

Aus der Klinik für Allgemeine-, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und
Kinderchirurgie
(Direktor: Prof. Thomas Becker)
Sektion klinische Transplantation
(Leiter: Prof. Felix Braun)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

ERHÖHTES
TUMORRISIKO DURCH NIKOTINKONSUM BEI PATIENTEN
MIT POSTALKOHOLISCHER LEBERZIRRHOSE NACH
LEBERTRANSPLANTATION

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Bianca Behrenbeck geb. Wensorra

aus Mölln

Kiel 2015

1. Berichterstatter/in: Prof. Dr. Felix Braun, Klinik für allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie

2. Berichterstatter/in: Prof. Dr. Dr. Michael Kneba, Klinik für Innere Medizin II

Tag der mündlichen Prüfung: 27.02.18

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 09.12.17

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	5
1.1 Historie und gegenwärtiger Forschungsstand der Lebertransplantation	5
1.2 Indikationsstellung zur Lebertransplantation	7
1.3 Verteilung der Spenderorgane in Deutschland.....	9
1.4 Das MELD-System	9
1.5 Entwicklung der Indikationsverteilung nach MELD-Einführung.....	10
1.5.1 Alkoholinduzierte Leberzirrhose	12
1.5.2 Prädisponierender Faktor Nikotinkonsum	16
1.6 Kriterien und Evaluation der Patienten	18
1.7 Problematik extrahepatischer de-novo Malignome.....	19
1.8 Fragestellung: Besteht eine erhöhte Tumorinzidenz durch Nikotinkonsum nach Lebertransplantation bei alkoholischer Zirrhose -- Rauchen als eigenständiger Risikofaktor bzw. Selektionskriterium zur Transplantation?.....	20
2 Patienten und Methoden	21
2.1 Patientenkohorte.....	21
2.2 Fragebogenerhebung	24
2.3 Angewendete Statistik	25
3 Ergebnisse	27
3.1 Tumorentstehung in Einzelfallbeschreibung.....	27
3.2 Bewertung der Risikofaktoren	30
3.3 Prognosemodell für die de-novo Malignomentstehung.....	32
3.4 Einfluss auf Langzeitüberleben und tumorfreies Überleben	34
4 Diskussion.....	35
4.1 gezielte Nach- und Vorsorge in Bezug auf de-novo Malignomentstehung	35
4.2 Evaluationsqualität verbessern durch Angliedern des Rauchstatus an Audit-C Bogen	36
4.3 Rauchen als reglementierender Co-Faktor zur Transplantation	37

5 Zusammenfassung.....	39
6 Literaturverzeichnis	41
7 Anhang.....	47
7.1 verwendete Abkürzungen	47
7.4 Angewendeter Fragebogen.....	49
7.5 Ethikvotum.....	50
7.6 Lebenslauf	51
7.7 Danksagung	52

1 Einleitung

1.1 Historie und gegenwärtiger Forschungsstand der Lebertransplantation

Die erste Lebertransplantation am Menschen führte der Chirurg Thomas E. Starzl im Jahr 1963 in Denver in den USA durch. Beschrieben sind in der Arbeit von Starzl et al. drei Patientenfälle. Der erste Patient verstarb noch während der Operation, der Zweite nach 22 Tagen und der Dritte 7 Tage postoperativ (1). 1967 gelang Starzl die erste erfolgreiche Transplantation, was ein Überleben des Patienten von mehr als einem Jahr bedeutete.

In Deutschland wurde eine Leber erstmals durch Alfred Gütgemann im Jahr 1969 am Klinikum in Bonn transplantiert. Dieser Patient wurde aufgrund eines nicht metastasierten Leberzellkarzinoms transplantiert und überlebte 7 Monate mit dem Spenderorgan, verstarb aber letztlich an Leberversagen (2).

Durch den stetig anhaltenden Fortschritt in Technik und Methodik, der gezielteren Patientenauswahl und mittels einer geeigneten medikamentösen Immunsuppression zur Vermeidung von Organabstoßungen - 1973 entdeckte Jean-Francois Borel die Substanz Cyclosporin A aus dem Pilz *Tolypocladium inflatus* und 1986 folgte das noch potentere Mittel Tacrolimus (3) - sind immer bessere Langzeitüberlebensdaten ermöglicht worden. Demzufolge wurde im Jahr 1983 die Durchführung der Lebertransplantation offiziell als Therapiemaßnahme vom National Institute of Health (NIH) anerkannt (4).

Seitdem ist die Lebertransplantation das Mittel der Wahl bei irreversiblen akuten und chronischen Leberversagen. Die Leber, als das wichtigste metabolische Organ im menschlichen Körper, ist bei Funktionsverlust durch nichts Anderes als ein Spenderorgan zu ersetzen. Somit stellt die Transplantation die einzige lebensrettende Maßnahme für diese Patienten dar.

Die heutigen Überlebensraten variieren je nach Indikationsstellung, sind aber beachtlich gestiegen, nicht zuletzt durch die modernen Immunsuppressiva. Folgende Abbildung zeigt einen Überblick über Fortschritte in der Entwicklung der Immunsuppressionspräparate. (Abbildung 1)

Fortschritte in der Entwicklung der Immunsuppression

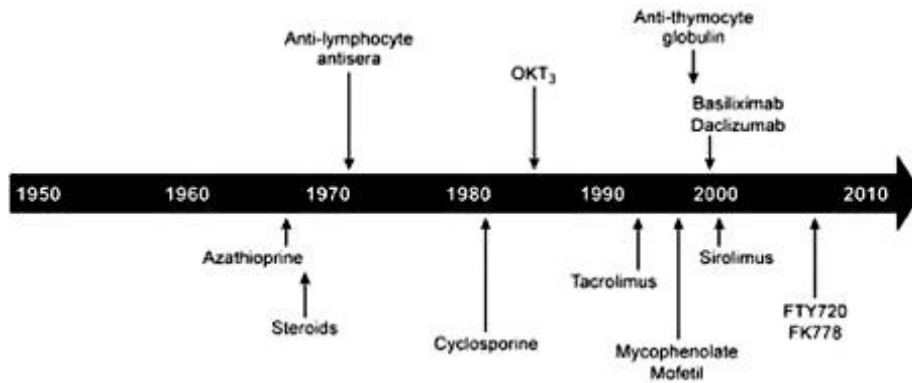


Abbildung 1: Zeitliche Entwicklung Immunsuppression: Post, David J.; Douglas, David D.; Mulligan, David C. (2005) (Immunosuppression in liver transplantation. In: *Liver Transplantation* 11 (11), S. 1307–1314. DOI: 10.1002/lt.20614.)

Schrem et al. berichten in ihrer Langzeitstudie, die über 23 Jahre reicht, von erstaunlichem Langzeitüberleben der Patienten. Das 20-Jahres Überleben lag bei 29,8%, das 5-Jahres Überleben variiert je nach Indikation von 96% bei PBC bis zu 56% für HCV induzierte Zirrhose (5).

Die folgende Tabelle gibt einen generellen Überblick über aktuelle Patientenüberlebenszeiten in Abhängigkeit vom transplantierten Organ (Tabelle1).

Organ	1-Jahres-Patienten-Überlebenden (%)		3-Jahres-Patienten-Überlebenden (%)		10-Jahres-Patienten-Überlebenden (%)	
	PMD	LD	PMD	LD	PMD	LD
Niere	94,8	98,0	88,4	94,7	60,9	77,0
Pankreas	96,7		91,9		70,6	
Leber	86,9	90,6	78,9	83,8	59,5	73,4
Herz	87,8		80,2		54,1	
Lunge	84,0		68,0		26,6	
Darm	81,0		67,4		42,5	

Tabelle 1: 1-, 3- und 10- Jahres Überleben nach Organtransplantation (Annual Report of the U.S. Organ and Transplantation Network and Scientific Registry of Transplant Recipients (2007): Reported Deaths and annual Death Rates per 1,000 Patient-Years at risk on waiting list 1997 to 2006) (PMD - postmortal donor, LD - living donor)

Die 10-Jahres-Überlebensrate gemäß des European Liver Transplant Registry (ELTR 01/1988-12/2011) liegt aktuell bei 59%. Patienten mit Zirrhose weisen eine höhere 10-Jahres-Überlebensrate (61%) auf gegenüber Patienten mit akutem Leberversagen (58%) und Patienten mit Lebertumoren (45%) (Abbildung 2).

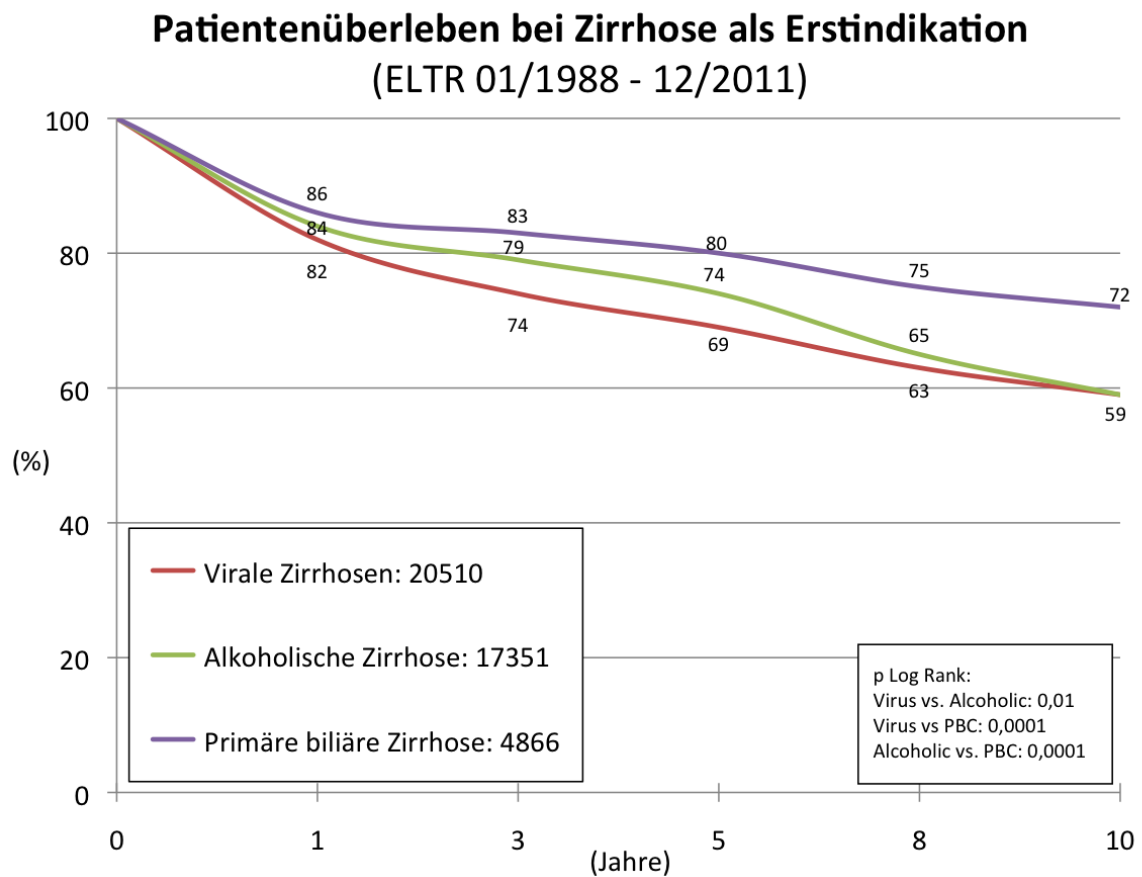


Abbildung 2: Überlebensraten bei Zirrhose (nach ELTR 2011)
(www.eltr.org/overall-indication-and-results.html, abgerufen am 10.08.2013)

1.2 Indikationsstellung zur Lebertransplantation

Die Richtlinien zur Lebertransplantation werden in Deutschland durch die Bundesärztekammer (BÄK) und das Transplantationsgesetz vorgegeben. Alle Transplantationszentren sind verpflichtet, sich an diesen Vorgaben zu orientieren. Diese beinhalten sowohl die Indikationsstellung sowie zu bedenkende

Kontraindikationen, wie nicht behandelbare bösartige Tumoren oder bestehende Infektionskrankheiten, die sich unter der an die Transplantation gekoppelte Immunsuppression prognostisch verschlechtern würden. Auch die Compliance des Patienten wird berücksichtigt und kann als Kontraindikation herangezogen werden.

Indikationen die dazu führen, dass der Patient auf die Warteliste gesetzt werden darf und somit die Chance auf ein neues Organ bekommt, sind chronische Erkrankungen der Leber, die einen nicht kompensierbaren Funktionsverlust nach sich ziehen, sowie akutes Leberversagen oder genetische Defekte der Leber.

Die häufigsten Indikationsgruppen sind Leberzirrhose, Tumorerkrankungen der Leber, genetische und metabolische Erkrankungen, cholestatische Lebererkrankungen und akutes Leberversagen (6).

Folgende Abbildung bietet einen umfassenden Überblick der möglichen Erkrankungen, die eine Lebertransplantation bedingen können. (Abbildung 3)

H-80: Erkrankungen, die für eine Lebertransplantation in Frage kommen	
<p>Zirrhose</p> <ul style="list-style-type: none"> ▷ kryptogen ▷ autoimmun ▷ Virus B (HBV-DNA negativ) ▷ Virus C ▷ alkoholisch 	<p>Primäre Stoffwechselkrankheiten</p> <ul style="list-style-type: none"> ▷ α_1-Antitrypsin-Mangel ▷ Morbus Wilson ▷ Tyrosinämie ▷ Glykogenspeicherkrankheit ▷ Crigler-Najjar-Syndrom ▷ Protoporphyrrie
<p>Cholestatische Lebererkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▷ primär biliäre Zirrhose ▷ Gallengangsatresie ▷ primär sklerosierende Cholangitis ▷ sekundär sklerosierende Cholangitis ▷ Graft-versus-host-Disease ▷ cholestatische Sarkoidose 	<p>Primäre Oxalurie Typ I</p> <ul style="list-style-type: none"> ▷ homozygote Hypercholesterinämie
	<p>Fulminantes Leberversagen</p> <p>Maligne primäre Lebertumoren (hepatozelluläres Karzinom, Hämangioendotheliom, Sarkom)</p> <p>Verschiedenes</p> <ul style="list-style-type: none"> ▷ Budd-Chiari-Syndrom ▷ Kurzdarm-Syndrom

Abbildung 3 : Indikationen zur Lebertransplantation (aus Innere Medizin, Arastéh, Keikawus; Baenkler, Hanns-Wolf (2009)) Innere Medizin. 643 Tabellen. 2. vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme, S. 1137

1.3 Verteilung der Spenderorgane in Deutschland

Die Verteilung der Organe wird durch die in den Niederlanden ansässige Stiftung Eurotransplant vorgenommen. Zu den transplantierbaren Organen zählen Nieren, Herz, Lungen, Leber, Pankreas und Dünndarm.

Neben Deutschland sind der Organisation noch sieben weitere europäische Länder angeschlossen, um die Spender-Empfängerkompatibilität und somit die Organzuteilungsmöglichkeit so groß wie möglich zu halten.

Die weiteren Mitgliedsstaaten sind Österreich, Belgien, Kroatien, Luxemburg, die Niederlande, Ungarn und Slowenien.

Dieses Einzugsgebiet umfasst 135 Millionen Einwohner und derzeit stehen ca. 16000 Patienten auf der zentralen Warteliste. Es werden jährlich etwa 7000 Organe erfolgreich durch Eurotransplant vermittelt (8).

In Deutschland allein warten aktuell ca. 11000 Patienten auf ein Spenderorgan, davon 8000 auf eine Niere. Für eine Spenderleber sind im Jahr 2013 etwa 1490 Patienten registriert. In Deutschland wurden 2013 insgesamt 884 Lebertransplantationen vorgenommen (8). Das entspricht etwa 50% der in der gesamten Eurotransplant Region durchgeführten Lebertransplantationen.

1.4 Das MELD-System

Am 16.12.2006 wurde das bisherige System der Warteliste durch Eurotransplant modifiziert. Das MELD-System wurde mit dem Ziel eingeführt, die Mortalität auf der Warteliste zu senken. Der eigentliche Gesundheitszustand des Patienten sollte stärkere Berücksichtigung finden, als die Wartezeit allein. Der MELD-Score gibt Auskunft über die Wahrscheinlichkeit des Versterbens des Patienten innerhalb der nächsten 3 Monate (9).

Über die Laborwerte, die sich aus den Komponenten Serum Kreatinin (sKrea; mg/dL), Gesamt-Bilirubin (tBili; mg/dL) und der Prothrombinzeit mittels INR (international normalized ratio) zusammensetzen, lässt sich anhand der folgenden logarithmischen Formel der MELD-Score errechnen:

$$10 \{0,957 \times \text{Log (Kreatinin mg/dl)} \\ + 0,378 \times \text{Log (Bilirubin mg/dl)} \\ + 1,120 \times \text{Log (INR)} + 0,643\}.$$

Die Laborwerte müssen in regelmäßigen Abständen, je nach Höhe des vorliegenden MELD, aktualisiert und an das Transplantationszentrum weitergeleitet werden, welches wiederum die Werte an Eurotransplant übermittelt. Der höchste Wert ist 40, bei gleichem MELD-Score entscheidet die Wartezeit über die Organzuteilung.

Nach Einführung des MELD-Systems in Deutschland wurde von einer Abnahme der Mortalität auf der Warteliste von 20% auf 10% berichtet, wobei überwiegend Patienten mit hohem MELD, also schlechterem Gesundheitszustand, transplantiert wurden. Dies wiederum führte zur Erhöhung der Mortalität nach der Transplantation. Die 1-Jahres-Überlebensrate sank von 90% auf 80% ab (10).

1.5 Entwicklung der Indikationsverteilung nach MELD-Einführung

Die Hauptindikationen in Deutschland sind neben der alkoholischen Zirrhose die HCV-induzierte Zirrhose, Leberzelltumoren (HCC), sowie cholestatische Lebererkrankungen. Seit der Einführung des MELD-Systems zur Allokation von Spenderorganen ist die Anzahl der Patienten, die aufgrund einer alkoholischen Zirrhose transplantiert wurden stark angestiegen, so dass die alkoholische Zirrhose zur führenden Indikation geworden ist (11). Folgende Grafik zeigt die Entwicklung der Indikationsverteilung von 2006 bis 2012 (Abbildung 4).

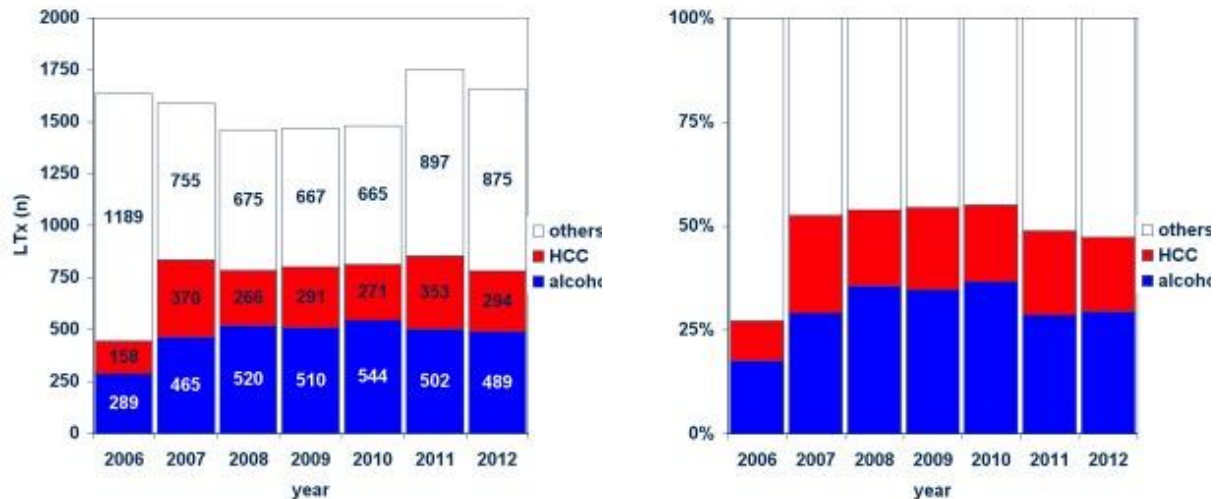


Abbildung 4: Spektrum der Indikationsverteilung in Deutschland, 2006 – 2012 (Braun, F. 2013) (Liver transplantation for patients with alcohol-induced cirrhosis, 14th congress of the European Society for Biomedical Research on Alcoholism, Warschau, 10. September 2013)

Auch europaweit stellt die alkoholische Zirrhose die Hauptindikation unter den Zirrhosen dar und dominiert mit einem Anteil von einem Drittel der Gesamtverteilung gefolgt von den viralen Zirrhosen (Abbildung 5).

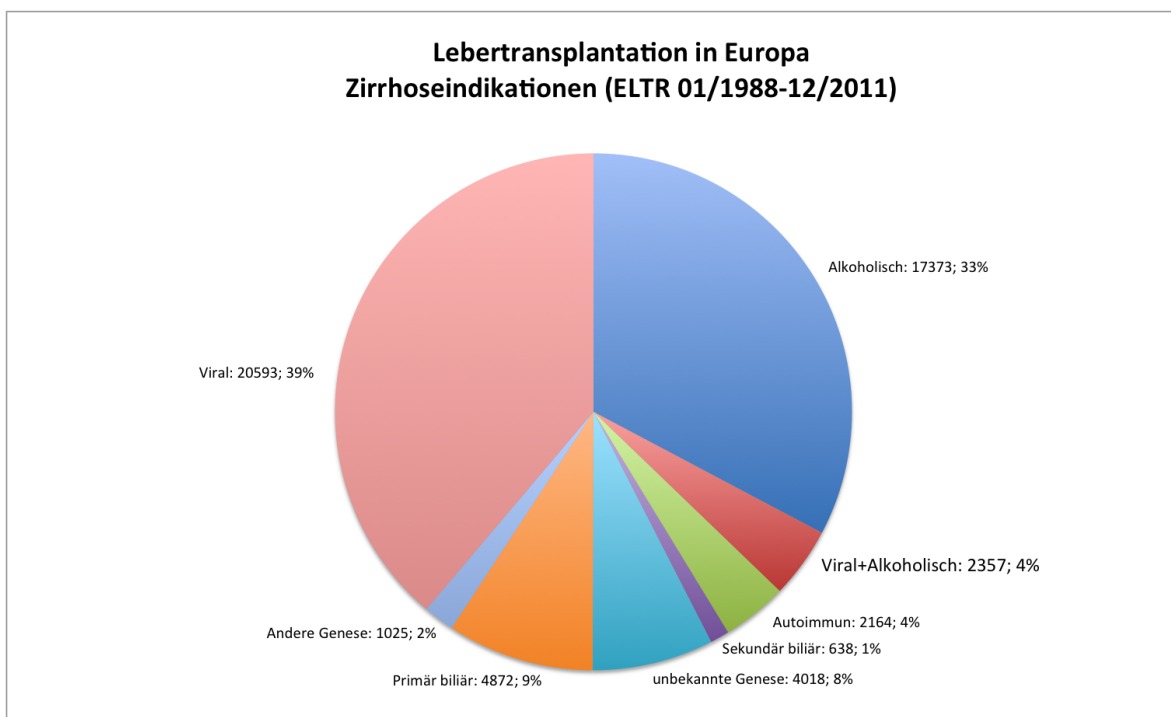


Abbildung 5: Indikationsverteilung von Zirrhosen in Europa (nach ELTR 2011) www.eltr.org/overall-indication-and-results.html (abgerufen am 10.08.2013)

1.5.1 Alkoholinduzierte Leberzirrhose

Alkohol ist in unserer westlichen Gesellschaft eine der am häufigsten missbräuchlich konsumierten Substanzen.

Weltweit hat sich seit 1970 die Menge an konsumiertem Alkohol nahezu verdreifacht. Folgende Abbildung der WHO zeigt den weltweiten Alkoholkonsum in der Zeit von 2003 - 2005 (Abbildung 6).

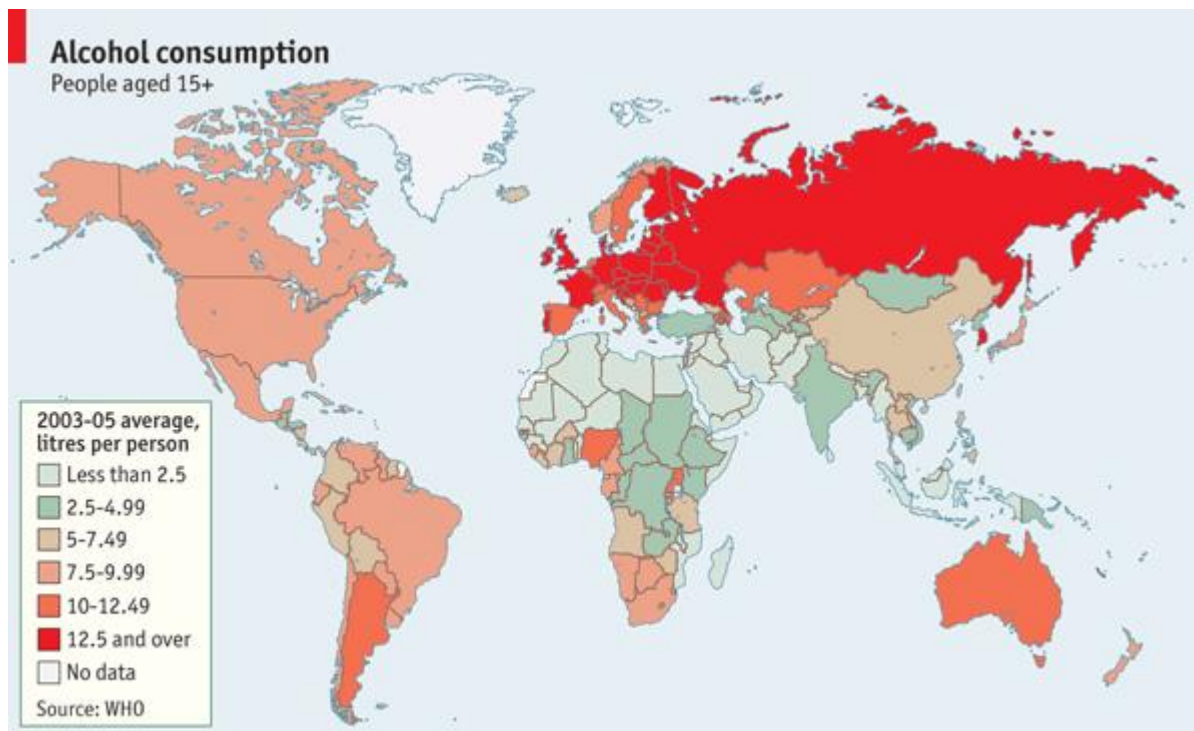


Abbildung 6: weltweiter Alkoholkonsum, 2003 – 2005, WHO, http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/msbgsruprofiles.pdf (abgerufen am 12.05.2014)

In Deutschland werden jährlich pro Kopf etwa 10 Liter reinen Alkohols konsumiert, dies entspricht im europäischen Vergleich einem Platz im oberen Drittel.

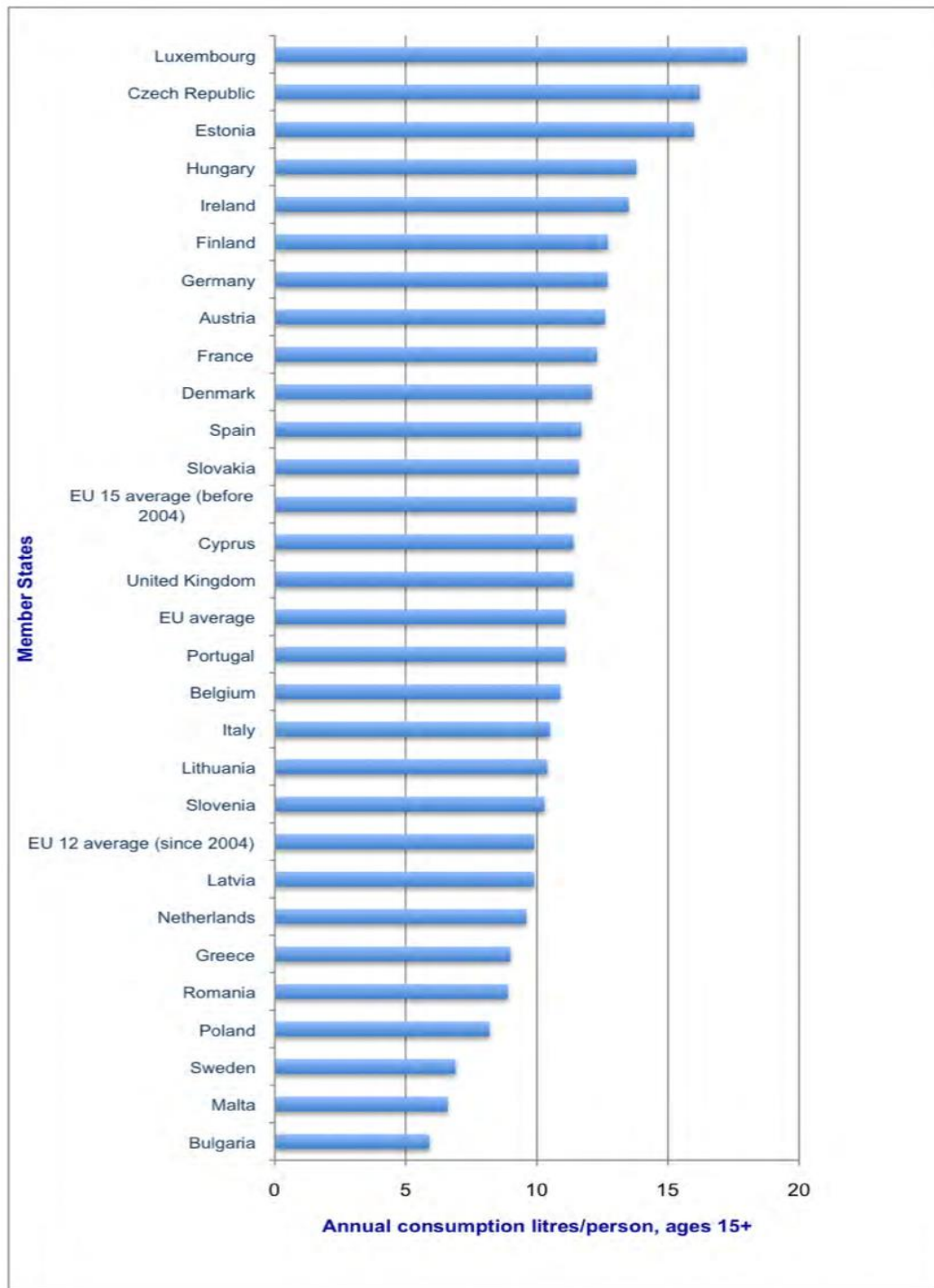


Abbildung 7: Europäischer pro Kopf Konsum reinen Alkohols, Stand 2009
<http://www.economist.de/page/news/alkoholkonsum-statistik>
 (abgerufen am 12.05.2014)

Gemäß des Suchtjahrbuchs 2013 der deutschen Hauptstelle für Suchtfragen (DHS) konsumierten etwa 10 Millionen Menschen in der Bundesrepublik Alkohol in einer gesundheitlich riskanten Menge.

Zu unterscheiden gilt es zwischen dem schädlichen und nicht-schädlichen, dem gesellschaftlich anerkannten Alkoholkonsum, wobei hier die Grenze zu ziehen in manchen Fällen sicher schwer fällt. Ein übermäßiger Alkoholkonsum, der in Abhängigkeit mündet, führt zu gesundheitlichen Problemen, sowohl in körperlicher als auch in psychischer Hinsicht. Die Abhängigkeit muss erst als solches erkannt werden. Den Übergang in ein Suchtverhalten kann letztlich nur ein Psychologe gezielt diagnostizieren und eine Entzugstherapie hat nur anhaltende Erfolgsaussichten, wenn sie psychologisch unterstützt wird.

Von der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) wurden im Februar 2015 neue Behandlungsleitlinien vorgestellt, die den aktuellen Kenntnisstand zur Diagnose und Behandlung von Alkohol- bzw. Tabak-Konsum bzw. Abhängigkeit zusammenfassen.

Die S3-Leitlinie "Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen" definiert risikoarmen, riskanten, schädlichen und abhängigen Alkoholkonsum. Um den Übergang in das Alkoholabhängigkeitssyndrom zu diagnostizieren müssen mindestens drei der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- 1.) Starkes Verlangen oder eine Art Zwang, Alkohol zu konsumieren.
- 2.) Schwierigkeiten die Einnahme zu kontrollieren
- 3.) Ein körperliches Entzugssyndrom
- 4.) Toleranzentwicklung gegenüber den Wirkungen der Substanz
- 5.) Vernachlässigung anderer Vergnügen oder Interessen zugunsten der Alkoholeinnahme.
- 6.) Fortdauernder Alkoholgebrauch trotz des Nachweises eindeutiger schädlicher Folgen, wie z.B. Leberschädigung durch exzessives Trinken (12).

Eine der möglichen körperlichen Endfolgen von Alkoholismus ist die alkoholtoxische Leberzirrhose. Das Endstadium dieser Leberschädigung ist der komplette bindegewebige Umbau des Leberparenchyms, was den Funktionsverlust des Organs bedingt. Dies geschieht bei der alkoholischen oder äthyltoxischen Leberschädigung durch die kontinuierliche Aufnahme großer Mengen Alkohol über einen längeren Zeitraum.

Die Grenzwerte werden mit 30-40g Alkohol/Tag für Männer und 20-30g Alkohol/Tag für Frauen angegeben, bei regelmäßigem Konsum über einen Zeitraum von 20 Jahren (7).

Aktuell sieht die European Association for the Study of the Liver (EASL) geringere Grenzen, schon ab 12 g/d für Frauen und 25 g/d für Männer als gesundheitsgefährdend an. Zunehmend Beachtung muss in diesem Kontext auch die Problematik des exzessiven "binge drinking" vor allem unter jungen Erwachsenen gesehen werden (11,13).

Folgende Abbildung zeigt die histologischen Umbauprozesse in der Leber unter Alkoholschädigung, über die reversible Schädigung der Verfettung der Leber hin zur Fettleber und schließlich zur irreversiblen Zirrhose des Leberparenchyms.

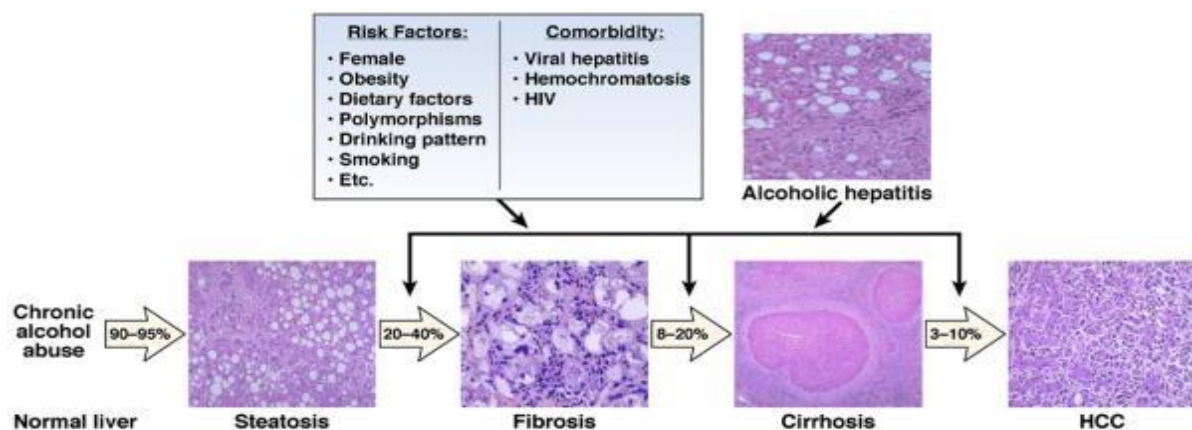


Abbildung 8: Histologie: Umbauprozess zur Zirrhose :Gao, Bin; Bataller, Ramon (2011) (Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. In: *Gastroenterology* 141 (5),S.1572–1585.DOI: 10.1053/j.gastro.2011.09.002.)

1.5.2 Prädisponierender Faktor Nikotinkonsum

Tabakrauch enthält zahlreiche Schadstoffe, die die normalen physiologischen Vorgänge beeinflussen und sich darüber hinaus negativ auf den Erfolg von Transplantationen auswirken können. Tabakkonsum beeinträchtigt die Immunantwort insbesondere in der Lunge, fördert arteriosklerotische Prozesse, erhöht das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und behindert die Wundheilung (14).

Raucher haben dadurch ein deutlich erhöhtes Risiko für pulmonale Komplikationen sowie für Wundheilungsstörungen und Infektionen. Folgende Abbildung aus der Arbeit von Corbett et al. zeigt die physiologischen und psychologischen Auswirkungen des Rauchens auf den menschlichen Organismus (Abbildung 9).

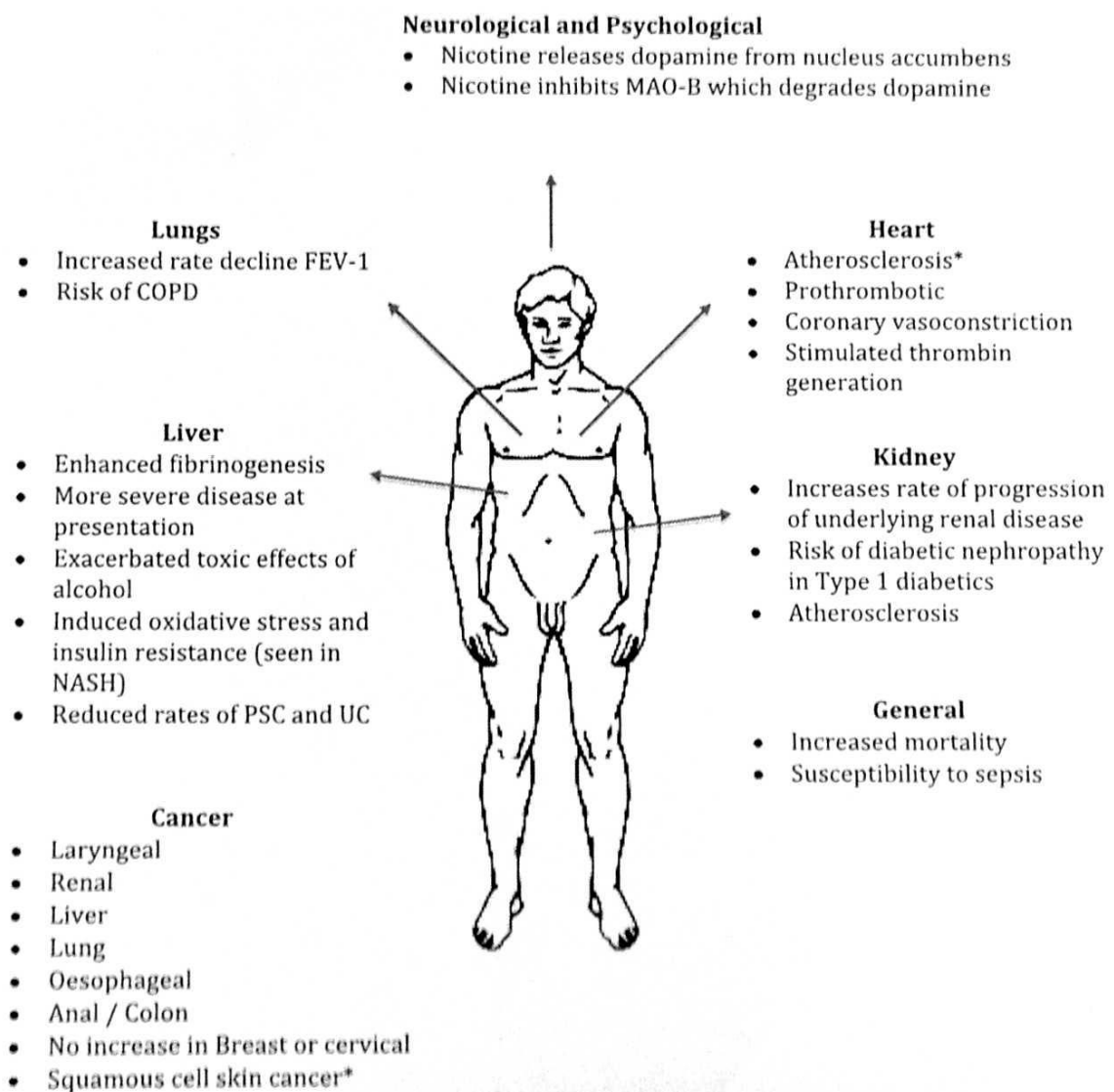


Abbildung 9: Auswirkung von Nikotinkonsum auf menschlichen Organismus: Corbett, Chris; Armstrong, Matthew J.; Neuberger, James (2012): Tobacco Smoking and Solid Organ Transplantation. In: *Transplantation Journal* 94 (10), S. 979–987. DOI: 10.1097/TP.0b013e318263ad5b.

Aktive Raucher haben des Weiteren ein um 92% erhöhtes Risiko für biliäre Komplikationen nach der Transplantation verglichen mit Nichtrauchern (20).

Das Tumorrisiko in der Normalbevölkerung liegt bei 0,02-0,06% bei Transplantierten demgegenüber bei 2-15% (24). Die Studie von van der Heide et al berichtet über 10 Jahre von einer kumulativen Wahrscheinlichkeit der Malignomentstehung nach Transplantation von 12,7% bei aktiven Rauchern gegenüber 2,1% (P=0,019) bei lebenslangen Nichtrauchern (21).

Die Patienten, die eine Organtransplantation als lebensrettende Maßnahme erhalten, müssen sich zugleich einer lebenslangen Immunsuppression durch Medikamente wie Cyclosporin A und Tacrolimus unterziehen, um eine Abstoßung des Organs durch das eigene Immunsystem zu vermeiden. Durch diese Immunsuppression sind die Patienten anfälliger für Giftstoffe wie z.B. Alkohol, aber auch Nikotin, da das Immunsystem nur noch eingeschränkt Reparaturen durchführt (23).

Nikotinkonsum wird vermehrt bei Patienten beobachtet, die aufgrund einer postalkoholischen Zirrhose transplantiert wurden (22,25).

Alkoholiker neigen durch gewisse psychische Instabilitäten dazu, auch für andere Abhängigkeiten empfänglicher zu sein (32).

Alkohol und Nikotin treten dann synergistisch auf (26,31). Zudem wird die kanzerogene Wirkung von Nikotin durch Alkohol verstärkt (27).

Zur Verharmlosung der Droge Nikotin bleibt nach Mons und Pötschke-Langer zu bemerken:

„Zum einen ist es der Tabakindustrie durch ihre Einflussnahme auf Wissenschaft und Gesellschaft gelungen, eine hohe soziale Akzeptanz des Rauchens zu etablieren. Zum anderen begünstigen institutionelle Faktoren ihre Einflussnahme. Darüber hinaus wird unter dem Begriff des „Denialism“ das Phänomen einer Leugnungshaltung gegenüber wissenschaftlichen Erkenntnissen der Tabakprävention vorgestellt, das bei einigen nicht unmittelbar den Tabakkonzernen zugehörigen Gegnern einer wirksamen Tabakkontrollpolitik zu beobachten ist.“ (29).

1.6 Kriterien und Evaluation der Patienten

Die Evaluation vor der Transplantation erfolgt nach einem internen Protokoll der Klinik, welches mit den Richtlinien der BÄK konform ist. Dies beinhaltet zunächst die allgemeinen Anamnese zu Vorerkrankungen, aktueller Medikation sowie der generellen Abschätzung, ob der Patient für eine Transplantation geeignet erscheint. Es folgt die spezielle Anamnese einschließlich der Befragung hinsichtlich bestehender Alkoholabstinenz, da die Richtlinien der BÄK eine mindestens 6-monatige Abstinenz voraussetzen (6).

Es folgen die eingehende körperliche Untersuchung sowie laborchemische, serologische und apparative Diagnostik, einschließlich EKG, Röntgenthorax, Herzechokardiogramm, abdominaler Sonografie, abdominales CT, Gastroskopie und Koloskopie.

Abschließend wird der Patient zu Konsiliaruntersuchungen in die Fachbereiche Neurologie, Kardiologie, Gastroenterologie, HNO, Urologie bzw. Gynäkologie, ZMK, Dermatologie und Psychosomatik überwiesen um inapparente Infektionsherde, Begleiterkrankungen oder maligne extrahepatische Tumore auszuschließen, welche die Erfolgsaussichten der Transplantation gefährden könnten.

Da aktiver Tabakkonsum eine Kontraindikation für eine Herz-, Herz-Lungen- oder Lungentransplantation darstellt und der Wiederbeginn des Rauchens nach der Transplantation die Morbidität und Mortalität von Transplantierten erhöht, sollten das Abfragen des Rauchstatus aller Patienten sowie die Überweisung von Rauchern zu einer kompetenten Raucherberatung fester Bestandteil transplantationsmedizinischer Standardvorgehensweisen neben der Anamnese, der Operationsvorbereitung und der Nachsorge werden (14).

1.7 Problematik extrahepatischer de-novo Malignome

Gründe für Misserfolge nach Transplantation sind neben Leberversagen und Infektionen die Entstehung maligner Tumore. In diesem Zusammenhang wird häufig beschrieben, dass bestehender Tabakkonsum der Patienten mit erhöhten vaskulären Komplikationen (27,8% vs. 8%) (18) nach der Transplantation korreliert ebenso wie mit der erhöhten Inzidenz von nichtkutanen de-novo Neoplasien (15,17).

Insbesondere bei Rauchern mit der Indikation postalkoholische Zirrhose erhöht sich das Risiko der de-novo Malignomentstehung (23,24).

Abweichend voneinander und kontrovers diskutiert sind bisher die Daten zur erhöhten Mortalität nach Transplantation aufgrund von Nikotinkonsum. So zeigt die Studie von McConathy et al., dass die 1-Jahresüberlebensrate bei Rauchern und Nichtrauchern nicht divergiert, die Raucher jedoch deutlich längere Klinikaufenthalte benötigten (16). Entscheidend für Patienten und Organüberleben sind laut Frühauf et al. neben Alter von Empfänger und Spender, Kreatinin und Bilirubin ebenfalls der Nikotinstatus der Spender (19). Van der Heide et al. fanden keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Patienten- und Graft-Überleben zwischen Rauchern und Nichtrauchern (21).

Baccarani et al. berichten hingegen über ein dreifach erhöhtes Tumorrisiko gegenüber der Normalbevölkerung sowie einer herabgesetzten 10-Jahresüberlebensrate von 58% gegenüber 76% bei Patienten ohne Tumorentstehung ($P=0.005$) (28).

Neuberger und Desai verglichen 2014 die Tumorinzidenzen von Patienten nach Lebertransplantation mit den Tumorinzidenzen in der Normalbevölkerung unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht und stellten die Ergebnisse im SIR dar (SIR, ratio of the observed incidence of cancer to the expected incidence in an age, gender and year matched immunocompetent population). Hiernach besteht somit ein 2 bis 3-fach erhöhtes Risiko für generelles Tumorentstehen, ein 20-fach erhöhtes Risiko für Tumoren der Lippe und ein 10 bis 15-fach erhöhtes Risiko für Tumoren der oberen Atemwege (45).

1.8 Fragestellung: Besteht eine erhöhte Tumorzinzidenz durch Nikotinkonsum nach Lebertransplantation bei alkoholischer Zirrhose -- Rauchen als eigenständiger Risikofaktor bzw. Selektionskriterium zur Transplantation?

Nach Einführung des MELD-Systems am 16.12.2006 zur Allokation von Spenderlebern, ließ sich ein Anstieg der Patientenanzahl mit der Indikation postalkoholischer Leberzirrhose beobachten. Durch das MELD-Verfahren sollte die Mortalität der Patienten auf der Warteliste gesenkt werden. Im Rahmen des neuen Allokationsverfahrens kam es bundesweit zu einer Verschiebung der Indikationen mit Zunahme der Indikationen postalkoholische Zirrhose und hepatozelluläres Karzinom (HCC). In der postoperativen Nachbetreuung der chirurgischen Ambulanz der Universitätsklinik Kiel beobachtet man nun vermehrt das Auftreten von de-novo Malignomen im Kopf-, und Halsbereich sowie der oberen Atemwege, die in Zusammenhang mit Nikotinkonsum diskutiert werden. Alle erwachsenen Patienten, die nach Einführung des MELD-Systems an der Universitätsklinik Kiel eine erste Lebertransplantation erhielten, wurden im Vorwege auf das Vorliegen eines Tumors gescreent. Die präoperativen fachkonsiliarischen Untersuchungen auf extrahepatische Tumoren hin waren unauffällig.

De-novo Malignome sind eine der Haupttodesursachen nach Lebertransplantation. Eine positive Alkoholanamnese erhöht das Risiko zusätzlich (23,24).

Zu untersuchen gilt es nun, welchen Einfluss eine positive Nikotinanamnese auf den langfristigen Erfolg der Transplantation hat. Im Rahmen der Arbeit wurde der Nikotinabusus vor und nach der Transplantation retrospektiv durch Akteneinsicht sowie durch Befragung der Patienten erhoben, um anschließend mittels statistischer Untersuchung zu vergleichen, ob ein Einfluss auf die Entstehung von de-novo Malignomen sowie auf das tumorfreie Langzeitüberleben von Empfänger und Transplantat besteht, der abhängig vom Nikotinkonsum ist.

Zur Diskussion steht des Weiteren, ob sich aufgrund dessen das Rauchen zum eigenständigen Risikofaktor entwickeln oder zumindest erhöhte Beachtung finden sollte, zum einen in der ambulanten Nachbetreuung sowie in der Evaluation vor der Transplantation hinsichtlich der Entstehung nikotinassoziierter Tumoren.

Bright geht in seiner Arbeit sogar den Schritt weiter und hält es für vertretbar, das aktive Rauchen als Ausschlusskriterium zur Transplantation heranzuziehen (30).

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenkohorte

Im fünfjährigen Beobachtungszeitraum nach Einführung des MELD-Systems zur Allokation von Spenderlebern, also von Dezember 2006 bis Dezember 2011 wurden im Transplantationszentrum der Universität Kiel, Campus Kiel insgesamt 284 Lebertransplantationen durchgeführt, einschließlich 138 Vollorgantransplantationen (77,1%), 20 Splittlebern (11,2%), 20 Leberlebendspenden (11,2%) sowie eine Dominolebertransplantation (0,5%).

Hiervon wurden 46 Re-Transplantationen durchgeführt und 60 Operationen betrafen Kinder und Jugendliche, also Patienten unter 18 Jahren. Der Nachbetrachtungszeitraum der Untersuchung endete im Dezember 2012.

Die Patientenkohorte dieser Arbeit umfasste alle volljährigen Erwachsenen ab dem 18. Lebensjahr, die sich im Laufe des Beobachtungszeitraums einer ersten Lebertransplantation unterzogen, ohne Berücksichtigung einer Zweitoperation (Re-TX). Zur Beobachtung standen somit n=178 Patienten davon n=62 (34,8%) weibliche und n=116 (65,2%) männliche Patienten.

Das Alter betrug im Mittelwert 56,6 Jahre (MW \pm SD (min–max) 18-73 Jahre, Median 56,5), der mittlere MELD Wert lag bei 14,9 (MW \pm SD (min-max) 6-40, Median 17,9).

Die 1-Jahresüberlebensrate lag bei 81,5% (145/178) und das 1-Jahres-Transplantatüberleben bei 70,2% (125/178). Die Mortalitätsrate 30 Tage nach Transplantation betrug 7,3% (13/178).

16,3 % (29/178) der Transplantate konnten nicht erhalten werden und insgesamt n=46 (25,8%) Patienten verstarben während des Beobachtungszeitraumes.

Bezüglich des Nikotinkonsums bzw. der Raucherhistorie gab es n=77 Nichtraucher (43,3%) und n=74 Patienten (41,6%) mit positiver Raucheranamnese zu verzeichnen, davon waren n=30 aktive Raucher (16,9%) und n=44 Ex-Raucher (24,7%).

Die mittlere Anzahl an Packyears betrug 34,8 py (Median 30,5, MW \pm SD (min-max) 5-81 py)

Für n=27 Patienten (14,6%) konnten bezüglich des Raucherstatus keine Daten erhoben werden.

Die Indikationen zur Lebertransplantation beinhalten:

alkoholische Zirrhosen n=50 (27,9%), Lebertumoren (HCC) n=32 (17,9%), virusbedingte Zirrhosen (HCV, HBV, HBDV) n=31 (17,3%), cholestatische Lebererkrankungen n=17 (9,5%), akutes Leberversagen n=14 (7,8%), metabolische Lebererkrankungen n=10 (5,6%) sowie andere Indikationen zusammengefasst n=13 (13,6%). Die Indikation alkoholische Zirrhose dominiert mit über ein Viertel der Gesamttransplantationen der Patientenkohorte.

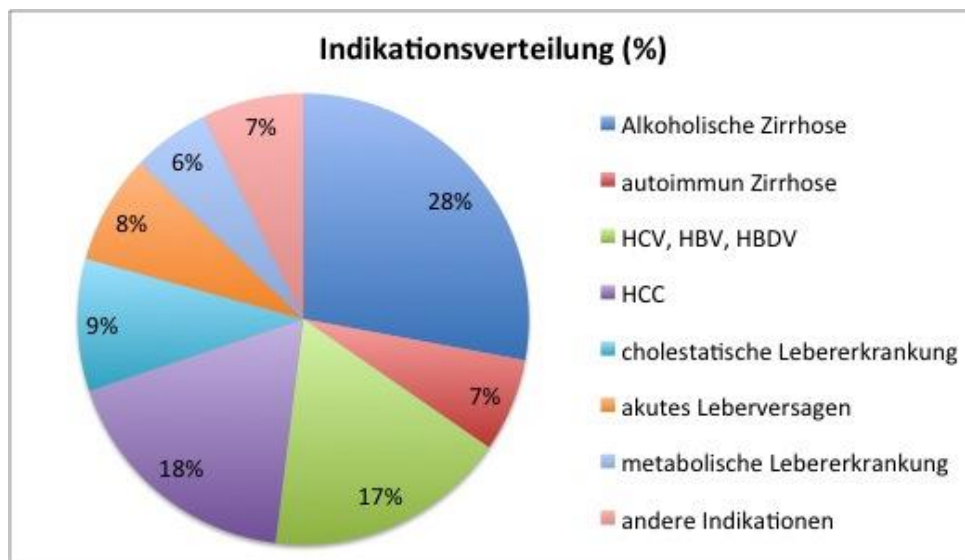


Abb. 10: Indikationsverteilung der Patientenkohorte

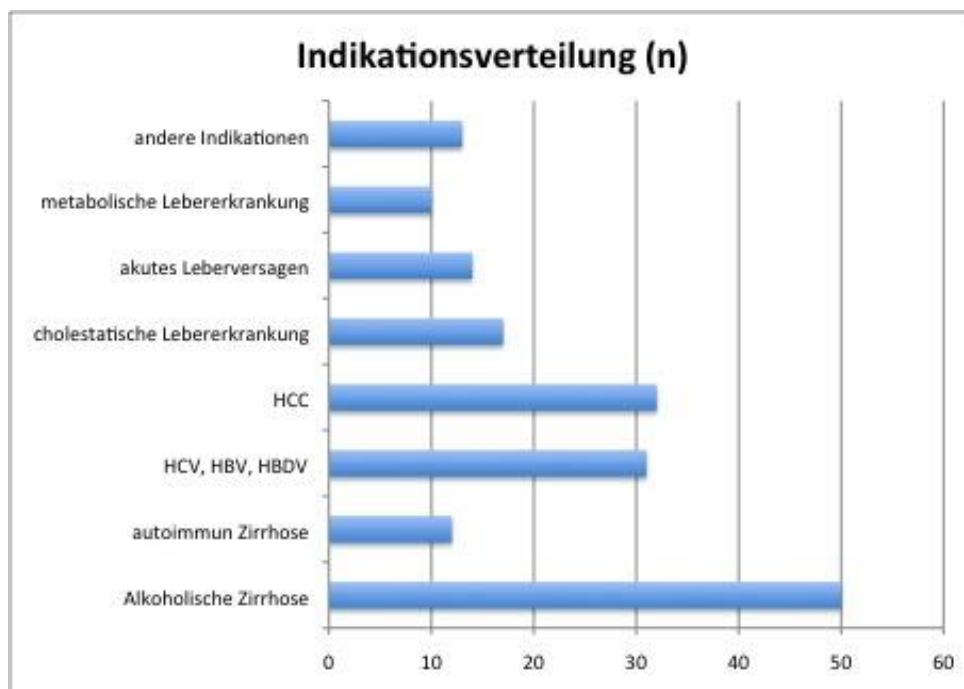


Abb. 11: Indikationsverteilung der Patientenkohorte (absolut)

Die exakte Aufgliederung der Indikationsverteilung nach ELTR zeigt folgende Grafik.

Indikation (ELTR)	Indikation	n	Prozentual (%)
A10	Akutes Leberversagen-postoperativ	2	1.1
A12	Akutes Leberversagen-anderer Genese	1	0.6
A18	Subakute Hepatitis-unbekannter Genese	1	0.6
A2	Akutes Leberversagen-fulminante oder subfulminante Hepatitis-Hepatitis B Virus	1	0.6
A6	Akutes Leberversagen-fulminante oder subfulminante Hepatitis-unbekannter Genese	3	1.7
A7	Akutes Leberversagen-fulminante oder subfulminante Hepatitis-Paracetamol	1	0.6
A8	Akutes Leberversagen-fulminante oder subfulminante Hepatitis-bedingt durch andere Medikamente	2	1.1
B1	Cholestatische Lebererkrankung-sekundär biliäre Zirrhose	3	1.7
B2	Cholestatische Lebererkrankung-primär biliäre Zirrhose	5	2.8
B3	Cholestatische Lebererkrankung-primär sklerosierende Cholangitis	7	3.9
B4	Cholestatische Lebererkrankung-anderer Genese	2	1.1
D1	Zirrhose-alkoholische Zirrhose	50	28.1
D10	Zirrhose-andere Zirrhose	4	2.2
D11	Zirrhose-kryptogene Zirrhose	6	3.4
D2	Zirrhose-autoimmun Zirrhose	3	1.7
D3	Zirrhose-Hepatitis B Virus bedingt	10	5.6
D4	Zirrhose-Hepatitis C Virus bedingt	18	10.1
D5	Zirrhose-Hepatitis BD Virus bedingt	3	1.7
E1	Karzinome-hepatocelluläres Karzinom und Zirrhose	30	16.9
E2	Karzinome-hepatocelluläres Karzinom und keine Zirrhose der Leber	1	0.6
E7	Karzinom-Epitheloid Hämangioendotheliom	1	0.6
F1	Metabolische Erkrankung-Morbus Wilson	3	1.7
F14	Metabolische Erkrankung-anderer Genese	1	0.6
F2	Metabolische Erkrankung-Hemochromatose	1	0.6
F3	Metabolische Erkrankung-Alpha-1 - Antitrypsin Mangel	4	2.2
F7	Metabolische Erkrankung-familiäre amyloide Polyneuropathie	1	0.6
G	Budd-Chiari-Syndrom	4	2.2
H5	Benigne Leber Tumore oder polyzystische Erkrankungen	6	3.4
H7	Benigne Leber Tumore oder polyzystische Erkrankungen-andere benigne Tumore	1	0.6
J	Lebererkrankungen anderer Genese	3	1.7
Total		178	100

Tabelle 2: Indikationsschlüssel der Patientenkohorte

2.2 Fragebogenerhebung

Zunächst war geplant, die benötigten Daten für die Untersuchung rein retrospektiv anhand der Aufzeichnungen aus den Patientenakten, die im ORBIS-System der Klinik erfasst werden sowie des OSM Client Programms zu bewerkstelligen. Im Verlauf zeigte sich, dass eine quantitative Erfassung der Rauchgewohnheiten, wie die Packyears Angabe als Maßeinheit für die Menge von 20 Zigaretten pro Tag pro Jahr als 1 Packyear, aller Patienten allein anhand der Akteneinsicht nicht möglich war. Die Datenlage war diesbezüglich nicht ausreichend.

Deshalb wurde ein einheitlicher Fragebogen erstellt, der alle wichtigen Informationen zur Tumorentstehung bzw. zur Nikotinanamnese enthält. Diese Parameter wurden verknüpft, um eine verwertbare Packyears Angabe zu erhalten, welche anschließend statistisch vergleichbar ist. Nach entsprechender Antragstellung an die zuständige Ethikkommission, erfolgte die Zusage in Form des positiven Ethikvotums für die Fragebogenerhebung.

Die Durchführung erfolgte zum einen als Arzt-Patienten-Gespräch während der ambulanten Sprechstunde und zum anderen in standardisierten telefonischen Interviews. In den Fällen, in denen eine eindeutige quantitative Packyears Angabe zur Nikotinanamnese aus der Akteneinsicht hervorging wurde auf eine zusätzliche Befragung verzichtet. Die Befragung erfasst die Nikotinanamnese zu zwei Zeitpunkten, zum einen zum Zeitpunkt vor der Transplantation sowie danach. (Fragebogen Anhang 8.3)

Die drei verschiedenen Antwortmöglichkeiten zur Frage nach dem Nikotinkonsum sind :

1. JA, in Mengen <10, 10-20, 20-30, 30-40 und >40 Zigaretten/d, sowie der Jahresangabe seit wann geraucht wurde.

2. NEIN, nicht mehr, dann Zeitraum von bis in Jahren in dem geraucht wurde, sowie der gerauchten Menge wie in Punkt 1.

3. NIEMALS.

2.3 Angewendete Statistik

Die Auswertung erfolgte, nachdem die erhobenen Informationen in eine Datenbank mittels Excel 2007 eingepflegt wurden. Es erfolgte die Verknüpfung mit einer bestehenden Datenbank, in der alle Transplantationen routinemäßig erfasst werden. Diese sehr umfassende Datengrundlage ermöglicht die Vernetzung mit anderen Forschungsgruppen. Erste statistische Diagramme wie Säulendiagramme wurden basierend auf Mittelwert und Standardabweichung erstellt.

Die Datenbank wurde jeweils um die entsprechenden Spalten erweitert und die Daten eingepflegt. In diesem Fall wurden folgende Spalten ergänzt: aktive Raucher, Ex-Raucher, Nichtraucher, Start Smoking, Stop Smoking, Packyears, Alkoholische Zirrhose J/N, Tumor post OP J/N, Ätiologie, ED Datum und Therapie.

Nach mehrmaliger Sichtung und Überprüfung erfolgte die statistische Auswertung der erhobenen Daten mittels des Statistikprogramms SPSS (Version 21.0, IBM, Somers, NY, USA). Es folgten Chi-Quadrat (MWU) Test, univariate und multivariate Cox Regression zur Prüfung der statistischen Signifikanz. P wurde mit $< 0,05$ als signifikant festgelegt, sowie die Kaplan-Meier Analyse zur Überprüfung von Auswirkungen auf Langzeitüberleben und das tumorfreie Überleben. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte deskriptiv.

Zusätzlich angewandte Statistik

Es wurden multivariate Hauptkomponenten benutzt, um die vorliegende Datenstruktur zu verstehen und um unabhängige Variablen zu finden und zu definieren, die für ein experimentelles prognostisches Punktemodell herangezogen werden können, welches gleichzeitig Multikollinearität in der Regressionsanalyse vermeidet (Minitab 16, Minitab Inc., State College, Pennsylvania, USA).

Es entstand ein Prognosemodell mit einer logisch verknüpften Funktion in der multivariaten Regression mit einer Signifikanz $P < 0,2$.

Dieses Prognosemodell wurde bewertet durch Pearson, Abweichungsquadrate (Deviance) und den Hosmer-Lemeshow Test.

Die Maßgrößen für die Verknüpfung wurden nach der Wahrscheinlichkeit der

prognostischen Punkte ausgewählt, die sich ausdrücken lassen als übereinstimmend oder nicht übereinstimmend in Verbindung mit kumulativen Werten die mittels Somers' D, Goodman-Kruskal Gamma and Kendall's Tau a Tests (Minitab 16, Minitab Inc., State College, Pennsylvania, USA) errechnet wurden.

Die Kaplan-Meier Analyse wurde benutzt, um die Signifikanz des Einflusses der ausgewählten Werte auf das entwickelte Prognosemodell für das tumorfreie Langzeitüberleben nach der Transplantation mittels Log-Rank-Test zu überprüfen. Für diese zusätzliche Statistik wurde erneut SPSS Version 21.0 (IBM, Somers, NY, USA) verwendet und P mit $<0,05$ als signifikant festgelegt.

Die ROC (receiver operating curve) - Kurven Analyse wurde angewandt, um das entwickelte Prognosemodell auf Sensitivität (Richtig-Positiv-Rate) und Spezifität (Richtig-Negativ-Rate) zu prüfen und den besten Youden Index Wert zu bestimmen sowie den höchsten Sensitivitätswert festzulegen. Hierzu wurde die Software MedCalc version 12.7.2 (MedCalc Software, Ostend, Belgium) verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Tumorentstehung in Einzelfallbeschreibung

In dieser Arbeit zeigte sich das Auftreten von de-novo Malignomen in 21 Fällen (11,8%), hierbei handelt es sich in sieben Fällen (3,9%) um HCC Rekurrenz, in drei Fällen (1,7%) um posttransplantationslymforative Erkrankung (PLTD). In neun Fällen (5,1%) fanden sich nikotinassoziierte Plattenepitheltumore (PEC) des Kopf-Halsbereichs und der oberen Atemwege.

Im Einzelnen sind dies zwei Ösophaguskarzinome, zwei Tonsillen Karzinome, zwei Lungenkarzinome, ein Uvula Karzinom, ein Hypopharynxkarzinom und ein Basaliom zusätzlich traten ein Prostatakarzinom und ein Spinaliom auf.

Sieben von diesen Tumoren entstanden bei Patienten mit der primären Diagnose postalkoholische Zirrhose und in acht Fällen kam zusätzlich eine positive Nikotinanamnese hinzu.

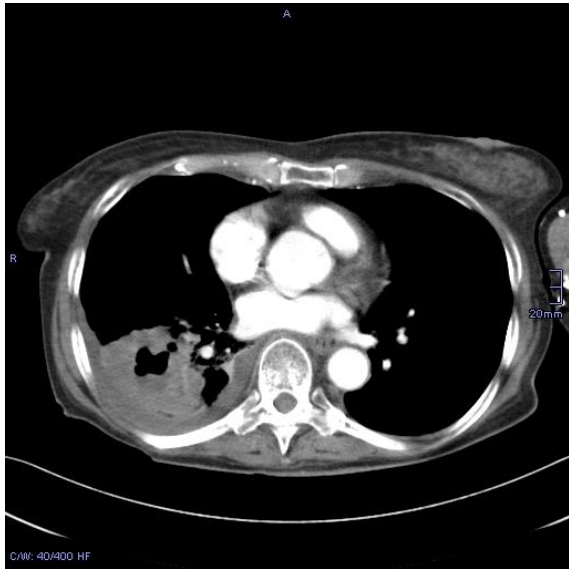
Der Patient mit dem Hypopharynxkarzinom verstarb 341 Tagen postoperativ an den Folgen des Tumors.

Folgende Auflistung ausgewählter Plattenepitheltumoren gibt Aufschluss über das Entstehungsintervall, das Tumorstadium, die vorhandene Packyearslast sowie der durchgeführten Therapie und das Follow-up.

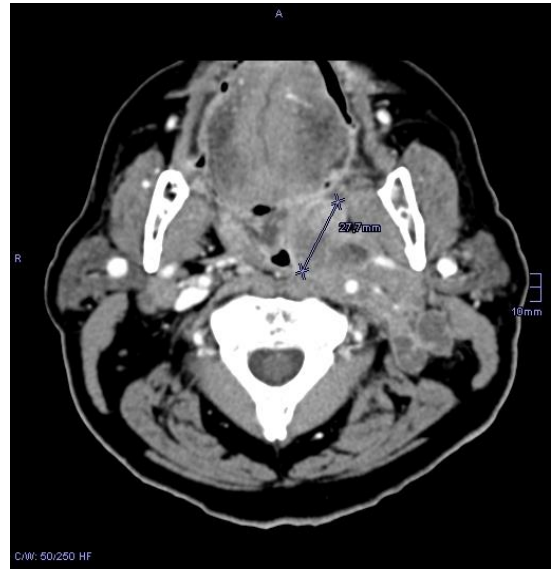
Die Darstellung erfolgt einschließlich der zugehörigen CT- Schichtaufnahmen (Abbildung 12a+b).

Patient	#1	#2	#3	#4
—				
Alter	52	62	48	47
Geschlecht	weiblich	männlich	männlich	männlich
Nikotin				
Vor-Tx	ja	ja	ja	ja
Nach-Tx	15 /d	30 /d	3 /d	6 /d
Packyears	30	46	35	45
Tumore				
Lokalisation	rechte Lunge unterer Lappen	Oropharynx/Tonsille	Tonsille	Ösophagus 30 cm aboral
Histologie	PEC	PEC	PEC	PEC
Stadium	pT3 N0(0/3) L1 V0 Pn1 G3 R0	cT4 cN2c cM0 G2	in situ	pT1b N0 (0/20) L0 V0 Pn0 G2 R0
Interval				
Tx bis Tumor	914 d	229 d	491 d	42 d
Therapie				
Chirurgie thorakal	Resektion rechter unterer Lappen	Cage Wirbel C5	Resektion, Neckdissektion	abdomino- Ösophagus - Resektion
Chemotherapie	nein	nein	nein	nein
Bestrahlung	nein	ja	ja	nein
Follow-up				
Status	lebend, 1117 d	verstorben nach 341d	lebend, 806d	lebend, 422d
IS	CysA, MMF	CysA, MMF	CysA, MMF	CysA, mTOR

Abbildung 12a: Ausgewählte de-novo Malignomfälle



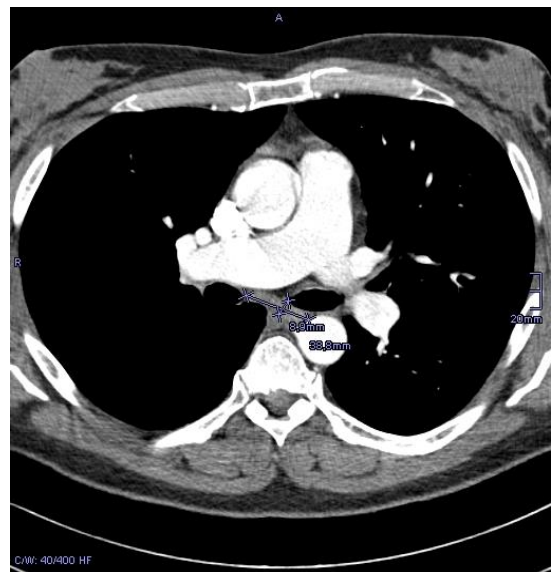
Patient #1: Lungenkarzinom



Patient #2: Oropharynx,
Tonsillenkarzinom



Patient #3: Tonsillenkarzinom



Patient #4: Ösophaguskarzinom

Abbildung 12b : CT Aufnahmen der ausgewählten de-novo Malignomfälle

3.2 Bewertung der Risikofaktoren

Die nachfolgende Tabelle zeigt die ausgewählten Variablen, der für die de-novo Malignomentstehung in Frage kommenden Risikofaktoren (Tabelle 3).

Als signifikante Risikofaktoren für das Auftreten von de-novo Malignomen lassen sich das aktive Rauchen vor und nach der Transplantation, eine positive Nikotinhistorie und die Anzahl der Packyears bestimmen.

Variablen:	P-value:	Odds ratio:	95%-CI:
Indikation: HCV-bedingte Zirrhose (ja/nein)	0.094	n.a.	n.a.
Indikation: HCC (ja/nein)	0.092	n.a.	n.a.
Indikation: alkoholische Zirrhose (ja/nein)	0.691	n.a.	n.a.
Alter bei Transplantation (in Jahren)	0.936	n.a.	n.a.
Body mass index (in kg/m ²)	0.653	n.a.	n.a.
Geschlecht (m/w)	0.661	n.a.	n.a.
MELD-Score bei Tx	0.217	n.a.	n.a.
Aktives Rauchen bei Transplantation (ja/nein)	<0.001	7.325	2.415-22.213
Raucherhistorie (ja/nein)	0.043	3.175	1.037-9.719
Anzahl der gerauchten Pack years	0.012	1.028	1.006-1.050
Anzahl der Jahre in den bis zur Tx geraucht wurde (Gruppe der Ex-Raucher: n=44)	0.769	n.a.	n.a.

Tabelle 3: Zeigt die ausgewählten Prä-Transplantationsvariablen der Kohorte und die univariate Abhängigkeit auf die postoperative Malignomentstehung(einschließlich HCC Rekurrenz (binäre logistische Regression, 95%-CI = 95% Confidence Interval, n.a. = nicht anzeigbar).

Alle anderen Variablen als mögliche Risikofaktoren für die de-novo Malignomentstehung wie Alter, MELD- Score, BMI bei Transplantation, Geschlecht oder das Vorliegen einer alkoholischen Zirrhose, eines HCC oder HCV- induzierte Zirrhose zeigen sich als nicht signifikant. Die multivariate logistische Regression zeigte, dass einzig das aktive Rauchen zum Zeitpunkt der Transplantation als Risikofaktor für die de-novo Malignomentstehung zum Tragen kommt und zwar mit einer Signifikanz von $p < 0.001$ einer Odds Ratio (7.325,95%-CI: 2.415-22.213).

Als Prätransplantationsvariablen und somit als Risikofaktoren zeigen sich in der univariaten Analyse bezüglich des Einflusses auf das de-novo malignomfreie Überleben die primäre Indikation postalkoholische Zirrhose, das aktive Rauchen zum Zeitpunkt der Transplantation sowie die positive Raucherhistorie und die Anzahl der Packyears als beeinflussende Risikofaktoren (Tabelle 4).

Variables:	P-value:	Hazard ratio:	95%-CI:
Indikation: HCV-bedingte Zirrhose (ja/nein)	0.721	n.a.	n.a.
Indikation: HCC (ja/nein)	0.213	n.a.	n.a.
Indikation: alkoholische Zirrhose (ja/nein)	0.042	2.815	1.015-7.807
Alter bei Transplantation (in Jahren)	0.789	n.a.	n.a.
Body mass index (in kg/m ²)	0.995	n.a.	n.a.
Geschlecht (m/w)	0.599	n.a.	n.a.
MELD-Score	0.506	n.a.	n.a.
Aktives Rauchen bei Transplantation (ja/nein)	0.001	5.884	2.129-16.261
Raucherhistorie (ja/nein)	0.049	2.935	1.001-8.611
Anzahl der gerauchten Pack years	0.023	1.021	1.003-1.040
Anzahl der Jahre in den bis zur Tx geraucht wurde (Gruppe der Ex-Raucher: n=44)	0.793	n.a.	n.a.

Tabelle 4: Zeigt die ausgewählten Prä-Transplantationsvariablen der Kohorte und die univariate Abhängigkeit auf das postoperative tumorfreie Überleben bis zur de-novo Malignomentstehung (Cox Regression Analyse, 95%-CI = 95% Confidence Interval, n.a. = nicht anzeigbar).

Alle anderen möglichen Risikofaktoren zeigten keinen signifikanten Einfluss auf das tumorfreie Überleben. In der multivariate Cox Regression war erneut das aktive Rauchen zum Zeitpunkt der Transplantation der dominierende Risikofaktor für das de-novo malignomfreie Überleben mit $p=0,001$ und einer Hazard Ratio (5.884, 95%-CI: 2.129-16.261).

In der Gruppe der Ex- Raucher zeigte sich, dass der Zeitraum, in dem das Rauchen vor der Transplantation eingestellt wurde, nicht beeinflussend für das tumorfreie Überleben nach der Transplantation ist.

3.3 Prognosemodell für die de-novo Malignomentstehung

Es folgt die Vorstellung des experimentellen Prognosemodells für die Wahrscheinlichkeit der de-novo Malignomentstehung nach Lebertransplantation.

Das Prognosemodell, das die Wahrscheinlichkeit der Tumorentstehung voraussagen soll, wird in % ausgedrückt und lässt sich durch folgende Formel beschreiben:

$$\text{Risiko in \%} = \text{Exp}(Y) / (1 + \text{Exp}(Y)) \text{ mit}$$

$$Y = -3.169 +$$

$$(0.227 \times \text{Indikation alkoholische Zirrhose, wenn ja}=1 \text{ wenn nein}=0) +$$

$$(1.61 \times \text{aktives Rauchen zum Zeitpunkt der Tx, wenn ja}=1 \text{ wenn nein}=0) +$$

$$(0.010 \times \text{Anzahl der Packyears})$$

Dieses Modell lässt sich durch Pearson, Deviance und den Hosmer-Lemeshow Test bemessen und ergab dabei folgende Werte: Pearson $p=0.832$, Deviance $p=0.900$, Hosmer-Lemeshow $p=0.859$.

Die Messwerte für die Verknüpfung der möglichen Prognosepunkte wurden festgelegt für übereinstimmend (63,1) und nicht übereinstimmend (23,1), die errechneten kumulativen Werte ergaben in Somers' D (0.40), Goodman-Kruskal Gamma (0.46) and Kendall's Tau a Test (0.06).

Die ROC- Kurve

Die ROC- Kurve, welche die Wahrscheinlichkeit der de-novo Malignomentstehung nach Lebertransplantation, gemäß des Prognosemodells abbildet, ist aussagekräftig in ihrem Verlauf. Die Fläche unter der Kurve beträgt 0,709 (binominal exakt 95% Confidence Interval: 0.636-0.774, power: 75%).

Der „best-Youden-index“ wurde mit einem Risiko von 21% als Vorhersagewert festgelegt, die gute Sensitivität und Spezifität für die Wahrscheinlichkeit der de-novo Malignomentstehung sind mit Werten von 53,3% für die Sensitivität und 87,1% Spezifität dargestellt. Abschließend ergibt sich eine Richtigkeit der Vorhersage von 70,2%.

Der Verlauf der ROC- Kurve sieht folgendermaßen aus. (Abbildung 13)

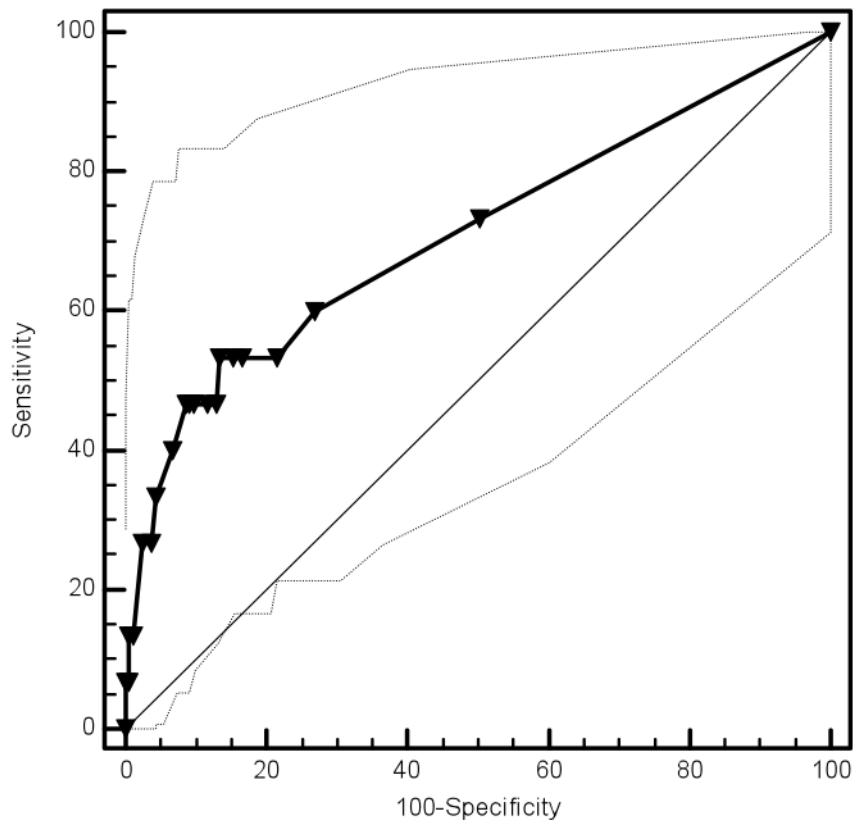


Abb. 13: ROC – Kurve

Zeigt den Verlauf der ROC- Kurve für die Wahrscheinlichkeit der de-novo Malignomentstehung nach LTx (95 % confidence boundaries = gepunktete Linie). Die Fläche unter der Kurve beträgt 0.709 (binominal exakt 95% Confidence Interval: 0.636-0.774, power 75%).

3.4 Einfluss auf Langzeitüberleben und tumorfreies Überleben

Die Kaplan-Meier Analyse

Der Einfluss auf das tumorfreie Überleben zeigt sich in der Kaplan-Meier Analyse als signifikant ($p < 0,001$ im Log Rank Test). Für das Langzeitüberleben selbst hingegen zeigt sich keine Signifikanz ($p = 0,877$ im Log Rank Test). Der Vorhersagewert von $> 21\%$ stellt sich in 29 von 178 Fällen (16,3%) ein, hiervon entwickelten 27,6% ein de-novo Malignom während des Follow-up und für $\leq 21\%$ stehen 149 von 178 Fällen (83,7%) von denen 4,7% ein de-novo Malignom entwickelten.

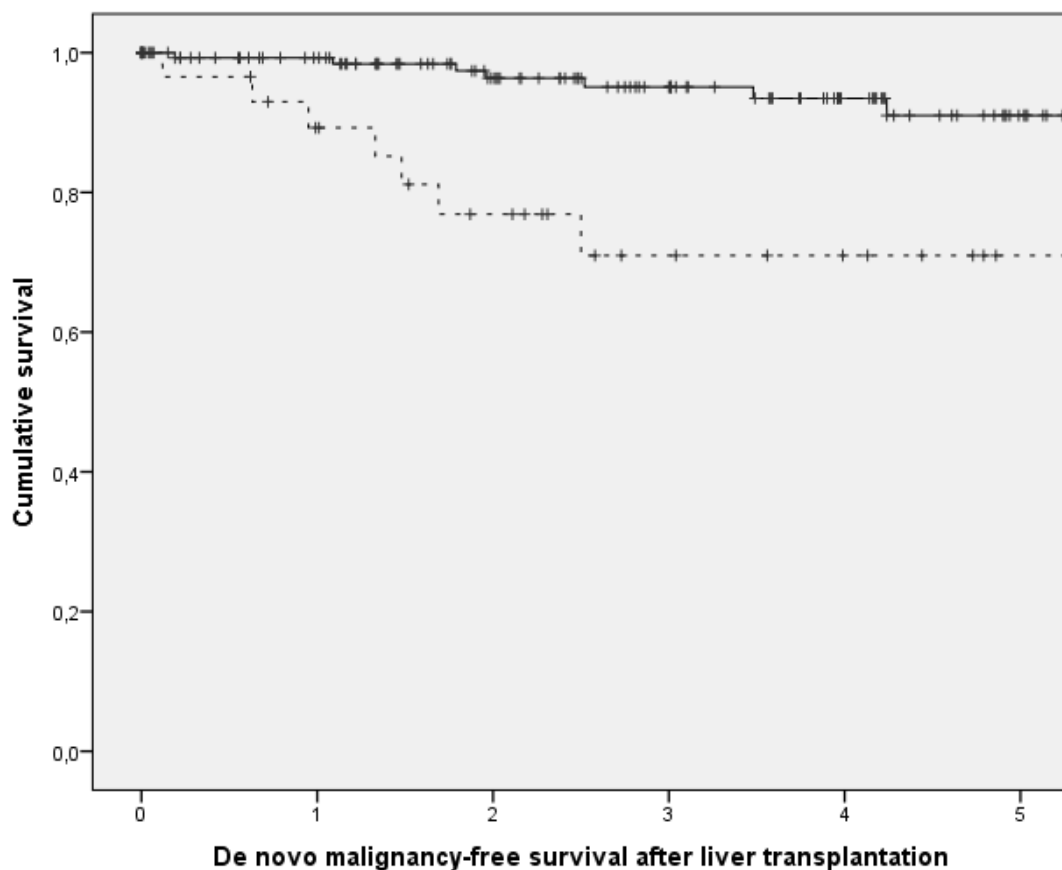


Abb. 14: Kaplan – Meier – Grafik

Zeigt den Einfluss auf ein de-novo Malignom freies Überleben mit der vorgegebenen Wahrscheinlichkeit des Prognosemodells (21%) nach LTx ($p < 0,001$, Kaplan-Meier Analyse nach Log Rank Test). (-- Nichtraucher / - - Raucher)

4 Diskussion

4.1 gezielte Nach- und Vorsorge in Bezug auf de-novo Malignomentstehung

Die vorliegende Arbeit demonstriert die klinische Relevanz des aktiven Rauchens zum Zeitpunkt der Transplantation als Risikofaktor für die de-novo Malignomentstehung nach der Transplantation sehr deutlich. Zusätzlich zeigen sich die Anzahl der Packyears und die primäre Indikation postalkoholische Leberzirrhose als signifikante Risikofaktoren für die Entstehung von de-novo Malignomen. Auffällig zu beobachten ist die vergleichsweise frühe Entstehung der Tumore, das Intervall reicht von 0,9 Jahren bis zu 6,4 Jahren (Median: 3,1 Jahre) nach Transplantation. Schrem et al. berichten ebenfalls von erhöhten Tumorentstehungsraten in Zusammenhang mit Nikotinabusus in kurzen Intervallen nach der Transplantation (33).

Ein positiver Aspekt der vorliegenden Studie liegt darin, dass sich trotz der relativ kleinen Patientenkohorte und des kurzen Nachbeobachtungsintervalls doch eine klinische Relevanz und Anwendbarkeit für das entwickelte Prognosemodell zu zeigen scheint, mit der Fläche unter der ROC-Kurve von $> 0,700$ und mit einer Wahrscheinlichkeit der Voraussage für die Entstehung der de-novo Malignome nach Transplantation von 75% (34).

Ähnliche Erfahrungen bezüglich eines Prognosemodells belegen ebenfalls die Erfahrungen aus Hannover aus dem Jahr 2012 (35). Nach diesen Ergebnissen bedarf es der näheren Untersuchung in angemessen größeren Kohorten und mit prospektiv gesammelten Daten, die gegebenenfalls zur Verfeinerung des vorgeschlagenen Prognosemodells dienen könnten.

Das Modell könnte zukünftig Risikopatienten für de-novo Malignome schon im Vorwege identifizierbar machen um diese gezielt zu betreuen. Diese Patienten müssen für den Vorteil das Rauchen aufzugeben sensibilisiert werden um somit die Chance auf ein tumorfreies Überleben zu erhöhen.

Postoperativ sollten diese Patienten engmaschig zur gezielten Tumorprävention nachuntersucht werden.

Weitere Risikofaktoren für die Entstehung von de-novo Malignomen nach Lebertransplantation sind ein EBV-negativer Serostatus für die Entwicklung von Lymphomen und Sonnenexposition für die Entstehung von Hauttumoren sowie

generell das Rauchen, die postalkoholische Leberzirrhose und PSC als primäre Indikationen und das Patientenalter (23,43).

4.2 Evaluationsqualität verbessern durch Angliedern des Rauchstatus an Audit-C Bogen

Um auf die Warteliste für ein Spenderorgan gesetzt zu werden, müssen die Patienten nach den Richtlinien der BÄK eine 6-monatige Alkoholabstinenz aufweisen (6). Dies geschieht zum einen durch regelmäßige klinische Kontrollen zum anderen durch Kontrolle von Biomarkern (z.B. Ethylglucuronid im Urin) und der aktiven Einbringung durch den Eintritt in eine Selbsthilfegruppe.

Vielen Patienten gelingt der Verzicht auf Alkohol, jedoch muss ihnen zusätzlich verdeutlicht werden, dass sie ebenfalls auf Nikotin verzichten müssen, da sie andernfalls einem stark erhöhten Tumorrisiko unterliegen, welches zum Verlust des Organs und schließlich zum Tode führen kann.

Das routinemäßige Abfragen des Rauchstatus aller Patienten sowie die Überweisung von Rauchern zu einer kompetenten Raucherberatung sollte fester Bestandteil transplantationsmedizinischer Standardvorgehensweisen werden und in der Anamnese, der Operationsvorbereitung und der Nachsorge größere Berücksichtigung finden (14).

Dies könnte durch eine fortlaufende Befragung der Patienten während der Evaluation zur Transplantation sowie danach im Recall bewerkstelligt werden. Der Audit-C Fragebogen ist die verkürzte Version des umfangreicheren Audit-Fragebogens (Alcohol Use Disorders Identification Test) zur Erfassung problematischen Alkoholkonsums. Zur Diagnose des Konsumverhaltens in Bezug auf Alkohol erlangt man anhand kurzer Ankreuzfragen Informationen über das Konsumverhalten und kann ein vorliegendes Suchtverhalten einstufen.

Durch Angliedern der Nikotinanamnese an den Standard Audit-C Befragungsbogen, könnten beide Komponenten erfasst und ausgewertet werden. Einen komplexeren Fragebogen zur weiterführenden Diagnostik und Erfassung der Nikotinabhängigkeit bietet der Fragerströmertest, welcher in der S3 Tabakleitlinie vorgestellt wird (36).

4.3 Rauchen als reglementierender Co-Faktor zur Transplantation

Die Fürsorge für das transplantierte Organ seitens des Empfängers, ist in Zeiten des Spenderorganmangels zwingend erforderlich. Bei den Patienten, die ein neues Organ, und somit eine neue Chance weiterzuleben erhalten, sollte der verantwortungsvolle Umgang Voraussetzung sein. In Zeiten knapper Ressourcen sollte kein Spenderorgan hierdurch riskiert werden (37,38). Es bleibt zu erwähnen, dass das aktive Rauchen und die fehlende Compliance das Rauchen einzustellen, als Ausschlusskriterium zur Transplantation herangezogen werden sollten (30).

Beachtenswert sind die Werte des erarbeiteten Prognosemodells bezüglich der Spezifität, die mit 87,1% hoch und der Sensitivität, die mit 53,3% gering anzusiedeln sind. Dies bedeutet im Rückschluss für die Prognose, dass Patienten, die eine negative Alkoholanamnese aufweisen und dazu nicht rauchen, ihr Risiko für die Entwicklung eines de-novo Malignoms deutlich minimieren, was andererseits wiederum wenig überraschend ist und derart übereinstimmend im allgemein gültigen wissenschaftlichen Kontext steht (39,40).

Dennoch müssen die Patienten informiert werden, dass Abstinenz vom Alkohol sowie vom Nikotinkonsum die Wahrscheinlichkeit für ein tumorfreies Überleben erhöht. Die Hauptgründe für Misserfolge nach Lebertransplantation sind neben Infektionen und kardiovaskulären Komplikationen die HCC-Rekurrenz und de-novo Malignome (41-43). Bedingt durch die Lebertransplantation haben diese Patienten generell ein zwei- bis vierfach erhöhtes Tumorrisiko gegenüber der Kontrollgruppe und eine kumulative Tumorinzidenz von 16-24 % bezogen auf einen Zeitraum von 20 Jahren nach Transplantation (40). Aberg et al. berichten im Einzelnen weiter über ein acht- bis 29-fach erhöhtes Risiko für Lymphome, ein fünf- bis achtfach erhöhtes Risiko für die Entstehung von oropharyngealen Tumoren sowie einem zwei- bis dreifach erhöhtem Risiko für Dickdarm- und Lungenkarzinome (41).

Hinzu kommt die Belastung des Organismus durch die Langzeittherapie der Immunsuppression bei der Art und Dosierung auch mit der Entwicklung von Tumoren assoziiert werden können (44). Bei Risikopatienten bezüglich der Entwicklung von Tumoren sollten mTOR Inhibitoren als Immunsuppression bevorzugt werden (47).

Ein positiver Raucherstatus hat negative Auswirkungen hinsichtlich der Entstehung von Komplikationen im Herzkreislaufsystem und an den Koronargefäßen bei Lebertransplantierten (45).

Nicht gezeigt werden konnte in dieser Arbeit, dass ein signifikanter Einfluss auf das generelle Langzeitüberleben besteht, die Gründe hierfür könnten im zu geringen Nachbeobachtungszeitraum liegen oder aber auch für eine suffiziente Tumorthherapie sprechen.

Gemäß des deutschen Suchtjournals 2013 rauchen in Deutschland 30% aller Erwachsenen, das entspricht etwa 20 Mio. Menschen (48).

Die Zahl für die Krebsrate des Robert-Koch-Instituts von 2008 liegt bei 72.000 Neuerkrankungen (49). Dies entspricht somit einer Tumorzinzidenz unter Rauchern von etwa 0,4%. Die Tumorzinzidenz bei Lebertransplantierten liegt bei etwa 4%. Verglichen mit der immunkompetenten Normalbevölkerung und hierbei speziell verglichen mit rauchenden Erwachsenen haben Transplantierte also ein etwa 10-fach erhöhtes Risiko für die nikotinassoziierte Tumorentstehung.

Gemäß der S3-Leitlinien von 2015 bedingen Alkohol- und Tabakkonsum 20% des Risikos für die Gesamtheit aller Erkrankungen unter Männern (12), dennoch ist derzeit der Nikotinkonsum bzw., die Nikotinabhängigkeit im Gegensatz zur Alkoholsucht nicht als Erkrankung, sondern nur als gesundheitsschädliche Verhaltensweise eingestuft (36).

5 Zusammenfassung

Nach Einführung des MELD-Verfahrens 2006 zur Allokation von Spenderlebern, zeigte sich bundesweit eine Verschiebung der Indikationen zur Lebertransplantation hin zur postalkoholische Zirrhose. In der Transplantationsambulanz des UKSH Kiel fiel vermehrt das Auftreten von de-novo Malignomen auf, welche im Zusammenhang mit Nikotinkonsum assoziiert werden können und häufig bei Patienten mit der Indikation postalkoholischer Zirrhose entstanden. Das Auftreten von Tumoren als Komplikation zählt neben Infektionen zu den häufigsten Todesursachen nach einer Lebertransplantation.

Alle Patienten wurden im Vorwege während der Evaluation auf extrahepatische Tumoren sowie auf inapparente Infektionsherde hin untersucht und erst nach Ausschluss für die Transplantation gelistet.

Diese Arbeit sollte zeigen, inwieweit der Nikotinkonsum bzw. die Raucherhistorie der Patienten mit der Entstehung von de-novo Malignomen nach der Lebertransplantation korreliert und ob sich das aktive Rauchen auf das tumorfreie Überleben auswirkt und somit als eigenständiger Risikofaktor gelten sollte. Hinzu kommt die Frage inwieweit Vor- und Nachsorge bei Rauchern angepasst und intensiviert werden müssen.

Die Patientenkohorte umfasste 178 Patienten, davon 62 weiblich und 116 männlich. In 21 Fällen (11,8%) traten während des Beobachtungszeitraums Tumore auf. In neun Fällen (5,1%) handelte es sich um Plattenepithelkarzinome, die mit Nikotinkonsum assoziiert werden können. Ein Patient verstarb 341 Tage nach Transplantation an den Folgen eines de-novo Malignoms.

Aktive Raucher nach Lebertransplantation haben gemäß den Ergebnissen generell ein etwa vierfach erhöhtes Risiko für eine de-novo Malignomenstehung und sollten daher nach der Transplantation einem gezielten Tumorscreening unterliegen.

Die Nikotinanamnese als quantitative Erfassung der aktiven Rauchgewohnheiten sowie der Raucherhistorie muss während der Evaluation und der Nachsorge konsequent erfolgen. Diese erhobenen Daten können anschließend mittels des neu erarbeiteten und hier vorgestellten Prognosemodells verknüpft werden.

Dieses Modell dient somit zur Erfassung der Risikopatienten für die de-novo Malignomentstehung und drückt die individuelle prozentuale Wahrscheinlichkeit des Patienten aus, ein de-novo Malignom zu entwickeln.

Das, in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe um Harald Schrem in Hannover, entstandene Prognosemodell, welches auf der in dieser Arbeit erhobenen Datengrundlage beruht, liefert somit einen prädiktiven Score zur individuellen Abschätzung der Wahrscheinlichkeit der Tumorentstehung bezugnehmend auf die Raucheranamnese des Patienten, sodass in einer intensivierten Nachsorge gezielter gescreent werden kann.

Lebertransplantierte Patienten sollten zur Tumorprävention und um die Chance auf ein de-novo malignomfreies Überleben nach der Transplantation zu erhöhen unbedingt auf das Rauchen verzichten, insbesondere wenn die Leberzirrhose durch Alkohol verursacht wurde. Inwieweit Rauchen aufgrund des postoperativen Tumorrisikos als Selektionskriterium bei der Allokation in Zeiten des postmortalen Spenderorganmangels herangezogen werden sollte, bleibt zu diskutieren.

Ein positiver Aspekt dieser Arbeit ist darin zu sehen, dass sich trotz der geringen Kohorten Größe und eines relativ kurzen Nachsorgeintervalls, ein klinischer Nutzen in der Anwendbarkeit des vorgestellten Prognosemodells zeigt.

Die durchgeführte Patientenbefragung und der, auf dieser Datengrundlage basierende, entwickelte Score zur Abschätzung der individuellen Wahrscheinlichkeit der Tumorentstehung für den Patienten könnte somit sinnvolle klinische Anwendung finden.

6 Literaturverzeichnis

- (1) Starzl, Thomas. E.; Marchioro, T. L.; Kaulla, K. N., Hermann, G.; Brittain, R. S.; Waddell, W. R. (1963): HOMOTRANSPLANTATION OF THE LIVER IN HUMANS. In: *Surg Gynecol Obstet* 117 (1), S. 659–676.
- (2) Gütgemann, A.; Schriefers, K. H.; Esser, G.; Lee, T. S.; Paquet, K. J.; Kaufer, C. (1969): Report of experience with homologous liver transplantation. In: *Dtsch Med Wochenschr* 94 (35), S. 1713–1717. DOI: 10.1055/s-0028-1110331.
- (3) Post, David J.; Douglas, David D.; Mulligan, David C. (2005): Immunosuppression in liver transplantation. In: *Liver Transplantation* 11 (11), S. 1307–1314. DOI: 10.1002/lt.20614.
- (4) National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement (1984). In: *Hepatology* 4 (S1), S. 107S-110S.
- (5) Schrem, H.; Till, N.; Becker, T.; Bektas, H.; Manns, M. P.; Strassburg, C. P.; Klempnauer, J. (2008): Langzeit-Outcome nach Lebertransplantation. In: *Chirurg* 79 (2), S. 121–129. DOI: 10.1007/s00104-007-1457-7.
- (6) Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG (Allgemeiner Teil Leber) <http://www.bundesaerztekammer.de/page.asphis=0.7.45.8858.8870> (abgerufen am: 01.04.2014)
- (7) Arastéh, Keikawus; Baenkler, Hanns-Wolf (2009): Innere Medizin. 643 Tabellen. 2., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme, S. 1137
- (8) Annual Reports 2013 / Eurotransplant.org
<http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=AR20135.pdf>
http://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=pat_germany
(abgerufen am 03.04.2014)
- (9) Deutsches Ärzteblatt Bekanntmachungen: Richtlinien zur Organtransplantation gemäß §16 TPG Jg. 103 Heft 48 1. Dezember 2006 Seiten A 3282- A3290
- (10) Schlitt, H. J.; Loss, M.; Scherer, M. N.; Becker, T.; Jauch, K-W; Nashan, B. et al. (2011): Aktuelle Entwicklungen der Lebertransplantation in Deutschland: MELD-basierte Organallokation und "incentives" für Transplantationszentren. In: *Z Gastroenterol* 49 (1), S. 30–38. DOI: 10.1055/s-0029-1245946.
- (11) EASL guideline 2012. EASL Clinical Practical guidelines: Management of alcoholic liver disease (2012). In: *Journal of Hepatology* 57 (1), S. 399–420.

- (12) S3-Leitlinie: "Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen" AWMF-Register Nr. 076-001 (Stand 22.04.2015)
<http://www.dg-sucht.de/s3-leitlinien> (abgerufen am 21.05.2015)
- (13) Rehm, Jürgen; Taylor, Benjamin; Mohapatra, Satya; Irving, Hyacinth; Baliunas, Dolly; Patra, Jayadeep; Roerecke, Michael (2010): Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. In: *Drug Alcohol Rev* 29 (4), S. 437–445. DOI: 10.1111/j.1465-3362.2009.00153.x.
- (14) Potschke-Langer, M.; Schaller, K.; Schneider, N. K.; Kahnert, S. (2011): Rauchen als prä- und postoperativer Risikofaktor bei Patienten mit thorakaler Organtransplantation. In: *Transplantationsmedizin* 23 (1), S. 105–114.
- (15) Herrero, J. Ignacio; Lorenzo, M.; Quiroga, Jorge; Sangro, Bruno; Pardo, Fernando; Rotellar, Fernando et al. (2005): De Novo neoplasia after liver transplantation: An analysis of risk factors and influence on survival. In: *Liver Transpl* 11 (1), S. 89–97. DOI: 10.1002/lt.20319.
- (16) McConathy, Kelly; Turner, Vicky; Johnston, Thomas; Jeon, Hoonbae; Bouneva, Illiana; Koch, Alvaro et al. (2007): Analysis of smoking in patients referred for liver transplantation and its adverse impact of short-term outcomes. In: *J Ky Med Assoc* 105 (6), S. 261–266.
- (17) Vallejo, Gonzalo Hernández; Romero, Carlos Jiménez; de Vicente, Juan Carlos (2005): Incidence and risk factors for cancer after liver transplantation. In: *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 56 (1), S. 87–99. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2004.12.011.
- (18) Pungpapong, Surakit; Manzarbeitia, Cosme; Ortiz, Jorge; Reich, David J.; Araya, Victor; Rothstein, Kenneth D.; Muñoz, Santiago J. (2002): Cigarette smoking is associated with an increased incidence of vascular complications after liver transplantation. In: *Liver Transplantation* 8 (7), S. 582–587. DOI: 10.1053/jlts.2002.34150.
- (19) Frühauf, Nils R.; Fischer-Fröhlich, Carl-Ludwig; Kutschmann, Marcus; Schmidtman, Irene; Kirste, Günter (2011): Joint Impact of Donor and Recipient Parameters on the Outcome of Liver Transplantation in Germany. In: *Transplantation* 92 (12), S. 1378–1384. DOI: 10.1097/TP.0b013e318236cd2f.

- (20) Mathur, Amit K.; Ranney, David N.; Patel, Shaun P.; Lee, Dennis S.; Bednar, Filip; Lynch, Raymond J. et al. (2011): The effect of smoking on biliary complications following liver transplantation. In: *Transplant International* 24 (1), S. 58–66. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2010.01146.x.
- (21) van der Heide, Frans; Dijkstra, Gerard; Porte, Robert J.; Kleibeuker, Jan H.; Haagsma, Elizabeth B. (2009): Smoking behavior in liver transplant recipients. In: *Liver Transpl* 15 (6), S. 648–655. DOI: 10.1002/lt.21722.
- (22) Scheifele, C.; Reichart, P. A.; Hippler-Benscheidt, M.; Neuhaus, P.; Neuhaus, R. (2005): Incidence of oral, pharyngeal, and laryngeal squamous cell carcinomas among 1515 patients after liver transplantation. In: *Oral Oncology* 41 (7), S. 670–676. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2005.03.014.
- (23) Watt, Kymberly D.S.; Pedersen, Rachel A.; Kremers, Walter K.; Heimbach, Julie K.; , William; Gores, Gregory J. (2009): Long-term Probability of and Mortality From De Novo Malignancy After Liver Transplantation. In: *Gastroenterology* 137 (6), S. 2010–2017. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.08.070.
- (24) Herrero, J. Ignacio; Lorenzo, M.; Quiroga, Jorge; Sangro, Bruno; Pardo, Fernando; Rotellar, Fernando et al. (2005): De Novo neoplasia after liver transplantation: An analysis of risk factors and influence on survival. In: *Liver Transpl* 11 (1), S. 89–97. DOI: 10.1002/lt.20319.
- (25) DiMartini, Andrea; Javed, Lubna; Russell, Sarah; Dew, Mary Amanda; Fitzgerald, Mary Grace; Jain, Ashok; Fung, John (2005): Tobacco use following liver transplantation for alcoholic liver disease: An underestimated problem. In: *Liver Transpl* 11 (6), S. 679–683. DOI: 10.1002/lt.20385.
- (26) Jiménez, Carlos; Manrique, Alejandro; Marqués, Elia; Ortegz, Patricia; Loinaz, Carmelo; Gómez, Ramón et al. (2007): Incidence and risk factors for the development of lung tumors after liver transplantation. In: *Transplant Int* 20 (1), S. 57–63. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2006.00397.x.
- (27) Mashberg, A.; Boffetta, P.; Winkelman, R.; Garfinkel, L. (1993): Tobacco smoking, alcohol drinking, and cancer of the oral cavity and oropharynx among U.S. veterans. In: *Cancer* 72 (4), S. 1369–1375.
- (28) Baccarani, U.; Piselli, P.; Serraino, D.; Adani, G. L.; Lorenzin, D.; Gambato, M. et al. (2010): Comparison of de novo tumours after liver transplantation with incidence rates from Italian cancer registries. In: *Dig Liver Dis* 42 (1), S. 55–60. DOI: 10.1016/j.dld.2009.04.017.

- (29) Mons, U.; Pötschke-Langer, M. (2010): Gesetzliche Massnahmen zur Tabakprävention. Evidenz, Erfolge und Barrieren. In: Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 53 (2), S. 144–151. DOI: 10.1007/s00103-009-1015-1.
- (30) Bright, Robert P. (2010): Denial of hepatic transplantation on the basis of smoking: is it ethical? In: Current Opinion in Organ Transplantation 15 (2), S. 249–253. DOI: 10.1097/MOT.0b013e3283373551.
- (31) Altamirano, J.; Bataller, R. (2010): Cigarette smoking and chronic liver diseases. In: Gut 59 (9), S. 1159–1162. DOI: 10.1136/gut.2008.162453.
- (32) Grant, Bridget F.; Hasin, Deborah S.; Chou, S. Patricia; Stinson, Frederick S.; Dawson, Deborah A. (2004): Nicotine dependence and psychiatric disorders in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. In: Arch. Gen. Psychiatry 61 (11), S. 1107– 1115. DOI: 10.1001/archpsyc.61.11.1107.
- (33) Schrem H, Kurok M, Kaltenborn A, Vogel A, Walter U, Zachau L, Manns MP, Klempnauer J, Kleine M. Incidence and long-term risk of de novo malignancies after liver transplantation with implications for prevention and detection. Liver Transpl. 2013 Sep 14. doi: 10.1002/lt.23722. [Epub ahead of print]
- (34) Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. Radiology. 1982 Apr;143(1):29-36.
- (35) Schrem H, Reichert M, Reichert B, Becker T, Lehner F, Kleine M, Bektas H, Johanning K, Strassburg CP, Klempnauer J. Value of the SOFA score as a predictive model for short-term survival in high-risk liver transplant recipients with a pre-transplant labMELD score ≥ 30 . Langenbecks Arch Surg. 2012 Jun;397(5):717-26. doi: 10.1007/s00423-011-0881-9. Epub 2011 Dec 6.
- (36) S3-Leitlinie "Screening, Diagnose und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsums" AWMF-Register Nr. 076-006 (Stand 09.02.2015) <http://www.dg-sucht.de/s3-leitlinie> (abgerufen am 21.05.2015)
- (37) www.sueddeutsche.de/gesundheit/geringe-bereitschaft-zur-organspende-nein-meine-niere-geb-ich-nicht-1.1817047 (abgerufen am: 13.11.2013)
- (38) www.aerzteblatt.de/nachrichten/55156/Bereitschaft-der-Deutschen-zu-Organ Spenden-sinkt-weiter (abgerufen am: 15.07.2013)

- (39) Lee, Dennis S.; Mathur, Amit K.; Acker, William B.; Englesbe, Michael J. (2009): Effects of smoking on Survival for Patients with End-Stage Liver Disease. In: American College of Surgeons 208 (1), S. 1077–1084.
- (40) Jiménez, Carlos; Manrique, Alejandro; Marqués, Elia; Ortegz, Patricia; Loinaz, Carmelo; Gómez, Ramón et al. (2007): Incidence and risk factors for the development of lung tumors after liver transplantation. In: Transplant Int 20 (1), S. 57–63. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2006.00397.x.
- (41) Aberg, Frederik; Isoniemi, H.; Höckerstedt, K. (2011): Long-term results of liver transplantation. In: Scandinavian Journal of Surgery 100 (1), S. 14–21.
- (42) Haagsma, E. B.; Hagens, V. E.; Schaapveld, M.; van den Berg, A P; de Vries, E G; Klompmaker, I. J. et al. (2001): Increased cancer risk after liver transplantation: a population-based study. In: J. Hepatol. 34 (1), S. 84–91.
- (43) Herrero, J. Ignacio (2009): De novo malignancies following liver transplantation: Impact and recommendations. In: Liver Transpl 15 (S2), S. S90. DOI: 10.1002/lt.21898.
- (44) Gutierrez-Dalmau, Alex; Campistol, Josep M. (2007): Immunosuppressive therapy and malignancy in organ transplant recipients: a systematic review. In: Drugs 67 (8), S. 1167–1198.
- (45) Aydinalp, Alp; Atar, Ilyas; Bal, Ugur; Aktas, Ayse; Ertan, Cagtay; Atar, Asli et al. (2010): Determinants of coronary artery disease in liver transplant candidates. In: Exp Clin Transplant 8 (2), S. 142–145.
- (46) Desai, Rajeev; Neuberger, James (2014): Donor transmitted and de novo cancer after liver transplantation. In: World journal of gastroenterology : WJG 20 (20), S. 6170–6179. DOI: 10.3748/wjg.v20.i20.6170.
- (47) Guba, M.; Andrassy, J.; Angele, M.; Bruns, C. (2013): Tumor und Transplantation. In: Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizen 84 (8), S. 690–697. DOI: 10.1007/s00104-012-2426-3.
- (48) Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (2013). Der Tabakkonsum Jugendlicher und junger Erwachsener in Deutschland 2012. Ergebnisse einer aktuellen Repräsentativbefragung und Trends. Köln: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. Verbreitung des Rauchens in der Erwachsenenbevölkerung in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Robert Koch Institut: <http://edoc.rki.de/oa/articles/reOZq3ixOGRrQ/PDF/228PlqRb1pJAU.pdf>

(49) Wienecke, A.; Barnes, B.; Lampert, T.; Kraywinkel, K. (2014): Changes in cancer incidence attributable to tobacco smoking in Germany, 1999- 2008. In: International journal of cancer. Journal international du cancer 134 (3), S. 682–691. DOI: 10.1002/ijc.28392.

7 Anhang

7.1 verwendete Abkürzungen

Ak	Antikörper
AR	aktive Raucher
Audit-C	Alcohol Use Disorders Identification Test-Consumption
AWMF	Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
Bili	Bilirubin
BMI	Body-Mass-Index
CLD	cholestatiche Lebererkrankung
CMV	Cytomegalie-Virus
Cys A	Cyclosporin A
d	Tag
DHS	Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen
EASL	european association for the Study of the Liver
EBV	Epstein-Barr-Virus
ED	Erstdiagnose
EKG	Elektrokardiogramm
ELTR	european liver transplant registry
g	gramm
h	Stunde
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
IITR	International Interstinal Transplant Registry
ExR	Ehemalige Raucher
kg	Kilogramm
J	Jahr
krea	Kreatinin
LD	Lebendspende
m	männlich

MELD	Model for Endstage Liver Disease
MMF	Mycophenolat mofetil (Cellcept)
MRT	Magnetresonanztomografie
mTOR	mammalian target of rapamycin
MW	Mittelwert
NIH	National Institute of Health
NR	Nichtraucher
n	Anzahl
PAC	postalkoholische Zirrhose
PBC	primäre biliäre Zirrhose
PEC	Plattenepithelkarzinom
PLTD	posttransplant lymphoproliferative disorder
PMD	postmortale Spende
PSC	primäre sclerosierende Cholangitis
Py	Packyears
Re Tx	Retransplantation
rek	Rekurrenz
ROC	receiver operating characteristics
SCC	squamous cell carcinoma
SD	Standardabweichung
SIR	standardised incidence ratio
SRTR	Scientific Registry of Transplant Recipients
TAC	Tacrolimus
Tx	Transplantation
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
WHO	World Health Organisation
WL	Warteliste
w	weiblich
ZMK	Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

7.4 Angewendeter Fragebogen

Fragebogen

"Nikotinanamnese bei lebertransplantierten (LTX) Patienten"

Patientendaten werden zur Auswertung anonymisiert!

ET-Nummer:

Datum der Befragung: _____

persönlich

telefonisch

Rauchgewohnheiten vor der Transplantation

Rauchen Sie, oder haben Sie jemals geraucht: niemals ja von _____ bis _____

Wenn ja, wie viele Zigaretten pro Tag: < 10 11 - 20 21 - 30 31 - 40 > 41
~ _____ py.

Rauchgewohnheiten nach der Transplantation

Rauchen Sie, oder haben Sie jemals geraucht: niemals ja von _____ bis _____

Wenn ja, wie viele Zigaretten pro Tag: < 10 11 - 20 21 - 30 31 - 40 > 41
~ _____ py.

7.5 Ethikvotum

**MEDIZINISCHE FAKULTÄT
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL**

ETHIK-KOMMISSION



Universitäts-Kinderklinik · Schwänenweg 20 · 24105 Kiel

PD Dr. med. Felix Braun
Klinik für Allgemeine Chirurgie
und Thoraxchirurgie
UKSH, Campus Kiel
Arnold-Heller-Straße 3, Haus 18
24105 Kiel

Postadresse:
Arnold-Heller-Straße 3 / Haus 9
D-24105 Kiel

Telefon 04 31 / 597-18 09
Telefax 04 31 / 597-53 33

Datum: 14.12.2011

AZ.: D 472/11 (bitte stets angeben)
**Projekt: Erhöhtes Tumorrisiko bei Rauchern mit postalkoholischer
Lebercirrhose nach Lebertransplantation**
Anschreiben, Projektplan, Fragebogen

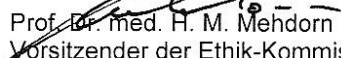
Schreiben vom: 23.11.2011 (Eingang 29.11.2011)

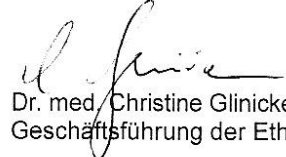
Sehr geehrter Herr Kollege Braun,

vielen Dank für Ihren obengenannten Antrag zur Beratung gemäß § 15 Berufsord-
nung (BO) der Ärztekammer Schleswig-Holstein.

Nach Durchsicht der Unterlagen durch die Geschäftsstelle und durch mich als
Vorsitzenden der Ethik-Kommission bestehen gegen die Durchführung des Projekts
keine berufsethischen und berufsrechtlichen Bedenken.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen


Prof. Dr. med. H. M. Mehdorn
Vorsitzender der Ethik-Kommission


Dr. med. Christine Glinicke
Geschäftsführung der Ethik-Kommission

7.6 Lebenslauf

Name Bianca Stephanie Behrenbeck, geb. Wensorra

Geburtsdatum 17.07.1982

Kontakt Dinghorst 4, 24211 Honigsee
Telefon: 0160-96255729
Mail: bianca.behrenbeck@web.de

Eltern Gerhard Wensorra, * 30.08.1958
Ute Ecker, geb. Hermanowski * 16.10.1964

Familienstand verheiratet, 1 Kind * 09.12.2014
Ehemann Dennis Behrenbeck * 27.06.1976

Ausbildung 1989 -1993 Grund- und Hauptschule Nusse
1993 -1999 Lauenburgische Gelehrtenschule Ratzeburg
(Realschulabschluss)
1999 - 2002 Ausbildung zur Zahnarthelferin in Bad Oldesloe
2002 - 2005 Berufliche Schulen des Kreises Stormarn
(Allg. Hochschulreife)
2005 - 2010 Studium der Zahnmedizin an der CAU in Kiel
(Examen November 2010)

Beruflicher Werdegang 2011 - 2013 Assistenz Zahnärztin in der Praxis Dr. Stitz und Dr. Mogadas in Kiel
seit 2013 KZV Zulassung und Tätigkeit als angestellte Zahnärztin in der Praxis Dr. Stitz und Dr. Mogadas

7.7 Danksagung

Danken möchte ich meinem Doktorvater Prof. Felix Braun für die Bereitstellung des interessanten Themas und für die Betreuung während der zeitweilig langwierigen Arbeitsphasen.

Bei Dr. Benedikt Reichert möchte ich mich bedanken für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung und für die Ermöglichung der Zusammenarbeit mit Dr. Harald Schrem in Hannover.

Ich bedanke ich mich für die Unterstützung beim Direktor der Klinik Prof. Thomas Becker sowie den Mitarbeitern der Transplantationsambulanz des UKSH, im Einzelnen bei Kirsten Ahrend, Annika Bumann und Petra Fritzsche.

Schließlich danke ich meinem Mann, Dennis Behrenbeck, den ich über alle Maßen liebe und schätze.