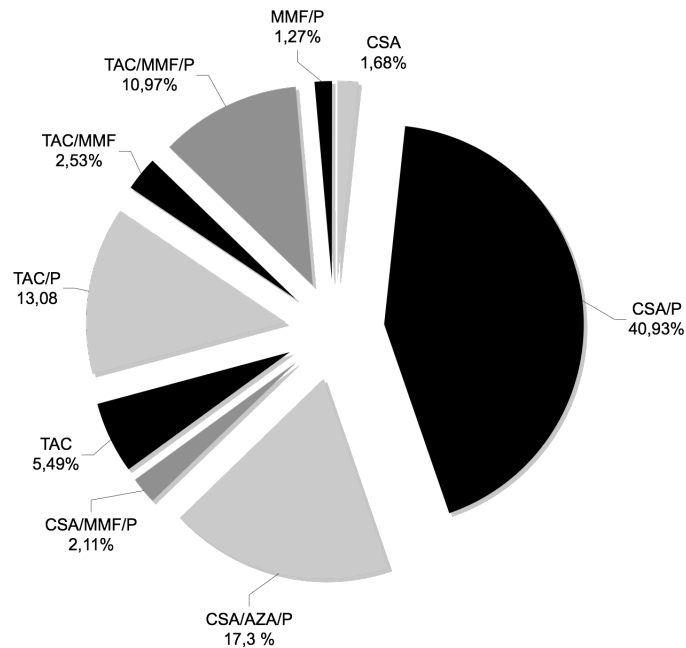
**Abb.13: Initiale invasive Beatmungsdauer (Median und Standardabweichung)**

### Initiale Immunsuppression

Als initiale Immunsuppression nach erfolgter Transplantation wurden die Calcineurin-Inhibitoren Ciclosporin A (CSA) oder Tacrolimus (TAC) in unterschiedlicher Kombination mit anderen Immunsuppressiva eingesetzt. In der Regel wurde eine Kombination mit einem Corticosteroid (Prednisolon (P)) sowie Azathioprin (AZA) oder Mycophenolatmofetil (MMF) angewendet. Bei Abstoßungsreaktionen führten die behandelnden Ärzte eine hochdosierte Steroidstoßtherapie durch, verabreichten Antithymozytenglobulin (ATG) oder Muromonab (OKT3).

Von den 237 transplantierten Patienten erhielten 147 (62,0%) initial das Immunsuppressivum Ciclosporin, 76 Patienten (32,1%) wurden mit Tacrolimus behandelt. 205 Patienten (86,5%) wurden zusätzlich mit einem Corticosteroid behandelt, während bei 22 Patienten (9,2%) auf diese Begleittherapie verzichtet wurde. In zehn Patientenakten fanden sich keine Informationen zu einer Steroidtherapie. Je 43 Patienten (18,1%) erhielten zusätzlich Azathioprin oder MMF als initiale Immunsuppression (Abbildung 14).

**Abb.14: Initiales immunsuppressives Regime nach Lebertransplantation**



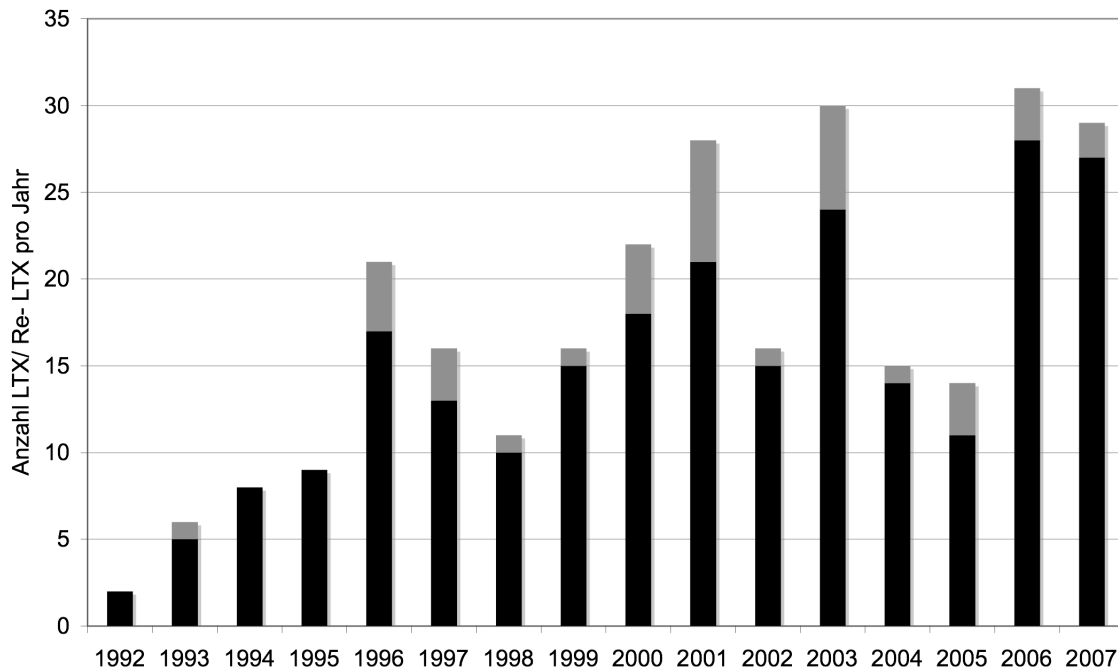
### Postoperatives Nierenersatzverfahren

Bei 87 Patienten (36,7%) war während des postoperativen stationären Aufenthaltes eine Nierenersatztherapie aufgrund eines akuten Nierenversagens notwendig. Eine temporäre Nierenersatztherapie erfolgte bei 42 der überlebenden (27,3%) und 45 der verstorbenen Patienten (54,2%). Die statistische Analyse ergab einen hoch signifikanten Zusammenhang zwischen einer postoperativen Nierenersatztherapie und Mortalität ( $p < 0,005$ ).

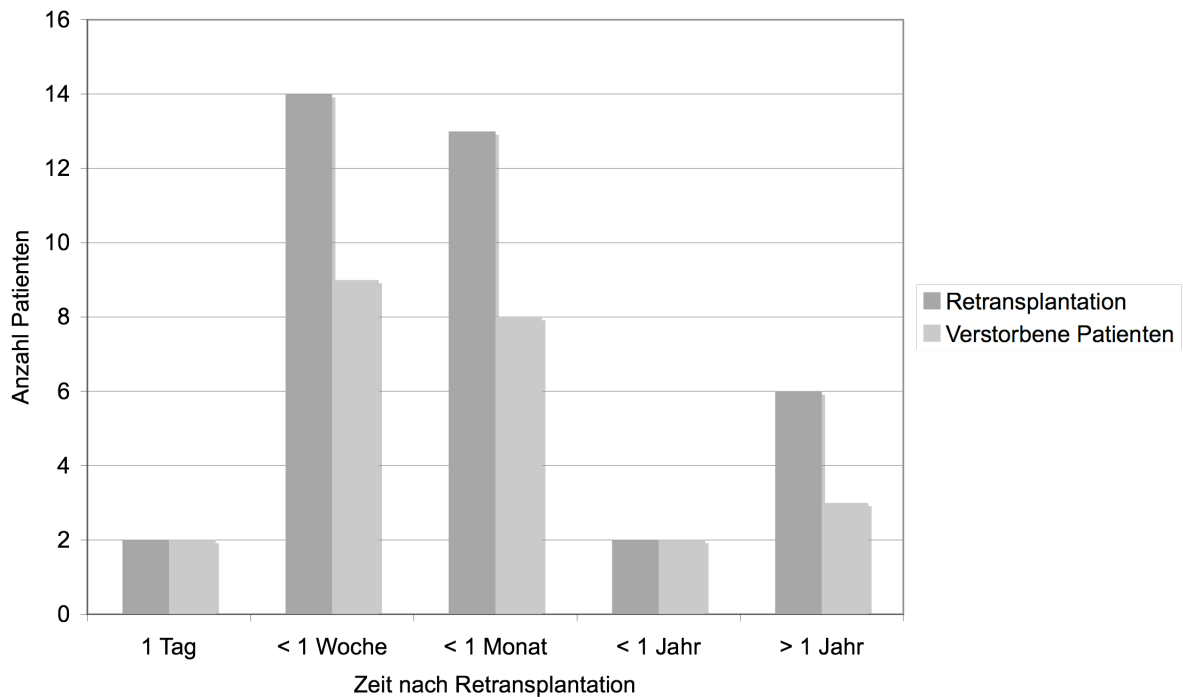
### 3.3.2 Nachbeobachtung

#### Retransplantation

Bei 37 Patienten (15,6%) war im postoperativen Verlauf eine Re-Lebertransplantation nötig. Die Ursachen hierfür waren bei 26 Patienten (70,3%) ein postoperatives akutes Leberversagen, vier Patienten (10,8%) entwickelten eine Thrombose der Arteria hepatica und mussten deshalb retransplantiert werden, bei weiteren vier Patienten (10,8%) war die Ursache unbekannt und je ein Patient (2,7%) wurde aufgrund eines chronischen Transplantatversagens, eines HCC-Rezidivs oder eines vanishing bile duct Syndroms (VBDS), welches eine progredient verlaufende cholestatische Hepatopathie mit Schwund der intrahepatischen Gallengänge im Rahmen einer chronischen Abstoßung nach Transplantation ist, erneut transplantiert. Abbildung 15 zeigt die Verteilung von Transplantationen und Retransplantationen pro Jahr für den Beobachtungszeitraum.

**Abb. 15: Anzahl der Transplantationen und Retransplantationen**

Im Jahre 1993 wurde ein Patient von insgesamt fünf Transplantierten (20,0%) erneut transplantiert, 1996 waren dies vier von 17 Patienten (23,5%), 1997 war eine Retransplantation bei drei von dreizehn Patienten (23,0%) notwendig. 1998 und 1999 wurde jeweils ein Patient (10,0% (1/10) bzw. 6,6% (1/15)) retransplantiert, im Jahre 2000 wurde bei vier von 18 Patienten (22,2%) eine zweite Transplantation durchgeführt. In den folgenden Jahren wurden im Jahr 2001 sieben von 21 Patienten (33,3%), 2002 ein Patient von 15 (6,6%), 2003 sechs von insgesamt 24 Patienten (25,0%), 2004 ein Patient von 14 (7,1%), 2005 drei von elf Patienten (27,3%), 2006 drei von 28 Patienten (10,7%) und 2007 zwei von 27 Patienten (7,4%) retransplantiert. Die mittlere Latenzzeit zwischen der primär erfolgten Transplantation und der Re-Lebertransplantation betrug  $232,1 \pm 602,5$  Tage. Der ermittelte Median lag bei 11,0 Tagen nach Transplantation. Das kürzeste Intervall zwischen Transplantation und Retransplantation lag bei null Tagen und die Indikation wurde aufgrund einer primären Nicht-Funktion der transplantierten Leber gestellt, die Operation erfolgte also noch am gleichen Tag. Der längste Abstand der erfolgten Retransplantation zum Zeitpunkt der ersten Operation betrug 3125,0 Tage und erfolgte aufgrund eines VBDS. Von allen Patienten, bei denen eine Retransplantation erfolgte, wurde diese bei 78,4% (29/37) im ersten Monat nach Ersttransplantation durchgeführt. Insgesamt verstarben 64,9% der retransplantierten Patienten (24/37). Das Ereignis Retransplantation zeigte in der statistischen Auswertung einen signifikanten Zusammenhang mit der Mortalität nach Lebertransplantation ( $p < 0,005$ ) (Abbildung 16).

**Abb. 16: Retransplantation und deren Mortalität im zeitlichen Verlauf****Nachbeobachtung**

Der Beobachtungszeitraum reicht vom Datum der Transplantation bis zum 23. August 2008 oder dem Todesdatum der Patienten. Wer am 23. August 2008 noch von der Transplantationsambulanz betreut wurde, wurde als lebend erfasst. Die Auswertung des Gesamtüberlebens und die damit verbundenen Zahlen werden im Unterpunkt 3.4. erläutert und dargestellt.

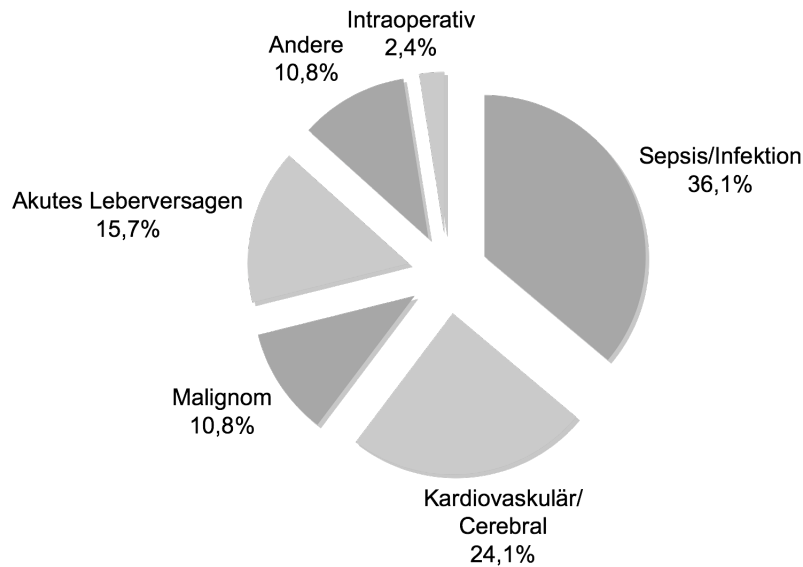
**3.4 Todesursachen**

Insgesamt verstarben 83 Patienten (35,0%) des Gesamtkollektivs der Lebertransplantierten Patienten bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes. Die häufigste Todesursache nach Lebertransplantation am Zentrum Kiel war mit 30 der verstorbenen Patienten (36,1%) eine Sepsis/ Infektion, gefolgt von 20 Patienten (24,1%), die an kardio- bzw. cerebrovaskulären Ursachen verstarben. Hierzu gehörten Tod durch Myokardinfarkt, Apoplex, Lungenarterienembolie, Hirnblutungen und kardiogener Schock. Dreizehn Patienten (15,7%) verstarben infolge Leberversagen, neun Patienten (10,8%) verstarben an einer malignen Erkrankung. Es handelte sich bei drei Patienten um ein Lungen-Karzinom, in je einem Fall um ein Colon-Karzinom, ein Plasmozytom, ein hochmalignes Lymphom, ein Cholangiozelluläres Karzinom, sowie ein Rezidiv eines hepatozellulären Karzinoms. In einem Fall lagen Lebermetastasen eines ungeklärten Primärtumors vor. Weitere neun Patienten (10,8%) starben aus sonstigen, keiner Gruppe zugeordneten Ursachen. Darunter wurden Gründe wie Schädel-Hirn-Trauma und Blutungen sowie unbekannte Todesursachen zusammengefasst. Zwei Patienten (2,4%) verstarben intraoperativ,

## Ergebnisse

wovon ein Patient im Transplantatversagen starb, während der zweite Patient aufgrund einer kardialen Dekompensation verstarb. Abbildung 17 veranschaulicht die einzelnen Todesursachen sowie deren Anzahl.

**Abb.17: Todesursachen nach Lebertransplantation**



In Abbildung 18 werden die Todesursachen und deren Auftreten im zeitlichen Verlauf nach Lebertransplantation dargestellt. An infektiösen Komplikationen starben bereits 15 Patienten (68,2%) innerhalb der ersten drei postoperativen Monate. Insgesamt traten die meisten Todesfälle in der Frühphase nach Transplantation auf.

**Abb. 18: Todesursachen im zeitlichen Abstand zur Lebertransplantation**

		Jahre nach Transplantation				% gesamt
		1	2-5	>5	>10	
Todesursachen	Infektiös	22	6	2	0	30 (36,1%)
	Kardiovaskulär	16	1	2	1	20 (24,1%)
	Leberversagen	9	2	2	0	13 (15,7%)
	Maligne	1	4	4	0	9 (10,8%)
	Unbekannt/ Sonstige	3	4	1	1	9 (10,8%)
	Intraoperativ	2	0	0	0	2 (2,4%)

### 3.5 Überleben nach Lebertransplantation

#### 3.5.1 Ein-Jahres-Patientenüberleben

Innerhalb des ersten Jahres nach ihrer Transplantation sind 50 der Patienten des Gesamtkollektivs verstorben (21,0%). Das Ein-Jahres-Überleben der im Jahre 2007 Transplantierten kann aufgrund des gewählten Endes des Beobachtungszeitraumes im August 2008 für einen Teil der Patienten nur kalkuliert werden. Neun der 27 Lebertransplantierten wurden kürzer als ein Jahr nachuntersucht. Damit liegt das geschätzte Ein-Jahres-Überleben aller in Kiel lebertransplantierten Patienten im Beobachtungszeitraum bei insgesamt 78,8% (Abbildung 19). In den vergangenen Jahren lässt sich ein deutlicher Trend zu höheren Ein-Jahres-Überlebensraten bis zu über 90,0% bei steigenden Fallzahlen erkennen.

**Abb. 19: Ein-Jahres-Patienten-Überleben nach Lebertransplantation**

Transplan- tationsjahr	Transplantationen (Anzahl Patienten)	Exitus (Anzahl Patienten)	1-Jahres- Überleben (%)
1992	2	1	50,0%
1993	5	1	80,0%
1994	8	3	62,5%
1995	9	1	88,9%
1996	17	7	58,8%
1997	13	2	84,6%
1998	10	1	90,0%
1999	15	4	73,3%
2000	18	3	83,3%
2001	21	5	76,2%
2002	15	4	73,3%
2003	24	7	70,8%
2004	14	3	78,6%
2005	11	1	90,9%
2006	28	4	85,7%
2007	27	2	92,6%
<b>Gesamt</b>	<b>237</b>	<b>49</b>	<b>79,3%</b>



### **3.5.2 Fünf-Jahres-Patientenüberleben**

Fünf Jahre nach Lebertransplantation lebten noch 67,7% der Patienten, zu diesem Zeitpunkt waren 69 Patienten des Gesamtkollektivs verstorben.

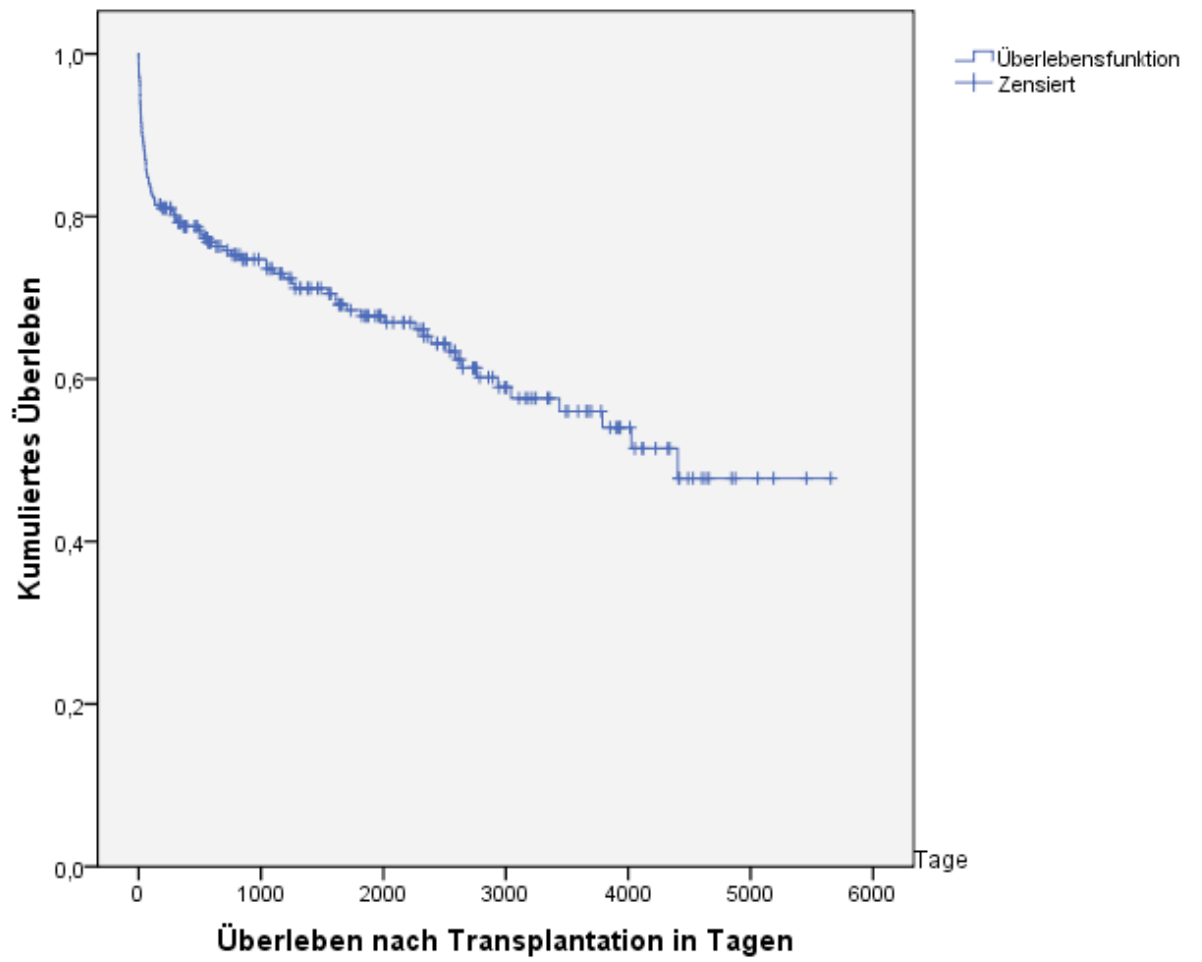
### **3.5.3 Gesamt-Patientenüberleben**

Das Gesamtüberleben nach Lebertransplantation in Kiel liegt bei allen Transplantierten zwischen 1992 und 2007 bei insgesamt 65,0% (154/237). Die mittlere Überlebenszeit aller Patienten liegt bei  $1622,1 \pm 1472,8$  Tagen, während der Median 1245,0 Tage beträgt. Das längste Überleben liegt bei 5655,0 Tagen. Zwei Patienten verstarben intraoperativ während der Transplantation, so dass das minimale Überleben 0 Tage betrug (Abbildung 20 und 21).

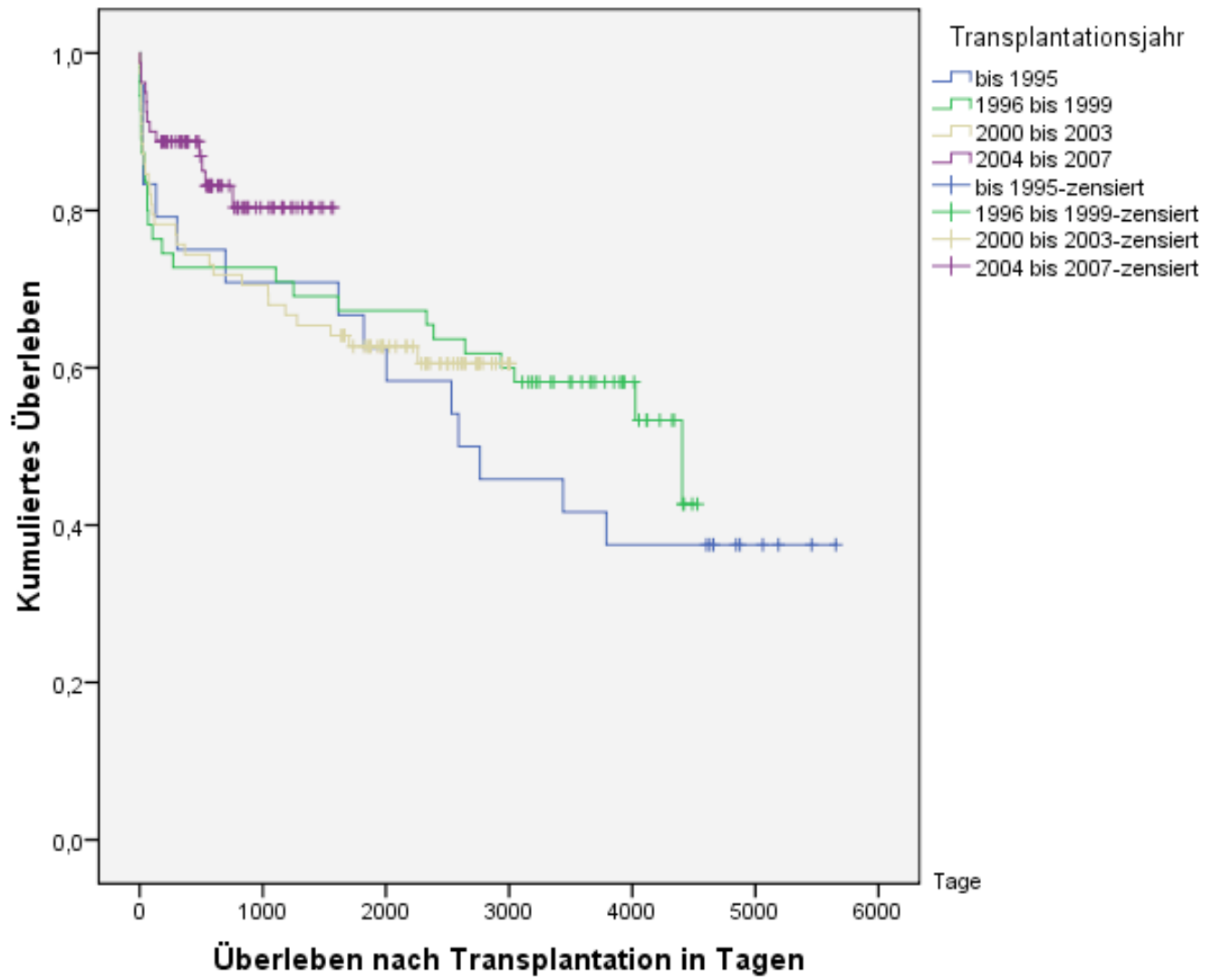
Als Ende des Beobachtungszeitraumes wurde der 23.06.2008 als letzter Nachbeobachtungstermin bestimmt. Damit hatten die Patienten eine Nachbeobachtungszeit von mindestens acht Monaten und maximal 16 Jahren. Im zeitlichen Verlauf ist eine Verbesserung der Überlebensraten nach Lebertransplantation bis zu über 90,0% im Kurzzeitüberleben ersichtlich. Auch die Transplantationszahlen stiegen jährlich weiter an.

Zur Veranschaulichung dieser Ergebnisse wurden die Transplantationen der vergangenen sechzehn Jahre in vier Gruppen aufgeteilt. Dabei wurde deutlich, dass die Transplantierten im Beobachtungszeitraum von 2003 bis 2007 verglichen mit allen anderen Transplantierten des Kieler Patientenkollektivs ein besseres Kurzzeitüberleben aufwiesen. Bisher fehlen leider Daten zum Langzeitverlauf. Dennoch ist anhand der bisher vorliegenden Ergebnisse zu vermuten, dass auch hier bessere Überlebensraten erreicht werden.

Abb.20: Gesamtüberleben nach Lebertransplantation in Kiel



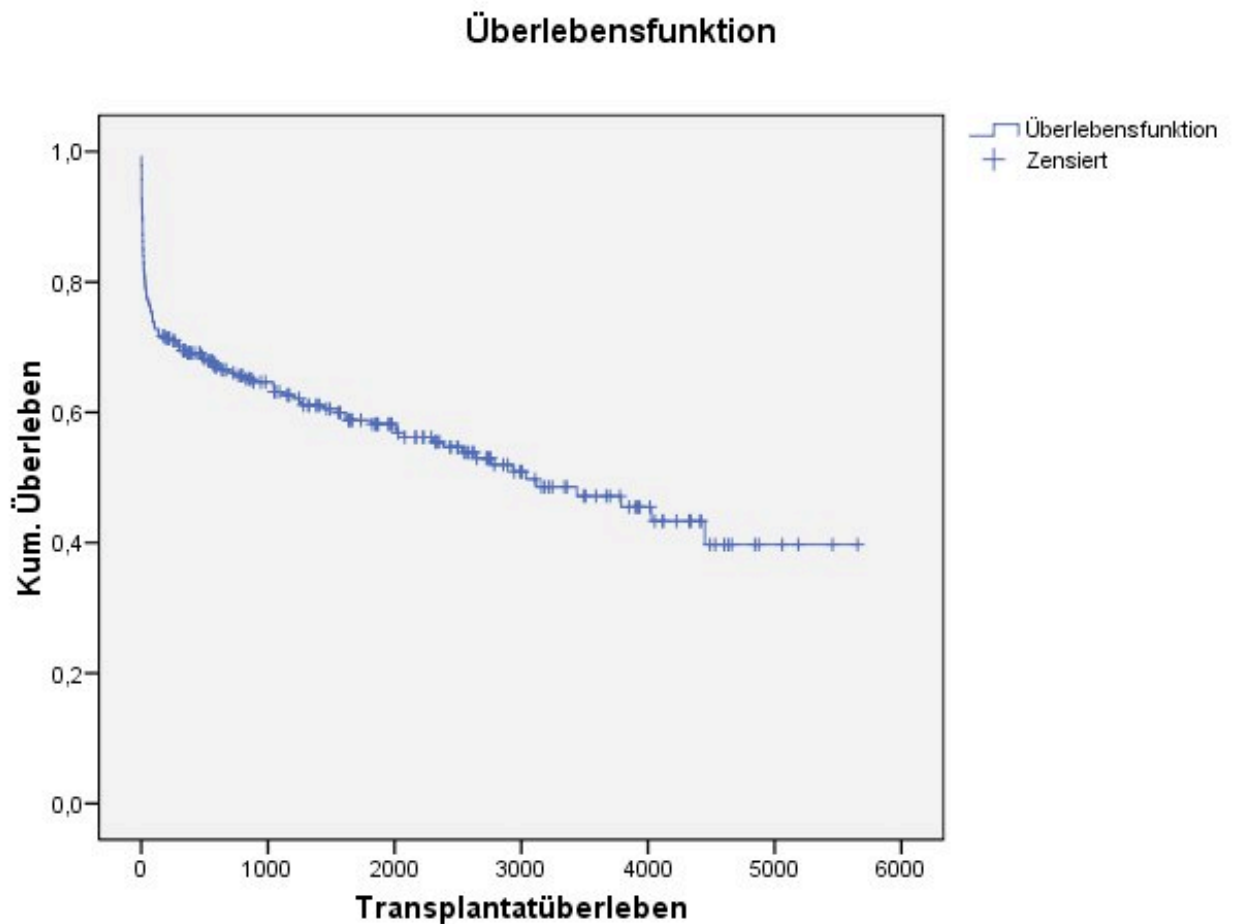
**Abb.21: Gesamtüberleben nach Lebertransplantation in Kiel (Aufteilung aller Patienten in vier Gruppen anhand der Transplantationsjahre)**



### 3.5.4 Transplantatüberleben

Das Transplantatüberleben beinhaltet den Zeitraum ab erfolgter Operation bis entweder zum Datum der Retransplantation, des Exitus oder des Datums des letzten Nachbeobachtungstermins. Nach einem Jahr waren noch 69,1% der transplantierten Organe funktionsfähig (n= 177) und nach fünf Jahren 58,2% der Organe (n=96) (Abbildung 22).

**Abb.22: Transplantatüberleben in Kiel**



## 4 Diskussion

Die Lebertransplantation ist heutzutage die Therapie der Wahl bei einem irreversiblen chronischen und akuten Leberversagen. Im Verlauf der Jahre haben sich die auf die Sterblichkeit Einfluss nehmenden Faktoren verändert und die postoperative Mortalität konnte durch verschiedene Veränderungen stetig reduziert werden. Es ist deshalb wichtig, die Ergebnisse der einzelnen Transplantationszentren zu beschreiben, zu analysieren und zu diskutieren. Ein Beobachtungszeitraum von 16 Jahren scheint geeignet, um eine retrospektive Studie zur Mortalität nach Lebertransplantation an der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie, UKSH, Campus Kiel, durchzuführen. Die Mortalität hat sich in diesem Zeitraum deutlich reduziert und die untersuchten Parameter sollen nun hier diskutiert und mit Daten anderer Untersuchungen verglichen werden, um Aussagen über die Ergebnisse der Lebertransplantation in Kiel zu treffen.

### 4.1 Einfluss präoperativer Parameter auf die Mortalität nach Lebertransplantation

#### 4.1.1 Demographische Daten

60,3% der lebertransplantierten Patienten (n= 143) waren männlich und 39,7% der Patienten (n=94) waren weiblichen Geschlechtes, was einer Verteilung von 1,5:1 entspricht.

Die Gesamtkollektive lebertransplantierten Patienten in den USA und Großbritannien zwischen 1994 und 2005 zeigten ähnliche Verteilungen mit überwiegend männlichen Patienten (63,2% in den USA respektive 56,1% in Großbritannien) (17). Im untersuchten Zeitraum bestand in Kiel kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Empfängergeschlecht und der Sterblichkeit ( $p=0,946$ ). In vielen Untersuchungen wurde eine Auswirkung des Spendergeschlechtes auf die postoperative Mortalität beschrieben, insbesondere wurde ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Empfängern weiblicher Spenderorgane beschrieben. Eine Überlebensanalyse des kanadischen Transplantationsregisters zeigte bei männlichen Patienten, die ein Organ einer Spenderin erhielten, ein um 21,0% höheres Risiko für postoperatives Organversagen verglichen mit allen Frauen der Untersuchung (18). Auch Brooks et al. zeigten eine signifikant niedrigere Überlebensrate für männliche Empfänger von Organen weiblicher Spender. Sie konnten in Ihrer Studie auch ein signifikant erhöhtes Risiko weiblicher Empfänger für Organabstoßungen belegen (19).

Wahrscheinlich spielt auch die Diagnose, die häufig geschlechtsspezifische Unterschiede in der Häufigkeit ihres Auftretens aufweist, eine Rolle. Zum Beispiel sind deutlich mehr Frauen von einer primär biliären Zirrhose betroffen, während alkoholinduzierte Leberzirrhosen prozentual häufiger bei Männern vorkommen. Im Kieler Kollektiv wurde nur das Geschlecht des Empfängers ohne Miteinbeziehung weiterer Faktoren untersucht, was keine signifikante Auswirkung auf die Mortalität ergab. Dieses Ergebnis deckte sich auch mit anderen Studien. Eine genauere Untersuchung könnte auch die geschlechtsspezifische Verteilung der Diagnosen und das damit einhergehenden Mortalitätsrisikos beinhalten.

Das mittlere Alter zum Transplantationszeitpunkt war 51,9 Jahre, der älteste Patient war 75 Jahre alt, während der Jüngste 18 Jahre alt war. Der errechnete Median lag bei 54,0 Jahren. Im Vergleich mit demographischen Daten aller Lebertransplantierten Erwachsenen in den USA und Großbritannien zwischen 1994-2005 waren die Kieler Daten ähnlich. Das mittlere Alter der Patienten für den untersuchten Zeitraum in den USA betrug 50,4 Jahre und in Großbritannien 48,6 Jahre (17). Das durchschnittliche Alter des Kieler Patientenkollektivs lag also nur leicht über den verglichenen Mittelwerten. Der statistische Vergleich zwischen Verstorbenen und Überlebenden ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Alter und Sterblichkeit ( $p=0,368$ ).

Eine retrospektive Studie anhand der UNOS-Datenbank in den USA von Kemmer et al. zeigte, dass Patienten über 65 Jahre im Vergleich mit unter 65 Jährigen schlechtere Ergebnisse aufwiesen (20). Im Kieler Patientenkollektiv waren nur 8,0% der Patienten ( $n=19$ ) zum Zeitpunkt der Transplantation über 65 Jahre alt, alle anderen waren jünger, was den fehlenden Zusammenhang zwischen Alter und Mortalität aufgrund der kleinen Fallzahlen der über 65-Jährigen erklären könnte.

### 4.1.2 Indikationen

Die terminalen Lebererkrankungen, die zur Indikationsstellung für eine Transplantation führten, waren im Kieler Patientenkollektiv in über der Hälfte der Fälle viral oder äthyltoxisch bedingt. Bei 28,7% der Patienten ( $n=68$ ) war deren Lebererkrankung viraler Genese (I). Patienten, die unter einer äthyltoxisch bedingten Leberzirrhose litten, machten in Kiel 28,2% des Gesamtpatientenkollektivs ( $n=67$ ) im Beobachtungszeitraum aus (II). Die Indikationsstellung aufgrund autoimmunologischer Genese (III) erfolgte in Kiel in 21,9% der Fälle ( $n=52$ ). 4,2% der Lebertransplantationen im untersuchten Zeitraum ( $n=10$ ) erfolgten wegen akuten Leberversagens (IV). Die restlichen Patienten (16,9%,  $n=40$ ) wurden aufgrund sonstiger Indikationen transplantiert (V), zu denen unter anderem verschiedene Stoffwechselerkrankungen gehörten. Im Vergleich der unterschiedlichen Erkrankungsgruppen miteinander konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Grunderkrankung und deren Auswirkung auf die Mortalität identifiziert werden ( $p= 0,486$ ).

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen stellten Busuttil et al. in einer retrospektiven Studie an 3200 lebertransplantierten Patienten im Zeitraum über zwei Jahrzehnte eine signifikante Korrelation der zugrunde liegenden Lebererkrankung und dem Ergebnis nach Transplantation fest. Das längste Überleben konnte bei Patienten mit primär biliärer Zirrhose, primär sklerosierender Cholangitis und äthyltoxischer Leberzirrhose beobachtet werden. Bei Patienten mit einer durch Hepatitis B verursachten Zirrhose zeigten Busuttil et al. ein gutes Patienten- und Transplantatüberleben, wofür wahrscheinlich die antivirale Therapie sowie Prophylaxe verantwortlich waren. Das höchste Mortalitätsrisiko wurde für Patienten mit akutem Leberversagen und malignen Erkrankungen konstatiert (21).

Bei Patienten, die aufgrund einer Hepatitis C-Zirrhose transplantiert werden, kommt es in einem hohen Prozentsatz der Fälle zu einer Rekurrenz des Virus mit einer konsekutiven Reinfektion, die häufig milder verläuft als die Erstinfektion. Während die kurz- und mittelfristigen Ergebnisse mit denen

anderer Erkrankungen vergleichbar sind (21), kommt es in 10-30% der Fälle innerhalb von fünf bis zehn Jahren zu einer erneuten therapiebedürftigen Leberzirrhose (22, 23). Dies ist eine mögliche Erklärung für die schlechten Langzeitergebnisse der an Zirrhose durch Hepatitis C-Erkrankten im Vergleich mit anderen Grunderkrankungen, wie es Busuttill et al. in ihrer Studie beschrieben. Zur Verbesserung der Situation dieser Patienten gibt es verschiedene Therapieansätze wie eine antivirale Therapie oder aber auch eine frühe Listung zur Retransplantation, falls diese indiziert ist.

Das Überleben nach Transplantation aufgrund äthyltoxischer Leberzirrhose hängt entscheidend vom Suchtpotential der Patienten ab. Im Falle einer Wiederaufnahme des Alkoholabusus mit Folgeschäden des transplantierten Organs ist auch hier ein reduziertes Überleben zu verzeichnen, da in diesem Fall die Möglichkeit einer erneuten Transplantation sehr genau geprüft werden muss und nur in Ausnahmefällen eine Therapieoption darstellt.

Der fehlende signifikante Zusammenhang zwischen Grunderkrankung und Sterblichkeit bei den Kieler Patienten konnte in diesem Fall durch die kleine Grundgesamtheit sowie die kleinen Fallzahlen in den einzelnen Indikationsgruppen und deren dadurch eingeschränkte Vergleichbarkeit erklärt werden.

### **Hepatozelluläres Karzinom**

Bei 11,8 % der Kieler Patienten (n= 28) lag ein hepatozelluläres Karzinom vor. Die Prüfung eines möglichen statistischen Zusammenhangs zwischen dem Vorliegen eines HCC und damit assoziierter erhöhter Mortalität ergab kein signifikantes Ergebnis ( $p=0,190$ ).

Das hepatozelluläre Karzinom stellt weltweit die dritthäufigste Todesursache unter den onkologischen Erkrankungen (24) dar. In den 80er Jahren waren die Ergebnisse nach Lebertransplantation aufgrund eines Leberzellkarzinoms mit Fünf-Jahres-Überlebensraten von 18-40% enttäuschend (25). Mitte der 90er Jahre führte die Einführung der Mailänder Kriterien zu besseren Ergebnissen. Eine Studie von Mazzaferro et al. führte zu der Erkenntnis, dass Patienten mit nur einem Tumor kleiner als fünf cm oder bis zu drei Tumoren je kleiner als drei cm eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 75% respektive 83% nach erfolgter Transplantation hatten (26). Mit diesen Selektionskriterien, die von den Transplantationszentren übernommen wurden, wurden weltweit bessere Ergebnisse erzielt. Das vorliegende Ergebnis des Kieler Patientenkollektivs lässt darauf schließen, dass im Falle der 28 Patienten mit Leberzellkarzinom eine genaue Evaluation und Selektion anhand der Mailänder Kriterien erfolgt war und deshalb das Vorliegen eines HCC keine signifikante Erhöhung der postoperativen Mortalität bewirkte. Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen, dass ein HCC keine Kontraindikation für eine Lebertransplantation ist, vorausgesetzt die Mailänder Kriterien werden erfüllt.

### **4.1.3 Nebendiagnosen**

#### **Adipositas**

9,7% des Gesamtpatientenkollektivs (n=23) litten präoperativ unter Adipositas. Der Vergleich der verstorbenen Patienten mit den Überlebenden zeigte keine signifikante Auswirkung von Adipositas auf

die postoperative Mortalität ( $p=0,335$ ). Somit wiesen die adipösen Patienten im Kieler Patientenkollektiv verglichen mit den Normgewichtigen keine schlechteren Ergebnisse nach Lebertransplantation auf.

In der Literatur gibt es diesbezüglich unterschiedliche Studienergebnisse. In den USA wurde basierend auf den Daten der UNOS in einer großen retrospektiven Studie an 23675 Patienten, die zwischen 1988 und 1996 lebertransplantiert wurden, die Auswirkung des BMI auf Patienten- und Transplantatüberleben untersucht. Die adipösen Patienten wurden in drei Gruppen (Adipositas Grad 1, 2 und 3) anhand ihres BMI eingeteilt. Weitere zwei Gruppen beinhalteten nicht-adipöse Patienten ( $BMI < 25$ ) und Übergewichtige ( $BMI 25-30$ ). Nair et al. zeigten anhand dieser Daten, dass bei Patienten mit einer Adipositas Grad 3 eine signifikant höhere Ein-, Zwei- und Fünf-Jahres-Mortalität, sowie gehäuft eine primäre Nichtfunktion auftrat. Die Autoren vermuteten als Ursache hierfür erschwerte operative Bedingungen aufgrund des Körpergewichtes. Auch bei Patienten mit einer Adipositas Grad 2 konnte eine signifikant erhöhte Fünf-Jahres-Mortalität festgestellt werden. Als Ursache wurden vor allem vermehrt auftretende kardiovaskuläre Ereignisse angenommen. Patienten mit Adipositas Grad 1 zeigten kein erhöhtes Mortalitätsrisiko (27). Andere Studien beschrieben hingegen keine Unterschiede im Überleben adipöser Patienten (28, 29), was sich mit den hier vorliegenden Ergebnissen des UKSH, Campus Kiel deckt.

### **Diabetes mellitus**

Von allen Patienten, die in Kiel transplantiert wurden, litten 16,5% ( $n= 39$ ) Patienten unter einem Diabetes mellitus. Davon gehörten 20 zu den Überlebenden und 19 zu den Verstorbenen. Im Vergleich der beiden Gruppen gab es einen signifikanten Unterschied ( $p= 0,05$ ) hinsichtlich der Auswirkung auf die Mortalität.

Auch hierzu gibt es in der Literatur voneinander abweichende Untersuchungsergebnisse. Eine Untersuchung von Blanco et al. ergab ähnliche Überlebensraten zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern, auch die Komplikationsraten in den beiden Gruppen waren vergleichbar, somit zeigte sich in dem von ihnen untersuchten Patientenkollektiv kein Einfluss auf das Überleben nach Lebertransplantation (30). Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die präoperative Evaluation der Diabetiker sein. Wahrscheinlich wurden die Diabetiker mit manifesten Organschäden wie generalisierter Arteriosklerose, KHK und diabetischer Nephropathie aufgrund der schweren Grunderkrankung und den damit zu erwartenden Komplikationen von einer Transplantation ausgeschlossen. Shields et al. fanden hingegen in ihrer Untersuchung von über tausend Patienten in Birmingham, dass Patienten mit präoperativ bereits bestehendem Diabetes mellitus ein schlechteres Überleben haben als Nicht-Diabetiker. In ihrer Studie zeigten vor allem die Diabetiker, die wegen einer äthyltoxischen Leberzirrhose transplantiert wurden, noch schlechtere Ergebnisse als jene mit anderen zugrunde liegenden Lebererkrankungen (31). Auch John und Thuluvath zeigten ein signifikant erhöhtes Risiko für Morbidität und Mortalität der lebertransplantierten Diabetiker. In ihrer Studie traten vor allem postoperative Komplikationen aller Art gehäuft auf, während Intensivaufenthalt und Krankenhausverweildauer im Vergleich zu den transplantierten Nicht-Diabetikern ähnlich lange waren (32).



Ojo et al. identifizierten das Vorliegen eines Diabetes mellitus als Risikofaktor für eine postoperative chronische Niereninsuffizienz, auch hierdurch ist die Mortalität erhöht (14).

Der diabetische Patient hat aufgrund seiner Erkrankung per se ein höheres Mortalitätsrisiko, insbesondere wenn bereits diabetische Organkomplikationen eingetreten sind. Diabetiker haben aufgrund ihrer reduzierten Abwehrlage ein erhöhtes Infektionsrisiko. Da alle lebertransplantierten Patienten im Anschluss an ihre Transplantation einer lebenslangen immunsuppressiven Therapie bedürfen, sind sie im Falle einer diabetischen Stoffwechsellage zusätzlich kompromittiert, womit sich das Risiko für eine Infektion oder gar Sepsis stark erhöht, was insbesondere in der frühen postoperativen Periode die Mortalitätsrate erhöhen kann. Des Weiteren wird insbesondere durch die langfristige Corticosteroidtherapie die therapeutische Blutzuckereinstellung erschwert, woraufhin im Langzeitverlauf diabetische Komplikationen häufiger auftreten. Dies zeigten auch John und Thuluvath in ihrer Untersuchung; bei den von ihnen untersuchten Diabetikern traten gehäuft neurologische, ophthalmologische und kardiovaskuläre Komplikationen auf. Auch im Kieler Patientenkollektiv waren signifikant mehr Diabetiker unter den Verstorbenen als unter den Überlebenden, was sich mit den Ergebnissen der hier zitierten Untersuchungen deckt.

### **Arterielle Hypertonie**

21,9% der Kieler Lebertransplantierten (n=52) wiesen präoperativ eine arterielle Hypertonie auf. Diese war die am häufigsten auftretende Begleiterkrankung. Im Vergleich der Verstorbenen mit den Überlebenden hatte der Bluthochdruck keine signifikante Auswirkung auf die Mortalität nach Transplantation ( $p=0,399$ ). In der Literatur beschäftigten sich viele Autoren vor allem mit dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen nach Lebertransplantation. Die präoperativ bestehende Erkrankung scheint keinen nennenswerten Einfluss auf die postoperative Mortalität zu haben. Dies passte auch zu den Kieler Ergebnissen. Solange die arterielle Hypertonie medikamentös gut kontrolliert ist und keine Folgeerkrankung, z.B. eine hypertensive Herzerkrankung vorliegt, wirkt sie sich nicht negativ auf das Überleben nach Lebertransplantation aus.

Postoperativ besteht durch die immunsuppressive Therapie mit Steroiden und Calcineurin-Inhibitoren ein erhöhtes Risiko der Entwicklung einer arteriellen Hypertonie. In einer retrospektiven Studie an 1065 Patienten in elf amerikanischen Transplantationszentren über ein Jahr mit einer Nachbeobachtungszeit von drei Jahren stellten Lucey et al. fest, dass besonders unter Ciclosporin erhöhte systolische und diastolische Blutdruckwerte auftraten und die Notwendigkeit einer antihypertensiven Therapie häufiger war als unter Tacrolimus. Auch der Einsatz einer hochdosierten Steroidtherapie begünstigt das Auftreten einer Hypertonie (33).

### **Kardiovaskuläre Erkrankungen**

13,5% aller Kieler Lebertransplantierten (n=32) wiesen zum Zeitpunkt der Transplantation kardiovaskuläre Erkrankungen auf. Hierunter wurden Koronare Herzkrankheit, Herzrhythmusstörungen, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und Kardiomyopathien zusammengefasst. Das

Vorliegen dieser Erkrankungen hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die postoperative Mortalität ( $p=0,095$ ). Im einzelnen verteilten sich die verschiedenen Begleiterkrankungen wie folgt: 5,9% der Kieler Patienten ( $n=14$ ) wiesen präoperativ eine Koronare Herzkrankheit mit oder ohne Zustand nach Myokardinfarkt in der Vorgeschichte auf, während 2,1% ( $n=5$ ) eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, je 0,8% ( $n=2$ ) eine Herzinsuffizienz beziehungsweise eine Kardiomyopathie, 3,4% ( $n=8$ ) Herzrhythmusstörungen, 0,4% ( $n=1$ ) eine Lungenarterienembolie in der Vergangenheit und 1,3% ( $n=3$ ) der Patienten eine kardiale Beteiligung einer Amyloidose hatten.

Die Evaluation der Patienten auf der Warteliste beinhaltet eine kardiologische Abklärung mit Anamnese, Analyse kardiovaskulärer Risikofaktoren, Elektrokardiogramm und Echokardiographie, da fortgeschrittene kardiale Erkrankungen abhängig von deren Ausmaß eine Kontraindikation für den chirurgischen Eingriff darstellen können. Bei Vorliegen kardialer Erkrankungen ist deren optimale Therapie und eine entsprechende diagnostische Überwachung in der perioperativen Periode sehr wichtig. Je nach Schweregrad der Erkrankung muss eine interdisziplinäre Entscheidung über die Transplantationsfähigkeit des Patienten getroffen werden.

Besonders das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit und deren Schweregrad muss vor einem größeren chirurgischen Eingriff aufgrund des erhöhten perioperativen Risikos einer Myokardischämie abgeklärt werden. Hierzu wurden von einigen Autoren Untersuchungen mittels einer präoperativen Dobutamin-Stress-Echokardiographie und deren Vorhersagekraft für das Auftreten koronarer Ereignisse untersucht. Im Falle einer auf diese Art erstdiagnostizierten koronaren Herzkrankheit profitierten die Patienten von einer präoperativen interventionellen Therapie, allerdings kann der Befund der Stressechokardiographie nicht als prädiktiver Parameter für die Ergebnisse gewertet werden, da in verschiedenen Studien gezeigt werden konnte, dass die Sensitivität der Methode nicht ausreichend ist (34, 35). Harinstein et al. untersuchten hierzu 105 Patienten mit hohem Risiko für eine koronare Herzkrankheit vor orthotoper Lebertransplantation, die sowohl mittels Dobutamin-Stress-Echokardiographie als auch Koronarangiographie hinsichtlich des Vorliegens einer KHK untersucht wurden. Die Ergebnisse zeigten, dass die Stress-Echokardiographie zwar eine hohe Spezifität, aber eine niedrige Sensitivität, einen niedrigen positiven prädiktiven Wert und einen mittleren negativen prädiktiven Wert zeigte (36). Wenn klinisch ein Anhalt für das Vorliegen einer KHK besteht, ist nach wie vor die Koronarangiographie der Goldstandard für deren Diagnosestellung und ggf. therapeutischen Intervention bei fehlenden Kontraindikationen für diese.

Auffällig an den Kieler Ergebnissen war die geringe Anzahl der Patienten mit einer Herzinsuffizienz. Im Vergleich mit der Fallzahl der Hypertoniker, Diabetiker und Nierenkranken erschien diese eher niedrig. Anhand der Datenlage ließ sich nur diese Fallzahl eruieren. Es wäre daher von Interesse genauer zu untersuchen, ob Patienten mit einer klinisch manifesten Herzinsuffizienz per se von einer Transplantation ausgeschlossen wurden. Anhand der in dieser Arbeit untersuchten Daten ließ sich darüber keine Aussage treffen.

Die Ergebnisse am Transplantationszentrum Kiel ließen darauf schließen, dass die Kieler Lebertransplantierten präoperativ eine gute kardiologische Diagnostik und Evaluation erfahren haben und sich deren kardiologische Grunderkrankungen auf die postoperative Mortalität nicht auszuwirken scheinen. Damit ist nicht ausgeschlossen, dass Patienten des Kieler Kollektivs, die an

kardiovaskulären Ursachen verstarben oder versterben werden, bereits kardiovaskuläre Erkrankungen in der Vorgeschichte haben. Es konnte lediglich keine signifikante Auswirkung einer bestehenden Vorerkrankung auf die Mortalität im Vergleich der Überlebenden mit den Verstorbenen festgestellt werden.

### **Niereninsuffizienz**

Die Untersuchung der präoperativen Nierenfunktion ergab in 15,6% des Gesamtpatientenkollektivs (n= 37) das Vorliegen einer Niereninsuffizienz. Im Vergleich der Verstorbenen mit den Überlebenden gab es auch bezüglich der eingeschränkten Nierenfunktion und deren Auswirkung auf die Mortalität keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $p=0,444$ ).

Dieses Ergebnis unterscheidet sich zunächst von dem vieler Publikationen. Zahlreiche Autoren haben sich mit der Auswirkung der Nierenfunktion auf die Mortalität nach Lebertransplantation beschäftigt. Zum Beispiel zeigten Brown et al. in einer Studie, dass niereninsuffiziente Patienten nach Transplantation im Durchschnitt länger auf der Intensivstation verweilten und auch insgesamt im Vergleich mit Nierengesunden einen längeren Krankenhausaufenthalt aufwiesen. Die Autoren beschrieben auch einen Unterschied der Ergebnisse der niereninsuffizienten Patienten je nach Genese ihrer Lebererkrankung; so zeigte sich bei Patienten, die wegen eines akuten fulminanten Leberversagens transplantiert wurden im Gegensatz zu Zirrhose-Patienten, bei denen keine Nierenersatztherapie notwendig war, ein geringeres Transplantat- und Patientenüberleben (37). Auch bei der Einführung des MELD-Scores wurde der präoperative Kreatininwert in die Formel zur Berechnung des Risiko-Scores eingebunden (10).

Eine retrospektive Studie durch Nair et al., basierend auf Daten von 19261 lebertransplantierten Patienten zwischen 1988 und 1996 in den USA, konnte das Vorliegen einer schweren oder moderaten präoperativen Niereninsuffizienz als Prädiktor für eine signifikant erhöhte Mortalität identifizieren. Die Einteilung der Schweregrade erfolgte anhand der glomerulären Filtrationsrate in normale Nierenfunktion (GFR > 70ml/min), milde (GFR 40-69,9 ml/min), moderate (GFR 20-39,9 ml/min) oder schwere Niereninsuffizienz (GFR < 20ml/min) (38). Die Resultate unserer Untersuchung decken sich nicht mit diesen Ergebnissen. Die Ursache hierfür ist die fehlende Unterteilung der Schweregrade der präoperativ vorliegenden Niereninsuffizienz bei kleinen Fallzahlen. Bei den meisten Patienten des Kieler Patientenkollektivs lag eine Niereninsuffizienz im Stadium II oder III vor. Des Weiteren wurde die Ätiologie der renalen Dysfunktion nicht differenziert, da nur das Vorliegen einer eingeschränkten Nierenfunktion und dessen eventuelle Auswirkung auf das Überleben des Patientengutes analysiert werden sollte. Zur exakten Analyse der Auswirkung der präoperativen Niereninsuffizienz auf Mortalität und Morbidität nach Lebertransplantation sind daher vor allem eine Unterteilung der Niereninsuffizienz in die einzelnen Schweregrade sowie Miteinbeziehung deren Ätiologie und Angaben zum zeitlichen Verlauf der Nierenerkrankung bzw. der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie sinnvoll und notwendig.

## **4.2 Einfluss operativer Parameter auf die Mortalität nach Lebertransplantation**

### **4.2.1 Operationszeit**

Die durchschnittliche Operationszeit in Kiel betrug ca. sechs Stunden. Die kürzeste Transplantation dauerte zwei Stunden, während die längste Operation 12,5 Stunden andauerte. Die statistische univariate Varianzanalyse ergab eine signifikant längere Operationsdauer bei den Verstorbenen verglichen mit den Überlebenden ( $p=0,001$ ). In die Auswertung wurden alle Operationen unabhängig von ihrer Technik einbezogen, also sowohl Transplantationen von Vollorganen aus der postmortalen Spende als auch Transplantationen von Split-Lebern und Lebendspende-Lebertransplantationen.

Eine längere Operationszeit kann durch unerwartete Komplikationen oder Abweichungen von der standardmäßig durchgeführten Operation hervorgerufen werden. Die potentiellen Komplikationen können spender- oder empfängerbedingt sein, aber auch durch die Operation, Nebenerkrankungen des Patienten oder die Anästhesie begünstigt werden. Im Folgenden werden die einzelnen möglichen Ursachen, die zu einer Verlängerung der Operationszeit führen können, näher erläutert. Dazu gehören unter anderem die Erweiterung der Spenderkriterien (Transplantation marginaler Organe), die Erfahrung des chirurgischen Teams und das Auftreten intraoperativer Komplikationen.

#### **Erweiterte Spenderkriterien**

Aufgrund des zunehmenden Organmangels und des erhöhten Organbedarfs werden vermehrt auch so genannte marginale Organe transplantiert. Bei den marginalen Organen werden zwei Kategorien unterschieden. Zum einen handelt es sich um Transplantate, die ein erhöhtes Risiko für technische Komplikationen und eingeschränkte Funktion mit sich bringen, wie die Organe älterer Spender, Organe mit einer Steatosis hepatis über 60%, eine prolongierte kalte Ischämiezeit über zwölf Stunden, langer Aufenthalt des Spenders auf einer Intensivstation, Übergewicht, Split-Lebertransplantate und eine Hypernatriämie. Zum anderen werden Organe als marginal bezeichnet, die ein Risiko für die Übertragung von Infektionen oder eine maligne Streuung tragen. Zum Beispiel werden anti-HBc-positive Patienten nicht per se als potentielle Spender ausgeschlossen. Wenn der Empfänger präoperativ einen ausreichenden Impfschutz gegen das Virus entwickelte, ist das Risiko einer de novo-Infektion nach Transplantation eines solchen Organs unter antiviraler Prophylaxe gering. Außerdem ist mit erweiterten Spenderkriterien und damit zunehmender Transplantation von älteren Organspendern auch die Inzidenz von malignen Erkrankungen höher (39).

Basierend auf der UNOS-Datenbank wurden verschiedene Untersuchungen zur Organspende durch Patienten mit cerebralen Tumoren durchgeführt. Kauffmann et al. konnten anhand einer Studie von 397 Patienten mit Tumoren des Zentralen Nervensystems (ZNS) in der Vergangenheit zeigen, dass das Überleben nach erfolgter Transplantation verglichen mit den Patienten, deren Organspender keine maligne Erkrankung hatte, nicht schlechter war (40). Es traten zwar auch bei diesen Empfängern maligne Erkrankungen im Verlauf auf, jedoch waren diese nicht mit dem Malignom des Spenders assoziiert. Offenbar war das Risiko der malignen Streuung bei den ausgewählten Organen niedrig. Spender, bei denen ein aggressives Malignom mit hoher Metastasierungsrate vorlag, wie zum

Beispiel ein Medulloblastom oder Glioblastoma multiforme sollten bislang von der Organspende ausgeschlossen werden. Aktuellere Studien, wie z.B. eine Studie des Transplantationszentrums Rochester durch Kashyap et al. an 1173 Patienten, die zwischen 1992 und 2006 transplantiert wurden, identifizierte unter den Spendern 42 mit ZNS-Tumoren, davon 20 mit einem Glioblastoma multiforme (Astrozytom Grad IV). Für Patienten, die ein solches Organ erhielten, wurde keine schlechteren Drei-Jahres-Überlebensraten festgestellt (41). Daher ist das Vorliegen eines aggressiven ZNS-Malignoms inzwischen keine eindeutige Kontraindikation zur Organspende mehr.

Vor allem die Organe der Spender mit einer Steatosis hepatis führen nicht nur zu schlechteren Ergebnissen und gehäuften Komplikationen nach der Transplantation, sie können auch den chirurgischen Eingriff komplizieren und verlängern. Am Beispiel der Implantation von Organen, die eine Verfettung von über 30% des Gesamtvolumens aufweisen, zeigten Marsmann et al., dass es bei diesen Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die nicht verfettete Organe erhielt, zu einem signifikanten Abfall im Vier-Monats-, aber auch im Zwei-Jahres-Patientenüberleben kam. Die hauptsächlichen Ursachen für die Mortalität waren primäre Nicht- bzw. Dysfunktion (42). McCormack et al. konnten jedoch in einer Studie zeigen, dass auch Organe mit > 60% Steatosis hepatis erfolgreich transplantiert werden können, wenn andere Risikofaktoren, die das Mortalitätsrisiko erhöhen, wie z.B. eine prolongierte kalte Ischämiezeit, vermieden werden (43).

### **Transplantationsteam**

Heute dauert eine Lebertransplantation im Durchschnitt ca. 4,5 Stunden. Die mittlere Operationszeit in Kiel betrug während des Beobachtungszeitraumes sechs Stunden. Erfahrung und Routine der Transplantationschirurgen spielen eine wichtige Rolle bei der Dauer des operativen Eingriffs, ebenso die Anzahl der durchgeführten Operationen. Eine Transplantation ist eine komplexe Operation, die chirurgische Erfahrung erfordert. In vielen Zentren operieren Transplantationsteams über mehrere Jahre und sammeln somit zunehmende Erfahrung. Kommt es zu einem Generationenwechsel der Operateure, kann dies in der Anfangszeit längere Operationszeiten aufgrund geringerer Erfahrung und fehlender Routine bedeuten. Es können auch geringere Fallzahlen damit assoziiert sein.

Eine Untersuchung verschiedener großer Transplantationszentren in den USA durch Axelrod et al. zeigte eine signifikant niedrigere Ein-Jahres-Mortalitätsrate für Zentren mit hohen Fallzahlen (44). In Kiel kam es während des Beobachtungszeitraums zu häufigen Wechseln des Transplantationsteams. In sechzehn Jahren gab es zehn Operateure, die Lebertransplantationen durchführten. Trotz dieses häufigen Wechsels lag die mittlere Operationszeit bei ca. sechs Stunden, was im Vergleich mit dem heutigen Standard zwar etwas länger ist, aber wiederum bei einem häufigen Wechsel der Operateure und einem langen Beobachtungszeitraum, in dem die chirurgische Technik sich verfeinert hat und sich die Organtransplantation als Therapie der Wahl immer weiter etabliert hat und dementsprechend routinemäßig durchgeführt wird, für die Erfahrung der Operateure spricht und mit anderen Zentren durchaus vergleichbar ist. Außerdem wurde bei den Transplantationen in Kiel noch bis vor wenigen Jahren ein veno-venöser Bypass eingesetzt, bei dem die retrohepatische Vena cava reseziert und ein passagerer extrakorporaler Bypass von der Vena femoralis und Vena portae zur Vena axillaris eingesetzt wurde. Im Gegensatz dazu bietet die Piggyback-Technik, bei der die retrohepatische Vena

cava des Empfängers belassen wird, eine Zeitersparnis. Diese Technik wird in Kiel seit 2006 als Standard-Technik durchgeführt.

### **Intraoperative Komplikationen**

Auch intraoperative Komplikationen führen zu einer Verlängerung der Operationsdauer. Eine häufige Komplikation ist die Blutung, die bei erheblichen Blutverlusten die Transfusion von Blutkomponenten erfordert. Im Verlauf einer Lebertransplantation sind regelmäßig Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten nötig, häufig kommen auch Thrombozytenkonzentrate und Frischplasmakonserven zum Einsatz. Im Falle einer intraoperativen Blutung sind vermehrte Transfusionen von Blutprodukten indiziert, was die Ergebnisse nach Transplantation nachhaltig beeinflusst. De Boer et al. stellten in einer retrospektiven Studie an 433 Patienten, die zwischen 1989 und 2004 am Transplantationszentrum Groningen operiert wurden, fest, dass sowohl die Transfusion von Erythrozyten- als auch von Thrombozytenkonzentraten unabhängige Risikofaktoren für Überleben sind. Bei Transfusion von Blutprodukten besteht jeweils das Risiko von Übertragungen von Viren, bakteriellen Infektionen, dem Auftreten allergischer Reaktionen, sowie transfusions-assoziierten Organschädigungen (45). Das Ergebnis dieser Studie war eindeutig, dennoch muss bedacht werden, dass Patienten mit hohem Transfusionsbedarf verglichen mit anderen Patienten natürlich auch mehr Komplikationen aufweisen. Somit ist es nicht sicher zu belegen, ob die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten die Mortalität per se erhöht oder eben die Blutung aufgrund einer Thrombozytopenie, welche die Substitution von Thrombozyten notwendig macht. Sicher sind die Patienten, die bereits präoperativ unter einer Thrombozytopenie aufgrund einer kongestiven Splenomegalie mit Hypersplenismus als Folge der portalen Hypertension leiden, ohnehin gefährdeter für Komplikationen als andere.

Abschließend lässt sich sagen, dass die zur Verlängerung der Operationszeit führenden Faktoren im Detail untersucht werden müssen, um Rückschlüsse auf deren Auswirkung auf die Mortalität zu ziehen. Die statistische Auswertung in unserem Patientenkollektiv hat einen signifikanten Zusammenhang einer langen Operationszeit mit der postoperativen Mortalität ergeben. Allerdings zeigen die Daten auch eine Abnahme der Operationsdauer sowie eine sinkende Mortalität über die Jahre, so dass offensichtlich die Risikofaktoren identifiziert und ihnen entgegengewirkt wurde.

### **4.2.2 Kalte Ischämiezeit**

Die kalte Ischämiezeit variierte in unserem Patientenkollektiv zwischen zwei und 22,5 Stunden bei einem Median von zehn Stunden. Bei dem statistischen Gruppenvergleich bezüglich der Auswirkung auf die Mortalität nach Transplantation ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den verstorbenen und den überlebenden Patienten ( $p=0,127$ ).

Dieses Ergebnis deckt sich nicht mit den beschriebenen Ergebnissen in der Literatur. Eine kalte Ischämiezeit länger als zwölf Stunden wurde von vielen Autoren als Risikofaktor für transplantat-spezifische Komplikationen sowie für eine höhere Sterblichkeit beschrieben.

Ben Ari et al. untersuchten in ihrer Studie die Ursachen für eine intrahepatische Cholestase, welche eine häufige Früh- und Spätkomplikation nach Transplantation ist. Auch die Länge der kalten Ischämiezeit spielte für deren Auftreten eine Rolle (15). Durch die prolongierte Hypoxie und Hypothermie kommt es zu zellulären Schäden. Experimentelle Studien zeigten eine vermehrte Ablösung der Gallengangsepithelzellen von ihrer Basalmembran bei verlängerter Ischämiezeit (46). Auch verschiedene andere Studien belegten, dass schon bei einer kalten Ischämiezeit zwischen zehn und zwölf Stunden bei mehr als einem Viertel aller Patienten im Verlauf biliäre Komplikationen auftraten (47-49). Weitere Studien zeigten, dass bei einer Ischämiezeit von über 13 Stunden bei über der Hälfte der Patienten biliäre Strikturen auftraten, während bei einer Ischämiezeit über 15 Stunden sogar bis zu 70% der Patienten Komplikationen der Gallengänge entwickelten (50). Moore et al. belegten in einer retrospektiven Studie, dass eine verlängerte kalte Ischämiezeit über zwölf Stunden mit einem kürzeren Fünf-Jahres-Überleben assoziiert war. Die Studie ergab einen signifikanten Unterschied im Patientenüberleben (64,0% der Patienten mit einer kalten Ischämiezeit über zwölf Stunden respektive 77,0% Gesamtüberleben der Patienten mit einer kalten Ischämiezeit weniger als zwölf Stunden) und im Transplantatüberleben (58,0% respektive 71,0%) (51). Ghobrial et al. entwickelten anhand ihrer Studienlage ein Modell, um das Patientenüberleben nach Lebertransplantation vorherzusagen. Auch sie ließen aus den bisher erhobenen Ergebnissen die kalte Ischämiezeit als maßgeblichen Faktor in das Modell einfließen (52).

In unserem Patientenkollektiv konnte die in anderen Studien belegte Auswirkung einer verlängerten kalten Ischämiezeit auf die Mortalität nicht bestätigt werden. Dieser Beobachtung können unterschiedliche Ursachen zugrunde liegen. Zum einen waren aus den Akten des Archivs des Uniklinikums Kiel nicht alle Ischämiezeiten ersichtlich. Zum anderen ist die ausgesuchte Stichprobe verglichen mit den Patientenkollektiven anderer Studien von größeren Zentren vergleichsweise klein.

### **4.2.3 Split-Lebertransplantation und Lebendspende**

Im beobachteten Zeitraum fanden in Kiel überwiegend Transplantationen von Vollorganen postmortalen Spender statt. In der jüngeren Vergangenheit wurden aber auch alternativ Split-Lebertransplantationen durchgeführt. Die erste Lebendspende-Lebertransplantation erfolgte 2006. 92,3% der Patienten (n=220) erhielten eine postmortale Organspende, bei 3,8% (n=9) wurde eine Split-Lebertransplantation durchgeführt, bei 1,3% der Patienten (n=3) führten die Kieler Chirurgen die Transplantation einer Domino-Leber durch, während 2,1% der Patienten (n=5) ein Organ aus einer Lebendspende erhielten. Insgesamt machen die alternativen Möglichkeiten zur postmortalen Organspende in der Vergangenheit nur einen kleinen Teil der Transplantationen in Kiel aus. Im Jahr 2007 stellten sie allerdings einen Anteil von 48,2% (n=13).

Broering et al. zeigten, dass die Ergebnisse nach Transplantation eines rechten erweiterten Leberlappens aus einer postmortalen Spende (Split-Leber) vergleichbar mit denen nach Transplantation eines Vollorgans waren. Im Vergleich von 70 Patienten, die eine Split-Leber erhielten, mit 70 Patienten, die ein Vollorgan erhielten, zeigte sich kein Unterschied im Langzeit-, Patienten- beziehungsweise Transplantatüberleben. Auch die Komplikationsrate im Langzeitverlauf war nicht höher als die der Patienten, die ein Vollorgan erhalten hatten. Die Split-Lebertransplantation ist also eine effiziente Methode, um bei vergleichbar guten Ergebnissen mehr Patienten transplantieren zu können (53). Auch Busuttil et al. fanden keine Unterschiede bei den Ergebnissen von Patienten, die eine Split-Leber, eine Lebendspende oder ein Vollorgan erhielten (54). Hinsichtlich der Mortalität schien es also letztlich keine Rolle zu spielen, ob ein Vollorgan oder ein erweiterter rechter Leberlappen transplantiert wurde. In Kiel nahm 2007 die Anzahl der Split-Lebertransplantationen zu. Eine Beobachtung der Art der Organspende im Hinblick auf die Ergebnisse ist in einigen Jahren sicher interessant. Im Moment sind die Fallzahlen dafür jedoch zu klein.

Eine Leberteiltransplantation wird auch bei der Lebendspende durchgeführt. Dies hat zum einen den großen Vorteil, dass die Transplantation gut planbar ist. Spender und Empfänger werden rechtzeitig evaluiert und vorbereitet. Der Zeitpunkt der Transplantation kann von dem betreuenden Team bestimmt und gegebenenfalls leicht variiert werden. Da Spender und Empfänger in der Regel in der gleichen Klinik operiert werden, verringert sich bei komplikationslosem Verlauf die kalte Ischämiezeit, was sich positiv auf das Patienten- beziehungsweise Transplantatüberleben auswirkt. Bei Kindern ist diese Methode bereits etabliert und wird häufig angewendet, so auch in Kiel. Dies ist jedoch nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Das Problem der Lebendspende einer Leber zwischen Erwachsenen ist die Größe des Organs und das damit verbundene Risiko einer nicht ausreichenden Funktionsfähigkeit sowohl für Spender als auch Empfänger. Die Restleber des Spenders muss nach der Resektion ein ausreichend großes Restvolumen aufweisen, um ihre Funktion ausüben zu können. Eine Untersuchung von 22 Patienten durch Fan et al. (55) zeigte, dass dieses Volumen mindestens 30% betragen sollte, da ansonsten für den Spender postoperativ das Risiko einer Leberinsuffizienz bestand. Auch für den Empfänger muss das Lebervolumen ausreichend groß sein, um ein postoperatives Transplantatversagen zu vermeiden. Lee et al. führten eine Studie mit 311 Lebendspende-Transplantationen durch und ermittelten ein notwendiges Lebervolumen von über 40% für den Empfänger, um eine ausreichende Leberfunktion zu erreichen (56).

In Kiel wurden bisher erst wenige Transplantationen mit Organen von Lebendspendern durchgeführt. Die bisher erhobenen Ergebnisse waren nicht schlechter als die von Organen von postmortalen Spendern. Weitere Studien sind in Zukunft erforderlich um den Langzeitverlauf zu beurteilen und Gruppenvergleiche anstellen zu können.



### **4.3 Einfluss postoperativer Parameter auf die Mortalität nach Lebertransplantation**

#### **4.3.1 Postoperativer Verlauf**

##### **4.3.1.1 Intensivstationsaufenthalt**

Die Kieler Lebertransplantierten verweilten nach erfolgter Operation zwischen wenigen Stunden bis maximal 220 Tage auf der Intensivstation, der Median betrug sechs Tage. Der statistische Gruppenvergleich zwischen verstorbenen und überlebenden Patienten ergab einen signifikanten Unterschied in der Länge des Intensivstationsaufenthaltes. Patienten, die im Verlauf nach der Lebertransplantation verstarben, verweilten im Durchschnitt länger auf der Intensivstation ( $p < 0,005$ ). Im Falle eines prolongierten Intensivaufenthaltes ist die Ursache dafür meist eine höhere Morbidität durch Nebenerkrankungen sowie Komplikationen, die eine vitale Bedrohung für den Patienten darstellen. Die einzelnen Ursachen für die Notwendigkeit einer verlängerten intensivmedizinischen Therapie werden im Folgenden diskutiert und erläutert.

#### **Initiale Organfunktion**

Bei einem lebertransplantierten Patienten steht unmittelbar nach erfolgter Transplantation die Annahme des Spenderorgans im Mittelpunkt des Interesses. Zur Überwachung der Leberfunktion werden täglich relevante Laborparameter, wie z.B. Lebersyntheseparameter, Transaminasen und Cholestaseparameter gemessen, sowie bei Vorhandensein einer T-Drainage (eine Drainage, die im Ductus choledochus liegt und über die Bauchdecke ausgeleitet wird) die Galleausscheidung untersucht. Bei komplikationslosem postoperativem Verlauf liegen zunächst noch sehr hohe Leberenzymwerte vor, die jedoch nach wenigen Tagen stark abfallen, was auf eine suffiziente Primärfunktion des Organs hinweist. Die engmaschigen labormedizinischen, sonographischen und klinischen Nachuntersuchungen erfolgen zunächst auf der Intensivstation. Ziel ist jedoch eine möglichst schnelle Verlegung der Patienten auf die periphere Station zur raschen Rehabilitation.

In den ersten Tagen nach Transplantation ist die größte Gefahr ein Transplantatversagen bei primärer Nicht- oder Dysfunktion bzw. eine akute Abstoßung des neuen Organs, was jedoch in den meisten Fällen medikamentös mit einer hochdosierten Steroidstoßtherapie beherrscht werden kann.

#### **Infektion/ Sepsis**

Durch die anfangs hoch dosierte Immunsuppression und in der frühen postoperativen Phase sind die Patienten besonders gefährdet, eine Infektion oder Sepsis zu entwickeln. Gerade auf der Intensivstation ist das Infektionsrisiko durch invasive Diagnostik und Therapie sowie den kritischen Allgemeinzustand der Patienten überdurchschnittlich hoch. Die hoch dosierte immunsuppressive Therapie kompliziert die Verläufe bei Auftreten von septischen Krankheitszuständen.

In Kiel starben in den ersten 3 Monaten nach Transplantation 6,8% der Patienten ( $n=16$ ) an einer Infektion oder Sepsis. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Ergebnissen vieler Studien. In einer schwedischen Arbeit von 1993 konnten Barkholt et al. anhand der Untersuchung von 49 Patienten

zeigen, dass 18,0% der Patienten innerhalb 3 Monaten nach Transplantation an einer Infektion oder Sepsis verstarben. In den meisten Fällen handelte es sich um bakterielle Infektionen mit gram-negativen Keimen, aber auch Pilzinfektionen (57). Eine Schweizer Studie, in der 98 Patienten untersucht wurden, zeigte, dass 6,9% der Patienten innerhalb des ersten Jahres an infektiologischen Komplikationen verstarben, davon fünf an einer bakteriellen Sepsis, einer Pilzsepsis und einer pulmonalen Legionellose (58). In dieser Studie wurde auch ein Zusammenhang zwischen Abstoßung und dem Auftreten von Infektionen beschrieben, da zur Therapie der Abstoßung hohe Steroiddosen notwendig sind.

Die hohe Komplikationsrate durch Infektion und Sepsis ist zum einen auf die immunsuppressive Therapie und zum anderen auf die Länge des Intensivaufenthaltes und dem damit erhöhten Risiko für nosokomiale Infektionen zurückzuführen. Im Laufe der Jahre ist es zu einem Umdenken bezüglich der immunsuppressiven Therapie gekommen. Ziel ist das Erreichen der minimalen effektiven Dosierung der immunsuppressiven Therapie sowie die zügige Dosisreduktion der Steroide. Auf die frühe postoperative Mortalität zeigt dies jedoch keinen Einfluss. Prophylaktische Antibiotikatherapien wie z.B. die Einnahme von Trimethoprim und Sulfamethoxazol zur Prophylaxe einer Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie werden bei immunsupprimierten Patienten routinemäßig durchgeführt und dienen so der Vermeidung lebensbedrohlicher Infektionen.

In Zukunft wird vermutlich die Entstehung von multiresistenten Keimen gegen diverse Antibiotika als Problem in der intensivmedizinischen Therapie immunsupprimierter Patienten eine große Rolle spielen.

### **Postoperative Nierenersatztherapie**

Einige Patienten entwickelten im Verlauf nach der Transplantation ein akutes Nierenversagen, das in der Mehrzahl der Fälle mit einer kontinuierlich veno-venösen Hämofiltration (CVVH) behandelt wurde. In Kiel benötigten insgesamt 36,7% (n=87) aller im Beobachtungszeitraum transplantierten Patienten eine Nierenersatztherapie, meist eine CVVH. Diese Therapie erfolgte im Rahmen des Intensivstationsaufenthaltes. Die Durchführung einer Nierenersatztherapie konnte in der statistischen Analyse signifikant mit der Sterblichkeit nach Lebertransplantation assoziiert werden ( $p < 0,0001$ ). Von 83 verstorbenen Patienten des Kieler Kollektivs wurde bei 53,7% (n=44) eine Nierenersatztherapie durchgeführt, während von den 154 Überlebenden nur 27,0% (n=41) postoperativ hämofiltriert wurden. Dieses Ergebnis deckt sich mit zahlreichen Studienergebnissen. Laut Star, der 1998 in einer Übersicht das akute Nierenversagen näher untersuchte, ist bei kritisch kranken Patienten das akute Nierenversagen Teil eines Multiorganversagens. Konsekutiv ergibt sich daraus eine höhere Morbidität und ein erhöhtes Mortalitätsrisiko (59). Lebertransplantierte Patienten entwickeln postoperativ häufig ein akutes Nierenversagen. Multiple Ursachen werden diskutiert. Patienten mit einer fortgeschrittenen Lebererkrankung leiden mitunter schon präoperativ an einer eingeschränkten Nierenfunktion (60). Diese bereits präoperativ bestehende Niereninsuffizienz kann unterschiedlicher Ätiologie sein, in vielen Fällen liegt ein durch die Leberzirrhose verursachtes hepatorenales Syndrom vor. Im postoperativen Verlauf kommt es meist im Rahmen eines multifaktoriellen Geschehens des

intensivpflichtigen Patienten zum Nierenversagen, zum Beispiel im Rahmen generalisierter Infektionen oder durch nephrotoxische Medikamente. Lütkes et al. stellten fest, dass die Notwendigkeit einer postoperativen Nierenersatztherapie mit einem hohen Mortalitätsrisiko einhergeht. Sie zeigten, dass die Anpassung der Dosis der nephrotoxischen Substanzen eine bedeutende Rolle in der Therapie des akuten Nierenversagens spielt und damit zur Prävention einer dauerhaften Dialysetherapie aufgrund der Entstehung einer terminalen Niereninsuffizienz beiträgt (61). Ojo et al. zeigten anhand der Daten von 69321 Patienten, die zwischen 1990 und 2000 organtransplantiert wurden, dass die Notwendigkeit einer postoperativen Nierenersatztherapie das Auftreten einer chronischen Niereninsuffizienz begünstigte und damit die Mortalität erhöhte (14).

### **Relaparotomie**

Ein weiterer Grund für einen verlängerten Intensivaufenthalt waren chirurgische Komplikationen, die Relaparotomien notwendig machen. Laut Mehrabi et al. machen chirurgische Komplikationen 34% der Morbidität nach Lebertransplantation aus. Meistens liegen vaskuläre oder biliäre Komplikationen vor, die eine interventionelle oder chirurgische Revision notwendig machen (62).

Biliäre Komplikationen beinhalten hauptsächlich Strikturen und Gallelecks. Der Ansatz zur Therapie dieser Problematik hat sich über die vergangenen Jahre hin zu interventionellen Techniken entwickelt. Nur wenn diese nicht erfolgreich sind, sind chirurgische Revisionen indiziert. Nach wie vor stellen biliäre Komplikationen eine häufige Ursache für eine erhöhte Morbidität des lebertransplantierten Patienten dar (63).

Vaskuläre Komplikationen treten sowohl im frühen postoperativen Verlauf als auch als Spätkomplikation nach Monaten auf. Im frühen Verlauf ist häufig eine Relaparotomie und eine dadurch verlängerte intensivmedizinische Betreuung indiziert. Ungefähr 10-15% aller Lebertransplantierten erleiden im Verlauf eine Nachblutung. Als Ursache für unmittelbar postoperativ auftretende Hämorrhagien werden Koagulopathie und Thrombozytopenie in der frühen postoperativen Phase bei zunächst noch eingeschränkter Transplantatfunktion angenommen. Die transplantierte Leber ist zunächst als Syntheseorgan der Gerinnungsfaktoren noch nicht vollständig funktionsfähig (64, 65). Des Weiteren spielen auch Verletzungen der Leberoberfläche durch den chirurgischen Eingriff, Anastomoseninsuffizienzen, Heparin-induzierte Hämorrhagien, Thrombosen, unter anderem der Arteria hepatica und iatrogen verursachte Blutungen, zum Beispiel nach endoskopischen Eingriffen oder Leberbiopsien eine Rolle (65).

Sowohl für biliäre als auch für vaskuläre Komplikationen und deren notwendige interventionelle oder chirurgische Therapie wird ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko angenommen und in Studien dokumentiert (66-68). Da diese Therapien eine intensivmedizinische Therapie notwendig machen und damit den durchschnittlichen Aufenthalt der Patienten auf der Intensivstation verlängern, sollte auch in diesem Falle eine genaue Analyse der Komplikationen erfolgen, um deren spezifische Bedeutung für den Langzeitverlauf der lebertransplantierten Patienten in Kiel zu erfassen.

### **Retransplantation**

Als weitere Ursache einer verlängerten intensivmedizinischen Therapie soll die Retransplantation der Leber diskutiert werden. In Kiel wurden im Verlauf 15,6% der Patienten (n=37) retransplantiert, der Median der Latenzzeit zwischen erster Transplantation und Retransplantation lag bei elf Tagen, was deutlich zeigt, dass die meisten Patienten zeitlich nah retransplantiert wurden. 78,4% dieser Patienten (n=29) wurden im ersten Monat nach primärer Transplantation retransplantiert. Indikation für den chirurgischen Eingriff war ein postoperatives Leberversagen aufgrund primärer Nichtfunktion, Dysfunktion oder einer Thrombose der Arteria hepatica. Die insuffiziente Leberfunktion war für den verlängerten Intensivaufenthalt verantwortlich. 65,5% der Patienten (n=19), die im ersten Monat nach Lebertransplantation ein zweites Organ erhielten, verstarben im Beobachtungszeitraum. Daran wird deutlich, dass mit einer Retransplantation eine hohe Mortalitätsrate einhergeht. Busuttill et al. beschrieben in einer retrospektiven Studie eines großen Patientenkollektives über zwei Jahrzehnte ein deutlich reduziertes Patientenüberleben in der retransplantierten Patientengruppe. Während das Fünf-Jahres-Überleben in Busuttills Studienkollektiv bei Patienten ohne Retransplantation bei ca. 80,0% lag, überlebten nur 52,0% der einmalig Retransplantierten. Mit steigender Anzahl von Retransplantationen verschlechterte sich das Überleben weiter. Busuttills Untersuchungen zeigten auch eine Korrelation zwischen dem Langzeitverlauf und dem Zeitpunkt der Retransplantation. Patienten, die innerhalb des ersten Monats retransplantiert wurden, wie auch 78,4% des Kieler Kollektivs, hatten ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko verglichen mit den im späteren Verlauf retransplantierten Patienten (21). Die ausführliche Diskussion der Ursachen hierfür erfolgt im Abschnitt 4.3.3.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die beschriebenen Faktoren eine prolongierte intensivmedizinische Betreuung erfordern und in sich Risikofaktoren für Mortalität darstellen. Dadurch erklärt sich die signifikante Auswirkung der Länge des Intensivaufenthaltes auf die Mortalität nach Lebertransplantation. Um genau aussagen zu können, welche Faktoren sich in welchem Ausmaß auf die Mortalität auswirken, ist eine detaillierte Untersuchung derselben notwendig.

#### **4.3.1.2 Beatmungsdauer**

Die initiale Beatmungsdauer nach Ersttransplantation einer Leber betrug im Kieler Patientenkollektiv im Mittel 5,3 Tage (Standardabweichung  $\pm$  15,7 Tage), der Median lag bei einem Tag. Ein Großteil der Patienten wurde bereits am Operationstag oder am ersten postoperativen Tag extubiert, wohingegen die längste Intubation der 237 Lebertransplantierten 150 Tage betrug. Der statistische Vergleich zwischen den verstorbenen und überlebenden Patienten hinsichtlich des Einflusses der Beatmungsdauer auf die Mortalität ergab einen hoch signifikanten Unterschied ( $p < 0,005$ ). Lange Beatmungszeiten erhöhen das Mortalitätsrisiko (69). Mueller et al. stellten einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer mechanischen Beatmung und der Entwicklung eines Multiorganversagens dar (70).

Historisch galt diesbezüglich zunächst eine andere Auffassung, frisch transplantierte Patienten sollten postoperativ zunächst 48 Stunden beatmet und intensivmedizinisch überwacht werden, da verschiedene Untersucher vermuteten, dass durch den positiven Beatmungsdruck und die postoperative Sedierung postoperativer Stress vermindert, die hämodynamische Situation verbessert und die Erholung nach dem chirurgischen Eingriff erleichtert würde (71, 72).

Andere Studien bewiesen hingegen, dass sich durch den erhöhten intrathorakalen Druck, der bei einem beatmeten Patienten entsteht, ein erhöhter Widerstand der Pulmonalgefäße entwickelt, der wiederum zu einer größeren Nachlast des rechten Ventrikels und damit zu dessen Belastung führt (73). Es entsteht ein *circulus vitiosus*, da die zunehmende Rechtsherzbelastung zum venösen Rückstau in die Vena cava inferior und auf diesem Wege zum venösen Stau im Lebertransplantat führen kann, was dem Transplantat in seiner Funktion schaden kann (74). Eine frühzeitige Extubation verbessert nach Auffassung einiger Autoren diese hämodynamische Situation, da der venöse Rückstau verhindert wird und eine dadurch bedingte Einschränkung der Organfunktion ausbleibt (75). Neben der direkten Schädigung des Transplantates birgt eine Langzeitbeatmung ein hohes Risiko für nosokomiale Infektionen und konsekutiv Entwicklung einer Sepsis. Vor allem Pneumonien treten häufig im Zusammenhang mit invasiver Beatmung auf und stellen eine gefährliche Situation für einen Patienten dar, der sich kürzlich einem großen chirurgischen Eingriff unterzogen hat und zudem noch eine hohe Dosis an Immunsuppressiva einnimmt.

Der Median der Beatmungsdauer betrug in Kiel wie oben beschrieben 1 Tag. Mittlerweile wird nach dem chirurgischen Eingriff die zügige Extubation am besten noch am Operationstag angestrebt, was die Ergebnisse nach einem chirurgischen Eingriff verbessert. Biancofiore et al. berichteten über eine signifikante Reduktion der Sterblichkeit während des Krankenhausaufenthaltes bei früh extubierten Patienten. Die Sterblichkeitsrate betrug 1,0% bei Patienten, die unmittelbar nach operativem Eingriff extubiert wurden, 4,0% bei in den ersten 24 Stunden extubierten Patienten und 42,0% bei Patienten, die später als 24 Stunden nach ihrer Transplantation extubiert wurden (76). Die Indikation zur unmittelbaren bzw. frühen Extubation muss jedoch sehr sorgfältig gestellt werden, vor allem bei kritisch kranken Patienten unmittelbar nach Lebertransplantation. Durch die kürzeren Beatmungszeiten wird konsekutiv auch die Liegedauer auf der Intensivstation verkürzt, was von Vorteil für die Vermeidung potentieller Infektionen ist.

### **4.3.2 Initiale Immunsuppression**

Um die Abstoßung des frisch transplantierten Organs zu verhindern, ist besonders die initiale immunsuppressive Therapie von Wichtigkeit. Es gibt verschiedene Medikamente mit unterschiedlichen Nebenwirkungsprofilen, die variabel miteinander kombiniert wurden.

In Kiel wurden hauptsächlich die Calcineurin-Inhibitoren Tacrolimus und Ciclosporin in Kombination mit einem Corticosteroid, daneben in früheren Jahren Azathioprin und aktuell vermehrt Mycophenolatmofetil eingesetzt. Zusätzlich gibt es Medikamente, die bei nicht ausreichender Immunsuppression oder im Falle akuter oder chronischer Abstoßungen eingesetzt werden können.

Die Auswahl der Medikamente erfolgte anhand klinischer Erfahrung und wurde im Verlauf gegebenenfalls anlässlich des Nebenwirkungsprofil und der Wirksamkeit variiert.

In der Literatur sind Vor- und Nachteile der einzelnen Immunsuppressiva in vielen Studien analysiert und miteinander verglichen worden. Besonders das Nebenwirkungsprofil der einzelnen Medikamente im Langzeitverlauf, aber auch die Häufigkeit von Abstoßungen und deren Therapie wurden en detail von vielen Autoren untersucht und beschrieben (77, 33)

Anhand der hier erhobenen Daten konnte die statistische Auswertung hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen dem immunsuppressiven Regime und dessen Auswirkung auf die postoperative Sterblichkeit nicht durchgeführt werden. Angaben zur Dosis, zum Wechsel der Therapie und Einteilung der Patienten in klar definierte Gruppen wären hierzu notwendig. Da viele verschiedene Medikamente in unterschiedlichen Kombinationen gegeben wurden, resultierten daraus zu kleine Fallzahlen.

### **4.3.3 Retransplantation**

Bei 15,6% der Kieler Patienten (n=37) war im Verlauf eine Retransplantation notwendig. Im Median lagen zwischen Ersttransplantation und Retransplantation elf Tage. Die Indikationsstellung zur Retransplantation erfolgte in 70,3% der Fälle (n=26) aufgrund eines postoperativen Leberversagens, in je 10,8% der Fälle (n=4) aufgrund einer Thrombose der Arteria hepatica oder aus den Akten nicht ersichtlichen unbekanntem Gründen; in zwei Fällen erfolgte die Transplantation aufgrund eines chronischen Transplantatversagens. 78,4% der Retransplantierten (n=29) wurden innerhalb des ersten Monats nach Ersttransplantation reoperiert, 64,9% der Retransplantierten (n=24) sind verstorben. Die statistische Analyse zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen erfolgter Retransplantation und Mortalität nach Lebertransplantation ( $p < 0,005$ ).

Dies deckt sich mit Ergebnissen mehrerer Studien. Markmann et al. fanden ein signifikant niedrigeres Überleben retransplantierten Patienten verglichen mit jenen, die sich nur einer einzigen Transplantation unterzogen. Bereits in vorherigen Studien untersuchte und bestätigte Einflussfaktoren waren der Allgemeinzustand der Patienten, das Empfängeralter, die Anzahl der Retransplantationen, der Dringlichkeitsstatus des Patienten und das zeitliche Intervall zwischen Erst- und Retransplantation. In Markmanns Studie wurde zusätzlich ein signifikanter Unterschied im Status der präoperativen Beatmung vor Retransplantation und vor Ersttransplantation beobachtet. Vor einer Retransplantation ist es wahrscheinlicher, dass die Notwendigkeit einer künstlichen Beatmung besteht, während die Mehrzahl der Patienten, die primär transplantiert werden, vor ihrem chirurgischen Eingriff spontan atmen. Der intensivmedizinische Aufenthalt und die gesamte Verweildauer in der Klinik waren bei Retransplantation signifikant länger (78).

In einer Studie von Uemura et al., die sich ausschließlich mit Retransplantation aufgrund primärer Nicht-Funktion des implantierten Organs beschäftigt, wurden ähnliche Ergebnisse beschrieben. Hierbei waren als Ursachen für eine erforderliche Retransplantation unter anderem die Länge der kalten Ischämiezeit sowie die Operationsdauer von Bedeutung. Die Genese einer primären

Nichtfunktion der Leber ist noch nicht vollständig geklärt, vermutet wird jedoch, dass eine gestörte Mikrozirkulation in der Leber eine Rolle bei deren Entstehung spielt. Eine primäre Nichtfunktion manifestiert sich in der Regel innerhalb der ersten sieben Tage nach Primärtransplantation mit erhöhten Transaminasen, einer verminderten bis sistierenden Galleproduktion, hepatischer Zytolyse, hohen Laktatspiegeln, Gerinnungsstörungen und Hypoglykämien. Therapie der Wahl ist die Retransplantation (79). Dass Patienten in dieser Kondition ein erhöhtes Mortalitätsrisiko haben, ist leicht nachzuvollziehen. Durch den schlechten Allgemeinzustand der Patienten ist das Operationsrisiko per se höher. Hinzu kommt der Zeitpunkt der Retransplantation. Erfolgt sie, was häufig der Fall ist, in engem zeitlichen Fenster zur primären Transplantation, so befindet sich der Patient zusätzlich zu seinem ohnehin reduzierten Allgemeinzustand in der Phase der stärksten immunsuppressiven Therapie. In dieser Zeit einen großen chirurgischen Eingriff durchzuführen, birgt neben dem Narkose- und Operationsrisiko zusätzlich eine erhöhte Gefahr von Infektionen bis hin zur Sepsis. In der Tat verweilen Patienten, die eine Retransplantation benötigen, länger auf der Intensivstation und weisen mehr Komplikationen und eine erhöhte Morbidität auf.

Nichtsdestotrotz ist es wichtig, die Indikation zur Retransplantation genau zu prüfen, da sie häufig (z.B. bei Nichtfunktion des Organs) die einzige Therapieoption ist und ein Teil der retransplantierten Patienten (in Kiel 35,1% aller Retransplantierten, n=13) davon profitierte und überlebte.

Die meisten Retransplantationen sind im ersten Monat nach Primärtransplantation erfolgt. Um das Überleben nach Retransplantation zu verbessern oder im Idealfall diese zu vermeiden, gibt es verschiedene Ansätze. Zum Beispiel kann die kalte Ischämiezeit als Risikofaktor für eine schlechtere primäre Organfunktion durch effizienteres Management minimiert werden.

Im Kieler Patientenkollektiv nehmen die erforderlichen Retransplantationen über die Jahre ab. Dies kann sicher zum einen durch die Weiterentwicklung der chirurgischen Technik bedingt sein, aber auch durch die effizientere immunsuppressive Therapie und das insgesamt verbesserte peri- und postoperative Management.

#### **4.4 Todesursachen**

Im Kieler Patientenkollektiv verstarben im Beobachtungszeitraum 35,0% (n=83) Patienten. Die häufigste Todesursache war in 36,1% der Fälle (n=30) ein Multiorganversagen aufgrund einer systemischen Infektion beziehungsweise einer Sepsis. 24,1% der Patienten (n=20) verstarben an cerebralen, kardialen oder vaskulären Ursachen, während 15,7% (n=13) aufgrund eines akuten Leberversagens starben. Bei je 10,8% der Verstorbenen (n=9) war die Todesursache eine maligne Erkrankung beziehungsweise sonstige Ursachen, die keiner Gruppe zugeordnet wurden. 2,4% der Kieler Patienten (n=2) verstarben intraoperativ.

Eine große retrospektive Studie der Universität Pittsburgh untersuchte die Überlebensraten von 4000 Patienten, die zwischen 1981 und 1998 transplantiert wurden. Im Beobachtungszeitraum verstarben insgesamt 40,0% der Patienten, auch hier war die Haupttodesursache die Infektion, vor allem im

ersten postoperativen Jahr. An zweiter Stelle folgten maligne Erkrankungen, während an dritter Stelle kardiovaskuläre Erkrankungen standen (80).

Auch Clavien et al. untersuchten die Komplikationen nach soliden Organtransplantationen an der Universität Toronto. Beobachtet wurden 215 Patienten im Zeitraum 1985-1991. 21,4% der Patienten verstarben, davon starben die meisten an infektiösen Komplikationen (81).

Vor allem im ersten postoperativen Jahr spielen infektiöse Todesursachen eine große Rolle, da in diesem Zeitraum besonders initial eine maximale immunsuppressive Therapie zur Vermeidung der Abstoßung des transplantierten Organs notwendig ist. Hinzu kommt der Aufenthalt auf der Intensivstation, wo nosokomiale Infektionen, trotz Bemühungen diese einzudämmen, häufig auftreten. Auch multiresistente Keime stellen hier ein großes Problem dar. Wichtig ist deshalb zum einen die Verhinderung von Infektionen durch kurze Liegezeiten auf der Intensivstation, frühzeitige Extubation und zeitnahe Dosisreduktion der immunsuppressiven Therapie, zum anderen hat vor allem die antibiogrammgerechte Therapie der infektiösen Komplikationen einen hohen Stellenwert.

Für die kardiovaskulären Todesursachen gilt bei lebertransplantierten Patienten das gleiche wie für andere Patienten; entscheidend sind Primär- und Sekundärprävention mittels Meidung bzw. Ausschalten von Risikofaktoren. Auch das Nebenwirkungsprofil der Immunsuppressiva, insbesondere der Calcineurin-Inhibitoren führt zu langfristigen Komplikationen, welche die Mortalität beeinflussen. Viele Studien verglichen insbesondere die Nebenwirkungen von Ciclosporin und Tacrolimus (77, 33). Unter Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren können gehäuft Risikoerkrankungen für kardiovaskuläre Morbidität, wie arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus sowie progrediente Verschlechterung der Nierenfunktion auftreten. Ciclosporin scheint diese Nebenwirkungen häufiger hervorzurufen als Tacrolimus. Trotzdem treten auch unter Tacrolimus Langzeitprobleme auf. Anhand der aktuellen Studienlage ist anzunehmen, dass sich die Verteilung der Todesursachen in Zukunft ändern wird. Das Nebenwirkungsspektrum der Calcineurin-Inhibitoren wird vor allem die Entwicklung der späten Mortalität nach Lebertransplantation beeinflussen. Es muss daher Ziel prospektiver und retrospektiver Studien sein, anhand der erhobenen Daten und Ergebnisse ein adäquates Gleichgewicht zwischen Verhinderung einer Abstoßung auf der einen Seite und Verringerung des Nebenwirkungsprofils zur Vermeidung der erhöhten Mortalitätsrate durch kardiovaskuläre Erkrankungen auf der anderen Seite, zu finden.

### **4.5 Überleben nach Lebertransplantation in Kiel**

Das Gesamtüberleben aller Kieler Lebertransplantierten zwischen 1992 und 2007 lag zum Ende des Beobachtungszeitraumes bei insgesamt 65,0% (n=154). Ein Jahr nach chirurgischem Eingriff lag es bei 78,8% (n=184) und fünf Jahre nach Transplantation bei 67,7% (n=165).

Eine Überlebenszeitanalyse aller Lebertransplantierten in den USA zwischen 1987 und 2006 anhand der UNOS von Waki ergab bei Empfängern, die jünger als 65 Jahre alt waren (wie auch die meisten Patienten in Kiel) nach einem Jahr eine Überlebensrate von 82,1% und nach fünf Jahren ein



Überleben von 67,8% aller Patienten (82). Daten aus dem Jahre 2006 von der Deutschen Stiftung Organspende (DSO) benennen in Deutschland ein 5-Jahres-Transplantat-Überleben von 60,0%.

Um die Entwicklung der Mortalität am Transplantationszentrum Kiel besser zu veranschaulichen, wurden die Patienten in vier Gruppen, die jeweils vier Transplantationsjahre beinhalten, eingeteilt. Die Patienten, die zu Beginn des Beobachtungszeitraumes transplantiert wurden, hatten verglichen mit den zwischen 2003 und 2007 Transplantierten ein deutlich schlechteres Ein-Jahres-Überleben.

Allerdings fehlen bei den in jüngster Zeit operierten Patienten noch Daten, um das Langzeitüberleben beurteilen und vergleichen zu können, jedoch liegt die Vermutung nahe, dass auch im Langzeitüberleben bessere Ergebnisse erzielt werden. Mögliche Gründe hierfür wurden in der vorliegenden Arbeit analysiert und diskutiert. Verbesserte Operationstechniken, verkürzte Intensivaufenthalte, rasche postoperative Extubation, Erfahrung der Operationsteams, adäquate Anpassung der immunsuppressiven Therapie und ein effizientes Management bei der Organvergabe und Spenderauswahl spielen für die Reduktion der Mortalität eine große Rolle, so auch am Kieler Universitätsklinikum.

### **4.6 Ausblick**

Die vorliegende Arbeit gibt einen Überblick über die Lebertransplantation am UKSH, Campus Kiel in den Jahren 1992 bis 2007. Die Transplantationsmedizin ist ein Bereich der Medizin, der einer ständigen Weiterentwicklung und Veränderung unterliegt. Die verschiedenen Parameter, die Einfluss auf den Erfolg einer Organtransplantation nehmen, werden in vielen wissenschaftlichen Arbeiten untersucht. In dem in dieser Arbeit gewählten Beobachtungszeitraum war eine Reduktion der Mortalitätsrate im zeitlichen Verlauf zu beobachten. Auch für die Folgejahre sind Veränderungen und Weiterentwicklungen in der Transplantationsmedizin zu erwarten. Am Kieler Universitätsklinikum steigen jährlich die Fallzahlen für Lebertransplantation, was den Vorteil mit sich bringt, dass mehr Routine für die Operateure erreicht wird. Auch die Ausbildung neuer Generationen von Transplantationschirurgen ist damit leichter zu praktizieren. Schließlich können in Zukunft retro- und prospektive Studien mit größeren Fallzahlen durchgeführt werden.

In Kiel werden seit 2006 Split-Lebertransplantationen postmortaler Spender und Lebendspende-Lebertransplantationen durchgeführt. In der Literatur zeigen diese mit der Transplantation von Vollorganen vergleichbare Ergebnisse. Durch den Einsatz von Teilorganen kann dem Organmangel entgegengewirkt werden. Auch eine bessere Planung des operativen Eingriffs ist dadurch möglich. In den folgenden Jahren sollten diese Patienten genauer untersucht und deren Ergebnisse mit einer Kontrollgruppe verglichen werden.

Auch auf dem Sektor der Immunsuppression gibt es ständige Neuerungen, neue Medikamente werden eingesetzt und alte Therapieschemata variiert. Langzeitnebenwirkungen werden besser erfasst und die Reduktion der Immunsuppressiva zur Vermeidung von Langzeitfolgen durch dauerhafte Suppression des Immunsystems wird näher erforscht. Der Einsatz der Medikamente in klinischen Studien, wie er in der Transplantationsambulanz in Kiel nun erfolgt, ist eine wichtige

Maßnahme zur Identifikation von Erfolgsquoten, dem Auftreten von Nebenwirkungen und der Qualität der einzelnen Medikamente. So kann für transplantierte Patienten deren individuelle adäquate Therapie entwickelt werden.

Im Kieler Universitätsklinikum findet rückwirkend seit 2006 eine Qualitätssicherung durch die BQS (Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung GmbH) statt. Dabei werden die medizinischen und pflegerischen Ergebnisse der Krankenhausbehandlung dokumentiert (so genannte Qualitätsdaten) und im BQS-Verfahren gesichert. Fachexperten bearbeiten dann die Daten, um Maßnahmen zur Verbesserung der Qualität einleiten zu können.

Die vorliegende Arbeit identifiziert das Vorliegen eines Diabetes mellitus, die Länge der Operation, die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie, die Länge der intensivstationären Aufenthaltes und die Durchführung einer Retransplantation als Einflussfaktoren auf die postoperative Sterblichkeit. Der Trend zur sinkenden Mortalität, der in der Veränderung der Überlebenskurve anhand der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit über die Jahr erkennbar ist, lässt die Vermutung zu, dass auch in Zukunft am Transplantationszentrum Kiel gute Ergebnisse mit hohen Überlebensraten nach Lebertransplantation erreicht werden.

## 5 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Ergebnisse nach Lebertransplantation am UKSH, Campus Kiel über den Beobachtungszeitraum von 1992 bis 2007 zu beschreiben, zu analysieren und mit denen anderer Transplantationszentren zu vergleichen. Zu diesem Zweck wurde eine Datenbank mit Patienten- und Spenderdaten in dem Computerprogramm Microsoft Excel® erstellt. Die einzelnen Parameter wurden anschließend hinsichtlich ihres Einflusses auf die Mortalität nach Lebertransplantation untersucht. Hierzu wurden Gruppenvergleiche bezüglich dieser Parameter zwischen den verstorbenen und überlebenden Patienten mit dem Programm SPSS® statistisch ausgewertet. Graphiken und Tabellen wurden mit Microsoft Excel® erstellt, die Darstellung von Überlebensraten erfolgte mittels Kaplan Meier-Kurven.

Insgesamt wurden im Beobachtungszeitraum 237 Patienten lebertransplantiert, von denen am letzten Nachbeobachtungstermin noch 154 (65,0%) lebten, während 83 Patienten in der Zwischenzeit verstorben waren (35,0%).

Vor allem bei der Analyse der operativen Parameter zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich deren Auswirkung auf die postoperative Mortalität. So war die Operationszeit bei den verstorbenen Patienten signifikant höher als bei den Überlebenden ( $p=0,001$ ). Auch die Länge des Intensivstationsaufenthaltes und der Einsatz eines passageren Nierenersatzverfahrens zeigten sich bei den Verstorbenen als signifikant erhöht bzw. häufiger ( $p<0,005$ ). Die verstorbenen Patienten wurden im Durchschnitt länger invasiv beatmet ( $p=0,001$ ). Eine Retransplantation trat signifikant häufiger bei den Verstorbenen auf als bei den Überlebenden ( $p<0,005$ ).

Bei den verstorbenen Patienten lag im Vergleich zu den Überlebenden häufiger ein Diabetes mellitus als Komorbidität vor ( $p=0,05$ ). Alle weiteren untersuchten Parameter hatten in der vorliegenden Studie keinen Einfluss auf die Mortalität nach Lebertransplantation, was sich zum größten Teil mit der aktuellen Studienlage deckt. Überraschenderweise hatten Komorbiditäten wie die chronische Niereninsuffizienz oder das Vorliegen kardialer Begleiterkrankungen keinen Einfluss auf die Sterblichkeit. Auch Alter, Geschlecht und die zur Transplantation führende Diagnose zeigten keine signifikante Auswirkung auf eine erhöhte Mortalität. Mögliche Erklärungen für diese fehlenden Zusammenhänge, die von vielen Autoren in früheren Arbeiten als Risikofaktoren identifiziert wurden, könnten die im Vergleich mit anderen Studien eher kleinen Fallzahlen bieten.

Bei Betrachtung der die Mortalität beeinflussenden Faktoren fällt auf, dass sowohl Operationszeit, als auch Länge des Intensivaufenthaltes und Anzahl der notwendigen Retransplantationen im zeitlichen Verlauf bei steigenden Fallzahlen abnimmt. Diese Ergebnisse sprechen für verbesserte Operationstechniken und damit Reduktion der operativen Risikofaktoren. Kürzere Aufenthalte auf der Intensivstation reduzieren zum einen das Risiko nosokomialer Infektionen und sprechen zum anderen für einen stabilen Allgemeinzustand der Patienten unmittelbar nach dem operativen Eingriff.

Die sinkende Ein-Jahres-Mortalität am UKSH, Campus Kiel unterstreicht diese Ergebnisse. Im Jahre 2006 und 2007 wurden Ein-Jahres-Überlebensraten von 85,0-95,0% erreicht. Im Vergleich der zwischen 2003 und 2007 Transplantierten mit den 1992-2002 Transplantierten zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Ein-Jahres-Überleben. Während in den ersten zwölf Jahren des

## Zusammenfassung

Beobachtungszeitraumes Ein-Jahres-Überlebensraten von ca. 80,0% erreicht wurden, lagen diese zwischen 2003 und 2007 bei über 90,0%. Damit sind die Kieler Ergebnisse durchaus vergleichbar mit denen anderer großer europäischer oder amerikanischer Zentren. Vor allem die in den letzten beiden Jahren des Beobachtungszeitraumes erzielten Erfolge lassen vermuten, dass es auch in Zukunft einen Trend zu steigenden Fallzahlen sowie weiter sinkenden Mortalitätsraten geben wird.

## 6 Literaturverzeichnis

- (1) Krukemeyer, Wilson (2006): Transplantationsmedizin; Ein Leitfaden für den Praktiker. De Gruyter, Berlin
- (2) Medawar PB (1944): A second study of the behaviour and fate of skin homografts in rabbits  
J Anat, 79, 157-176
- (3) Murray JE, Merrill JP, Harrison JH (1958): Kidney transplantation between seven pairs of identical twins. Ann Surg, 148, 359
- (4) Billingham RE, Krohn PL, Medawar PB (1951): Effect of locally applied cortisone acetate on survival of skin homografts in rabbits. Br Med J, 4739, 1049-1053
- (5) Schwartz R, Eisner A, Dameshek W (1959): The effect of 6-mercaptopurine on primary and secondary immune responses. J Clin Invest, 38, 1394-1403
- (6) Merion RM; White DJ, Thiru S, Evans DB, Calne RY (1984): Cyclosporine: five years' experience in cadaveric renal transplantation. N Engl J Med, 310, 148-154
- (7) Starzl TE, Todo S, Fung J, Demetris AJ, Venkataraman R, Jain A (1989): FK 506 for liver, kidney and pancreas transplantation. Lancet, 334, 1000-1004
- (8) Ringe F, Braun F (2005): Immunosuppressive drugs. Encyclopedia of life science. John Wiley & Sons Ltd, London
- (9) Pfitzmann, Neuhaus, Hetzer (2001): Organtransplantation. De Gruyter, Berlin
- (10) Kamath PS, Wiesner RH, Malinchic M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'amico G, Dickson ER, Kim WR (2001): A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology, 33, 464-470
- (11) Abbasoglu O, Levy MF, Brkic BB, Testa G, Jeyarajah DR, Goldstein RM, Husberg BS, Gonwa TA, Klintmalm GB (1997): Ten years of liver transplantation: an evolving understanding of late graft loss. Transplantation, 64, 1801-1807
- (12) Rabkin JM, de La Melena V, Orloff SL, Corless CL, Rosen HR, Olyaei AJ (2001): Late mortality after orthotopic liver transplantation. Am J Surg, 181, 475-479
- (13) Lama C, Ramos E, Figueras J, Rafecas A, Fabregat J, Torras J, Baliellas C, Busquets J, Ibanez L, Llado L, Mora L, Jaurrieta E (2002): Causes of mortality after liver transplantation: period of main incidence. Transplant Proc, 34, 287-289

## Literaturverzeichnis

- (14) Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtmann AB, Young EW, Arndorfer J, Christensen L, Merion RM (2003): Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med*, 349, 931-940
- (15) Ben-Ari Z, Pappo O, Mor E (2003): Intrahepatic cholestasis after liver transplantation. *Liver Transpl*, 9, 1005-1018
- (16) Kaplan EL, Meier P (1958): Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*, 53, 457-481
- (17) Dawwas MF, Glimson AE, Lewsey JD, Copley LP, van der Meulen JH (2007): Survival after liver transplantation in the United Kingdom and Ireland compared with the United States. *Gut*, 56, 1606-1613
- (18) Hong Z, Wu J, Smart G, Kaita K, Wen SW, Paton S, Dawood M (2006): Survival analysis of liver transplant patients in Canada 1997- 2002. *Transplant Proc*, 38, 2951-2956
- (19) Brooks BK, Levy MF, Jennings LW, Abbasoglu O, Vodapally M, Goldstein RM; Husberg BS, Gonwa TA, Klintmalm GB (1996): Influence of donor and recipient gender on outcome of liver transplantation. *Transplantation*, 62, 1784-1787
- (20) Kemmer N, Safdar K, Kaiser TE, Zacharias V, Neff GW (2008): Liver transplantation trends for older recipients: regional and ethnic variations. *Transplantation*, 86, 104-107
- (21) Busuttil RW, Farmer DG, Yersiz H, Hiatt JR, McDiarmid SV, Goldstein LI, Saab S, Han S, Durazo F, Weaver M, Cao C, Chen T, Lipshutz GS, Gordon S, Gornbein J, Amersi F, Ghobrial RM (2005): Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades. A single-center experience. *Ann Surg*, 241, 905-18
- (22) Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV, Smith HM, Underhill JA, Donaldson PT, Maertens G, William R (1996): Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med*, 334, 815-820
- (23) Ghobrial RM (2002): Retransplantation for recurrent hepatitis C. *Liver Transpl*, 8, 38-43
- (24) Botha JF, Langnas AN (2006): Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an update. *J Natl Compr Canc Netw*, 8, 762-767
- (25) Ringe B, Pichlmayr R, Wittekind C, Tusch G (1991): Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: experience with liver resection and transplantation in 198 patients. *World J Surg*, 2, 270-285

## Literaturverzeichnis

- (26) Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L (1996): Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*, 334, 693-699
- (27) Nair S, Verma S, Thuluvath PJ (2002): Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *Hepatology* 35(1), 105-109
- (28) Nair S, Cohen DB, Cohen MP, Tan H, Maley W, Thuluvath PJ (2001): Postoperative morbidity, mortality, costs and long-term survival in severely obese patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Am J Gastroenterol*, 96, 842-845
- (29) Braunfeld MY, Chan S, Pregler J, Neelakanta G, Sopher MJ, Busuttil RW, Csete M (1996): Liver transplantation in the morbidly obese. *J Clin Anesth*, 8, 585-590
- (30) Blanco JJ, Herrero JI, Quiroga J, Sangro B, Gomez-Manero N, Pardo F, Cienfuegos JA, Prieto J (2001): Liver transplantation in cirrhotic patients with diabetes mellitus: midterm results, survival and adverse events. *Liver Transpl*, 7, 226-233
- (31) Shields PL, Tang H, Neuberger JM, Gunson BK, McMaster P, Pirenne J (1999): Poor outcome in patients with diabetes mellitus undergoing liver transplantation. *Transplantation*, 68, 530-535
- (32) Thuluvath PJ, John PR (2001): Outcome of liver transplantation in patients with diabetes mellitus: a case-control-study. *Hepatology*, 34, 889-95
- (33) Lucey MR, Abdelmalek MF, Gagliardi R, Granger D, Holt C, Kam I, Klintmalm G, Langnas A, Shetty K, Tzakis A, Woodle ES (2005): A comparison of tacrolimus and cyclosporine in liver transplantation: effect on renal function and cardiovascular risk status. *Am J Transpl*, 5, 1111-1119
- (34) Williams K, Lewis JF, Davis G, Geiser EA (2000): Dobutamine stress echocardiography in patients undergoing liver transplantation evaluation. *Transplantation*, 69, 2354-2356
- (35) Keeffe BG, Valentine H, Keeffe EB (2001): Detection and treatment of coronary artery disease in liver transplant candidates. *Liver Transpl*, 7, 755-761
- (36) Harinstein ME, Flaherty JD, Ansari AH, Robin J, Davidson CJ, Rossi JS, Flamm SL, Blei AT, Bonow RO, Abecassis M, Gheorghide M (2008): Predictive value of dobutamine stress echocardiography for coronary artery disease detection in liver transplantation. *Am J Transpl*, 8, 1523-1528
- (37) Brown RS Jr, Lombardero M, Lake JR (1996): Outcome of patients with renal insufficiency undergoing liver or liver-kidney transplantation. *Transplantation*, 62, 1788-1793

## Literaturverzeichnis

- (38) Nair S, Verma S, Thuluvath PJ (2002): Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology*, 35, 1179-1185
- (39) Attia M, Silva MA, Mirza DF (2008): The marginal liver donor- an update. *Transpl Int*, 21, 713-724
- (40) Kauffman HM, McBride MA, Cherikh WS, Spain PC, Delmonico FL (2002): Transplant tumor registry: donors with central nervous system tumors. *Transplantation*, 73, 579
- (41) Kashyap R, Ryan C, Sharma R, Maloo MK, Safadjou S, Graham M, Tretheway D, Jain A, Orloff M (2009): Liver grafts from donors with central nervous tumors: a single-center-perspective. *Liver Transpl*, 15, 1204-1208
- (42) Marsmann WA, Wiesner RH, Rodriguez L, Batts KP, Porayko MK, Hay JE, Gores GJ, Krom RA (1996): Use of fatty donor liver is associated with diminished early patient and graft survival. *Transplantation*, 62, 1246-51
- (43) McCormack L, Petrowsky H, Jochum W, Mullhaupt B, Weber M, Clavien PA (2007): Use of severely steatotic grafts in liver transplantation: a matched case-control study. *Ann Surg*, 246, 940-948
- (44) Axelrod DA, Guidinger MK, McCullough KP, Leichtmann AB, Punch JD, Merion RM (2004): Association of center volume with outcome after liver and kidney transplantation. *Am J Transpl*, 6, 920-927
- (45) De Boer MT, Christensen MC, Asmussen M, van der Hilst CS, Hendriks HG, Slooff MJ, Porte RJ (2008): The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. *Anesth Analg*, 106, 32-34
- (46) Carrasco L, Sanchez-Bueno F, Sola J, Ruiz JM, Ramirez P, Robles R, Rodriguez JM, Parrilla P (1993): Effects of cold ischemia time on the graft after orthotopic liver transplantation. A bile cytological study. *Transplantation*, 56, 495-500
- (47) Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM, Maus TP, Wahlstrom HE, Moore SB, Wiesner RH, Krom RA (1992): Ischemic-type biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Hepatology*, 16, 49-53
- (48) Kadmon M, Bleyl J, Küppers B, Otto G, Herfarth C (1993): Biliary complications after prolonged University of Wisconsin preservation of liver allografts. *Transplant Proc*, 25, 1651-1652
- (49) Popescu I, Sheiner P, Mor E, Forman W, Borcich A, Emre S, Kishikawa K, Schwartz M, Miller C (1993): Biliary complications in 400 cases of liver transplantation. *Mt Sinai J Med*, 61, 57-62



## Literaturverzeichnis

- (50) Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM, Maus TP, Buckel EG, Steers JL, Wiesner RH, Krom RA (1993): Diagnostic features and clinical outcome of ischemic-type biliary complications after liver transplantation. *Hepatology*, 17, 605-609
- (51) Moore DE, Feurer ID, Speroff T, Gorden DL, Wright JK, Chari RS, Pinson CW (2005): Impact of donor, technical and recipient risk factors on survival and quality of life after liver transplantation. *Arch Surg*, 140, 273-277
- (52) Ghobrial RM, Gornbein J, Steadman R, Danino N, Markmann JF, Holt C, Anselmo D, Amersi F, Chen P, Farmer DG, Han S, Derazo F, Saab S, Goldstein LI, McDiarmid SV, Busuttil RW (2002): Pretransplant model to predict posttransplant survival in liver transplant patients. *Ann Surg*, 236, 315-323
- (53) Wilms C, Walter J, Kaptein M, Mueller L, Lenk L, Sterneck M, Hillert C, Fischer L, Rogiers X, Broering DC (2006): Long-term outcome of split liver transplantation using right extended grafts in adulthood: a matched pair analysis. *Ann Surg*, 244, 865-872
- (54) Yersiz H, Renz JF, Farmer DG, Hisatake GM, McDiarmid SV, Busuttil RW (2003): One hundred in situ split-liver transplantations: a single-center experience. *Ann Surg*, 238, 496-505
- (55) Fan ST, Lo CM, Liu CL, Yong BH, Chan JK, Ng IO (2000): Safety of donors in live donor liver transplantation using right lobe grafts. *Arch Surg*, 135, 336-340
- (56) Lee SG, Park KM, Hwang S, Lee YJ, Kim KH, Ahn CS, Choi DL, Joo SH, Jeon JY, Chu CW, Moon DB, Min PC, Koh KS, Han SH, Park SH, Choi GT, Hwang KS, Lee EJ, Chung YH, Lee YS, Lee HJ, Kim MH, Lee SK, Suh DJ, Kim JJ, Sung KB (2002): Adult-to-adult living donor liver transplantation at the Asan Medical Center, Korea. *Asian J Surg*, 25, 277-284
- (57) Barkholt L, Ericzon BG, Tollemar J, Malmberg AS, Ehrnst A, Wilczek H, Andersson J (1993): Infections in human liver recipients: different patterns early and late after transplantation. *Transpl Int*, 6, 77-84
- (58) Garbino J, Romand JA, Pittet D, Giostra E, Mentha G, Suter P (2005): Infection and rejection in liver transplant patients: a 10-year Swiss single-center-experience. *Swiss Med Wkly*; 135, 587-593
- (59) Star RA (1998): Treatment of acute renal failure. *Kidney Int*, 54, 1817-31
- (60) Eckardt KU (1999): Renal failure in liver disease. *Intensive care med*, 25, 5-14

## Literaturverzeichnis

- (61) Lütkes P, Lutz J, Looock J, Daul A, Broelsch C, Philipp T, Heemann U (1999): Continuous venovenous hemodialysis treatment in critically ill patients after liver transplantation. *Kidney Int*, 56, 71-74
- (62) Mehrabi A, Fonouni H, Müller SA, Schmidt J (2008): Current concepts in transplant surgery: liver transplantation today. *Langenbecks Arch Surg*, 393, 245-260
- (63) Hampe T, Dogan A, Encke J, Mehrabi A, Schemmer P, Schmidt J, Stiehl A, Sauer P (2006): Biliary complications after liver transplantation. *Clin Transplant*, 20, 93-96
- (64) Starzl (1993): Diseases of the liver. Vol. 2. JP Lipincott, Philadelphia, 1210-1235
- (65) Mueller AR, Platz KP, Kremer B (2004): Early postoperative complications following liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 18, 881-900
- (66) Xiu D, Zhang T, Yuan J, Song S, Zhu J, Jiang B, Wang D, Hou K (2003): Analysis of the correlated factors of the early mortality after orthotopic liver transplantation. *Beijing Da Xue Xue Bao*, 35, 314-316
- (67) Bell R, Sheil AG; Thompson JF, Stephen MS, Evers AA, Shun A, Waugh RC (1990): Vascular complications following orthotopic liver transplantation. *Aust N Z J Surg*, 60, 193-198
- (68) Tung BY, Kimmey MB(1999): Biliary complications of orthotopic liver transplantation. *Dig Dis*, 17, 133-144
- (69) Glanemann M, Busch T, Neuhaus P, Kaisers U (2007): Fast tracking in liver transplantation. Immediate postoperative tracheal extubation: feasibility and clinical impact. *Swiss Med Wkly*, 137, 187-191
- (70) Mueller AR, Platz KP, Krause P, Kahl A, Rayes N, Glanemann M, Lang M, Wex C, Bechstein WO, Neuhaus P (2000): Perioperative factors influencing patient outcome after liver transplantation. *Transpl Int*, 13, 158-161
- (71) Plevak DJ, Southorn PA, Narr BJ, Peters SG (1989): Intensive care-unit experience in the Mayo liver transplantation program: the first 100 cases. *Mayo Clin Proc*, 64, 433-445
- (72) Stock PG, Payne WD (1990): Liver transplantation. *Crit Care Clin*, 6, 911-926
- (73) Dorinsky PM, Hamlin RL, Gadek JE (1987): Alterations in regional blood flow during positive end-expiratory pressure ventilation. *Crit care med*, 15, 106-113
- (74) Jullien T, Valtier B, Hongnat JM, Dubourg O, Bourdarias JP, Jardin F (1995): Incidence of tricuspid regurgitation and vena cava backward flow in mechanical ventilated patients. A color Doppler and contrast echocardiographic study. *Chest*, 107, 488-493

## Literaturverzeichnis

- (75) Walia A, Schumann R (2008): The evolution of liver transplantation practices. *Curr Opin Organ Transplant*, 13, 275-279
- (76) Biancofiore G, Bindi ML, Romanelli AM, Boldrini A, Bisa M, Esposito M, Urbani L, Catalano G, Mosca F, Filipponi F (2005): Fast track in liver transplantation: 5 years' experience. *Eur J Anaesthesiol*, 22, 584-590
- (77) Haddad EM, McAlister VC, Renouf E, Malthaner R, Kjaer MS, Gluud LL (2006): Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev*, (4), CD005161
- (78) Markmann JF, Markowitz JS, Yersiz H, Morrissey M, Farmer DG, Farmer DA, Goss J, Ghobrial R, McDiarmid SV, Stribling R, Martin R, Goldstein LI, Seu P, Shackleton C, Busuttil RW (1997): Long-term survival after retransplantation of the liver. *Ann Surg*, 226 (4), 408-420
- (79) Uemura T, Randall HB; Sanchez EQ, Ikegami T, Narasimhan G, McKenna GJ, Chinnakotla S, Levy MF, Goldstein RM, Klintmalm GB (2007): Liver retransplantation for primary nonfunction: analysis of a 20-year single-center experience. *Liver Transpl*, 13, 227-33
- (80) Jain A, Reyes J, Kashyap R, Dodson SF, Demetris AJ, Ruppert K, Abu-Elmagd K, Marsh W, Madariaga J, Mazariesgos G, Geller D, Bonham CA, Gayowski T, Cacciarelli T, Fontes P, Starzl TE, Fung JJ (2000): Long-term survival after liver transplantation in 4000 consecutive patients at a single center. *Ann Surg*, 232 (4), 490-500
- (81) Clavien PA, Camargo CA Jr, Croxford R, Langer B, Levy GA, Greig PD (1994): Definition and classification of negative outcomes in solid organ transplantation. Application in liver transplantation. *Ann Surg*, 220, 109-120
- (82) Waki K. (2006): UNOS liver registry: ten year survivals. *Clin Transpl*, 29-30

## 7 Anhang

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Indikationen zur Lebertransplantation (Anzahl transplantiertes Patienten) zwischen Januar 1988 und Dezember 2008 (ELTR).....	6
Abbildung 2: Dreiteilung der Transplantationsmedizin.....	8
Abbildung 3: Eurotransplant Liver Allocation System (ELAS).....	9
Abbildung 4: Drei-Monats-Mortalitätsrisiko in Abhängigkeit des MELD-Score.....	9
Abbildung 5: Übersicht der Lebertransplantationen in Kiel von 1992-2007.....	18
Abbildung 6: Indikationen zur Lebertransplantation .....	20
Abbildung 7: Nebendiagnosen aller transplantiertes Patienten.....	21
Abbildung 8: Überleben nach Lebertransplantation bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern.....	22
Abbildung 9: Länge der OP (min) bei Überlebenden und Verstorbenen.....	23
Abbildung 10: Operationszeit (Median und Standardabweichung) .....	24
Abbildung 11: Kalte Ischämiezeit (Median und Standardabweichung) .....	25
Abbildung 12: Verweildauer auf Intensivstation (Median und Standardabweichung).....	26
Abbildung 13: Initiale invasive Beatmung (Median und Standardabweichung).....	27
Abbildung 14: Initiales immunsuppressives Regime nach Lebertransplantation.....	28
Abbildung 15: Anzahl der Transplantationen und Retransplantationen pro Jahr.....	29
Abbildung 16: Retransplantation und deren Mortalität im zeitlichen Verlauf.....	30
Abbildung 17: Todesursachen nach Lebertransplantation.....	31
Abbildung 18: Todesursachen im zeitlichen Abstand zur Lebertransplantation.....	31
Abbildung 19: Ein-Jahres-Überleben nach Lebertransplantation pro Transplantationsjahr.....	32
Abbildung 20: Gesamtüberleben nach Lebertransplantation in Kiel.....	34
Abbildung 21: Gesamtüberleben nach Lebertransplantation in Kiel (Aufteilung aller Patienten in vier Gruppen anhand der Transplantationsjahre).....	35
Abbildung 22: Transplantatüberleben in Kiel im Beobachtungszeitraum.....	36

### 7.2 Abkürzungsverzeichnis

AIDS = Acquired Immune Deficiency Syndrome

ATG = Anti-Thymozyten-Globulin

AZA = Azathioprin

BMI = Body Mass Index

BQS = Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung GmbH

CSA = Ciclosporin

CVVH = Kontinuierlich veno-venöse Hämofiltration

d = Tage

## Anhang

DSO = Deutsche Stiftung Organtransplantation  
ELAS = European liver allocation system  
ELTR = European liver transplant registry  
ET = Eurotransplant  
FU = Follow-up  
h = Stunden  
HCC = Hepatozelluläres Karzinom  
HCV = Hepatitis C-Virus  
HELLP = hemolysis elevated liver enzyme levels low platelet count  
KHK = Koronare Herzkrankheit  
KIZ = Kalte Ischämiezeit  
labMELD = Labor MELD  
LAE = Lungenarterienembolie  
LTX = Lebertransplantation  
MELD = Model for end-stage liver disease  
min = Minuten  
MMF = Mycophenolatmofetil  
NSE = non standard exception  
n = Anzahl  
OKT 3 = Muromonab  
pAVK = peripher arterielle Verschlusskrankheit  
PBC = Primär biliäre Zirrhose  
PSC = Primär sklerosierende Cholangitis  
SSC = Sekundär sklerosierende Cholangitis  
TAC = Tacrolimus  
TIPS(S) = transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent-Shunt  
TX = Transplantation  
UKSH = Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
UNOS = United network of organ sharing  
VBDS = vanishing bile duct syndrom  
ZNS = Zentrales Nervensystem

## **8 Danksagung**

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Felix Braun, Oberarzt der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie des UKSH, Campus Kiel, für die Überlassung des Themas, die freundliche Aufnahme, seine Unterstützung sowie für die mir entgegengebrachte Geduld. Vor allem bedanke ich mich für die engagierte Anleitung und Hilfe in allen Phasen der vorliegenden Arbeit.

Ich danke Frau Dr. med. Kraemer-Hansen, ehemaliger Oberärztin und Leiterin der Lebertransplantationsambulanz der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie des UKSH, Campus Kiel, und Schwester Tanja Meisz für ihre Hilfestellung sowohl bei der Aktensichtung, bei medizinischen Fachfragen als auch für den zur Verfügung stehenden Arbeitsplatz und die freundliche Aufnahme und Umsorgung.

Bei Herrn Justus Allmann bedanke ich mich für die geduldige Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Außerdem danke ich den drei Damen des Krankenblattarchivs der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie des UKSH, Campus Kiel für deren Hilfe bei der Akteneinsicht und der Auffindung aller Patientenakten.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, ohne deren Unterstützung mein Studium und mein beruflicher Werdegang nicht möglich gewesen wäre, meinem Freund Reza Aghamiri und meinen lieben Freundinnen Stine-Grete Niehus, Christina Horl und Nadine Keim, die mir in allen Phasen der Arbeit mit Rat und Tat zur Seite standen.

## 9 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name	Verena Elisabeth Schneider
Geburtsdatum	30.10.1979
Geburtsort	Bad Kreuznach
Familienstand	ledig

### Promotion

2008 bis dato	Verfassung der Promotion an der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel bei PD Dr. med. Braun
---------------	---

### Beruflicher Werdegang

11/2008 bis dato	Assistenzärztin für Innere Medizin, II. Medizinische Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Schleswig Holstein, Campus Kiel
------------------	--

### Hochschulausbildung

05/2008	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/01–05/08	Studium der Humanmedizin an der Christian Albrechts-Universität zu Kiel
02/05-09/05	Auslandsaufenthalt im Rahmen des Programmes Sokrates-Erasmus an der Università degli Studi di Roma, Tor Vergata, Rom, Italien
08/2003	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### Praktisches Jahr

10/07-01/08	Chirurgische Klinik des Ospedale Regionale di Lugano, Schweiz
06/07-10/07	Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Kiel
02/07-06/07	I. Medizinische Klinik, Städtisches Krankenhaus Kiel

### Schulbildung

1990-1999	Alfred Delp-Schule Hargesheim
1986-1990	Grundschule Bretzenheim