

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

**Ergebnisse der
Leber-Retransplantation**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
René Fahrner
aus
Böblingen
2006**

Dekan: Professor Dr. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. R. Viebahn

2. Berichterstatter: Professor Dr. W. Steurer

Meinen Eltern in Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis	4
1 Einleitung	8
1.1 Geschichte der Lebertransplantation	8
1.2 Lebertransplantation und ihre Besonderheiten	11
1.3 Spezialfall Leberretransplantation.....	15
1.3.1 Medizinische Gesichtspunkte der Leberretransplantation..	15
1.3.2 Ethische Gesichtspunkte der Leberretransplantation.....	17
1.4 Fragestellung	18
2 Material und Methoden.....	19
2.1 Untersuchungsobjekte und Untersuchungszeitraum	19
2.2 Der Erhebungsbogen / Datenerhebung	24
2.3 Auswertung der erhobenen Daten	28
3 Ergebnisse	29
3.1 Allgemeine Daten	29
3.1.1 Blutgruppenzugehörigkeit	29
3.1.2 Zeit auf der Warteliste	29
3.1.3 Einteilung nach der Dringlichkeitsstufe auf der Warteliste bei Eurotransplant.....	30
3.1.4 Ursachen für die Retransplantationen.....	31
3.1.5 Todesursachen	32
3.2 Patientenüberleben.....	33
3.2.1 Patientenüberleben der Gruppen R und M	33
3.2.2 Patientenüberleben und Retransplantationszeitpunkt	34
3.2.3 Patientenüberleben und Grunderkrankung	35
3.2.4 Patientenüberleben und Dringlichkeit.....	38
3.2.5 Patientenüberleben der R-Gruppe und Retransplantations- ursache	39
3.2.6 Patientenüberleben und Transplantationsjahr.....	40
3.3 Organüberleben.....	42
3.4 Immunsuppression	43

3.4.1	Häufigkeit der verabreichten immunsuppressiven Medikamente	43
3.4.2	Patientenüberleben und Initialtherapie.....	44
3.4.3	Abstoßungstherapien	46
3.4.3.1	Häufigkeitsverteilung der Abstoßungstherapie ...	46
3.4.3.2	Abstoßungstherapie-freies Intervall	47
3.5	Leberbiopsien	49
3.5.1	Biopsiehäufigkeit.....	49
3.5.2	Freie Intervalle	49
3.5.3	Schweregrad der festgestellten pathologischen Befunde ..	54
3.6	Häufigkeit und Therapie von Infektionen	55
3.6.1	Antibakterielle Infektionstherapie	55
3.6.2	Antimykotische Infektionstherapie.....	56
3.6.3	Antivirale Infektionstherapie	57
3.6.4	Gesamtvergleich der antiinfektiösen Therapie	59
3.6.5	Nachweis von Bakterien und Pilzen.....	59
3.6.5.1	Erregerspektrum und deren Häufigkeiten	59
3.6.5.2	Lokalisation des Erregernachweises.....	61
3.6.5.3	Postoperatives Intervall bis zum ersten Nachweis der Erreger.....	62
3.7	Cytomegalievirus-Infektion	64
3.8	Intensivstation und Dauer des Klinikaufenthalts	65
3.8.1	Aufenthalt auf der Intensivstation.....	65
3.8.2	Beatmungsdauer.....	67
3.8.3	Häufigkeit der durchgeführten Tracheotomien.....	68
3.8.4	Dauer des Klinikaufenthalts	69
3.8.5	Initiale Funktion der transplantierten Leber	69
3.9	Postoperative Komplikationen	69
3.10	Qualität der Spenderorgane	74
3.10.1	Alter und Geschlecht der Organspender.....	74
3.10.2	Todesursache der Organspender	74
3.10.3	Blutgruppe der Organspender.....	76
3.10.4	Kalte Ischämiezeit der transplantierten Organe	76

3.10.5	Intensivaufenthalt der Organspender	78
3.10.6	Herzstillstand und hypotensive Phasen der Organspender	78
3.10.7	Medikamenteneinnahme während des Klinikaufenthalts der Organspender	79
3.10.8	Ausgewählte Laborparameter der Organspender	79
4	Diskussion.....	81
4.1	Allgemeine Daten	81
4.2	Patientenüberleben.....	84
4.3	Immunsuppressionstherapie.....	88
4.4	Leber-Biopsien.....	91
4.5	Infektionen und deren Therapie.....	93
4.6	Intensivstation.....	97
4.7	Komplikationen	99
4.8	Spenderdaten	103
5	Zusammenfassung	108
6	Literaturverzeichnis.....	110

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen:

Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
CMV	Cytomegalievirus
IgG	Immunglobulin der Klasse G
IgM	Immunglobulin der Klasse M
mg	Milligramm
Tab.	Tabelle
u. a.	unter anderem
u. U.	unter Umständen
v. a.	vor allem
vgl.	vergleiche
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil

1 Einleitung

1.1 Geschichte der Lebertransplantation

Die Organtransplantation zählt zu den größten Errungenschaften der modernen Medizin (48). Die Idee der Transplantation, d. h. die Übertragung von Geweben und Organen von einem auf einen anderen Menschen, beschäftigte die Menschheit seit mehreren Jahrtausenden. So sind bereits in Schriften der griechischen Antike, dem Neuen Testament (ein abgeschlagenes Ohr wird von Jesus wieder hergestellt) und in Jacopoda Varagines *Leggenda Aura* aus dem Jahr 348 v. Chr. Beispiele von Transplantationen bzw. Xenotransplantationen zu finden (93). Im 15. Jahrhundert begann man, Haut von Mensch zu Mensch zu transplantieren (6), damit versuchte man zum ersten Mal ernsthaft, Gewebe von einer Person auf eine andere Person zu übertragen – allerdings waren die Langzeitergebnisse von zweifelhaftem Erfolg und nach einiger Zeit wurden die Transplantate abgestoßen. Im Jahr 1837 unternahm Samuel Bigger in Irland auf dem Gebiet der Korneatransplantation erste Versuche, doch die erste erfolgreiche Korneatransplantation wurde erst 1906 durchgeführt (93).

Bevor es in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts möglich wurde, erfolgreich Organe, wie z. B. Leber, Herz, Niere und Pankreas zu transplantieren, waren noch einige bahnbrechende Entwicklungen notwendig. So entwickelten sich die Gebiete der Anästhesie, Chirurgie und nicht zuletzt der Immunologie weiter, was die Grundlage für eine dauerhaft erfolgreiche Transplantation darstellte. Wichtige Stationen waren die Einführung der Äthernarkose 1846 durch Morton (30), die Formulierung der Prinzipien der Asepsis in der Chirurgie von Lister 1865 (30) und die zu Beginn des 20. Jahrhunderts entwickelten Gefäßklemmen und Gefäßanastomosen durch Carrel und seine Mitarbeiter, die für diese Errungenschaft 1912 den Nobelpreis erhielten (5). Das größte Problem auf dem Gebiet der Transplantation stellte die Immunologie dar. Erst während des 2. Weltkrieges entdeckte Medawar, dass es sich bei den Abstoßungen um ein immunologisches Phänomen handelte. Wegen dieser Entdeckung gilt Medawar auch als Begründer der modernen Transplantationsimmunologie (97).

1936, also bereits vor den Entdeckungen Medawars, wurde in Russland durch Voronoy mit der ersten Nierentransplantation (6, 93) das Zeitalter der modernen

Organtransplantation eingeläutet – wenngleich die Organempfängerin nur zwei Tage überlebte. Nach dem 2. Weltkrieg wurden in den USA auf dem Gebiet der Nierentransplantation, dank der Entdeckung Medawars, erste langfristige Erfolge erzielt. So führte Murray am 23.12.1954 die erste Nierentransplantation mit Langzeiterfolg durch (26). Der Patient verstarb erst acht Jahre nach der Operation an einer kardiovaskulären Erkrankung (93). Dieser Erfolg war u. a. deshalb möglich, da die Transplantation zwischen Zwillingen durchgeführt wurde und somit die Niere zweier genetisch identischer Menschen übertragen wurde (83). Wie man heute weiß, können in solchen Fällen gute Ergebnisse ohne Immunsuppression erreicht werden (96).

Die Immunsuppression bereitete auch bei der Lebertransplantation große Probleme und es dauerte lange Zeit, bis man dieses Problem durch suffiziente immunsupprimierende Medikamente in den Griff bekam (98). Am 01.03.1963 führte Starzl in Denver die erste Lebertransplantation durch, doch der Patient verstarb noch während der Operation. Auch die darauf folgenden Transplantationen an anderen medizinischen Zentren wie Boston und Paris waren ohne Erfolg (98). Trotz jahrelanger intensiver Forschung an Hunden, die seit 1958 von unabhängigen Forschungsgruppen in Colorado und Boston durchgeführt wurde, reichten die technischen und physiologischen Erfahrungen noch nicht aus. In der Zeit von 1963 bis 1967, also noch vor der ersten Herztransplantation, welche von der Öffentlichkeit bejubelt wurde, wurden insgesamt neun erfolglose Lebertransplantationen versucht. Diese fanden in der Öffentlichkeit, im Gegensatz zur ersten Herztransplantation, so gut wie keine Beachtung. Aber auf wissenschaftlicher Seite wurden sie mit großem Interesse verfolgt (69). Nach den anfänglichen Fehlschlägen am Menschen wurde ein weltweiter Stopp der Lebertransplantationen vereinbart und stattdessen die theoretischen und tiermedizinischen Forschungen auf den Gebieten der Nieren- und Lebertransplantation weiter intensiviert. Erst im Jahr 1967 nahm man die klinische Lebertransplantation in Denver wieder auf (96).

Am 23.07.1967 gelang Starzl die erste erfolgreiche Lebertransplantation bei einem 18 Monate alten Kind. Es überlebte 13 Monate, bevor es an den Metastasen des Lebertumors, der die Indikation der Transplantation darstellte, verstarb. Dieser kleine Erfolg löste Hoffnungen auf dauerhafte Erfolge aus und führte

weltweit zu einer steigenden Anzahl an Lebertransplantationen (98). Nicht einmal zwei Jahre nach dieser ersten erfolgreichen Lebertransplantation durch Starzl in den USA wurde am 17.06.1969 erstmals in Deutschland (Bonn) von Gütgemann und Lie eine Leber transplantiert: der Empfänger überlebte 205 Tage. 1972 rief Pichlmayr in Hannover das bis heute umfangreichste und erfolgreichste Lebertransplantationsprogramm Deutschlands ins Leben. Auch an der Universitätsklinik Tübingen fing man 1984 vergleichsweise früh mit Lebertransplantationen an – als vierte deutsche Klinik, die überhaupt Lebertransplantationen durchführte (86).

Bei den in den 60er und 70er Jahren durchgeführten Lebertransplantationen wurden 1-Jahres-Überlebensraten von lediglich 35% erzielt (42). Dies lag nicht nur an der fehlenden chirurgischen und intensivmedizinischen Erfahrung mit Lebertransplantationen, sondern v. a. an einer geeigneten Immunsuppression. Hier wurden zunächst die bereits vorhandenen Erfahrungen mit Nierentransplantationen übernommen und an die Bedürfnisse der Lebertransplantation angepasst (98). Mit der Einführung von Ciclosporin A in der Organtransplantation konnten ab 1980 erste Langzeiterfolge bei Organtransplantationen und speziell bei Lebertransplantationen erzielt werden (96). Dies ließ die Zahl der weltweit durchgeführten Lebertransplantationen deutlich ansteigen, was zu einem Erfahrungszuwachs auf allen relevanten Gebieten führte (42). Die 1-Jahres-Überlebensraten verbesserten sich innerhalb kurzer Zeit auf über 70% (99). Neben Ciclosporin A, dem ersten selektiv wirkenden Immunsuppressivum, stand einige Jahre später mit Tacrolimus ein weiteres gutes Immunsuppressivum zur Verfügung (42). Diese beiden Medikamente werden noch heute zur Standardtherapie eingesetzt. Eine weitere Verbesserung der Transplantationsergebnisse wurde ab 1987 durch die Einführung neuer Perfusionslösungen erreicht. Vor 1987 perfundierte man die Spenderorgane mit sog. „Collins Lösung“, was eine Haltbarkeit von maximal acht Stunden ermöglichte (42). Die Entwicklung der sog. „University of Wisconsin-Lösung“ (kurz: UW-Lösung) ermöglichte eine längere und schonendere kalte Ischämiezeit von bis zu 24 Stunden (43). So konnten Organe über größere Distanzen zum Empfänger transportiert werden, ohne dass sich die Organqualität und die Ergebnisse verschlechterten. Dies führte zu einer besseren Ausschöpfung der vorhandenen Spenderorgane (41).

Kontinuierliche Forschungsarbeiten brachten Verbesserungen in der Patientenversorgung und der technischen Durchführung der Operation. In Hannover entdeckte Pichlmayr die immunologische Sonderstellung der Leber woraus er folgte, dass bei Lebertransplantationen eine geringere Immunsuppression als bei Nierentransplantationen nötig ist. Weiter stellte er fest, dass auch erfolgreiche Lebertransplantationen mit positivem Crossmatch möglich sind (86). Heute weiß man, dass die Leber aufgrund geringerer Expression von HLA-I Antigenen auf den Hepatocyten nicht so antigen wirkt wie andere Organe (77). Auch veränderten sich die Indikationen zur Lebertransplantation im Laufe der Jahre. Wurden anfänglich v. a. Tumorpatienten und Patienten mit Gallengangsatresie transplantiert, erweiterte sich das Spektrum der Erkrankungen auf alle chronischen und akuten Lebererkrankungen mit terminalem Leberversagen (86). Der Mangel an Spenderorganen führte zu neuen Methoden, z. B. der Leber-Split-Transplantation, die sowohl mit verstorbenen als auch lebenden Spenderorganen möglich ist (77). 1981 führte Bismuth erstmals eine Teillebertransplantation bei Kindern durch (8), eine Leberspende durch eine lebende Person gelang 1988 erstmals durch Raia (80). Die Zahl der Lebendspenden bei Lebertransplantationen hat in den letzten Jahren immer weiter zugenommen, 2002 wurde dies in Deutschland bei 85 Patienten (11,2%) aller Lebertransplantationen angewandt (68). Zukünftig wird dieses Verfahren wohl weiter an Bedeutung gewinnen (83).

1.2 Lebertransplantation und ihre Besonderheiten

Die Lebertransplantation hat sich in den letzten Jahrzehnten zu einem weltweit anerkannten und etablierten Routineverfahren für Patienten mit Lebererkrankungen im Endstadium entwickelt, das sehr gute Ergebnisse vorweisen kann (48, 74, 86). Diese Entwicklung war u. a. dank einer stetigen Verbesserung der chirurgischen Technik, der Organkonservierung, der peri- und postoperativen Versorgung der Patienten und potenteren Immunsuppressiva möglich (41, 48, 58). Heute werden Patienten transplantiert, die sich im Endstadium einer chronischen Lebererkrankung befinden oder aufgrund eines fulminanten Krankheitsverlaufs keine ausreichende Leberfunktion mehr aufweisen. Dazu gehören z. B. chroni-

sche Erkrankungen am Gallenwegssystem wie die primär biliäre Zirrhose, die primär sklerosierende Cholangitis, die Gallengangsatresie und das Alagille-Syndrom. Außerdem können auch Erkrankungen des Leberparenchyms zu einer Transplantation führen, z. B. Hepatitiden, die sowohl viral als auch durch autoimmune Prozesse in der Leber bedingt sein können, ebenso Leberzirrhosen, die z. B. durch krankhaften Alkoholkonsum hervorgerufen sein können. Auch Patienten mit Neoplasien der Leber oder des Gallenwegssystems werden Lebertransplantationen unterzogen. Ein weiteres Gebiet stellen Stoffwechselerkrankungen dar, die sich in der Leber abspielen oder sich auf die Leber auswirken. Hier sind v. a. der Morbus Wilson, die Hämochromatose und der α_1 -Antitrypsin-Mangel zu nennen. Darüber hinaus gibt weitere Ursachen wie etwa das Budd-Chiari-Syndrom, die Zystenleber, die Echinokokkose und das Lebertrauma (56). Patienten mit akutem Leberversagen unterschiedlichster Genese kann auf Dauer nur eine Organtransplantation helfen (57).

Bis heute existieren für Patienten mit reduzierter oder erloschener Leberfunktion lediglich für eine begrenzte Zeit palliative, medizinische Therapieoptionen. Ein Organersatzverfahren wie z. B. die Hämodialyse bei niereninsuffizienten Patienten gibt es im klinischen Routineeinsatz für die Leber noch nicht. Die einzige kurative Therapie und damit Chance auf ein längerfristiges Überleben besteht in der Transplantation einer gespendeten Leber (74). Aufgrund ihrer wesentlichen Beteiligung an zahlreichen lebenswichtigen Syntheseleistungen (z. B. Eiweißsynthese, Galleproduktion, Synthese von Gerinnungsfaktoren), Stoffwechselprozessen (z. B. Eiweiß-, Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel) und Entgiftungsvorgängen im Körper ist ein Leben ohne ausreichende Leberfunktion nicht möglich. Wesentliche Schritte der operativen Durchführung einer orthotopen Lebertransplantation bei der am häufigsten angewandten Operationstechnik bei Lebertransplantation, auch Piggy-Back-Technik genannt, werden nachfolgend skizziert. Diese Technik wird mittlerweile routinemäßig durchgeführt (12). Sie hat damit die von Starzl et al. (100) zuerst beschriebene Standardtechnik größtenteils abgelöst. Bei ausreichender Narkosetiefe und nach sterilem Abwaschen des Operationsfeldes wird mittels einer queren Oberbauchlaparotomie unter Erweiterung durch einen Längsschnitt bis zum Xyphoid der Bauchraum eröffnet. Es folgt die Entfernung der erkrankten Leber, was je nach Ausmaß der portalen Hyper-

tension und der Anzahl vorausgegangener Operationen große Schwierigkeiten bereiten kann (77). Zuerst werden die Bandstrukturen, welche die Leber am Zwerchfell und der Bauchdecke fixieren, durchtrennt, bevor die Gefäße (A. hepatica, V. portae, V. cava inferior) sowie der Gallengang präpariert, durchtrennt und die Leber aus dem Bauchraum entnommen wird. Anschließend erfolgt die Implantation der bereits vorpräparierten Spenderleber, wobei zunächst die Anastomose der Vena cava suprahepatisch vorgenommen wird. Danach erfolgen die Anastomosen der Arterie und Pfortader. Im Anschluss der Reperfusion werden erst einige Hundert Milliliter Efluat aus dem Transplantat abgelassen und dann die Anastomose der Vena cava infrahepatisch vervollständigt (12). Es folgt die Anastomose des Gallengangs, die meist End-zu-End und Gang-zu-Gang erfolgt. Falls es die Verhältnisse notwendig machen, kann diese auch mittels Roux-Y-Anastomose (98) erfolgen. Abschließend erfolgt nach der Blutstillung der Bauchdeckenverschluss, der in aller Regel primär durchgeführt wird und nur bei starker Schwellung von Leber und Darm sekundär vorgenommen wird (56).

Waren früher Gefäßanomalien des Organempfängers eine Kontraindikation für Lebertransplantationen, können heute auch diese Patienten erfolgreich transplantiert werden. Meist wird versucht, eine direkte Anastomose zwischen Spender und Empfängergefäß herzustellen. Ist dies nicht möglich, kann durch ein Gefäßinterponat aus den Iliakalgefäßen des Spenders eine Anastomose beispielsweise mit der Aorta erzielt werden. Selbst Patienten mit Pfortaderthrombosen können heute erfolgreich transplantiert werden – entweder mittels direkter Anastomose, durch eine Anastomose zwischen Spenderpfortader und Vena mesenterica superior und Vena lienalis des Empfängers (41).

Da es sich bei der transplantierten Leber um Fremdgewebe handelt, reagiert das Immunsystem des Organempfängers auf das Transplantat und versucht, das als fremd erkannte Organ zu bekämpfen. Um diese Reaktion, die eine Abstoßung des Organs und somit den Verlust des Transplantats zur Folge hätte, zu unterdrücken, erhalten Patienten nach einer Transplantation immunmodulierende und immunsupprimierende Medikamente (90), die dann lebenslang eingenommen werden müssen und zu verschiedenen Komplikationen führen können: z. B. erhöhte Infektionsgefahr oder medikamentenbedingte Organschäden (u. a. Nephrotoxizität und Neurotoxizität von Ciclosporin A). Auch können unerwünschte

Nebenwirkungen wie Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie durch Tacrolimus auftreten. Dank enormer Fortschritte konnte das Problem der unzureichenden Immunsuppression bzw. der Mangel an effektiven Therapiemöglichkeiten gegen Organabstoßungen mittlerweile deutlich verringert werden (17, 98).

Dank Borels Forschungen Mitte der 70er Jahre und der Einführung des Medikamentes Ciclosporin A in die Lebertransplantation 1980 (42) stiegen die Überlebensraten deutlich an (17) und die Lebertransplantation entwickelte sich zunehmend zu einer erfolgreichen und standardisierten Therapieform (48, 96). Die Entwicklungen auf diesem Gebiet halten weiter an und so stehen derzeit verschiedenste Medikamente zur Verfügung, die situationsabhängig angewandt und auch untereinander kombiniert werden können. Die im Rahmen der Lebertransplantation wichtigsten Substanzen werden im Folgenden näher erläutert. Ciclosporin A und Tacrolimus gehören beide zu den Calcineurin-Blockern, deren Blockade aufgrund unterschiedlicher Mechanismen zustande kommt (56). Beide Substanzen hemmen die Interleukin-2-Produktion, mit der Folge einer reduzierten Aktivierung der T-Lymphozyten. Dies führt zu einer unterdrückten zellulären Immunantwort (4). Glukokortikoide wurden bereits zu Beginn der Organtransplantation eingesetzt. Sie führen zu einer verminderten Expression von MHC-Antigenen und inhibieren damit die Freisetzung von Interleukin-1 und Interleukin-6 (4). Dies hat eine Hemmung sowohl der zellulären als auch der humoralen Immunantwort zur Folge. Azathioprin, ein Imidazol-Derivat von 6-Mercaptopurin, gehört zu der Gruppe der Antimetabolite (90), einer Wirkstoffgruppe mit zytotoxischer Wirkung, durch deren Anwendung eine unspezifische Hemmung der Zellproliferation mit folglich abnehmender Lymphozyten- und Granulozytenzahl erreicht wird (17). Das Medikament Mycophenolat Mofetil führt durch eine nicht-kompetitive und reversible Hemmung der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase zu einer selektiven Proliferationshemmung von B- und T-Lymphozyten (56). Weiter kann mittels Antikörpern gegen Lymphozyten die Immunantwort beeinflusst werden. Hierfür stehen Antikörper gegen unterschiedliche Lymphozytenpopulationen zur Verfügung, die entweder zu einer Zytolyse oder einer Hemmung der Lymphozyten führen. Diese Antikörper werden v. a. bei steroid-resistenten Abstoßungen und/oder als Induktionstherapie eingesetzt (4, 56, 90). Dar-

über hinaus gibt es eine ganze Reihe weiterer Substanzen, die sich entweder in der Forschung oder in klinischen Untersuchungen befinden.

In Deutschland wurden im Jahr 2000 insgesamt 780 Lebern transplantiert, rund 20% aller 3.819 Organtransplantationen dieses Jahres in Deutschland. Obwohl in den 90er Jahren die Zahl der in Deutschland durchgeführten Lebertransplantationen stetig zunahm, waren 2000 über 1.000 Patienten auf der Warteliste für eine Lebertransplantation. Damit stieg auch die Zahl der auf ein Organ wartenden Patienten ebenfalls kontinuierlich an (68) (vgl. Tab. 1).

Tab. 1: *Anzahl der Lebertransplantationen pro Jahr und Anzahl der Patienten auf der Warteliste in Deutschland (68)*

Jahr	1990	1995	2000	2001	2002
Lebertransplantationen	316	595	780	757	756
Patienten auf der Warteliste	350	725	1050	1150	1300

1.3 Spezialfall Leberretransplantation

1.3.1 Medizinische Gesichtspunkte der Leberretransplantation

Kommt es zu einem Funktionsverlust einer transplantierten Leber, kann der Patient entweder einer erneuten Transplantation, einer sog. Retransplantation zugeführt werden, oder er stirbt an den Folgen eines Leberversagens. Im Gegensatz zur Dialyse bei nierenkranken Patienten existiert bisher kein klinisch etabliertes künstliches Leberersatzverfahren (28). Allein die Transplantation bleibt bei einem Funktionsverlust der Leber, um das Leben des Patienten zu retten (29, 34, 64, 72, 79). Dies erkannten Starzl et al. (98) bereits in den ersten Jahren ihrer Tätigkeit auf dem Gebiet der Lebertransplantation, sie konnten mit Hilfe von Retransplantationen einigen Patienten helfen.

Bis heute wird die Durchführung von Leberretransplantationen kontrovers diskutiert, denn die meisten Untersuchungen kamen zu dem Ergebnis, dass Patienten bei Retransplantationen schlechtere Überlebensdaten aufweisen als bei primären Lebertransplantationen (27, 50, 75, 87, 106). Insgesamt lässt sich aber feststellen, dass sich auch die Überlebensraten bei Retransplantationen von 40% in den 70er und 80er Jahren auf 50% in den frühen 90er Jahren verbessert haben

(34). Trotzdem vertreten einige Autoren die Auffassung, dass vor dem Hintergrund des knappen Organangebots eine wiederholte Transplantation eine Verschwendung von Ressourcen sei (102, 31). Andere Autoren schreiben, dass die Patienten bei Retransplantationen hinsichtlich ihrer Grunderkrankung und Retransplantationsursache sehr inhomogen sind und somit nicht jede Retransplantation gleich zu bewerten ist. So haben z. B. Patienten mit spätem Leberversagen zwar schlechtere Überlebensraten als Patienten mit nur einer Transplantation, aber eine deutlich bessere Überlebensrate als Patienten, deren Leber bereits kurze Zeit nach der Transplantation keine Organfunktion mehr aufweist (54, 62, 71, 89). Vor diesem Hintergrund folgerte man, dass eine liberale Organvergabepolitik, wie sie heute praktiziert wird, nicht mehr zu rechtfertigen sei und strengere Maßstäbe bei der Patientenauswahl für Retransplantationen angelegt werden müssten (27, 29). Auch wurden Fallmodelle (63, 84) und Risikofaktoren erarbeitet (23, 27, 33, 106), anhand derer das Überleben nach einer Retransplantation berechnet oder abgeschätzt werden soll.

Folgende Ursachen können zu einer Retransplantation führen: initiale Nicht-Funktion (INF), akute Abstoßung, Gefäßthrombosen oder -stenosen aufgrund technisch-operativer Schwierigkeiten, Probleme an den Gallenwegen, chronische Abstoßung, Rezidiv der Grunderkrankung, chronische Infekte im Transplantat. Ferner gibt es weitgehend unbekannte Ursachen, die eine Retransplantation notwendig machen (25, 27, 33, 46, 60). In einigen Arbeiten wurde das schlechte Überleben nach Retransplantationen auf technisch anspruchsvollere Operationen und höheren Blutverlust zurückgeführt (25, 58, 64), insbesondere in den Fällen, in denen die Retransplantation zu einem späteren Zeitpunkt notwendig wurden (23). Um diesem Problem zu begegnen, wurden in den letzten Jahren technische Entwicklungen bei Retransplantationen vorangetrieben. Lerut et al. (59) beschrieben 1995 eine technische Operationsvariante die darin besteht, die retrohepatische Vena cava inferior zu belassen und das neue Organ mittels einer Seit-zu-Seit Cavocavostomie an das Gefäß anzuschließen. Mit dieser Variante würde u. a. das Risiko einer unkontrollierbaren Blutung reduziert und somit der postoperative Verlauf verbessert (59). Inwiefern die chirurgische Technik und der intraoperative Blutverlust wirklich einen Einfluss auf das Überleben hat, bleibt unklar, da in einigen Arbeiten insbesondere frühzeitige Retransplantationen, die

mit deutlich schlechteren Überlebensraten einhergehen, als technisch einfacher und mit geringerem Blutverlust beschrieben werden (87, 92).

Heute werden auch bei medizinischen Entscheidungen ökonomische Überlegungen immer bedeutsamer und so wurde mehrfach untersucht, ob Retransplantationen aus wirtschaftlicher Sicht zu rechtfertigen seien – oder ob es sich um eine Verschwendung von Geldern und Organressourcen handele. Evans et al. (31, 32) kommen zu dem Ergebnis, dass es sich bei Retransplantationen um ein kostenineffektives und -intensives Verfahren handele. Ähnlich sieht dies auch Ducerf (28), der zwar die höheren Kosten anmahnt, aber auch auf das ethische Dilemma hinweist, dass einerseits zu wenig Organe zur Verfügung stünden, andererseits die Retransplantation die einzige Überlebenschance für die Patienten bleibe. Im Hinblick auf das knappe Organangebot argumentieren Evans et al. (32), dass den Patienten, die den größten Nutzen einer Lebertransplantation hätten – die auf eine primäre Transplantation wartenden Patienten – Organe verwehrt bleiben würden. Andere Autoren haben dagegen gezeigt, dass die Kosten bei Retransplantationen im Vergleich zu primären Transplantationen nicht zwangsläufig höher sein müssen (23, 60). Wegen dieser gegensätzlichen Ergebnisse werden verstärkt Anstrengungen unternommen, Retransplantationen vermeiden zu können, etwa durch eine frühe Thrombektomie bei arterieller Thrombose (60, 70, 71), verbesserte Immunsuppression (34, 72) und effektivere konservative Behandlungsmethoden von Leberversagen und initialer Nichtfunktion, z. B. mit Prostaglandinen (1, 9). Die Gabe von Prostaglandinen führt zu einer Vasodilatation und so zu einer besseren Durchblutung der Leber. Die Prostaglandinbildung ist gerade bei verletztem Gefäßendothel vermindert und durch die Gabe von Glukokortikoiden und Cyclosporin A gehemmt, mit der Folge der Vasokonstriktion (9). Ein weiteres aktuelles Forschungsgebiet ist die Entwicklung eines künstlichen Leberersatzverfahrens (45, 110), welches zukünftig ähnlich der Dialyse bei Nierenkranken ein Überleben des Patienten für eine gewisse Zeit ermöglichen kann.

1.3.2 Ethische Gesichtspunkte der Leberretransplantation

Vor dem Hintergrund des bestehenden Organmangels stellt sich die grundsätzliche Frage, ob überhaupt Leberretransplantationen durchgeführt werden sollten.

Dabei spielen neben medizinischen, wirtschaftlichen und sozialen Überlegungen auch ethische Aspekte eine Rolle. So stellt sich in der Transplantationsmedizin allgemein die Frage, welchem Patienten mit einer Transplantation oder Retransplantation geholfen wird und welchem Patienten diese Therapie versagt bleibt (28, 102). Hat der Arzt nicht gegenüber jedem Patienten die Verpflichtung, ihm die bestmögliche Therapie zukommen zu lassen (83)? Selbst wenn es sich bei der Retransplantation um ein lohnendes Verfahren handelt, ist die Frage zu stellen, wie häufig eine Retransplantation bei ein- und demselben Patienten durchgeführt werden darf (26). Ethische Aspekte betreffen die Frage, ob z. B. Organzüchtungen aus embryonalen Geweben gestattet werden sollen, in welcher Form sich die Xenotransplantation durchführen lässt (26), oder ob geistig behinderte, nicht lebensfähige Kinder (z. B. Säuglinge mit Aneuploidie) als Organspender in Frage kommen dürfen (83).

1.4 Fragestellung

In dieser Arbeit wird der Krankheitsverlauf der Patienten, die sich an der Universitätsklinik Tübingen einer Leberretransplantation unterziehen mussten, untersucht und mit einer Kontrollgruppe aus einfach lebertransplantierten Patienten verglichen. Beiden Gruppen werden auf Unterschiede im Verlauf der postoperativen Zeit untersucht und es werden daraus Möglichkeiten abgeleitet, wie zukünftig die Ergebnisse von Retransplantationen verbessert werden können. Ergebnisse von Retransplantationen gelten als schlechter als von primären Transplantationen, die Gültigkeit dieser Aussage wird im Rahmen der Arbeit überprüft. Es werden Risikofaktoren herausgearbeitet und das Überleben beeinflussende Faktoren untersucht. Risikogruppen, deren Überlebensraten besonders schlecht ausfallen und deren Indikation zu einer Retransplantation in besonderem Maße überdacht werden sollte, werden erarbeitet. Die Fragen nach dem besten Zeitpunkt einer Retransplantation und dem kompletten Verzicht auf Retransplantationen werden im Hinblick auf die knappen Ressourcen untersucht.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

Die erste Lebertransplantation an der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen datiert vom März 1984, bis Juni 2001 wurden insgesamt 317 Lebertransplantationen an 232 Patienten durchgeführt. 42 Patienten (13,6%), mussten sich einer Retransplantation unterziehen, einer erhielt ein drittes Organ. Dieser retrospektiven Studie liegen die Daten von lebertransplantierten Patienten zugrunde, die während stationärer Aufenthalte oder anlässlich ambulanter Wiedervorstellungen in der Ambulanz des Transplantationszentrums erfasst und in den Akten der Chirurgischen Klinik, der Anästhesiologischen Klinik und des Transplantationsbüros der Universitätsklinik Tübingen archiviert wurden.

Aus der Gruppe der 42 retransplantierten Patienten wurden zwei Patienten ausgeschlossen, einer wegen fehlender Daten und der Patient, der drei Organe erhalten hatte. Die Gruppe der retransplantierten Patienten (R-Gruppe) bestand somit aus 40 Personen, wobei jedem Patient der R-Gruppe ein Patient zugeordnet wurde, der nur eine Leber transplantiert bekam (Kontroll- bzw. M-Gruppe). Dabei wurde die Zuordnung der Patientenpaare anhand folgender Hauptkriterien bzw. Stammdaten vorgenommen: Alter, Geschlecht, Operationsjahr und Diagnose, die zur primären Transplantation führte (vgl. Tab. 2 und 3).

Das Kriterium mit dem höchsten Stellenwert war die Gleichgeschlechtlichkeit der Paare. Es ergaben sich 21 weibliche und 19 männliche Paare. Als zweites Kriterium bei der Bildung der Patientenpaare wurden die Krankheitsbilder bzw. Diagnosen herangezogen, die zur Transplantation der Patienten aus der M-Gruppe bzw. zur ersten Transplantation der Patienten aus der R-Gruppe führten. Insgesamt wurden elf verschiedene Krankheitsbilder diagnostiziert: die primär biliäre Leberzirrhose (PBC), die primär und sekundär sklerosierende Cholangitis (PSC), die posthepatitische Leberzirrhose bei Hepatitis B und C (PHC B/C), die ethyl-toxische Leberzirrhose (ethyl-tox.), die Leberzirrhose bei hepatozellulärem Karzinom und Klatskintumor (Tumor) sowie die Leberzirrhose unklarer Genese (kryptogen). Ferner das Budd-Chiari-Syndrom (Budd-Chiari), der Morbus Osler mit Leberbeteiligung (M.Osler), die Autoimmunhepatitis (Autoimmun.), der Morbus Wilson und das akute Leberversagen (ALV) aufgrund unterschiedlicher Genese.

Tab. 2: Die 40 Patientenpaare der R- und M-Gruppe und ihre jeweiligen Stammdaten im Überblick

Nr.	Geschlecht	R-Gruppe			M-Gruppe		
		Diagnose	Alter	OP-Jahr	Diagnose	Alter	OP-Jahr
1	weiblich	ethyl-tox.	57	1988	PBC/PSC	55	1987
2	weiblich	PHC (B/C)	31	1991	PHC (B/C)	30	1993
3	weiblich	Tumor	46	1991	Tumor	55	1987
4	weiblich	Autoimmun.	31	1992	Autoimmun.	43	1990
5	weiblich	ALV	20	1992	ALV	24	1993
6	weiblich	Tumor	55	1992	Tumor	58	1988
7	weiblich	PBC/PSC	37	1993	PBC/PSC	30	1992
8	weiblich	Budd-Chiari	33	1993	Budd-Chiari	30	1990
9	weiblich	PHC (B/C)	26	1994	PHC (B/C)	30	1994
10	weiblich	Autoimmun.	34	1995	Autoimmun.	33	1995
11	weiblich	PHC (B/C)	65	1995	kryptogen	58	1993
12	weiblich	ethyl-tox.	53	1995	ethyl-tox.	49	1995
13	weiblich	PHC (B/C)	38	1995	PHC (B/C)	32	1994
14	weiblich	ALV	25	1996	ALV	29	1997
15	weiblich	PHC (B/C)	54	1996	PHC (B/C)	55	1995
16	weiblich	kryptogen	38	1997	PHC (B/C)	37	1997
17	weiblich	M.Osler	43	1997	PHC (B/C)	45	1996
18	weiblich	PBC/PSC	61	1997	ethyl-tox.	57	1996
19	weiblich	PBC/PSC	59	1998	PBC/PSC	61	1999
20	weiblich	kryptogen	57	1998	Autoimmun.	60	1997
21	weiblich	Budd-Chiari	45	2001	Autoimmun.	47	1999
22	männlich	Autoimmun.	50	1990	ethyl-tox.	49	1991
23	männlich	PHC (B/C)	65	1993	PHC (B/C)	53	1994
24	männlich	ethyl-tox.	51	1993	PHC (B/C)	48	1993
25	männlich	kryptogen	25	1993	PBC/PSC	29	1992
26	männlich	PHC (B/C)	49	1994	PHC (B/C)	47	1993
27	männlich	PHC (B/C)	32	1995	PHC (B/C)	37	1994
28	männlich	ethyl-tox.	58	1995	ethyl-tox.	56	1995
29	männlich	PBC/PSC	29	1995	PBC/PSC	33	1997
30	männlich	PHC (B/C)	42	1997	PBC/PSC	43	1997
31	männlich	ethyl-tox.	46	1997	ethyl-tox.	47	1997
32	männlich	PHC (B/C)	45	1997	PHC (B/C)	46	1998
33	männlich	ALV	42	1997	ALV	29	1998
34	männlich	PBC/PSC	42	1999	PBC/PSC	41	1998
35	männlich	PHC (B/C)	39	1999	ethyl-tox.	43	2000
36	männlich	Budd-Chiari	31	1999	PHC (B/C)	35	1999
37	männlich	PHC (B/C)	42	2000	PHC (B/C)	39	2000
38	männlich	PHC (B/C)	59	2001	ethyl-tox.	54	2000
39	männlich	PHC (B/C)	59	2001	PHC (B/C)	54	1998
40	männlich	Tumor	54	2001	Tumor	51	1998

In 15 Fällen wurden Patientenpaare gebildet, deren Patienten nicht exakt dieselben Diagnosen aufwiesen. Allerdings stimmten diese Paare in allen drei anderen Kriterien überein. So erschien es vertretbar, Patienten mit chronischen Erkrankungen (z. B. Hepatitiden, primär biliäre Zirrhosen, sekundär sklerosierende Zirrhosen, ethyl-toxische Zirrhosen) und Patienten mit akuten Erkrankungen unterschiedlicher Genese zu Paaren zusammenzufassen.

Bei drei Patienten führte ein akutes Leberversagen (ALV) zur Transplantation. In zwei Fällen wurde das ALV durch eine fulminante Hepatitis B und einmal durch eine akute Exazerbation eines Morbus Wilson ausgelöst. Ebenfalls drei Patienten mussten sich aufgrund eines Tumorleidens in der Leber oder den Gallengängen einer Transplantation unterziehen. Fünf Patienten hatten aufgrund einer ethyl-toxischen Leberzirrhose keine ausreichende Leberfunktion mehr, ebenfalls bei fünf Patienten führte eine primär biliäre Zirrhose (PBC) bzw. primär sklerosierender Cholangitis (PSC) zur Transplantation. Mit 14 Fällen machten Patienten, die aufgrund einer posthepatitischen Leberzirrhose (PHC B/C) transplantiert werden mussten, den größten Anteil aus. Zehn Patienten wurden zu einer Gruppe „Sonstiges“ zusammengefasst. Diese wies ein sehr heterogenes Krankheitsspektrum auf, darunter Leberzirrhosen aufgrund Autoimmunhepatitis (n=3), Budd-Chiari-Syndrom (n=3), oder Morbus Osler mit schwerer Beteiligung der Lebergefäße (n=1). Bei drei Patienten kam es aufgrund unklarer Genese (n=3) zur Leberzirrhose (vgl. Abb. 1).

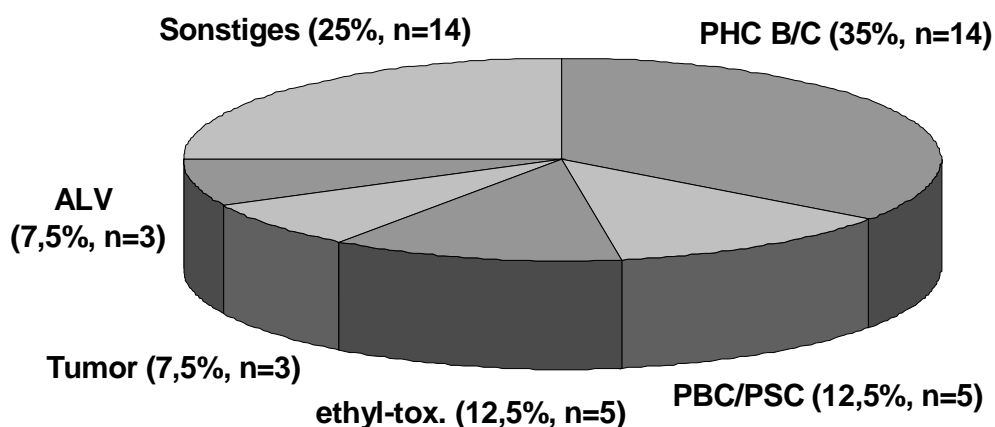


Abb. 1: Verteilung der primären Diagnosen, die zur ersten Transplantation bei Patienten der R-Gruppe führten

Setzt man die Anzahl der Patienten der einzelnen Diagnosen aus der R-Gruppe in Relation zu allen in Tübingen transplantierten Patienten mit dieser Diagnose, so lassen sich folgende Retransplantationsraten ermitteln. Die niedrigste Rate weisen die Patienten mit ethyl-toxischer Leberzirrhose (8%) auf, gefolgt von den Patienten mit PBC/PSC (13%), tumorbedingter (12%) Transplantation oder einem ALV (15%). Die Retransplantationsrate der Patienten mit einer posthepatitischen Leberzirrhose betrug 19%. Die höchste Rate weisen mit 33% die Patienten der Gruppe „Sonstiges“ auf.

Bezüglich der Diagnosen der Patienten der M-Gruppe ergibt sich folgendes Bild: je drei Patienten mussten aufgrund eines Tumorleidens der Leber bzw. der Gallengänge oder eines ALV transplantiert werden. Dabei handelte es sich bei den ALV-Patienten um eine fulminante Hepatitis, eine akute Exazerbation einer Autoimmunhepatitis und ein akutes Leberversagen ohne Kenntnis der genauen Genese. Bei sieben Patienten machte eine ethyl-toxische Leberzirrhose die Transplantation notwendig. An einer Leberzirrhose, die ursächlich mit einer PBC bzw. PSC in Verbindung gebracht wurde, waren sieben Patienten erkrankt. 14 Patienten mussten aufgrund einer posthepatitischen Leberzirrhose transplantiert werden und sechs Patienten wurden in der Gruppe „Sonstiges“ zusammengefasst. Bei vier von ihnen führte eine Autoimmunhepatitis zur Transplantation. Jeweils ein Patient litt unter einem Budd-Chiari-Syndrom und einer Leberzirrhose unklarer Genese (vgl. Abb. 2).

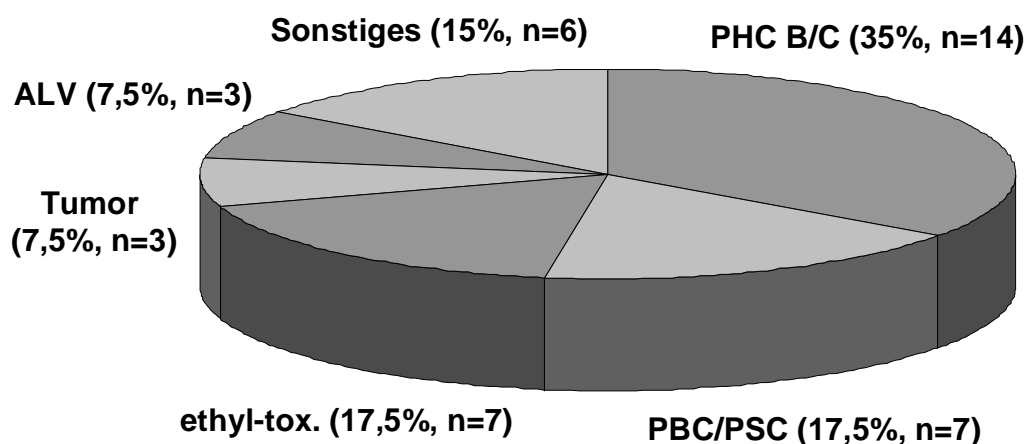


Abb. 2: Verteilung der primären Diagnosen, die zur ersten Transplantation bei Patienten der M-Gruppe führten

Als drittes Kriterium für die Zuordnung der Patientenpaare wurde das Alter der Patienten herangezogen, wobei eine Abweichung bis zu 5 Jahren – in einem Fall 13 Jahre – toleriert wurde. Die R-Gruppe wies ein Durchschnittsalter von 44,2 Jahren auf, die M-Gruppe von 43,8 Jahren. Die Altersspanne der Patienten reichte bei der R-Gruppe von 20 bis 65 Jahren und bei M-Gruppe von 24 bis 61 Jahren.

Hinsichtlich des Operationsjahres wurde bei der Paarbildung eine maximale Abweichung von vier Jahren akzeptiert. Die Retransplantationen wurden von 1988 bis 2001 durchgeführt (Median: 1995), wobei in den Jahren 1995 und 1997 mit jeweils sieben die meisten Retransplantationen gezählt wurden. Die Transplantationen der Patienten der M-Gruppe wurden von 1987 bis 2000 durchgeführt (Median: 1995). Im Jahr 1997 wurden dabei mit sechs Operationen die meisten Transplantationen durchgeführt (vgl. Abb. 3).

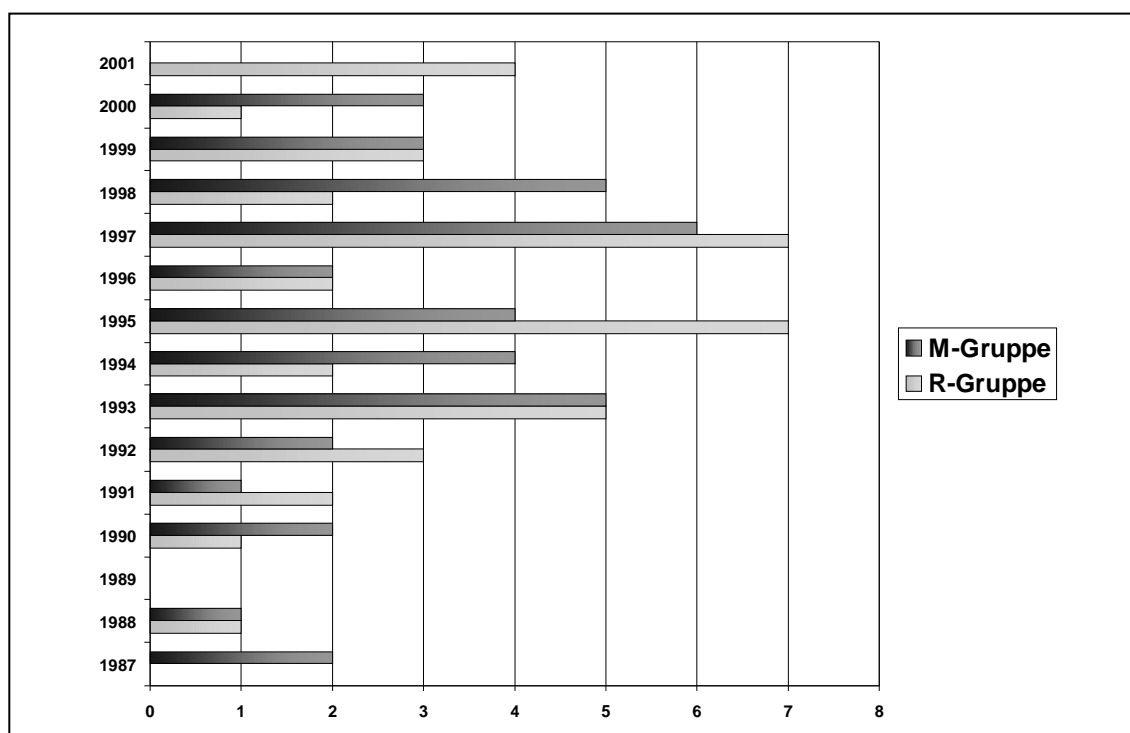


Abb. 3: Anzahl der Transplantationen (M-Gruppe) bzw. Retransplantationen (R-Gruppe) in Kalenderjahren

Tab. 3: Variablen der Stammdaten

	Geschlecht	Diagnose	Alter	OP-Jahr
[p]	1	0,9	0,9	0,7

2.2 Der Erhebungsbogen/Datenerhebung

Von Dezember 2000 bis Juli 2001 wurden aus den vorliegenden Akten die erforderlichen Daten in einem Erhebungsbogen erfasst. Neben den Stammdaten, die als Grundlage der Paarbildung dienten, wurden auch die Blutgruppe der Patienten und die Dringlichkeit, mit welcher die jeweilige Transplantation stattgefunden hatte, erhoben. Ferner wurden für die Patienten der R-Gruppe die Ursachen für die Retransplantation erfasst und deren Häufigkeiten festgehalten. Anhand des Todesdatums der Patienten wurde das Patientenüberleben und anhand der Funktionsdauer der transplantierten Organe das Organüberleben berechnet. Das Patientenüberleben wurde dabei hinsichtlich folgender Kriterien untersucht:

- nach der Gruppenzugehörigkeit (R-Gruppe vs. M-Gruppe);
- nach dem Zeitpunkt der Retransplantation in Bezug auf die erste Transplantation;
- nach der Grunderkrankung, die zur ersten Transplantation geführt hatte;
- nach der Dringlichkeit unter der die Transplantation durchgeführt wurde;
- nach der Ursache die zur Retransplantation geführt hatte sowie
- nach dem Kalenderjahr der jeweiligen Transplantation.

Auch die Todesursachen der Patienten und die Zeit, die die Patienten jeweils auf der Warteliste verbracht hatten, wurden im Erhebungsbogen erfasst. Bei Patienten der R-Gruppe wurde die Wartezeit für beide Organe ermittelt. Auch die immunsupprimierenden Medikamente, die die Patienten nach der Transplantation zur Vermeidung einer Organabstoßung erhalten hatten, wurden aufgenommen, wobei die unterschiedlichen Medikamentenkombinationen der ersten postoperativen Woche explizit berücksichtigt wurden. Außerdem wurde das Patientenüberleben hinsichtlich des jeweiligen Basisimmunsuppressivums (Ciclosporin A vs. Tacrolimus) berechnet. Ferner war neben der Dauertherapie auch die Häufigkeit einer medikamentösen Abstoßungstherapie von Interesse. So wurde die Häufigkeit einer solchen Therapie und die dabei verwendeten Medikamente erhoben, wobei die jeweils ersten drei Abstoßungstherapien der Patienten betrachtet wurden. Die Patienten hatten im Falle einer Abstoßungsreaktion entweder über drei Tage Glukokortikoid-Boli zu je 250 mg intravenös oder Lymphozy-

ten-Antikörper intravenös erhalten. Weiter wurde bei der Antikörpergabe unterschieden zwischen einer Induktionstherapie direkt nach der Transplantation und einer Antikörpertherapie zur Behandlung einer steroid-resistenten Abstoßungs-episode. Schließlich wurde der Zeitpunkt der ersten Abstoßungstherapie nach der Transplantation mittels einer Überlebenskurve nach Kaplan-Meier berechnet und somit die Wahrscheinlichkeit einer notwendigen Abstoßungstherapie zwischen den beiden Gruppen verglichen.

Auch die Ergebnisse der ersten fünf postoperativen Leberbiopsien, die bei klinischem Verdacht auf eine Abstoßung des Transplantats, bei Leberfunktionsminderung bzw. -ausfall oder als Routinebiopsien durchgeführt wurden, fanden Berücksichtigung. Es handelte sich dabei sowohl um perkutane als auch um intraoperativ gewonnene, sogenannte „offene“ Biopsien. Die mikroskopische Begutachtung dieser Biopsien erfolgte im Institut für Pathologie der Universität Tübingen. Nach folgenden Kriterien wurden die histopathologischen Befunde ausgewertet:

1. Abstoßungsreaktion und Endothelialitis,
2. Cholestase,
3. Parenchymnekrose,
4. Verfettung,
5. Entzündung.

Um eine sinnvolle Klassifizierung der einzelnen Kriterien zu ermöglichen, wurde anhand der Formulierungen der Pathologen weiter eine Einteilung mit folgender Gradeinteilung erstellt.

- 0 = kein Nachweis,
- 1 = geringgradiger, minimaler Nachweis,
- 2 = mäßiggradiger, mittelschwerer Nachweis,
- 3 = schwergradiger, schwerer Nachweis.

Neben der Biopsiehäufigkeit wurden außerdem die Intervalle bis zum ersten postoperativen Nachweis der genannten pathologischen Befunde berechnet und die Ergebnisse zwischen beiden Gruppen verglichen.

Infektionen nach einer Transplantation sind gefürchtete und sehr häufig auftretende Komplikationen. Aufgrund der immunsuppressiven Therapie ist die körpereigene Abwehr von Infektionen reduziert und somit sind schwere Krankheitsverläufe möglich. In der vorliegenden Untersuchung wurde deshalb überprüft, ob die Gruppe der Retransplantierten anfälliger für Infektionen waren als die Gruppe der einfach Transplantierten. Dabei wurde jede antiinfektiöse Therapie, die in den ersten acht postoperativen Wochen über einen Zeitraum von mindestens drei Tagen verabreicht wurde, als postoperative Infektion gewertet und erfasst. Ferner wurden die antiinfektiösen Prophylaxen in die Analyse einbezogen, wobei zwischen bakterieller, viraler und mykotischer Infektion unterschieden wurde. Weiter wurde das Verhältnis zwischen den infizierten Patienten und den zu diesem Zeitpunkt noch stationär befindlichen Patienten gebildet und die so ermittelte Häufigkeit einer Infektion zwischen den Patienten beider Gruppen verglichen. Schließlich wurde das bakterielle und mykotische Erregerspektrum erfasst, die jeweilige Häufigkeit der einzelnen Erreger, deren Lokalisierung und dem zeitlichen Auftreten bei den Patienten beider Gruppen untersucht. Die Häufigkeit einer Infektion mit dem Cytomegalievirus (CMV) nach der Transplantation wurde ebenfalls berücksichtigt. Die Ermittlung des präoperativen Infektionsstatus mittels des IgG-Titers ermöglichte es, eine postoperative Reinfektion von einer Neuinfektion zu unterscheiden. Außerdem wurde mittels IgG-Titer der Infektionsstatus der Spender mit CMV ermittelt und die jeweilige Verteilung der Organe auf die Empfänger erfasst. Da erst seit 1994 der pp65-Antigenämieassay als Standarduntersuchung zum Nachweis einer CMV-Infektion nach Organtransplantationen etabliert wurde, lagen nicht bei allen Patienten entsprechende Daten vor. Deshalb wurden sowohl die Ergebnisse des pp65-Antigenämieassays und des IgM-Antikörper-Nachweises erhoben und getrennt voneinander untersucht. Weiter wurde das Patientenüberleben hinsichtlich eines CMV-Nachweises berechnet. Bezüglich Aufenthaltsdauer der Patienten auf der Intensivstation und Zeitraum der maschinellen Beatmung ermöglichte es die Unterteilung in fünf Untergruppen, ein genaues Bild über die Liegezeiten und die Beatmungsdauern zu erhalten. Tabelle 4 zeigt die Einteilungskriterien im Überblick.

Tab. 4: Einteilungskriterien anhand derer eine Differenzierung der Untergruppen vorgenommen wurde

Untergruppe	Dauer des Intensivaufenthalts	Dauer der Beatmung
1	0 bis 7 Tage	0 bis 5 Tage
2	8 bis 14 Tage	6 bis 10 Tage
3	15 bis 28 Tage	11 bis 15 Tage
4	29 Tage und länger	16 Tage und länger
5	verstorben auf Intensivstation	verstorben auf Intensivstation

Bei langer Beatmungsdauer und intensivierter Pflege wird häufig eine Tracheotomie notwendig, um eine bessere und effektivere Pflege und Beatmung zu ermöglichen. Die Tracheotomiehäufigkeit wurde für beide Gruppen erhoben und deren Zusammenhang mit der Beatmungsdauer untersucht. Letztlich war auch die Dauer des Klinikaufenthalts der Patienten von Interesse, da dieser Faktor häufig im Rahmen ökonomischer Berechnungen Beachtung findet und als einer der Hauptfaktoren für höhere Kosten gilt. Wenn Patienten bereits in der Klinik verstarben und es somit zu einer „unbeabsichtigten Verkürzung“ der Aufenthaltsdauer kam, wurden die entsprechenden Patienten bei den Berechnungen nicht berücksichtigt. Die initiale Funktion der transplantierten Organe wurde anhand der Galleproduktion und der Bildung von Gerinnungsfaktoren in den ersten postoperativen Tagen beurteilt und zwischen den Gruppen verglichen. Weiter wurde das Auftreten typischer chirurgischer und nicht chirurgischer Komplikationen nach Lebertransplantationen (z. B.: Dialyse, neurologische Ausfälle) und allgemeine Komplikationen (z. B. Splenektomie, Pankreatitis, Darmperforation, Colektomie) erfasst. Abschließend wurde das Patientenüberleben hinsichtlich der Notwendigkeit einer Dialyse berechnet.

Neben den genannten Informationen zu den Organempfängern wurde mit Hilfe der standardisierten „Eurotransplant Liver Reports“ auch die Qualität der implantierten Organe erfasst. Das Hauptaugenmerk war dabei auf mögliche Unterschiede zwischen den Organen gerichtet, die u. U. ursächlich für den unterschiedlichen postoperativen Verlauf sein könnten. Darüber hinaus wurden qualitative Unterschiede der transplantierten Organe bei den primären Transplantationen und den Retransplantationen untersucht. Berücksichtigt wurden dabei das

Alter, das Geschlecht, die Dauer des Klinik- und Intensivaufenthalts vor der Organspende sowie die Diagnose, die schließlich zum Hirntod geführt hat, Informationen zur Kreislaufsituation, zur medikamentösen Therapie, zu Laborparametern, kalte Ischämiezeit sowie zur Blutgruppe erfasst. Diese Informationen lagen leider nicht von allen Spendern vollständig vor, so dass nicht bei allen untersuchten Parametern die gleiche Anzahl an Spendern berücksichtigt werden konnte.

2.3 Auswertung der erhobenen Daten

Die Auswertung erfolgte mittels des Statistikprogramms JMP in der Version 4.0. Die Signifikanz der Zusammenhänge der einzelnen Parameter und der Vergleich beider Gruppen wurde mit Hilfe des Wilcoxon-Tests und des Log-Rank-Tests ermittelt. Als Signifikanzniveau wurde ein $p < 0,05$ festgesetzt. Das Patientenüberleben und das Organüberleben, sowie die freien Intervalle bis zum ersten Nachweis von Infektionen, pathologischen Befunden in den Leberbiopsien und Abstoßungstherapien wurden jeweils mittels Kaplan-Meier-Überlebenskurven berechnet und dargestellt. Die Textverarbeitung und die Erstellung der Tabellen erfolgte mit „Microsoft Word“. Die Graphiken wurden mit „Microsoft PowerPoint“ erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Daten

3.1.1 Blutgruppenzugehörigkeit

Bei der Untersuchung kam die Blutgruppen-Einteilung nach dem AB0-System und dem Rhesusantigen-System zur Anwendung. Patienten mit dem Merkmal der Blutgruppe „A“ waren in beiden Gruppen am häufigsten vertreten: in der R-Gruppe waren dies 25 Patienten (62,5%) und in der M-Gruppe 22 Patienten (55%). Zehn Patienten (25%) der R-Gruppe und 13 Patienten (32,5%) der M-Gruppe hatten die Blutgruppe „0“ und jeweils vier Patienten (10%) beider Gruppen wiesen die Blutgruppe „B“ auf. Der Blutgruppe „AB“ gehörte in beiden Gruppen lediglich ein Patient (2,5%) an. In Bezug auf die Blutgruppen bestand somit kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsgruppen. Auch hinsichtlich der Blutgruppen-Einteilung nach dem Rhesus-Faktor zeigte sich eine nahezu identische Verteilung in beiden untersuchten Gruppen: in der R-Gruppe waren 35 und in der M-Gruppe 34 Patienten rhesus-positiv.

3.1.2 Zeit auf der Warteliste

Nicht für alle Patienten der beiden Untersuchungsgruppen lag der Zeitpunkt der Anmeldung der Patienten bei Eurotransplant vor. Diese Daten fehlten bei fünf Patienten der M-Gruppe bzw. bei zwei Patienten der R-Gruppe. Die Patienten der M-Gruppe mussten zwischen zwei und 1.584 Tagen auf ein passendes Organangebot warten, was eine durchschnittliche Wartezeit von 220 Tagen ergab. Die Patienten der R-Gruppe wiesen dagegen eine deutlich geringere Wartezeit auf, sie mussten zwischen einem und 680 Tagen auf das erste Organ warten (Mittelwert: 145 Tage). Das zweite Organ stand entweder bereits am Tag der Meldung bei Eurotransplant oder spätestens nach 222 Tagen (Mittelwert: 24 Tage) zur Verfügung (vgl. Tab. 5). Somit war die mittlere Wartezeit der Patienten der R-Gruppe auf das zweite Organ signifikant kürzer als die mittlere Wartezeit der M-Gruppe ($p < 0,0001$) und als die mittlere Wartezeit für das erste Organ der R-Gruppe ($p < 0,0001$). Hinsichtlich der mittleren Wartezeit auf das erste Organe unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant ($p = 0,29$).

Tab. 5: Zeit in Tagen, die die Patienten auf der Warteliste von Eurotransplant gelistet waren

	Wartezeit	Mittelwert	Median
M-Gruppe	2 bis 1.584	220	130
R-Gruppe (1. Organ)	1 bis 680	145	79
R-Gruppe (2. Organ)	0 bis 222	24	1

3.1.3 Einteilung nach der Dringlichkeitsstufe auf der Warteliste bei Eurotransplant

Deutschland gehört dem Verbund der Organisation Eurotransplant an, die als Koordinations- und Organaustausch-Organisation fungiert und u. a. die Vergabe der im internationalen Verbund gespendeten Organe koordiniert. Bei Lebertransplantationen wird zur Festlegung der Rangfolge auf der Warteliste eine Einteilung nach der Dringlichkeit der durchzuführenden Transplantationen vorgenommen, wobei es fünf Einstufungen gibt: nicht-transplantabel (NT), transplantabel (T2-T4) und hochdringend (HU). Bei Patienten mit der Einstufung T handelt es sich um Patienten mit chronischer Lebererkrankung, wobei unterschieden wird zwischen Patienten mit akuter Verschlechterung (T2), mit (T3) und ohne Komplikationen (T4). Patienten, die HU eingestuft werden, erhalten oberste Priorität bei der Vergabe der gespendeten Organe. Sie müssen neu aufgetretenes Leberversagen mit subakutem oder akutem Beginn, rasch fortschreitenden Morbus Wilson und Budd-Chiari-Syndrom mit irreversiblen Transplantatversagen innerhalb von 14 Tagen nach einer Transplantation oder ein schweres Lebertrauma aufweisen. Auch komplett hepatektomierte Patienten werden als HU eingestuft.

31 Patienten (77,5%) der R-Gruppe wurden vor der Retransplantation als HU geführt, lediglich bei neun Patienten (22,5%) fand die Retransplantation unter normaler Dringlichkeit, also elektiv statt. Bei 37 Patienten (92,5%) der M-Gruppe wurde die Transplantation als Elektiveingriff durchgeführt. Nur bei drei Patienten (7,5%) der M-Gruppe führte ein akutes Leberversagen zur Transplantation. Bezogen auf diese Dringlichkeitseinstufung bestand zwischen beiden Untersuchungsgruppen eine signifikante Differenz ($p < 0,0001$) (vgl. Abb. 4).

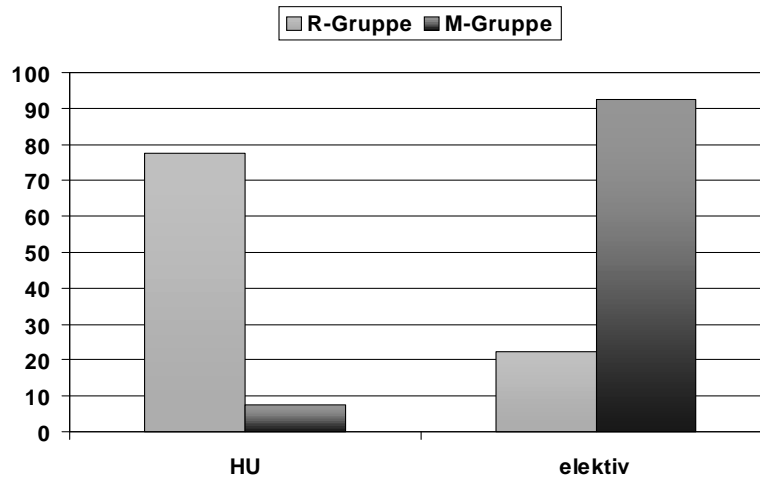


Abb. 4: Einstufung der Patienten bei Eurotransplant nach dem Kriterium der Dringlichkeit (Angaben in Prozent)

3.1.4 Ursachen für die Retransplantationen

Insgesamt konnten fünf verschiedene Ursachen festgestellt werden, die bei den Patienten der R-Gruppe jeweils zur Retransplantation führten (vgl. Abb. 5).

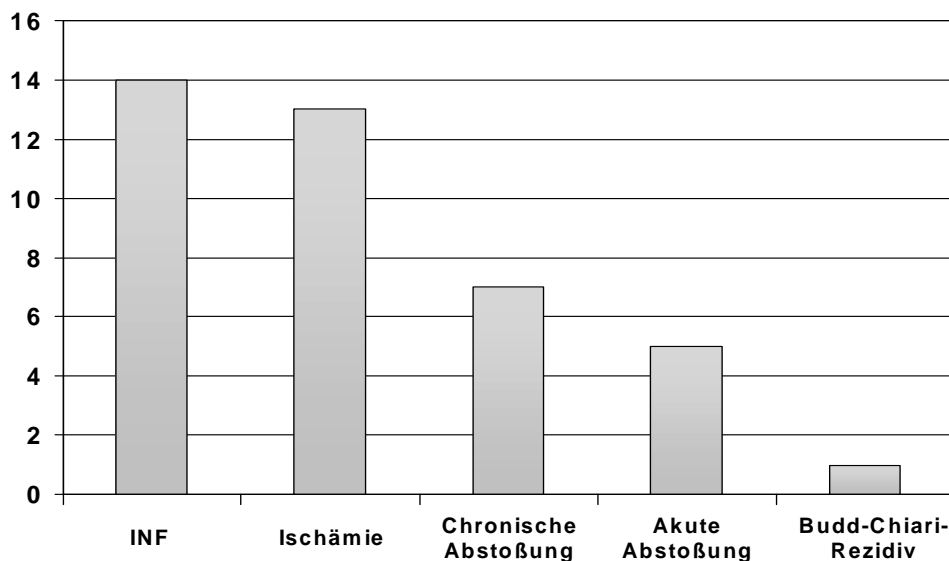


Abb. 5: Anzahl der Ursachen der Leber-Retransplantationen bei den Patienten der R-Gruppe (INF = initiale Nichtfunktion)

Die häufigste Ursache (n=14; 35%) war die initiale Nichtfunktion der Transplantatleber (INF), gefolgt von der Transplantatischämie (n=13; 32,5%) als Folge arterieller, venöser oder Pfortaderverschlüsse der Leber. Insgesamt zehn Patienten (25%) wiesen einen arteriellen Gefäßverschluss auf und jeweils ein Patient

hatte einen venösen Gefäßverschluss, einen Pfortaderverschluss oder eine Kombination aus arteriellem und Pfortaderverschluss. Die Diagnose ergab sich durch die Untersuchung der explantierten Transplantatleber durch den Pathologen. Weitere Ursachen waren chronische Abstoßungen (n=7; 17,5%), akute Abstoßungen (n=5; 12,5%) und ein Rezidiv der Grunderkrankung (Budd-Chiari-Syndrom) (n=1; 2,5%).

3.1.5 Todesursachen

Aus der R-Gruppe verstarben 20 Patienten (50%), davon neun (45%) an einer Sepsis mit Multiorganversagen (MOV), acht (40%) an einem Multiorganversagen ohne Nachweis einer Sepsis und zwei (10%) auf Grund eines Kreislaufversagens bedingt durch eine nicht stillbare diffuse intraabdominelle Blutung. Ein Patient (5%) erlag einer subarachnoidalen Blutung mit Zeichen eines Hirndrucks und zentralem Kreislaufversagen. Aus der M-Gruppe verstarben elf Patienten (27,5%), die Mehrzahl (n=6; 55%) an einer Sepsis mit konsekutivem Multiorganversagen. Drei weitere (27%) verstarben an Multiorganversagen ohne Sepsis, bei einem (18%) wurde ein Tumorleiden und bei einem anderen kein genauer Grund für den letalen postoperativen Verlauf angegeben (vgl. Abb. 6). Hinsichtlich der Todesursachen ließen sich zwischen den Untersuchungsgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen.

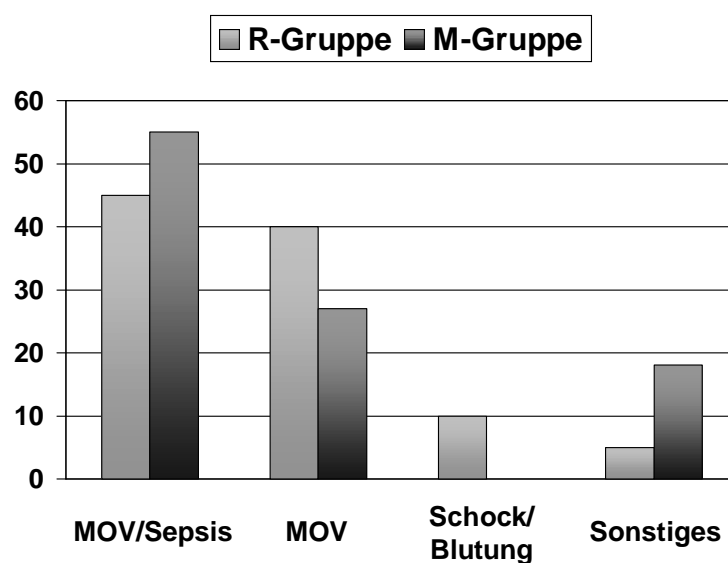


Abb. 6: Todesursachen und deren Häufigkeit (Angaben in Prozent) (Sonstiges = Hirnblutung, Tumor und unbekannte Ursache)

3.2 Patientenüberleben

3.2.1 Patientenüberleben der Gruppen R und M

Die Patienten der R-Gruppe wiesen mit 50% eine signifikant niedrigere 1-Jahres-Überlebensrate auf als die Patienten der M-Gruppe, deren 1-Jahres-Überlebensrate 77,5% betrug. In beiden Gruppen war das weitere Überleben sehr stabil, mit 5-Jahres-Überlebensraten von 50% (R-Gruppe) und 72% (M-Gruppe) ($p=0,016$; vgl. Abb. 7).

Innerhalb der ersten Wochen nach der Transplantation waren die meisten Patienten beider Untersuchungsgruppen verstorben. Alle verstorbenen Patienten der R-Gruppe waren innerhalb der ersten 50 postoperativen Tage gestorben, also während des direkten postoperativen Verlaufs der jeweiligen Retransplantation. Bei der M-Gruppe zeigte sich ähnliches, hier waren bereits nach 120 Tagen acht der insgesamt elf gestorbenen Patienten verstorben. Im Gegensatz zur R-Gruppe, in der alle verstorbenen Patienten während des direkten Klinikaufenthalts gestorben waren, waren vier Patienten der M-Gruppe erst nach der Entlassung verstorben.

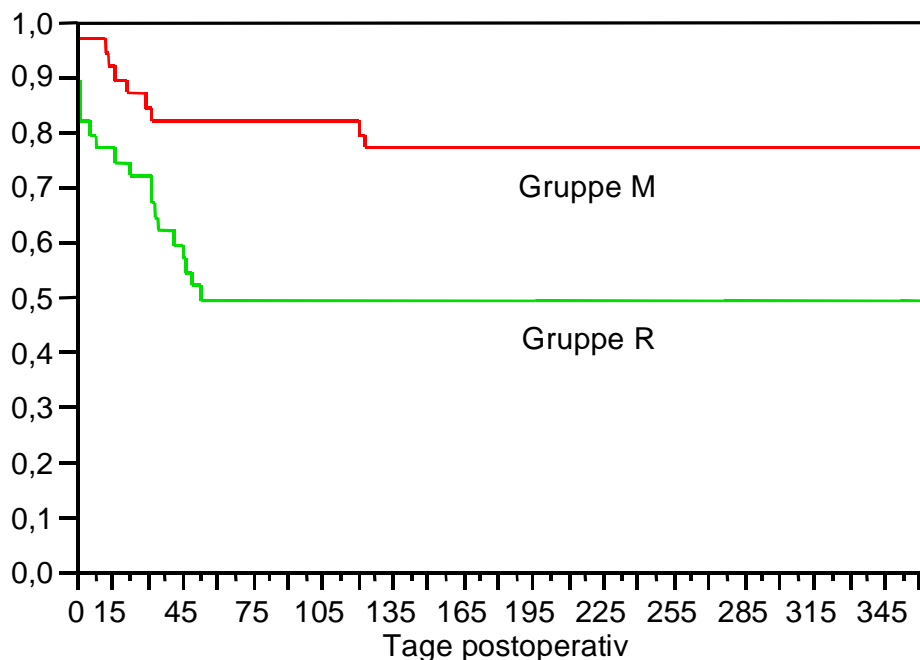


Abb. 7: Patientenüberleben der Gruppen R und M nach Kaplan-Meier

3.2.2 Patientenüberleben und Retransplantationszeitpunkt

Die Patienten der R-Gruppe wurden unter Berücksichtigung des Retransplantationszeitpunktes in drei Untergruppen aufgeteilt und dann hinsichtlich ihres Patientenüberlebens analysiert. Die meisten Patienten der R-Gruppe mussten sich bereits innerhalb der ersten sieben Tage einer Retransplantation unterziehen. In einem Zeitraum von acht bis 14 Tagen nach der ersten Transplantation mussten lediglich sechs Patienten (15%) retransplantiert werden und elf Patienten erhielten erst nach 14 oder mehr Tagen ihr zweites Organ (vgl. Tab. 6).

Tab. 6: Unterteilung der R-Gruppe in Abhängigkeit des Retransplantationszeitpunktes nach der ersten Transplantation

	Anzahl der Patienten	Retransplantationszeitpunkt
Untergruppe R1	23 (57,5%)	0 bis 7 Tage
Untergruppe R2	6 (15%)	8 bis 14 Tage
Untergruppe R3	11 (27,5%)	14 und mehr Tage

Die R1-Gruppe wies mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von 39% das schlechteste Patientenüberleben aller Untergruppen auf, es war signifikant niedriger als das Patientenüberleben der M-Gruppe ($p=0,0019$). Die Überlebensrate der Patienten der R2-Gruppe lag hingegen nach einem Jahr bei 50% und zeigte keinen signifikanten Unterschied zu den anderen untersuchten Gruppen (vs. R1-Gruppe $p=0,74$; vs. R3-Gruppe $p=0,2$; vs. M-Gruppe $p=0,08$). Die R3-Gruppe schließlich wies nach einem Jahr eine Patientenüberlebensrate von 73% auf, wobei diese Gruppe fast den Wert der M-Gruppe (77,5%) erreichte ($p=0,9$) und sich signifikant von der R1-Gruppe unterschied ($p=0,035$; vgl. Abb. 8).

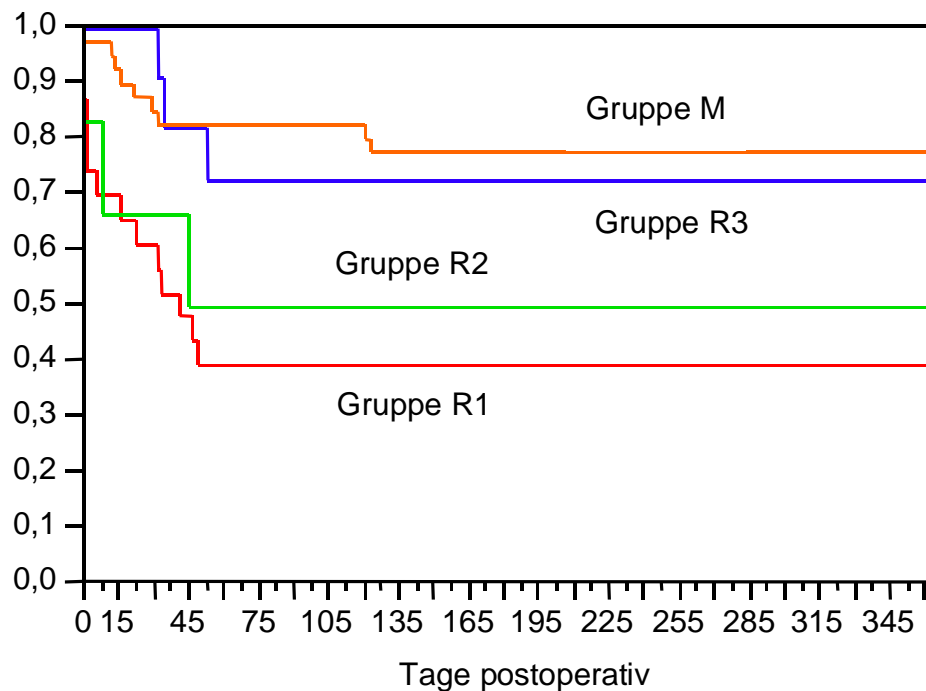


Abb. 8: Patientenüberleben der Gruppen R1 (n=23), R2 (n=6), R3 (n=11) und M nach Kaplan-Meier

3.2.3 Patientenüberleben und Grunderkrankung

Auch zur Grunderkrankung der Patienten, die zur ersten Transplantation geführt hatte, wurde das Patientenüberleben in Relation gesetzt. Hierfür erfolgte eine Einteilung der Patienten in sechs Untergruppen hinsichtlich ihrer Grunderkrankungen: PHC B/C; PBC/PSC; ethyl-tox. Leberzirrhose; akutes Leberversagen (ALV); Tumor; und die Gruppe „Sonstiges“, in der Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom, Leberzirrhose auf Grund einer Autoimmunhepatitis, M. Osler und unklarer Genese der Leberschädigung zusammengefasst wurden.

In der R-Gruppe wiesen die Patienten, die wegen einer PBC/PSC transplantiert werden mussten, mit 80% die höchste 1-Jahres-Überlebensrate auf. Patienten der Untergruppe „Sonstiges“ zeigten nach einem Jahr eine Überlebensrate von 70%. In der Untergruppe mit ethyl-toxischer Leberzirrhose als Grunderkrankung lebten nach einem Jahr noch 60% der untersuchten Patienten. Patienten die sich auf Grund einer PHC B/C (36%) oder wegen eines ALV (33%) transplantieren lassen mussten, wiesen nahezu vergleichbare 1-Jahres-Überlebensraten auf. Mit Abstand die schlechteste Überlebensrate wurde für die Patienten nachgewiesen, die aufgrund eines Tumorleidens der Leber oder der Gallengängen transplantiert

wurden. Bereits 47 Tage nach der Retransplantation waren alle Patienten dieser Untergruppe verstorben (vgl. Abb. 9).

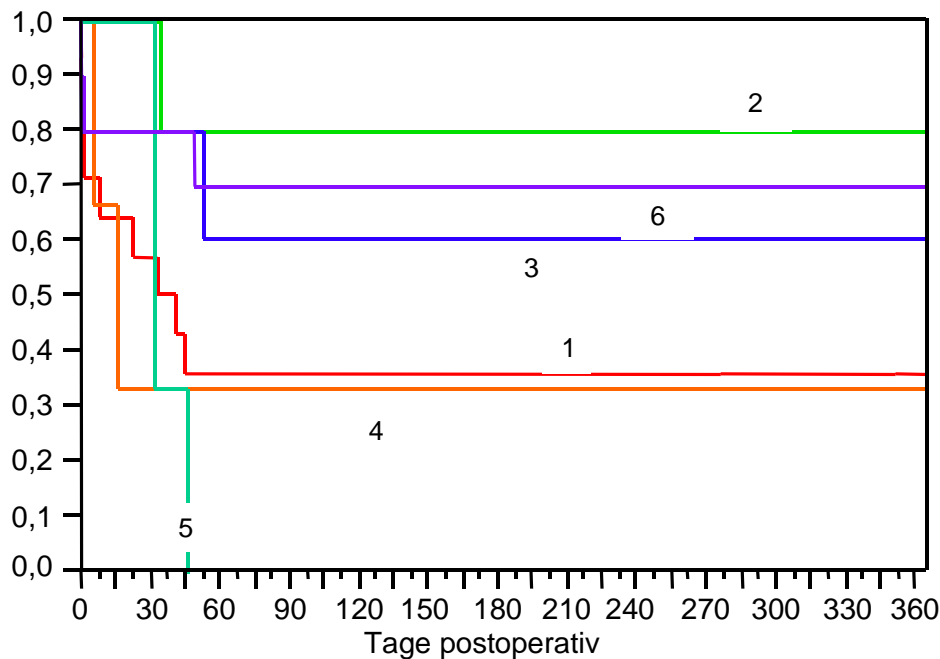


Abb. 9: Patientenüberleben der R-Gruppe nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit der präoperativen Diagnose (1 = PHC B/C (n=14), 2 = PBC/PSC (n=5), 3 = ethyl-toxische Leberzirrhose (n=5), 4 = ALV (n=3), 5 = Tumor (n=3), 6 = Sonstiges (n=10))

Die M-Gruppe wurde ebenfalls in sechs Untergruppen aufgeteilt, wobei die Patienten mit Primärdiagnose ALV die höchste Überlebensrate (100%) aufwiesen. Patienten mit den Grunderkrankungen PHC, PBC/PSC und ethyl-toxische Leberzirrhose zeigten mit 86% jeweils identische Überlebensraten nach dem ersten postoperativen Jahr. Für Patienten der Untergruppe „Sonstiges“ wurde eine 1-Jahres-Überlebensrate von 67% ermittelt. Patienten, die aufgrund von Tumoren der Leber oder der Gallengängen transplantiert wurden, zeigten die schlechteste Überlebensrate: bereits 121 Tage nach der Transplantation waren alle Patienten dieser Gruppe verstorben (vgl. Abb. 10).

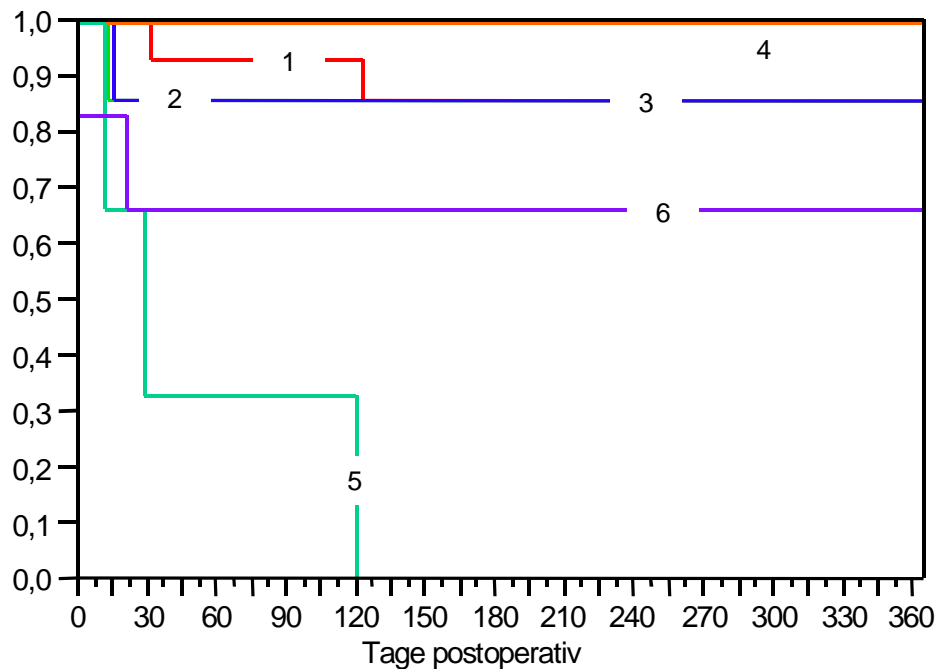


Abb. 10: Patientenüberleben der M-Gruppe nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit der präoperativen Diagnose (1 = PHC B/C (n=14), 2 = PBC/PSC (n=7), 3 = ethyl-toxische Leberzirrhose (n=7), 4 = ALV (n=3), 5 = Tumor (n=3), 6 = Sonstiges (n=6))

Ein Vergleich des Patientenüberlebens der Gruppen R und M hinsichtlich ihrer Grunderkrankung zeigt, dass mit Ausnahme der Untergruppe „Sonstiges“, alle Untergruppen der R-Gruppe eine schlechtere 1-Jahres-Überlebensrate nach Kaplan-Meier aufwiesen als die vergleichbaren Untergruppen der M-Gruppe. Die Überlebensraten der beiden Untergruppen mit der Diagnose einer PBC/PSC waren ein Jahr nach der jeweiligen Transplantation nahezu gleich ($p=0,5$). Ebenfalls nur ein geringer Unterschied bestand beim Vergleich der Untergruppen „Sonstiges“. Hier wiesen die Patienten der R-Gruppe eine etwas höhere Überlebensrate auf als die vergleichbare Gruppe der primären Transplantationen ($p=0,9$). Die Untergruppe mit der Diagnose eines Tumors schnitt in beiden Gruppen am schlechtesten ab. Keiner dieser Patienten überlebte das erste postoperative Jahr. Ein deutlicher (allerdings nicht signifikanter) Unterschied ($p=0,33$) im Überleben konnte zwischen den Patienten der Untergruppen mit der Diagnose einer ethyl-toxischen Leberzirrhose festgestellt werden. Patienten der R-Gruppe mit der Diagnose ALV zeigten nach einem Jahr ebenfalls ein deutlich niedrigeres Patientenüberleben gegenüber den Patienten der M-Gruppe mit gleicher Diag-

nose ($p=0,12$). Lediglich zwischen den Untergruppen mit der Diagnose PHC B/C lag ein signifikant schlechteres Überleben der Patienten der R-Gruppe vor ($p=0,004$).

3.2.4 Patientenüberleben und Dringlichkeit

Zur Berechnung des Patientenüberlebens hinsichtlich der Dringlichkeit wurden die Gruppen R und M jeweils in zwei Untergruppen unterteilt. Patienten, die unter dringlichen Umständen transplantiert wurden, bildeten die eine Gruppe (RD $n=31$, MD $n=3$), Patienten mit elektiver Transplantation die andere (Rd $n=9$, Md $n=37$). Ein Jahr nach der Transplantation lebten in der Rd-Gruppe noch 67% und in der RD-Gruppe 45% der Patienten. Diese deutlich niedrigeren Überlebensraten der Patienten mit dringlicher Retransplantation, erwiesen sich aber aufgrund der kleinen Untersuchungsgruppe als nicht signifikant ($p=0,14$).

Von der Md-Gruppe lebten nach einem Jahr noch 76% der Patienten. Die 1-Jahres-Überlebensrate der MD-Gruppe betrug 100%. Auch hier war der Unterschied aufgrund der geringen Gruppengröße nicht signifikant ($p=0,31$) (vgl. Abb. 11).

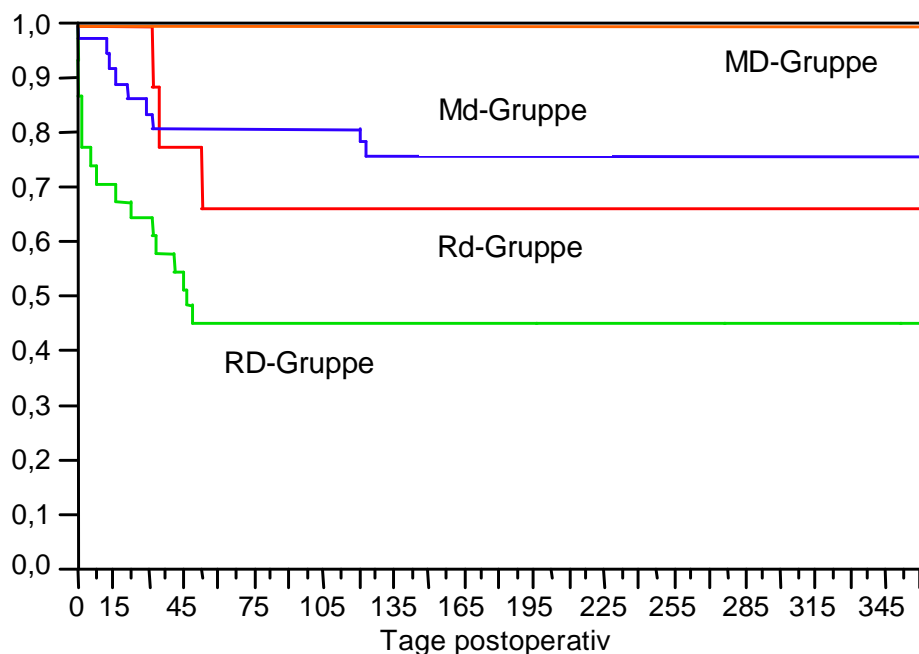


Abb. 11: Patientenüberleben der Gruppen R und M hinsichtlich der Dringlichkeit nach Kaplan-Meier (RD $n=31$; Rd $n=9$; MD $n=3$; Md $n=37$)

Der Vergleich zwischen den Untergruppen RD und MD zeigte eine mehr als doppelt so hohe 1-Jahres-Überlebensrate der Gruppe MD als der Gruppe RD, aufgrund der geringen Patientenzahl der Gruppe MD lag jedoch kein signifikanter Unterschied vor ($p=0,13$). Zwischen den Gruppen Rd und Md bestand nur ein geringer, ebenfalls nicht signifikanter Unterschied in ihrer 1-Jahres-Überlebensrate ($p=0,93$). Auch der mit 33% deutliche Unterschied zwischen den Gruppen Rd und MD erwies sich aufgrund der kleinen Gruppengröße als nicht signifikant ($p=0,29$). Hingegen bestand zwischen den Patienten der Gruppe Md und jenen der Gruppe RD ein 1,7-fach höheres Patientenüberleben nach einem Jahr, was sich als signifikanter Unterschied erwies ($p=0,0092$).

Für beide Untersuchungsgruppen zeigte sich, dass die Patienten, die aufgrund eines akuten Leberausfalls transplantiert werden mussten ($n=34$) nach einem Jahr eine Überlebensrate von 50% aufwiesen, während die Patienten mit elektiver Transplantation ($n=46$) eine höhere Überlebensrate (74%) aufwiesen. Es bestand also ein signifikanter Unterschied im Patientenüberleben bezogen auf die Dringlichkeit, unter der die Transplantationen durchgeführt wurden ($p<0,02$).

3.2.5 Patientenüberleben der R-Gruppe und Retransplantationsursache

Hinsichtlich der Retransplantationsursache wurden fünf Gruppen gebildet: initiale Nichtfunktion des Transplantats, Transplantatschämie durch Gefäßverschluss, chronische und akute Transplantatabstoßung und Rezidiv der Grunderkrankung (vgl. Tab. 7 und Abb. 5).

Tab. 7: Unterteilung der R-Gruppe nach der Ursache für die Retransplantation

Ursache der Retransplantation	Anzahl der Patienten
Initiale Nichtfunktion (INF)	14
Transplantatschämie	13
Chronische Abstoßung	7
Akute Abstoßung	5
Rezidiv der Grunderkrankung	1

Der Patient mit dem Rezidiv eines Budd-Chiari-Syndroms hatte beide Transplantationen überlebt. Die Patienten, die aufgrund einer chronischen Abstoßung

retransplantiert wurden, wiesen eine 1-Jahres-Überlebensrate von 71,4% auf. Patienten mit einer Transplantatischämie wiesen eine Überlebensrate von 54 %, Patienten mit akuter Abstoßung von 40% und Patienten mit initialer Nichtfunktion von 36% auf. Trotz der deutlichen Unterschied zwischen den einzelnen Untergruppen ergaben sich aufgrund der kleinen Patientenpopulationen keine signifikanten Unterschiede (vgl. Abb. 12).

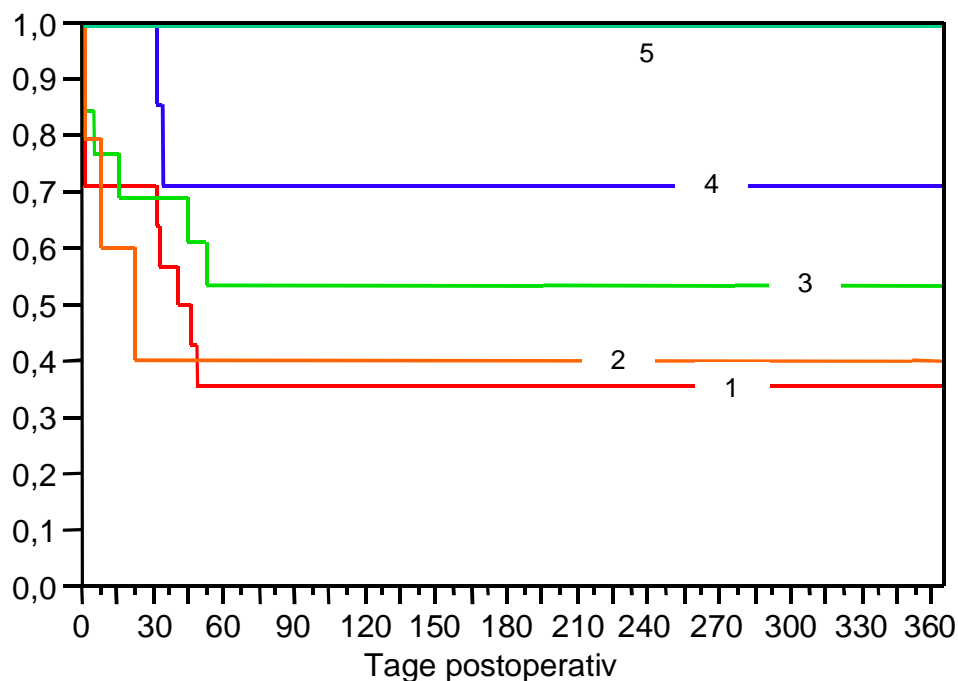


Abb. 12: Patientenüberleben der R-Gruppe in Abhängigkeit der Retransplantationsursache nach Kaplan-Meier (1 = INF (n=14); 2 = akute Abstoßung (n=5); 3 = Ischämie (n=13); 4 = chronische Abstoßung (n=7); 5 = Budd-Chiari-Syndrom (n=1))

3.2.6 Patientenüberleben und Transplantationsjahr

Zur Untersuchung des Patientenüberlebens in Bezug zum jeweiligen Transplantationsjahr wurden die Gruppen R und M jeweils eine „frühe Gruppe“ und eine „späte Gruppe“ unterteilt, wobei das Jahr 1995 als zeitliche Grenze diente. Alle bis einschließlich 1995 transplantierten Patienten wurden der „frühen Gruppe“, die anderen Patienten der „späten Gruppe“ zugeordnet. Sowohl in der R-Gruppe als auch in der M-Gruppe waren jeweils 21 Patienten bis zum Jahr 1995 und 19 Patienten ab dem Jahr 1996 transplantiert worden. Insgesamt fielen die Überlebensraten der beiden „frühen Gruppen“ schlechter aus als die der

„späten Gruppen“. Während die Gruppe $R_{\text{früh}}$ eine 1-Jahres-Überlebensrate von 38% und $M_{\text{früh}}$ von 62% aufwies ($p=0,14$), betrug die 1-Jahres-Überlebensrate bei $R_{\text{spät}}$ 63% und bei $M_{\text{spät}}$ sogar 95% ($p=0,025$) (vgl. Abb. 13).

Die Gruppen $R_{\text{früh}}$ und $R_{\text{spät}}$ unterschieden sich in ihrem Überleben deutlich voneinander ($p=0,07$), wobei die Patienten, deren Retransplantationen nach 1995 stattfanden, deutlich bessere Überlebensraten aufwiesen. Gleiches galt auch für die beiden Untergruppen der M-Gruppe ($p=0,017$). Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der 1-Jahres-Überlebensrate bestand außerdem zwischen den Gruppen $R_{\text{spät}}$ und $M_{\text{spät}}$, wobei die Patienten der M-Gruppe eine deutliche höhere 1-Jahres-Überlebensrate aufwiesen ($p=0,025$). Patienten der Gruppe $R_{\text{früh}}$ hatten ebenfalls signifikant schlechtere Überlebensraten als die Patienten der Gruppe $M_{\text{spät}}$ ($p=0,0003$). Die 1-Jahres-Überlebensraten der Patienten der Gruppe $R_{\text{spät}}$ waren dagegen mit denen der Gruppe $M_{\text{früh}}$ nahezu identisch ($p=0,77$).

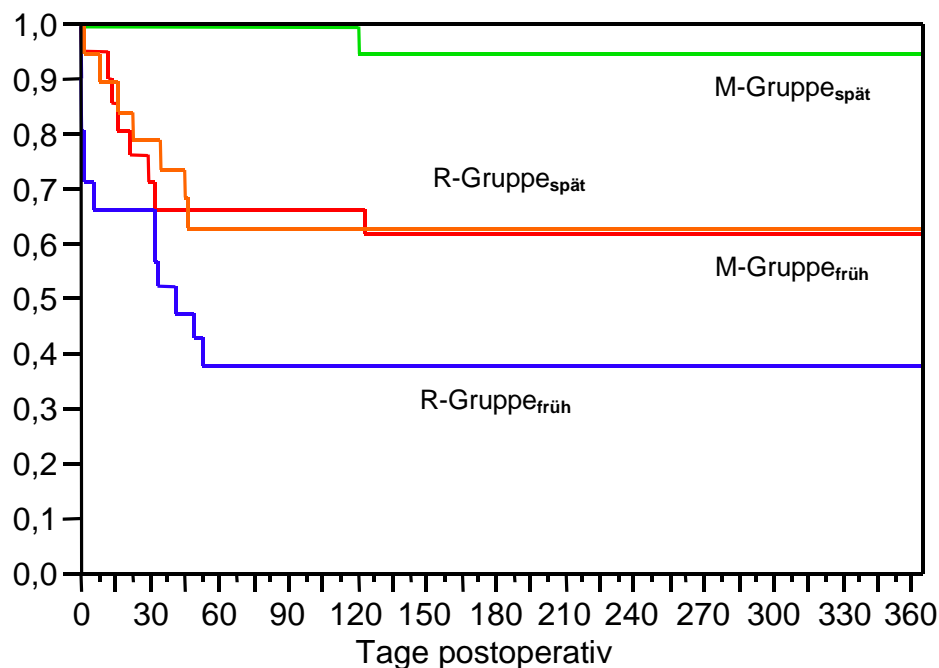


Abb. 13: Patientenüberleben der Gruppen R und M hinsichtlich des Transplantationsjahres nach Kaplan-Meier ($R_{\text{früh}}$ $n=21$, $R_{\text{spät}}$ $n=19$, $M_{\text{früh}}$ $n=21$, $M_{\text{spät}}$ $n=19$)

3.3 Organüberleben

Ein wichtiges Kriterium bei der Betrachtung von Transplantationsergebnissen ist das Organüberleben. Bei Patienten der M-Gruppe konnte ein Jahr nach der Operation noch bei 77,5% der transplantierten Organe eine suffiziente Organfunktion nachgewiesen werden. Eine mit 7,5% deutlich geringere Funktionsrate wiesen die Organe auf, die Patienten der R-Gruppe bei der ersten Transplantation erhielten. Das Organüberleben des ersten Organs der R-Gruppe unterschied sich somit signifikant vom Organüberleben der M-Gruppe ($p < 0,0001$; vgl. Abb. 14). Spätestens knapp drei Jahre (1.077 Tage) nach der ersten Transplantation erfolgte bei allen Patienten der R-Gruppe die Retransplantation.

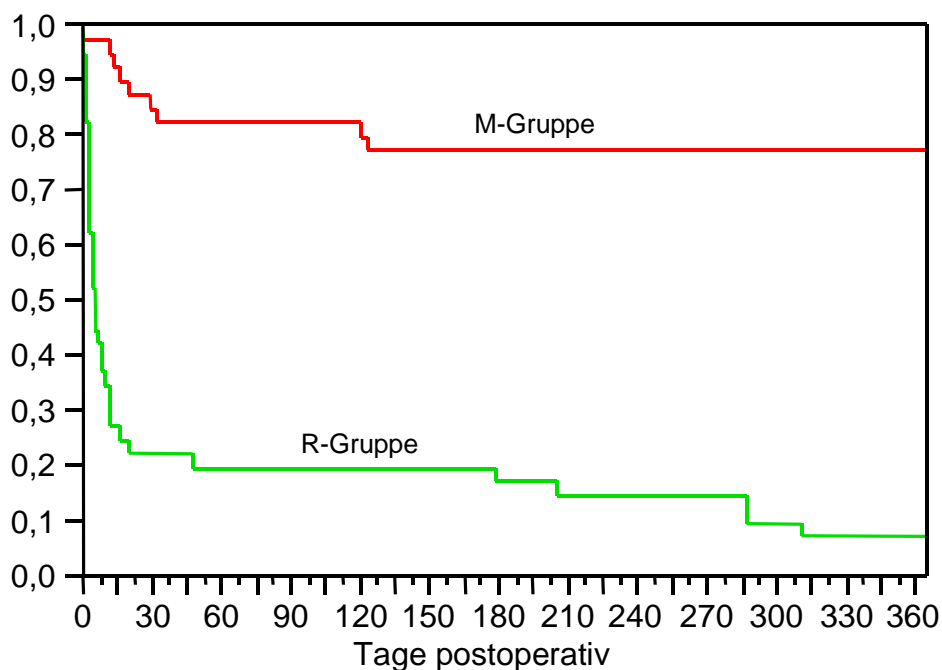


Abb. 14: Organüberleben nach Kaplan-Meier der M-Gruppe und des ersten Organs der R-Gruppe

Das Organüberleben der retransplantierten Organe entsprach dem Patientenüberleben der R-Gruppe. Ein Jahr nach der Retransplantation lag bei 50% der Patienten noch eine ausreichende Organfunktion vor, bei den anderen Patienten hatten die transplantierten Organe bereits die Funktion eingestellt. Auch das Organüberleben der zweiten Organe war somit signifikant geringer als das Organüberleben der M-Gruppe ($p = 0,015$; vgl. Abb. 7).

Der Vergleich des Organüberlebens innerhalb der R-Gruppe zwischen transplantierten und retransplantierten Organen erbrachte ebenfalls einen signifikanten Unterschied ($p=0,0002$). Die Organe, die Patienten der R-Gruppe bei der ersten Transplantation erhalten hatten, wiesen eine siebenmal geringere Organüberlebensrate auf als die retransplantierten Organe.

3.4 Immunsuppression

3.4.1 Häufigkeit der verabreichten immunsuppressiven Medikamente

Folgende immunsupprimierende Medikamente wurden den Patienten beider Gruppen verabreicht:

- Glukokortikoide/Steroide (Solu-Decortin, Decortin H);
- Ciclosporin A (Sandimmun);
- Tacrolimus (FK 506) (Prograf);
- Azathioprin (Imurek);
- Mycophenolat Mofetil (CellCept) und
- Lymphozyten-Antikörper (Lymphoglobulin Merieux, Thymoglobulin Merieux).

Alle Patienten beider Gruppen hatten eine Grundtherapie mit Glukokortikoiden erhalten, die gemäß eines Stufenschemas, beginnend mit 100mg intravenös (i.v.) bis zur Erhaltungsdosis von 5mg oral pro Tag verabreicht wurden. Die anderen Medikamente wurden in sieben verschiedenen Schemata kombiniert, wobei eine Ciclosporin A-basierte (Schema I bis III) und Tacrolimus-basierte (Schema IV bis VI) sowie eine reine Steroid-Gruppe (Schema VII) abzugrenzen war:

- Schema I: Ciclosporin A + Steroide
- Schema II: Ciclosporin A + Steroide + Mycophenolat Mofetil
- Schema III: Ciclosporin A + Steroide + Azathioprin
- Schema IV: Tacrolimus + Steroide
- Schema V: Tacrolimus + Steroide + Mycophenolat Mofetil
- Schema VI: Tacrolimus + Steroide + Azathioprin
- Schema VII: Steroide

In der R-Gruppe wurden 29 Patienten (72,5%) und in der M-Gruppe 35 Patienten (87,5%) mit Ciclosporin A als Basisimmunsuppression behandelt ($p=0,09$). Lediglich sechs Patienten der R-Gruppe (15%) und vier Patienten der M-Gruppe (10%) hatten Tacrolimus erhalten ($p=0,8$). Nur mit Steroiden wurden fünf Patienten der R-Gruppe (12,5%) und ein Patient der M-Gruppe (2,5%) behandelt ($p=0,09$). Zwischen den beiden Untersuchungsgruppen bestanden also hinsichtlich der initialen Immunsuppression keine signifikanten Unterschiede (vgl. Abb. 17).

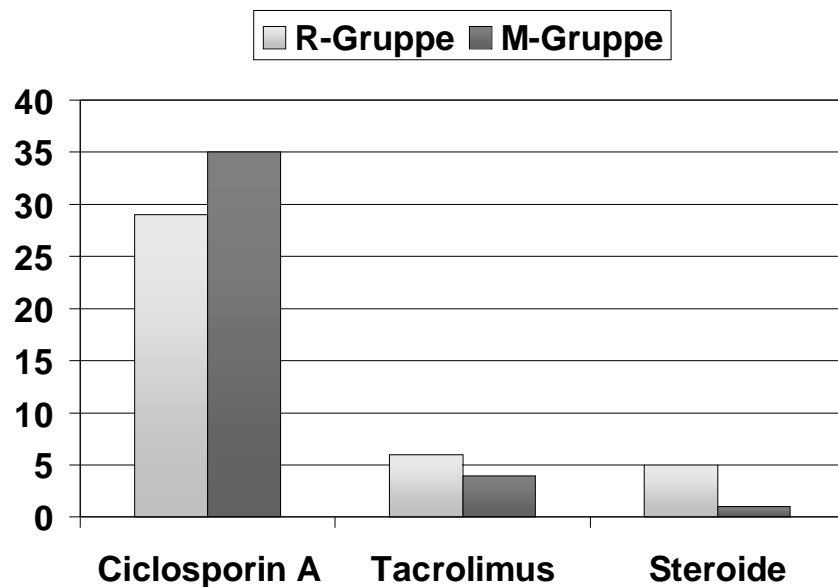


Abb. 17: Anzahl der bei den Patienten der Gruppen R und M angewandten immunsuppressiven Therapie

Die Medikamente Azathioprin (R-Gruppe $n=6$, M-Gruppe $n=7$; $p=0,8$) und Mycophenolat Mofetil (R-Gruppe $n=5$, M-Gruppe $n=8$; $p=0,4$) kamen nur in Kombination zum Einsatz. Ciclosporin A war in beiden Gruppen das vorherrschende Medikament in der immunsuppressiven Therapie, die anderen Medikamente kamen nur in einigen Fällen zur Anwendung.

3.4.2 Patientenüberleben und Initialtherapie

Die Ciclosporin A-Untergruppe der R-Gruppe wies nach einem Jahr eine Überlebensrate von 55% auf. Von den Patienten der R-Gruppe, die mit Tacrolimus therapiert wurden, lebten nach einem Jahr noch 67%. Die Patienten mit alleiniger Steroid-Therapie waren zwei Tage nach der Operation bereits alle

gestorben. In der M-Gruppe wies die Ciclosporin A-Untergruppe eine 1-Jahresüberlebensrate von 77% auf. Die Patienten mit Tacrolimus-Therapie waren nach einem Jahr noch alle am Leben. Der Patient, der lediglich mit Steroiden therapiert wurde, starb bereits kurze Zeit nach der Transplantation (vgl. Abb. 18). Ein Vergleich der Therapiegruppen zeigte, dass Patienten beider Gruppen, die Tacrolimus erhalten hatten, bessere Überlebensraten aufwiesen als die mit Ciclosporin A therapierten Patienten, wenn auch ohne signifikante Unterschiede (R-Gruppe: $p=0,46$; M-Gruppe: $p=0,77$). Beim Vergleich zwischen den beiden Gruppen R und M zeigten sich nur geringe, ebenfalls nicht signifikante Unterschiede, mit schlechteren Überlebensraten der R-Gruppe (Ciclosporin-Gruppen: $p=0,077$; Tacrolimus-Gruppen: $p=0,5$).

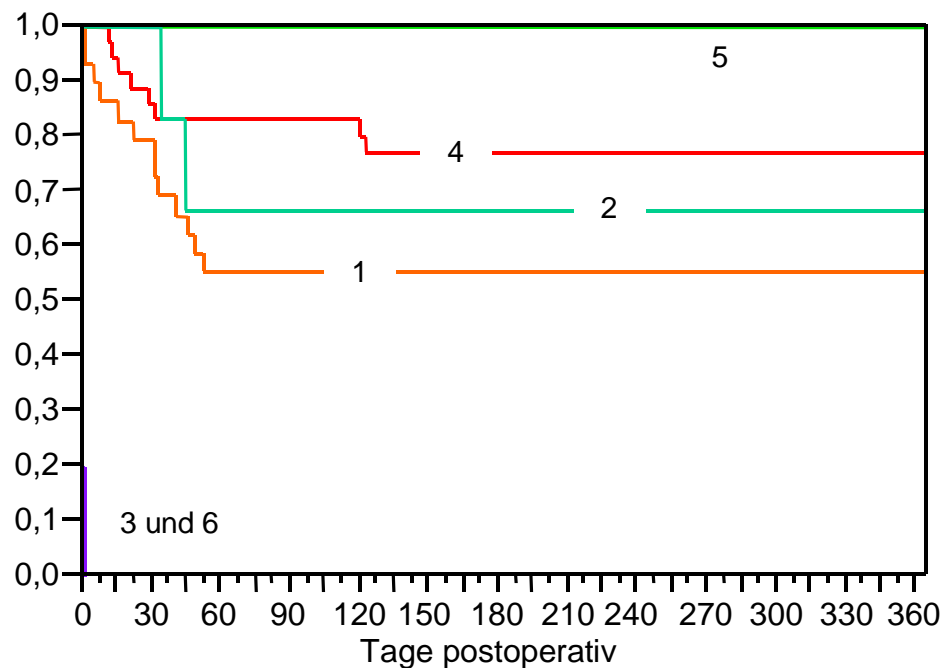


Abb. 18: Patientenüberleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit einer Initialtherapie mit Ciclosporin A bzw. Tacrolimus (1 = R-Gruppe_{Ciclosporin A} (n=29); 2 = R-Gruppe_{Tacrolimus} (n=6); 3 = R-Gruppe_{Steroide} (n=5); 4 = M-Gruppe_{Ciclosporin A} (n=35); 5 = M-Gruppe_{Tacrolimus} (n=4); 6 = M-Gruppe_{Steroide} (n=1))

3.4.3 Abstoßungstherapien

3.4.3.1 Häufigkeitsverteilung der Abstoßungstherapie

15 Patienten (37,5%) der R-Gruppe mussten sich einmalig, drei Patienten (7,5%) zweimalig und keiner der Patienten einer dritten Abstoßungstherapie mit einem Glukokortikoid-Bolus unterziehen. 13 Patienten (32,5%) der R-Gruppe wurden mit Lymphocyten-Antikörpern behandelt, vier von ihnen hatten eine Abstoßungs-episode mit Antikörpern anstelle einer Glukokortikoid-Bolustherapie erhalten. Bei den übrigen neun Patienten wurde mit Hilfe von Antikörpern eine Induktionstherapie durchgeführt. In der M-Gruppe mussten 25 Patienten (62,5%) einmal, 7 Patienten (17,5%) zweimal und ein Patient (2,5%) sogar dreimal mit einer hochdosierten Glukokortikoid-Bolustherapie behandelt werden. Elf Patienten (27,5%) wurden mit Lymphocyten-Antikörper therapiert, drei dieser Patienten hatten eine Abstoßungstherapie und acht Patienten eine Induktionstherapie mit Antikörpern erhalten (vgl. Abb. 19). Zusammen betrachtet ergab sich, dass sich die Patienten der R-Gruppe signifikant seltener einer Abstoßungstherapie unterziehen mussten als die Patienten der M-Gruppe (R-Gruppe n=16, M-Gruppe n=26; p=0,03).

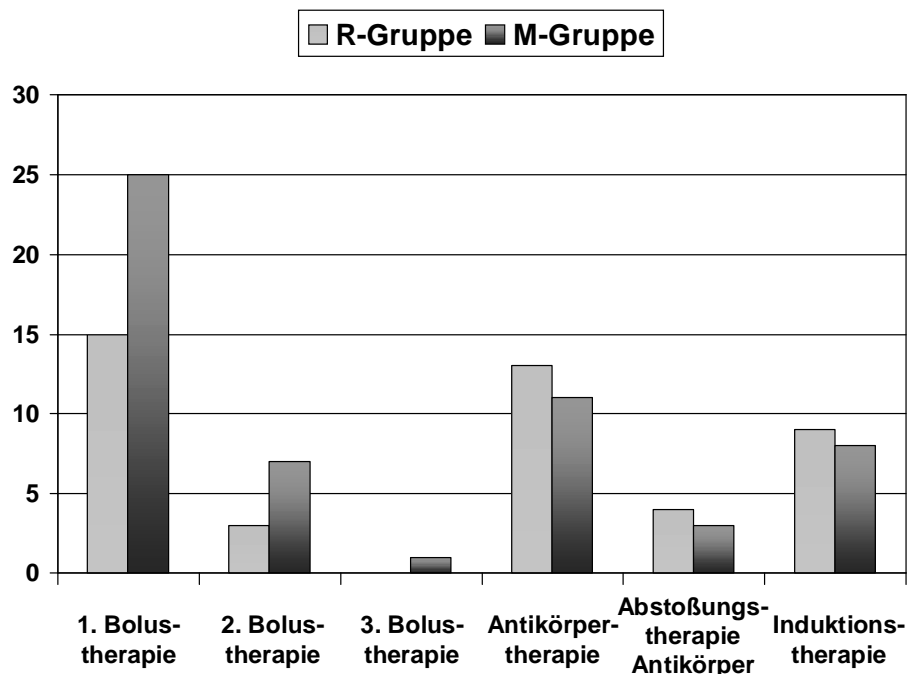


Abb. 19: Anzahl der Steroid-Bolus- und Antikörpertherapien in den beiden Gruppen R und M

Für die einzelnen Abstoßungstherapien ergab sich eine signifikant häufigere Glukokortikoid-Bolustherapie bei Patienten der M-Gruppe als bei Patienten der R-Gruppe ($p=0,014$). Auch mussten sich Patienten der M-Gruppe häufiger einer wiederholten Therapie unterziehen. Hinsichtlich der Häufigkeit einer Antikörpertherapie zur Behandlung einer Abstoßungsreaktion zeigte sich, dass in beiden Gruppen nur wenige Patienten mit Antikörpern aufgrund einer steroid-resistenten Abstoßungsperiode behandelt werden mussten und kein signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen bestand ($p=0,69$). Auch eine Induktionstherapie war in beiden Untersuchungsgruppen selten angewandt worden und zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,78$).

3.4.3.2 Abstoßungstherapie-freies Intervall

Patienten der M-Gruppe mussten sich bereits zu einem früheren Zeitpunkt einer Steroidbolus-Therapie unterziehen als Patienten der R-Gruppe. So hatten 63% der Patienten der M-Gruppe einen Monat und 69% ein Jahr nach der Operation eine Therapie mit Steroiden zur Behandlung einer Abstoßungsreaktion erhalten. In der R-Gruppe dagegen waren nur 39% der Patienten einen Monat und 49% ein Jahr nach der Transplantation mit Steroiden behandelt worden ($p=0,066$).

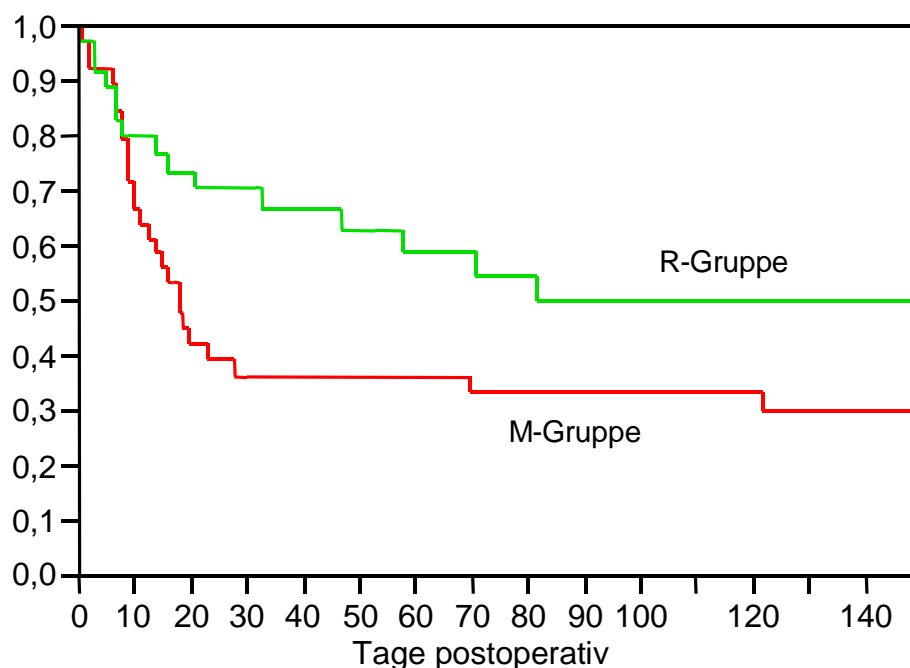


Abb. 20: Steroidbolus-freies postoperatives Intervall der Gruppen R und M nach Kaplan-Meier

Das Risiko einer mit Steroiden zu behandelnden Abstoßungsreaktion war somit bei Patienten der M-Gruppe im ersten Monat nach der Transplantation 1,6-fach und ein Jahr nach der Operation 1,4-fach höher als bei Patienten der R-Gruppe (vgl. Abb. 20). Die in beiden Gruppen insgesamt selten eingesetzten Antikörper unterschieden sich bei den Untersuchungsgruppen auch im zeitlichen Verlauf nur gering ($p=0,47$). Patienten mit Antikörpertherapie hatten, alle in der M-Gruppe und bis auf einen Patienten der R-Gruppe, während des ersten postoperativen Monats diese Antikörpertherapie erhalten. Beide Abstoßungstherapien gemeinsam betrachtet ergab, dass während des ersten Monats 35% der R-Gruppe und 64% der M-Gruppe aufgrund einer Abstoßungsreaktion behandelt werden mussten. Im Verlaufe des ersten postoperativen Jahres hatten in der R-Gruppe 52% und in der M-Gruppe 69% der Patienten zum ersten Mal eine Abstoßungstherapie erhalten. Insgesamt wurden die Patienten der M-Gruppe häufiger wegen einer Abstoßung behandelt als die Patienten der R-Gruppe, allerdings stellte sich im zeitlichen Verlauf kein signifikanter Unterschied dar ($p=0,2$; vgl. Abb. 21).

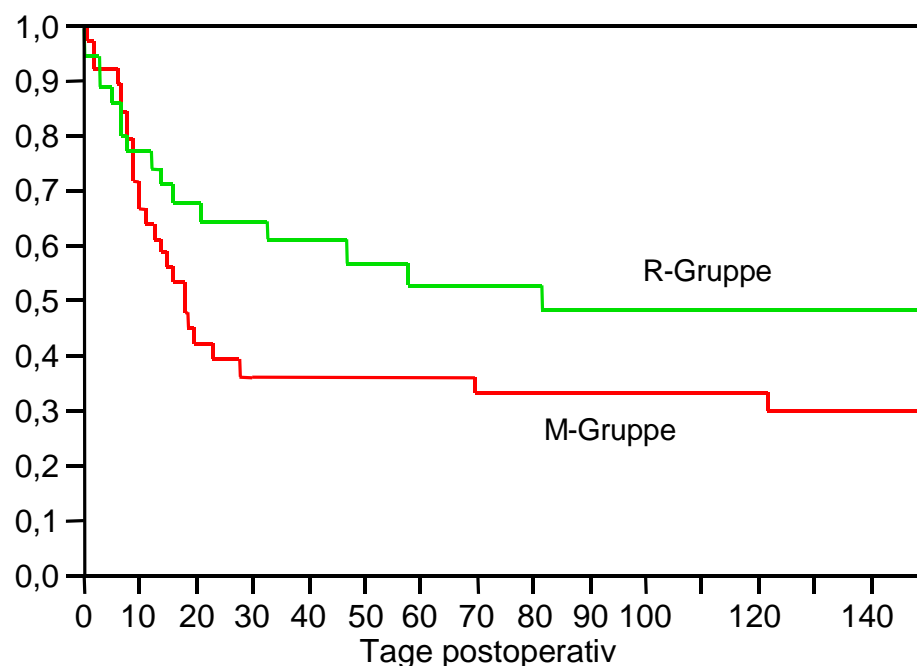


Abb. 21: Abstoßungstherapie-freies postoperatives Intervall der Gruppen R und M nach Kaplan-Meier

3.5 Leberbiopsien

3.5.1 Biopsiehäufigkeit

Während des stationären Aufenthalts wurden bei 32 Patienten der R-Gruppe insgesamt 77 Biopsien und bei 34 Patienten der M-Gruppe 78 Biopsien untersucht. Die anderen Patienten waren entweder vorher verstorben, oder es hatte keine Indikation für eine Leberbiopsie bestanden. Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Häufigkeit einer durchgeführten Biopsie waren damit nicht signifikant (vgl. Abb. 22).

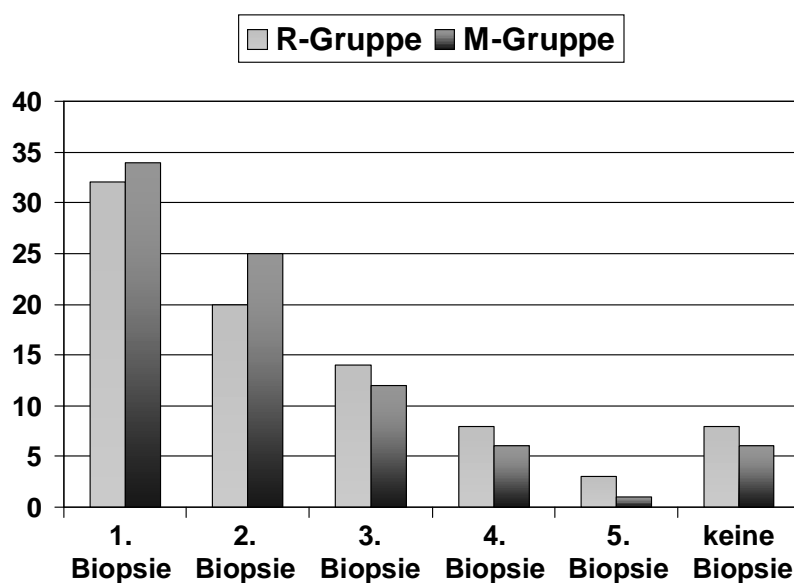


Abb. 22: Häufigkeitsverteilung der durchgeführten Biopsien in den Gruppen R und M

3.5.2 Freie Intervalle

Es wurde das Intervall nach der Transplantation bestimmt, in dem in den untersuchten Biopsien der Nachweis der histopathologischen Kriterien (Abstoßung, Cholestase, Nekrose, Entzündung, degenerative Veränderungen und Verfettung) erfolgt war und somit eine Schädigung der Transplantatleber vorlag.

Abstoßungsfreies Intervall

Innerhalb des ersten postoperativen Monats wurden bei 55% der Patienten der R-Gruppe und bei 37% der Patienten der M-Gruppe keine Zeichen einer Abstoßungsreaktion in den untersuchten Leberbiopsien festgestellt. Das Risiko für das Vorliegen einer Abstoßungsreaktion war somit bei Patienten der M-Gruppe im

ersten Monat 1,5-fach höher. Nach einem Jahr unterschieden sich die beiden Gruppen nur noch geringfügig, 33% der Biopsien der R-Gruppe und 28% der M-Gruppe waren ohne Anzeichen einer immunologischen Abstoßungsreaktion. Wurden in der M-Gruppe häufiger Abstoßungsreaktionen nachgewiesen, war dieser Unterschied ohne statistische Signifikanz ($p=0,75$; vgl. Abb. 23).

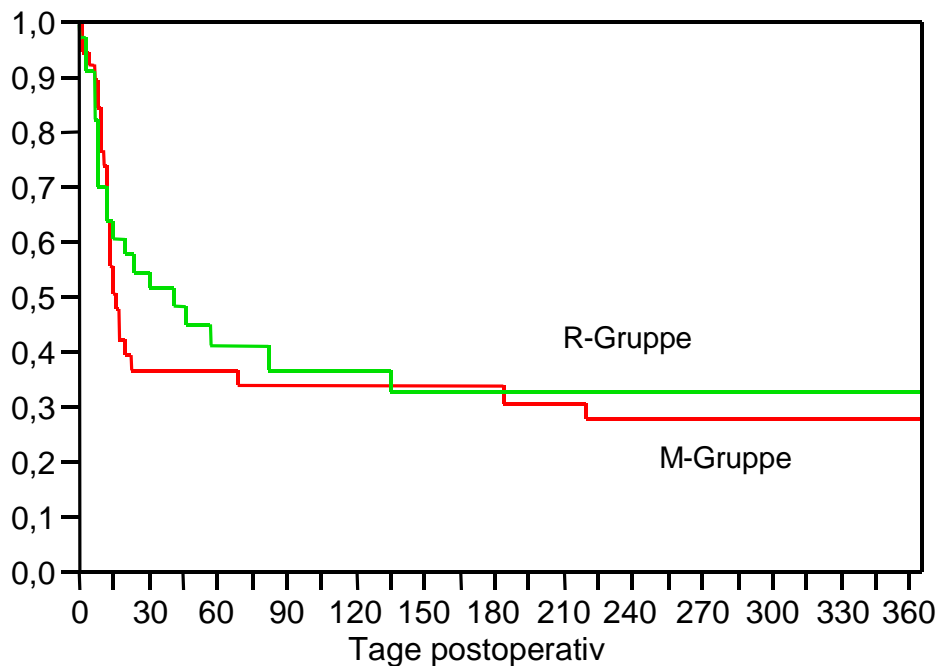


Abb. 23: Abstoßungsfreies postoperatives Intervall der Gruppen R und M nach Kaplan-Meier

Intervall ohne Auftreten von Entzündungszeichen

In der M-Gruppe gelang der Nachweis von Entzündungszeichen in der Transplantatleber häufiger und früher als in der R-Gruppe. Ohne histologisch gesicherte Entzündung der Leber waren nach einem Monat 31% und nach einem Jahr 26% der Patienten der M-Gruppe. In der R-Gruppe waren es dagegen 61% nach einem Monat und 32% nach einem Jahr. Diese Unterschiede waren aber nicht signifikant ($p=0,11$). Das Risiko für eine Transplantatentzündung war bei den Patienten der M-Gruppe während des ersten Monats fast doppelt so groß als bei den Patienten der R-Gruppe. Dieser Unterschied relativierte sich aber im Laufe des ersten postoperativen Jahres, da dann auch bei den Patienten der R-Gruppe häufiger Entzündungszeichen nachzuweisen waren (vgl. Abb. 24).

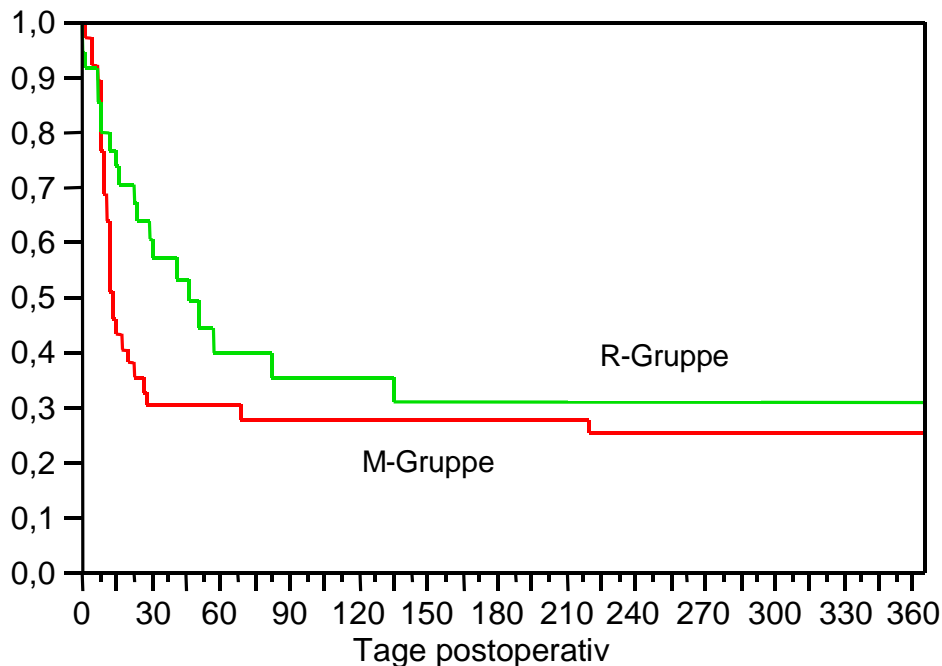


Abb. 24: Entzündungsfreies postoperatives Intervall der Gruppen R und M nach Kaplan-Meier

Cholestasefreies Intervall

Nach einem Monat wiesen 36% der in der R-Gruppe gewonnenen Biopsien keinen Hinweis auf eine intrahepatischen Cholestase auf. In der M-Gruppe waren 31% der Biopsien frei von Cholestase gewesen. Nach einem Jahr waren nur noch 20% (R-Gruppe) bzw. 21% (M-Gruppe) der Biopsien ohne Anzeichen cholestatischer Leberveränderungen (vgl. Abb. 25), diese Unterschiede waren nicht signifikant ($p=0,39$).

Nekrosefreies Intervall

Einen Monat nach der Operation waren lediglich bei 41% der Patienten beider Gruppen keine Nekrosen in der Transplantatleber gefunden worden. Ein Jahr nach der Transplantation hatte in beiden Gruppen dieser Anteil weiter abgenommen (vgl. Abb. 26) und betrug in der R-Gruppe 24% und in der M-Gruppe 27%. Zwischen beiden Gruppen bestand damit kein signifikanter Unterschied im Nachweis und im zeitlichen Auftreten nekrotischer Veränderungen in der transplantierten Leber ($p=0,18$).

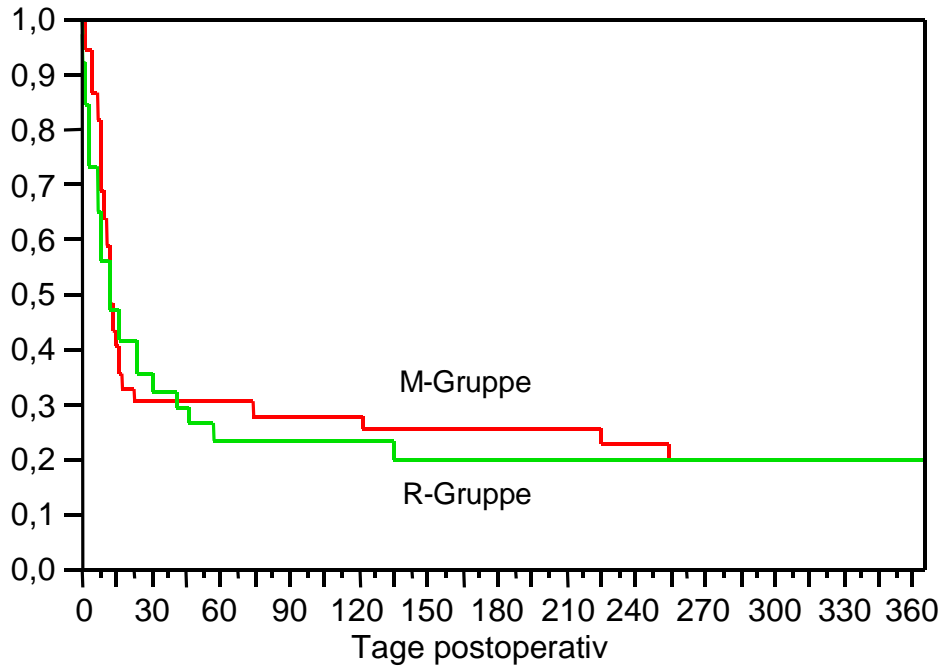


Abb. 25: Cholestasiefreies postoperatives Intervall der Gruppen R und M nach Kaplan-Meier

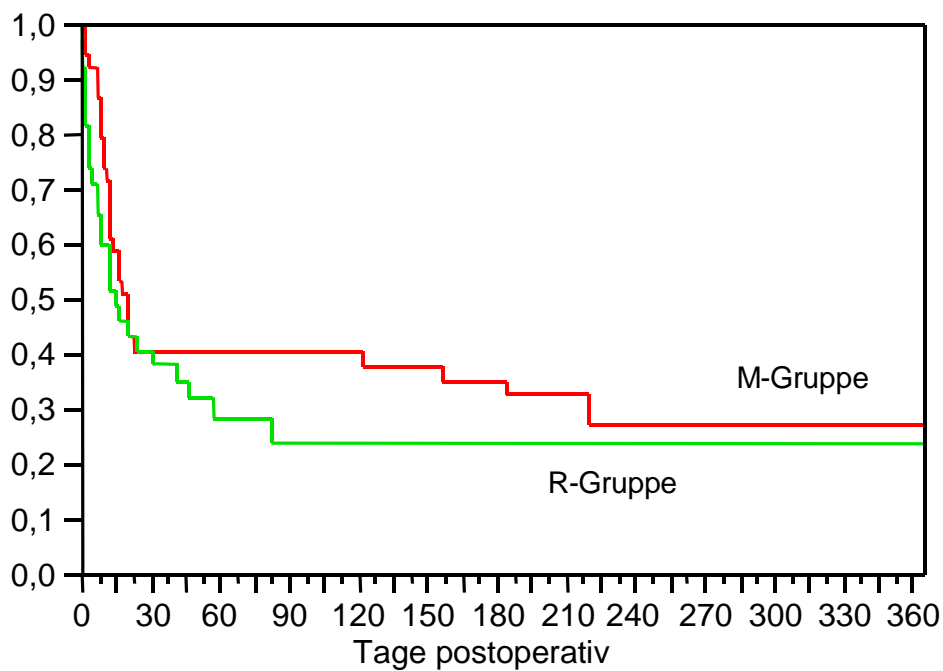


Abb. 26: Nekrosefreies postoperatives Intervall der Gruppen R und M nach Kaplan-Meier

Intervall ohne degenerative Leberveränderung

Nach einem Monat waren 40% der Patienten der R-Gruppe und 44% der M-Gruppe frei von Anzeichen einer Leberdegeneration. Nach dem ersten postoperativen Jahr waren es in der R-Gruppe 21% und 35% der M-Gruppe. Der Nachweis einer degenerativen Leberveränderung gelang in der R-Gruppe häufiger als bei den Patienten der M-Gruppe, jedoch ohne statistisch signifikant zu sein ($p=0,64$; vgl. Abb. 27).

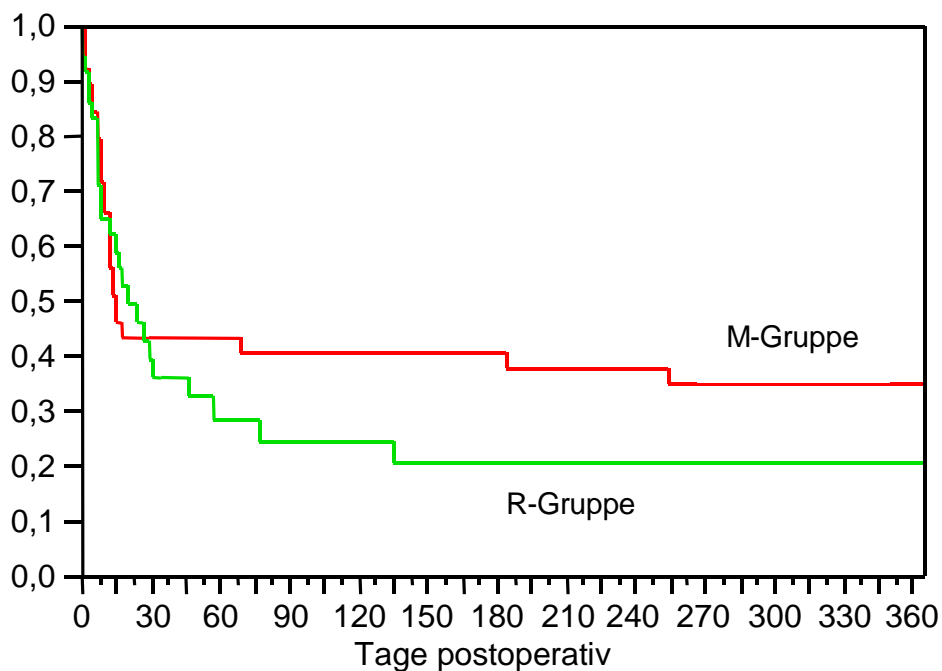


Abb. 27: Degenerationsfreies postoperatives Intervall der Gruppen R und M nach Kaplan-Meier

Innerhalb kurzer Zeit nach der jeweiligen Transplantation konnte in beiden Gruppen bei einem hohen Prozentsatz der Patienten pathologische Befunde nachgewiesen werden. Mit Ausnahme der Leberdegeneration war dies bei den Patienten der M-Gruppe häufiger und früher möglich als bei den Patienten der R-Gruppe. Im Laufe des ersten postoperativen Jahres glichen sich allerdings die Unterschiede zwischen beiden Gruppen immer mehr an, und kehrten sich wie beim histopathologischen Kriterium der Nekrose sogar um.

3.5.3 Schweregrad der festgestellten pathologischen Befunde

In den 77 Leberbiopsien der R-Gruppe konnte bei 15 Biopsien eine schwerstgradige Cholestase in der Leber gefunden werden, bei neun Biopsien wurden schwere nekrotische Leberveränderungen nachgewiesen. Von den anderen untersuchten histopathologischen Merkmalen wurden in keiner der Biopsien schwere Ausprägungen diagnostiziert. In den 78 Biopsien der M-Gruppe wurden jeweils in einer Biopsie schwere Nekrosen und Entzündungen festgestellt. Zwei bzw. drei Biopsien wiesen schwere degenerative Veränderungen oder Abstoßungen auf. Wie auch in der R-Gruppe waren schwere cholestatische Veränderungen auch in der M-Gruppe am häufigsten (n=8). In beiden Gruppen wurde somit mit Ausnahme cholestatischer Veränderungen relativ selten schwerwiegende Leberveränderungen und zum größten Teil gering- oder mittelgradige Leberschädigungen nachgewiesen (vgl. Tab. 8).

Tab. 8: Häufigkeit der Schweregrade der einzelnen pathologischen Befunde

pathologischer Befund	Schweregrad	Gruppe R	Gruppe M
Abstoßung	leicht	27	27
	mittel	12	18
	schwer	0	3
Cholestase	leicht	26	29
	mittel	27	21
	schwer	15	8
Nekrose	leicht	45	38
	mittel	5	9
	schwer	9	1
Entzündung	leicht	39	48
	mittel	9	8
	schwer	0	1
Zelldegeneration	leicht	38	38
	mittel	11	9
	schwer	0	2

3.6 Häufigkeit und Therapie von Infektionen

3.6.1 Antibakterielle Infektionstherapie

In der ersten Woche nach der Transplantation wurden in beiden Gruppen nahezu alle Patienten (97%) mit einem Antibiotikum versorgt. In den folgenden Wochen nahm der Bedarf an Antibiotika in beiden Gruppen deutlich ab, erreichte bei den Patienten der R-Gruppe in der fünften postoperativen Woche den geringsten Anteil (56%) und stieg dann in den nächsten Wochen wieder auf 68% an. In der M-Gruppe lag der geringste Antibiotika-Bedarf in der sechsten Woche (53%), nahm in den darauffolgenden zwei Wochen stark zu und erreichte in der achten Woche das Niveau der zweiten Woche (78%). Im Verlauf der ersten acht Wochen nach der Transplantation nahm in der R-Gruppe der Bedarf an Antibiotika insgesamt ab (vgl. Abb. 28).

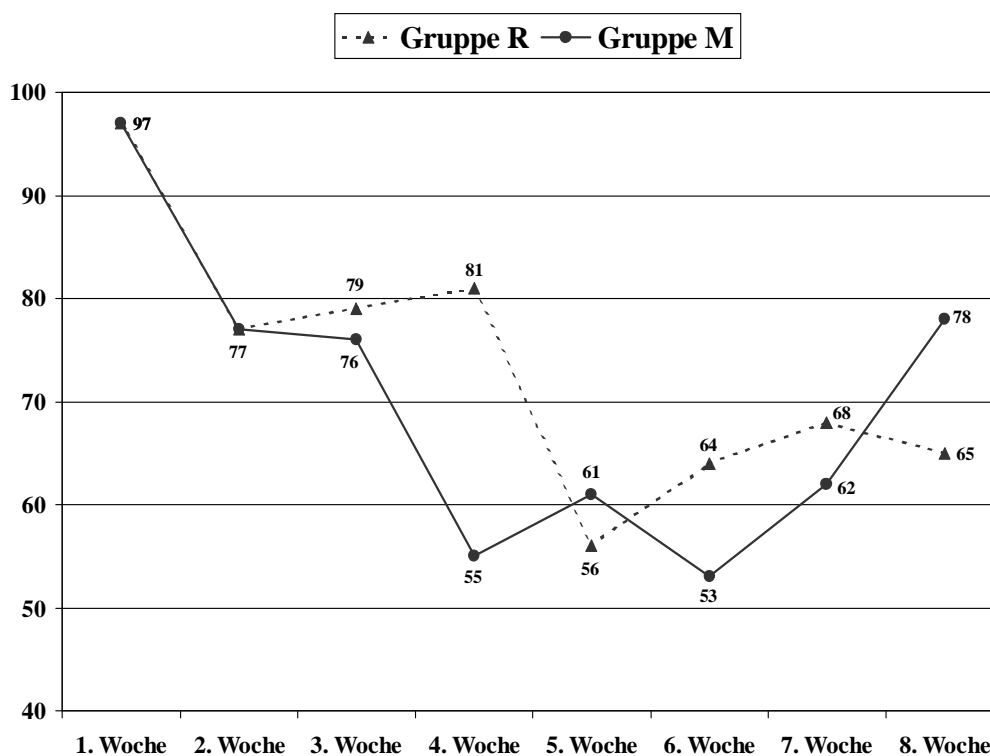


Abb. 28: Häufigkeit einer antibiotischen Therapie in den Gruppe R und M (Angaben in Prozent)

In der M-Gruppe nahm die Häufigkeit einer antibiotischen Therapie zuerst ab und stieg zum Ende des untersuchten Zeitraumes wieder deutlich an. Während des Beobachtungszeitraumes wurden in der R-Gruppe im Durchschnitt 73,4%

der Patienten mit einem Antibiotikum behandelt, etwas mehr als die Patienten der M-Gruppe mit 69,9%. Während der ersten vier postoperativen Wochen lag der Antibiotikabedarf in der R-Gruppe höher als in der M-Gruppe (R-Gruppe: 83,5%; M-Gruppe: 76,25%), allerdings glich er sich während der fünften bis achten Woche nach der Operation an (R-Gruppe: 63,25%; M-Gruppe: 63,5%;). Lediglich in der vierten postoperativen Woche bestand zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied ($p=0,039$), wobei die Patienten der R-Gruppe häufiger antibiotisch behandelt werden mussten.

3.6.2 Antimykotische Infektionstherapie

Eine antimykotische Therapie war initial bei 74% der Patienten der R-Gruppe notwendig. In den folgenden Wochen nahm der Bedarf an Antimykotika in der R-Gruppe mit Ausnahme der siebten Wochen stetig ab. Nach fünf Wochen war nur noch bei 40% der Patienten eine antimykotische Therapie notwendig und in der achten Wochen wurden noch 29% der Patienten der R-Gruppe wegen einer Pilzinfektion therapiert. In der M-Gruppe wurden in der zweiten Woche 63% der Patienten wegen einer Pilzinfektion behandelt. Ab der dritten Woche sank die Häufigkeit einer Therapie und blieb über drei Wochen konstant bei 35%. In der achten Woche lag mit 22% der niedrigste Wert während des gesamten Beobachtungszeitraumes vor. Insgesamt nahm damit der Bedarf an antimykotisch wirksamen Medikamenten im Laufe der ersten acht postoperativen Wochen in beiden Gruppen deutlich ab. Im Verlauf der ersten acht postoperativen Wochen bestanden zwischen den Gruppen R und M keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit einer Therapie gegen Pilzinfektionen ($p=0,16$ bis $p=0,93$). Die R-Gruppe hatte, mit Ausnahme der Wochen sechs und sieben, durchgängig einen leicht höheren Bedarf an Antimykotika als die M-Gruppe. In der ersten und der vierten Woche waren die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen am deutlichsten (vgl. Abb. 29).

Durchschnittlich mussten in der R-Gruppe 48,5% der Patienten im Verlauf der ersten acht postoperativen Wochen mit einem Antimykotikum behandelt werden. Dieser Wert lag um 6,5% höher als in der M-Gruppe (42%), so dass während der ersten vier Wochen 1,2-mal so viel Patienten der R-Gruppe mit einem Antimykotikum behandelt wurden als Patienten der M-Gruppe (R-Gruppe: 63%; M-

Gruppe: 51,8%). In den zweiten vier Wochen des Beobachtungszeitraums wurde praktisch kein Unterschied festgestellt (R-Gruppe: 34%; M-Gruppe: 32,5%).

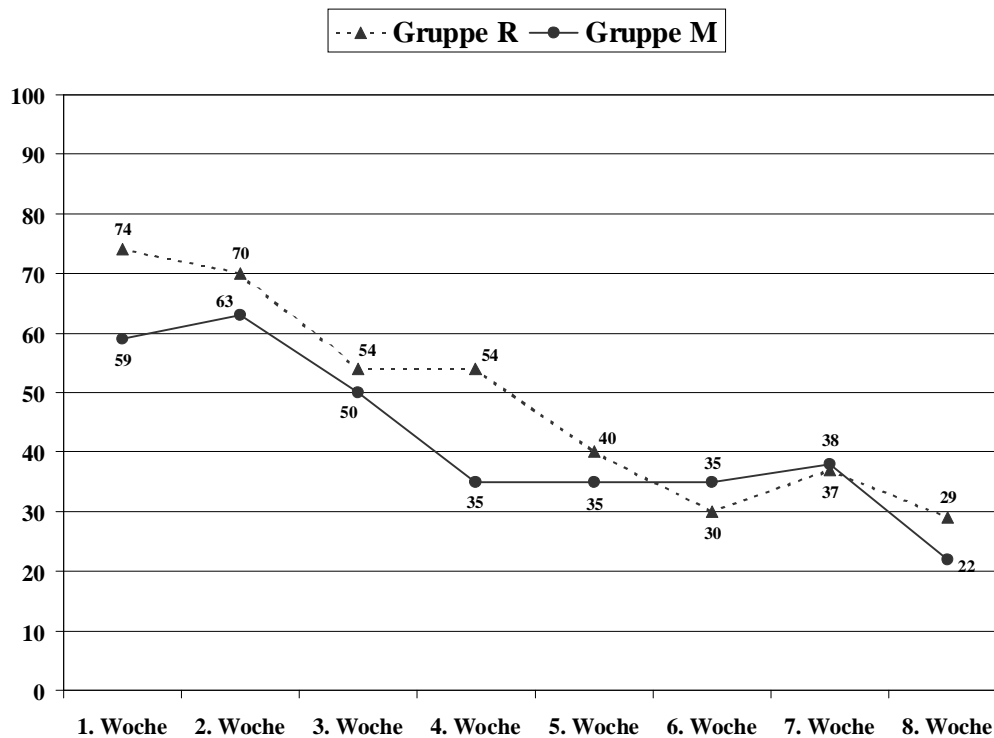


Abb. 29: Häufigkeit einer antimykotischen Therapie in den Gruppen R und M (Angaben in Prozent)

3.6.3 Antivirale Infektionstherapie

In der R-Gruppe mussten sich aufgrund einer Virusinfektion in der ersten postoperativen Woche 69% der Patienten einer Therapie unterziehen. Bis zur fünften Woche sank dieser Anteil stetig und lag dann bei 44%. In der sechsten und siebten Woche stieg der Anteil der therapierten Patienten minimal auf 47% an, sank in der achten Woche auf den geringsten Wert (41%). der Patienten der M-Gruppe wurden in der ersten Woche seltener mit einem Virostatikum behandelt (56%). Auch hier fiel im Laufe der ersten drei Wochen nach der Operation der Anteil der therapierten Patienten schnell auf 29% ab. Allerdings stieg ab der fünften postoperativen Woche der Anteil wieder stark an und erreichte in der siebten Woche mit 54% fast wieder den Ausgangswert. In der achten Woche reduzierte sich der Anteil wieder auf 44% (vgl. Abb. 30). Während der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraumes mussten in der M-Gruppe mehr Patienten

gegen Viren behandelt werden als in der ersten Hälfte. Dieses Ergebnis steht damit ganz im Gegensatz zu dem der R-Gruppe und dem der M-Gruppe hinsichtlich der antibiotischen und antimykotischen Therapie. Im Durchschnitt wurden in der R-Gruppe während der ersten acht Wochen 52% und in der M-Gruppe 42% der Patienten mit einem antiviral wirksamen Medikament therapiert. In der ersten Hälfte lag die Zahl der therapierten Patienten in der R-Gruppe fast 1,6-mal höher als in der M-Gruppe (R-Gruppe: 59,8; M-Gruppe: 38,5). In der zweiten Hälfte bestand hingegen kaum ein Unterschied zwischen beiden Gruppen (R-Gruppe: 44,3%; M-Gruppe: 45,5%).

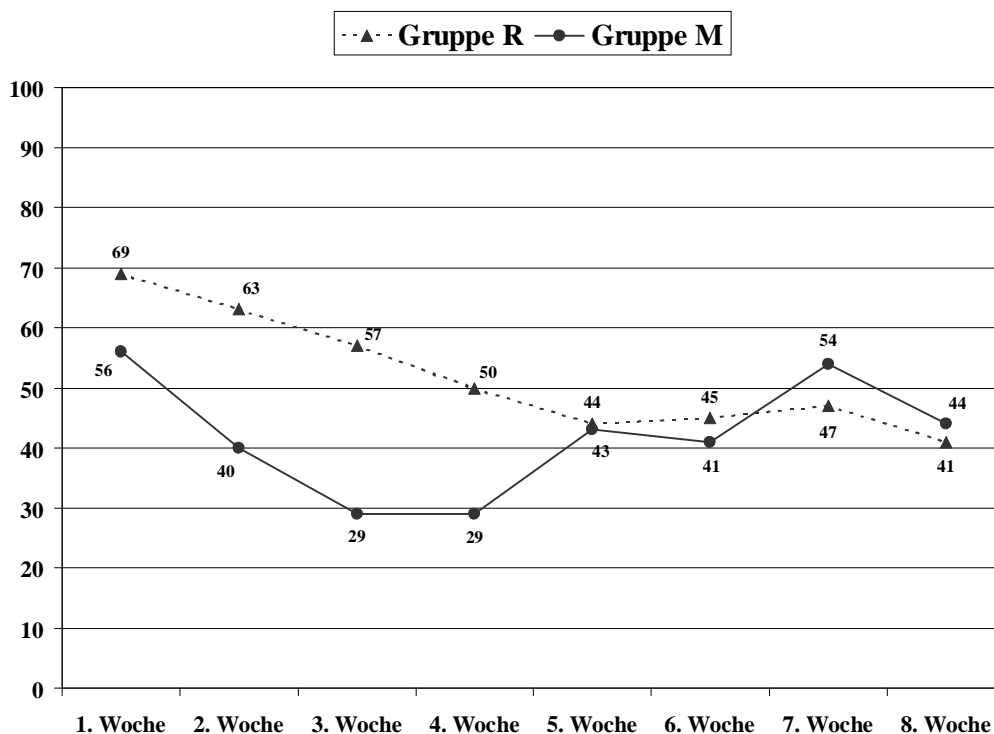


Abb. 30: Häufigkeit einer antiviralen Therapie in den Gruppe R und M (Angaben in Prozent)

Im Bedarf an antiviral wirksamen Medikamenten zeigte sich einzig in der dritten postoperativen Woche ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppe R und M ($p=0,03$). Insgesamt lag der Bedarf an einem Virostatikum in der R-Gruppe, mit Ausnahme der letzten beiden Wochen, jeweils höher als in der M-Gruppe.

3.6.4 Gesamtvergleich der antiinfektiösen Therapien

Bei Patienten der R-Gruppe wurde im Vergleich zur M-Gruppe viel häufiger eine antiinfektiöse Therapie durchgeführt, wobei v. a. während der ersten vier Wochen des Beobachtungszeitraums der Bedarf in der R-Gruppe deutlich höher war als in der M-Gruppe. Hingegen war der Anteil der antiinfektiös behandelten Patienten in der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraums in beiden Gruppen fast identisch. Am häufigsten waren in beiden Gruppen antibakterielle und am seltensten antivirale Behandlungen. Mit Ausnahme der antiviralen Therapie bei Patienten der M-Gruppe lag in beiden Gruppen jeweils in den ersten vier postoperativen Wochen der Bedarf an antiinfektiösen Medikamenten höher als in den zweiten vier Wochen. So lag in der R-Gruppe der Bedarf bei der antibiotischen Therapie in ersten vier Wochen 1,3-fach höher, bei der antiviralen Therapie 1,4-fach höher und bei der antimykotischen Therapie sogar 1,9-fach höher als in den zweiten vier Wochen nach der Transplantation. In der M-Gruppe lag der Anteil einer Therapie mit Antibiotika in den ersten vier Wochen 1,2-fach und der Therapie mit antimykotisch wirksamen Medikamenten 1,6-fach höher als in den zweiten vier Wochen. Nur bei der virostatischen Therapie lag in der M-Gruppe der Anteil in der zweiten Hälfte 1,2-fach höher als in der ersten Hälfte.

3.6.5 Nachweis von Bakterien und Pilzen

3.6.5.1 Erregerspektrum und deren Häufigkeiten

In beiden Gruppen wurden in der postoperativen Beobachtungszeit bei einem Großteil der Patienten (R-Gruppe: n=37; M-Gruppe: n=36) Bakterien festgestellt. Eine genaue Untersuchung einzelner Bakterienstämme wies in der R-Gruppe bei 35 Patienten gram-positive Erreger und bei 30 Patienten gram-negative Erreger nach. In den meisten Fällen handelte es sich um eine Infektion mit verschiedenen Keimen. Insgesamt wurden bei 33 Patienten Staphylokokken- oder Streptokokken-Spezies, bei 23 Patienten Enterokokken-Spezies und bei 17 Patienten andere gram-positive Erreger gefunden. Bei den gram-negativen Erregern wurden bei 27 Patienten Enterobacter-Spezies, bei 13 Patienten Pseudomonas-Stämme und bei neun Patienten andere gram-negative Bakterien isoliert. Lediglich bei vier Patienten konnten obligat anaerobische Bakterien nachgewiesen werden. In der M-Gruppe wurden bei 36 Patienten gram-positive und bei 22 Pa-

tienten gram-negative Bakterien isoliert. Auch hier lagen Mischinfektion mit verschiedenen Erregern vor. 34 Patienten waren von Staphylokokken und Streptokokken befallen. Enterokokken konnten bei 21 und andere gram-positive Bakterien bei neun Patienten nachgewiesen werden. Bei den gram-negativen Erreger zeigte sich, dass bei 19 Patienten Enterobacter-Spezies, bei sieben Patienten Pseudomonas-Stämme und bei sieben andere gram-negative Bakterien vorlagen. In der M-Gruppe wurden bei drei Patienten Anaerobier nachgewiesen. Lediglich bei den anderen gram-positiven Bakterien, beim allgemeinen Nachweis von gram-negativen Bakterien und bei den Enterobacter-Spezies lagen deutliche aber nicht statistisch signifikante Unterschiede vor, ansonsten waren die Unterschiede gering (vgl. Tab. 9).

Tab. 9: Nachweis von Bakterien bei Patienten der beiden Untersuchungsgruppen

	R-Gruppe [n; %]	M-Gruppe [n; %]	Vergleich [p]
Bakterien allgemein	37; 92,5	36; 90	0,69
gram-positiv Bak.	35; 87,5	36; 90	0,72
Staph./Strept. spp.	33; 82,5	34; 85	0,76
Enterokokken spp.	23; 57,5	21; 52,5	0,65
andere gram-pos.	17; 42,5	9; 22,5	0,06
gram-negativ Bak.	30; 75	22; 55	0,06
Enterobacter spp.	27; 67,5	19; 47,5	0,07
Pseudomonas spp.	13; 32,5	7; 17,5	0,12
andere gram-neg.	9; 22,5	7; 17,5	0,58
Anaerobier	4; 10	3; 7,5	0,69

Insgesamt wurden bei 30 Patienten der R-Gruppe und bei 27 Patienten der M-Gruppe Pilze nachgewiesen. Dabei wurden bei 29 Patienten der R-Gruppe Candida-Spezies und bei drei Patienten Aspergillus-Spezies gefunden. In der M-Gruppe konnten bei 26 Patienten Candida-Spezies und bei einem Patienten Aspergillus-Spezies isoliert werden. Die Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen waren nicht signifikant (vgl. Tab. 10).

Tab. 10: Nachweis von Pilzen bei Patienten der beiden Untersuchungsgruppen

	R-Gruppe [n; %]	M-Gruppe [n; %]	Vergleich [p]
Pilze allgemein	30; 75	27; 67,5	0,46
Candida spp.	29; 72,5	26; 65	0,47
Aspergillus spp.	3; 7,5	1; 2,5	0,30

3.6.5.2 Lokalisation des Erregernachweises

In der R-Gruppe wurden bei mehr als der Hälfte der Patienten im Bereich des Mundes, der Nase, des Rachens, des Abdomens, der Operationswunde und der Lunge Erreger nachgewiesen. An Kathetern und in Urinproben wurden bei 18 bzw. 19 Patienten der R-Gruppe Keime isoliert. Bei insgesamt zwölf Patienten wurde eine positive Blutkultur abgenommen. Im Stuhl und in sonstigen Proben wie Pleura- oder Abszesspunktaten wurden nur bei einem bzw. acht Patienten positive Erregernachweise geführt.

In der M-Gruppe wurden bei 28 Patienten Erreger im Abdomen festgestellt, in der Lunge und im Urin wurden bei 21 Patienten Keime gefunden. Eine nahezu gleiche Anzahl (16-19) an positiven Kulturen wurde im Mund-Nasen-Rachenraum, an Kathetern und in Wunden festgestellt. Bei acht Patienten konnten Erreger in Stuhlproben nachgewiesen werden, und bei vier Patienten lag eine positive Blutkultur vor. In den sonstigen Proben, wie Pleura- und Abszesspunktaten, war bei fünf Patienten ein Nachweis von Keimen möglich.

Lediglich bei der Häufigkeit eines positiven Erregernachweises im Stuhlgang und in der Blutkultur bestanden zwischen beiden Gruppen signifikante Unterschiede, wobei Patienten der M-Gruppe häufiger Keime in einer Stuhlprobe aufwiesen und Patienten der R-Gruppe häufiger positive Blutkulturen hatten ($p=0,01$; $p=0,03$). Außerdem bestand hinsichtlich des Erregernachweises in den Wunden ein deutlicher Unterschied ($p=0,07$), mit häufigerem Auftreten von infektiösen Keimen bei den Patienten der R-Gruppe. Andere Lokalisationen wiesen keine signifikanten Unterschiede auf (vgl. Tab. 11).

Tab. 11: Häufigkeiten des Erregernachweises entsprechend der Lokalisation

	R-Gruppe [n; %]	M-Gruppe [n; %]	Vergleich [p]
Mund-Nase-Rachen	23; 57,5	19; 47,5	0,37
Abdomen	34; 85	28; 70	0,11
Wunde	24; 60	16; 40	0,07
Katheter	18; 45	17; 42,5	0,82
Lunge	28; 70	21; 52,5	0,11
Urin	19; 47,5	21; 52,5	0,65
Blutkultur	12; 30	4; 10	0,03
Stuhl	1; 2,5	8; 20	0,01
Sonstiges	8; 20	5; 12,5	0,36

3.6.5.3 Postoperatives Intervall bis zum ersten Nachweis der Erreger

Durchschnittlich sechs Tage nach der Operation erfolgte bei Patienten der R-Gruppe der erste Nachweis von gram-positiven Bakterien. Für die einzelnen untersuchten Bakterien-Spezies zeigte sich, dass nach 12 Tagen die ersten positiven Staphylokokken- bzw. Streptokokken-Nachweise, nach 37 Tagen zum erstenmal Enterokokken und nach 32 Tagen die anderen gram-positiven Bakterien nachgewiesen werden konnten. Die ersten gram-negativen Bakterien wurden bei Patienten der R-Gruppe erst nach 24 Tagen und damit deutlich später als die gram-positiven Bakterien nachgewiesen. Dabei konnten Enterobacter-Spezies nach 33 Tagen, Pseudomonas-Spezies nach 28 Tagen und die anderen Erreger nach 54 Tagen isoliert werden. Der erste Anaerobier-Nachweis erfolgte in der R-Gruppe erst nach 152 Tagen.

Bei Patienten der M-Gruppe waren bereits nach sechs Tagen gram-positive Bakterien isoliert worden. Staphylokokken bzw. Streptokokken wurden nach 16 Tagen, Enterokokken nach 66 Tagen und die anderen gram-positiven Bakterien sogar erst nach 108 Tagen nachgewiesen. Gram-negative Bakterien wurden in der M-Gruppe durchschnittlich nach 75 Tagen das erste Mal nachgewiesen. Am frühesten wurden nach 58 Tagen Pseudomonas-Spezies gefunden, gefolgt von den Enterobacter-Spezies mit 88 Tagen und den anderen gram-negativen Bak-

terien mit 122 Tagen. Erst 146 Tage nach der Operation konnten bei Patienten der M-Gruppe Anaerobier nachgewiesen werden (vgl. Tab. 12).

Tab. 12: Mittleres postoperatives Intervall in Tagen bis zum ersten Nachweis von Bakterien

	R-Gruppe [Tage]	M-Gruppe [Tage]	Vergleich [p]
gram-positive Bak.	6	6	0,22
Staph./Strept. spp.	12	16	0,09
Enterokokken spp.	37	66	0,4
andere gram-pos.	32	108	0,006
gram-negative Bak.	24	75	0,006
Enterobacter spp.	33	88	0,009
Pseudomonas spp.	28	58	0,04
andere gram-neg.	54	122	0,03
Anaerobier	152	146	0,7

Bei Patienten der R-Gruppe erfolgte mit Ausnahme der Anaerobier der Nachweis von Bakterien jeweils früher als bei Patienten der M-Gruppe. Die gram-positiven Erreger wurden in beiden Gruppen zum gleichen Zeitpunkt nach der Transplantation nachgewiesen. Signifikante Unterschiede bestanden zwischen beiden Gruppen beim Nachweis aller gram-negativen Bakterien ($p=0,006$), der Enterobacter-Spezies ($p=0,009$), der Pseudomonas-Spezies ($p=0,04$), der anderen gram-negativen Bakterien ($p=0,03$) und der anderen gram-positiven Bakterien ($p=0,006$). Bei den weiteren untersuchten Bakterienarten unterschieden sich die beiden Gruppen nicht hinsichtlich ihres zeitlichen Nachweises (vgl. Tab. 12).

Während bei Patienten der R-Gruppe bereits nach durchschnittlich acht Tagen ein positiver Pilznachweis festgestellt werden konnte, war dies bei Patienten der M-Gruppe erst nach 48 Tagen der Fall. Nach durchschnittlich acht Tagen konnten bei Patienten der R-Gruppe Candida-Spezies, und bereits drei Tage nach der Operation Aspergillus-Spezies nachgewiesen werden. In der M-Gruppe dauerte es dagegen durchschnittlich 51 Tage bis zum ersten Nachweis eines Candida-Befalls und 18 Tage zum Nachweis der Aspergillus-Spezies. Aufgrund der

kleinen Patientenzahl waren keine die Unterschiede jedoch nicht signifikant (vgl. Tab. 13).

Tab. 13: Mittleres postoperatives Intervall in Tagen bis zum ersten Nachweis von Pilzen

	R-Gruppe [Tage]	M-Gruppe [Tage]	Vergleich [p]
Pilze allgemein	8	48	0,12
Candida spp.	8	51	0,16
Aspergillus spp.	3	18	0,23

3.7 Cytomegalievirus-Infektion

In beiden Gruppen war der Prozentsatz der Patienten, die bereits vor der Transplantation eine Infektion mit dem Cytomegalievirus (CMV) hatten, nahezu identisch: 62,5% der R-Gruppe und 60% der M-Gruppe. Die restlichen Patienten beider Gruppen hatten vor der Transplantation noch keine Infektion mit dem CMV gehabt und somit auch keine IgG-Antikörper gegen CMV gebildet.

Bei 30% der M-Gruppe und 40% der R-Gruppe wurde während des Untersuchungszeitraumes ein positiver IgM-Titer, der als Marker für eine frische CMV-Infektion benutzt wird, festgestellt ($p=0,35$). In beiden Gruppen konnte bei jeweils vier Patienten zum ersten mal der Nachweis einer CMV-Infektion geführt werden, bei den anderen Patienten handelte es sich um eine Zweitinfektion.

Zusätzlich zum Nachweis mittels IgM-Titer wird seit 1994 die pp65-Untersuchung zum Infektionsnachweis mit CMV routinemäßig eingesetzt. Es lagen also für 30 Patienten der M-Gruppe und 26 Patienten der R-Gruppe entsprechende Ergebnisse vor. Jeweils 73% der Patienten ($p=0,98$) beider Gruppen wurden mittels dieser Methode positiv auf eine CMV-Infektion hin getestet. Insgesamt schien die pp65-Methode sensitiver als die IgM-Methode zu sein. Zumindest wurden mit der pp65-Methode mehr Patienten positiv auf eine CMV-Infektion getestet als mit der IgM-Methode. So lag auch die Neuinfektionsrate mit insgesamt neun Patienten (R-Gruppe: $n=3$; M-Gruppe: $n=6$) etwas höher als bei der Untersuchung der IgM-Titer (vgl. Tab. 14).

Tab. 14: Präoperativer CMV-Infektionsstatus und postoperativer CMV-Infektionsnachweis durch IgM- und pp65-Methode bei Patienten beider Untersuchungsgruppen

	Präoperativer Status	Nachweis mit IgM	Nachweis mit pp65
R-Gruppe	25 (62,5%) von 40	16 (40%) von 40	19 (73%) von 26
M-Gruppe	24 (60%) von 40	12 (30%) von 40	22 (73%) von 30

Von den 15 Patienten der R-Gruppe, die präoperativ keine CMV-Infektion aufwiesen, erhielten neun Patienten ein CMV-positives Organ. Bei drei dieser Patienten wurde ein positiver postoperativer CMV-IgM-Titer nachgewiesen, aber nur bei zwei dieser Patienten auch ein positiver pp65-Wert. In der M-Gruppe waren 16 Patienten vor der Transplantation noch nie mit dem CM-Virus in Kontakt gekommen. Auch hier erhielten neun Patienten ein CMV-positives Organ. Drei dieser Patienten hatten postoperativ einen positiven IgM-Titer, mittels pp65-Untersuchung wurden sogar vier Patienten positiv auf eine Infektion getestet. Beide Gruppen wiesen nur geringe, nicht signifikante Unterschiede in der Häufigkeit einer postoperativen Infektion mit CMV auf (IgM-Nachweis: $p=0,35$ und pp65-Nachweis: $p=0,98$). Auch bei den Neuinfektionen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Die 1-Jahres-Überlebensraten unter Berücksichtigung eines CMV-Nachweises in der postoperativen Phase ergaben folgendes Ergebnis: Patienten der R-Gruppe ohne Nachweis zeigten eine 1-Jahres-Überlebensrate von 20% und diejenigen Patienten mit Nachweis von 68%. In der M-Gruppe wiesen die Patienten ohne Nachweis eine Rate von 65% und mit Nachweis von 87% auf. Die Patienten der R-Gruppe wiesen sowohl ohne als auch mit Nachweis schlechtere Überlebensraten auf als die Patienten der M-Gruppe. In beiden Gruppen konnten für die Patienten mit Nachweis einer CMV-Infektion keine schlechteren Überlebensraten ermittelt werden.

3.8 Intensivstation und Dauer des Klinikaufenthalts

3.8.1 Aufenthalt auf der Intensivstation

19,2 Tage betrug bei Patienten der R-Gruppe die durchschnittliche Liegedauer auf der Intensivstation, sie war damit fast fünf Tage länger als bei Patienten der

M-Gruppe, die eine durchschnittliche Liegedauer von 14,7 Tagen aufwiesen ($p=0,18$). Der Median der R-Gruppe war mit 11,5 Tagen um 2,5 Tage höher als derjenige der M-Gruppe. Die Zeitspanne zwischen kürzestem und längstem Aufenthalt auf der Intensivstation, war hingegen bei der M-Gruppe mit einem bis zu 64 Tagen größer als in der R-Gruppe (ein bis 54 Tage). Jene Patienten, die nicht während ihres Intensivaufenthalts verstorben waren (R-Gruppe: $n=21$; M-Gruppe: $n=34$), wiesen in der R-Gruppe eine durchschnittliche Liegedauer von 17 Tagen (zwei bis 48 Tage) auf. Patienten der M-Gruppe lagen dagegen im Durchschnitt nur 13 Tage auf der Intensivstation (ein bis 64 Tage; $p=0,08$).

Hinsichtlich der Länge des Aufenthalts auf der Intensivstation zeigten sich zwischen den beiden Untersuchungsgruppen z. T. signifikante Unterschiede (vgl. Tab. 4). In der M-Gruppe wurden signifikant mehr Patienten innerhalb der ersten Woche nach der Transplantation auf die Normalstation entlassen als in der R-Gruppe (R-Gruppe: 12,5%; M-Gruppe: 50%; $p<0,0001$). Umgekehrt verhielt es sich mit der Anzahl der auf der Intensivstation verstorbenen Patienten: starben 19 Patienten der R-Gruppe (47,5%) auf der Intensivstation, so waren es nur sechs Patienten der M-Gruppe (15%; $p<0,0001$). Signifikant mehr Patienten der R-Gruppe mussten acht bis 14 Tage auf der Intensivstation verbringen (R-Gruppe: $n=7$, 17,5%; M-Gruppe: $n=3$, 7,5%; $p<0,002$). Zwischen den anderen Untergruppen konnten keine Unterschiede festgestellt werden (vgl. Abb. 31).

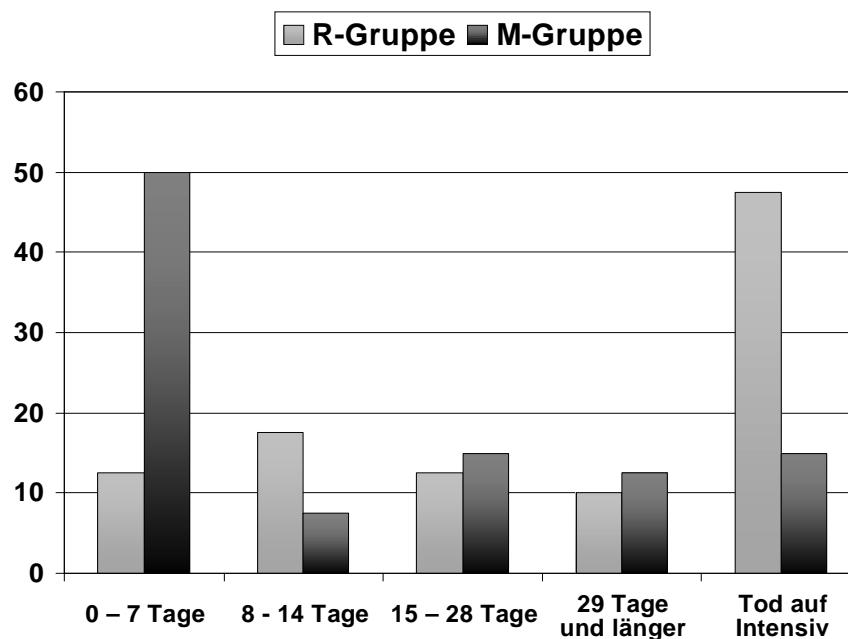


Abb. 31: Liegedauer auf der Intensivstation (Angaben in Prozent)

3.8.2 Beatmungsdauer

Patienten der R-Gruppe mussten im Durchschnitt 15,5 Tage beatmet werden (Median: 8,5 Tage). In der M-Gruppe war die durchschnittliche Beatmungsdauer mit 9,7 Tagen (Median: 3,5 Tage) signifikant kürzer ($p=0,007$). Die Zeitspannen der Beatmungsdauer waren dagegen in beiden Gruppen nahezu gleich (R-Gruppe: ein bis 52 Tage; M-Gruppe: ein bis 54 Tage). Die Patienten, die die Intensivstation überlebten, mussten kürzer beatmet werden als die Patienten der Gesamtgruppe. In der R-Gruppe waren sie einen bis 46 Tage (Mittelwert: 12 Tage, Median: 7 Tage) und in der M-Gruppe einen bis 54 Tage beatmet (Mittelwert: 8 Tage, Median: 3 Tage). Auch hier war die Beatmungsdauer in der R-Gruppe signifikant länger ($p=0,002$).

Eine Unterteilung der beiden Gruppen nach den in Tab. 4 dargestellten Kriterien ergab, dass in der M-Gruppe ($n=23$, 57,5%) signifikant mehr Patienten für fünf oder weniger Tage beatmet werden mussten als in der R-Gruppe ($n=7$, 17,5%; $p<0,0001$). Dagegen lagen in den anderen Untergruppen nur geringe Unterschiede vor. Wie bereits unter 3.8.1 dargestellt, waren in der R-Gruppe signifikant mehr Patienten auf der Intensivstation verstorben als in der M-Gruppe (vgl. Abb. 32).

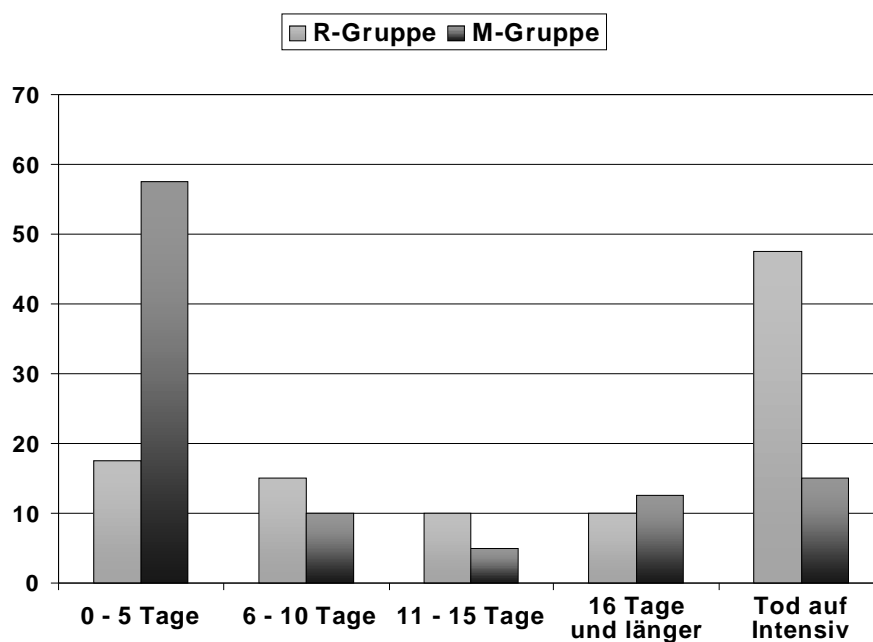


Abb. 32: Beatmungsdauer (Angaben in Prozent)

3.8.3 Häufigkeit der durchgeführten Tracheotomien

Patienten der R-Gruppe (n=14) mussten zweimal so häufig tracheotomiert werden als Patienten der M-Gruppe (n=7), trotzdem war dieser deutliche Unterschied statistisch nicht signifikant ($p=0,08$). Die tracheotomierten Patienten der R-Gruppe wurden zwischen drei und 52 Tagen beatmet (Mittelwert 32 Tage). Die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation lag bei diesen Patienten zwischen drei und 54 Tagen, wobei von diesen 14 Patienten acht Patienten (57%) während ihres Aufenthalts auf der Intensivstation verstarben. In der M-Gruppe wurden die Patienten mit Tracheotomie zwischen 15 und 54 Tagen beatmet (Mittelwert: 29 Tage). Die Dauer ihres Intensivaufenthalts lag zwischen 15 und 64 Tagen. Auch hier verstarb mit fünf Patienten (71%) ein hoher Anteil der Patienten, vier von ihnen auf der Intensivstation und ein Patient zu einem späteren Zeitpunkt. Die Unterschiede zwischen den beiden tracheotomierten Patientengruppen waren allerdings bezüglich der erhobenen Parameter nicht signifikant.

Im Vergleich der Patienten mit und ohne Tracheotomie zeigte sich in beiden Gruppen eine signifikant kürzere Beatmungsdauer (R-Gruppe: sieben Tage ($p=0,0001$); M-Gruppe: sechs Tage ($p=0,0001$)) und ein signifikant kürzerer Intensivaufenthalt der Patienten ohne Tracheotomie (R-Gruppe: zehn Tage ($p=0,0001$); M-Gruppe: elf Tage ($p=0,001$) vgl. Tab. 15).

Tab. 15: *Beatmungsdauer und Intensivaufenthalt bei Patienten der Gruppe R und M mit oder ohne Tracheotomie im Vergleich*

	R-Gruppe		M-Gruppe	
	ja; n=14	nein; n=26	ja; n=7	nein; n=33
Tracheotomie	ja; n=14	nein; n=26	ja; n=7	nein; n=33
Dauer der Beatmung in Tagen (Mittelwert)	3 bis 52 (32)	1 bis 18 (7)	15 bis 54 (29)	1 bis 24 (6)
Aufenthalt auf der Intensivstation in Tagen (Mittelwert)	3 bis 54 (36)	1 bis 35 (10)	15 bis 64 (32)	1 bis 39 (11)
Verstorben (Verhältnis zur gesamten Untergruppe)	8 (57%)	12 (46%)	5 (71%)	6 (18%)

3.8.4 Dauer des Klinikaufenthalts

Patienten der R-Gruppe, die die Transplantation überlebt hatten, wurden durchschnittlich 61 Tage in der Klinik behandelt, signifikant länger als Patienten der M-Gruppe (im Durchschnitt 43 Tage; $p=0,006$). Aufgrund der Tatsache, dass einige Patienten sehr früh nach der Transplantation verstarben, ergab sich in beiden Gruppen ein kürzerer durchschnittlicher Klinikaufenthalt aller Patienten. Für die gesamte R-Gruppe lag der Mittelwert bei 41 Tagen und für die Patienten der M-Gruppe bei 40 Tagen. Somit war die Dauer des Klinikaufenthalts der Gesamtgruppen nahezu gleich.

3.8.5 Initiale Funktion der transplantierten Leber

Die transplantierten Organe hatten bei einem Großteil der Patienten (R-Gruppe 85%; M-Gruppe 92,5%) beider Gruppen initial die Funktion aufgenommen und unterschieden sich nicht signifikant ($p=0,29$). Von den sechs Patienten der R-Gruppe, die initial keine Funktion aufwiesen, erholte sich die Leber bei vier Patienten und nahm ihre Funktion einige Tage nach der Transplantation auf, bei zwei Patienten führte die bestehende Funktionslosigkeit innerhalb der ersten Woche zum Tode. Drei weitere Patienten verstarben zu einem späteren Zeitpunkt. In der M-Gruppe verstarben zwei der drei Patienten ohne initiale Leberfunktion (66%), wobei bei einem dieser Patienten die Leber zu keinem Zeitpunkt ihre Funktion aufgenommen hatte und er innerhalb der ersten Tage nach der Transplantation verstarb.

3.9 Postoperative Komplikationen

Folgende Komplikationen wurden im einzelnen erhoben (vgl. auch Abb. 33):

- Dialyse, Hämofiltration;
- Revision bei einliegender Tamponade bzw. Bauchtüchern und deren Entfernung, sowie Revision bei intraabdomineller Nachblutung;
- Abdominelle Spülung bei Sepsis, intraabdominellen Hämatomen, diagnostischer Laparotomie;
- Galleleck, Anlage einer biliodigestiven Anastomose, Gallengangsstenose;

- Gallethromben;
- Gefäßthromben;
- Neurologische Erkrankungen/Ausfälle (Krampfanfall, periphere Nervenläsion, Polyneuropathie, Enzephalopathie, Infarkt);
- Nicht operationsspezifische Komplikationen: Herzinfarkt, Darmperforation, Pankreatitis, Splenektomie, sekundäre Wundheilung, Colektomie, Lungenembolie, Lebergranulome, Kardioversion, Hämatothorax.

Auf Grund eines postoperativen Nierenversagens mussten sich in der R-Gruppe 22 Patienten (55%) und in der M-Gruppe 15 Patienten (37,5%; $p=0,12$) einer Dialyse unterziehen. Patienten der R-Gruppe ($n=17$) wiesen signifikant häufiger ein hepatorenales Syndrom vor der Transplantation auf als Patienten der M-Gruppe ($n=7$; $p=0,015$). In beiden Gruppen mussten sich nahezu gleich viele Patienten (R-Gruppe: 30%; M-Gruppe: 27,5%) aufgrund einer intraabdominellen Nachblutung oder einer Tamponaden- bzw. Bauchtuchentfernung einer erneuten Operation unterziehen ($p=0,81$). Hinsichtlich der Häufigkeit einer abdominalen Spülung bei Verdacht auf einen intraabdominellen Sepsisherd, ein intraabdominelles Hämatom oder im Rahmen einer diagnostischen Laparotomie zeigten sich zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede (R-Gruppe: $n=17$; 42,5%; M-Gruppe: $n=16$; 40%; $p=0,82$). Die Anlage einer biliodigestiven Anastomose aufgrund eines Gallelecks oder einer Gallengangsstenose war in der R-Gruppe bei neun Patienten (22,5%) und in der M-Gruppe bei sechs Patienten (15%) durchzuführen ($p=0,39$). Gallethromben traten in beiden Gruppen äußerst selten auf (R-Gruppe: $n=2$; M-Gruppe: $n=1$; $p=0,56$). Gefäßthromben wiesen lediglich drei Patienten (7,5%) der M-Gruppe und kein Patient der R-Gruppe auf ($p=0,08$). Mindestens einer Reoperation nach der Transplantation mussten sich 24 Patienten (60%) der R-Gruppe und 19 Patienten (47,5%) der M-Gruppe unterziehen ($p=0,37$).

Neurologische Komplikationen nach der Transplantation wurden in der R-Gruppe bei neun Patienten (22,5%) diagnostiziert, davon wiesen drei Patienten Krampfanfälle, je zwei Patienten periphere Nervenläsionen und Enzephalopathien, sowie jeweils ein Patient Polyneuropathie und Apoplex mit intravitalem Hirntod auf.

Bei zehn Patienten (25%) der M-Gruppe wurden neurologische Defizite festgestellt. Hier litten sechs Patienten an Krampfanfällen und jeweils zwei Patienten an peripheren Nervenläsionen und Enzephalopathien. Hinsichtlich der Häufigkeit von neurologischen Erkrankungen bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen ($p=0,8$). In nahezu gleicher Häufigkeit wurde in beiden Gruppen eine hepatische Enzephalopathie vor der Transplantation nachgewiesen (R-Gruppe: $n=13$; M-Gruppe: $n=10$; $p=0,5$).

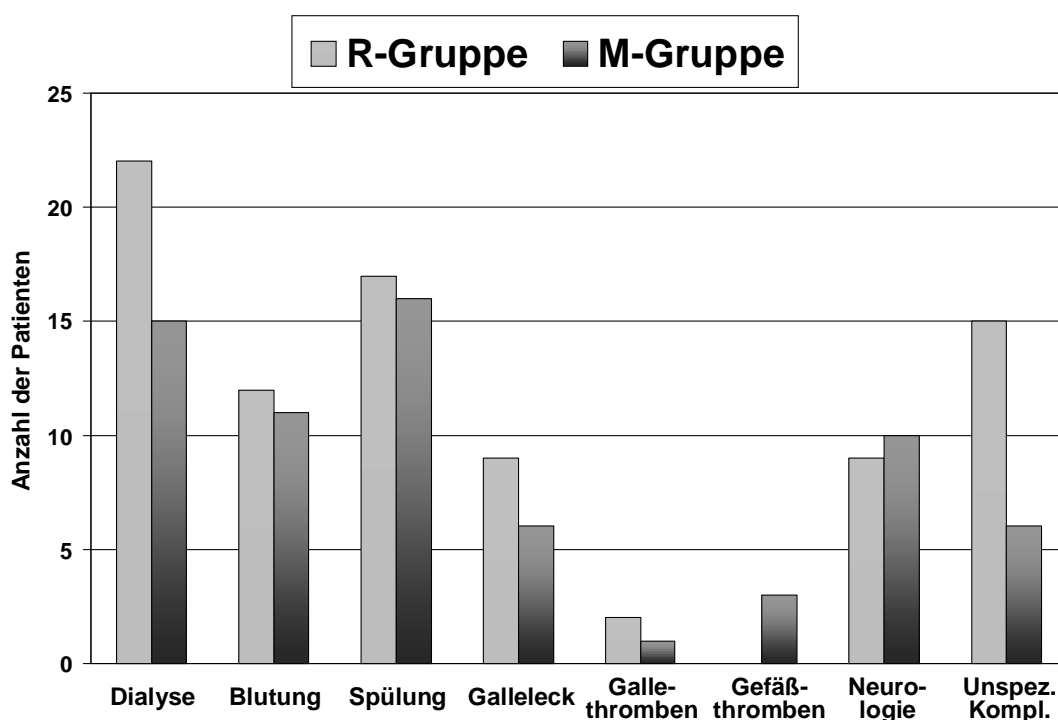


Abb. 33: Anzahl der postoperativen Komplikationen bei Patienten der Gruppen R und M

Patienten der R-Gruppe wiesen signifikant häufiger Komplikationen auf, die nach Lebertransplantationen nicht spezifisch sind ($p=0,02$). So wurden bei 15 Patienten (37,5%) der R-Gruppe folgende Komplikationen festgestellt: Am häufigsten traten sekundäre Wundheilungen auf ($n=7$), daneben bei zwei Patienten kardiale Probleme (je ein Herzinfarkt und eine Kardioversion bei Herzrhythmusstörungen). Bei weiteren zwei Patienten wurde eine Splenektomie notwendig. Bei jeweils einem Patienten wurde eine Lungenembolie, ein Hämatothorax, ein Lebergranulom, eine Darmperforation und eine Pankreatitis mit nachfolgender Colectomie diagnostiziert. Nur bei sechs Patienten der M-Gruppe (15%) wurden

unspezifische Komplikationen festgestellt, dabei handelte es sich bei zwei Patienten um sekundäre Wundheilung und bei jeweils einem Patienten um schwer zu therapierende Herzrhythmusstörungen, Darmresektion, Pneumothorax und ausgeprägter Abszessbildung an der Operationsnarbe. (vgl. Abb. 32).

Aufgrund der Tatsache, dass die Notwendigkeit der Dialyse in beiden Gruppen ausgesprochen häufig war, wurden die Gruppen R und M in Abhängigkeit der Dialysehäufigkeit genauer untersucht und die Patienten der R-Gruppe nach dem Retransplantationszeitpunkt gemäß Tab. 5 in drei Untergruppen (R1, R2, R3) unterteilt. In der R1-Gruppe, also Patienten die bereits innerhalb der ersten Woche nach der Transplantation erneut transplantiert wurden, mussten 16 Patienten (70% der Untergruppe) während des stationären Aufenthaltes dialysiert werden. Der Anteil der dialysierten Patienten der R2-Gruppe lag bei 67% (n=4), in der R3-Gruppe waren es 18% (n=2) der Patienten (vgl. Abb. 34).

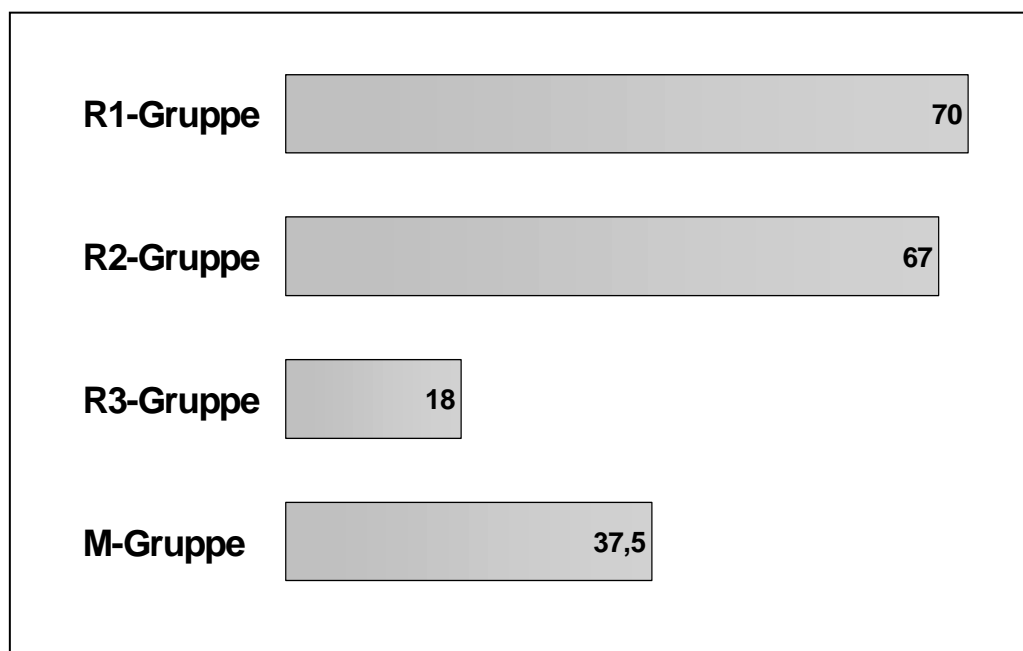


Abb. 34: Dialysehäufigkeit bei den Patienten der Untergruppen der R-Gruppe (R1: n=23; R2: n=6; R3: n= 11) nach dem Zeitpunkt der Retransplantation und der M-Gruppe (n=40) (Angaben in Prozent)

Es zeigten sich zwischen der R1-Gruppe und den Gruppen R3 ($p=0,005$) sowie M ($p=0,014$) signifikante Unterschiede in der Dialysehäufigkeit. Des Weiteren bestand ein signifikanter Unterschied zwischen der R2-Gruppe und R3 ($p=0,045$). Zwischen den Gruppen R2 und M, sowie zwischen den Gruppen R3

und M bestanden dagegen hinsichtlich der Dialysehäufigkeit keine signifikanten Unterschiede.

Der Einfluss der Dialysenotwendigkeit auf das Patientenüberleben ergab, dass Patienten der R-Gruppe, bei denen eine Dialyse durchgeführt werden musste, nach einem Jahr mit 50% die gleiche Überlebensrate aufwiesen wie Patienten dieser Gruppe ohne Dialyse. In der M-Gruppe dagegen hatten Patienten mit Dialyse eine signifikant schlechtere Überlebensrate als Patienten ohne Dialyse (47% vs. 96%; $p=0,001$).

Die Untergruppen der R-Gruppe (R1, R2, R3) wurden mit der M-Gruppe hinsichtlich der Häufigkeit der bei Lebertransplantationen unspezifischen Komplikationen verglichen. So traten in der R1-Gruppe bei 12 Patienten (52,2% der Untergruppe) unspezifische Komplikationen auf. Bei Patienten der R2-Gruppe wurden bei keinem und bei drei Patienten der R3-Gruppe (27,3% der Untergruppe) Komplikationen dieser Art festgestellt. In der M-Gruppe wiesen nur wenige Patienten unspezifische Komplikationen auf ($n=6$; 15%). Es bestanden also hinsichtlich des Auftretens unspezifischer Komplikationen zwischen den Untergruppen R1 und M ($p<0,002$), sowie zwischen R1 und R2 ($p=0,02$). Zwischen den anderen Gruppen lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor (vgl. Abb. 35).

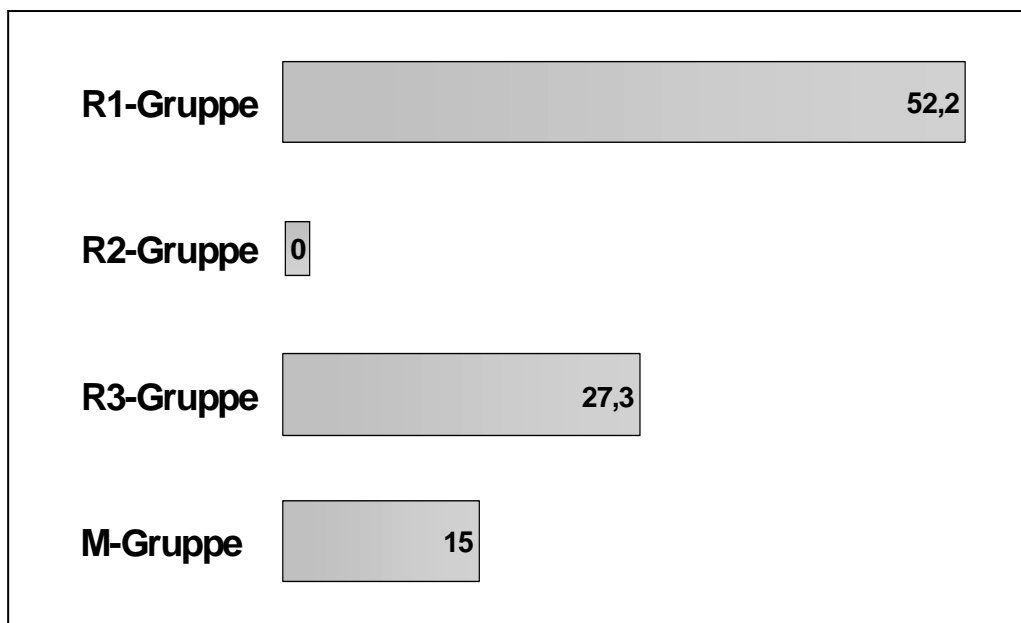


Abb. 35: Häufigkeit des Auftretens von unspezifischen Komplikationen bei den Patienten der Gruppen R (R1: $n=23$; R2: $n=6$; R3: $n=11$) und M (Angaben in Prozent)

3.10 Qualität der Spenderorgane

3.10.1 Alter und Geschlecht der Organspender

Das Durchschnittsalter der Organspender der zweiten Leber für die Patienten der R-Gruppe lag bei 37,7 Jahren, mit einer Altersspanne von elf bis 67 Jahren. Neun dieser Spender waren älter als 50 Jahre. Die Spender für die Patienten der M-Gruppe waren mit durchschnittlich 33,5 Jahren und einer Altersspanne von elf bis 65 Jahren etwas jünger als die Spender der R-Gruppe ($p=0,26$). Von den Spendern der M-Gruppe waren sechs Patienten über 50 Jahre alt. Die 1-Jahres-Überlebensrate in Bezug auf das Spenderalter lag bei den Patienten der R-Gruppe deren Spender älter als 50 Jahre waren, mit 44% niedriger als bei Patienten der R-Gruppe mit jüngeren Spendern (1-Jahres-Überlebensrate: 57%). In der M-Gruppe wiesen diejenigen Patienten, deren Spender über 50 Jahre alt waren, mit 67% eine schlechtere 1-Jahres-Überlebensrate auf als diejenigen Patienten, deren Spender noch nicht 50 Jahre alt waren (1-Jahres-Überlebensrate: 77%). Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

In der R-Gruppe handelte es sich um 20 weibliche und 17 männliche Spender, in der M-Gruppe um 19 weibliche und 18 männliche Spender ($p=0,83$). Die Patienten der R-Gruppe, die ein Organ von einer weiblichen Spenderin erhalten hatten, wiesen schlechtere 1-Jahres-Überlebensraten auf als diejenigen Patienten der M-Gruppe mit weiblichen Spenderinnen (R-Gruppe: 48%; M-Gruppe: 79%; $p=0,097$). Auch die Überlebensrate der Patienten der R-Gruppe mit männlichen Spendern (56%) lag unter der der M-Gruppe (78%; $p=0,1$). Kein signifikanter Unterschied in der 1-Jahres-Überlebensrate in Bezug auf das Spendergeschlecht bestand bei der Untersuchung der Gesamtgruppen, wobei Patienten mit männlichen Spendern eine geringfügig besser Überlebensrate aufwiesen als Patienten mit weiblichen Spenderinnen (männlich: 66,7%, weiblich: 62,5%; $p=0,5$).

3.10.2 Todesursache der Organspender

Von 35 Spendern der R-Gruppe und von 36 Spendern der M-Gruppe waren Daten hinsichtlich der Todesursache ermittelbar. 15 Organspender (43%) der R-Gruppe und 14 Spender (39%) der M-Gruppe waren durch eine traumatische

Gehirnschädigung (SHT) zu Tode gekommen. Weitere 16 Spender (46%) der R-Gruppe und 15 Spender (42%) der M-Gruppe verstarben aufgrund einer Gehirnblutung, deren Ursachen ganz unterschiedlicher Natur (z. B. spontane Blutung, Tumorblutung, Gefäßaneurysma) waren, aber nicht durch äußere Gewalteinwirkung auf den Schädel bedingt waren. Vier Spender (11%) der R-Gruppe und sieben Spender (19%) der M-Gruppe wurden der Gruppe „Sonstiges“ zugeordnet (mit Diagnosen wie z. B. Hirninfarkt, Thrombose eines Gehirngefäßes, zerebrale Hypoxie, Hirnabszeß). Zwischen beiden Spendergruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Todesursache. Der Großteil der Organspender war entweder an einem traumatischen Ereignis oder an einer Gehirnblutung verstorben. Nur ein kleiner Anteil der Spender war an anderen Ursachen gestorben (vgl. Abb.36).

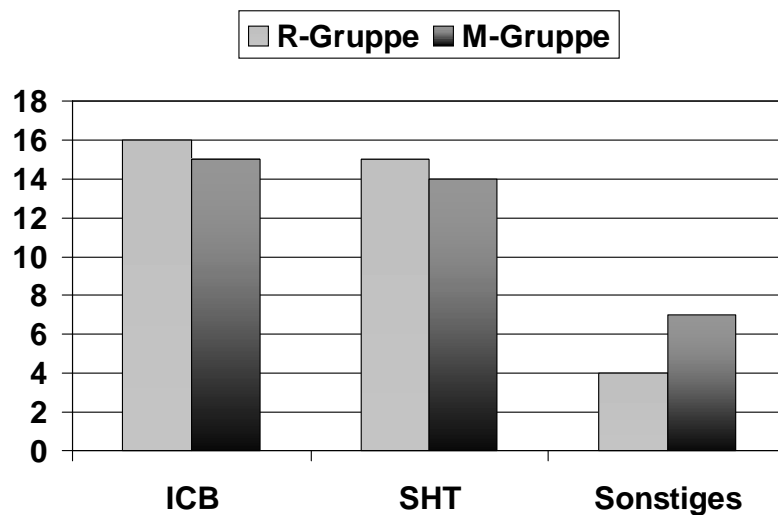


Abb. 36: Art und Häufigkeit der Todesursachen der Organspender (ICB = intrakranielle Blutung, SHT = Schädelhirntrauma)

Patienten mit Organen von Spendern, die auf Grund eines Schädelhirntraumas verstorben waren, wiesen in beiden Gruppen die höchsten Überlebensraten auf (R-Gruppe: 71%; M-Gruppe: 92%; $p=0,4$). Die Überlebensraten der Patienten, deren Spender an anderen Ursachen gestorben waren, lagen niedriger, wobei dies besonders bei Patienten der R-Gruppe zu beobachten war (R-Gruppe: 1-Jahres-Überlebensrate 42% bei Blutung; 33% bei „Sonstiges“; M-Gruppe: 1-Jahres-Überlebensrate 73% bei Blutung; 75% bei „Sonstiges“). Diese Unterschiede zwischen beiden Gruppen waren nicht signifikant (Blutung: $p=0,09$;

„Sonstiges“: $p=0,08$). Beide Gruppen gemeinsam betrachtet ergab, dass Patienten mit „SHT-Organen“ die höchste Überlebensrate aufwiesen (81%), die 1-Jahres-Überlebensraten der beiden anderen Kategorien waren vergleichbar niedriger (Blutung: 56%; „Sonstiges“: 57%). Allerdings bestanden auch hier keine signifikanten Unterschiede.

3.10.3 Blutgruppe der Organspender

Blutgruppen konnten in der M-Gruppe von 36 Spendern, in der R-Gruppe von 38 Spendern des ersten Organs und 37 Spendern des zweiten Organs ermittelt werden. Die Organspender der M-Gruppe waren hinsichtlich der Blutgruppe identisch mit den Empfängern. In der R-Gruppe mussten bei einigen Patienten Organe akzeptiert werden, die zwar nicht exakt übereinstimmten, aber der Blutgruppenkompatibilität und den gängigen Organvergaberichtlinien entsprechend waren. So hatten fünf Patienten mit Blutgruppe „A“ und ein Patient mit Blutgruppe „B“ bei der ersten Transplantation Organe mit der Blutgruppe „0“ erhalten. Bei der Retransplantation ergaben sich auch Abweichungen: neun Patienten mit Blutgruppe „A“ und zwei Patienten mit Blutgruppe „B“ hatten wiederum Organe der Blutgruppe „0“ erhalten. Ein Patient mit Blutgruppe „0“ hatte ein Organ der Blutgruppe „A“ erhalten. Bei Patienten der R-Gruppe mussten häufiger Organe akzeptiert werden, deren Blutgruppe nicht exakt, aber bis auf bei einer Ausnahme (Blutgruppe Empfänger „0“, Spender „A“, Todesursache: Multiorganversagen) der Kompatibilität der Blutgruppeneigenschaften entsprach.

Patienten der M-Gruppe, bei denen Spenderdaten hinsichtlich der Blutgruppe vorlagen, wiesen mit 81% eine deutlich höhere 1-Jahres-Überlebensrate auf als die Patienten der R-Gruppe, mit 52% bei exakter und 50% bei kompatibler Blutgruppenübereinstimmung. Die Einhaltung der Blutgruppenkompatibilität hatte bei diesem Patientenkollektiv offensichtlich keinen direkten Einfluss auf das Patientenüberleben.

3.10.4 Kalte Ischämiezeit der transplantierten Organe

Die Organe der ersten Transplantation der R-Gruppe wiesen kalten Ischämiezeiten von vier bis zu 20 Stunden mit einem Mittelwert von 10,2 Stunden auf. Die retransplantierten Organe der R-Gruppe lagen zwischen fünf und 14 Stunden auf

Eis. Die kalte Ischämiezeit betrug im Mittel 7,97 Stunden und damit niedriger als bei den ersten Organen der R-Gruppe. Die Organe der M-Gruppe hatten kalte Ischämiezeiten von fünf bis 16 Stunden (Mittelwert: 9,66 Stunden) (vgl. Abb. 37). Zwölf Patienten der R-Gruppe hatten bei der ersten Transplantation Organe mit einer kalten Ischämiezeit von über zwölf Stunden erhalten, dagegen waren es bei der Retransplantation nur zwei Patienten. In der M-Gruppe waren es zehn Organe und somit signifikant mehr Patienten als bei der Retransplantation ($p=0,016$).

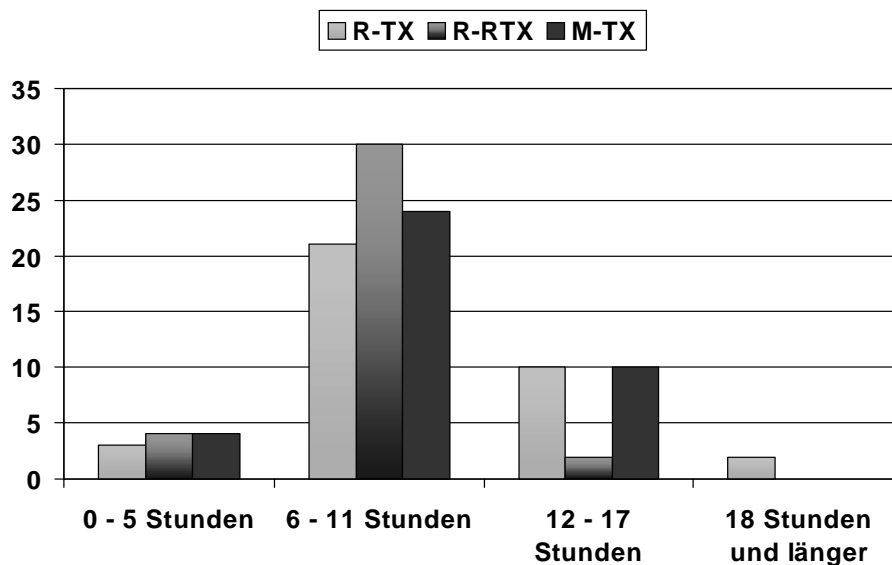


Abb. 37: Verteilung der kalten Ischämiezeit in den Gruppen R (R-RTX $n=36$) und M (M-TX $n=38$), mit Berücksichtigung der ersten Transplantation in der R-Gruppe (R-TX $n=37$)

Die zuerst transplantierten Organe der R-Gruppe wiesen den höchsten Mittelwert und die längste kalte Ischämiedauer (20 Stunden) auf. Dagegen wiesen die retransplantierten Organe den niedrigsten Mittelwert und die kürzeste maximale kalte Ischämiezeit (14 Stunden) auf. Die Ischämiezeit der Organe der M-Gruppe lag mit ihrem Mittelwert zwischen den Werten der beiden Organe der R-Gruppe. Die Organe der M-Gruppe hatten somit eine signifikant längere kalte Ischämiezeit als die zweiten Organe der R-Gruppe ($p=0,012$). Bezogen auf das erste Organ konnte hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen M- und R-Gruppe festgestellt werden ($p=0,55$). In der R-Gruppe wiesen die Organe der ersten Transplantation signifikant längere kalte Ischämiezeiten auf als die Organe der Retransplantation ($p=0,005$).

3.10.5 Intensivaufenthalt der Organspender

Über die Dauer des Intensivaufenthalts der Organspender lagen bei 35 Spendern der R-Gruppe und bei 36 Spendern der M-Gruppe Daten vor. Mit einer mittleren Aufenthaltsdauer von 4,1 Tagen und einer Spanne von einem bis acht Tagen lagen die Spender der M-Gruppe am kürzesten auf der Intensivstation, bevor der Hirntod diagnostiziert wurde. Die Spender der retransplantierten Organe der R-Gruppe lagen zwischen einem und 16 Tagen (Mittelwert: 4,7 Tage) auf der Intensivstation. Diese Unterschiede waren nicht signifikant ($p=0,85$). Mit durchschnittlich 5,84 Tagen am längsten (aber nicht signifikant) lagen die Spender für das erste Organ der R-Gruppe in der Klinik.

3.10.6 Herzstillstand und hypotensive Phasen der Organspender

Zu beiden Patientengruppen lagen jeweils 36 Spenderdaten hinsichtlich Herzstillstand oder hypotensiver Phase vor. Bei einem Spender der R-Gruppe und bei drei Spendern der M-Gruppe war eine Reanimation aufgrund eines Herzkreislaufstillstands notwendig ($p=0,31$). Eine hypotensive Phase lag bei 13 Spendern der R-Gruppe und fünf Spendern der M-Gruppe vor, die jeweils medikamentös behandelt werden konnten. Die Spender der R-Gruppe wiesen somit signifikant häufiger hypotensive Phasen auf ($p=0,04$). Das Vorliegen einer hypotensiven Phase blieb hier allerdings ohne negativen Einfluss auf die 1-Jahres-Überlebensrate. Beide Gruppen gemeinsam betrachtet ergab sich für Patienten mit hypotensiver Phase eine Rate von 72,2% und ohne hypotensive Phase von 65,9% ($p=0,84$). Eine nach Gruppen getrennte Betrachtung ergab, dass Spender mit hypotensiver Phase in der R-Gruppe eine Rate von 61,5% und in der M-Gruppe von 100% aufwiesen ($p=0,13$), während Spender ohne hypotensive Phase Raten von 52,2% (R-Gruppe) und 76,7% (M-Gruppe) zeigten ($p=0,06$).

Hinsichtlich der Blutdruckwerte vor der Organentnahme lagen in der R-Gruppe Daten von 36 Spendern und in der M-Gruppe von 35 Spendern vor. Die Spender der R-Gruppe wiesen systolische Blutdruckwerte zwischen 95 und 160 mmHg und diastolischen Blutdruckwerte von 50 bis 95 mmHg auf. Im Durchschnitt wiesen die Spender somit einen Blutdruckwert von 119/71 mmHg auf. Die Organspender der M-Gruppe unterschieden sich gering von den Spendern der R-Gruppe mit durchschnittlichen Blutdruckwerten von 119/74 mmHg, systolischen

Blutdruckwerten von 100 und 150 mmHg und diastolischen Blutdruckwerten von 50 und 100 mmHg (systolisch: $p=0,95$; diastolisch: $p=0,20$).

3.10.7 Medikamenteneinnahme während des Klinikaufenthalts der Organspender

Für 36 Patienten der R-Gruppe und 35 Patienten der M-Gruppe lagen Daten über die Medikamenteneinnahme der Spender während des Klinikaufenthalts vor. Katecholamine zur Kreislaufunterstützung hatten 30 Spender (83%) der R-Gruppe und 32 Spender (91%) der M-Gruppe erhalten ($p=0,31$). Eine Diuretikatherapie war bei jeweils sieben Spendern pro Gruppe notwendig ($p=0,95$). Etwas häufiger wurden die Spender der R-Gruppe mit einem Antidiuretikum behandelt (R-Gruppe: $n=11$; M-Gruppe: $n=7$; $p=0,38$). Ein Antibiotikum erhielten 26 Spender (72%) der R-Gruppe und 27 Spender (75%) der M-Gruppe zur Prophylaxe oder zur Therapie einer vorliegenden Infektion ($p=0,79$). 13 Spender (36%) der R-Gruppe und fünf Spender (14%) der M-Gruppe erhielten Erythrozytenkonzentrate ($p=0,16$). Die Unterschiede zwischen den beiden Spendergruppen hinsichtlich der Medikamentengabe waren nicht signifikant.

3.10.8 Ausgewählte Laborparameter der Organspender

Die Natriumwerte der Spender der R-Gruppe lagen zwischen 125 und 175 mmol/l. Das ergab einen durchschnittlichen Natriumwert von 145 mmol/l. Mit durchschnittlich 147 mmol/l (zwischen 132 und 164 mmol/l) lagen die präoperativen Natriumwerte bei den Spendern der M-Gruppe etwas höher als bei den Spendern der R-Gruppe ($p=0,39$). Die Kaliumwerte der Spender der R-Gruppe reichten von 1,9 bis 6,6 mmol/l und bei den Spendern der M-Gruppe von 2,9 bis 5,8 mmol/l. Die sich daraus ergebenden Mittelwerte von 3,96 mmol/l in der R-Gruppe und 4,07 mmol/l in der M-Gruppe unterschieden sich nicht signifikant ($p=0,66$). Die GOT (Glutamat-Oxalat-Transaminase) der Spender der R-Gruppe lag im Durchschnitt bei 28 U/l und reichte von vier bis 108 U/l. Sie war damit etwas höher als die GOT-Werte der Spender der M-Gruppe mit durchschnittlich 22 U/l und einer Spanne von drei bis 96 U/l ($p=0,53$). Die GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase), ein weiterer Marker einer Leberschädigung, war mit Mittelwerten von 30 U/l (3 bis 269 U/l) bei den Spendern der R-Gruppe und 31 U/l (5 bis 285

U/l) bei den Spendern der M-Gruppe nahezu identisch ($p=0,89$). Die Spender der R-Gruppe wiesen Bilirubinwerte von 0,2 bis 4,1 mg/dl (Mittelwert: 1,06 mg/dl) auf. Die Spender der M-Gruppe lagen im Durchschnitt mit 1,4 mg/dl (zwischen 0,15 und 10 mg/dl) etwas höher ($p=0,96$). Die untersuchten Laborparameter der Organspender lagen im jeweiligen Normbereich und die beiden Spendergruppen unterschieden sich nicht signifikant. Damit ließen sich anhand der erhobenen Laborparameter keine Unterschiede hinsichtlich der Organqualität feststellen (vgl. Tab. 16).

Tab. 16: Mittelwerte der erhobenen Laborparameter der Spender der R- und M-Gruppe im Überblick

	R-Gruppe	M-Gruppe	p
Natrium [mmol/l]	145	147	0,39
Kalium [mmol/l]	3,96	4,07	0,66
GOT [U/l]	28	22	0,53
GPT [U/l]	30	31	0,89
Bilirubin gesamt [mg/dl]	1,06	1,4	0,96

4 Diskussion

4.1 Allgemeine Daten

In den letzten Jahren haben sich die Ergebnisse bei Lebertransplantationen kontinuierlich verbessert (13). Dies wurde durch neue Erkenntnisse in den Bereichen der operativen Technik, der Immunsuppression, der postoperativen Betreuung und der Behandlung von postoperativen Komplikationen erreicht. Seit den 80er Jahren beständig sinkende Retransplantationsraten bestätigen dies: lagen sie Anfang der 80er Jahre noch bei über 25% (92), so sind für die 90er Jahre 7% bis 18% beschrieben (3, 7, 25, 27, 39, 58, 64, 103). Das Transplantationszentrum Tübingen notiert mit 13,6% eine vergleichbare Retransplantationsrate, was von einer angemessenen und moderaten Indikationsstellung für Retransplantationen in Tübingen zeugt.

Patienten mit einer viralen Hepatitis als Grunderkrankung machten den größten Anteil der retransplantierten Patienten in Tübingen aus. Entgegen der Literaturlage war hier kein Rezidiv der Hepatitis (25, 39, 54, 88) die Ursache für die Retransplantation, sondern andere Gründe wie z. B. die initiale Nichtfunktion des Transplantats oder technisch-operative Schwierigkeiten. Ein Grund für die seltene Reinfektion könnte die in Tübingen regelmäßig durchgeführte Prophylaxe mit Hepatect sein. Patienten mit biliären Lebererkrankungen sowie mit zirrhotischen Leberveränderungen aufgrund einer Alkoholerkrankung machten zusammen ein Viertel der Patienten aus, was durchaus mit Angaben der Literatur übereinstimmt (16, 23). Patienten mit akutem Leberversagen und Tumoren der Leber und den Gallengängen stellten in dieser Untersuchung vergleichbar mit anderen Arbeiten (16, 29) nur einen kleinen Teil der Patienten. Die Patientengruppe „Sonstige Erkrankungen“ machte ein Viertel der Patienten aus, sie wies mit 33% die höchste Retransplantationsrate der einzelnen Gruppen auf. Dies erklärt sich wohl damit, dass bei diesen Erkrankungen zwar die Leber geschädigt wird, wie z. B. beim Budd-Chiari-Syndrom, aber v. a. systemische Veränderungen vorliegen, wie z. B. eine verstärkte Neigung zur Bildung von Gefäßthrombosen überall im Körper. Diese systemischen Veränderungen bleiben nach einer Transplantation weiter bestehen und können die Funktion der einzelnen Organe beeinträchtigen und zu einer Retransplantation führen. Die Indikation

zur Transplantation muss also besonders bei diesen Patienten differenziert betrachtet werden.

Keine der erhobenen Grunderkrankungen wies ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Retransplantation auf. Zwar lagen bei der posthepatitischen Leberzirrhose und bei Patienten mit vaskulären Erkrankungen wie z. B. Budd-Chiari-Syndrom die Retransplantationsraten etwas höher als bei den anderen Erkrankungen, doch erwiesen sich diese Unterschiede als nicht signifikant, was auch mit den Ergebnissen von Saito et al. (87) übereinstimmt. Die von D'Alessandro et al. (23) festgestellte höhere Retransplantationsrate bei Patienten mit primär sklerosierender Zirrhose gegenüber Patienten mit ethyl-toxischer Zirrhose konnte hingegen im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden.

Wie in anderen Arbeiten (23, 25, 27, 46, 89) war in der vorliegenden Untersuchung die initiale Nichtfunktion des primären Transplantats die häufigste Indikation für eine Retransplantation. Daneben konnten Gefäßverschlüsse mit nachfolgender Organischämie als Ursache fast eines Drittels der Retransplantationen identifiziert werden. Um diese Komplikationen als Retransplantationsursache zu verringern, haben z. B. Mora et al. (71) zur schnelleren Diagnose von Gefäßthrombosen routinemäßig postoperative Doppleruntersuchungen der Gefäße durchgeführt, um mittels frühzeitiger Diagnose ausgeprägte Schäden des Transplantats und eine Retransplantation verhindern zu können.

Wie in der Literatur beschrieben (7, 27, 33, 64, 87) waren in der vorliegenden Arbeit bei 40% der Patienten Abstoßungen Ursache für die Retransplantation. Dies ist sicher ein Erfolg der verbesserten Immunsuppression (3, 39, 58). Die Tatsache, dass chronische Abstoßungen in der vorliegenden Untersuchung etwas häufiger als akute Abstoßungen zu Retransplantationen geführt hatten, ist auch in anderen Arbeiten belegt (24, 89). Die genauen Pathomechanismen der Abstoßung sind zwar noch nicht bekannt, doch lässt sich sagen, dass die Leber gegenüber einer Abstoßung im Vergleich zu Niere und Herz aufgrund der geringeren Antigenität relativ geschützt ist (51).

Insgesamt überwogen die akuten Ursachen wie z. B. initiale Nichtfunktion und Organischämie, die zu einer Retransplantation führten. Dies spiegelt sich auch in der Dringlichkeit wider, unter der die Retransplantation durchgeführt wurde. Im Gegensatz zu den primären Transplantationen, die hauptsächlich als elektive

Eingriffe vorgenommen wurden, erfolgten in Tübingen über drei Viertel der Retransplantationen unter dem Status HU. Dieses Ergebnis entspricht durchaus Ergebnissen anderer Zentren (23, 25, 60, 72) und lässt den Schluss zu, dass bei einer Reduktion dieser akuten Ursachen die Rate an Retransplantationen weiter gesenkt und die Ergebnisse verbessert werden können.

Die in der vorliegenden Arbeit häufigste Retransplantationsursache, die initiale Minder- oder Nichtfunktion des Transplantats, ist durch ein multifaktorielles Geschehen verursacht (13), dessen genaue Mechanismen unbekannt sind. Man vermutet sowohl Ursachen bei den Spendern als auch bei den Empfängern, die in Zusammenhang mit der verzögerten Funktionsaufnahme der Transplantatleber stehen könnten. Die Organspender sollten trotz des bestehenden Organmangels weiterhin kritisch ausgewählt werden, da Organe mit geringerer Qualität, wie z. B. mit mikrovesikulärer Verfettung, zu einer höheren Rate initialer Nichtfunktionen führen können (109). Allerdings ist die kalte Ischämiezeit der einzige Parameter, der vom Arzt direkt beeinflusst werden kann und Einfluss auf die Qualität des gespendeten Organs hat: eine zügige Organimplantation sollte zur Verkürzung der Ischämiezeit gewährleistet sein. Die bereits bestehenden Therapiemöglichkeiten, wie z. B. die Therapie mit Prostaglandinen (9), sollte weiter verbessert und konsequent angewandt werden.

Sowohl bei den einfach als auch bei den retransplantierten Patienten hatte das Multiorganversagen mit bestehender Sepsis oder ohne Sepsis am häufigsten zum Tode geführt. Dies macht deutlich, dass sowohl die Infektionen als auch das Multiorganversagen nach einer Transplantation, wie in anderen Arbeiten beschrieben (25, 27, 54), auch in Tübingen von großer Bedeutung sind. Es stellt weiterhin ein ernst zu nehmendes Problem nach Transplantationen dar und hat einen großen Einfluss auf die Letalität der Patienten nach einer Transplantation (23, 44). Im Gegensatz zu anderen Arbeiten mit Anteilen bis zu 22% (81) führte in der vorliegenden Arbeit nur bei einem Patienten ein Tumorleiden direkt zum Tode. Dies spricht für eine gute Patientenselektion am Tübinger Transplantationszentrum, in dem Patienten mit ausgedehntem Tumorbefall nicht zur Transplantation angemeldet werden. Trotzdem verstarben alle Patienten mit Tumoren in dieser Arbeit – allerdings nicht aufgrund des primären Tumors, sondern wegen Multiorganversagen und Sepsis. Zwischen beiden Untersuchungsgruppen dieser

Arbeit bestanden fast keine Unterschiede in der Todesursache, woraus zu schließen ist, dass es keine bestimmte Ursache gibt, die speziell für einen letalen Ausgang nach Retransplantationen verantwortlich ist.

Insgesamt waren die Wartezeiten für ein Organ mit durchschnittlich weniger als einem Jahr bei den hier untersuchten Patienten verhältnismäßig kurz. Dies traf besonders auf die Wartezeit der Organe der Retransplantationen mit durchschnittlich 24 Tagen zu. Auch bei Chalem et al. (15) mussten Patienten im Falle einer Retransplantation kürzer auf eine Leber warten als Patienten auf die erste Leber. Dies liegt sicherlich an der hohen Zahl hochdringlicher Retransplantationen, wodurch diese Patienten nach den Vorgaben von Eurotransplant jede gespendete Leber bevorzugt angeboten bekommen.

4.2 Patientenüberleben

Wie in der Literatur beschrieben (13), haben sich die Überlebensraten auch in Tübingen im Laufe der letzten Jahre sowohl bei den primären Transplantationen als auch bei den Retransplantationen kontinuierlich verbessert. Die Retransplantationen, die ab Mitte der 90er Jahre durchgeführt wurden, erreichten Überlebensraten vergleichbar mit denen primärer Transplantation vor dem Jahr 1995. Dies weckt die Hoffnung, dass in näherer Zukunft auch nach Retransplantationen – ähnlich wie bei den primären Transplantationen – Überlebensraten von über 80% erreicht werden könnten. Retransplantationen der Leber wiesen in Tübingen signifikant schlechtere Ergebnisse auf als vergleichbare primäre Transplantationen, dies zeigen auch andere Arbeiten (7, 34, 63, 75, 79, 103, 106). Diese hat sich trotz aller Verbesserungen auf dem Gebiet der Lebertransplantation bis heute nicht geändert. Auffällig in der vorliegenden Arbeit war, dass alle verstorbenen Patienten in den ersten zwei postoperativen Monaten nach der Retransplantation verstarben. Alle Patienten, die diese Zeit überlebt hatten, waren dagegen noch am Leben. Bei Rayes et al. (81) hingegen war über die Hälfte der Patienten zwischen dem vierten und zwölften Monat verstorben – und nur 12% innerhalb des ersten Monats. Ein Grund für das frühere Versterben der Patienten in der vorliegenden Arbeit könnte sein, dass im Vergleich zu Rayes et al. in Tübingen der Anteil infektiöser Todesursachen in der frühen

postoperativen Zeit viel höher war. Dieser Sachverhalt zeigt aber, dass die frühe postoperative Phase für den weiteren Verlauf der Genesung nach einer (Re-) Transplantation von größter Bedeutung ist. Probleme während dieser Zeit können den Erfolg der Transplantation gefährden. Daraus folgt, dass eine optimale Betreuung vom ersten postoperativen Tag an ausschlaggebend für einen erfolgreichen Verlauf ist. Folglich sollten Transplantationen an geeigneten und erfahrenen Zentren durchgeführt werden. Nur so können die Risiken einer lebensbedrohenden Komplikation, wie z. B. Infektionen oder Abstoßung, schnell erkannt und kompetent behandelt werden. Weiter sollte nicht vergessen werden: eine Retransplantation stellt meist einen letzten Versuch dar, eine fast auswegslose Situation wieder in den Griff zu bekommen. Deshalb ist bei vielen retransplantierten Patienten der Allgemeinzustand zum Zeitpunkt der Retransplantation sehr schlecht und die körperlichen Reserven sind stark eingeschränkt. Diese Patienten sind daher auch in hohem Maße anfällig für Komplikationen jeder Art. Die im Rahmen dieser Arbeit ermittelte 1-Jahres-Überlebensrate von 50% nach den Retransplantationen ist vergleichbar mit den Ergebnissen in der Literatur (7, 33, 64, 72, 79, 87). Allerdings wurden von einigen wenigen Autoren mit 1-Jahres-Überlebensraten um die 80% deutlich bessere Ergebnisse bei Retransplantationen publiziert (23, 39). Markmann et al. (63) sehen eine Überlebensrate nach Retransplantationen von 50% als ein Ergebnis an, welches die Mühen und Kosten dieses Verfahren rechtfertigen und als Ziel angestrebt werden sollte.

Ziel für eine noch bessere Nutzung der wenigen vorhandenen Spenderorgane muss weiter sein, Risikogruppen zu ermitteln, deren Überlebenschancen niedriger sind. Einige Risikogruppen werden im Folgenden etwas näher herausgearbeitet: In Abhängigkeit der jeweils zu Grunde liegenden Erkrankung konnten in der vorliegenden Arbeit unterschiedliche Überlebensraten ermittelt werden. Gute Ergebnisse, mit Überlebensraten über 60%, konnten bei Patienten mit biliären Erkrankungen, ethyl-toxischer Leberzirrhose und der Patientengruppe „Sonstiges“ mit Erkrankungen wie z. B. das Budd-Chiari-Syndrom und der M. Osler festgestellt werden. Dies entspricht auch weitgehend den Ergebnissen anderer Autoren, die die besten Ergebnisse nach Lebertransplantationen für Patienten mit PBC (73) sowie bei Patienten mit ethyl-toxischer Leberzirrhose (13) ermittelt hatten. Patienten, die als Grunderkrankung eine posthepatitische Leberzirrhose,

ein akutes Leberversagen oder einen Tumor als Grunderkrankung hatten, wiesen in der vorliegenden Arbeit ein deutlich schlechteres Überleben auf. Lediglich bei Patienten mit Tumoren waren die Ergebnisse sowohl nach primären Transplantationen als auch nach Retransplantationen vergleichbar schlecht. Diese Tatsache lässt die Indikation zur Transplantation bei Tumoren eher fragwürdig erscheinen. Allerdings wurde in der vorliegenden Arbeit nur eine kleine Gruppe an Tumorpatienten untersucht, wodurch die Aussagekraft dieser Ergebnisse eingeschränkt wird. In der Literatur werden für diese Patientengruppe Ergebnisse mit 1-Jahres-Überlebensraten von 72% genannt (48). Für das signifikant schlechtere Abschneiden der retransplantierten Patienten mit posthepatitischer Leberzirrhose könnten folgende Gründe als Ursache betrachtet werden: ein insgesamt schlechter Allgemeinzustand der Patienten zum Zeitpunkt der Retransplantation durch die Erkrankung, negative Beeinflussung der Immunabwehr durch die Immunsuppression und dadurch eine höhere Anfälligkeit für Infektionen, v. a. für Rezidive einer viralen Hepatitis durch eine hohe Viruslast (88).

Patienten mit akutem Leberversagen wiesen nach einer Retransplantation deutlich schlechtere Ergebnisse auf als nach einer primären Transplantation. Die Tatsache, dass es sich nicht um signifikante Unterschiede handelte, ist auf die kleine Patientengruppe zurückzuführen. Auffallend war, dass Patienten die an einem akutem Leberversagen litten und retransplantiert wurden, bereits bei der primären Transplantation unter Dringlichkeit HU transplantiert wurden. Eine neuere Arbeit (85) zeigte umso geringere Überlebensraten, je dringlicher die Retransplantation durchgeführt wurde. Dies lässt vermuten, dass in diesen Fällen die Reserven des Organismus bei der nachfolgenden Retransplantation aufgebraucht und somit für die zweite große Operation nicht ausreichend vorhanden waren. Insgesamt lässt sich sagen, dass alle Patienten, die unter hoher Dringlichkeit retransplantiert werden mussten, schlechtere Überlebensraten aufwiesen als diejenigen Patienten mit elektiver Retransplantation oder der jeweiligen primären Transplantation. Außerdem erreichten diejenigen Patienten, die sich bereits kurze Zeit (innerhalb der ersten zwei Wochen) nach der primären Transplantation einer Retransplantation unterziehen mussten, niedrigere Überlebensraten aufwiesen als die Gruppe der retransplantierten Patienten. Dagegen erreichten jene Patienten, deren Retransplantation später als zwei Wochen nach

der ersten Transplantation stattfanden, nahezu die gleichen Überlebensraten hatten wie Patienten mit primärer Transplantation. Diese Ergebnisse entsprechen denen der Literatur (39, 54, 71, 79, 89) und deuten daraufhin, dass Patienten mit elektiver Retransplantation primären Transplantationen nahezu gleichzusetzen sind. Patienten, die sich bereits kurze Zeit nach ihrer ersten Transplantation einer erneuten Transplantation unterziehen müssen scheinen für diese zwei großen operativen Eingriffe keine ausreichende körperlichen Reserven zu haben. Dies hat eine höhere Anfälligkeit für Komplikationen wie z. B. Infektionen, Abstoßungen, Multiorganversagen und längerem Aufenthalt auf der Intensivstation mit Beatmung zur Folge.

Betrachtet man die Überlebensraten in Abhängigkeit der jeweiligen Retransplantationsursache, so zeigt sich ein ähnlicher Sachverhalt, der das eben beschriebene stützt: Patienten, die aufgrund eines akuten Geschehens nach der Transplantation keine suffiziente Leberfunktion aufwiesen – wie z. B. nach initialer Nichtfunktion, akuter Abstoßung oder technischen Problemen mit Transplantatschämie – hatten schlechtere Ergebnisse als Patienten mit einer elektiv geplanten Retransplantation z. B. aufgrund einer chronischen Abstoßung. Bei diesen Patienten findet die Retransplantation jeweils mit gewissem Abstand zur ersten Transplantation statt, was häufig einen deutlich besseren Allgemeinzustand zum Zeitpunkt der Retransplantation zur Folge hatte und sich positiv auf die Ergebnisse auswirkte.

Weiter spielen die postoperative Betreuung auf der Intensivstation und die Anzahl der zum Zeitpunkt der Transplantation bzw. Retransplantation insuffizienten Organsysteme eine wichtige Rolle. Je höher die Anzahl insuffizienter Organe ist, desto schlechter sind die Ergebnisse nach der Transplantation (34, 44, 89). Ein bereits erwähntes Kriterium, das die Ergebnisse nach operativen Eingriffen mit beeinflusst, allerdings anhand laborchemischer Daten oder anderer klinischer Untersuchungen schwer zu erfassen ist, stellt die körperliche Reserve des Patienten dar. Aus den hier angesprochenen Punkten folgt, dass es auf den richtigen Zeitpunkt der Retransplantation ankommt. Die Indikation für eine Retransplantation sollte nicht zu spät gestellt werden. Zu langes Abwarten und Hoffen auf eine Besserung des Zustandes durch konservative Betreuung resultiert häufig in einem schlechteren Ergebnis der Retransplantation (13, 23). Ein

Grund dafür ist, dass sich der Zustand des Patienten in dieser Zeit meist weiter verschlechtert und eine Besserung des Zustands durch eine Retransplantation nicht mehr zu erwarten ist. Dies kommt besonders dann zum Tragen, wenn bereits mehrere Organsysteme wie Niere, Herz und Lunge ausgefallen sind.

Diese Ergebnisse zeigen aber auch, dass nicht alle Retransplantationen vergleichbar sind und eine individuelle Abschätzung für oder gegen eine Retransplantation in der jeweiligen Situation von Transplantationsärzten aufgrund empirischer Erfahrung zu stellen ist. Ferner sind konservative oder apparative Methoden zu verbessern oder zu entwickeln, die helfen, die akute Phase eines akuten Leberversagens oder Transplantatinsuffizienz zu überbrücken und eine zwischenzeitliche Stabilisierung der Patienten ermöglicht. Außerdem ist durch eine bessere Behandlung der postoperativen Komplikationen die Notwendigkeit von Retransplantationen und dabei speziell die akuten Retransplantationen, zu verringern. Einige neuere Arbeiten (85, 107) haben Modelle erarbeitet, die eine bessere Organvergabe bei Retransplantationen und so eine bessere Überlebensrate ermöglichen. Dabei spielten die Dringlichkeit, das Empfängeralter und einige Laborparameter (Kreatinin, Bilirubin) eine wichtige Rolle. Sie kamen zu dem Schluss, dass die Patienten, die vor der Retransplantation in schlechter körperlicher Verfassung sind und somit auf der Warteliste unter höchster Dringlichkeit gelistet werden, die geringsten Überlebensraten aufweisen. Dies entspricht auch den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit.

4.3 Immunsuppressionstherapie

Nach wie vor stellt die optimale Einstellung der Immunsuppression ein Problem dar: Im Falle einer Unterdosierung droht eine Abstoßung und bei einer Überdosierung nimmt die Wahrscheinlichkeit infektiöser Komplikationen zu (35). Dabei scheint gerade nach Retransplantationen und den dabei häufiger auftretenden septischen Ereignissen bzw. dem geringen Auftreten von Abstoßungsepisoden die Überdosierung ein weitaus größeres Problem zu sein als bei primären Transplantationen (35, 64). Aus diesem Grund müssen die Möglichkeiten der Medikamentenspiegelkontrolle und das Wissen über eine ausreichende Dosierung weiter verbessert werden.

In Tübingen wurde vorrangig Ciclosporin A als Basisimmunsuppression verwendet, nur bei wenigen Patienten kam Tacrolimus als Basistherapeutikum zum Einsatz. Seit der erfolgreichen Einführung von Ciclosporin A Ende der 70er bis Anfang der 80er in die klinische Organtransplantation (4, 42) hat es sich als gutes Medikament in der Therapie der Immunsuppression bewährt. Tacrolimus wurde erst Anfang der neunziger Jahre entwickelt und wird noch heute auf seine Wirksamkeit und Vergleichbarkeit mit Ciclosporin A hin untersucht. Mittlerweile wird es dem Ciclosporin A als ebenbürtig erachtet und bei bestimmten Patientengruppen als das bessere Medikament angesehen (73). Des Weiteren kann bei therapieresistenten Abstoßungsepisoden oder medikamentenbedingter Organtoxizität durch die Umstellung auf das jeweils andere Medikamente in vielen Fällen eine Verbesserung der Situation erreicht werden. Dies zeigte sich auch in dieser Arbeit bei einigen Patienten festgestellt, die bei akuten und therapierefraktären Abstoßungen von der Umstellung von Ciclosporin A auf Tacrolimus profitierten. Eine andere Arbeit zeigte, dass mit Tacrolimus (ohne Einsatz von Steroiden) akute Abstoßungen in der postoperativen Frühphase sehr gut behandelt werden können (67).

Seit Beginn der Organtransplantation werden Steroide in der Therapie verwandt. Lediglich die Dosierung hat im Laufe der Zeit immer weiter abgenommen. Mittlerweile ist die Gabe von Steroiden in der immunsuppressiven Therapie nicht mehr wegzudenken. Alle Patienten dieser Arbeit wurden mit Steroiden behandelt. Am Häufigsten wurde in der vorliegenden Arbeit eine Kombination aus Ciclosporin A und Steroiden sowohl bei den primären Transplantationen als auch bei den Retransplantationen angewandt. Andere Schemata, wie Kombinationen aus Ciclosporin A oder Tacrolimus mit den Medikamenten Azathioprin und Mycophenolat Mofetil wurden nur bei Risikopatienten, die eine besonders schwierige immunologische Situation mit hohen Antikörpertitern oder hohem Abstoßungsrisiko aufwiesen, gegeben. Bei einigen wenigen Patienten wurde auch eine alleinige Therapie mit Steroiden durchgeführt. Diese Patienten wiesen nach der jeweiligen Transplantation klinisch sehr instabile Zustände und auch die schlechtesten Überlebensraten der Untersuchung auf.

Nach wie vor ist nicht geklärt, ob eine Therapie mit Tacrolimus mit einem besseren Überleben einhergeht als bei einer Therapie mit Ciclosporin A (27, 72, 73).

Aufgrund der geringen Patientenzahl, die in der vorliegenden Untersuchung mit Tacrolimus therapiert wurden, konnte lediglich ein Trend zu einer besseren Überlebensrate mit Tacrolimus sowohl nach primären Transplantationen als auch nach Retransplantationen festgestellt werden. Dies gilt v. a. für Patienten nach primärer Transplantation. Zu beachten ist, dass mit Tacrolimus behandelte Patienten nach einer Retransplantation nur etwas schlechtere Überlebensraten aufwiesen als Patienten, die nach einer primären Transplantation mit Ciclosporin A als Basismedikament behandelt wurden. Demnach könnten Patienten nach einer Retransplantation von einer Therapie mit Tacrolimus gegenüber einer Therapie mit Ciclosporin A profitieren.

Um möglichst schnell ein wirksames Niveau der Immunsuppression zu erreichen, kann entweder eine initial hohe Dosierung weniger einzelner Substanzen oder die Verwendung mehrerer Einzelsubstanzen in geringer Dosierung verabreicht werden. Bei dieser zweiten Therapieform greifen die einzelnen Medikamente an unterschiedlichen Stellen des Immunsystems an und bewirken somit einen synergistischen Effekt, ohne ausgeprägte toxische Nebenwirkungen hervorzurufen. Diese Induktionstherapie umfasst neben der üblichen Basisimmunsuppression von Beginn an die Gabe von Antikörpern (91). Ihr Nutzen ist in der Literatur umstritten (51). Hinsichtlich der Anwendungshäufigkeit einer Induktionstherapie nach einer Retransplantation oder primären Transplantation wurden in der vorliegenden Arbeit keine signifikanten Unterschiede festgestellt, wobei nur ein kleiner Teil der Patienten von Beginn an mit Antikörpern behandelt wurde. Dies lässt den Schluss zu, dass nach einer Retransplantation keine aggressivere Therapie notwendig ist als nach primären Transplantationen. In der Literatur ist ebenfalls beschrieben, dass Patienten nach einer Retransplantation mit einer geringeren Immunsuppression auskommen als Patienten nach einer primären Transplantation (35, 64). Diese Tatsache spiegelt sich auch in der vorliegenden Arbeit an der geringeren Häufigkeit einer Abstoßungstherapie nach einer Retransplantation wider.

Patienten mussten nach einer primären Transplantation häufiger aufgrund einer Abstoßungsepisode mit einer Steroid-Stoßtherapie behandelt werden als Patienten nach einer Retransplantation. Auch musste bei einfach transplantierten Patienten häufiger eine wiederholte Abstoßungstherapie durchgeführt werden.

Antikörper wurden dagegen sowohl nach primären als auch nach Retransplantationen gleich häufig und vergleichsweise seltener als Steroide angewandt. Das spiegelt die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse wider, dass nach einer Retransplantation seltener Abstoßungen zu beobachten sind als nach primären Transplantationen (70, 71). Nach Retransplantationen bestehen dagegen häufiger Komplikationen wie septische Krankheitsbilder. Dies wird vermutlich durch eine relative Überimmunsuppression nach Retransplantationen verursacht deren Ursache ist, dass die zur Immunsuppression verwendeten Calcineurininhibitoren Ciclosporin A und Tacrolimus durch das Cytochrom P-450-System der Leber abgebaut werden (51). Weist die Leber allerdings keine ausreichende Funktion auf, wie z. B. bei initialer Nichtfunktion nach primärer Transplantation, so können auch die Medikamente nicht abgebaut werden, was zu hohen Medikamentenspiegeln im Blut führt. Dies erklärt, warum in dieser Arbeit nach einer Retransplantation seltener und später nach der Transplantation eine Abstoßungstherapie erfolgen musste.

Weiter wurde in der vorliegenden Arbeit deutlich, dass trotz Fortschritten und neuen Medikamenten auf dem Gebiet der Abstoßungstherapie weiterhin die Steroide die Hauptrolle spielen (66) und nur bei steroid-resistenten Abstoßungsepisoden Antikörper zum Einsatz kommen. Voraussichtlich wird in Zukunft Tacrolimus eine wichtigere Rolle in der Therapie von akuten Abstoßungen zukommen und eventuell die Steroide langsam ablösen, da bereits Arbeiten erfolgreiche Therapien einer initialen akuten Abstoßung mit Tacrolimus dokumentieren (66, 67), ohne dass eine Dosissteigerung der Steroide erfolgt und sich höhere Komplikationsraten ergeben.

4.4 Leber-Biopsien

Biopsien wurden bei beiden Untersuchungsgruppen in nahezu gleicher Häufigkeit vorgenommen. Sehr selten konnten dabei schwere Ausprägungen der untersuchten pathologischen Parameter nachgewiesen werden. Nach Retransplantationen wurden lediglich Nekrosen und Cholestasen in schwerer Ausprägung festgestellt. Alle anderen erhobenen Parameter wiesen nur leichte bis mittlere Veränderungen auf. Dagegen wurden nach den primären Trans-

plantationen bei allen fünf untersuchten Kriterien vereinzelt schwere Ausprägungen nachgewiesen. Bereits im ersten postoperativen Monats traten die beobachteten Leberveränderungen in großer Zahl auf. Sie waren insbesondere nach den primären Transplantationen früher zu erkennen als nach den Retransplantationen. Diese anfänglich größeren Unterschiede glichen sich im Laufe des ersten postoperativen Jahres nahezu aus.

Nach einem Jahr wurden die untersuchten histopathologischen Kriterien in ungefähr 70% der Biopsien nachgewiesen. Abstoßungen und Entzündungen wurden etwas früher und häufiger nach den primären Transplantationen festgestellt, Nekrosen und degenerative Veränderungen hingegen wurden schneller und zahlreicher nach den Retransplantationen diagnostiziert. Die Häufigkeit cholestatischer Leberveränderungen war nach primären Transplantationen und Retransplantationen fast gleich.

Dies kann damit erklärt werden, dass die Biopsien in der Mehrzahl der Fälle bereits dann vorgenommen wurden, wenn die Leber in ihrer Funktion nur leicht beeinträchtigt war und somit erst ein frühes Stadium mit geringer Ausprägung der Veränderungen vorlag – diese aber schon klinische Zeichen einer Schädigung aufwies, die sich durch das histopathologische Korrelat erklären ließen. Dass selten schwere Veränderungen in den Biopsien nachgewiesen werden konnten ergibt sich daraus, dass auch ohne Funktionsbeeinträchtigungen bei einigen Patienten Kontrollbiopsien genommen wurden, um mit Sicherheit unterschwellig vorhandene Leberveränderungen auszuschließen. Es lagen somit häufig nur geringfügige und eher unspezifische Veränderungen vor, wie sie in Transplantatlebern häufig zu finden sind und nach Literaturlage bei fast allen Lebertransplantaten nachgewiesen werden und nicht als schwerwiegende Schädigungen anzusehen sind (105). Des Weiteren wurden durch diese Kontroll-Biopsien klinisch noch nicht nachzuweisende Veränderungen der Leber gefunden, wodurch eine frühzeitigere und erfolgreichere Therapie möglich wurde. Der frühe Nachweis der Veränderungen erklärt sich dadurch, dass während des stationären Aufenthalts die ersten Biopsien genommen wurden. Gerade während dieser ersten postoperativen Zeit können Abstoßungsepisoden durch die noch nicht optimal eingestellte individuelle Immunsuppression auftreten. Zusätzlich zu diesen ersten Abstoßungsereignissen treten initiale Nichtfunktion und Reperfusionsschäden auf,

welche histologisch nachgewiesen werden können. Dass in der vorliegenden Arbeit nach primären Transplantationen häufiger Abstoßungen festzustellen waren als nach Retransplantationen, deckt sich mit der Literaturlage (70, 71). Eine mögliche Erklärung ist die nach Retransplantationen relativ zu hohe Dosierung an Immunsuppression, woraus eine Überimmunsuppression folgt (64), da direkt nach einer Transplantation eine hohe Dosierung an Immunsuppression notwendig ist und die Leber diese Medikamente noch nicht in normaler Geschwindigkeit abbauen kann. Patienten mit Retransplantationen erhalten so vor der Operation immunsuppressiv wirkende Medikamente bei insuffizienter Lebertransplantatfunktion. Dies erklärt das seltenere Auftreten von Abstoßungsepisoden bei diesen Patienten.

4.5 Infektionen und deren Therapien

Septische Krankheitszustände führten in der vorliegenden Arbeit bei einem großen Anteil der Patienten zum Tod. Entgegen Markmann et al. (64), die ausführen, dass v. a. Patienten nach einer Retransplantation häufiger an einer Sepsis versterben als Patienten nach einer primären Transplantation, trat in der vorliegenden Arbeit die Sepsis sowohl nach primärer als auch nach wiederholter Transplantation in nahezu gleicher Häufigkeit auf. Als Erreger wurden v. a. Bakterien und Pilze, dagegen weniger Viren nachgewiesen, was sich mit der Literaturlage deckt (14, 20,76).

Hinsichtlich der Therapie und Prophylaxe von Infektionen wurden zwischen beiden Untersuchungsgruppen in den ersten acht Wochen nur geringe Unterschiede festgestellt. Lediglich in der vierten postoperativen Woche wurden Patienten nach Retransplantationen häufiger antibakteriell, während der zweiten und dritten postoperativen Woche häufiger antiviral behandelt. Insgesamt nahm der Bedarf einer antiinfektiösen Therapie bei den Patienten der Retransplantation im Laufe der ersten postoperativen Wochen ab. Nach den primären Transplantationen nahm der Bedarf an antiviral und antibakteriell wirkenden Medikamenten nach sechs Wochen wieder kurzfristig zu, was für einen zweiten bakteriellen und viralen Infektionsschub im Laufe des zweiten postoperativen Monats spricht. Insgesamt bestand nach Retransplantationen ein größerer Bedarf an antiinfektiös

wirkenden Substanzen als nach primären Transplantationen. Insbesondere im ersten postoperativen Monat scheinen Patienten nach Retransplantationen anfälliger für Infektionen zu sein als Patienten nach primärer Transplantation, v. a. wegen des schlechteren Allgemeinzustands und der bereits erwähnten relativen Überdosierung der Immunsuppression.

Gram-negative Bakterien, speziell Enterobacter-Species, sowie die Gruppe der „anderen“ gram-positiven Bakterien wurden signifikant häufiger nach Retransplantationen nachgewiesen als bei den Patienten nach primärer Transplantation. Ansonsten ergaben sich keine großen Unterschiede im Nachweis der Bakterien. In beiden Gruppen wurden hauptsächlich gram-positive Erreger in den Proben nachgewiesen, was auch Wade et al. (104) und Hjortrup et al. (40) beschreiben. Dies ist u. a. darin begründet, dass eine physiologische Besiedlung mit diesen gram-positiven Keimen z. B. der Haut und der Schleimhäute vorliegt. Diese Besiedlung zählt bei immunsupprimierten Patienten nach der Transplantation zu einer potentiellen Infektionsquelle, wenn aufgrund der Immunsuppression die Abwehr der Erreger durch den Körper nicht mehr gewährleistet ist. Gram-negative Erreger werden häufiger und früher nach einer Retransplantation als nach primären Transplantationen nachgewiesen, da diese Erregergruppe generell zu den Problemkeimen in Kliniken gehört und schlechter zu therapieren sind. Außerdem gelten sie als Hauptursache für septische Geschehnisse (47). Dies lässt ein größeres Risiko vermuten, nach einer Retransplantation mit gram-negativen Erregern befallen zu werden und somit eine Sepsis zu entwickeln, als dies nach primären Transplantationen der Fall ist. Trotzdem führte in dieser Arbeit eine Sepsis nach Retransplantationen nicht häufiger zum Tod als nach primärer Transplantation.

Gram-positive Erreger wurden in beiden Gruppen früher als gram-negative Erreger nachgewiesen. Alle untersuchten Erreger wurden bei den Patienten nach einer Retransplantation früher isoliert als bei den Patienten nach primärer Transplantation, bei den gram-negativen Erregern sowie der Gruppe der „anderen“ gram-positiven Bakterien (z. B. Clostridium spp., Bazillus spp. und Corynebakterium spp.) sogar signifikant früher. Dies erklärt auch die häufige und frühe Gabe antibakteriell wirksamen Substanzen, insbesondere nach Retransplantationen. Gründe hierfür sind v. a. das in dieser frühen Phase erhöhte Infektionsrisiko

durch die Transplantation selbst, mögliche Reoperationen, initial hohe Immunsuppression, Katheter, Beatmung, Intensivtherapie und andere invasive Eingriffe (20, 40, 104).

Markmann et al. (64) stellten einen höheren Pilzbefall bei retransplantierten Patienten fest, andere Arbeiten gaben die Retransplantation als Risikofaktor für eine Pilzinfektion an (14, 18, 94). In der vorliegenden Arbeit unterschieden sich die beiden Patientengruppen hinsichtlich ihres Pilzbefalls jedoch nicht. Zwar wurden bei den retransplantierten Patienten etwas häufiger Pilze und v. a. deutlich früher nachgewiesen als nach einer primären Transplantation, aber diese Unterschied erwiesen sich als nicht signifikant, was an der kleinen Populationsgröße liegen mag. Durchschnittlich wurden nach etwas mehr als einer Woche Pilze in den Proben der Patienten nach der Retransplantation isoliert – nach einer primären Transplantation war dies erst nach rund sieben Wochen der Fall. Der Pilznachweis wird in der Literatur erst nach einigen postoperativen Wochen beschrieben (14, 55, 76), in der vorliegenden Arbeit wurde er aber gerade nach Retransplantationen bereits in der frühen postoperativen Phase festgestellt.

Ein längerer Aufenthalt in der Klinik und auf der Intensivstation, ein höherer Dringlichkeitsstatus der Transplantation sowie die Notwendigkeit einer Dialyse (14, 94) wird in der Literatur mit einem häufigeren Pilzbefall assoziiert, konnte aber in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Der Nachweis der einzelnen Pilzarten in dieser Arbeit (überwiegend *Candida*-Spezies), entspricht der Literaturlage (14, 76). Insgesamt wurden fast drei Viertel aller untersuchten Patienten mit Pilzen befallen. Da es sich meist um nosokomiale Pilzinfektionen handelt, die in der Regel mit einer Kolonisation im Darm beginnt und dann durch die Schleimhaut in die Blutbahn übergeht (18), könnte eine konsequente Prophylaxe z. B. mit Ampho Moronal die Häufigkeit von Pilzinfektionen senken, sowohl nach primärer Transplantation als auch nach Retransplantationen.

Nach Retransplantationen wurden nicht nur die Erreger früher und häufiger nachgewiesen, sondern auch signifikant häufiger in einer Blutkultur gefunden. Es lagen somit häufiger systemische Infektionen bei diesen Patienten vor. Ein weiterer signifikanter Unterschied zeigte sich bei der Besiedlung der Operationswunden, hier war der Anteil nach Retransplantationen ebenfalls größer als nach primären Transplantationen. Hingegen wurden nach den primären Transplantati-

onen signifikant häufiger Erreger im Stuhl gefunden. Insgesamt wurden in allen untersuchten Probenarten, mit Ausnahme der Stuhl- und Urinproben, bei retransplantierten Patienten häufiger Erreger nachgewiesen. Dabei war der Befall nach einer Retransplantation nicht nur häufiger sondern auch häufiger systemischer Natur, während es sich nach den primären Transplantationen häufiger um ein lokales Geschehen handelte.

Agnes et al. (1) gaben in diesem Zusammenhang zu bedenken, dass v. a. bei Patienten mit Multiorganversagen die Immunantwort empfindlich gestört sei und dadurch häufiger Infektionen möglich seien. Dies bestätigen die vorliegenden Ergebnisse, da v. a. bei den Retransplantationen die Patienten zum Zeitpunkt der Operation viel häufiger unter beginnender oder bereits bestehender Insuffizienz mehrerer Organsysteme litten. Dieser Effekt wurde durch eine Überimmunsuppression verstärkt, vergleichbar der Literaturlage (64, 71, 89). Diese Ursachen gehen mit einem höheren Infektionsrisiko einher. Zwar konnten die Effekte des Multiorganversagens und der Überimmunsuppression in der vorliegenden Arbeit nicht vollständig dargestellt werden, doch war ein Trend zu einem höheren Infektionsrisiko nach Retransplantationen zu erkennen.

Die Gefahr einer hauptsächlich von gram-negativen Erregern verursachten Sepsis und deren z.T. sehr schlechte Behandlungsmöglichkeit ist insbesondere nach Retransplantationen gegenüber primären Transplantationen aufgrund des häufigeren und früheren Befalls mit dieser Erregergruppe deutlich erhöht. Hjortrup et al. (40) zeigten, dass v. a. durch eine selektive Darmdekontamination diese gram-negative Erregergruppe reduziert werden konnte, ohne dadurch häufiger Infektionen mit anderen Keimen zu provozieren. Dies könnte bei einem routinemäßigen Einsatz nach Retransplantationen das Infektionsrisiko senken.

Infektionen mit CMV sollen mit einem höheren Infektionsrisiko für Bakterien und Pilzen einhergehen und wegen des dadurch verlängerten Klinikaufenthalts und höheren Medikamentenverbrauchs höhere Kosten verursachen (49). In der vorliegenden Arbeit lag in beiden Gruppen eine gleich große präoperative Durchseuchung mit CMV vor. Auch nach der Transplantation unterschieden sich die Patientengruppen nicht hinsichtlich der Häufigkeit einer Infektion. Insgesamt wurden mit Hilfe des pp65-Tests mehr Patienten positiv auf eine Infektion getestet als mittels Antikörperrnachweis. Mit jeweils vier Neuinfektionen handelte es

sich allerdings hauptsächlich um Reinfektionen von bereits präoperativ seropositiven Patienten. Nicht immer konnten Patienten mit seronegativem CMV-Status auch ein Organ eines seronegativen Spenders erhalten. Gerade diesen Patienten wird in der Literatur das höchste Risiko einer CMV-Infektion zugeschrieben (49, 53, 82). In der vorliegenden Arbeit wurde bei diesen Patienten eine Neuinfektionsrate von 30% festgestellt, sie lag somit höher als bei den anderen Patienten. Diese insgesamt doch verhältnismäßig geringe Rate an CMV-Infektionen gerade bei diesen Hochrisiko-Patienten lässt sich durch eine konsequent durchgeführte Prophylaxe mit Ganciclovir im Tübinger Transplantationszentrum erklären. Diese Prophylaxe sowie die schnelle Diagnose mit nachfolgender Therapie ist wohl auch dafür verantwortlich, dass bei keinem Patienten der vorliegenden Untersuchung eine CMV-Infektion als Todesursache festzustellen war.

Vergleichbar zur Literatur (49, 53, 82) konnten in der vorliegenden Arbeit keine schlechteren Überlebensraten von Patienten mit CMV festgestellt werden. Eher wiesen Patienten ohne CMV schlechtere Überlebensraten auf als Patienten mit CMV. Dies könnte daran liegen, dass die CMV-negativen Patienten bereits vor dem Virusnachweis verstorben waren, was die niedrigere Überlebensrate nahe legt. Ferner ist aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit (gleiche Infektionsrate nach Retransplantationen und primären Transplantationen) zu schließen, dass eine Infektion mit dem CM-Virus kein spezielles Problem einer Retransplantation ist. Trotzdem ist auch zukünftig bei Risikopatienten eine konsequente Prophylaxe durchzuführen.

4.6 Intensivstation

Im Vergleich zu Patienten mit primären Transplantationen mussten Patienten nach einer Retransplantation länger auf der Intensivstation betreut werden. Dieses Ergebnis entspricht anderen bereits publizierten Ergebnissen (63, 70). Außerdem waren retransplantierte Patienten häufiger auf der Intensivstation verstorben als primär Transplantierte, wohingegen die Mehrzahl der primär transplantierten Patienten innerhalb der ersten postoperativen Woche die Intensivstation bereits wieder verlassen konnten.

Hinsichtlich der Beatmungsdauer bestand nach einer Retransplantation ein längerer Bedarf an maschineller Beatmung als nach einer primären Transplantation. Primär transplantierte Patienten wurden größtenteils innerhalb der ersten fünf Tage nach der Transplantation extubiert. Retransplantierte Patienten wurden hingegen, sofern sie die erste postoperative Zeit überlebten, durchschnittlich erst um den zwölften postoperativen Tag extubiert. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Lemmens et al. (58), wobei sie die Extubation der primären Transplantationen fast ausschließlich innerhalb der ersten 24 Stunden beschreiben – deutlich früher als bei den Patienten in Tübingen. Glanemann et al. (37) stellten als Risikofaktoren für eine verlängerte Beatmungszeit sowohl die Retransplantation selbst, als auch verstärkte intraoperative Blutung, präoperative Beatmung und ein akutes Leberversagen als primäre Indikation der ersten Transplantation fest. Des Weiteren beschrieben sie, dass durch die längere Beatmung die Überlebensraten der Retransplantierten signifikant geringer waren. Dies konnte in der hier vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Außerdem wurde im Vergleich zu den primären Transplantationen auch häufiger ein akutes Leberversagen zum Zeitpunkt der Retransplantation festgestellt. Die Ausprägung der intraoperativen Blutung und der präoperativen Beatmung, die Glanemann et al. (37) als Risikofaktoren nannten, wurden in der vorliegenden Arbeit allerdings nicht überprüft. Bei einer voraussichtlich längeren Beatmungszeit wurde häufig eine Tracheotomie durchgeführt. Die vorliegende Arbeit ergab, dass diese Maßnahme nach einer Retransplantation häufiger als nach einer primären Transplantation vorgenommen wurde. Wie zu erwarten, hatte die Tracheotomie zur Folge, dass diese Patienten eine längere Beatmungsdauer und einen längeren Aufenthalt auf der Intensivstation als Patienten ohne Tracheotomie aufwiesen. Dieser Sachverhalt konnte sowohl nach primären Transplantationen als auch nach Retransplantationen festgestellt werden. Somit ist für die längere Beatmungsdauer und Liegedauer auf der Intensivstation nicht die Retransplantation selbst die Ursache sondern auch die durchgeführte Tracheotomie, die jedoch wiederum nach Retransplantationen häufiger durchgeführt wurde. Der von Wong et al. (106) und D'Alessandro et al. (23) beschriebene längere Klinikaufenthalt nach einer Retransplantation konnte auch in der vorliegenden Arbeit nachgewiesen werden. Als Gründe sind die häufig schlechtere körperliche Verfassung der Patienten vor

einer Retransplantation mit oftmals präoperativ bestehendem Multiorganversagen, entgleistem Elektrolyt- und Gerinnungsstatus anzusehen. Dies hat eine intensivere und längere Behandlung nach der Operation zur Folge und führt zu einer längeren Intensivtherapie und Beatmungsdauer und dadurch zu einer verlängerten Liegedauer in der Klinik.

Die längere Behandlungsdauer ist einer der Faktoren, der zu höheren Kosten nach einer Transplantation führt. Zwar wurden in der vorliegenden Arbeit keine Behandlungskosten erhoben, doch findet sich diese Thematik in zahlreichen Arbeiten. Dabei werden in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse aufgezeigt: Zwar stellen einige Autoren höhere Kosten nach einer Retransplantation fest (31, 32, 52, 64), doch werden auch gegenteilige Auffassungen publiziert (50, 60). Da in der vorliegenden Arbeit akzeptable Überlebensraten nach den Retransplantationen festgestellt werden konnten, ist die Durchführung einer Retransplantation aber wohl nicht als Verschwendung öffentlicher Gelder und Ressourcen anzusehen. Ihre Durchführung ermöglicht es, Patienten vor dem sicheren Tod zu bewahren. Diese Tatsache darf bei der Diskussion um die Finanzierung medizinischer Maßnahmen nicht vernachlässigt werden und rechtfertigt auch zukünftig die Durchführung kostenintensiver Therapien wie die Leberretransplantation.

4.7 Komplikationen

Komplikationen sind ein wichtiger Faktor hinsichtlich postoperativen Kosten, Morbidität und Mortalität nach Transplantationen. Sie können von chirurgisch-technischen Problemen über Multiorganversagen bis hin zu Abstoßungen und Infektionen reichen. Erneute chirurgische Eingriffe nach der jeweiligen Transplantation machten in dieser Untersuchung den größten Anteil der Komplikationen aus. Auch bei Brown et al. (11) führten chirurgische Komplikationen nach Transplantationen zu höheren Kosten und zu längerer Aufenthaltsdauer in der Klinik. Im Gegensatz zu der Reoperationsrate von 27% mussten sich in der hier vorliegenden Arbeit mit 60% deutlich mehr retransplantierte Patienten (47,5% der primär Transplantierten) einem erneuten operativen Eingriff unterziehen. Als Erklärung hierfür kann das umfassendere Spektrum an Reoperationen in der hier vorliegenden Arbeit dienen. So wurden sowohl postoperative Nachblutun-

gen, Gefäßkomplikationen als auch diagnostische Laparotomien zum Ausschluss septischer intraabdomineller Herde oder ähnlichem berücksichtigt.

Häufige Komplikationen nach Lebertransplantationen sind Probleme an den Gefäß- oder Gallenganganastomosen. Insgesamt wurden bei 25% der Retransplantierten und 20% der einfach Transplantierten Komplikationen am Gallengang festgestellt. Dabei kamen in beiden Untersuchungsgruppen zahlreiche Anastomosenkomplikationen wie Leckage oder Stenose vor, seltener Gal-lethromben. Diese Rate entspricht den etwa bei Torras et al. beschriebenen Ergebnissen (101). Im Gegensatz zu anderen publizierten Ergebnissen (39, 101) führten in der vorliegenden Untersuchung Gallengangskomplikationen bei keinem der Patienten zu einer Retransplantation. Auch unterschied sich deren Häufigkeit in beiden Untergruppen nicht signifikant. Dies lässt vermuten, dass auch bei Retransplantationen trotz der z. T schwierigen Operationsverhältnisse mit Verwachsungen und Narben eine suffiziente Gallenganganastomose möglich ist und notfalls mit einer biliodigestiven Anastomose eine gute Alternative zur direkten Gallenganganastomose zur Verfügung steht (65, 92, 98).

Eine ganze Reihe von Untersuchungen beschäftigt sich mit Komplikationen der arteriellen Durchblutung der Leber, wobei hierbei Komplikationsraten von zwei bis zwölf Prozent ermittelt wurden (2, 19, 38, 95). Eine ähnliche Rate wurde mit insgesamt 15% auch in der vorliegenden Arbeit festgestellt. Diese Gefäßkomplikationen trat insbesondere nach den primären Transplantationen auf. Vergleichbar zu den Ergebnissen von Stange et al. (95) hatte auch in der vorliegenden Arbeit bei einem Großteil der Patienten eine Transplantatischämie zur Retransplantation geführt. Golling et al. (38) zeigten, dass das Auftreten von arteriellen Komplikationen nicht von der Art der Anastomosenrekonstruktion abhängt. Dies kann erklären, warum bei den meist technisch schwierigeren Retransplantationen keine höhere Gefäßkomplikationsrate besteht: notfalls kann eine gute und suffiziente Anastomose mit der Aorta oder der Arteria hepatica communis erstellt werden. Allerdings ist der Zeitpunkt einer Retransplantation aufgrund von Gefäßschwierigkeiten von Interesse, so zeigten Anthuber et al. (2), dass bei arterieller Gefäßproblematik die Indikation zur erneuten Transplantation früh gestellt werden sollte, bevor weitere Organsysteme in ihrer Funktion eingeschränkt werden. Da nach Retransplantationen in der Literatur eine viel höhere

Mortalität beschrieben wird als nach einer Anastomosenneuanlage (38), sollte vor der Durchführung einer Retransplantation der Versuch einer Revaskularisierung in Betracht gezogen werden. So zeigen verschiedene Autoren, dass dadurch einigen Patienten eine erneute Transplantation erspart bleiben konnte (2, 95). Als diagnostische Maßnahme zum frühzeitigen Nachweis einer Gefäßproblematik wird die routinemäßige Dopplersonographie empfohlen (2, 19, 95), die auch im Rahmen der vorliegenden Arbeit zur Reduzierung von Gefäßkomplikationen beigetragen hat.

Neurologische Komplikationen treten nach Lebertransplantationen ebenfalls häufig auf. Dabei spielen multiple Veränderungen eine Rolle, wie z. B. strukturelle Gehirnveränderungen, medikamentös-toxische Nebenwirkungen, metabolische Einflüsse, Elektrolytverschiebungen, Infektionen und Gehirnblutungen (10, 61). Im Rahmen eines Leberversagens ist häufig eine hepatische Enzephalopathie zu beobachten (36). In der vorliegenden Arbeit wies rund ein Drittel der Patienten vor der Transplantation Symptome einer Enzephalopathie auf. Nach der Transplantation wurde nur noch bei wenigen Patienten diese Diagnose gestellt, hingegen wird in der Literatur die Enzephalopathie als häufigste neurologische postoperative Komplikation nach einer Lebertransplantation genannt (10, 61). Dies erklärt sich damit, dass durch die teilweise prolongierte Beatmungsdauer nach der Transplantation die Enzephalopathie aufgrund der Sedierung nicht diagnostiziert werden konnte und die Symptome dann zum Zeitpunkt der Extubation aufgrund der verbesserten Leberfunktion abgeklungen waren.

Krämpfe waren sowohl nach den Retransplantationen als auch nach den primären Transplantationen die dominierende neurologische Komplikation und in ihrer Häufigkeit vergleichbar mit den in der Literatur publizierten Werten (10, 61). Im Gegensatz zu Lopez et al. (61) wurde in der vorliegenden Arbeit allerdings keine größere Inzidenz neurologischer Störungen nach Retransplantationen festgestellt, was sicherlich in der längeren Beatmung der Patienten nach den Retransplantationen begründet ist.

Bei Patienten mit chronischem oder akutem Leberversagen besteht häufig zusätzlich ein Nierenversagen, was als hepatorenales Syndrom bezeichnet wird. Es wird durch ein multifaktorielles Geschehen ausgelöst und es spielen komplexe pathophysiologische Veränderungen im Organismus eines leberkranken Men-

schen eine Rolle. Dagher (21) nennt drei Hauptursachen für dieses Syndrom: Veränderungen der Hämodynamik mit verringerter Nierenperfusion, hohe Sympathikusstimulation und verstärkte Synthese von vasoaktiven Substanzen. Dabei wird die Diagnose eines hepatorenalen Syndroms als Ausschlussdiagnose anderer Ursachen gestellt. In der vorliegenden Arbeit wurde bei den retransplantierten Patienten sowohl vor als auch nach der Transplantation häufiger eine Dialyse notwendig als bei den primär transplantierten Patienten. Dabei waren beim präoperativen hepatorenalen Syndrom die Unterschiede signifikant. Diese belegt den schlechten präoperativen Zustand der Patienten vor der Retransplantation. In beiden Gruppen hatte der Anteil niereninsuffizienter Patienten postoperativ auf bis zu 50% zugenommen. Dies zeigt, dass nahezu bei der Hälfte der Patienten postoperativ vorübergehend ein Multiorganversagen bestand. Bezeichnend war, dass hauptsächlich die Patienten, deren Retransplantation zeitlich früh durchgeführt wurde, signifikant häufiger eine Dialyse benötigten als die später retransplantierten und die primär transplantierten Patienten. Letztere unterschieden sich kaum voneinander. Insgesamt wiesen in der vorliegenden Arbeit, vergleichbar mit bereits publizierten Ergebnissen, Patienten mit Dialyse eine schlechtere Überlebensrate auf als Patienten ohne Dialyse (21). Dies zeigte sich v. a. bei den primären Transplantation. Bei den Retransplantierten dagegen konnte kein Unterschied festgestellt werden, was u. a. daran liegen könnte, dass die Patienten im Moment der Retransplantation deutlich kränker waren und sich häufig bereits im Multiorganversagen und nicht nur im Nierenversagen befanden, was die Überlebenschance negativ beeinflusste. Vor allem die Patienten mit zeitlich früher Retransplantation wiesen als Indikation hauptsächlich initiale Nichtfunktion des Transplantats oder ein ischämisches Ereignis auf und hatten somit zum Zeitpunkt der erneuten Transplantation ein bereits mehrere Tage andauerndes Leberversagen mit beginnendem Multiorganversagen. Dies erklärt die schlechten Überlebensraten und auch die signifikant höhere Inzidenz des präoperativ bestehendem hepatorenalen Syndroms.

In der vorliegenden Arbeit wies die Gruppe der Retransplantierten signifikant häufiger untypische Komplikationen auf als die Gruppe der primär Transplantierten. Zu nennen sind Darmperforationen, Darmresektionen, Herzinfarkte, sekundäre Wundheilungen, Lungenembolien und Wundabszesse. Die sekundäre

Wundheilung, in der Folge von Retransplantationen eine der dominierenden Komplikationen, ist letztlich auf die lokalen Wundverhältnisse direkt nach der Lebertransplantation zurückzuführen. Eine sekundäre Wundheilung wird dann notwendig, wenn die Leber und bzw. der Darm am Ende der Operation so stark angeschwollen sind, dass beim vollständigen Bauchverschluss eine ausreichende Blutversorgung der Organe aufgrund des erhöhten intraabdominiellen Drucks nicht mehr gewährleistet ist. Eine extreme Leberschwellung spricht allerdings häufig für eine initial eingeschränkte Leberfunktion und gilt als prognostisch schlechtes Zeichen. Außerdem ist die Wundheilung bei allgemein schlechtem Gesundheitszustand eingeschränkt. Wie auch bei der Dialyse wiesen die zeitlich früh Retransplantierten eine signifikant höhere Inzidenz dieser untypischen Komplikationen als Patienten mit primärer oder zeitlich später Retransplantation. Dieses häufigere Auftreten dieser Komplikationen beeinflusst die Überlebensrate nach Retransplantationen negativ. Insgesamt sind Patienten nach einer Retransplantation anfälliger für Komplikationen jeglicher Art, wobei als Hauptursache der schlechte Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Retransplantation zu nennen ist. Er hat schließlich zur Folge, dass die Patienten der extremen Belastung der wiederholten schweren Operation kaum gewachsen sind.

4.8 Spenderdaten

Die Qualität der gespendeten Organe hat enormen Einfluss auf den Erfolg einer Transplantation. Die hohe Rate an Retransplantationen unter hoher Dringlichkeit brachte es z. T. mit sich, dass Organe mit schlechterer Qualität akzeptiert wurden, um die lebensrettende Transplantation so schnell wie möglich durchführen zu können. In der Literatur beschriebene Faktoren, die im Zusammenhang mit einem schlechteren Ergebnis nach Transplantation stehen –beispielsweise die Aufenthaltsdauer des Spenders im Krankenhaus über drei Tage, Alter des Spenders über 49 Jahre, kalte Ischämiezeit über zwölf Stunden und verfettete Organe – gelten als Risikofaktoren für eine initial schlechte Funktion des Transplantats (78). Zwischen beiden Spendergruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der sog. Leberwerte (gemessen an GOT, GPT, Bilirubin) sowie den Natrium- und Kaliumwerten im Serum. Außerdem hatten die Or-

ganspender der einfach und mehrfach Transplantierten gleich häufig eine medikamentöse Therapie mit Diuretika, Antidiuretika und kreislaufunterstützenden Medikamenten vor der Organexplantation erhalten. Dabei wurden den Spendern häufig positiv inotrope Medikamente zur Erhaltung des Kreislaufs verabreicht, was auch andere Arbeiten (64, 109) beschreiben. Mit durchschnittlich rund fünf Tagen Aufenthalt auf der Intensivstation vor der Organentnahme waren beide Spendergruppen nahezu gleich lang auf der Intensivstation. Dieses Ergebnis steht dem von Markmann et al. (64) entgegen, die einen längeren Klinikaufenthalt der Spender der einfach transplantierten Patienten beschreiben. Markmann et al. (64) erklären hingegen nicht die besseren Überlebensraten der Patienten nach primären Transplantationen, da auf der Intensivstation behandelte Patienten ein größeres Risiko für Fehlernährung, mit der Folge einer Leberverfettung, haben, was einen negativen Einfluss auf die Qualität der Spenderleber hat (78). Demnach müssten gerade die Patienten, deren Organe von Spendern mit langer Intensivbehandlung stammten schlechtere Organfunktionen nach der Transplantation aufweisen. In der Literatur wird die erfolgreiche Durchführung von Lebertransplantationen bei nicht exakter Einhaltung der Blutgruppenzugehörigkeit ohne gehäuften Auftreten von Abstoßungsepisoden oder initialer Nichtfunktion der Transplantate beschrieben (51). Auch in der vorliegenden Arbeit konnte festgestellt werden, dass Organe erfolgreich transplantiert wurden, deren Blutgruppen nicht exakt übereinstimmten, die aber den Kriterien der Blutgruppenkompatibilität entsprachen. Die Todesursachen differierten nicht zwischen beiden Spendergruppen: traumatische Hirnverletzungen und intrazerebrale Blutungen machten den größten Anteil aus. Andere Ursachen wie z. B. Infarkt, Hirnödem unterschiedlicher Genese oder zerebrale Hypoxie führten bei wenigen Patienten zum Tode. Es zeigte sich, dass Empfänger mit Organen von Traumatikern bessere Überlebensraten aufwiesen als Patienten, deren Organe von Spendern stammten, die aufgrund anderer Ursachen verstorben waren. Dies wurde besonders in der Gruppe der Retransplantierten deutlich. Eine Ursache für die bessere Überlebensrate der Organempfänger von traumatisch verstorbenen Spendern ist vermutlich, dass es sich bei diesen Spendern meist um gesunde Personen handelt, die aus voller Gesundheit plötzlich verunglücken und an den Folgen der Verletzungen einen Hirntod erleiden. Dagegen weisen Patienten mit Hirnblutung,

Infarkt, Gefäßthrombose oder zerebraler Hypoxie häufig noch weitere Begleiterkrankungen auf, z. B. arterielle Hypertonie oder Diabetes mellitus. Diese Erkrankungen führen unmerklich zu Schäden an den inneren Organen wie eben der Leber, die aber meist erst nach der kalten Ischämiezeit und der Reperfusion – zwei weiteren potentiell schädigenden Belastungen für die Leber – in Erscheinung treten und in einem schlechteren Langzeitüberleben resultieren können. Bei Ploeg et al. (78) überwogen ebenfalls Spender mit Trauma als Todesursache. Sie stellten fest, dass Patienten mit Organen von Spendern mit Hirnblutung eine marginal schlechtere Organfunktion aufwiesen als Patienten mit traumatisch verunglückten Spendern, was die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stützt. Die genaue Ursache hierfür ist wahrscheinlich multifaktorieller Natur und bisher noch nicht vollständig geklärt.

Hinsichtlich des Spenderalters gibt es in der Literatur unterschiedliche Einschätzungen. So kommen einige Autoren zu dem Schluss, dass Organe von älteren Spendern einen schlechten Einfluss auf den postoperativen Verlauf haben (22, 27, 78, 108). Zwar wurde bei diesen Arbeiten die Überlebensrate nicht signifikant eingeschränkt (108), jedoch neigten die Organe häufiger zu fettigen Infiltrationen und hydropischen Degenerationen und so zu initialer Nichtfunktion als bei jüngeren Spendern (22, 78). Andere Arbeiten kommen zu dem Schluss, dass Organe von über 50-jährigen Spendern keinen negativen Einfluss auf das Resultat der Transplantation haben (64, 109). In der vorliegenden Arbeit unterschieden sich die beiden untersuchten Spendergruppen nur geringfügig in der Altersstruktur. Patienten mit Organen älterer Spender wiesen jedoch jeweils schlechtere Überlebensraten auf als die vergleichbare Patientengruppe mit jüngeren Spendern. Dies lässt den Schluss zu, dass das Alter der Organspender durchaus einen negativen Einfluss auf den Verlauf und die Langzeitfunktion der Lebertransplantate hat, jedoch in dieser Arbeit aufgrund der kleinen Patientenpopulation nicht signifikant war.

Weibliches Geschlecht der Spender, in der Literatur mit schlechteren Ergebnissen nach Lebertransplantationen assoziiert (27), machte in der vorliegenden Arbeit keinen signifikanten Unterschied im Patientenüberleben und entspricht somit den Ergebnissen von Yoong et al. (109). Jedoch lagen bei den Patienten nach Retransplantationen mit weiblichen Spenderorganen im Vergleich zu primär

Transplantierten schlechtere Überlebensraten vor. Dieser Unterschied lässt sich nur vage mit dem schlechten Allgemeinzustand der Patienten bei der Retransplantation erklären. Ob nun die Organe weiblicher Spender wirklich einen negativen Einfluss auf die Transplantatfunktion hat, oder ob es sich um einen Nebeneffekt handelt, müsste genauer untersucht werden. Eine kalte Ischämiezeit von über zwölf Stunden wird in der Literatur mehrfach als Risikofaktor für schlechte Transplantationsergebnisse genannt (63, 64, 72). Dies liegt darin begründet, dass es nach einer kalten Ischämiezeit von über zwölf Stunden u. a. zu einer Schädigung des Gallengangsepithels mit nachfolgender Gallengangsstriktur (13) kommt. In der vorliegenden Arbeit konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten der primären Transplantation und der Retransplantationen bezüglich ihrer durchschnittlichen kalten Ischämiezeit festgestellt werden. Dabei wiesen die retransplantierten Patienten sogar kürzere kalte Ischämiezeiten auf als die Patienten der primären Transplantationen. Jedoch wurden die Überlebensraten nicht durch eine länger als zwölf Stunden dauernde Ischämiezeit beeinträchtigt, wie z. T. in der Literatur beschrieben (27, 109). Die retransplantierten Patienten hatten bei ihrer ersten Transplantation im Vergleich zu ihrer Retransplantation Organe mit signifikant längerer Ischämiezeit erhalten. Dieser Sachverhalt lässt sich dadurch erklären, dass es sich bei den Retransplantationen hauptsächlich um „HU“-Transplantationen handelte und so eine schnelle Organvergabe, mit Einhaltung einer kurzen Ischämiezeit, erfolgt war. Aufgrund der im Durchschnitt mit unter zehn Stunden recht kurzen kalten Ischämiezeit sowohl bei primären Transplantationen als auch bei Retransplantationen ist auch der geringe Anteil an initialer Nichtfunktion nach der Retransplantation und der primären Transplantation nicht überraschend. Die insgesamt längere Ischämiezeit der Organe mit häufigerer Überschreitung der zwölf Stundenmarke bei den primären Transplantation mit nachfolgender Retransplantation erklärt den hohen Anteil an initialer Nichtfunktion bei diesen Transplantationen, vergleichbar mit anderen Autoren (63, 72, 78). Ploeg et al. (78) verbinden die Durchführung einer Retransplantation generell, ohne explizite Betrachtung der kalten Ischämiezeit, mit einem höheren Risiko für eine initial schlechtere Funktion des Transplantats. Dagegen steht das Ergebnis der vorliegenden Arbeit mit dem selteneren Auftreten einer initialen Nichtfunktion nach

Retransplantationen. Festzuhalten bleibt, dass die Dauer der kalten Ischämiezeit als einziger Parameter durch den Mediziner mehr oder weniger aktiv beeinflusst werden kann. So sollte es oberstes Ziel sein, die kalte Ischämiezeit so kurz wie möglich zu halten.

Insgesamt unterschieden sich die beiden Spendergruppen nicht in ihren präoperativen Blutdrücken und der Notwendigkeit einer kardiopulmonalen Reanimation. Hypotensive Phasen wurden jedoch häufiger bei den Spendern der retransplantierten Organe erfasst. Dies stand allerdings nicht in einem negativen Zusammenhang zum Patientenüberleben und deckt sich mit dem Ergebnis von Yoong et al. (109). Abschließend lässt sich sagen, dass zwar Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Spenderparameter bestanden, diese sich aber insgesamt nicht signifikant auf das Patientenüberleben auswirkte. Die erfassten Unterschiede lassen sich hauptsächlich anhand der Tatsache der häufig unter dringlichen Umständen durchgeführten Retransplantationen erklären, die es z. T. notwendig machte, Organe mit schlechterer Qualität anzunehmen. Es wurde aber anhand der erhobenen Parameter deutlich, dass trotz der jeweiligen dringlichen Situation eine vernünftige Organselektion erfolgt war. Somit kann das schlechte Patientenüberleben nach einer Retransplantation nicht hinreichend mit der schlechteren Qualität der Spenderorganen erklärt werden. Die Ursache für das schlechtere Abschneiden im Überleben der Patienten nach einer Retransplantation muss wohl beim Empfänger selbst gesucht werden.

5 Zusammenfassung

Die Lebertransplantation, ein in den letzten Jahrzehnten akzeptiertes und etabliertes Behandlungsverfahren bei Patienten mit Leberversagen, erzielt große Heilungserfolge. In den Fällen, bei denen es zu einem sog. Transplantatversagen kommt, bleibt die Retransplantation als letzte etablierte Therapieoption.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Indikationen und der Verlauf nach den in Tübingen durchgeführten Leberretransplantationen untersucht und primären Transplantationen gegenübergestellt. Dabei wurden in einer retrospektiven Untersuchung 40 retransplantierte Patienten mit einer 40-köpfigen Gruppe primär transplantierte Patienten miteinander verglichen. Die Patienten der beiden Gruppen stimmten dabei im Geschlecht, in der Diagnose die zur Transplantation führte, dem Alter und dem Transplantationsjahres überein.

Patienten nach einer Leberretransplantation weisen signifikant schlechtere 1-Jahres-Überlebensraten auf als jene Patienten, die sich einer primären Lebertransplantation unterziehen mussten. Faktoren, die negativen Einfluss auf das Ergebnisse haben, sind v. a. die Notwendigkeit einer frühzeitigen, unter hoher Dringlichkeit stattfindenden und aufgrund eines akuten Leberausfalls notwendig gewordenen Retransplantation. Ferner hatten Patienten mit Tumoren, ALV und posthepatitischer Leberzirrhose als primäre Grunderkrankung schlechtere Überlebensraten als die anderen untersuchten Patienten. Interessanterweise benötigen Patienten nach einer Retransplantation keine höher dosierte Immunsuppression. Vielmehr wurden nach primären Transplantationen häufiger Abstoßungsepisoden und schwere pathologische Transplantatveränderungen festgestellt und therapiert als nach Retransplantationen, hauptsächlich mit Ciclosporin A und Steroiden. Andere immunsupprimierende Medikamente kamen nur vereinzelt zur Anwendung. Es konnte ein Trend zu besseren 1-Jahres-Überlebensraten unter einer Therapie mit Tacrolimus als unter Ciclosporin A festgestellt werden, dieser war wegen der kleinen Patientengruppe aber statistisch nicht signifikant.

Septische Verläufe führten sowohl nach Retransplantationen als auch nach primären Transplantationen häufig zum Tod. Gram-negative Bakterien wurden nach Retransplantationen früher und häufiger nachgewiesen. Des Weiteren wur-

den nach Retransplantationen signifikant häufiger generalisiert Krankheitserreger festgestellt als nach primären Transplantationen. Auch waren retransplantierte Patienten nach der Operation länger beatmet und sowohl länger auf der Intensivstation als auch insgesamt in der Klinik. Außerdem mussten retransplantierte Patienten häufiger erneut operiert werden wegen Nachblutungen, Gallengangproblemen oder Spülungen des Abdomens. Auch wurden retransplantierte Patienten, insbesondere wenn die Retransplantation kurz auf die primäre Transplantation folgte, häufiger aufgrund von Nierenversagen dialysiert als Patienten nach primären Transplantationen. Die Spenderorgane der beiden Untersuchungsgruppen wiesen hinsichtlich der Laborwerte und der Spenderdaten wie Geschlecht, Todesursache, Intensivaufenthalt, Blutdruck und medikamentöse Therapie nur geringe Unterschiede auf. Allerdings zeigte sich, dass retransplantierte Patienten bei ihrer primären Transplantation Organe mit signifikant längerer kalter Ischämiezeit erhalten hatten als bei ihrer Retransplantation. Die Organe der Retransplantationen wiederum wiesen eine kürzere kalte Ischämiezeit auf als die Organe, die den ausschließlich primär transplantierten Patienten implantiert wurden. Abschließend ist festzuhalten, dass Ergebnisse von Leberretransplantationen trotz der offensichtlichen Verbesserungen der letzten Jahrzehnte weiterhin schlechter ausfallen als nach primären Transplantationen. Ein wesentlicher Grund hierfür dürfte die hohe Rate an frühen und akuten Retransplantationen sein, die in der Mehrzahl durch initiale Nichtfunktion verursacht werden und die die schlechtesten Ergebnisse aufweisen. Auch die höhere Inzidenz an postoperativen Komplikationen jeglicher Art nach Retransplantationen ist an dieser Stelle zu nennen.

Die Retransplantation von Lebern ist trotz ihrer schlechteren Ergebnisse – auch vor dem Hintergrund des bestehenden Organmangels – als ein effektives und zu rechtfertigendes Verfahren zu bezeichnen. Im Moment stellt sie die einzige Therapieoption dar, um Patienten nach einem Transplantatversagen vor dem sicheren Tod zu bewahren und ihnen ein weiteres Überleben zu ermöglichen. Daher sollte sie auch weiterhin Bestandteil der Transplantationsmedizin bleiben.

6 Literaturverzeichnis

1. Agnes, S., Avolio, A.W., Magalini, S.C., Foco, M., Castagneto, M. (1991)
Is primary nonfunction still a suitable indication for liver retransplantation
Transplantation Proceedings 23, 2261-2262
2. Anthuber, M., Jauch, K.-W., Zülke, C., Metzmacher, M., Berger, H., Schildberg, F.W. (1995)
Arterielle Komplikationen nach Lebertransplantation
Zentralblatt für Chirurgie 120, 439-444
3. Anthuber, M., Pratschke, E., Jauch, K.-W., Zuelke, C., Groh, J., Welte, M., Forst, H. (1992)
Liver retransplantation – indications, frequency, results
Transplantation Proceedings 24, 1965-1966
4. Ascher, N.L. (1995)
Immunosuppressive therapy in liver transplantation: principles and practice
Progress in Liver Diseases 13, 381-395
5. Becker, H.-M., Rudkowski, A.P. (1992)
Kapitel 21: Gefäßchirurgie, 508
In: Allgöwer, M., Siewert, J.R.: *Chirurgie*
5. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, New York
6. Bergan, A. (1997)
Ancient myth, modern reality: a brief history of transplantation
Journal of Biocommunication 24, 2-9
7. Bilbao, I., Figueras, J., Grande, L., Clèries, M., Jaurrieta, E., Visa, J., Margarit C. (2003)
Risk factors for death following liver retransplantation
Transplantation Proceedings 35, 1871-1873
8. Bismuth, H., Houssin, D. (1984)
Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children
Surgery 95, 367-370
9. Briegel, J., Haller, M., Zülke, C., Kilger, E., Pratschke, E., Jauch, K.-W., Berger, H., Forst, H. (1992)
Primary graft nonfunction following orthotopic liver transplantation: treatment with prostacyclin
Transplantation Proceedings 24, 2693-2695
10. Bronster, D.J., Emre, S., Boccagni, P., Sheiner, P.A., Schwartz, M.E., Miller, C.M. (2000)
Central nervous system complications in liver transplant recipients – incidence, timing, and long-term follow-up
Clinical Transplantation 14, 1-7

11. Brown Jr., R.S., Ascher, N.L., Lake, J.R., Emond, J.C., Bacchetti, P., Randall, H.B., Roberts, J.P. (1997)
The impact of surgical complications after liver transplantation on resource utilization
Archives of Surgery 132, 1098-1103
12. Busque, S., Esquivel, C.O., Concepcion, W., So, S.K.S. (1998)
Experience with the piggyback technique without caval occlusion in adult orthotopic liver transplantation
Transplantation 65, 77-82
13. Busuttil, R.W., Shaked, A., Millis, J.M., Jurim, O., Colquhoun, S.D., Shackleton, C.R., Nuesse, B.J., Csete, M., Goldstein, L.I., McDiarmid, S.V. (1994)
One thousand liver transplants – The lessons learned
Annals of Surgery 219, 490-499
14. Castaldo, P., Stratta, R.J., Wood, R.P., Markin, R.S., Patil, K.D., Shaefer, M.S., Langnas, A.N., Reed, E.C., Li, S., Pillen, T.J., Shaw Jr., B.W. (1991)
Clinical spectrum of fungal infections after orthotopic liver transplantation
Archives of Surgery 126, 149-156
15. Chalem, Y., Golmard, J.-L., Houssin, D. (1997)
Impact of retransplantation on organ allocation in France
Retransplantation, 291-294
Presented at Retransplantation Congress, Lyon, France, June 9, 1997
16. Clemente, G., Durán, F., Loinaz, C., Casanovas, T., Rímolà, A., Jara, P., Cuervas Mons, V., Pons, J.A., Margarit, C., Prieto, M., de la Mata, M., Bárcena, R., Casafont, F., Suarez, F., Quiroga, J.A., Varo, E., González, A., Maldonado, J., Suarez, M.J., and the Liver Transplant Spanish Group (1999)
Late orthotopic liver retransplant: indications and survival
Transplantation Proceedings 31, 511-514
17. Cohen, S.M. (2002)
Current immunosuppression in liver transplantation
American Journal of Therapeutics 9, 119-125
18. Collins, L.A., Samore, M.H., Roberts, M.S., Luzzati, R., Jenkins, R.L., Lewis, W.D., Karchmer, A.W. (1994)
Risk factors for invasive fungal infections complicating orthotopic liver transplantation
The Journal of Infectious Diseases 170, 644-652
19. Cretin, N., Buhler, L., Giostra, E., Huber, O., Mentha, G., Morel, P. (1997)
Management of hepatic artery complications after orthotopic liver transplantation

- Transplantation Proceedings 29, 2414-2415
20. Cueto, G., Trigo, P., Arata, A., Rodríguez, D., Braña, E., Braslavsky, G., Lendoire, J., Aziz, H., Inventarza, O. (1999)
Evaluation of prognostic factors for early infection in liver transplantation
Transplantation Proceedings 31, 3061-3062
 21. Dagher, L., Moore, K. (2001)
The hepatorenal syndrome
Gut 49, 729-737
 22. D'Alessandro, A.M., Kalayoglu, M., Sollinger, H.W., Hoffmann, R.M., Reed, A., Knechtle, S.J., Pirsch, J.D., Hafez, G.R., Lorentzen, D., Belzer, F.O. (1991)
The predictive value of donor liver biopsies for the development of primary nonfunction after orthotopic liver transplantation
Transplantation 51, 157-163
 23. D'Alessandro, A.M., Ploeg, R.J., Knechtle, S.T., Pirsch, J.D., Stegall, M.D., Hoffmann, R., Sollinger, H.W., Belzer, F.O., Kalayoglu, M. (1993)
Retransplantation of the liver – a seven-year experience
Transplantation 55, 1083-1087
 24. De Carlis, L., Sansalone, C.V., Colella, G., Aseni, P., Slim, A.O., Pirotta, V., Arcieri, K., DiBenedetto, F., Rondinara, G.F., Forti, D. (1997)
Retransplantation of the liver graft: indication and results in a single-center experience
Retransplantation, 315
Presented at Retransplantation Congress, Lyon, France, June 9, 1997
 25. De Carlis, L., Slim, A.O., Giacomoni, A., DiBenedetto, F., Pirotta, V., Lauterio, A., Sammartino, C., Rondinara, G.F., Forti, D. (2001)
Liver retransplantation: indications and results over a 15-year experience
Transplantation Proceedings 33, 1411-1413
 26. Diethelm, A.G. (1990)
Ethical decisions in the history of organ transplantation
Annals of Surgery 211, 505-520
 27. Doyle, H.R., Morelli, F., McMichael, J., Doria, C., Aldrighetti, L., Starzl, T.E., Marino, I.R. (1996)
Hepatic retransplantation – an analysis of risk factors associated with outcome
Transplantation 61, 1499-1505
 28. Ducerf, C. (1997)
Should we retransplant liver?
Retransplantation, 237-240
Presented at Retransplantation Congress, Lyon, France, June 9, 1997

29. Durán, F.G., Cercadillo, R.A., Santos, L., de Diego, A., Ferreira, J., Valdecantos, E., Clemente G. (1998)
Late orthotopic liver retransplantation: indications and survival
Transplantation Proceedings 30, 1876-1877
30. Eckart, W.U. (1998)
Geschichte der Medizin
Springer, Berlin, Heidelberg, New York
31. Evans, R.W., Kitzmann, D.J. (1997)
Retransplantation: is the trouble worth the effort?
Retransplantation, 261-273
Presented at Retransplantation Congress, Lyon, France, June 9, 1997
32. Evans, R.W., Manninen, D.L., Dong, F.B., McLynne, D.A. (1993)
Is retransplantation cost effective?
Transplantation Proceedings 25, 1694-1696
33. Facciuto, M., Heidt, D., Guarrera, J., Bodian, C.A., Miller, C.M., Emre, S., Guy, S.R., Fishbein, T.M., Schwartz, M.E., Sheiner, P.A. (2000)
Retransplantation for late liver graft failure: predictors of mortality
Liver Transplantation 6, 174-179
34. Fangmann, J., Ringe, B., Hauss, J., Pichlmayr, R. (1993)
Hepatic Retransplantation: The Hannover experience of two decades
Transplantation Proceedings 25, 1077-1078
35. Farges, O., Samuel, D., Bismuth, H. (1994)
Optimal immunosuppressive clinical regimen in liver transplantation
Transplantation Proceedings 26, 2676-2678
36. Ghaus, N., Bohlega, S., Rezeig, M. (2001)
Neurological complications in liver transplantation
Journal of Neurology 248, 1042-1048
37. Glanemann, M., Langrehr, J.M., Platz, K.P., Guckelberger, O., Stange, B., Neumann, U., Raakow, R., Keck, H., Settmacher, U., Bechstein, W.O., Neuhaus, P. (1998)
Incidence and risk factors of prolonged mechanical ventilation and causes of reintubation after liver transplantation
Transplantation Proceedings 30, 1874-1875
38. Golling, M., Datsis, K., Ioannidis, P., v. Frankenberg, M., Senninger, N., Herfarth, C., Otto, G. (1995)
Einfluß der Anastomosentechnik auf die vaskuläre Komplikation nach Lebertransplantation
Zentralblatt für Chirurgie 120, 445-449

39. Guckelberger, O., Bechstein, W.O., Kratschmer, B., Neumann, V., Settmacher, V., Steinmüller, T., Neuhaus, P. (1997)
Re-Transplantationen nach orthotoper Lebertransplantation: Indikationen und Ergebnisse
Vorgestellt bei der 6. Jahrestagung der Deutschen Transplantations-Gesellschaft (DTG), 28.11.1997, Köln
40. Hjortup, A., Rasmussen, A., Hansen, B. A., Høiby, N., Heslet, L., Moesgaard, F., Kirkegaard, P. (1997)
Early bacterial and fungal infections in liver transplantation after oral selective bowel decontamination
Transplantation Proceedings 29, 3106-3110
41. Kalayoglu, M., D'Alessandro, A.M., Knechtle, S.J., Hoffmann, R.M., Sollinger, H.W., Belzer, F.O. (1993)
Surgical refinements in liver transplantation
Transplantation Proceedings 25 (Supplement 3), 48-49
42. Kalayoglu, M., D'Alessandro, A.M., Knechtle, S.J., Sollinger, H.W., Pirsch, J.D., Hoffmann, R.M., Belzer, F.O. (1993)
State of the art of liver transplantation in the USA
Transplantation Proceedings 25 (Supplement 3), 47
43. Kalayoglu, M., Stratta, R.J., Sollinger, H.W., Hoffmann, R.M., D'Alessandro, A.M., Pirsch, J.D., Belzer, F.O. (1989)
Clinical results in liver transplantation using uw solution for extended preservation
Transplantation Proceedings 21, 1342-1343
44. Kamath, G.S., Plevak, D.J., Wiesner, R.H., Rettke, S.R., Myers, B., Ludwig, J., Krom, R.A.F. (1991)
Primary nonfunction of the liver graft: when should we retransplant?
Transplantation Proceedings 23, 1954
45. Kamohara, Y., Rozga, J., Demetriou, A.A. (1998)
Artificial liver: review and Cedars-Sinai experience
Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic-Surgery 5, 273-285
46. Kashyap, R., Jain, A., Reyes, J., Demetris, A.J., Elmagd, K.A., Dodson, S.F., Marsh, W., Madariaga, V., Mazariegos, G., Geller, D., Bonham, C.A., Cacciarelli, T., Fontes, P., Starzl, T.E., Fung, J.J. (2001)
Causes of retransplantation after primary liver transplantation in 4000 consecutive patients: 2 to 19 years follow-up
Transplantation Proceedings 33, 1486-1487
47. Kayser, F.H. (1998)
Kapitel 3: Allgemeine Bakteriologie
In: Kayser, F.H., Bienz, K.A., Eckert, J., Zinkernagel, R.M.: Medizinische Mikrobiologie

9. Auflage, Thieme, Stuttgart, New York
48. Keeffe, E.B. (2000)
Liver transplantation at the millennium – past, present, and future
Journal of Hepatology 4, 241-255
49. Kim, W.R., Badley, A.D., Wiesner, R.H., Porayko, M.K., Seaberg, E.C., Keating, M.R., Evans, R.W., Dickson, E.R., Krom, R.A.F., Paya, C.V. (2000)
The economic impact of cytomegalovirus infection after liver transplantation
Transplantation 69, 357-361
50. Kim, W.R., Wiesner, R.H., Poterucha, J.J., Therneau, T.M., Malinchoc, M., Benson, J.T., Crippin, J.S., Klintmalm, G.B.G., Rakela, J., Starzl, T.E., Krom, R.A.F., Evans, R.W., Dickson, E.R. (1999)
Hepatic retransplantation in cholestatic liver disease: impact of the interval to retransplantation on survival and resource utilization
Hepatology 30, 395-400
51. Knechtle, S.J. (1998)
Rejection of the liver transplant
Seminars in Gastrointestinal Disease 9, 126-135
52. Knechtle, S., D'Alessandro, A., Reed, A., Sollinger, H., Pirsch, J., Belzer, F., Kalayoglu, M. (1991)
Liver Retransplantation: The University of Wisconsin experience
Transplantation Proceedings 23, 1955
53. Kornberg, A., Grube, T., Hommann, M., Schotte, U., Scheele, J. (2001)
Cytomegalovirus infection after liver transplantation using different prophylaxes
Transplantation Proceedings 33, 3624-3625
54. Kumar, N., Wall, W.J., Grant, D.R., Bloch, M., Ghent, C.N., Adams, P.C., Marotta, P. (1999)
Liver retransplantation
Transplantation Proceedings 31, 541-542
55. Kusne, S., Dummer, J.S., Singh, N., Iwatsuki, S., Makowka, L., Esquivel, C., Tzakis, A.G., Starzl, T.E., Ho, M. (1988)
Infections after liver transplantation: an analysis fo 101 consecutive cases
Medicine 67, 132-143
56. Lardiadèr, F., Sturm, A., Wicki, O. (1999)
Checkliste – Organtransplantation
2. Auflage, Thieme, Stuttgart, New York
57. Lauchart, W., Viebahn, R., de Groot, H. (1994)
Akutes Leberversagen
Zentralblatt für Chirurgie 119, 285-286

58. Lemmens, H.P., Tsiblakis, N., Langrehr, J.M., Blumhardt, G., Lohmann, R., Keck, H., Neuhaus, P. (1993)
Comparison of perioperative morbidity following primary liver transplantation and liver retransplantation
Transplantation Proceedings 25, 1923-1924
59. Lerut, J.P., Bourlier, P., de Ville de Goyet, J., Laterre, P.F., Reding, R., Otte, J.B. (1995)
Improvement of technique for adult orthotopic liver retransplantation
Journal of the American College of Surgeons 180, 729-732
60. Lerut, J., Laterre, P.F., Roggen, F., Mael, E., Gheerardyn, R., Ciccarelli, O., Donataggio, M., de Ville de Goyet, J., Reding, R., Goffette, P., Geubel, A., Otte, J.B. (1999)
Adult hepatic retransplantation. UCL experience
Acta Gastro-Enterologica Belgica, LXII, 261-266
61. Lopez, O.L., Estol, C., Colina, I., Quiroga, J., Imvertarza, O.C., van Thiel, D.H. (1992)
Neurological complications after liver retransplantation
Hepatology 16, 162-166
62. Maggi, U., Rossi, G., Lucianetti, A., Caccamo, L., Gatti, S., Fassati, L.R. (1997)
Early and late liver retransplantation
Retransplantation, 316-317
presented at Retransplantation Congress, Lyon, France, June 9, 1997
63. Markmann, J.F., Gornbein, J., Markowitz, J.S., Levy, M.F., Klintmalm, G.B., Yersiz, H., Morrissey, M., Drazan, K., Farmer, D.G., Ghobrial, R.M., Goss, J., Seu, P., Martin, P., Goldstein, L.I., Busuttil, R.W. (1999)
A simple model to estimate survival after retransplantation of the liver
Transplantation 67, 422-430
64. Markmann, J.F., Markowitz, J.S., Yersiz, H., Morrissey, M., Farmer, D.G., Farmer, D.A., Goss, J., Ghobrial, R., McDiarmid, S.V., Stribling, R., Martin, P., Goldstein, L.I., Seu, P., Shackleton, C., Busuttil, R.W. (1997)
Long-term survival after retransplantation of the liver
Annals of Surgery 226, 408-420
65. Mazariegos, G.V., Molmenti, E.P., Kramer, D.J. (1999)
Early complications after orthotopic liver transplantation
Surgical Clinics of North America 79, 109-129
66. Millis, J.M. (1999)
Treatment of liver allograft rejection
Liver Transplantation and Surgery 5 (Supplement 1), 98-106

67. Millis, J.M., Cronin, D.C., Newell, K.A., Bruce, D.S., Woodle, E.S., Grewal, H.P., Loss, G.E., Lissos, T., Conjeevaram, H., Schiano, T., O’Laughlin, R., Charette, J., McNaughton, M., Baker, A.L., Thistlethwaite Jr., J.R. (1998)
Successful use of tacrolimus for initial rejection episodes after liver transplantation
Transplantation Proceedings 30, 1407-1408
68. Molzahn, M., Tuffs, A., Köhler, A (2002)
Organspende und Transplantation in Deutschland
Herausgeber: Deutsche Stiftung Organtransplantation, Neu-Isenburg
69. Moore, F.D. (1970)
Die Lebertransplantation, 181-182
In: Moore, F.D.: Heidelberg Taschenbücher Band 77, Transplantation – Geschichte und Entwicklung bis zur heutigen Zeit
1. Auflage, Springer Verlag, Berlin; Heidelberg; New York
70. Mora, N.P., Klintmalm, G.B., Cofer, J.B., Poplawski, S.S., Goldstein, R.M., Gonwa, T.A., Husberg, B.S. (1990)
Results after liver retransplantation (RETx): a comparative study between “elective” vs “nonelective” RETx
Transplantation Proceedings 22, 1509-1511
71. Mora, N.P., Klintmalm, G.B., Cofer, J.B., Solomon, H., Goldstein, R.M., Gonwa, T.A., Husberg, B.S. (1991)
Results after liver retransplantation in a group of 50 regrafted patients: two different concepts of elective versus emergency retransplantation
Transplant International 4, 231-234
72. Morel, P., Rilo, H.L.R., Tzakis, A.G., Todo, S., Gordon, R.D., Starzl, T.E. (1991)
Liver Retransplantation in adults: Overall results and determinant factors affecting the outcome
Transplantation Proceedings 23, 3029-3031
73. Müller, A.R., Platz, K.P., Willimski, C., Berg, T., Neuhaus, R., Lobeck, H., Neuhaus, P. (1998)
Influence of immunosuppression on patient outcome after liver transplantation
Transplantation Proceedings 30, 1495-1496
74. Neuberger, J. (2000)
Liver transplantation
Journal of Hepatology 32 (Supplement 1), 198-207
75. Opelz, G., Wujciak, T. (1997)
Current results of organ retransplantation
Retransplantation, 3-14
Presented at Retransplantation Congress, Lyon, France, June 9, 1997

76. Patel, R., Portela, D., Badley, A.D., Harmsen, W.S., Larson-Keller, J.J., Ilstrup, D.M., Keating, M.R., Wiesner, R.H., Krom, R.A.F., Paya, C.V. (1996)
Risk factors of invasive candida and non-candida fungal infections after liver transplantation
Transplantation 62, 926-934
77. Penko, M.E., Tirbaso, D. (1999)
An overview of liver transplantation
AACN Clinical Issues 10, 176-184
78. Ploeg, R.J., D'Alessandro, A.M., Knechtle, S.J., Stegall, M.D., Pirsch, J.D., Hoffmann, R.M., Sasaki, T., Sollinger, H.W., Belzer, F.O., Kalayoglu, M. (1993)
Risk factors for primary dysfunction after livertransplantation – a multivariate analysis
Transplantation 55, 807-813
79. Powelson, J.A., Cosimi, A.B., Lewis, W.D., Rohrer, R.J., Freeman, R.B., Vacanti, J.P., Jonas, M., Lorber, M.I., Marks, W.H., Bradley, J., Jenkins, R.L. (1993)
Hepatic retransplantation in New England – a regional experience and survival model
Transplantation 55, 802-806
80. Raia, S., Nery, J.R., Mies, S. (1989)
Liver transplantation from live donors
The Lancet 21, 497
81. Rayes, N., Bechstein, W.O., Keck, H., Blumhardt, G., Lohmann, R., Neuhaus, P. (1995)
Todesursachen nach Lebertransplantation: eine Analyse von 41 Fällen bei 382 Patienten
Zentralblatt für Chirurgie 120, 435-438
82. Rayes, N., Seehofer, D., Schmidt, C.A., Oettle, H., Müller, A.R., Steinmüller, T., Settmacher, U., Bechstein, W.O., Neuhaus, P. (2001)
Prospective randomized trial to assess the value of preemptive oral therapy for CMV infection following liver transplantation
Transplantation 72, 881-885
83. Rigg, K.M. (2001)
The ethics of transplantation
Grove Books Limited, Cambridge
84. Rosen, H.R., Madden, J.P., Martin, P. (1999)
A model to predict survival following liver retransplantation
Hepatology 29, 365-370

85. Rosen, H.R., Prieto, M., Casanova-Taltavull, T., Cuervas-Mons, V., Guckelberger, O., Muiesan, P., Strong, R.W., Bechstein, W.O., O'Grady, J., Zaman, A., Chan, B., Berenguer, J., Williams, R., Heaton, N., Neuhaus, P. (2003)
Validation and refinement of survival models for liver retransplantation
Hepatology 38, 460-469
86. Rückert, R.I. (1992)
Das chirurgische Erbe – Zur Geschichte der klinischen Lebertransplantation in Deutschland
Zentralblatt für Chirurgie 117, 299-306
87. Saito, S., Langnas, A.N., Stratta, R.J., Wood, R.P., Shaw Jr., B.W., Matsuno, T., Markin, R.S. (1992)
Hepatic retransplantation: University of Nebraska Medical Center experience
Clinical Transplantation 46, 430-435
88. Samuel, D., Roche, B., Feray, C., Bismuth, H. (1997)
Risk of liver retransplantation for viral hepatitis
Retransplantation, 39-43
Presented at Retransplantation Congress, Lyon, France, June 9, 1997
89. Sánchez-Bueno, F., Acosta, F., Ramirez, P., Robles, R., Rodriguez, J.M., Munitiz, V., Rios, A., Parrilla, P. (2000)
Incidence and survival rate of hepatic retransplantation in a series of 300 orthotopic liver transplants
Transplantation Proceedings 32, 2671-2672
90. Schlich, T. (1998)
Band 2096: Transplantation: Geschichte, Medizin, Ethik der Organverpflanzung
C. H. Beck'sche Verlagsbuchhandlung, München
91. Shah, V., Friedman, A.L., Navarro, V.J. (1997)
Immunology of liver transplantation: clinical management aspects
The Gastroenterologist 5, 137-147
92. Shaw Jr., B.W., Gordon, R.D., Iwatsuki, S., Starzl, T.E. (1985)
Hepatic retransplantation
Transplantation Proceedings 17, 264-271
93. Shayan, H. (2001)
Organ transplantation: from myth to reality
Journal of Investigative Surgery 14, 135-138
94. Singh, N., Wagener, M.M., Marino, I.R., Gayowski, T. (2002)
Trends in invasive fungal infections in liver transplant recipients: correlation with evolution in transplantation practices

Transplantation 73, 63-67

95. Stange, B., Settmacher, U., Glanemann, M., Nüssler, N.C., Bechstein, W.O., Neuhaus, P. (2001)
Hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation
Transplantation Proceedings 33, 1408-1409
96. Starzl, T.E. (1999)
The ascension of clinical organ transplantation
Transplantation Proceedings 31, 43-45
97. Starzl, T.E. (2000)
History of clinical Transplantation
World Journal of Surgery 24, 759-782
98. Starzl, T.E., Iwatsuki, S., van Thiel, D.H., Gartner, J.C., Zitelli, B.J., Malatack, J., Schade, R.R., Shaw Jr., B.W., Hakala, T.R., Rosenthal, J.T., Porter, K.A. (1982)
Evolution of liver transplantation
Hepatology 2, 614-636
99. Starzl, T.E., Klintmalm, G.B.G., Porter, K.A., Iwatsuki, S., Schröter, G.P.J. (1981)
Liver transplantation with the use of cyclosporin a and prednisone
The New England Journal of Medicine 305, 266-269
100. Starzl, T.E., Marchioro, T.L., von Kaulla, K.N., Hermann, G., Brittain, R.S., Waddell, W.R. (1963)
Homotransplantation of the liver in humans
Surgery, Gynecology and Obstetrics 117, 659-676
101. Torras, J., Lladó, L., Figueras, J., Ramos, E., Lama, C., Fabregat, J., Rafecas, A., Escalante, E., Dominguez, J., Sancho, C., Jaurieta, E. (1999)
Biliary tract complications after liver transplantation: type, management, and outcome
Transplantation Proceedings 31, 2406
102. Ubel, P.A., Arnold, R.M., Caplan, A.L. (1993)
Rationing failure – the ethical lessons of the retransplantation of scarce vital organs
Journal of the American Medical Association 270, 2469-2474
103. UKTSSA, National Transplant Database (1997)
UK National Transplant Database, Retransplantation in the UK and Republic of Ireland, 1987-1996
Clinical Transplants, Chapter 6, 81-86
104. Wade, J.J., Rolando, N., Hayllar, K., Philpott-Howard, J., Casewell, M.W., Williams, R. (1995)

- Bacterial and fungal infections after liver transplantation: an analysis of 284 patients
Hepatology 21, 1328-1336
105. Wight, D. (2001)
Chapter 9 – Liver transplantation, 262-299
In: Thiru, S., Waldmann, H.: Pathology and immunology of transplantation and rejection
1. Auflage, Blackwell Science Ltd, London
106. Wong, T., Devlin, J., Rolando, N., Heaton, N., Williams, R. (1997)
Clinical characteristics affecting the outcome of liver retransplantation
Transplantation 64, 878-882
107. Yao, F.Y., Saab, S., Bass, N.M., Hirose, R., Ly, D., Terrault, N., Lazar, A.A., Bacchetti, P., Ascher, N.L., Roberts, J.P. (2004)
Prediction of survival after liver retransplantation for late graft failure based on preoperative prognostic scores
Hepatology 39, 230-238
108. Yersiz, H., Shaked, A., Olthoff, K., Imagawa, D., Shackleton, C., Martin, P., Busuttil, R.W. (1995)
Correlation between donor age and the pattern of liver graft recovery after transplantation
Transplantation 60, 790-794
109. Yoong, K.F., Gunson, B.K., Neil, D.A.H., Mirza, D.F., Mayer, A.D., Buckels, J.A.C., McMaster, P. (1999)
Impact of donor liver microvesicular steatosis on the outcome of liver retransplantation
Transplantation Proceedings 31, 550-551
110. Zipfel, A., Schenk, M., Linti, C., Dauner, M., Planck, H., Becker, H.D. (2002)
Viable and metabolically active hepatocytes in a perfused polyurethane non-woven scaffold
The International Journal of Artificial Organs 25, 693

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. R. Viebahn für seine Überlassung des Themas und die hilfsbereite Betreuung im Verlauf der Arbeit.

Weiter bedanke ich mich herzlichst bei Herrn Dr. M. Schenk für die wertvolle Unterstützung bei der statistischen Auswertung und Bearbeitung der Daten, sowie seiner Hilfsbereitschaft bei Problemen aller Art.

Außerdem gilt mein Dank meinem Bruder Marcel, der mich bei der Ausformulierung dieser Arbeit mit guten Tipps und Anregungen unterstützt hat.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	René Fahrner
Geburtsdatum	20.01.1977
Geburtsort	Böblingen

Schulbildung

1983-1987	Ludwig-Uhland-Grundschule
1987-1996	Albert-Einstein-Gymnasium
27.06.1996	Schulabschluss: Abitur

Zivildienst

02.09.1996 bis 30.09.1997	Kreiskrankenhaus Böblingen
---------------------------	----------------------------

Studium/Universität

Oktober 1997 bis Mai 2004	Studium der Humanmedizin an der Eberhard Karls Universität in Tübingen
31.08.1999	Ärztliche Vorprüfung
29.08.2000	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
28.03.2003	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April 2003 bis März 2004	Praktisches Jahr: Allgemein-/Viszeralchirurgie und Thorax-Herz-Gefäßchirurgie (Tübingen), Innere Medizin (Schwyz/Schweiz), Pädiatrie (Tübingen)
18.05.2004	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
01.10.2004	Erlangung der Vollapprobation

Praktika/Famulaturen

27.03.2000 bis 30.04.2000	Anästhesiologie und Intensivmedizin (Kreiskrankenhaus Böblingen)
11.09.2000 bis 10.10.2000	Pädiatrie (Praxis Holder und Steinki in Böblingen)
19.02.2001 bis 25.03.2001	Allgemeinchirurgie (Städtisches Krankenhaus Sindelfingen)
18.02.2002 bis 21.03.2002	Viszeral- und Transplantationschirurgie (Medizinische Hochschule Hannover)
22.07.2002 bis 22.08.2002	Pädiatrie (Universitätsklinik Tübingen)

Studentische Nebentätigkeiten

November 1998 bis Juli 2004	Studentische OP-Assistenz in der Transplantationschirurgie der Universitätsklinik Tübingen
Juli 2001 bis Juli 2004	Studentischer Telefondienst im Transplantationszentrum Tübingen
Sommersemester 2002	Studentischer Tutor an der Universitäts-Kinderklinik Tübingen

Berufliche Laufbahn

16.08.2004 bis 30.04.2005	Universitätsklinik Münster, Klinik und Poliklinik für Allgemeine Chirurgie
01.05.2005 bis 30.09.2006	Universitätsspital Bern, Klinik und Poliklinik für Thoraxchirurgie
seit 01.10.2006	Spital Limmattal, Chirurgische Klinik