

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin II

Infektionen nach Lebertransplantationen bei Kindern

Inaugural – Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Anne Mareike Strohschein
aus Essen

2012

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer
1. Gutachter: Herr Univ.-Prof. Dr. med. P.-F. Hoyer
2. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. G.M. Kaiser

Tag der mündlichen Prüfung: 30.10.2012

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Lebertransplantation bei Kindern	1
1.2	Infektionen nach Lebertransplantation	2
1.3	Zielsetzung der Arbeit	3
2	Material und Methoden	4
2.1	Patienten	4
2.2	Datenerhebung	5
2.3	Postoperatives Management und Medikation	5
2.3.1	Postoperatives Infektionsmanagement	5
2.3.2	Ambulante Routinekontrollen und Jahresuntersuchungen	7
2.4	Erfasste Parameter	7
2.4.1	Präoperative Parameter	7
2.4.2	Operative Parameter	8
2.4.3	Postoperative Parameter	8
2.5	Infektionsdiagnostik	9
2.5.1	Bakterielle Infektionen	11
2.5.2	Virusinfektionen	12
2.6	Kolonisation	13
2.7	Statistik	14
3	Ergebnisse	16
3.1	Patientencharakterisierung	16
3.1.1	Präoperative Charakteristika	16
3.1.1.1	Grunderkrankungen	16
3.1.1.2	Voroperationen	17
3.1.1.3	Klinischer Zustand nach UNOS	17

3.1.2	Operative Charakteristika	18
3.1.3	Postoperative Charakteristika	20
3.1.3.1	Immunsuppressive Therapie und Abstoßung	21
3.1.3.2	Postoperative Komplikationen.....	21
3.2	Infektionen	23
3.2.1	Häufigkeit.....	23
3.2.2	Zeitliches Auftreten.....	24
3.2.3	Bakterielle Infektionen.....	25
3.2.3.1	Keimnachweis bei bakteriellen Infektionen	25
3.2.3.2	Krankheitsbilder bakterieller Infektionen.....	26
3.2.3.3	Erreger einer bakteriellen Sepsis	27
3.2.3.4	Therapie bakterieller Infektionen.....	27
3.2.4	Virusinfektionen	28
3.2.4.1	Virustypen und klinische Manifestation.....	28
3.2.4.2	Therapie viraler Infektionen	29
3.2.5	Pilzinfektionen.....	30
3.2.5.1	Therapie der Pilzinfektionen	31
3.3	Pathologische Kolonisation.....	31
3.3.1	Bakteriämie.....	31
3.3.2	Pathologische Kolonisation der Haut, Schleimhäute, inneren Organe, Drainagen und Gefäßkatheter	32
3.3.3	Fehlkolonisation des Darms	34
3.4	Risikofaktoren.....	35
3.4.1	Deskriptive Beschreibung der Analysegruppe	36
3.4.2	Risikofaktoren für das Auftreten von Infektionen	38
3.4.2.1	Alter und Gewicht.....	38
3.4.2.2	Grunderkrankungen	39
3.4.2.3	UNOS	40

3.4.2.4	Transplantatcharakteristika	41
3.4.2.5	Reoperationen und postoperative Komplikationen.....	41
3.4.2.6	Dauer des Intensivstationsaufenthalts und Beatmung.....	41
3.4.2.7	Abstoßung, SDH-Stoßtherapie und CMV-Infektionen.....	42
3.4.2.8	Fehlkolonisation des Darms	45
3.4.2.9	Zusammenfassung der statistischen Auswertung	46
4	Diskussion.....	47
4.1	Material und Methoden.....	47
4.1.1	Patienten	47
4.1.2	Diagnostische Kriterien „Infektion“ und „Fehlbesiedlung des Darms“	49
4.1.3	Statistische Auswertung.....	50
4.2	Ergebnisse.....	50
4.2.1	Infektionen	50
4.2.1.1	Infektionshäufigkeit.....	50
4.2.1.2	Erreger.....	50
4.2.1.3	Zeitliches Auftreten der Infektionen	51
4.2.1.4	Bakterielle Infektionen.....	52
4.2.1.4.1	Keimspektrum bakterieller Infektionen.....	52
4.2.1.4.2	Lokalisation bakterieller Infektionen.....	53
4.2.1.4.3	Erreger einer bakteriellen Sepsis.....	54
4.2.1.5	Virusinfektionen.....	54
4.2.1.5.1	EBV-Infektionen	55
4.2.1.5.2	CMV-Infektionen.....	55
4.2.1.5.3	Andere Virusinfektionen.....	56
4.2.1.5.4	Therapie viraler Infektionen	56
4.2.1.6	Pilzinfektionen.....	56
4.2.2	Pathologische Kolonisation.....	57

4.2.2.1	Bakteriämie und Kolonisation der Gefäßkatheter	57
4.2.2.2	Keimspektrum der pathologischen Kolonisation	58
4.2.2.3	Fehlkolonisation des Darms	59
4.2.2.4	Diagnostik der pathologischen Kolonisation	60
4.2.3	Risikofaktoren	61
4.2.3.1	Alter und Gewicht	61
4.2.3.2	Grunderkrankung und UNOS	62
4.2.3.3	Transplantatcharakteristika	62
4.2.3.4	postoperative Risikofaktoren	63
4.2.3.5	CMV-Infektionen	63
4.2.3.6	Abnorme Kolonisation des Darms	63
5	Zusammenfassung	65
6	Literaturverzeichnis	66
7	Anhang	78
7.1	Postoperatives Management und Medikation	78
7.1.1	Immunsuppression	78
7.1.2	Infektionsprophylaxe	78
7.1.3	Therapie von Infektionen	79
7.1.4	Andere Medikamente	79
7.1.5	Diagnostik und Therapie von Abstoßungsreaktionen	80
7.2	Grunderkrankungen	80
7.3	Auswertungstabellen	81
7.4	Abkürzungen	83
8	Danksagung	85
9	Lebenslauf	86

1 Einleitung

1.1 Lebertransplantation bei Kindern

Die Lebertransplantation ist mittlerweile auch im Kindesalter ein etabliertes Therapieverfahren zur Behandlung akuter und chronischer Lebererkrankungen.

Nach einer ersten Lebertransplantation bei einem Kind durch T. Starzl 1963 (Starzl et al., 1965) gelang der Durchbruch des Verfahrens erst mit dem Beherrschen der immunologischen Abstoßung des Transplantates durch Entdeckung von Cyclosporin A Anfang der 1980er Jahre (Pease, 1981).

Die Weiterentwicklung der Operationstechniken verbesserte das Transplantat- und Patientenüberleben weiter (Otte et al., 1998).

Für Kinder war der Mangel an passenden, d.h. entsprechend kleinen Organen lange Zeit der limitierende Faktor. Mit der Entwicklung des Konzepts Größenreduzierter Organe (Bismuth & Houssin, 1984; Broelsch et al., 1988) standen mehr Organe für Kinder zur Verfügung und die Überlebensraten konnten gesteigert werden (de Ville et al., 1993). Aber erst die Split-Lebertransplantation 1988 (Pichlmayr et al., 1988) vergrößerte den Organpool deutlich. Hierbei wird nach der Teilung des Organs üblicherweise der kleinere linke Leberlappen einem Kind, der größere rechte Leberlappen einem Erwachsenen übertragen. Problematisch war hierbei v.a. bei den Kindersegmenten die schwierige Gallenganganastomose, so dass biliäre Komplikationen zunahmten. Durch das In-Situ-Split-Verfahren, bei dem das Organ noch im Körper des Spenders geteilt wird, konnten durch kürzere Ischämiezeiten und weniger biliäre Komplikationen die Ergebnisse noch weiter optimiert werden (Rogiers et al., 1996). Seit 1990 werden Leberanteile von Lebendspendern transplantiert, das Verfahren der Leberlebertransplantation gilt heute als etabliertes Verfahren der Lebertransplantation bei Kindern (McDiarmid et al., 2011; Spada et al., 2009).

Die aktuellen 1-, 5- und 10 Jahres-Überlebensraten von Kindern nach LTX liegen je nach Studie bei etwa 93%, 88% bzw. 75% (McDiarmid et al., 2011; Spada et al., 2009; Ng et al., 2008; Uchida et al., 2009). Die Mortalität von Kindern auf der Warteliste konnte in den letzten Jahren signifikant gesenkt werden.

1.2 Infektionen nach Lebertransplantation

Trotz der großen Fortschritte auf dem Gebiet der Lebertransplantation bei Kindern und der prä-, peri- und postoperativen Versorgung treten postoperativ weiterhin unterschiedlichste Komplikationen auf. Eine der Hauptkomplikationen nach Lebertransplantationen sind Infektionen.

Die Verbesserung von Prophylaxe und Therapie der Infektionen nach LTX war und ist Thema vieler Studien (McDiarmid et al., 2011; Gurusamy et al., 2008; Shepherd et al., 2008). Dennoch bleiben Infektionen die Hauptursache für Mortalität und Morbidität bei Kindern nach LTX (Jain et al., 2002; Shepherd et al., 2008; Wallot et al., 2002(b)).

Neben der grundsätzlichen, unspezifischen Begünstigung von Infektionen durch die hohe Immunsuppression der frühen postoperativen Phase spielen bei Kindern weitere Faktoren eine Rolle:

Die meisten Kinder werden aufgrund einer schweren chronischen Erkrankung transplantiert. Sie sind nicht selten durch Dystrophie, (motorische) Retardierung und Mangelernährung geschwächt und anfällig gegenüber Erregern. Durch wiederholte stationäre Aufenthalte sind sie häufiger mit nosokomialen (multiresistenten) Keimen besiedelt, die nach der LTX zu nur schwer therapierbaren Infektionen führen können (Halasa & Green, 2008; Keough & Michaels, 2003).

Bei Kleinkindern ist – auch wegen ihrer Grunderkrankung – die Grundimmunisierung durch Impfungen oft noch nicht abgeschlossen, wodurch sie einen geringeren Schutz gegen VZV, Haemophilus influenzae oder Pneumokokken haben. Jüngere Kinder sind präoperativ seltener EBV oder CMV exponiert, so dass noch keine spezifische Immunität gegen diese Erregern besteht (Shepherd et al., 2008).

Verwachsungen, bedingt durch abdominelle Voroperationen (z.B. Kasai-Operation bei Gallengangsatresie), erzwingen aufwendige Präparationen mit der Gefahr von Perforationen und Infektionen (Vilca et al., 1998; Cuervas-Mons et al., 1986). Bei der Transplantation von gesplitteten/ größenreduzierten Organen bieten die Resektionsflächen mit Nekrosen gute Nährböden und Eintrittspforten für Erreger.

(Teil-) Thrombosen im Bereich der Gefäßanastomosen - v.a. der A. hepatica – können zu Gallengangskomplikationen oder Leberteilinfarkten führen, sekundär zu Abszessen und

Sepsis, spätere Folgen sind Gallengangsstrikturen mit Cholestase und aufsteigenden Cholangitiden (Shaked et al., 1992; Hollenbeak et al., 2003).

Gallengangs- bzw. Anastomose-Strikturen sind aufgrund der kleinen Verhältnisse, Voroperationen und besonderen Gegebenheiten bei Teillebertransplantaten – gerade bei Lebendspende – häufiger als bei Erwachsenen.

Darmbakterien können über die Choledochojejunostomie vom Darm in die Gallengänge gelangen.

Aufgrund des Größenmissverhältnisses von Organ zu Bauchhöhle bei kleinen Kindern kann die Bauchdecke oft erst sekundär verschlossen werden. Durch diese notwendigen Reoperationen – auch durch o.g. Komplikationen an Darm, Gefäßen und Gallengängen bedingt – verlängern sich die Aufenthalte auf der Intensivstation mit langen Beatmungsdauern und der Verwendung invasiver Zugänge und Katheter, der Kontakt zu (nosokomialen) Erregern wird begünstigt und das Risiko einer Infektion erhöht (Fishman, 2007; Halasa & Green, 2008; Garcia et al., 1998).

1.3 Zielsetzung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit soll Infektionen bei lebertransplantierten Kindern am Universitätsklinikum Essen detailliert darstellen, bezüglich der Infektions- und Kolonisationsmuster sowie der Risikofaktoren analysieren und mit der Literatur vergleichen.

Ziel ist die Verbesserung des postoperativen Managements und damit letztlich der Prognose der Kinder nach Lebertransplantation. Es handelt sich um eine retrospektive Arbeit.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

Im Zeitraum von Juni 1998 bis Juli 2003 wurden am Universitätsklinikum Essen an 75 Kindern im Alter von 4 Monaten bis 14 Jahren (Median 1,3 Jahre) 94 orthotope Lebertransplantationen (LTX) durchgeführt.

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten, die am Universitätsklinikum Essen lebertransplantiert wurden und mindestens 3 Tage überlebten. Drei Patienten erhielten während des Beobachtungszeitraumes, aber lange nach der LTX eine Nierentransplantation. Bei Ihnen wurden nur die Daten in Zusammenhang mit der LTX ausgewertet. Ausgeschlossen wurden drei Patienten, die eine simultane Nieren- und Lebertransplantation bekommen haben und vier Patienten, die weniger als drei Tage überlebt haben. Ein Patient wurde aufgrund inkompletter Daten ausgeschlossen. Zwei Kinder waren an anderen Zentren bereits vortransplantierte worden. Da diese LTX bereits längere Zeit zurück lag, wurden sie nicht ausgeschlossen sondern in der Auswertung der Infektionen zu der Gruppe der Mehrfachtransplantierten gezählt.

Somit umfasst die Studie 67 Patienten im Alter von 4 Monaten bis 14 Jahren (Median 1,2 Jahre).

51 Patienten erhielten ein Transplantat, 16 Patienten wurden mehrfach transplantiert.

Der Beobachtungszeitraum erstreckt sich vom Tag der LTX und der Aufnahme auf die Kinderintensivstation der Universitäts-Kinderklinik Essen über die Entlassung aus stationärer Behandlung und regelmäßige Nachuntersuchungen und weitere stationäre Aufenthalte bis zum 31.10.2003 (Median der Beobachtungszeit 1,5 Jahre, Spannweite 4 Tage - 5 Jahre). Kürzere Zeiträume ergaben sich beim vorherigen Tod der Patienten (n=9 (13%)) oder deren Wegzug (n=16 (24%)).

Alle 67 Patienten wurden mit Hilfe der deskriptiven Statistik analysiert (deskriptive Stichprobe). Die einfachtransplantierten Patienten (n=51) wurden zusätzlich durch Verfahren der induktiven Statistik analysiert (analytische Stichprobe).

2.2 Datenerhebung

Alle Informationen und Daten über die Patienten und den klinischen Verlauf wurden retrospektiv aus den Akten des Archivs der Universitäts-Kinderklinik Essen heraus gearbeitet. Die Daten wurden für jeden Patienten in vorgefertigte Auswertungsbögen eingetragen (s. Anhang).

2.3 Postoperatives Management und Medikation

Diagnostik	Zeitpunkt
Monitoring der Vitalparameter	kontinuierlich
Ein- und Ausfuhrbilanzierung	anfangs stündlich, dann nach Bedarf
Laborparameter	anfangs stündlich, dann nach Bedarf
Dopplersonographie der Lebergefäße	mehrmals täglich
Röntgenthorax	anfangs täglich
EEG	postoperativ (bei sedierten Patienten)

Tabelle 1 postoperatives Monitoring in den ersten Tagen nach LTX.

Die Transplantation und das postoperative Management wurden nach etablierten und standardisierten Verfahren durchgeführt, mit Prednisolon und Cyclosporin A als Immunsuppression. Einige Patienten (n=18) erhielten im Rahmen einer Studie Basiliximab, ein Interleukin (IL) 2 Rezeptor-Antagonist. Bei V.a. eine chronische Abstoßung wurde die immunsuppressive Therapie z.T. auf Tacrolimus umgestellt. Die antibiotische Prophylaxe wurde initial mit Cefotaxim, Ampicillin und Metronidazol i.v., die selektive Darmdekontamination bis zum Beginn der oralen Ernährung mit Colistin, Tobramycin sowie Amphotericin B p.o. durchgeführt. Als CMV-Prophylaxe erhielten einige Kinder Ganciclovir, als antimykotische Prophylaxe in den ersten 3 Monaten alle Kinder Amphotericin B.

Das postoperative Management ist detailliert im Anhang aufgeführt.

2.3.1 Postoperatives Infektionsmanagement

Am ersten postoperativen Tag sowie an Tag vier und sieben wurden - soweit zugänglich - Kulturen von Urin, Galle, Tracheal- und Drainagenssekret angelegt und mikrobiologisch analysiert. Nach der ersten Woche wurde der Stuhl auf Dysbakterie untersucht. Über acht Wochen wurde zweimal wöchentlich das CMV-Antigen (pp65) in Leukozyten bestimmt.

Nach drei Wochen wurde eine komplette Virusserologie (CMV, EBV, HSV, HBV, VZV, Masern) ermittelt. Bei Fieber wurden Blutkulturen angelegt.

Bei Verdacht auf eine bakterielle Infektion (Fieber, Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Leukozytose, CRP-Anstieg etc.) wurden Abstriche bzw. Kulturen von Urin, Galle, Blut, Stuhl, Punktionsmaterial, Haut, Schleimhäute, Tracheal- und Laschensekret entnommen und angelegt.

Bei klinischem oder laborchemischen Verdacht auf eine virale Infektion wurde neben der Routinediagnostik (s. oben) je nach Erregerverdacht und Infektionsort ein entsprechender Nachweis durchgeführt. Die häufigsten Methoden sind in **Tabelle 2** dargestellt.

Erreger	Nachweis
CMV	Virusisolierung (Urin) Early-Antigen-Nachweis (Urin) pp65-Antigen (Lymphozyten, EDTA-Blut) PCR (EDTA-Blut) IgG- und IgM-Antikörper (Serum) Antigennachweis oder PCR am Biopsat
EBV	PCR (EDTA-Blut) IgG- und IgM-Antikörper (Serum) Antigennachweis oder PCR am Biopsat
HSV	IgG- und IgM-Antikörper (Serum, Liquor) Virusisolierung (Körperflüssigkeiten, Gewebe) PCR (Körperflüssigkeiten, Liquor u.a.) Antigennachweis oder PCR am Biopsat
Adenoviren	PCR (Körperflüssigkeiten, Abstriche) Antigennachweis (Blut, Stuhl etc.) Virusisolierung (Körperflüssigkeiten)
Rotaviren	Antigennachweis (Stuhl)
RSV	ELISA (Nasenrachensekret) Immunfluoreszenz (Nasenrachensekret) Zellkultur (Nasenrachenspülwasser)
VZV	Virusisolierung (Körperflüssigkeiten, Gewebe) PCR (Körperflüssigkeiten, Liquor u.a.) IgG- und IgM-Antikörper (Serum, Liquor)

Tabelle 2 Nachweismethoden für die Diagnostik von viralen Infektionen bei Kindern nach LTX.

Bei Verdacht auf eine Pilzinfektion wurden Abstriche und Proben von Blut, Urin und Stuhl auf Pilze v.a. Candida und Aspergillus untersucht (Mikroskopie ggf. Gramfärbung, Kultur etc.).

Eine Infektion mit Pneumocystis carinii wurde per bronchoalveolärer Lavage und Mikroskopie nachgewiesen.

2.3.2 Ambulante Routinekontrollen und Jahresuntersuchungen

	Zeitpunkt	Infektionsdiagnostik
Ambulante Routinekontrollen	alle 3, später alle 6 Monate	Immunglobuline CMV EBV
Jahresuntersuchung	jährlich	Immunglobuline CMV, EBV, HSV, HAV, HBV, HCV, VZV, HIV

Tabelle 3 Infektionsdiagnostik bei ambulanten Routinekontrollen und Jahresuntersuchungen nach LTX.

Bei Hinweisen auf poststationäre Infektionen (anhaltendes Fieber, erhöhte Infekt- oder Leberwerte, reduzierter Allgemeinzustand etc.) wurde eine entsprechende Diagnostik und (stationäre) Therapie (s. oben und Anhang) eingeleitet.

2.4 Erfasste Parameter

Folgende Parameter wurden aus den Patientenakten erfasst:

2.4.1 Präoperative Parameter

- Alter
- Gewicht
- Geschlecht
- Voroperationen (Operation nach Kasai, andere abdominelle Operationen)
- Klinischer Status entsprechend UNOS (Cacciarelli et al., 1997)
- Virustiter (CMV, EBV, VZV, Masern, Mumps, Röteln, HSV)

- Grunderkrankung/ - LTX-Ursache (Gallengangsatresie, andere zirrhotische Erkrankungen, Leberfibrose, andere Lebererkrankungen, akutes Leberversagen, Stoffwechselerkrankungen, Retransplantation)

2.4.2 Operative Parameter

- Anzahl der Transplantationen
- Transplantat (komplettes, gesplittetes oder größenreduziertes Organ)
- Lebersegmente (links lateral (2-3/4) oder rechts lateral (5-8))
- Lebend- oder Leichenspende
- Kaltischämiezeit
- Warmischämiezeit
- CMV-Kompatibilität
- Gallengangsanschlusstechnik
(Hepatojejunostomie, Choledochocholedochostomie)
- primäre Transplantatfunktion (good, poor, primary nonfunction) (Ploeg et al., 1993)

2.4.3 Postoperative Parameter

- Dauer des Intensivstationsaufenthaltes
- Dauer der Beatmung
- ZVK-Liegedauer
- Dauer des Krankenhausaufenthaltes
- Dauer der antibiotischen, antiviralen und antimykotischen Therapie
- Art der Immunsuppression und ggf. Umstellung der Immunsuppression
- akute Abstoßung
- chronische Abstoßung
- Anzahl der Kortison Stoßtherapien
- Zeitpunkt eines Transplantatversagens
- Zeitpunkt und Ursache einer Retransplantation
- postoperative Komplikationen (Darmkomplikationen, Blutungen, Gefäßkomplikationen, ANV, ARDS (nicht infektiös bedingt), Gallengangskomplikationen und andere)
- Reoperationen (Laparotomie, sekundäre Bauchdeckenverschlüsse)

- Infektionen mit Zeitpunkt, Erreger und Diagnosekriterien wie z.B. positive Blutkultur bei Sepsis
- Infektionshinweise wie anhaltendes Fieber, erhöhte Entzündungsparameter
- Abstriche und Kulturen (Anzahl, Zeitpunkt, Erreger und Ort wie Blut, Urin, Stuhl, Biopsie, Drainage, Katheter, Haut und sonstige)
- Virustiter und Ergebnisse der Virusdiagnostik
- follow-up Datum – falls nicht 31.10.2003
- ggf. Tod des Patienten

2.5 Infektionsdiagnostik

„Unter Infektion sind Ansiedlung, Wachstum und Vermehrung von Mikroorganismen in einem Makroorganismus mit nachfolgenden Abwehr- und/ oder geweblichen Schädigungsreaktionen desselben zu verstehen“ (Hahn et al., 2009). Eine Infektionskrankheit liegt bei zusätzlichen subjektiven Beschwerden und objektivem Nachweis pathologischer Veränderungen eines oder mehrerer Organsysteme vor. Hinweise auf eine Infektion können Fieber sowie typische Laborbefunde sein. Als Goldstandard für eine Infektionsdiagnose gilt der Nachweis eines Erregers an einem normalerweise sterilen Ort.

In der vorliegenden Arbeit wurden Infektionen inklusive nosokomialer Infektionen mit Hilfe der „CDC definitions for nosocomial infections“ (Garner et al., 1988) (s. **Tabelle 4**) überprüft bzw. bewertet. Für die Beurteilung einer Sepsis wurden die Kriterien der „International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics“ (Goldstein et al., 2005) hinzugezogen (s. **Tabelle 5**). Banale Infektionen der oberen Luftwege oder des Gastrointestinaltraktes wurden nicht berücksichtigt. Infektionsdiagnosen aus den Patientenakten wurden übernommen.

Infektion	Kriterien
nosokomiale Infektion	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kein Hinweis auf Infektion oder Inkubation zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme 2. Infektion im Krankenhaus erworben, wird apparent während des stationären Aufenthalts oder nach Entlassung
Sepsis (mit Erregernachweis)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Keim in Blutkultur (BK) nachgewiesen <i>oder</i> 2. Fieber, Schüttelfrost, Hypotonie und <ol style="list-style-type: none"> a. Hautkeim in zwei BK nachgewiesen b. Hautkeim in einer BK bei Patient mit venösem Zugang nachgewiesen und antimikrobielle Therapie begonnen <i>oder</i> c. Antigennachweis im Blut <i>oder</i> 3. Patient \leq 12 Monate mit Fieber, Hypothermie, Apnoe, Bradykardie und <ol style="list-style-type: none"> a. Hautkeim in zwei BK nachgewiesen b. Hautkeim in einer BK bei Patient mit venösem Zugang nachgewiesen und antimikrobielle Therapie begonnen <i>oder</i> c. Antigennachweis im Blut
SIRS/ Klinische Sepsis	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fieber, Hypotonie oder Oligurie und <ol style="list-style-type: none"> a. BK nicht abgenommen oder kein Keim oder Antigen nachgewiesen b. keine weitere Infektion feststellbar c. antimikrobielle Sepsistherapie durch behandelnden Arzt begonnen <i>oder</i> 2. Patient \leq 12 Monate mit Fieber, Hypothermie, Apnoe, Bradykardie und <ol style="list-style-type: none"> a. BK nicht abgenommen oder kein Keim oder Antigen nachgewiesen b. keine weitere Infektion feststellbar c. antimikrobielle Sepsistherapie durch behandelnden Arzt begonnen

Tabelle 4 Auszug aus den „CDC definitions for nosocomial infections“ (Garner et al., 1988).

Infektion	Kriterien
SIRS	Zwei der folgenden Kriterien (Punkt 1. oder 4. muss vorhanden sein): <ol style="list-style-type: none"> 1. Kerntemperatur >38,5°C oder <36°C 2. Tachykardie oder Bradykardie bei Säuglingen 3. Tachypnoe oder Beatmungsbedarf 4. Leukozytose oder Leukopenie
Sepsis	SIRS in Anwesenheit oder als Folge von vermuteter oder nachgewiesener Infektion

Tabelle 5 Auszug aus den Kriterien der „International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics“ (Goldstein et al., 2005).

Weitere Infektionen wurden mit Hilfe der „CDC-Kriterien“ bzw. der Kriterien der „International pediatric sepsis consensus conference“ aus den Akten ermittelt. Erreger-, Antikörper- oder Antigennachweise, pathologische Laborparameter und Angaben über den klinischen Zustand des Patienten (ggf. in Verbindung mit Veränderungen in der Therapie) wurden anhand o.g. Kriterien auf die Vereinbarkeit mit der Diagnose einer Infektion beurteilt. Beispielsweise wurden die Kombination von Fieber des Patienten, begonnener antibiotischer Therapie zu diesem Zeitpunkt und Erregernachweis in einer Blutkultur als Sepsis gewertet.

Jede Infektion wurde mit Art der Infektion, Ort, Erreger und Zeitpunkt dokumentiert. Aufgelistet wurden Sepsis, Pneumonie, Cholangitis, Hepatitis, Peritonitis, Pyelonephritis (HWI) und sonstige Infektionen.

2.5.1 Bakterielle Infektionen

Bakterielle Infektionen wurden geordnet nach gram-positiven, gram-negativen und gemischten Infektionen.

Wenn bei einer Pneumonie kein Keimnachweis durchgeführt wurde, wurde anhand der klinischen Einordnung durch die behandelnden Ärzte diese als bakterielle oder virale Infektion gewertet.

Als Bakteriämie wurde eine positive Blutkultur ohne sepsistypische Klinik gewertet. In diesen Fällen war in der Regel keine antibiotische Therapie begonnen oder umgestellt worden, und die Bakteriämie wurde in der klinischen Gesamtbeurteilung durch die behandelnden Ärzte nicht als Sepsis eingestuft.

2.6 Kolonisation

„Kolonisation bezeichnet die Dauerbesiedlung der Haut und Schleimhäuten mit Mikroorganismen“ (Hahn et al., 2009). Auf und im menschlichen Körper haben sich bestimmte Mikroorganismen etabliert. Sie bilden die physiologische Normalflora wie z.B. die physiologische Besiedlung des Darms mit Bakterien. Daneben gibt es eine pathologische Kolonisation, wenn fakultativ pathogene und/ - oder ortsfremde Keime Haut oder Schleimhäute besiedeln wie z.B. eine Besiedlung des Nasen-Rachen-Raums mit Staphylokokkus aureus. Diese Keime können bei geschwächter Immunabwehr in den Körper eindringen und zu endogenen Infektionen führen.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Keimnachweis als pathologische Kolonisation gewertet, wenn ein ortsfremder Keim zweimalig an demselben Ort nachgewiesen wurde. Ausnahmen bildeten zwingend sterile Orte wie Katheterspitzen oder intraoperative Abstriche. Hier galt ein einmaliger Nachweis als pathologische Kolonisation.

Bei der quantitativen Diagnostik der Stuhlflora galt der zweimalige Nachweis eines relevanten Darmkeims in unphysiologisch erhöhter Konzentration als pathologische Kolonisation. Nachweisbare Toxinkonzentrationen von Clostridium difficile und perfringens sowie Staphylokokkus aureus wurden verzeichnet. Lag ein auffälliges Ungleichgewicht zwischen anaeroben und aeroben Darmkeimen vor, wurde dies mit aufgeführt (s. **Tabelle 6**).

Jede pathologische Kolonisation wurde mit Ort und Erreger dokumentiert.

Keimgruppe/ Species	Keimzahl pro Gramm Stuhl (10 ⁿ)								
	<3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	>10
Anaerobe Bakterien, gesamt									
Aerobe Bakterien, gesamt									
Clostridium perfringens	N	N							
Clostridium					N	N	N		
Enterobacteriaceae					N	N			
Pseudomonas-Gruppe	N	N							
Bacillus cereus	N	N							
Staphylokokkus aureus	N	N							
Staphylokokkus epidermidis Gruppe	N	N							
Sproßpilze	N	N							
Clostridium difficile	nicht nachgewiesen				nachgewiesen				
Clostridium difficile Toxin A und B	nicht nachgewiesen				nachgewiesen				
Clostridium perfringens Toxin	nicht nachgewiesen				nachgewiesen				
S. aureus – Enterotoxin/ TSST	nicht nachgewiesen				nachgewiesen				

N: Keimzahl im physiologischen Bereich

Tabelle 6 Befunddokumentation der quantitativen Untersuchung der Stuhlflora durch das „Institut für Medizinische Mikrobiologie“ des Universitätsklinikums Essen, Tabelle der schriftlichen Befundmitteilung „Quantitative Untersuchung der Stuhlflora – Befund und Stellungnahme“ des obigen Instituts entnommen.

2.7 Statistik

Alle 67 Patienten wurden mit Hilfe der geeigneten deskriptiven Statistik analysiert (Microsoft Office Excel 2007). Die statistischen Kenngrößen wurden wie folgt angegeben:

Median (\tilde{x}), Spannweite ($x_{\min}-x_{\max}$), 1. und 3. Quartil (Q1;Q3).

Eine Analyse des Transplantat- und des Patientenüberlebens wurde mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet.

Eine Auswertung durch Verfahren der induktiven Statistik wurde nur bei den einfach-transplantierten Kindern angewandt (n=51). Hierbei wurde der Einfluss bestimmter Risikofaktoren wie Alter oder Grunderkrankung auf die Anzahl von Infektionen nach LTX mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests (zwei unabhängige Stichproben) und des Kruskal-Wallis-Tests (mehrere unabhängige Stichproben) analysiert.

Um die Variablen „Dauer des Intensivaufenthalts“ und „Dauer der Beatmung“ in den Gruppen der Kinder mit und ohne Infektionen zu untersuchen, wurde der t-Test angewendet. Bei der Auswertung der Risikofaktoren für die Entstehung einer CMV-Infektion wurde „Fisher’s exakter Test“ verwendet (Hilgers et al., 2007).

Als statistisch signifikant galt ein p-Wert unter 0,05. Als Berechnungssoftware diente SPSS 12.0 für Windows.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakterisierung

3.1.1 Präoperative Charakteristika

Die Studie umfasst 67 Kinder im Alter von vier Monaten bis 14 Jahren (Median 1,2 Jahre), die in dem Beobachtungszeitraum von Juni 1998 bis Juni 2003 in Zusammenarbeit des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin und der Chirurgischen Klinik am Universitätsklinikum Essen lebertransplantiert wurden. Unter den Kindern waren 30 Mädchen (45%) und 37 Jungen. Die Patienten hatten ein medianes Gewicht von neun Kilogramm (Spannweite 4,5-73kg).

3.1.1.1 Grunderkrankungen

Die Erkrankungen, die zur LTX führten, zeigt **Abbildung 2**. Mindestens 43 Patienten hatten eine cholestatische Erkrankung (Gallengangsatresie und andere zirrhotische Erkrankungen wie die intrahepatische Hypoplasie der Gallengänge, Einzelheiten s. Anhang).

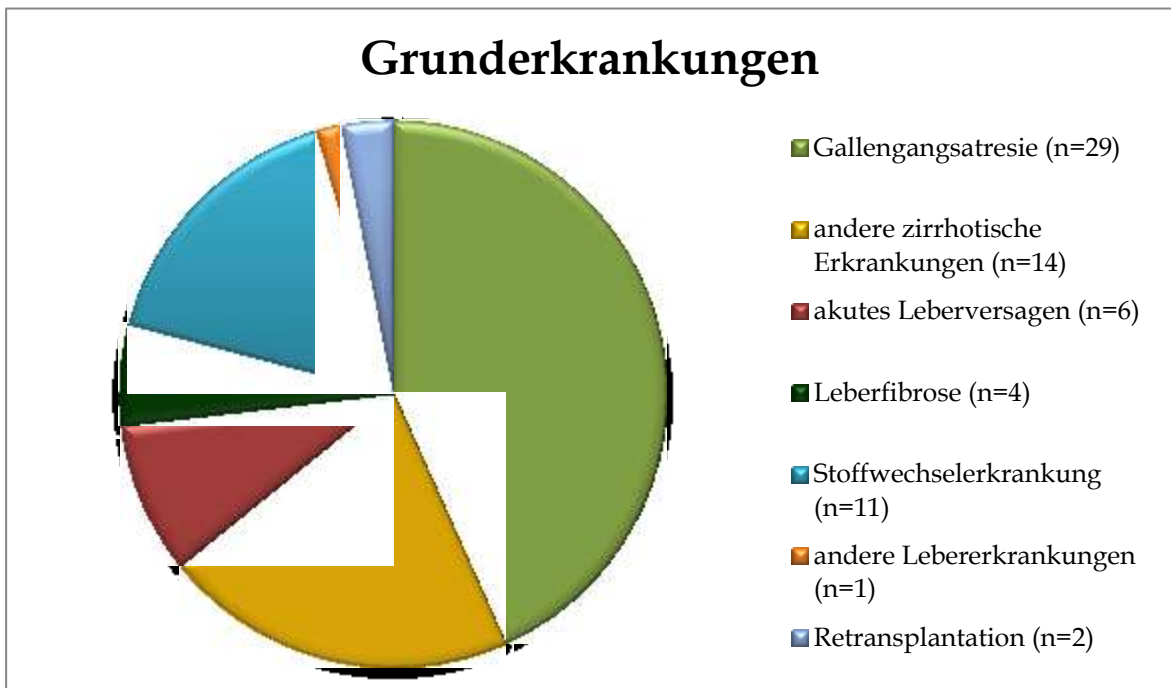


Abb. 2 Verteilung der Grunderkrankungen der lebertransplantierten Kinder (n=67).
Tabellarische Auflistung der Erkrankungen im Einzelnen: s. Anhang.

3.1.1.2 Voroperationen

28 Kinder (42%) hatten vor LTX eine Operation nach Kasai (Hepatoporto-Enterostomie; Entfernung der atretischen Gallengänge und Verbindung der intrahepatischen Gallengänge mit einer ausgeschalteten Dünndarmschlinge), acht Kinder (12%) hatten andere abdominelle Operationen und 31 Kinder (46%) waren nicht voroperiert.

3.1.1.3 Klinischer Zustand nach UNOS

Der präoperative klinische Zustand kann nach UNOS eingeteilt werden. Danach gehörten 13 Kindern (19%) in die Klasse UNOS 1, da sie aufgrund ihres schlechten klinischen Zustands vor LTX auf der Intensivstation betreut werden mussten. 20 Kinder (30%) konnten auf normalen Station versorgt werden (UNOS 2) und bei 34 Patienten (51%) war ein Aufenthalt im Krankenhaus nicht nötig (UNOS 3 und 4).

Die präoperativen Patientencharakteristika sind in **Tabelle 7 und 8** zusammengefasst.

präoperative Patientencharakteristika	Median	Spannweite	1. Quartil	3. Quartil
Alter (Jahre)	1,2	0,4-14,9	0,8	6,9
Gewicht (kg)	9	4,5-73	7	22,5

Tabelle 7 Alter und Gewicht der lebertransplantierten Kinder (n=67).
Median, Spannweite (x_{\min} - x_{\max}) und 1. und 3. Quartil.

präoperative Patientencharakteristika	n (%)
Geschlecht	
- Junge	37 (55)
- Mädchen	30 (45)
Grunderkrankung	
- Gallengangsatresie	29 (43)
- Andere zirrhotische Erkrankungen	14 (21)
- akutes Leberversagen	6 (9)
- Leberfibrose	4 (6)
- Stoffwechselerkrankungen	11 (16)
- Andere Lebererkrankungen	1 (2)
- Retransplantation	2 (3)
Voroperationen	
- Kasai-Operation	28 (42)
- andere abdominelle Operationen	8 (12)
UNOS	
- 1	13 (19)
- 2	20 (30)
- 3 und 4	34 (51)

Tabelle 8 präoperative Patientencharakteristika der lebertransplantierten Kinder (n=67). Anzahl der Patienten mit prozentualem Anteil (n (%)).

3.1.2 Operative Charakteristika

67 Kindern wurden innerhalb von fünf Jahren (Juni 1998 bis Juni 2003) 84 Lebern transplantiert. Die operativen Charakteristika sind in **Tabelle 9 und 10** dargestellt, **Abbildung 3** zeigt das Transplantatüberleben (1. Transplantat) nach Kaplan-Meier. Zwei der Patienten waren bereits an anderen Zentren vortransplantiert worden und bekamen in Essen ihr zweites bzw. ihr zweites und später drittes Organ. Vier Organe (6%) zeigten primär keine Funktion. Drei dieser Patienten konnten retransplantiert werden, ein Kind verstarb vor Retransplantation.

15 Kinder wurden im Median nach neun Tagen (1-495 Tage) retransplantiert.

Zwei Kinder mussten drei bzw. acht Tage nach der zweiten LTX erneut transplantiert werden.

operative Transplantatcharakteristika	1. TX (n=67)	2. TX (n=15)	3. TX (n=2)
Transplantatherkunft			
Lebendspende	21 (31)	2 (13)	0
Leichenspende	46 (69)	13 (87)	2
Segmente bei Leichenspende			
ganzes Organ	17 (37)	5 (38)	1
gesplittetes Organ	25 (54)	8 (62)	1
größenreduziertes Organ	4 (9)	0 (0)	0
Segmente bei Lebendspende			
2+3	18 (86)	2 (100)	-
5-8	3 (14)	0 (0)	-
Segmente bei Leichenspende (gesplittete und Größenred. Organe)			
2-3	26 (90)	8 (100)	1
5-8	3 (10)	0 (0)	0
Gallengangsanschlusstechnik			
Hepatojejunostomie	53 (79)	15 (100)	2
Choledochocholedochostomie	14 (21)	0 (0)	0
primäre Transplantatfunktion			
gute Funktion	59 (88)	-	-
schlechte Funktion	4 (6)	-	-
primär keine Funktion	4 (6)	-	-

Tabelle 9 operative Charakteristika des ersten, zweiten und dritten Transplantats (TX).
Anzahl der Transplantate mit prozentualem Anteil (n (%)); (-) Daten nicht verfügbar.

Ischämiezeiten (Minuten)	1. TX (n=67)	2. TX (n=15)	3. TX (n=2)
Kaltischämiezeit	320 (45-1035) 196; 534	330 (16-710) 61;660	158 (65-250)
Warmischämiezeit	52 (25-120) 40;60	58 (25-96) 33;62	61 (47-75)

Tabelle 10 Ischämiezeiten des ersten, zweiten und dritten Transplantats.
Median (Spannweite (x_{\min} - x_{\max})) 1. und 3. Quartil (Q_1 ; Q_3) in Minuten.

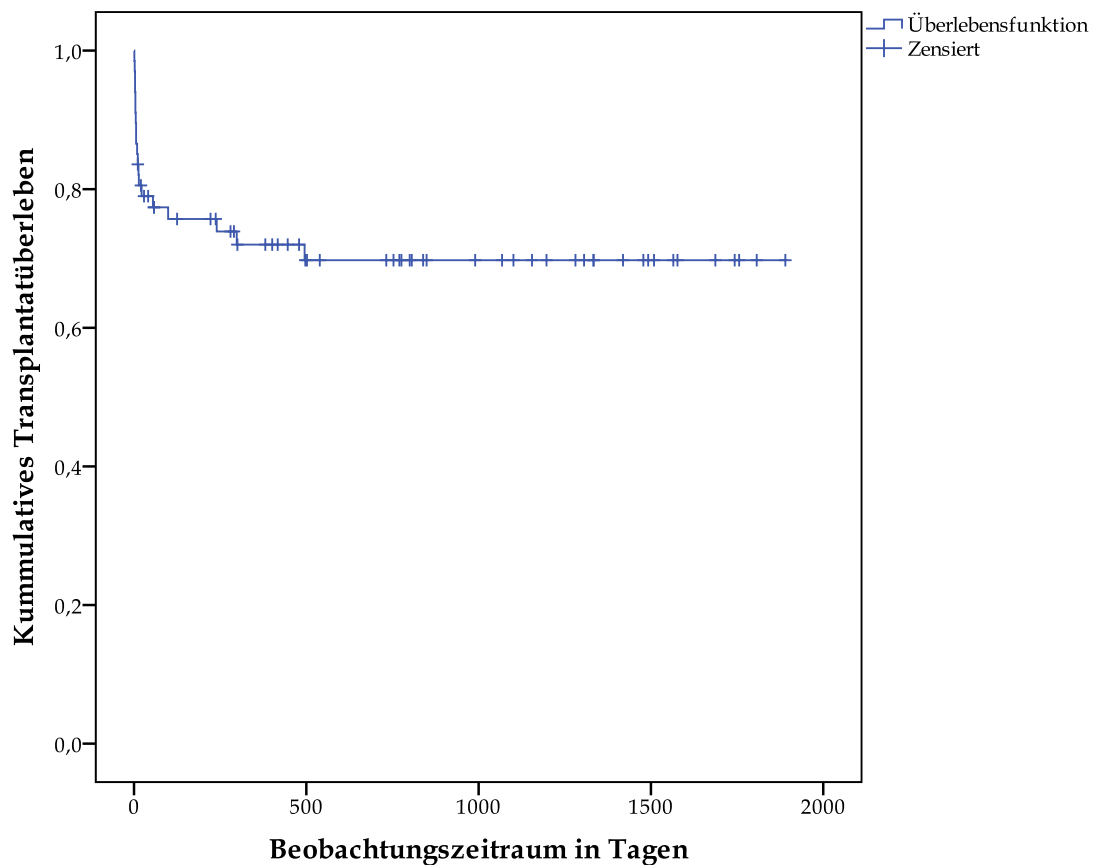


Abb. 3 kumulatives Überleben des 1. Transplantates nach LTX (n=67) nach Kaplan-Meier.

3.1.3 Postoperative Charakteristika

In **Tabelle 11 und 12** sind die postoperativen Charakteristika zusammengefasst.

Postoperativ wurden die Kinder primär auf der pädiatrischen Intensivstation betreut. Die Aufenthaltsdauer betrug im Median 14 Tage (3-160 Tage). Die mediane Beatmungsdauer lag bei 5 Tagen (1-126 Tage). Die mediane Lagedauer zentralvenöser Zugänge betrug 20 Tage (5-121 Tage).

Die 67 Patienten hatten einen medianen Krankenhausaufenthalt von 34 Tagen (5-178 Tage). 42 Kinder konnten vom Zeitpunkt ihrer LTX bis zum 31.10.2003 betreut und beobachtet werden. Im Median ergab sich ein Beobachtungszeitraum von 1,5 Jahren (4 Tage - 5 Jahre). 16 Kinder (24%) verzogen und wurden an anderen Zentren weiter betreut. 9 Kinder verstarben (13%, mediane Überlebensdauer 32 Tage, Spannweite 4 Tage - 1,5 Jahre).

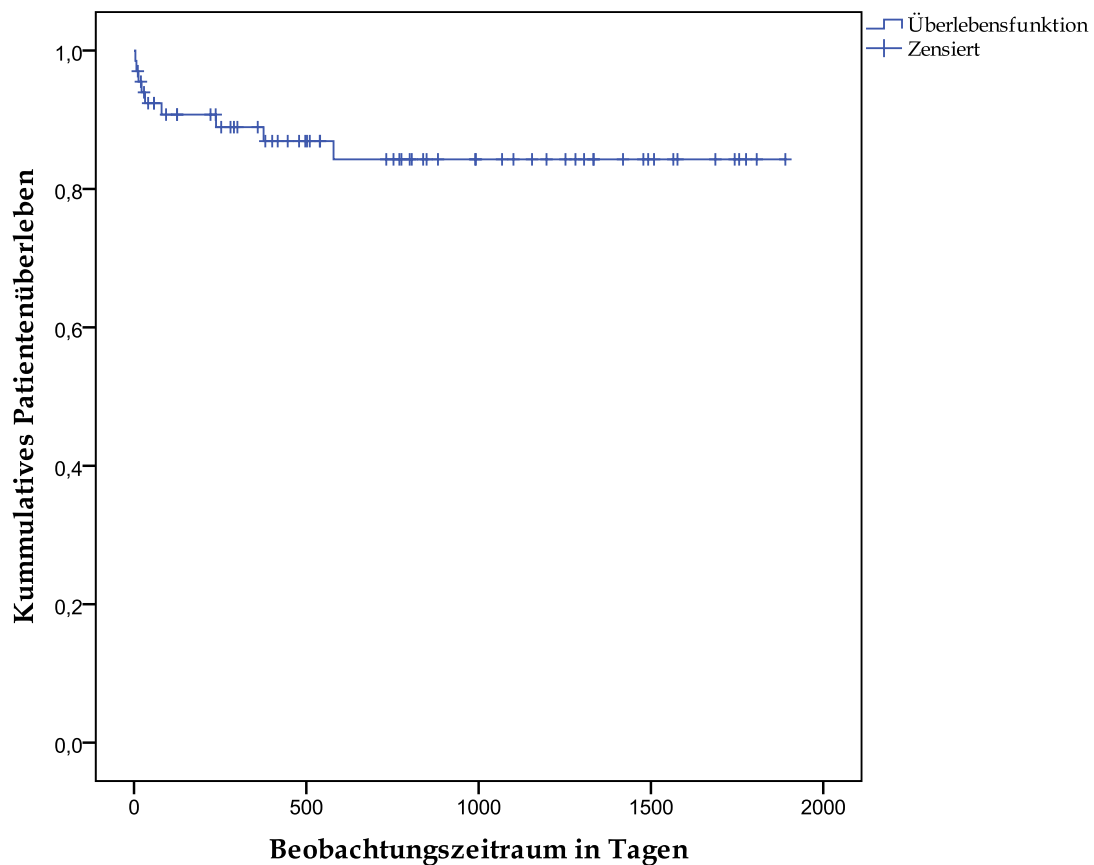


Abb. 4 kumulatives Überleben der Patienten nach LTX (n=67) nach Kaplan-Meier.

3.1.3.1 Immunsuppressive Therapie und Abstoßung

66 Patienten (99%) erhielten Cyclosporin A als primäre Immunsuppression. Nur ein Patient, der schon an einem anderen Zentrum vortransplantiert wurde, erhielt Tacrolimus. Eine akute Abstoßung trat bei 23 Kindern (34%) auf, eine chronische Abstoßung bei sechs Kindern (9%). Eine SDH-Stoßtherapie wurde bei 28 Kindern (42%) im Median über drei Tage durchgeführt (1-6 Tage). Bei 17 Kindern (25%) wurde im Verlauf die Immunsuppression auf Tacrolimus umgestellt.

3.1.3.2 Postoperative Komplikationen

Bei 52 Patienten (78%) traten im Beobachtungszeitraum nach LTX Komplikationen auf (s. **Tabelle 11**). 46 Kinder (69%) benötigten eine Reoperationen. 25 Kinder (37%) wurden laparotomiert, sieben (10%) erhielten sekundäre Bauchdeckenverschlüsse und 14 Kinder (21%) beide Operationen.

postoperative Patientencharakteristika	n (%)
verstorbene Patienten	9 (13)
immunsuppressive Therapie	
primär Cyclosporin A (CsA)	66 (99)
primär Tacrolimus (FK-506)	1 (1)
Umstellung von CsA auf FK-506	17 (25)
Abstoßung	
akute Abstoßung	23 (34)
chronische Abstoßung	6 (9)
SDH-Stoßtherapie	28 (42)
Komplikationen	
ja	52 (78)
nein	15 (22)
Gefäßkomplikationen	
Thrombosen	28 (42)
- A. hepatica	18 (27)
- V. portae	15 (22)
- andere venöse Gefäße	5 (7)
Blutungen	18 (27)
Komplikationen andere Organsysteme	
ARDS	5 (7)
ANV	14 (21)
Gallengangskomplikationen	17 (25)
andere extrahepatische Komplikationen	14 (21)
Reoperationen	
Patienten insgesamt	46 (69)
Anzahl Operationen pro Patient	2,5
Laparotomie	25 (37)
sekundärer Bauchdeckenverschluss	7 (10)
beide Operationen	14 (21)
Retransplantationen (2. und 3. Organ)	17

Retransplantationsursache	
Gefäßkomplikationen	10 (59)
akute Abstoßung	1 (6)
chronische Abstoßung	3 (17)
Gallengangskomplikationen	1 (6)
andere Ursache	2 (12)

Tabelle 11 postoperative Patientencharakteristika der lebertransplantierten Kinder (n=67). Anzahl der Patienten mit prozentualem Anteil (n (%)); bei den Thrombosen sind Doppelnennungen möglich (Cyclosporin A=CsA, Tacrolimus=FK-506).

postoperative Patientencharakteristika	Median	Spannweite	1.Quartil	3. Quartil
Aufenthaltsdauer Intensivstation (Tage)	14	3-160	7,5	24,5
Beatmungsdauer (Tage)	5	1-126	2,5	9
ZVK Liegedauer (Tage)	20	5-121	13	29,5
Krankenhausaufenthalt (Tage)	34	1-178	25	60
Beobachtungszeitraum (Jahre)	1,5	0,01-5	0,65	3,4

Tabelle 12 postoperative Patientencharakteristika der lebertransplantierten Kinder (n=67). Median, Spannweite (x_{\min} - x_{\max}) und 1. und 3. Quartil.

3.2 Infektionen

3.2.1 Häufigkeit

Insgesamt ließen sich während des Beobachtungszeitraumes 222 Infektionen diagnostizieren. Infektionen traten bei 61 (91%) der 67 Kinder auf. Sechs Kinder hatten keine Infektion.

110 (49,5%) Infektionen waren nosokomiale Infektionen. Sie traten bei 55 (82%) der Kinder auf. Zwölf Kinder hatten keine nosokomiale Infektion.

Bakterielle Infektionen traten am häufigsten auf: 146 (66%) von 222 Infektionen. 65 (29%) der Infektionen waren durch Viren verursacht und 11 (5%) durch Pilze. Es traten keine Infektionen durch Protozoon auf.

In **Tabelle 13 und 14** sind die Infektionen zusammengefasst dargestellt.

Infektionen	Anzahl Infektionen n (%)	Anzahl Kinder mit Infektionen n(%)	Infektionen pro Kind n (Spannweite) 1. ; 3. Quartil
gesamt	222 (100)	61 (91)	3,3 (0-16) 2;4
davon nosokomial	110 (49,5)	55 (82)	1,6 (0-6) 1;2

Tabelle 13 Inzidenz der Infektionen insgesamt sowie der nosokomialen Infektionen.
Anzahl der Kinder mit Infektionen mit prozentualem Anteil (n (%)) an allen Kindern (n=67).
Anzahl Infektionen pro Kind (Mittelwert (Spannweite(x_{\min} - x_{\max})) 1. und 3. Quartil (Q_1 ; Q_3)).

Infektionen	Anzahl Infektionen n (%)	Anzahl Kinder mit Infektionen n(%)	Infektionen pro Kind n (Spannweite) 1. ; 3. Quartil
Bakterien	146 (66)	54 (81)	2,2 (0-15) 1;3
Viren	65 (29)	44 (66)	1 (0-5) 0;1
Pilze	11 (5)	9 (13)	0,1 (0-1) 0;0
Gesamt	222 (100)	61 (91)	3,3 (0-16) 2;4

Tabelle 14 Inzidenz der Infektionen aufgeteilt nach Erreger und insgesamt.
Anzahl der Kinder mit Infektionen mit prozentualem Anteil (n (%)) an allen Kindern (n=67).
Anzahl Infektionen pro Kind (Mittelwert (Spannweite(x_{\min} - x_{\max})) 1. und 3. Quartil (Q_1 ; Q_3)).

3.2.2 Zeitliches Auftreten

Tabelle 15 und Abbildung 5 zeigen die Inzidenz der Infektionen im zeitlichen Verlauf nach LTX. Die Infektionen sind nach Erregertyp differenziert.

	1. n(%)	2. n (%)	3. n (%)	4. n (%)	5.-8. n (%)	>8.Woche n (%)	Gesamt n (%)
Bakterien	26 (86)	22 (69)	7 (58)	9 (69)	5 (23)	77 (68)	146 (66)
Viren	2 (7)	5 (15,5)	2 (17)	4 (31)	16 (73)	36 (32)	65 (29)
Pilze	2 (7)	5 (15,5)	3 (25)	0	1 (4)	0	11 (5)
Gesamt	30 (14)	32 (14)	12 (5)	13 (6)	22 (10)	113 (51)	222 (100)

Tabelle 15 Inzidenz der Infektionen aufgeteilt nach Erreger und zeitlichem Auftreten in Wochen nach LTX mit prozentualem Anteil an allen Infektionen in dieser Woche(n) (n (%)).
Infektionen gesamt: Inzidenz der Infektionen aufgeteilt nach zeitlichem Auftreten in Wochen nach LTX mit prozentualem Anteil an allen Infektionen nach LTX (n (%)).
Die Werte der 5.-8. und >8. Woche sind kumulative Werte.

In den ersten zwei Wochen nach LTX traten die meisten Infektionen auf. Bakterien waren die Haupterreger. Zudem fand sich hier der Hauptteil der Infektionen durch Pilze. Im zweiten Monat nach LTX nahm die Anzahl der Infektionen deutlich ab. Hier traten Infektionen durch Viren in den Vordergrund. Nach dem zweiten Monat traten noch gut 50%

der Infektionen auf, neben Viren (1/3 der Infektionen) spielten hier wieder Bakterien eine wichtige Rolle (2/3 der Infektionen).

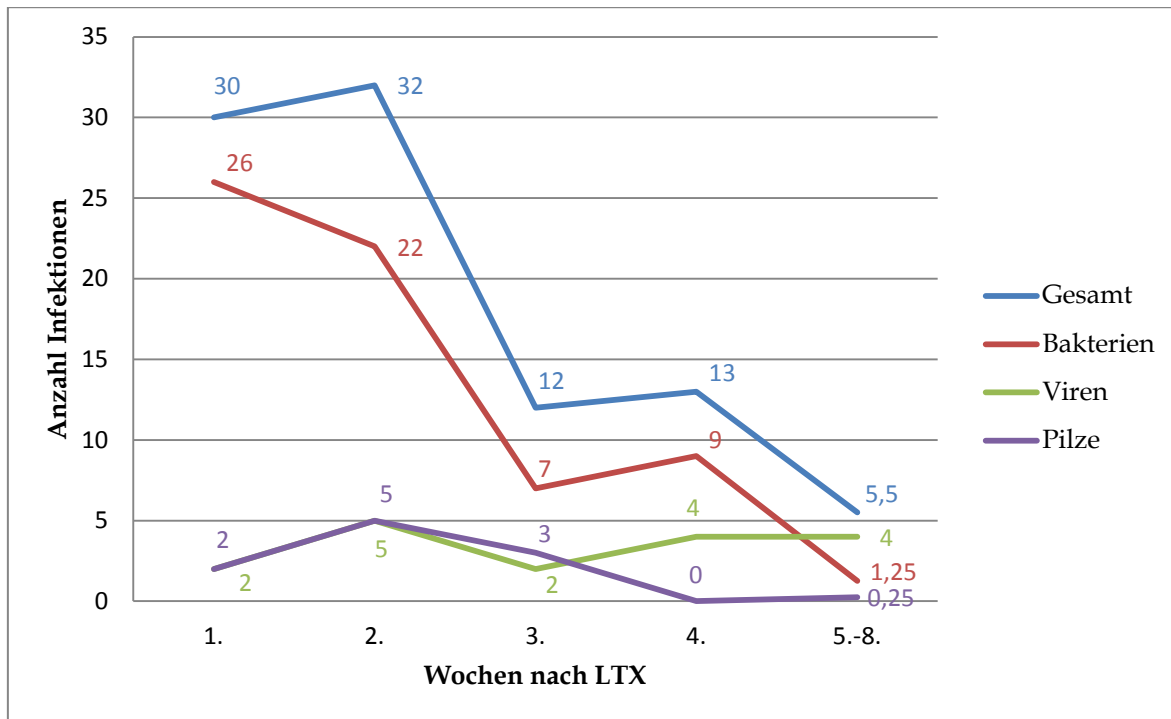


Abb. 5 Anzahl und zeitliche Verteilung der Infektionen in den ersten acht Wochen nach LTX, Aufteilung nach Gesamtinfektionen und Infektionen pro Erregertyp. Infektionen in der 5.-8. Woche im Mittel pro Woche.

3.2.3 Bakterielle Infektionen

Bakterielle Infektionen machten mit 146 (66%) Infektionen den Hauptteil der Infektionen aus. Die Kinder hatten im Mittel 2,2 bakterielle Infektionen (Spannweite 0-15, 1. und 3. Quartil 1 bzw. 3). Bei 13 Kindern traten keinerlei bakterielle Infektionen auf.

3.2.3.1 Keimnachweis bei bakteriellen Infektionen

Bei 97 der 146 bakteriellen Infektionen war ein definitiver Keimnachweis möglich. Davon waren gut die Hälfte (n=50, 52%) gram-positive Erreger. Gram-negative Keime ließen sich bei 40 (41%) Infektionen nachweisen. Bei sieben Infektionen (7%) lagen bakterielle Mischinfektionen vor. Mit Abstand am häufigsten ließ sich *Staphylokokkus epidermidis* nachweisen. Seltener fanden sich *Enterokokken*, *Klebsiellen*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylokokkus aureus* und *Enterobacter spp.*

Keim	Anzahl Infektionen n (%-Anteil an allen Infektionen mit Keimnachweis)
Staphylokokkus epidermidis	32 (33)
Enterokokken	16 (17)
Klebsiellen	10 (10)
E. coli	9 (9)
Pseudomonas aeruginosa	7 (7)
Staphylokokkus aureus	7 (7)
Enterobacter spp.	6 (6)
Proteus mirabilis	2 (2)
Stenotrophomonas maltophilia	2 (2)
Proteus vulgaris	1 (1)
Clostridium difficile	1 (1)
Citrobacter	1 (1)
Andere Anaerobe Bakterien	1 (1)
Alcaligenes spec.	1 (1)
Mykoplasmen	1 (1)
Acinetobacter baumannii	1 (1)
Bacillus	1 (1)
Flavomonas spp.	1 (1)
Leuconostoc spec.	1 (1)

Tabelle 16 Keimspektrum der bakteriellen Infektionen mit Anzahl der Infektionen und prozentualem Anteil an allen Infektionen mit Keimnachweis (n=97) (n (%)). Mehrfachnennung durch Mischinfektionen möglich.

3.2.3.2 Krankheitsbilder bakterieller Infektionen

Am häufigsten manifestierten sich bakterielle Infektionen in Form einer Sepsis (n=49) und einer Cholangitis (n=42).

Krankheitsbild	Anzahl Infektionen n (%-Anteil an allen bakteriellen Infektionen)
Sepsis	49 (33)
Cholangitis	42 (29)
Pneumonie	16 (11)
Gastrointestinaltrakt	14 (10)
Niere, ableitende Harnwege	13 (9)
andere	12 (8)

Tabelle 17 Krankheitsbilder bei bakteriellen Infektionen mit Anzahl der Infektionen und prozentualem Anteil an allen bakteriellen Infektionen (n=146) (n (%)).

3.2.3.3 Erreger einer bakteriellen Sepsis

Als Verursacher einer bakteriellen Sepsis dominierte *Staphylokokkus epidermidis*. 74% (n=39) der Sepsiserreger waren gram-positive Keime.

Sepsis	Häufigkeit des Keimnachweises n (% - Anteil an allen bakteriellen Septitiden)
<i>Staphylokokkus epidermidis</i>	26 (53)
Enterokokken	8 (16)
Klebsiellen	4 (8)
<i>E. coli</i>	4 (8)
<i>Enterobacter</i> spp.	3 (6)
<i>Staphylokokkus aureus</i>	3 (6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (4)
<i>Bacillus</i>	1 (2)
<i>Flavomonas</i> spp.	1 (2)
<i>Leuconostoc spec.</i>	1 (2)

Tabelle 18 Keimspektrum bei bakterieller Sepsis und Häufigkeit des Keimnachweises bei einer Sepsis mit prozentualem Anteil an allen bakteriellen Septitiden (n=49) (n (%)). Mehrfachnennung durch Mischinfektionen möglich.

3.2.3.4 Therapie bakterieller Infektionen

Jedes Kind wurde mindestens einmal antibiotisch behandelt. Im Median bekamen die Kinder über 28 Tage ein Antibiotikum (Spannweite 4-192 Tage, 1. und 3. Quartil 15,3 bzw. 44,5 Tage). Die Antibiotikagaben verteilten sich meist auf mehrere Episoden. Im Median hatte jedes Kind im Verlauf zwei Episoden einer antibiotischen Therapie (Spannweite 1-12, 1. und 3. Quartil 1 bzw. 3).

3.2.4 Virusinfektionen

Viren waren die zweithäufigsten Erreger bei den Infektionen nach LTX. Sie machten 29% (n=65) aller Infektionen aus. Im Median trat eine virale Infektion pro Kind auf (Spannweite 0-5, 1. und 3. Quartil 0 bzw. 1). Bei 23 Kindern trat keine virale Infektion auf.

3.2.4.1 Virustypen und klinische Manifestation

Infektionen durch das Epstein-Barr-Virus machten mit 30 Fällen (46%) knapp die Hälfte der viralen Infektionen aus. Der zweithäufigste Erreger war mit zehn Infektionen das Zytomegalievirus (15% der Virusinfektionen). Die CMV-Infektionen traten im Median 2 Monate nach LTX auf (Spannweite 2 Wochen - 6 Monate). **Tabelle 19** stellt die klinische Manifestation der einzelnen EBV- und CMV-Infektionen dar. **Tabelle 20** zeigt die CMV-Infektionen in Abhängigkeit vom CMV-Status des Spenders und des Empfängers. Bei einem Patienten trat im Rahmen der Infektion mit EBV ein Post-Transplant-Lymphoproliferative-Disorder (PTLD) auf. Bei einem anderen Patienten manifestierte sich die Infektion als CMV-Hepatitis. Bei den restlichen Infektionen durch EBV und CMV waren keine spezifischen Symptome dokumentiert.

	EBV n (%)	CMV n (%)
klinisch manifeste Infektion	8 (27)	3 (30)
Serokonversion ohne klinische Symptome	18 (60)	4 (40)
Reaktivierungen	4 (13)	3 (30)

Tabelle 19 klinische Manifestation der EBV- und CMV-Infektionen mit Anzahl und prozentualen Anteil an allen EBV- bzw. CMV-Infektionen (n=30 bzw. n=10) (n (%)).

	Anzahl Patienten n (%)	CMV-Infektion (klinisch manifest) n (%)	CMV-Serokonversion n (%)	CMV-Reaktivierung n (%)
Spender + / Empfänger -	19 (28)	2 (11)	4 (21)	-
Spender - / Empfänger -	22 (33)	1 (5)	-	-
Spender + / Empfänger +	14 (21)	-	-	3 (21)
Spender - / Empfänger +	12 (18)	-	-	-
Gesamt	67	3 (5)	4 (6)	3 (5)

Tabelle 20 Anzahl Patienten mit prozentualen Anteil an allen Patienten (n=67) aufgeteilt nach CMV-Spender- und Empfängerstatus (n (%)).
CMV-Infektionen, -Serokonversionen und -Reaktivierungen aufgeteilt nach CMV-Spender- und Empfängerstatus mit prozentualen Anteil an allen Patienten mit gleichem Spender- und Empfängerstatus (n (%)).

Kein Kind hatte sowohl eine klinisch manifeste EBV- als auch eine klinisch manifeste CMV-Infektion. Serokonversionen mit beiden Keimen kamen bei zwei Kindern vor. Ein Kind hatte eine CMV-Serokonversion und eine EBV-Infektion als auch eine EBV-Reaktivierung. Bei einem Kind traten eine CMV-Reaktivierung und eine EBV-Infektion auf. Auffällig war dabei, dass bei allen Kombinationen von EBV- und CMV-Infektionen zeitlich immer erst die CMV-Infektion auftrat.

Tabelle 21 zeigt das Keimspektrum der Virusinfektionen. Neben EBV und CMV wurden virale Infektionen durch Herpes-simplex-Viren, Adenoviren, Varizella-Zoster-Viren, RS-Viren, Humanes Herpesvirus 6 und Rotaviren verursacht. Bei fünf Infektionen gelang kein Keimnachweis.

Keim	Anzahl Infektionen n (% - Anteil an allen Virusinfektionen)
EBV	30 (45)
CMV	10 (15)
HSV	4 (6)
Adenoviren	4 (6)
VZV	4 (6)
RSV	3 (5)
Rotaviren	3 (5)
Humanes Herpes Virus 6	2 (3)

Tabelle 21 Keimspektrum der viralen Infektionen mit Anzahl der Infektionen und prozentualem Anteil an allen Virusinfektionen (n=65) (n (%)).

Bei zwei Patienten wurde eine Adenovirämie nachgewiesen, ein Patient erlitt eine Pneumonie durch Adenoviren. Rotaviren verursachten in drei Fällen eine Enteritis. Pneumonien bzw. Bronchitiden waren bei dreimalig durch RSV verursacht. Ein Patient zeigte eine VZV-Hepatitis.

3.2.4.2 Therapie viraler Infektionen

24 Kinder (36%) erhielten nach LTX eine CMV-Prophylaxe mit Ganciclovir. Bei 23 Kindern (34%) wurde eine antivirale Therapie mit Ganciclovir durchgeführt. Da nur bei 15% der Studienpopulation eine CMV-Infektion nachgewiesen werden konnte, wurde offensichtlich häufig eine Therapie auf Verdacht durchgeführt. **Tabelle 22 und 23** stellen die Prophylaxe und die antivirale Therapie im Einzelnen dar.

CMV-Prophylaxe	
Anzahl Kinder	24 (36% der Studienpopulation)
Dauer (Tage)	18 (Median) (Spannweite 4-44, 1.; 3. Quartil 12;24)
CMV-Infektionen mit Prophylaxe	6 (25% der Kinder mit CMV-Prophylaxe)
CMV-Infektionen ohne Prophylaxe	4 (9% der Kinder ohne CMV-Prophylaxe)
Zeitpunkt der CMV-Infektion nach LTX	
- mit Prophylaxe (Monate)	2 (Median) (Spannweite 2-6)
- ohne Prophylaxe (Monate)	1 (alle im 1. Monat)

Tabelle 22 CMV-Prophylaxe mit Ganciclovir nach LTX.

Antivirale Therapie	
Anzahl Kinder	23 (34% der Studienpopulation)
Dauer (Tage)	23 (Median) (Spannweite 3-73, 1.; 3. Quartil 12;39)
Anzahl Episoden pro Patient	1,1 (Median) (Spannweite 1-4, 1.; 3. Quartil 1;2)

Tabelle 23 Antivirale Therapie mit Ganciclovir nach LTX.

3.2.5 Pilzinfektionen

Pilze verursachten mit n=11 (5%) die wenigsten Infektionen. Pro Kind traten weniger als 0,2 Pilzinfektionen auf. Kein Kind hatte mehr als eine Pilzinfektion.

Keim mit klinischer Manifestation	Anzahl Infektionen n (% - Anteil an allen Pilzinfektionen)
Candida albicans	9 (82)
- Sepsis	4 (36)
- Peritonitis	3 (27)
- Pneumonie	1 (9)
- Soor	1 (9)
Pneumocystis carinii	1 (9)
- Pneumonie	1 (9)
Cryptococcus neoformans	1 (9)
- Pneumonie	1 (9)

Tabelle 24 Keimpektrum und klinische Manifestation der Pilzinfektionen mit Anzahl der Infektionen und prozentualem Anteil an allen Pilzinfektionen (n=11) (n (%)).

3.2.5.1 Therapie der Pilzinfektionen

Kinder ohne Pilzinfektion erhielten dennoch im Median über 18 Tage in ein bis vier Episoden eine antimykotische Therapie bzw. Prophylaxe (Spannweite 3-93, 1. und 3. Quartil 8,5 bzw. 25,5). Kinder mit einer Pilzinfektion bekamen im Median über 19,5 Tage eine antimykotische Therapie (Spannweite 7-79, 1. und 3. Quartil 12,25 bzw. 50,75). Diese war aufgeteilt auf ein bis drei Episoden.

3.3 Pathologische Kolonisation

Bei 42 Kindern (63%) konnte in 82 Fällen eine pathologische Kolonisation nachgewiesen werden. Im Mittel war jedes Kind 1,2 Mal mit ortsfremden Keimen besiedelt.

Für die Erfassung der Kolonisationen wurden pro Kind im Median 45 Abstriche (Spannweite 1-254, 1. und 3. Quartil 30,5 bzw. 75,25) ausgewertet.

3.3.1 Bakteriämie

Bei 19 Kindern (28%) konnte in 24 Fällen in Blutkulturen eine Bakteriämie nachgewiesen werden, die nicht als Sepsis eingestuft wurde. Das Keimspektrum der Bakteriämien ähnelt dem bei Sepsis und pathologischer Kolonisation der Gefäßkatheter (s. unten). **Abbildung 6** zeigt das Keimspektrum der Bakteriämien mit prozentualem Anteil der Kinder (% der Studienpopulation), bei denen der Keim alleine oder in Mischkulturen nachgewiesen werden konnte.

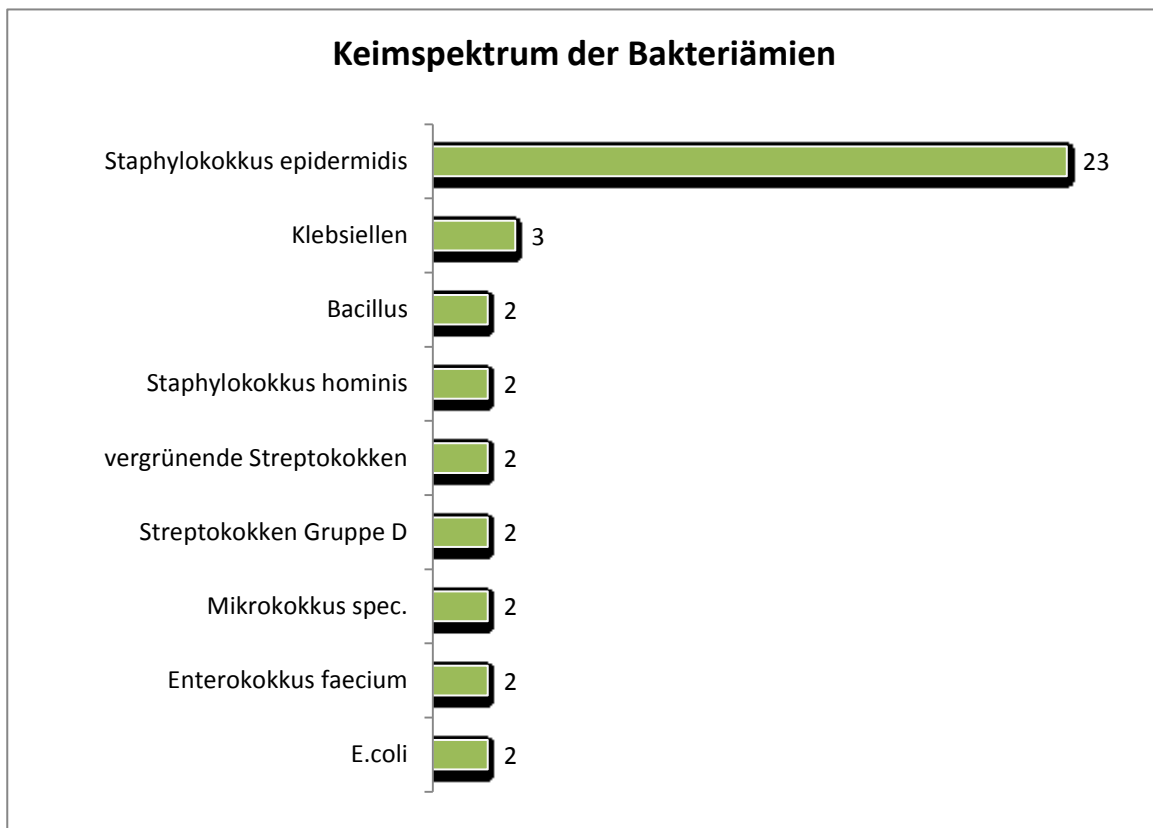


Abb. 6 Keimspektrum der Bakteriämien mit Anteil der Kinder, die mit dem Keim kolonisiert waren. Angabe in prozentualen Anteil der Studienpopulation (n=67) (%).

3.3.2 Pathologische Kolonisation der Haut, Schleimhäute, inneren Organe, Drainagen und Gefäßkatheter

Im Folgenden wird auf die pathologische Kolonisation der Haut und Schleimhäute, innerer Organe wie Trachea, Gallen- und Harnblase sowie auf die Keimnachweise an Drainagen und Gefäßkathetern eingegangen. Bei 33 Kindern (49% der Studienpopulation) trat in 52 Fällen eine pathologische Kolonisation auf. In den meisten Fällen traten Kolonisationen mit nur einem Keim auf. Selten ließen sich Mischkulturen nachweisen. Am häufigsten konnte dies an Katheterspitzen nachgewiesen werden. Das Keimspektrum ähnelt dem bei Sepsis. In **Tabelle 25** sind die nachgewiesenen, ortsfremden Keime anhand der Lokalisation im Einzelnen aufgelistet.

Eine ubiquitäre Besiedlung konnte bei einem Kind mit MRSA und bei einem anderen mit Sproßpilzen nachgewiesen werden.

Lokalisation (n1=Anzahl Patienten, n2=Anzahl Fälle)	Keime
Gefäßkatheter (15, 21)	Staphylokokkus epidermidis
	Bacillus
	Staphylokokkus aureus
	Enterokokken
	Acinetobacter spp.
	Stenotrophomonas maltophilia
	Pseudomonas aeruginosa
Rachen (8, 9)	Enterokokken
	Klebsiellen
	Enterobacter cloacae
	E. coli
	Acinetobacter baumannii
	Stenotrophomonas maltophilia
	Pseudomonas aeruginosa
Urin (8, 8)	Serratia marescens
	Sproßpilze
	Proteus mirabilis
	Proteus vulgaris
	Morganella morganii
	Enterokokken
	E.coli
Trachea (4, 4)	Citrobacter
	Klebsiellen
	Staphylokokkus epidermidis
	Pseudomonas aeruginosa
Drainage (2, 2)	Candida albicans
	Enterokokken
Haut (1, 1)	Candida albicans
	Staphylokokkus aureus
Aszites (2, 2)	Staphylokokkus epidermidis
Galle/ Gallengänge (2, 2)	Sproßpilze
	Staphylokokkus epidermidis
	Gemella morbillorum

Tabelle 25 Keimspektrum der pathologischen Kolonisation mit Lokalisation, Anzahl der besiedelten Kinder, der Fälle von pathologischer Kolonisation und der dort gefundenen Keime.

Abbildung 7 zeigt das Keimspektrum der pathologischen Kolonisation unabhängig von der Lokalisation mit prozentuaalem Anteil der Kinder (% der Studienpopulation), bei denen der Keim alleine oder in Mischkultur nachgewiesen werden konnte.

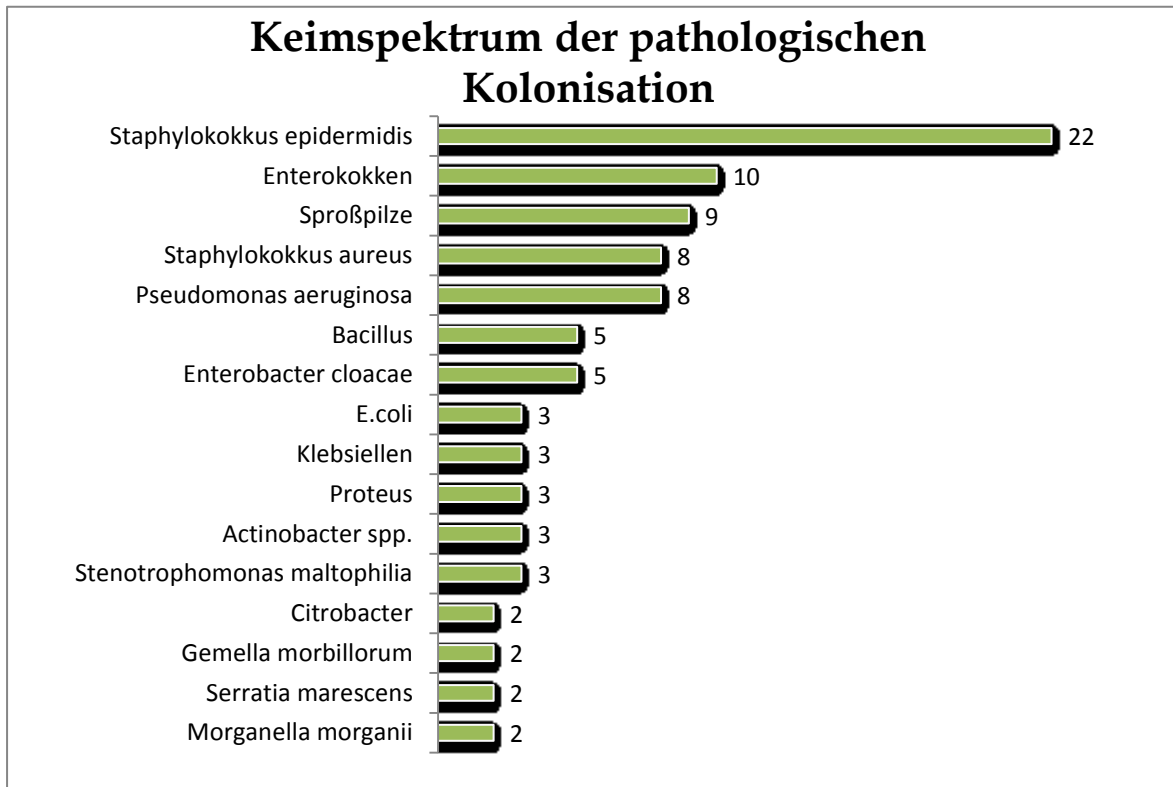


Abb. 7 Keimspektrum der pathologischen Kolonisation mit Anteil der Kinder, die mit dem Keim kolonisiert waren. Angabe in prozentuaalem Anteil der Studienpopulation (n=67) (%).

3.3.3 Fehlkolonisation des Darms

Ausführlich wurde die abnorme Kolonisation des Darms anhand von Stuhlproben analysiert. 22 Kinder (33% der Studienpopulation) wiesen in 30 Fällen eine Besiedlung des Darms auf, die in Zusammensetzung des Keimspektrums und/ oder der Häufigkeit des Auftretens von darmtypischen Keimen nicht der physiologischen Darmflora entsprach. Dies entspricht einer mittleren Fehlkolonisation von 0,5 pro Kind. **Tabelle 26** zeigt das Keimspektrum der Fehlbesiedlung des Darms mit der Anzahl der abnorm besiedelten Patienten. **Tabelle 27** zeigt die Kinder, die im Zeitraum der pathologischen Kolonisation mit Staphylokokkus epidermidis bzw. Sproßpilzen eine invasive Infektion mit diesem Keim hatten. 57% der Kinder mit einer schweren Pilzinfektion (Sepsis oder Peritonitis) wiesen eine abnorme Besiedlung des Darms mit Sproßpilzen auf.

Keim	n=Anzahl Patienten/ n=Anzahl Fälle
Staphylokokkus epidermidis erhöht	7 / 8
Sproßpilze erhöht	8 / 9
Clostridium difficile Toxin A + B positiv	6 / 6
Clostridium perfringens Toxin positiv	4 / 4
anaerobe >> aerobe Keime	3 / 3

Tabelle 26 Keimspektrum der pathologischen Kolonisation des Darms mit Anzahl der abnorm besiedelten Patienten und der Anzahl der Fälle von pathologischer Kolonisation.

Keim Fehlkolonisation des Darm	Anzahl Kinder n (%)	davon Kinder mit Infektion n (%)	davon Kinder ohne Infektion n (%)
Staphylokokkus epidermidis	7 (10)	4 (57)	3 (43)
Sproßpilze	8 (12)	4 (50)	4 (50)

Tabelle 27 Anzahl der abnorm mit Staphylokokkus epidermidis und Sproßpilzen besiedelten Kinder mit prozentualem Anteil an der Studienpopulation (n=67) (n (%)) und Anteil der Kinder, die im Zeitraum der pathologischen Kolonisation (k)eine Infektion mit diesem Keim hatten. Angabe der Anzahl der Kinder mit prozentualem Anteil an den besiedelten Kindern (n (%)).

3.4 Risikofaktoren

Es wurde getestet und analysiert, ob ein Zusammenhang zwischen verschiedenen Variablen und der Anzahl von Infektionen nach einer Lebertransplantation besteht. Welche Variablen sind Risikofaktoren für die Entstehung von Infektionen nach Lebertransplantationen bei Kindern? Welche Patienten haben ein entsprechend höheres Risiko und müssen ggf. genauer beobachtet werden? Für die Analyse wurden nur die 51 Patienten ausgewertet, die einmalig transplantiert worden sind und ihr erstes Transplantat an der Universitätsklinik Essen bekommen haben. So entstand ein einheitlicheres Patientenkollektiv für die statistische Berechnung.

Aufgrund der niedrigen Fallzahl der Kinder ohne Infektionen (n=5) wurde der Schwerpunkt der statistischen Analyse auf die Betrachtung der Anzahl der Infektionen und nicht auf den Vergleich der Kinder mit und ohne Infektionen gelegt. Eine Ausnahme bildete die Auswertung der Variablen „Dauer der Beatmung“ und „Dauer des Intensivaufenthaltes“ sowie der möglichen Risikofaktoren für CMV-Infektionen. Aufgrund der Häufigkeit der CMV-Infektionen (Kinder mit einer CMV-Infektion (n=6) hatten jeweils nie mehr als eine

CMV-Infektion) wurden in der statistischen Analyse der Variablen die Kinder mit und ohne CMV-Infektionen gegenüber gestellt.

Im folgenden Teil werden kurz die Charakteristika der untersuchten Patienten dargestellt, um dann im Weiteren die einzelnen Variablen als mögliche Risikofaktoren zu analysieren.

3.4.1 Deskriptive Beschreibung der Analysegruppe

In den **Tabellen 28 und 29** sind die Patientencharakteristika und analysierten Variablen zusammengefasst.

Insgesamt traten im Verlauf bei den Patienten 139 Infektionen auf, wovon 63% (n=88) bakterielle Infektionen, 33% (n=45) Virusinfektionen und 4% (n=6) Pilzinfektionen waren. Fünf Patienten (10%) hatten keine Infektion. Dieses Infektionsmuster entspricht dem in der ursprünglichen Grundgesamtheit aller Patienten. Eine CMV-Infektion trat bei sechs (12%) Kindern auf. Die Hälfte der Patienten (n=25; 49%) war im Darmtrakt pathologisch kolonisiert.

	Median	Min.	Max.	1. Quartil	3. Quartil
Alter (Monate)	11	5	14,9 Jahre	8	6,9 Jahre
Gewicht (kg)	8	4,5	73	7	22,5
Intubationsdauer (Tage)	5	1	18	2	7
Aufenthalt Intensivstation (Tage)	12	3	35	7	19,5
SDH-Stoßtherapie (Tage)	3	1	5	1	3

Tabelle 28 Median, Minimum, Maximum, 1. und 3. Quartil der metrischen Merkmale der einmalig transplantierten Kinder (n=51).

Patientencharakteristika	n (%)
Altersklassen	
- < 1 Jahr	27 (53%)
- ≥ 1 Jahr	24 (47%)
Gewichtsklassen	
- < 10 kg	31 (61%)
- ≥ 10 kg	20 (39%)

Grunderkrankung	
- Gallengangsatresie	25 (49%)
- Andere zirrhotische Erkrankungen	10 (20%)
- akutes Leberversagen	6 (11,5%)
- Leberfibrose	2 (4%)
- Stoffwechselerkrankungen	7 (13,5%)
- andere Lebererkrankungen	1 (2%)
UNOS	
- 1	12 (24%)
- 2	17 (33%)
- 3 und 4	22 (43%)
Spende	
- Lebendspende	18 (35%)
- Leichenspende	33 (65%)
Segmente bei Leichenspende	
- ganzes Organ	13 (39%)
- gesplittetes Organ	16 (49%)
- größenreduziertes Organ	4 (12%)
Verstorbene Patienten	4 (8)%
Abstoßung	
akute Abstoßung	14 (27%)
chronische Abstoßung	3 (9%)
SDH-Stoßtherapie	
- ja	21 (41%)
- nein	30 (59%)
postoperative Komplikationen	
- ja	36 (71%)
- nein	15 (29%)
Reoperationen	30 (59%)
Infektionen	
- insgesamt	139
- Patienten ohne Infektionen	5 (10%)
- bakterielle Infektionen	88 (63%)
- Virusinfektionen	45 (33%)
- Pilzinfektionen	6 (4%)

CMV	
- ja	6 (12%)
- nein	45 (88%)
CMV-Kompatibilität	
- Spender +/ Empfänger -	14 (27%)
- Spender +/ Empfänger +	11 (22%)
- Spender -/ Empfänger +	9 (18%)
- Spender -/ Empfänger -	17 (33%)
Fehlkolonisation des Darms	
- ja	25 (49%)
- nein	26 (51%)

Tabelle 29 Patientencharakteristika (kategoriale Merkmale) der einmalig transplantierten Kinder (n=51). Anzahl der Patienten mit prozentuaalem Anteil (n (%)).

3.4.2 Risikofaktoren für das Auftreten von Infektionen

3.4.2.1 Alter und Gewicht

Abbildung 8 zeigt die mittleren Infektionen pro Kind in den beiden Altersklassen.

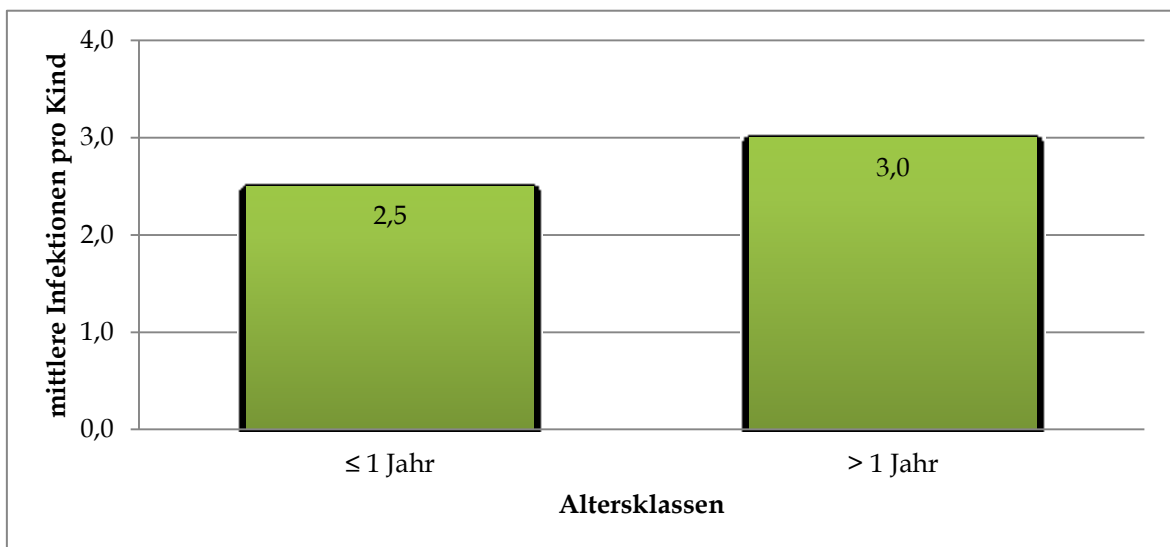


Abb. 8 Anzahl der mittleren Infektionen pro Kind in den beiden Altersklassen.

In der Gruppe der Kinder unter einem Jahr traten insgesamt 67 Infektionen auf. Die älteren Kinder hatten zusammen 72 Infektionen, somit waren es in der jüngeren Gruppe im Mittel 2,5 und in der älteren Gruppe 3 Infektionen pro Kind. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Mann-Whitney-U-Test $p=0,722$).

Die folgende Tabelle zeigt die Gewichtsverteilung nach Altersgruppen.

		Gewicht		
		≤ 10 kg	> 10 kg	Gesamt Kinder
Alter	≤ 1 Jahr	26 (96%)	1 (4%)	27
	> 1 Jahr	5 (21%)	19 (79%)	24
gesamt		31 (61%)	20 (39%)	51

Tabelle 30 Anzahl der Kinder unter und über einem Jahr (n (%)) in den Gewichtsklassen unter und über 10 kg. Fisher's exakter Test bezogen auf die beiden Gewichtsklassen $p < 0,0001$.

In der Gewichtsklasse unter 10 kg traten insgesamt 80 Infektionen auf, in der Klasse über 10 kg insgesamt 59 Infektionen. In der mittleren Anzahl an Infektionen pro Kind ($n=2,58$ vs. $n=2,95$) sowie in der statistischen Berechnung hinsichtlich der Anzahl der Infektionen zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Mann-Whitney-U-Test $p=0,860$).

3.4.2.2 Grunderkrankungen

Die mit Abstand häufigste zugrunde liegende Erkrankung war die Gallengangsatresie (25 Kinder, 49%). Im Vergleich der mittleren Infektionen pro Kind in den sechs Gruppen hatten die Kinder mit einer Stoffwechselerkrankung die wenigsten Infektionen ($n=2,0$) und die Kinder mit einer Leberfibrose die meisten Infektionen pro Kind ($n=7,0$). Der Unterschied war nicht signifikant (Kruskal-Wallis-Test $p=0,208$).

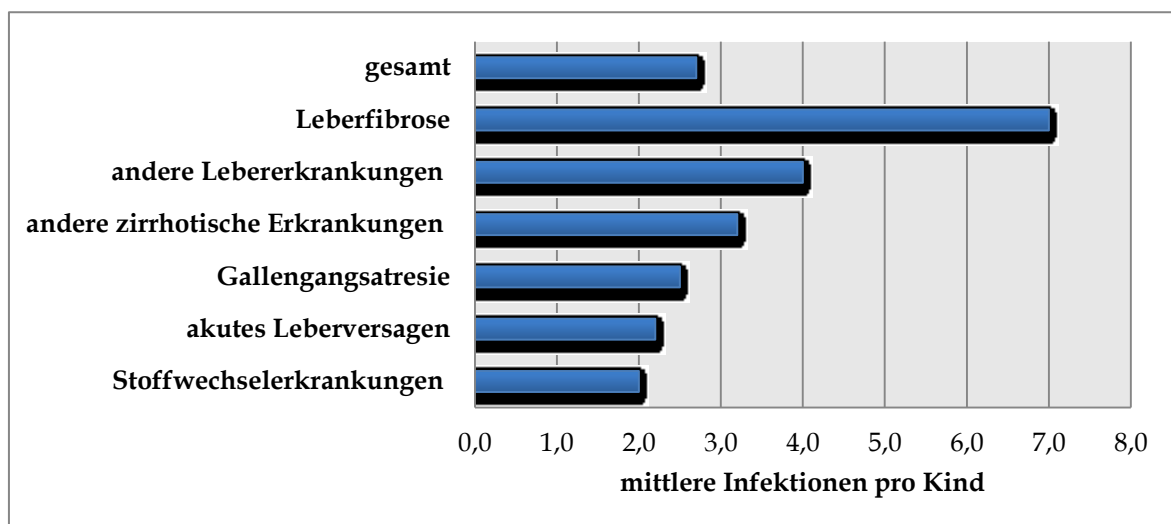


Abb. 9 Anzahl der mittleren Infektionen pro Kind aufgeteilt nach der Grunderkrankung.

Um zu testen, ob eine Gallengangsatresie signifikant häufiger zur Entstehung von Infektionen führt als alle anderen vorkommenden Grunderkrankungen, wurden die restlichen fünf Gruppen in einer Gruppe zusammengefasst (**Tabelle 31**).

		Kinder	Infektionen	
			gesamt	pro Kind
Gallengangsatresie	ja	25 (49%)	62 (44,6%)	2,5
	nein	26 (51%)	77 (55,4%)	3,0
gesamt		51	139	2,7

Tabelle 31 Anzahl der Kind, der Infektionen (n (%)) und die mittlere Anzahl der Infektionen pro Kind bei Kindern mit und ohne Gallengangsatresie.

Im Vergleich dieser beiden gleich großen Gruppen (25 vs. 26 Kinder) kamen bei den Kindern mit einer Gallengangsatresie zwar etwas seltener Infektionen vor (mittlere Infektionen pro Kind 2,5 vs. 3), der Unterschied war aber statistisch nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test $p=0,659$).

3.4.2.3 UNOS

In der Gruppe „UNOS 3 und 4“ traten insgesamt 64 Infektionen auf, in der Gruppe „UNOS 2“ 52 Infektionen und in der Gruppe „UNOS 1“ 23 Infektionen. Die mittlere Anzahl an Infektionen pro Kind war in der Gruppe UNOS 1 im Vergleich etwas niedriger (UNOS 3 und 4: 2,9, UNOS 2: 3,05, UNOS 1: 1,9), was jedoch statistisch nicht signifikant war (Kruskal-Wallis-Test $p=0,287$).

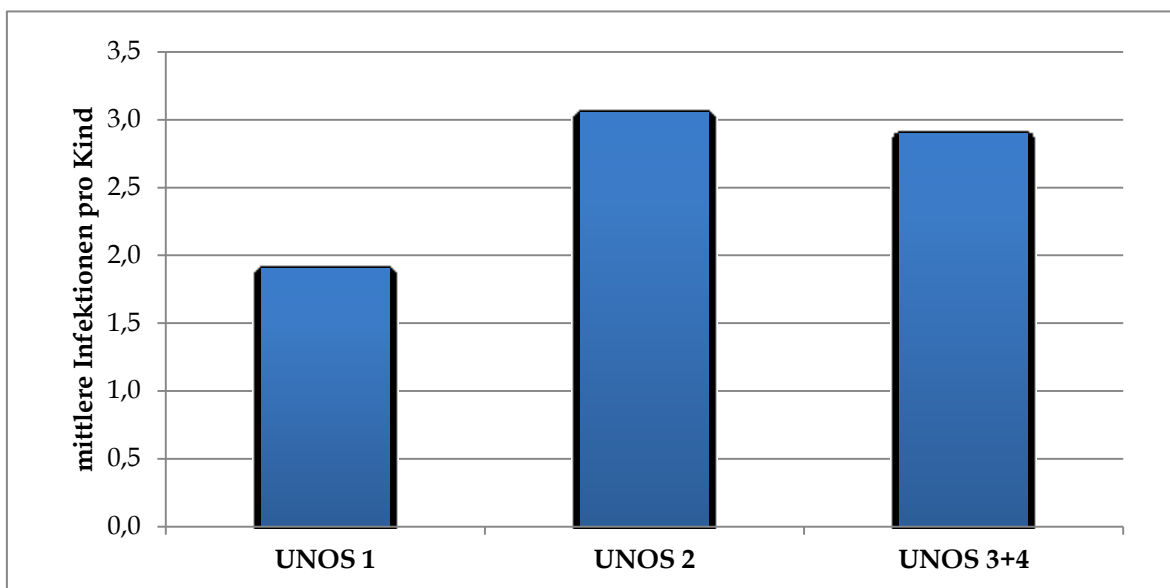


Abb.10 Anzahl der mittleren Infektionen pro Kind aufgeteilt nach präoperativem Zustand (UNOS).

3.4.2.4 Transplantatcharakteristika

Im Vergleich der Kinder mit einer Lebendspende mit denen, die eine Leichenspende erhielten, variierte die Anzahl an Infektionen im Mittel pro Kind nur leicht (2,6 vs. 2,9). Statistisch ergab sich kein signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-U-Test $p=0,356$).

Unterteilt man die Kinder nach der Art des Transplantats in drei Gruppen (ganzes Organ, gesplittetes Organ (Leichen- und Lebendspende), größenreduziertes Organ), so ergibt sich folgende Aufteilung:

		Kinder	Infektionen	
			gesamt	pro Kind
Transplantat	ganz	13 (25%)	27 (19,4%)	2,1
	gesplittet	34 (67%)	102 (73,4%)	3,0
	größenreduziert	4 (8%)	10 (7,2%)	2,5
gesamt		51	139	2,7

Tabelle 32 Anzahl der Kinder, der Infektionen (n (%)) und der mittleren Infektionen pro Kind aufgeteilt nach Art des Transplantats.

Die mittlere Zahl von Infektionen pro Kind (2,0 vs. 3,0 vs. 2,5) war bei allen drei Transplantatformen vergleichbar (Kruskal-Wallis-Test $p=0,212$).

3.4.2.5 Reoperationen und postoperative Komplikationen

Im Vergleich hatten die reoperierten Kinder nicht mehr Infektionen als die nicht reoperierten Kinder (Infektionsanzahl im Mittel pro Kind 2,8 vs. 2,7; Mann-Whitney-U-Test $p=0,293$).

Ähnliches ließ sich bei den postoperativen Komplikationen feststellen:

Darmkomplikationen, Blutungen, Gefäßkomplikationen, ANV, ARDS, Gallengangskomplikationen und andere Komplikationen entwickelten 36 der 51 Patienten (71%). In dieser Gruppe konnte kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von mehr Infektionen nachgewiesen werden (Infektionsanzahl im Mittel pro Kind 2,6 vs. 2,9; Mann-Whitney-U-Test $p=0,563$).

3.4.2.6 Dauer des Intensivstationsaufenthalts und Beatmung

Die statistische Analyse erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Kindern mit und ohne Infektionen bezüglich ihrer Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation bzw. der Beatmungsdauer (t-Test $p=0,133$ bzw. t-Test $p=0,287$).

Variable	Kinder mit Infektionen (n=46)		Kinder ohne Infektionen (n=5)		p - Wert (t-Test)
	\bar{x}	s	\bar{x}	s	
Dauer Intensivaufenthalt (Tage)	14,5	8,4	8,4	9,5	0,133
Dauer Beatmung (Tage)	5,6	4,0	3,6	4,2	0,287

Tabelle 33 Angabe des Mittelwertes (\bar{x}), der Standardabweichung(s) und des p-Wertes der Dauer des Intensivstationsaufenthaltes und der Beatmung bei Kindern mit und ohne Infektionen.

3.4.2.7 Abstoßung, SDH-Stoßtherapie und CMV-Infektionen

Kinder mit einer SDH-Stoßtherapie (n=21, 41%) hatten nur minimal häufiger eine Infektion (im Mittel 2,9 vs. 2,6; Mann-Whitney-U-Test p=0,235, n.s.).

		Kinder	Infektionen	
			gesamt	pro Kind
SDH-Stoßtherapie	ja	21 (41%)	61 (44%)	2,9
	nein	30 (59%)	78 (56%)	2,6
gesamt		51	139	2,7

Tabelle 34 Anzahl der Kinder, der Infektionen (n (%)) und der mittleren Infektionen pro Kind bei Kindern mit und ohne SDH-Stoßtherapie.

Des Weiteren wurde untersucht, ob eine SDH-Stoßtherapie Einfluss auf die Entstehung von CMV-Infektionen hat:

Fünf Kinder (83% der Kinder mit einer CMV-Infektion) wurden mit SDH-Stoßtherapien behandelt (**Tabelle 35**).

		CMV-Infektion		gesamt
		ja	nein	
SDH-Stoßtherapie	nein	1 (17%)	29 (64%)	30
	ja	5 (83%)	16 (36%)	21
gesamt		6 (12%)	45 (88%)	51

Tabelle 35 Anzahl der Kinder mit und ohne CMV-Infektion (n (%)) unterteilt nach Erhalt einer SDH-Stoßtherapie.

Es ließ sich nur eine Tendenz, aber kein signifikanter Einfluss der Variable SDH-Stoßtherapie auf die CMV-Infektionen nachweisen (Fisher's exakter Test p=0,07).

In einem weiteren Schritt wurde untersucht, ob die CMV-Konstellation zwischen Spender und Empfänger die Entstehung von CMV-Infektionen beeinflusst.

Bei der Betrachtung der CMV-Konstellation ergab sich folgende Aufteilung:

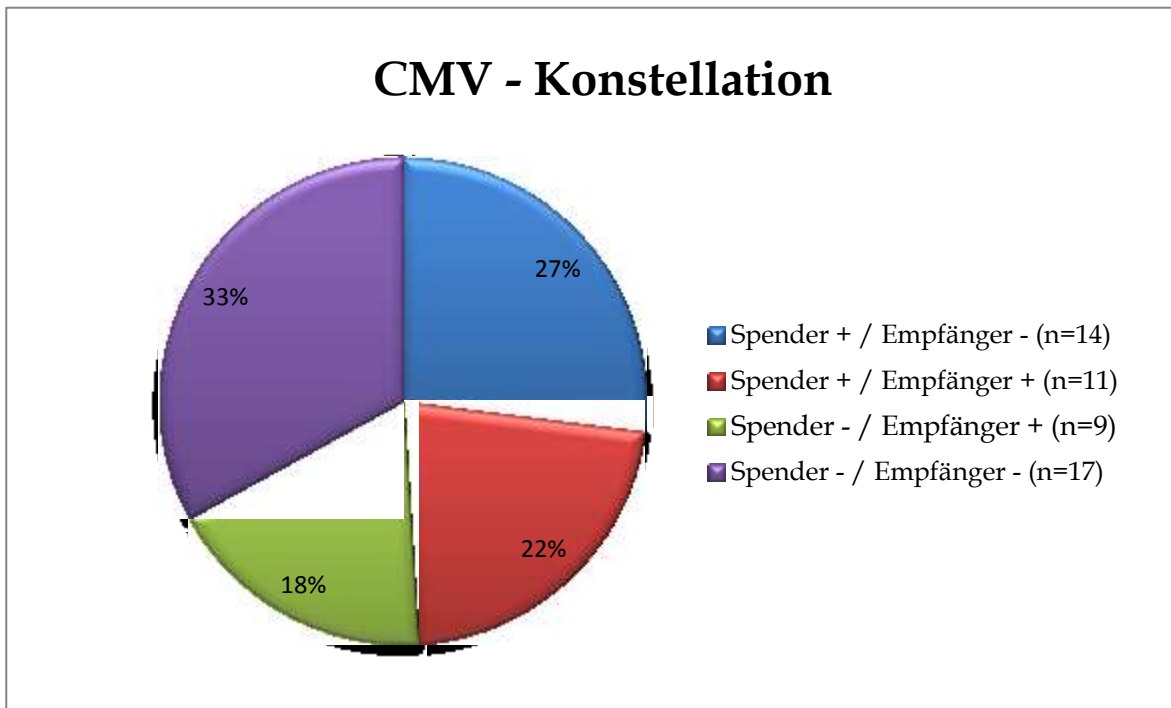


Abb. 11 CMV-Konstellation der einfachtransplantierten Kinder (n=51).

Tabelle 36 und Abbildung 12 zeigen die Kinder mit und ohne CMV-Infektion aufgeteilt nach der CMV-Konstellation zwischen Spender und Empfänger.

		CMV - Infektion		gesamt
		nein	ja	
CMV - Status Spender / Empfänger	+ / -	11 (24%)	3 (50%)	14 (27%)
	- / -	16 (36%)	1 (17%)	17 (33%)
	- / +	9 (20%)	0 (0%)	9 (18%)
	+ / +	9 (20%)	2 (33%)	11 (22%)
gesamt		45 (88%)	6 (12%)	51

Tabelle 36 Anzahl der Kinder (n (%)) mit und ohne CMV-Infektion unterteilt nach CMV-Spender- und Empfängerstatus.

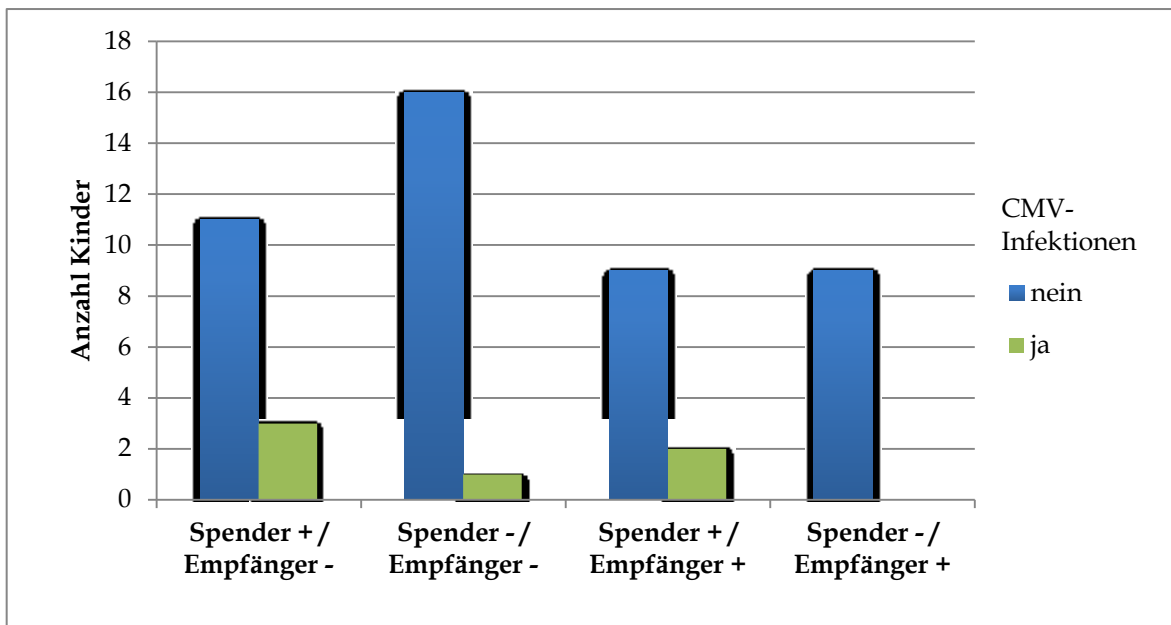


Abb. 12 Anzahl der Kinder in den vier CMV-Konstellationsgruppen unterteilt nach CMV-Infektion.

Fast zwei Drittel der Kinder waren bei LTX CMV-negativ (n=31, 60%). 13% dieser Kinder entwickelten eine CMV-Infektion. Umgekehrt waren zwei Drittel der Kinder (67%) mit einer CMV-Infektion vor LTX CMV-negativ gewesen. Der Hauptteil der CMV-Infektionen (83%) war bei den Kindern zu finden, die ein Transplantat von einem CMV-positiven Spender bekommen haben. Keine CMV-Infektion bekamen die Kinder, die bei positivem CMV-Status ein Organ von einem CMV-negativem Spender bekamen.

Aufgrund der niedrigen Fallzahl ist eine valide statistische Berechnung bei obiger Kreuztabelle (Tabelle 36) nicht möglich. Unterteilt man die Kinder anhand des CMV-Spenderstatus (Spender +, Spender -) in zwei Gruppen, so ergibt sich folgende Aufteilung:

		CMV - Infektion		gesamt
		nein	ja	
CMV-Status Spender	positiv	20 (44%)	5 (83%)	25 (49%)
	negativ	25 (56%)	1 (17%)	26 (51%)
gesamt		45	6	51

Tabelle 37 Anzahl der Kinder mit und ohne CMV-Infektion (n (%)) unterteilt nach CMV-Status des Organspenders.

Es zeigt sich eine Tendenz zur Häufung von CMV-Infektionen bei den Kindern, die ein Organ von einem CMV-positiven Spender bekamen, was statistisch jedoch keine Signifikanz zeigte (Fisher's exakter Test p=0,099).

3.4.2.8 Fehlkolonisation des Darms

		Kinder	Infektionen	
			gesamt	pro Kind
Fehlkolonisation des Darms	ja	13 (25%)	63(45%)	4,8
	nein	38 (75%)	76 (55%)	2,0
gesamt		51	139	2,7

Tabelle 38 Anzahl der Kinder, der Infektionen (n (%)) und der mittleren Infektionen pro Kind bei Kindern mit und ohne Fehlkolonisation des Darms.

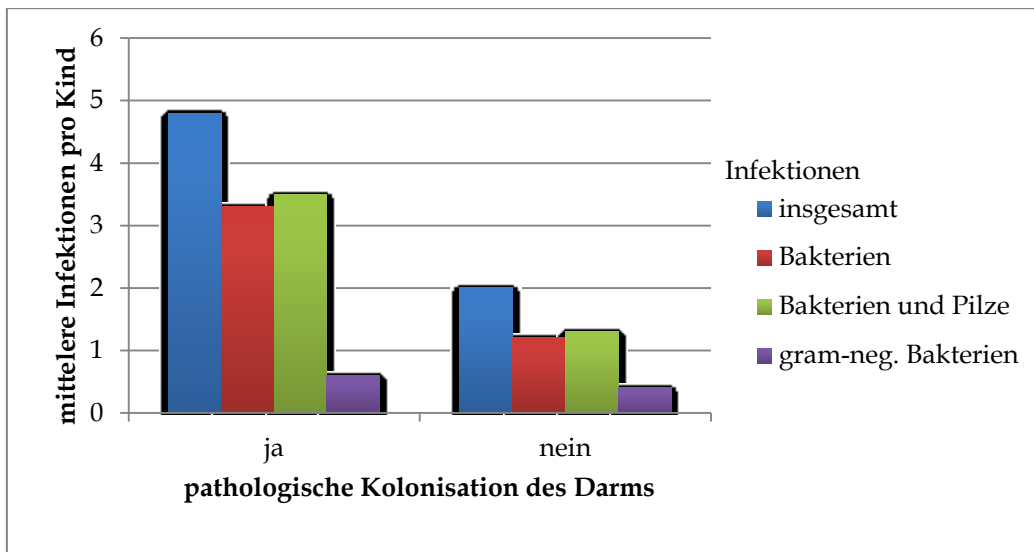


Abb. 13 Anzahl der mittleren Infektionen pro Kind bei Kindern mit und ohne pathologischer Kolonisation des Darms aufgeteilt nach Infektionen insgesamt, durch Bakterien, durch Bakterien und Pilze und durch gram-negative Bakterien.

Die mittlere Infektionsanzahl pro Kind war bei den Kindern mit einer abnormen, pathologischen Kolonisation des Darms mit $n=4,8$ mehr als doppelt so hoch wie bei den Kindern ohne pathologische Darmkolonisation ($n=2,0$). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (Mann-Whitney-U-Test $p<0,0001$), d.h. Kinder mit einer pathologischen Darmkolonisation haben ein erhöhtes Risiko, Infektionen nach einer Lebertransplantation zu entwickeln. Das gilt sowohl für Infektionen durch Bakterien und Pilze ($p=0,001$) als auch für bakterielle Infektionen allein ($p=0,002$). Für die Entwicklung einer Infektion durch gram-negative Bakterien bestand kein erhöhtes Risiko ($p=0,835$) bei den Kindern mit einer abnormen Darmkolonisation.

3.4.2.9 Zusammenfassung der statistischen Auswertung

In der Analyse der Variablen als mögliche Risikofaktoren für die Entstehung und Anzahl von Infektionen bei Kindern nach LTX konnte nur für den Risikofaktor „pathologische Darmkolonisation“ ein eindeutig statistisch signifikantes Ergebnis gezeigt werden. Bei den restlichen Variablen ließ sich kein signifikanter Zusammenhang nachweisen.

4 Diskussion

Ziel dieser Studie war es, Infektionen bei lebertransplantierten Kinder am Universitätsklinikum Essen darzustellen, bezüglich der Infektions- und Kolonisationsmuster sowie der Risikofaktoren zu analysieren und mit der Literatur zu vergleichen.

Mehrere internationale Studien haben Infektionen und deren Risikofaktoren nach Lebertransplantationen in Studienpopulationen von 22 bis 2291 Kindern (SPLIT Register USA und Canada) untersucht (Shepherd et al., 2008; Garcia et al., 1998; Bouchut et al., 2001; George et al., 1992; Saint-Vil et al., 1991; Fishman, 2007).

Die Arbeit ist Teil der kontinuierlichen Qualitätskontrolle am Universitätsklinikum Essen. Anhand der Daten sollen Empfehlungen und Strategien für das zukünftige postoperative Management erarbeitet werden.

Eingeschränkt ist die Aussagekraft der Studie durch die relativ geringe Anzahl von 67 Patienten. Damit kann nur begrenzt auf größere Patientenkollektive geschlossen werden.

4.1 Material und Methoden

4.1.1 Patienten

Im Vergleich zu ähnlichen Studien wurden die Patienten im Median über einen längeren Zeitraum beobachtet (1,5 Jahre vs. 15, 19 und 30 Tage sowie 9 und 17 Monate) (Garcia et al., 1998; Bouchut et al., 2001; George et al., 1992; Saint-Vil et al., 1991; Shepherd et al., 2008). Durch längere follow-up Zeiten können mehr Infektionen registriert werden, v.a. solche, die erst in einer späteren postoperativen Phase auftreten. Dies kann ein Grund für eine höhere Infektionsrate in dieser Studie sein.

Die Essener Patienten waren im Median jünger und leichter, was ein höheres Infektionsrisiko bedeuten kann (Shepherd et al., 2008; Garcia et al., 1998). Bezüglich der Grunderkrankung und der Anzahl an Voroperationen sind die Kinder mit obigen Studienpopulationen vergleichbar. Sie waren präoperativ in einem vergleichsweise guten klinischen Zustand (19% UNOS 1 im Vergleich zu 26% der Patienten im SPLIT Register) (McDiarmid et al., 2011), was das Risiko einer Infektion verringern kann (Keough & Michaels, 2003).

Aufgrund der höheren Komplexität der Operation mit der Gefahr häufigerer postoperativer Komplikationen birgt die Transplantation von gesplitteten und größenreduzierten

Organen ein höheres Infektionsrisiko (Shepherd et al., 2008). In Essen kam die Transplantation dieser Organen vergleichsweise häufig vor (43% vs. 29% SPLIT Register) (McDiarmid et al., 2011).

Längere Aufenthalte auf der Intensivstation, längere Beatmungsdauer, Katheter und Drainagen begünstigen den Kontakt zu (nosokomialen) Erregern und steigern das Risiko Infektionen zu entwickeln (Garcia et al., 1998; Bouchut et al., 2001; Singh et al., 1997). Die Daten bzgl. des Aufenthaltes auf der Intensivstation der Essener Kinder sind vergleichbar mit obigen Studien. Postoperative Komplikationen (Blutungen, A. hepatica Thrombosen, venöse Thrombosen, Reoperationen u.a.), die für einen schwereren, komplikationsreicheren Verlauf stehen, erhöhen ebenfalls das Infektionsrisiko (Garcia et al., 1998; Bouchut et al., 2001; Singh et al., 1997; Shaked et al., 1992). Im Vergleich zu anderen Patientenkollektiven kam es bei den Essener Patienten häufiger zu postoperativen Komplikationen (Bouchut et al., 2001; Cacciarelli et al., 1997; Ganschow et al., 2000; Garcia et al., 1998). So trat z.B. eine A. hepatica Thrombose mit 27% deutlich häufiger auf als in vergleichbaren Patientenkollektiven (4% bzw. 7%) (Uchida et al., 2009; Ganschow et al., 2000).

Zu der Frage, ob die Art des primär verwendeten Immunsuppressivums das Auftreten von Infektionen beeinflusst, gibt es unterschiedliche Ergebnisse in der Literatur. So zeigen Studien eine Erhöhung des Risikos für Infektionen (durch Bakterien) durch den Einsatz von Cyclosporin A (Shepherd et al., 2008). Andere konnten keinen Unterschied zwischen Cyclosporin A und Tacrolimus nachweisen (Kelly et al., 2004). Das Risiko der Entwicklung einer PTLD nach LTX scheint durch den Einsatz von Tacrolimus erhöht (Guthery et al., 2003). In der vorliegenden Studie wurde ganz überwiegend Cyclosporin A und kaum Tacrolimus primär verwendet (99% Cyclosporin A, 1% Tacrolimus vs. 15% bzw. 78% SPLIT Register) (McDiarmid et al., 2011). Inwieweit dies einen Einfluss auf die Infektionsraten in unserer Studie gehabt haben könnte, kann weder mit den Daten der Studie noch aus der Literatur heraus beantwortet werden. Der seltene Einsatz von Tacrolimus könnte ein Grund für eine niedrige PTLD-Rate in unserer Studie im Vergleich zur Literatur sein.

Eine Abstoßung des Transplantats, die durch höhere Immunsuppressivadosen behandelt wird und dadurch das Risiko v.a. einer viralen Infektion erhöht (Shepherd et al., 2008), trat ähnlich häufig auf (Bouchut et al., 2001; Shepherd et al., 2008). In unserer Studie waren die Infektionsraten bei Kindern mit und ohne SDH-Behandlungen von Abstoßungskrisen nicht signifikant unterschiedlich. Allerdings ist die Fallzahl der Patienten für eine robuste Aussage zu klein.

Zusammengefasst ist die untersuchte Studienpopulation in einigen Punkten vergleichbar mit denen ähnlicher Studien. Einige Faktoren konnten das Infektionsrisiko generell senken, andere Faktoren erhöhen. Inwieweit die obigen Faktoren das Auftreten von Infektionen im Vergleich zu anderen Studienpopulationen insgesamt beeinflusst haben, lässt sich in dieser Studie nur sehr begrenzt vermuten. Wie sich die Faktoren innerhalb der untersuchten Studienpopulation auf das Infektionsrisiko ausgewirkt haben, wurde in der statistischen Analyse der Risikofaktoren untersucht (s. unten).

Vortransplantierte Patienten hatten bereits eine immunsuppressive Therapie bekommen und dadurch eine veränderte Immunitätslage. In dieser Studie sollten Infektionen jedoch in ihrer ganzen Komplexität dargestellt werden, so dass vortransplantierte Patienten in die beschreibende Analyse mit eingeschlossen wurden. Für die analytische Statistik wurden sie nicht berücksichtigt, um ein einheitliches Patientenkollektiv zu erhalten.

4.1.2 Diagnostische Kriterien „Infektion“ und „Fehlbesiedlung des Darms“

In der vorliegenden Arbeit wurden Infektionen inklusive nosokomialer Infektionen nach objektiven Kriterien („CDC definitions for nosocomial infections“ und „International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics“) kategorisiert und beschrieben (Garner et al., 1988; Goldstein et al., 2005). Durch das retrospektive Studiendesign konnte der subjektive Faktor des behandelnden Arztes bei der Diagnose der Infektionen nicht sicher ausgeschlossen werden.

In dieser Studie wurden bis auf banale Infektionen der oberen Luftwege oder des Gastrointestinaltraktes sämtliche Infektionen inklusive Serumkonversionen gezählt. Da in den verglichenen Studien teils nur symptomatische (virale) und schwere Infektionen (George et al., 1992; Shepherd et al., 2008) gezählt wurden, kann dies ein Grund für eine vergleichsweise höhere Infektionsrate in vorliegender Studie sein. Ein weiterer Grund könnte in der Wahl bzw. Verfügbarkeit der verwendeten Diagnostikmethoden liegen. So waren in einigen Studien heutige, sensitivere Diagnostikmethoden wie die PCR noch nicht verfügbar, so dass z.B. asymptomatische Infektionen oder Reaktivierungen nicht erkannt wurden (George et al., 1992; Saint-Vil et al., 1991).

Die Aufteilung der Darmflora in „normale“ und „abnorme“ Besiedlung wurde uneingeschränkt von der Befunddokumentation der quantitativen Untersuchung der Stuhlflora des „Instituts für Medizinische Mikrobiologie“ des Universitätsklinikums Essen übernommen.

4.1.3 Statistische Auswertung

Aufgrund des Studiendesigns und der niedrigen Fallzahl ist die Aussagekraft unserer Studie begrenzt. Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse. Grundsätzlich können retrospektive Studien maximal Hinweise auf mögliche Zusammenhänge geben und Hypothesen generieren. Die Überprüfung kausaler Zusammenhänge und Hypothesen ist nicht möglich.

4.2 Ergebnisse

4.2.1 Infektionen

4.2.1.1 Infektionshäufigkeit

91% der lebertransplantierten Kinder hatten eine Infektion. Pro Kind traten 3,3 Infektionen auf. Vergleichbare Studien zeigten mit 1,35 bis 2,7 niedrigere Infektionsraten pro Kind (George et al., 1992; Garcia et al., 1998; Shepherd et al., 2008; Saint-Vil et al., 1991; Bouchut et al., 2001). Allerdings sind diese Studien aufgrund kürzerer follow-up Zeiten und anderer Infektionsdefinitionen nur begrenzt mit unserer Studie vergleichbar. Their et al. (2000) fanden bei Kindern nach erster LTX mit 4,8 Infektionen pro Kind eine höhere Infektionsrate (Their et al., 2000). Eine höhere Infektionsrate ist nicht mit einem schlechteren Management der Kinder nach LTX gleichzusetzen.

Ein Grund für unsere höhere Infektionsrate könnte in Ausreißern liegen, die im Vergleich zu den restlichen Kindern des beobachteten Patientenkollektivs deutlich mehr Infektionen zeigten (drei Kinder mit jeweils 12, 13 bzw. 16 Infektionen). Ohne diese Ausreißer lag die mittlere Infektionsrate bei 2,8 Infektionen pro Kind und damit im Bereich der Infektionsraten anderer Studien.

Trotz der höheren Infektionsrate lag die beobachtete Mortalität mit 13% niedrig im Vergleich zu den oben genannten Studien (12-19%).

4.2.1.2 Erreger

Bakterien waren mit 66% der Infektionen die häufigste Erregergruppe nach LTX. Infektionen durch Viren und Pilze traten deutlich seltener auf (29% bzw. 5%). Infektionen durch Protozoon zeigten sich nicht. Das Erregerspektrum unserer Patienten entspricht im We-

sentlichen den in der Literatur beschriebenen Infektionsmustern. (Shepherd et al., 2008; Bouchut et al., 2001)

4.2.1.3 Zeitliches Auftreten der Infektionen

In den ersten zwei Wochen nach LTX war das Risiko einer Infektion am größten. Hier trat fast ein Drittel der Infektionen auf (28%). Bakterien waren mit 77,4% der hier abgelaufenen Infektionen die häufigsten Erreger. Zudem traten 64% der Infektionen durch Pilze in diesem kurzen Zeitraum auf. Diese Ergebnisse werden auch in vergleichbaren Studien beschrieben (Bouchut et al., 2001; George et al., 1992; Garcia et al., 1998; Halasa & Green, 2008).

Die hohe Infektionsrate und der große Anteil an Infektionen durch Bakterien und Pilze in der frühen postoperativen Phase stehen in engen Zusammenhang mit der Transplantation, den möglichen postoperativen Komplikationen, dem Aufenthalt auf der Intensivstation und den anfangs hohen Dosen an Immunsuppressiva (Fishman, 2007).

Als Ursachen werden beschrieben u.a. Voroperationen (Cuervas-Mons et al., 1986), eine lange Operationsdauer (Kusne et al., 1988; George et al., 1991; Verma et al., 2005) mit einer möglichen Kontamination des OP-Feldes mit Erregern durch die Manipulation und Eröffnung des Darms und der Gallengänge (Arnow et al., 1998) sowie häufige Reoperationen (Tzakis et al., 1985; Gladdy et al., 1999; Iinuma et al., 2004). Weitere Ursachen sind technische Probleme wie erst sekundär möglicher Bauchdeckenverschluss (Halasa & Green, 2008), A. hepatica Thrombosen (Tzakis et al., 1985; Shaked et al., 1992) oder Gallengangskomplikationen (Hollenbeak et al., 2003). Nicht zuletzt sind in dieser Zeit die Kinder - wie viele Patienten postoperativ - durch den Aufenthalt auf der Intensivstation (Saliba et al., 1994; Singh et al., 1997; Verma et al., 2005), zentrale Zugänge (Singh et al., 1997), Drainagen und Katheter, die Beatmung sowie hohe Dosen von Immunsuppressiva und Prednisolon einem höheren (nosokomialen) Infektionsrisiko ausgesetzt (Keough & Michaels, 2003; Halasa & Green, 2008; Fishman & Rubin, 1998; Fishman, 2007).

In den ersten zwei Wochen traten pro Woche 14% der Infektionen auf. In den folgenden fünf Wochen war die Infektionsrate mit 5-6% der Infektionen pro Woche deutlich geringer. Neben den Bakterien traten nun Infektionen durch Viren in den Vordergrund (jeweils 47% der Infektionen). Diese Ergebnisse entsprechen denen in der Literatur (Green et al., 1991; George et al., 1992; Bouchut et al., 2001; Fishman, 2007). Dies ist die Phase, in der

typischerweise (donorvermittelte) Erstinfektionen und Reaktivierungen von Viren auftreten (Halasa & Green, 2008; Keough & Michaels, 2003; Breinig et al., 1987; Fishman, 2007).

In den folgenden Monaten und Jahren summierte sich die Infektionsrate durch die Betrachtung des gesamten restlichen follow-ups auf 51% der Infektionen. Es kam immer wieder zu Infektionen durch Bakterien und Viren (68% bzw. 32% der Infektionen). Auch bei George et al. (1992) und Saint-Vil et al. (1991) waren Bakterien und Viren die häufigsten Erreger. In dieser späten Phase treten bakterielle Infektionen im Rahmen von anhaltenden biliären Komplikationen, Retransplantationen und late-onset Sepsis auf (Quiros-Tejira et al., 2002; Wallot et al., 2002(b)).

Abgesehen von diesen Fällen zeigen stabile lebertransplantierte Kinder aber die (ambulant erworbenen) Infektionen, die man auch bei nicht transplantierten Kindern findet (Their et al., 2000; Quiros-Tejira et al., 2002; Keough & Michaels, 2003; Fishman, 2007).

4.2.1.4 Bakterielle Infektionen

Bakterien waren übereinstimmend mit den Befunden in der Literatur die häufigsten Erreger der Infektionen nach LTX (66% der Infektionen). Mit 2,2 bakteriellen Infektionen pro Kind lag die mittlere Infektionszahl über den in anderen Studien beschriebenen (0,8–1,6 bakterielle Infektionen pro Kind) (Garcia et al., 1998; Bouchut et al., 2001; Saint-Vil et al., 1991; Green et al., 1991; George et al., 1992). Mögliche Gründe für diese Diskrepanz sind kürzere follow-up Zeiten und andere Infektionsdefinitionen der verglichenen Studien. Ohne die Berücksichtigung dreier Ausreißer (acht, zehn bzw. 15 bakterielle Infektionen) lag die mittlere bakterielle Infektionsrate pro Kind mit 1,8 deutlich näher an den Ergebnissen anderer Studien.

4.2.1.4.1 Keimspektrum bakterieller Infektionen

Aufgrund der begrenzten Fallzahl wurde für die Sepsis als schwerste und systemische Infektion das Keimspektrum herausgearbeitet. Für weitere Lokalisationen von Infektionen wurde das Keimspektrum zusammenfassend analysiert.

Gram-positive Bakterien ließen sich in 52% der Fälle mit Keimnachweis nachweisen. Seltenere waren Infektionen mit gram-negativen Keimen (41%) und Mischinfektionen (7%).

In älteren Studien dominierten Infektionen durch gram-negative Bakterien (George et al., 1992). Im Zuge der Etablierung der selektiven Darmdekontamination konnte der Anteil

der Infektionen durch gram-negative Erreger in den Studienpopulationen reduziert werden, gram-positive Erreger überwiegen in vielen Studien (Bouchut et al., 2001; Garcia et al., 1998; Smith et al., 1993). Allerdings war der Unterschied zwischen Infektionen durch gram-positive und gram-negative Erreger in unserer Studie (52% vs. 41%) weniger ausgeprägt als z.B. bei Bouchut et al. (78% vs. 22%) (Bouchut et al., 2001).

Den Hauptteil der Erreger stellten gram-positive Kokken. *Staphylokokkus epidermidis* war mit Abstand der häufigste Erreger gefolgt von Enterokokken und *Staphylokokkus aureus*. Bei den gram-negativen Erregern ließen sich überwiegend *E.coli*, Enterobacteriaceae mit Klebsiellen und *Enterobacter spp.* sowie *Pseudomonas aeruginosa* nachweisen. Der Anteil anaerober Bakterien war sehr gering. Das beobachtete Keimspektrum lässt sich so auch im Wesentlichen in vergleichbaren Studien finden (Bouchut et al., 2001; Garcia et al., 1998; Saint-Vil et al., 1991; Ganschow et al., 2000).

Zusammenfassend entstammt der überwiegende Anteil der Erreger der physiologischen Oberflächen- und Darmflora der Patienten (wie *Staphylokokkus epidermidis*, *E. coli*, Enterobacteriaceae). Es handelt sich damit teils um nosokomiale, teils um opportunistische Infektionen.

Berichte, dass resistente Erregern zunehmen, konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden (Halasa & Green, 2008). Nur ein Kind zeigte Besiedlung und Infektion mit MRSA.

4.2.1.4.2 Lokalisation bakterieller Infektionen

Die häufigsten Krankheitsbilder bakterieller Infektionen waren Sepsis (33%) und abdominale Infektionen (39%) (Cholangitiden [29%], Infektionen des Gastrointestinaltraktes [10%]), was den Ergebnissen analoger Studien entspricht (Shepherd et al., 2008; Bouchut et al., 2001; Garcia et al., 1998; George et al., 1992).

Die Lokalisation einer Infektion nach einer Transplantation steht in engem Zusammenhang mit dem transplantierten Organ (Keough & Michaels, 2003; Wagener & Yu, 1992). Bei einer LTX werden Darmkeimen durch die Operation mit Eröffnung der Bauchhöhle, des Darms, der Gefäße und der Gallengänge Eintrittspforten geschaffen, so dass abdominale Infektionen und Sepsis die Hauptlokalisationen bakterieller Infektionen bilden.

4.2.1.4.3 Erreger einer bakteriellen Sepsis

Die Erreger einer Sepsis waren zu 74% gram-positive Keime, davon war etwa die Hälfte *Staphylokokkus epidermidis* gefolgt von typischen Darmkeimen. Diese Ergebnisse entsprechen denen vergleichbarer Studien (Bouchut et al., 2001; Garcia et al., 1998).

Staphylokokkus epidermidis war der führende bakterielle Erreger in dieser Studie. Auch bei Bouchut et al. (2001) und Garcia et al. (1998) war *Staphylokokkus epidermidis* mit 26% bzw. 40,2% mit der häufigste Erreger bakterieller Infektionen. Koagulase-negative Staphylokokken wie *Staphylokokkus epidermidis* sind typische Erreger nosokomialer Infektionen - gerade bei immunkomprimierten, hospitalisierten Patienten (Elishoov et al., 1998; Hamory et al., 1987; Rogers et al., 2009). Aufgrund ihres natürlichen Vorkommens auf der Haut und ihrer Fähigkeit, künstliche Oberflächen zu besiedeln, spielen sie besonders bei katheterassoziierten Infektionen eine große Rolle (Press et al., 1984; Salzman & Rubin, 1995; Huebner & Goldmann, 1999; von Peters & Heilmann, 2002).

Zusammenfassend entspricht das Keimspektrum bakterieller Infektionen unserer Studie den publizierten Daten.

4.2.1.5 Virusinfektionen

Viren waren die zweithäufigste Erregergruppe der Infektionen. Pro Kind trat im Mittel eine Virusinfektion auf. Vergleichbare Studien geben mit 0,03-0,6 viralen Infektionen pro Kind geringere Infektionsraten an (Garcia et al., 1998; Saint-Vil et al., 1991; George et al., 1992; Bouchut et al., 2001; Shepherd et al., 2008). Gründe für die höheren Infektionsraten in unserer Studie lagen u.a. in der längeren Beobachtungszeit und der umfassenderen Auflistung sämtlicher Infektionen. Da virale Infektionen später nach LTX auftreten, werden sie bei kürzerem follow-up nicht erfasst. So traten bei Garcia et al. (1998) bei einem mittleren Beobachtungszeitraum von 15 Tagen nur 0,03 virale Infektionen pro Kind auf. Des Weiteren wurden in anderen Studien Serumkonversionen im Gegensatz zu unserer Studie nicht mitgezählt (George et al., 1992). Ein weiterer Grund könnte in der Wahl bzw. Verfügbarkeit der verwendeten Diagnostikmethoden liegen. Virale Diagnostik wurde teils nur bei Verdacht und nicht regelhaft durchgeführt (Bouchut et al., 2001). Auch die heutigen, sensitiveren Diagnostikmethoden waren noch nicht verfügbar, so dass z.B. asymptomatische Infektionen oder Reaktivierungen nicht erkannt wurden (George et al., 1992). Ausreißer spielten bei viralen Infektionen in unserer Studie keine Rolle.

4.2.1.5.1 EBV-Infektionen

EBV war das häufigste Virus (46% der Virusinfektionen). 39% der Kinder zeigten eine primäre EBV-Infektion (12% klinisch manifeste Infektionen, 27% Serokonversionen ohne klinische Symptome) und 6% eine Reaktivierung. Es trat ein Fall von PTLD auf (1,5% der Kinder). Diese EBV-Infektionsraten lagen im unteren Bereich der beschriebenen Infektionsraten (Smets et al., 2000; Breinig et al., 1987; Holmes et al., 2002; Sokal et al., 1997), die Rate symptomatischer Infektionen entsprach den publizierten Daten (Shepherd et al., 2008; Smets et al., 2000). Die vergleichsweise niedrige PTLD-Rate (1 Kind, 1,5% der Studienpopulation) könnte mit dem Einsatz von Cyclosporin A - und nicht Tacrolimus - als primäres Immunsuppressivum zusammen hängen, da Tacrolimus das Risiko der Entwicklung von PTLD nach einer LTX erhöht (Sokal et al., 1997; Guthery et al., 2003; Wallot et al., 2002(a)).

4.2.1.5.2 CMV-Infektionen

CMV war der zweithäufigste Erreger (15% der Virusinfektionen). 10,5% der Kinder zeigten trotz selektiver Prophylaxe mit Ganciclovir eine primäre CMV-Infektion (4,5% klinisch manifeste Infektionen, 6% Serokonversionen ohne klinische Symptome) und 4,5% eine Reaktivierung. Im Median traten die CMV-Infektionen 2 Monate nach LTX auf. Diese Infektionsraten entsprachen vergleichbaren Studien, die ebenfalls eine Ganciclovir-Prophylaxe durchgeführt haben (Bouchut et al., 2001; Shepherd et al., 2008; Millar et al., 2004).

Patienten, die ein Organ von einem CMV-positiven Spender bekommen, haben ein höheres Risiko, eine CMV-Infektion zu entwickeln (Singh et al., 2005; King et al., 1990). In unserer Studie traten 90% der CMV-Infektionen bei Kindern auf, die ein Organ von einem CMV-positiven Spender bekamen.

Bei den Infektionen mit EBV und CMV war auffällig, dass bei allen Kombinationen von EBV- und CMV-Infektionen beim selben Kind zeitlich immer zuerst die CMV-Infektion auftrat. Ein begünstigender Einfluss von CMV auf eine EBV-Infektion bzw. die Entwicklung einer EBV-assoziierten PTLD wird in Studien v.a. mit Erwachsenen beschrieben (Fishman, 2007; Bauer et al., 2007; Manez et al., 1997), in Studien mit lebertransplantierten Kindern bestätigte es sich jedoch nicht (Smets et al., 2000; Holmes et al., 2002; Sokal et al., 1997; Wu et al., 2009). Zur Klärung eines möglichen Zusammenhangs zwischen CMV- und EBV-Infektion nach LTX bedarf es weiterer Studien.

4.2.1.5.3 Andere Virusinfektionen

Infektionen durch andere Viren ließen sich deutlich seltener nachweisen und entsprachen in ihrem Auftreten den in der Literatur beschriebenen Infektionsraten und -mustern (Breinig et al., 1987; Halasa & Green, 2008; Michaels et al., 1992; Pacini-Edelstein et al., 2003; Pohl et al., 1992; Their et al., 2000; Wallot et al., 2006).

4.2.1.5.4 Therapie viraler Infektionen

Die Gabe von Ganciclovir zur CMV-Prophylaxe kann zu einem Rückgang von Morbidität und Mortalität durch CMV nach LTX führen (Hodson et al., 2005; Green & Michaels, 2000). Die wenigen in Essen diagnostizierten CMV-Infektionen zeigten einen milden Verlauf, ließen sich gut mit Ganciclovir behandeln und führten nie zum Tod des Patienten.

Das Essener selektive Prophylaxeregime (bei CMV negativen Empfängern, die ein Transplantat von einem CMV positiven Spender bekamen, und bei CMV-Infektionen, die zeitlich kurz vor der LTX lagen) wurde allerdings nur inkonsequent angewandt.

Die CMV-Infektionen traten bei den Kindern, die eine CMV-Prophylaxe bekommen haben, später auf als bei den Kindern ohne Prophylaxe (Median: 2 vs. 1 Monate; Spannweite 2-6 Monate vs. alle im 1. Monat). In Studien mit Erwachsenen waren durch die Anwendung einer CMV-Prophylaxe in der frühen postoperativen Phase nach LTX die CMV-Infektionen milder im Verlauf und traten zu einem späteren Zeitpunkt auf (Shah et al., 2005; Gane et al., 1997; Arthurs et al., 2007). Zu diesem späteren Zeitpunkt sind die Patienten meist schon in einem besseren klinischen Zustand und durch weniger intensive Immunsuppression geringer anfällig gegenüber CMV.

In der Literatur werden verschiedene Prophylaxeregime angewandt und analysiert. Welches Prophylaxeregime das optimale zur Vorbeugung von CMV-Infektionen bei Kindern nach LTX ist, konnte bisher in Untersuchungen nicht eindeutig geklärt werden und bedarf weiterer Studien (Gerna et al., 2008; Green et al. 1997; Madan et al., 2009).

4.2.1.6 Pilzinfektionen

Pilze waren die seltenste Erregergruppe bei Kindern nach LTX. Pro Kind traten im Mittel 0,2 Pilzinfektionen auf. *Candida* spp. waren die häufigsten Erreger (82%). Pilzinfektionen traten als Sepsis, Peritonitis, Pneumonie und Soor auf. Diese Ergebnisse entsprachen denen vergleichbarer Studien, bei denen die Infektionsrate zwischen 0,13-0,4 pro Patient

liegt (Bouchut et al., 2001; George et al., 1992; Saint-Vil et al., 1991; Verma et al., 2005; Gladdy et al., 1999).

4.2.2 Pathologische Kolonisation

Eine pathologische Kolonisation ist die Besiedlung des Körpers mit fakultativ pathogenen und/ oder ortsfremden Keimen, die an dem jeweiligen Ort nicht zur physiologischen Normalflora gehören. Eine pathologische Kolonisation trat bei 63% der Kinder auf. Jedes Kind war im Mittel 1,2 Mal mit einem ortsfremden Keim besiedelt. Ubiquitäre Besiedlungen spielten nur eine sehr untergeordnete Rolle (2 Kinder, 3% der Studienpopulation) und führten nur bei einem Patienten zu Infektionen mit dem entsprechenden Keim (MRSA).

Der Zusammenhang zwischen Kolonisation und Infektion konnte in einigen Studien mit Erwachsenen gezeigt werden (Desai et al., 2003; Elishoov et al., 1998; Miranda et al., 2009). Für lebertransplantierte Kinder ist der Aspekt der pathologischen Kolonisation nicht untersucht. In unserer Studie wurde zusammengetragen, mit welchen Keimen die Kinder in Essen kolonisiert waren und ob sich Hinweise auf einen Zusammenhang mit den Infektionen finden lassen. Der Schwerpunkt wurde hierbei – wie auch bei der Analyse des Keimspektrums der (bakteriellen) Infektionen – auf Sepsis bzw. Bakteriämie einerseits und auf eine Fehlkolonisation des Darms andererseits gelegt. Für eine statistische Analyse des Zusammenhangs von Kolonisation und Infektion war die Datenlage nicht ausreichend und die Studienpopulation zu klein.

4.2.2.1 Bakteriämie und Kolonisation der Gefäßkatheter

Bei 19 Kindern (28%) konnte in Blutkulturen eine Bakteriämie nachgewiesen werden, die nicht als Sepsis eingestuft wurde. An Gefäßkathetern konnte bei 15 Kindern (22%) eine pathologische Kolonisation nachgewiesen werden. Die Keimspektren ähnelten dem der Sepsis. Erreger der physiologischen Hautflora, hier v.a. Staphylokokkus epidermidis, waren mit Abstand die häufigsten Keime. Deutlich seltener ließen sich Keime der Darmflora anzüchten.

Bei Blutkulturen kommen häufig Verunreinigungen mit Erregern der physiologischen Hautflora vor (Weinstein, 2003). Bei unseren Ergebnissen liegt aufgrund des Keimspektrums der Verdacht einer Verunreinigung eines Teils der Blutkulturen und Katheterabstriche nahe. Dieser Verdacht kann mit den vorliegenden Daten nicht sicher geklärt werden. Laut „CDC-Kriterien“ muss zum Ausschluss einer Verunreinigung ein Hautkeim zwei-

mal in einer Blutkultur nachgewiesen werden, bevor er bei klinischen Symptomen als Erreger einer Sepsis gilt (Garner et al., 1988). In unserer Auswertung wurde bereits ein einmaliger Nachweis eines Hautkeims an einem zwingend sterilen Ort (Blutkultur oder Gefäßkatheter) als pathologische Kolonisation gezählt. In Zukunft sollte auch bei der Analyse der pathologischen Kolonisation in Anlehnung an die „CDC-Kriterien“ analysiert werden. Erst ein zweimaliger Nachweis eines Hautkeims sollte als pathologische Kolonisation gezählt werden, um den Fehler der Verunreinigung eher ausschließen zu können.

Trotz des unbekanntes Ausmaßes der Verunreinigung verdeutlichen die in unserer Studie gezeigten Kolonisations- und Infektionsmuster mit übereinstimmenden Keimspektrern, dass Katheter eine erstzunehmende Infektionsquelle darstellen. Katheter sollten nur in strengster Indikationsstellung und mit besonderer hygienischer Sorgfalt anhand entsprechender Leitlinien genutzt werden (Mermel et al., 2009).

4.2.2.2 Keimspektrum der pathologischen Kolonisation

Die Patienten waren mit Abstand am häufigsten mit dem Hautkeim *Staphylokokkus epidermidis* kolonisiert (22%). Es folgten andere Keime der Normalflora der Haut und des Gastrointestinaltraktes sowie typische Hospitalkeime wie *Staphylokokkus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa*. Da *Staphylokokkus epidermidis* auch bei den (bakteriellen) Infektionen und bei Sepsis der häufigste Erreger war, könnte dies auf einen Zusammenhang zwischen Kolonisation und Infektion mit diesem Keim hinweisen. Ob es einen statistischen Zusammenhang hierbei gibt, müsste in weiteren Studien untersucht werden.

Darmkeime spielen bei der pathologischen Kolonisation der Kinder ebenfalls eine wichtige Rolle. Sie waren neben den Hautkeimen die häufigsten nachgewiesenen Erreger. Dies wird – wie schon oben bei den abdominellen Infektionen beschrieben – eng mit dem Patientenkollektiv an sich zusammenhängen: Bei lebertransplantierten Kindern können durch die Transplantation und die ggf. folgenden Reoperationen und Komplikationen mit Eröffnungen des Darms die Keime des Gastrointestinaltraktes an andere Orte gelangen und hier den Patienten pathologisch kolonisieren. Verschiedene Faktoren wie u.a. fehlende orale Ernährung, Stressulcera und Blutungen sowie hohe Immunsuppressivadosen alternieren die Schleimhautbarriere des Magen-Darm-Traktes und führen zum Durchtritt der Erreger durch die Darmwand ins Blut.

4.2.2.3 Fehlkolonisation des Darms

33% der Kinder wiesen während des Beobachtungszeitraums eine pathologische Kolonisation des Darms auf. Auffällig ist, dass keine von der Norm abweichende Erregerzahl an gram-negativen Erreger nachgewiesen werden konnten. 90% der Keime der Fehlkolonisation des Darms waren gram-positive Bakterien sowie Sproßpilze (60% bzw. 30%). Ein unphysiologisches Gleichgewicht zwischen anaeroben und aeroben Keimen trat nur in 10% der Fälle auf.

Die selektive Darmdekontamination hat das Ziel, den Anteil an gram-negativen Erregern und Pilzen im Darm möglichst ohne Beeinflussung der gram-positiven Erreger und Anaerobier zu verringern und damit Infektionen mit diesen Keimen zu verhindern (Smith et al., 1993). Sie wurde bis zum Wiederbeginn der oralen Ernährung nach LTX gegeben. Im weiteren Verlauf konnte wieder eine „natürliche“ Besiedlung des Darms stattfinden. In Essen traten unter der angewandten selektiven Darmdekontamination keine Probleme mit gram-negativen Keimen auf.

10% unserer Patienten zeigten einen abnormen Anteil an Staphylokokkus epidermidis im Darm. Über die Hälfte dieser Patienten hatte in der Zeit dieser pathologischen Kolonisation eine schwere Infektion mit Staphylokokkus epidermidis. In Studien mit Erwachsenen konnte gezeigt werden, dass nicht die Haut sondern die Mukosa Ursprung der Erreger einer Sepsis durch Staphylokokkus epidermidis war (Costa et al., 2004; Herwaldt et al., 1992). Für eine statistische Analyse des Zusammenhangs von Fehlkolonisation des Darms und Infektion durch Staphylokokkus epidermidis war die Datenlage in unserer Studie nicht ausreichend und die Studienpopulation zu klein.

Ähnliches ergab sich bei der Auswertung der abnormen Darmbesiedlung mit Pilzen:

Trotz selektiver Darmdekontamination und antimykotischer Prophylaxe zeigten 12% der Kinder eine pathologische Kolonisation des Darms mit Sproßpilzen. 50% dieser Kinder erkrankten an einer schweren Candidainfektion wie Sepsis oder Peritonitis. Umgekehrt hatten 57% der Kinder mit einer schweren Candidainfektion eine pathologische Kolonisation des Darms mit Sproßpilzen. Ein bekannter Risikofaktor für die Entwicklung einer Pilzinfektion ist die abnorme Besiedlung u.a. des Gastrointestinaltraktes mit Pilzen (Miranda et al., 2009; Verma et al., 2005). Aufgrund unserer niedrigen Fallzahlen war eine statistische Auswertung des Zusammenhangs von pathologischer Kolonisation des Darms und Infektion durch Sproßpilze nicht möglich. Allerdings weisen die Daten auf die

Sinnhaftigkeit regelmäßiger Stuhluntersuchungen hin. So können mit Sproßpilzen – und auch mit Staphylokokkus epidermidis – pathologisch besiedelte Kinder frühzeitig erkannt, genauer beobachtet und ggf. gezielt therapiert werden, um schwerere Infektionen zu verhindern.

Bei 15% der Kinder konnten Toxine von Clostridium difficile und perfringens in erhöhter Konzentration nachgewiesen werden. Keines dieser Kinder zeigte eine Infektion durch Clostridien, so dass sich hier kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen Kolonisation und Infektion ergab. Gleiches galt für Staphylokokkus aureus. Dieser Keim bzw. sein Toxin konnte bei keinem der Patienten im Darm vermehrt festgestellt werden.

Ein Ungleichgewicht zwischen anaeroben und aeroben Keimen zeigte sich nur bei 4,5% der Kinder. Die Kolonisation – wie auch die Infektion – mit anaeroben Bakterien spielte bei dem untersuchten Patientenkollektiv kaum eine Rolle.

4.2.2.4 Diagnostik der pathologischen Kolonisation

Bei der Auswertung der Abstriche an nicht zwingend sterilen Orten (Haut, Schleimhäute, inneren Organe, Drainagen) musste ein Keim zweimalig an diesem Ort nachgewiesen werden, damit er als pathologische Kolonisation gezählt wurde. So wurde hier versucht – im Gegensatz zur Analyse der Bakteriämien und Kolonisationen der Gefäßkatheter – den Fehler einer Probenverunreinigung mit Hautkeimen zu reduzieren.

Pro Kind wurden im Median 45 Abstriche ausgewertet. Vor allem bei den mehrfachtransplantierten Kindern wurden teilweise über 200 Abstriche abgenommen. Hier stellt sich die Frage, ob so eine Fülle von Abstrichen notwendig ist. So wurden bei einem Patienten insgesamt 249 Abstriche abgenommen. Effektiv wurden aber nur drei Infektionen und drei pathologische Kolonisationen bei diesem Patienten diagnostiziert. Dem gegenüber steht die Tatsache, dass erst durch die Abstriche und den Nachweis eines Erregers die Ursache z.B. einer klinischen Verschlechterung des Patienten gefunden werden kann und eine gezielte, resistogramm gerechte Therapie erfolgen kann. Dies spielte v.a. bei Blut- und Gallekulturen und Abstrichen von körperfremdem Material wie Kathetern und – eingeschränkt – Drainagen eine Rolle. Hier kann sicher nicht auf die Abstriche verzichtet werden. Bei Kenntnis der Kolonisation eines Patienten kann bei neu auftretenden Infektionszeichen gezielt therapiert werden (Fishman, 2007).

Oft wurden Abstriche der Haut und der Schleimhäute entnommen. Unsere Daten zeigen, dass dadurch nie eine Infektion diagnostiziert wurde. So kann überlegt werden, ob auf diese Abstriche bei fehlendem lokalem Infektionshinweis verzichtet werden kann.

Ein positiver Nebeneffekt der Abstriche ist die Möglichkeit, interne Hygienestandards überprüfen zu können. Finden sich bei hospitalisierten Patienten z.B. gehäuft Keime, die typisch sind für die Übertragung durch das Personal wie z.B. *Staphylokokkus aureus*, so sollten die Hygienestandards der Station und deren Ausführung überprüft werden.

4.2.3 Risikofaktoren

In der statistischen Analyse wurde der Zusammenhang zwischen verschiedenen Variablen und der Anzahl von Infektionen bei Kindern nach einer Lebertransplantation getestet. Ziel war es, Risikofaktoren für die Entwicklung von Infektionen zu identifizieren.

Um ein einheitlicheres Patientenkollektiv für die statistische Berechnung zu erhalten, wurden nur einmalig transplantiert Patienten eingeschlossen.

Aufgrund der niedrigen Fallzahl der Kinder ohne Infektionen ($n=5$) lag der Schwerpunkt der statistischen Analyse auf der Betrachtung der Anzahl der Infektionen und nicht auf dem Vergleich der Kinder mit und ohne Infektionen, wie es in anderen Studien üblich war (Bouchut et al., 2001; Garcia et al., 1998).

Die untersuchten Risikofaktoren wurden anhand der Ergebnisse früherer Studien, die sich mit Infektionen nach Lebertransplantationen befassten, ausgewählt (Bouchut et al., 2001; Garcia et al., 1998; Saint-Vil et al., 1991). Aufgrund der niedrigen Fallzahl wurde die Anzahl der Risikofaktoren eingeschränkt.

4.2.3.1 Alter und Gewicht

In dem untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich weder zwischen Kindern unter und über einem Jahr noch zwischen Kindern unter und über einem Gewicht von 10kg ein signifikanter Unterschied für die Anzahl an Infektionen nach einer Lebertransplantation. In der Literatur haben Säuglinge ein erhöhtes Risiko Infektionen nach der Transplantation zu entwickeln (Bouchut et al., 2001; Garcia et al., 1998; Shepherd et al., 2008). Sie sind häufig bereits voroperiert, in einem schlechteren klinischen Allgemeinzustand als ältere Kinder und haben einen schwereren postoperativen Verlauf (Grabhorn et al., 2004; Sundaram et al., 2008; Beath et al., 1993). Je nach Zentrum können Säuglinge nach Lebertransplanta-

tion aber gute Kurzzeit- und Langzeitergebnisse und keine schlechtere Prognose als ältere Kinder haben (Grabhorn et al., 2004; Sundaram et al., 2008).

Alter und Gewicht korrelieren bei Kindern eng miteinander ($p < 0,0001$ in dem untersuchten Patientenkollektiv). So ist neben dem Alter auch das Gewicht ein bekannter Risikofaktor für die Entwicklung von Infektionen nach einer Lebertransplantation (Bouchut et al., 2001; Garcia et al., 1998). Dass in unserer Analyse kein erhöhtes Risiko für jüngere und leichtere Kinder gezeigt werden konnte, liegt am ehesten in der niedrigen Fallzahl.

4.2.3.2 Grunderkrankung und UNOS

Bei der Analyse der verschiedenen Grunderkrankungen konnte wie in ähnlichen Studien kein Unterschied hinsichtlich des Risikos einer Infektion gezeigt werden (Bouchut et al., 2001; Garcia et al., 1998; Shepherd et al., 2008).

Kinder in einem schlechteren präoperativen Zustand (UNOS 1) hatten in Essen im Mittel weniger Infektionen. Statistisch relevant war dies nicht. In der Literatur finden sich gegensätzliche Ergebnisse zu diesem Punkt: Einige Studien konnten für Faktoren, die einen schlechteren präoperativen Zustand bedeuteten, ebenfalls kein erhöhtes Infektionsrisiko zeigen (Bouchut et al., 2001; Garcia et al., 1998; Shepherd et al., 2008). Im Gegensatz dazu zeigten andere Studien einen negativen Einfluss des schlechteren präoperativen Zustandes auf den Verlauf nach LTX. So können z.B. ein mangelhafter Ernährungszustand mit der Notwendigkeit einer parenteralen Ernährung über Katheter, abdominelle Voroperationen oder ein klinisch schlechter Zustand mit häufigen stationären Aufenthalten und antibiotischen Therapien Infektionen und Kolonisationen begünstigen (Keough & Michaels, 2003; Drews et al., 1997; Cuervas-Mons et al., 1986; Cacciarelli et al., 1997; McDiarmid et al., 2011).

4.2.3.3 Transplantatcharakteristika

Ein Unterschied zwischen den verschiedenen Transplantatarten konnte in unserer Studie nicht gezeigt werden. Im Gegensatz hierzu sind operative Faktoren (z.B. Operationsdauer, Bluttransfusionen, Dauer der Kaltischämiezeit, gesplittete/ größenreduzierte Organe), die eine längere, aufwendigere und komplikationsreichere Operation widerspiegeln, in der Literatur Risikofaktoren für postoperative Infektionen (Bouchut et al., 2001; Garcia et al., 1998; George et al., 1991; Quiros-Tejeira et al., 2002; Shepherd et al., 2008). Dass in un-

serer Analyse kein erhöhtes Risiko für verschiedene Transplantate gezeigt werden konnte, liegt am ehesten an der niedrigen Fallzahl.

4.2.3.4 postoperative Risikofaktoren

In unserer Arbeit konnte für keine der postoperativen Variablen (Reoperationen, postoperative Komplikationen, Dauer des Intensivaufenthalts und der Beatmung) ein signifikant höheres Risiko für die Anzahl an Infektionen gezeigt werden. Dies könnte mit der fehlenden Power des Tests bei niedriger Fallzahl zusammenhängen. Denn in Studien an Erwachsenen und Kindern erhöhten postoperative Faktoren, die für einen schwereren, komplikationsreicheren Verlauf stehen, das Infektionsrisiko. Hierzu gehören z.B. häufige Reoperationen, Thrombosen der A. hepatica, Blutungen und Gallengangskomplikationen (Bouchut et al., 2001; Garcia et al., 1998; Hollenbeak et al., 2003; Uchida et al., 2009). Längere Aufenthalte auf der Intensivstation, längere Beatmungsdauern, Katheter und Drainagen begünstigen den Kontakt zu (nosokomialen) Erregern und steigern ebenfalls das Risiko Infektionen zu entwickeln (Garcia et al., 1998; Bouchut et al., 2001; Singh et al., 1997).

4.2.3.5 CMV-Infektionen

Der Hauptteil der CMV-Infektionen (83%) war bei den Kindern zu finden, die ein Transplantat von einem CMV-positivem Spender bekommen haben. In der Literatur ist bei Kindern und Erwachsenen der Erhalt eines Organs von einem CMV-positiven Spender, v.a. wenn der Empfänger CMV-negativ ist, ein bekannter Risikofaktor für CMV-Infektionen (King et al., 1990; Singh et al., 2005). In unserer Studie war das Ergebnis statistisch nicht signifikant, was auch hier mit der fehlenden Power bei niedriger Fallzahl zusammenhängen wird.

4.2.3.6 Abnorme Kolonisation des Darms

Bereits oben wurden Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen einer Kolonisation des Darms (mit Staphylokokkus epidermidis und Sproßpilzen) und der Entwicklung schwerer Infektionen diskutiert. Für eine statistische Auswertung für jeden Keim im Einzelnen, die verschiedenen Kolonisationslokalisationen und den zeitlichen Ablauf waren die Fallzahl und die Studienpopulation zu gering. So wurde bei der statistischen Analyse der Risikofaktoren der Einfluss der abnormen Darmkolonisation mit sämtlichen Keimen auf die Infektionsanzahl insgesamt getestet.

Für Kinder mit einer abnormen, pathologischen Darmkolonisation konnte ein signifikant erhöhtes Infektionsrisiko nach LTX ($p < 0,0001$) gezeigt werden. Eine abnorme Konzentration an Darmkeimen steigerte das Risiko einer Infektion nach einer Lebertransplantation. Dies galt sowohl für alle Infektionen als auch für Infektionen durch Bakterien und Pilze ($p = 0,001$) und bakterielle Infektionen alleine ($p = 0,002$). Die oben im Abschnitt „Fehlkolonisation des Darms“ bereits vermuteten Zusammenhänge zwischen abnormer Darmbesiedlung und Infektionen am Beispiel der Keime *Staphylokokkus epidermidis* und Sproßpilze werden hiermit statistisch untermauert. Das Ergebnis unterstützt die Sinnhaftigkeit regelmäßiger Stuhluntersuchungen, um kolonisierte Kinder frühzeitig zu erkennen, zu beobachten und ggf. gezielt zu therapieren.

Durch unsere Ergebnisse wird der Nutzen einer selektiven Darmdekontamination in Frage gestellt: Durch die Anwendung der selektiven Darmdekontamination kommt es zu einer Verschiebung und Veränderung der physiologischen Darmflora (Smith et al., 1993). In unserer Studie konnte einerseits eine Fehlkolonisation des Darms mit gram-positiven Keimen und Sproßpilzen gezeigt werden, andererseits wiesen wir eine Assoziation zwischen Fehlkolonisation des Darms und Infektionen nach. In der Literatur erhöhte die Anwendung der selektiven Darmdekontamination das Risiko einer Infektion nach LTX (Gurusamy et al., 2008). Die selektive Darmdekontamination kann nicht unkritisch empfohlen werden. Weitere prospektive, randomisierte, kontrollierte, klinische Studien sind notwendig, um den Nutzen einer selektiven Darmdekontamination und das damit verbundene Infektionsrisiko bei Kindern nach LTX zu klären.

5 Zusammenfassung

Infektionen sind eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität bei Kindern nach Lebertransplantation. Ziel dieser Studie war es, Infektionen bei lebertransplantierten Kinder am Universitätsklinikum Essen darzustellen, bezüglich der Infektions- und Kolonisationsmuster sowie der Risikofaktoren zu analysieren und mit der Literatur zu vergleichen. Im Rahmen der kontinuierlichen Qualitätskontrolle am Universitätsklinikum Essen sollten Empfehlungen und Strategien für das zukünftige postoperative Management erarbeitet werden.

Hierzu wurden die postoperativen Infektionen von 67 lebertransplantierten Kindern im Alter von vier Monaten bis 14 Jahren im Beobachtungszeitraum von Juni 1998 bis Oktober 2003 retrospektiv analysiert (deskriptive Stichprobe). Die einfachtransplantierten Patienten (n=51) wurden bezüglich der Risikofaktoren für Infektionen durch Verfahren der induktiven Statistik analysiert (analytische Stichprobe). Infektionen wurden durch objektive Kriterien („Centers for Disease Control (CDC) definitions for nosocomial infections“ bzw. Kriterien der „International pediatric sepsis consensus conference“) kategorisiert und beschrieben.

91% der Kinder zeigten insgesamt 222 Infektionen (3,3 Infektionen pro Kind). Bakterien waren die häufigsten Erreger (66%), gefolgt von Viren (29%) und Pilzen (5%). In den ersten zwei Wochen war das Infektionsrisiko am größten (1/3 der Infektionen).

Bakterielle Infektionen manifestierten sich vornehmlich als Sepsis und Cholangitis, verursacht v.a. durch gram-positive Erreger (52%). Erreger der physiologischen Haut- und Darmflora dominierten, v.a. Staphylokokkus epidermidis (33%). Virale Infektionen waren häufig durch Ebstein-Barr-Virus (45%) und Cytomegalievirus (15%) verursacht. Ein Kind erkrankte an einer Post-Transplant-Lymphoproliferativen Erkrankung (PTLD). Pilzinfektionen manifestierten sich als Sepsis, Peritonitis und Pneumonie, verursacht v.a. durch Candida albicans (9 Infektionen). Eine pathologische Kolonisation trat bei 63% der Kinder (1,2 Fälle pro Kind) v.a. als Bakteriämie, an Gefäßkathetern und im Darm auf. Auch hier dominierten Haut- und Darmkeime (Staphylokokkus epidermidis (22%)). In der Analyse der Risikofaktoren konnte für Patienten mit „unphysiologischer Darmkolonisation“ ein erhöhtes Risiko für invasive (bakterielle) Infektionen gezeigt werden ($p < 0,0001$).

Die Essener Ergebnisse entsprechen denen vergleichbarer, internationaler Studien. Analoge Keimspektrien weisen auf einen Zusammenhang zwischen Kolonisation und Infektion hin.

Leitlinien zur Hygiene sollten strikt eingehalten werden und der Kolonisationsstatus eines Patienten sollte bekannt sein, um ggf. eine gezielte Therapie einleiten zu können. Weitere Studien zum Zusammenhang unphysiologische (Darm-) Kolonisation und Infektion sind notwendig. Der Nutzen der selektiven Darmdekontamination wird durch die konsekutive Fehlkolonisation des Darms und das damit verbundene erhöhte Risiko für invasive (bakterielle) Infektionen in Frage gestellt und sollte in weiteren Studien geklärt werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Arnow, P. M., Zachary, K. C., Thistlethwaite, J. R., Thompson, K. D., Bova, J. L. & Newell, K. A. (1998): Pathogenesis of early operative site infections after orthotopic liver transplantation. *Transplantation*, 65, 1500-1503.
2. Arthurs, S. K., Eid, A. J., Pedersen, R. A., Dierkhising, R. A., Kremers, W. K., Patel, R., Razonable, R. R. (2007): Delayed-onset primary cytomegalovirus disease after liver transplantation. *Liver Transpl.*, 13, 1703-1709.
3. Bauer, C. C., Jaksch, P., Aberle, S. W., Haber, H., Lang, G., Klepetko, W., Homann, H., Puchhammer-Stöckl, E. (2007): Relationship between cytomegalovirus DNA load in epithelial lining fluid and plasma of lung transplant recipients and analysis of coinfection with Epstein-Barr virus and human herpesvirus 6 in the lung compartment. *J.Clin.Microbiol.*, 45, 324-328.
4. Beath, S. V., Brook, G. D., Kelly, D. A., Cash, A. J., McMaster, P., Mayer, A. D. , Buckels, J. A. (1993): Successful liver transplantation in babies under 1 year. *BMJ*, 307, 825-828.
5. Bismuth, H. & Houssin, D. (1984): Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. *Surgery*, 95, 367-370.
6. Bouchut, J. C., Stamm, D., Boillot, O., Lepape, A. & Floret, D. (2001): Postoperative infectious complications in paediatric liver transplantation: a study of 48 transplants. *Paediatr.Anaesth.*, 11, 93-98.
7. Breinig, M. K., Zitelli, B., Starzl, T. E. & Ho, M. (1987): Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and other viral infections in children after liver transplantation. *J.Infect.Dis.*, 156, 273-279.
8. Broelsch, C. E., Emond, J. C., Thistlethwaite, J. R., Rouch, D. A., Whittington, P. F., & Lichtor, J. L. (1988): Liver transplantation with reduced-size donor organs. *Transplantation*, 45, 519-524.

9. Cacciarelli, T. V., Esquivel, C. O., Moore, D. H., Cox, K. L., Berquist, W. E., Concepcion, W., Hammer G. B. & So, S. K. (1997): Factors affecting survival after orthotopic liver transplantation in infants. *Transplantation*, 64, 242-248.
10. Costa, S. F., Miceli, M. H. & Anaissie, E. J. (2004): Mucosa or skin as source of coagulase-negative staphylococcal bacteraemia? *Lancet Infect.Dis.*, 4, 278-286.
11. Cuervas-Mons, V., Rimola, A., Van Thiel, D. H., Gavaler, J. S., Schade, R. R. & Starzl, T. E. (1986): Does previous abdominal surgery alter the outcome of pediatric patients subjected to orthotopic liver transplantation? *Gastroenterology*, 90, 853-857.
12. de Ville de, G. J., Hausleithner, V., Reding, R., Lerut, J., Janssen, M. & Otte, J. B. (1993): Impact of innovative techniques on the waiting list and results in pediatric liver transplantation. *Transplantation*, 56, 1130-1136.
13. Desai, D., Desai, N., Nightingale, P., Elliott, T. & Neuberger, J. (2003): Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is associated with an increased risk of infection after liver transplantation. *Liver Transpl.*, 9, 754-759.
14. Drews, D., Sturm, E., Latta, A., Malago, M., Rogiers, X., Hellwege, H. H., Broelsch, C.E., Burdelski, M. (1997): Complications following living-related and cadaveric liver transplantation in 100 children. *Transplant.Proc.*, 29, 421-423.
15. Elishoov, H., Or, R., Strauss, N., & Engelhard, D. (1998): Nosocomial colonization, septicemia, and Hickman/Broviac catheter-related infections in bone marrow transplant recipients. A 5-year prospective study. *Medicine (Baltimore)*, 77, 83-101.
16. Fishman, J. A. (2007): Infection in solid-organ transplant recipients. *N.Engl.J.Med.*, 357, 2601-2614.
17. Fishman, J. A. & Rubin, R. H. (1998): Infection in organ-transplant recipients. *N.Engl.J.Med.*, 338, 1741-1751.

18. Gane, E., Saliba, F., Valdecasas, G. J., O'Grady, J., Pescovitz, M. D., Lyman, S. , Robinson, C.A. (1997): Randomised trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant recipients. The Oral Ganciclovir International Transplantation Study Group [corrected]. *Lancet*, 350, 1729-1733.
19. Ganschow, R., Nolkemper, D., Helmke, K., Harps, E., Commentz, J. C., Broering, D. C., Pothmann W., Rogiers X., Hellwege H.H., Burdelski M. (2000): Intensive care management after pediatric liver transplantation: a single-center experience. *Pediatr.Transplant.*, 4, 273-279.
20. Garcia, S., Roque, J., Ruza, F., Gonzalez, M., Madero, R., Alvarado, F., Herruzo, R. (1998): Infection and associated risk factors in the immediate postoperative period of pediatric liver transplantation: a study of 176 transplants. *Clin.Transplant.*, 12, 190-197.
21. Garner, J. S., Jarvis, W. R., Emori, T. G., Horan, T. C. & Hughes, J. M. (1988): CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am.J.Infect.Control*, 16, 128-140.
22. George, D. L., Arnow, P. M., Fox, A., Thistlethwaite, J. R., Emond, J. C., Broelsch, C. E., Whittington, P.F. (1992): Patterns of infection after pediatric liver transplantation. *Am.J.Dis.Child*, 146, 924-929.
23. George, D. L., Arnow, P. M., Fox, A. S., Baker, A. L., Thistlethwaite, J. R., Emond, J. C., Whittington, P.F., Broelsch, C.E. (1991): Bacterial infection as a complication of liver transplantation: epidemiology and risk factors. *Rev.Infect.Dis.*, 13, 387-396.
24. Gerna, G., Lilleri, D., Callegaro, A., Goglio, A., Cortese, S., Stroppa, P., Torre, G. (2008): Prophylaxis followed by preemptive therapy versus preemptive therapy for prevention of human cytomegalovirus disease in pediatric patients undergoing liver transplantation. *Transplantation*, 86, 163-166.
25. Gladdy, R. A., Richardson, S. E., Davies, H. D., & Superina, R. A. (1999): Candida infection in pediatric liver transplant recipients. *Liver Transpl.Surg.*, 5, 16-24.

26. Goldstein, B., Giroir, B., & Randolph, A. (2005): International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr.Crit Care Med.*, 6, 2-8.
27. Grabhorn, E., Schulz, A., Helmke, K., Hinrichs, B., Rogiers, X., Broering, D. C., Burdelski, M., Ganschow, R. (2004): Short- and long-term results of liver transplantation in infants aged less than 6 months. *Transplantation*, 78, 235-241.
28. Gras, J. M., Gerkens, S., Beguin, C., Janssen, M., Smets, F., Otte, J. B., Sokal, E., Reding, R.. (2008): Steroid-free, tacrolimus-basiliximab immunosuppression in pediatric liver transplantation: clinical and pharmacoeconomic study in 50 children. *Liver Transpl.*, 14, 469-477.
29. Green, M., Kaufmann, M., Wilson, J. & Reyes, J. (1997): Comparison of intravenous ganciclovir followed by oral acyclovir with intravenous ganciclovir alone for prevention of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus disease after liver transplantation in children. *Clin.Infect.Dis.*, 25, 1344-1349.
30. Green, M. & Michaels, M. (2000): Preemptive therapy of cytomegalovirus disease in pediatric transplant recipients. *Pediatr.Infect.Dis.J.*, 19, 875-877.
31. Green, M., Tzakis, A., Reyes, J., Nour, B., Todo, S. & Starzl, T. E. (1991): Infectious complications of pediatric liver transplantation under FK 506. *Transplant.Proc.*, 23, 3038-3039.
32. Gurusamy, K. S., Kumar, Y. & Davidson, B. R. (2008): Methods of preventing bacterial sepsis and wound complications for liver transplantation. *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, CD006660.
33. Guthery, S. L., Heubi, J. E., Bucuvalas, J. C., Gross, T. G., Ryckman, F. C., Alonso, M. H., Balistreri, W.F., Hornung, R.W. (2003): Determination of risk factors for Epstein-Barr virus-associated posttransplant lymphoproliferative disorder in pediatric liver transplant recipients using objective case ascertainment. *Transplantation*, 75, 987-993.

34. Hahn, H., Kaufmann, S. H. E., Schulz, T. F., Suerbaum, S. (2009):
Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 6. Auflage.
Heidelberg: Springer-Verlag; S. 13.
35. Halasa, N. & Green, M. (2008): Immunizations and infectious diseases in pediatric liver transplantation. *Liver Transpl.*, 14, 1389-1399.
36. Hamory, B. H., Parisi, J. T. & Hutton, J. P. (1987): Staphylococcus epidermidis: a significant nosocomial pathogen. *Am.J.Infect.Control*, 15, 59-74.
37. Herwaldt, L. A., Hollis, R. J., Boyken, L. D. & Pfaller, M. A. (1992): Molecular epidemiology of coagulase-negative staphylococci isolated from immunocompromised patients. *Infect.Control Hosp.Epidemiol.*, 13, 86-92.
38. Hilgers, R.-D., Bauer P., Scheiber, V. (2007):
Einführung in die Medizinische Statistik. 2. Auflage.
Berlin: Springer-Verlag.
39. Hodson, E. M., Jones, C. A., Webster, A. C., Strippoli, G. F., Barclay, P. G., Kable, K., Vimalachandra, D., Craig, J.C. (2005): Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet*, 365, 2105-2115.
40. Hollenbeak, C. S., Alfrey, E. J., Sheridan, K., Burger, T. L. & Dillon, P. W. (2003): Surgical site infections following pediatric liver transplantation: risks and costs. *Transpl.Infect.Dis.*, 5, 72-78.
41. Holmes, R. D., Orban-Eller, K., Karrer, F. R., Rowe, D. T., Narkewicz, M. R. & Sokol, R. J. (2002): Response of elevated Epstein-Barr virus DNA levels to therapeutic changes in pediatric liver transplant patients: 56-month follow up and outcome. *Transplantation*, 74, 367-372.
42. Huebner, J. & Goldmann, D. A. (1999): Coagulase-negative staphylococci: role as pathogens. *Annu.Rev.Med.*, 50, 223-236.

43. Iinuma, Y., Senda, K., Fujihara, N., Saito, T., Takakura, S., Kudo, T., Kiuchi, T., Tanaka, K., Ichiyama, S. (2004): Surgical site infection in living-donor liver transplant recipients: a prospective study. *Transplantation*, 78, 704-709.
44. Jain, A., Mazariegos, G., Kashyap, R., Kosmach-Park, B., Starzl, T. E., Fung, J., Reyes, J.. (2002): Pediatric liver transplantation. A single center experience spanning 20 years. *Transplantation*, 73, 941-947.
45. Kelly, D., Jara, P., Rodeck, B., Lykavieris, P., Burdelski, M., Becker, M., Gridelli, B., Boillot, O., Manzanares, J., Reding, R. (2004): Tacrolimus and steroids versus ciclosporin microemulsion, steroids, and azathioprine in children undergoing liver transplantation: randomised European multicentre trial. *Lancet*, 364, 1054-61.
46. Keough, W. L. & Michaels, M. G. (2003): Infectious complications in pediatric solid organ transplantation. *Pediatr.Clin.North Am.*, 50, 1451-69, x.
47. King, S. M., Petric, M., Superina, R., Graham, N. & Roberts, E. A. (1990): Cytomegalovirus infections in pediatric liver transplantation. *Am.J.Dis.Child*, 144, 1307-1310.
48. 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 of 101 consecutive cases. *Medicine (Baltimore)*, 67, 132-143.
49. Lupo, L., Panzera, P., Tandoi, F., Carbotta, G., Giannelli, G., Santantonio, T., Rendina, M., Gentile, A., Memeo, V. (2008): Basiliximab versus steroids in double therapy immunosuppression in liver transplantation: a prospective randomized clinical trial. *Transplantation*, 86, 925-931.
50. Madan, R. P., Campbell, A. L., Shust, G. F., Kahn, A. R., Wistinghausen, B., Posada, R., Kerkar, N., Shneider, B.L., Emre, S., Herold, B.C.. (2009): A hybrid strategy for the prevention of cytomegalovirus-related complications in pediatric liver transplantation recipients. *Transplantation*, 87, 1318-1324.

51. Manez, R., Breinig, M. C., Linden, P., Wilson, J., Torre-Cisneros, J., Kusne, S., Dummer, S., Ho, M. (1997): Posttransplant lymphoproliferative disease in primary Epstein-Barr virus infection after liver transplantation: the role of cytomegalovirus disease. *J.Infect.Dis.*, 176, 1462-1467.
52. McDiarmid, S. V., Anand, R., Martz, K., Millis, M. J. & Mazariegos, G. (2011): A multivariate analysis of pre-, peri-, and post-transplant factors affecting outcome after pediatric liver transplantation. *Ann.Surg.*, 254, 145-154.
53. Mermel, L. A., Allon, M., Bouza, E., Craven, D. E., Flynn, P., O'Grady, N. P., Raad, II, Rijnders, B.J., Sherertz, R.J., Warren, D.K. (2009): Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin.Infect.Dis.*, 49, 1-45.
54. Michaels, M. G., Green, M., Wald, E. R. & Starzl, T. E. (1992): Adenovirus infection in pediatric liver transplant recipients. *J.Infect.Dis.*, 165, 170-174.
55. Millar, A. J., Spearman, W., McCulloch, M., Goddard, E., Raad, J., Rode, H., Kahn, D., Cywes, S. (2004): Liver transplantation for children--the Red Cross Children's Hospital experience. *Pediatr.Transplant.*, 8, 136-144.
56. Miranda, L. N., van der Heijden, I. M., Costa, S. F., Sousa, A. P., Sienna, R. A., Gobara, S., Santos, C.R., Lobo, R.D., Pessoa, V.P. Jr., Levin, A.S. (2009): Candida colonisation as a source for candidaemia. *J.Hosp.Infect.*, 72, 9-16.
57. Ng, V. L., Fecteau, A., Shepherd, R., Magee, J., Bucuvalas, J., Alonso, E., McDiarmid, S., Cohen, G., Anand, R.; Studies of Pediatric Liver Transplantation Research Group. (2008): Outcomes of 5-year survivors of pediatric liver transplantation: report on 461 children from a north american multicenter registry. *Pediatrics*, 122, e1128-e1135.
58. Otte, J. B., de Ville de, G. J., Reding, R., Van, O. L., Veyckemans, F., Carlier, M. A., De Kock, M., Clement de Clety, S., Clapuyt, P., Sokal, E., Lerut, J., Delbeke, I., Dierick, V., Janssen, M., Rosati, R., Libert, F. (1998): Pediatric liver transplantation: from the full-size liver graft to reduced, split, and living related liver transplantation. *Pediatr.Surg.Int.*, 13, 308-318.

59. Pacini-Edelstein, S. J., Mehra, M., Ament, M. E., Vargas, J. H., Martin, M. G. & McDiarmid, S. V. (2003): Varicella in pediatric liver transplant patients: a retrospective analysis of treatment and outcome. *J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr.*, 37, 183-186.
60. Pease, E. (1981): Cyclosporin A promising for transplantation. *JAMA*, 246, 115-116.
61. Pichlmayr, R., Ringe, B., Gubernatis, G., Hauss, J. & Bunzendahl, H. (1988): Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation)--a new method in the further development of segmental liver transplantation. *Langenbecks Arch.Chir*, 373, 127-130.
62. 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 liver transplantation--a multivariate analysis. *Transplantation*, 55, 807-813.
63. Pohl, C., Green, M., Wald, E. R. & Ledesma-Medina, J. (1992): Respiratory syncytial virus infections in pediatric liver transplant recipients. *J.Infect.Dis.*, 165, 166-169.
64. Press, O. W., Ramsey, P. G., Larson, E. B., Fefer, A. & Hickman, R. O. (1984): Hickman catheter infections in patients with malignancies. *Medicine (Baltimore)*, 63, 189-200.
65. Quiros-Tejeira, R. E., Ament, M. E., McDiarmid, S. V., Gonzalez, M., Chong, R., Vargas, J. H., Martin, M.G. (2002): Late-onset bacteremia in uncomplicated pediatric liver-transplant recipients after a febrile episode. *Transpl.Int.*, 15, 502-507.
66. Reding, R., Gras, J., Sokal, E., Otte, J. B. & Davies, H. F. (2003): Steroid-free liver transplantation in children. *Lancet*, 362, 2068-2070.
67. Rogers, K. L., Fey, P. D. & Rupp, M. E. (2009): Coagulase-negative staphylococcal infections. *Infect.Dis.Clin.North Am.*, 23, 73-98.

68. Rogiers, X., Malago, M., Gawad, K., Jauch, K. W., Olausson, M., Knoefel, W. T., Gundlach, M., Bassas, A., Fischer, L., Sterneck, M., Burdelski, M., Broelsch, CE. (1996): In situ splitting of cadaveric livers. The ultimate expansion of a limited donor pool. *Ann.Surg.*, 224, 331-339.
69. Saint-Vil, D., Luks, F. I., Lebel, P., Brandt, M. L., Paradis, K., Weber, A., Guay, J., Guttman, F.M., Bensoussan, A.L., Laberge, J.M. (1991): Infectious complications of pediatric liver transplantation. *J.Pediatr.Surg.*, 26, 908-913.
70. Saliba, F., Ephraim, R., Mathieu, D., Samuel, D., Richet, H., Castaing, D., Bismuth, H. (1994): Risk factors for bacterial infection after liver transplantation. *Transplant.Proc.*, 26, 266.
71. Salzman, M. B. & Rubin, L. G. (1995): Intravenous catheter-related infections. *Adv.Pediatr.Infect.Dis.*, 10, 337-368.
72. Shah, T., Lai, W. K. & Mutimer, D. (2005): Impact of targeted oral ganciclovir prophylaxis for transplant recipients of livers from cytomegalovirus-seropositive donors. *Transpl.Infect.Dis.*, 7, 57-62.
73. Shaked, A., McDiarmid, S. V., Harrison, R. E., Gelebert, H. A., Colonna, J. O., III & Busuttill, R. W. (1992): Hepatic artery thrombosis resulting in gas gangrene of the transplanted liver. *Surgery*, 111, 462-465.
74. Shepherd, R. W., Turmelle, Y., Nadler, M., Lowell, J. A., Narkewicz, M. R., McDiarmid, S. V., Anand, R., Song, C.; SPLIT Research Group. (2008): Risk factors for rejection and infection in pediatric liver transplantation. *Am.J.Transplant.*, 8, 396-403.
75. Singh, N., Gayowski, T., Wagener, M. M. & Marino, I. R. (1997): Bloodstream infections in liver transplant recipients receiving tacrolimus. *Clin.Transplant.*, 11, 275-281.
76. Singh, N., Wannstedt, C., Keyes, L., Wagener, M. M. & Cacciarelli, T. V. (2005): Who among cytomegalovirus-seropositive liver transplant recipients is at risk for cytomegalovirus infection? *Liver Transpl.*, 11, 700-704.

77. Smets, F., Bodeus, M., Goubau, P., Reding, R., Otte, J. B., Buts, J. P., Sokal, E.M. (2000): Characteristics of Epstein-Barr virus primary infection in pediatric liver transplant recipients. *J.Hepatol.*, 32, 100-104.
78. Smith, S. D., Jackson, R. J., Hannakan, C. J., Wadowsky, R. M., Tzakis, A. G. & Rowe, M. I. (1993): Selective decontamination in pediatric liver transplants. A randomized prospective study. *Transplantation*, 55, 1306-1309.
79. Sokal, E. M., Antunes, H., Beguin, C., Bodeus, M., Wallemacq, P., de Ville de Goyet, G. J., Reding, R., Janssen, M., Buts, J.P., Otte, J.B. (1997): Early signs and risk factors for the increased incidence of Epstein-Barr virus-related posttransplant lymphoproliferative diseases in pediatric liver transplant recipients treated with tacrolimus. *Transplantation*, 64, 1438-1442.
80. Spada, M., Riva, S., Maggiore, G., Cintonino, D. & Gridelli, B. (2009): Pediatric liver transplantation. *World J.Gastroenterol.*, 15, 648-674.
81. Starzl, T. E., Marchioro, T. L., Rifkind, D., Rowlands, D. T., Jr., Waddell, W. R. (1965): Clinical Experience with organ transplantation. *South.Med.J.*, 58, 131-147.
82. Sundaram, S. S., Alonso, E. M. & Anand, R. (2008): Outcomes after liver transplantation in young infants. *J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr.*, 47, 486-492.
83. Their, M., Holmberg, C., Lautenschlager, I., Hockerstedt, K. & Jalanko, H. (2000): Infections in pediatric kidney and liver transplant patients after perioperative hospitalization. *Transplantation*, 69, 1617-1623.
84. Tzakis, A. G., Gordon, R. D., Shaw, B. W., Jr., Iwatsuki, S. & Starzl, T. E. (1985): Clinical presentation of hepatic artery thrombosis after liver transplantation in the cyclosporine era. *Transplantation*, 40, 667-671.
85. Uchida, Y., Sakamoto, S., Egawa, H., Ogawa, K., Ogura, Y., Taira, K. Kasahara, M., Uryuhara, K., Takada, Y., Kamiyama, Y., Tanaka, K., Uemoto, S. (2009): The impact of meticulous management for hepatic artery thrombosis on long-term outcome after pediatric living donor liver transplantation. *Clin.Transplant.*, 23, 392-399.

86. Verma, A., Wade, J. J., Cheeseman, P., Samaroo, B., Rela, M., Heaton, N. D., Mieli-Vergani, G., Dhawan, A. (2005): Risk factors for fungal infection in paediatric liver transplant recipients. *Pediatr.Transplant.*, 9, 220-225.
87. Vilca, M. H., Vougas, V., Muiesan, P., Andreani, P., Mieli-Vergani, G., Rela, M., Heaton, N.D. (1998): Bowel perforation after paediatric orthotopic liver transplantation. *Transpl.Int.*, 11, 301-304.
88. von Eiff, C., Peters, G., Heilmann, C. (2002): Pathogenesis of infections due to coagulase-negative staphylococci. *Lancet Infect.Dis.*, 2, 677-685.
89. Wagener, M. M. & Yu, V. L. (1992): Bacteremia in transplant recipients: a prospective study of demographics, etiologic agents, risk factors, and outcomes. *Am.J.Infect.Control*, 20, 239-247.
90. Wallot, M. A., Dohna-Schwake, C., Auth, M., Nadalin, S., Fiedler, M., Malago, M. Broelsch, C., Voit, T. (2006): Disseminated adenovirus infection with respiratory failure in pediatric liver transplant recipients: impact of intravenous cidofovir and inhaled nitric oxide. *Pediatr.Transplant.*, 10, 121-127.
91. Wallot, M. A., Klepper, J., Clapuyt, P., Dirsch, O., Malago, M., Reding, R., Otte J.B., Sokal, E.M. (2002,a): Repeated detection of gas in the portal vein after liver transplantation: A sign of EBV-associated post-transplant lymphoproliferation? *Pediatr.Transplant.*, 6, 332-336.
92. Wallot, M. A., Mathot, M., Janssen, M., Holter, T., Paul, K., Buts, J. P., Reding, R., Otte, J.B., Sokal, E.M. (2002,b): Long-term survival and late graft loss in pediatric liver transplant recipients--a 15-year single-center experience. *Liver Transpl.*, 8, 615-622.
93. Weinstein, M. P. (2003): Blood culture contamination: persisting problems and partial progress. *J.Clin.Microbiol.*, 41, 2275-2278.

94. Wu, J. F., Ho, M. C., Ni, Y. H., Chen, H. L., Lu, C. Y., Hsu, H. Y., Lee, P.H., Chang, M.H. (2009): Timing of Epstein-Barr virus acquisition and the course of posttransplantation lymphoproliferative disorder in children. *Transplantation*, 87, 758-762.

7 Anhang

7.1 Postoperatives Management und Medikation

7.1.1 Immunsuppression

Intraoperativ erhielten alle Patienten nach Reperfusion 10mg/kg KG Prednisolon (SDH) als Bolus. Postoperativ wurde die Immunsuppression mit Prednisolon (60mg/m²/d) und Cyclosporin A (10mg/kg KG/d p.o.) durchgeführt. Vor 2001 wurde Cyclosporin A intravenös verabreicht (3mg/kg KG). Der Zielspiegel von Cyclosporin A lag in den ersten beiden Wochen bei 250-300ng/ml (TDx Methode, Abbott). Im weiteren Verlauf wurde die Dosis schrittweise reduziert und lag nach einem Jahr bei einem Spiegel von 80-120ng/ml. Prednisolon wurde ab der ersten postoperativen Woche innerhalb des ersten Jahres langsam ausgeschlichen.

Basiliximab, ein Interleukin (IL) 2 Rezeptor-Antagonist, wird in aktuellen Studien (Gras et al., 2008; Reding et al., 2003; Lupo et al., 2008) in Wirksamkeit und Sicherheit zur Entwicklung einer steroidfreien Immunsuppression nach LTX getestet. Ein Teil der Patienten in Essen (n=18) nahm an einer Studie teil (submitted for publication), die Basiliximab (Simulect®) in Kombination mit Prednison in reduzierter Dosierung im Vergleich zu Prednison in normaler Dosierung testete. Beide Gruppen erhielten an Tag null und Tag vier je nach Körpergewicht 10mg (KG bis 35kg) bzw. 20mg (KG über 35kg) Simulect. Die Dosierung von Cyclosporin A wurde beibehalten. Die Zielspiegel lagen in den ersten drei Wochen bei 180-230ng/ml und nach einem Jahr bei 130-180ng/ml. Eine Gruppe bekam Prednison in der Standarddosierung (60mg/m²/d), die andere Gruppe in niedriger Dosierung (15mg/m²/d). In beiden Gruppen wurde Prednison ausgeschlichen, nach drei Monaten war die Dosierung bei beiden Gruppen wieder identisch.

7.1.2 Infektionsprophylaxe

Zur initialen antibiotischen Prophylaxe bekamen die Kinder Cefotaxim (100mg/kg KG/d), Ampicillin (100mg/kg KG/d) und Metronidazol (100mg/kg KG/d) bis zur Normalisierung der Entzündungsparameter. Eine Selektive Darmdekontamination (SDD) mit Colistin und Tobramycin (3 x 2-5ml/d) sowie Amphotericin B (3 x 2-4ml/d) wurde bei allen Patienten bis zum Beginn der oralen Ernährung durchgeführt. Bis zur Extubation erhielten die Kinder Vancomycintropfen in beide Nasenlöcher.

Eine CMV-Prophylaxe wurde bei CMV negativen Empfängern, die ein Transplantat von einem CMV positiven Spender bekamen, und bei CMV-Infektionen, die zeitlich kurz vor der LTX lagen, mit Ganciclovir (6mg/kg KG i.v.) angepasst an Nieren- und Knochenmarksfunktion eingesetzt. Diese wurde nach zwei Wochen oder nach Entfernung aller zentralen Zugänge auf eine orale Prophylaxe umgestellt. Die Kinder erhielten die CMV-Prophylaxe (i.v. und oral) zwischen vier und 44 Tagen (Median 18). Die transfundierten Blutprodukte waren – soweit möglich – CMV negativ.

In den ersten 3 Monaten erhielten die Patienten eine antimykotische Prophylaxe mit Amphotericin B p.o. (3 x 2-5ml).

7.1.3 Therapie von Infektionen

Die primäre antibiotische Therapie bestand aus Cefotaxim, Ampicillin und Metronidazol und wurde bei ausbleibendem Erfolg oder je nach Keim und Resistogramm ggf. auf Vancomycin, Imipenem selten auch Ciprofloxacin sowie resistogrammgerecht auf weitere Antibiotika umgestellt.

Eine manifeste CMV-Infektion wurde mit Ganciclovir (10mg/kg KG/d) therapiert, eine Herpes simplex Infektion mit Aciclovir.

Die Therapie einer invasiven Pilzinfektion erfolgte mit Fluconazol oder Amphotericin B.

7.1.4 Andere Medikamente

Zur Stressulkusprophylaxe wurde Ranitidin (2-4mg/kg KG/d) und Sucralfat (4 x 2-5ml/d) eingesetzt. Eine arterielle Hypertonie wurde v.a. mit Nifedipin therapiert. Zur Verhinderung von Transplantatgefäßthrombosen erhielten die Patienten Heparin (50IE/kg KG/d) angepasst an einen PTT-Zielwert von 50-55sec. Sobald kein akutes Blutungsrisiko mehr bestand wurde Heparin beendet und Acetylsalicylsäure (3mg/kg KG/d p.o., max. 75mg) für weitere drei Monate gegeben. In seltenen Fällen wurde postoperativ Prostacyclin eingesetzt. Je nach klinischer Maßgabe wurde GFP und Antithrombin III substituiert. Sedativa wurden so wenig wie möglich eingesetzt, um so eine frühestmögliche Extubation anzustreben. Flüssigkeitsverluste u.a. über die Drainage wurden durch Humanalbumin-Lösungen, Glukose-Elektrolyt-Lösungen und bei Quick-Werten unter 20-30% durch GFP ersetzt.

7.1.5 Diagnostik und Therapie von Abstoßungsreaktionen

Bei V.a. akute Abstoßung (Anstieg der Leberenzyme und des Bilirubins, Fieber, Verschlechterung des Allgemeinzustandes etc.) wurde eine Leberbiopsie untersucht (Pathologische Institut des Universitätsklinikums Essen). Bei akuter Abstoßung wurde eine Prednisolon-Stoßtherapie (10-20mg/kg KG/d, max. 0,5-1g) durchgeführt. Bei fehlendem Ansprechen oder bei V.a. chronische Abstoßung wurde die immunsuppressive Therapie auf Tacrolimus (initialen Dosis 0,3mg/kg KG) umgestellt. Der Zielspiegel lag je nach zeitlichem Abstand der Umstellung zur LTX zwischen 10-20ng/ml bei früher Umstellung bzw. bei 5-15ng/ml bei später Umstellung (MEIA). Schrittweise Dosisreduktion auf 5ng/ml ein Jahr post-LTX.

7.2 Grunderkrankungen

Grunderkrankung	n=Anzahl Patienten
Gallengangsatresie	29
andere zirrhotische Erkrankungen	14
- Intrahepatische Hypoplasie der Gallengänge	4
- Unklare Leberzirrhose/ Cholestase	2
- Primär/ neonatale sklerosierende Cholangitis	3
- Progressive intrahepatische Cholestase (mit Leberzirrhose)	1
- Allagille-Syndrom	2
- Konnatale intrahepatische Gallengangsatresie	1
- Berardinelli-Seip-Syndrom	1
akutes Leberversagen	6
Leberfibrose	4
- Kongenitale Leberfibrose	1
- ARPKD	1
- Caroli-Syndrom	1
- Meckel-Syndrom	1
Stoffwechselerkrankung	11
- Morbus Wilson	4
- Carbamylphosphatsynthetase-Mangel	2
- Primäre Hyperoxalurie	3
- Tyrosinämie	1
- Alpha-1-Antitrypsin-Mangel	1
andere Lebererkrankungen	1
- Pseudotumor	1
Retransplantation	2

Tabelle 39 Verteilung der Grunderkrankungen der lebertransplantierten Kinder in Essen (n=67).

7.3 Auswertungstabellen

Name:		
Geb.Datum:		
LTX - Datum:		
Patientencharakterisierung		Post - OP
Alter abs.		Cholangitiden j/n / abs. / Datum
Gewicht abs.		Thrombose j/n
Geschlecht		1. A. hepatica Thrombose post-OP j/n
Voroperationen abs.		2. V. portae Thrombose post-OP j/n
UNOS vor LTX L5		3. Abflussprobleme/ Ven. Verschlüsse j/n
Titer IgG prä-OP pos./neg.		Darmkomplikationen
1. CMV		Blutungen post-OP j/n
2. EBV (< 1. LJ IgG von Mutter)		Extrahepatische Komplikationen
3. VZV		Infektionen j/n
4. Masern		Gallengangskomplikationen j/n
5. Mumps		Patiententod j/n Datum
6. Röteln		Zentraler Venenkatheter (ZVK) Dauer Tage
7. HSV		Retransplantationsursachen
Grunderkrankung		Reoperation abs.
Blutgruppe Empfänger		Krh. Aufenthaltsdauer Tage (LTX - Entlassung)
		Akute Abstoßung j/n
		Chron. Abstoßung j/n
LTX - Transplantat		Dauer künstl. Beatmung Tage
		Dauer Intensivaufenthalt Tage (LTX-1 Entlassung)
Transplantat		langfristige Fkt d. Organe 3 Mon. post-OP
Segment		1. Quick %
Lebend-/ Leichenspende		2. Bilirubin mg/dl
Kaltischämiezeit min.		3. Transaminasen GOT, GPT U/L
Warmischämiezeit min.		Medikamente post - OP
ABO - Kompatibilität j/n		Follow-up Datum
CMV - Kompatibilität j/n		1. Graft death Datum
Gallengangsanschlußtechnik		Pred. Stoßtherapie Soludecortin (SDH) abs.
Primäre Transplantatfunktion		
1. Quick (< 50%, 2.-7. Tag)		
2. GOT (> 2000 U/L, 2.-7. Tag)		

Abb. 14 Auswertungsbogen zur Patientencharakterisierung, (GOT=Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, ZVK=Zentraler Venenkatheter, GPT=Glutamat-Pyruvat-Transaminase, j/n = ja/nein).

7.4 Abkürzungen

µg	Mikrogramm
A. hepatica	Arteria hepatica
ANV	akutes Nierenversagen
ARDS	acute respiratory distress syndrome
BK	Blutkultur
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CMV	Cytomegalie-Virus
CRP	C-reaktives Protein
CsA	Cyclosporin A
d	Tag
DNA	Desoxyribonukleinsäure
E. coli	Escherichia coli
EBV	Ebstein-Barr-Virus
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EEG	Elektroenzephalogramm
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
FK-506	Tacrolimus
GFP	gefrorenes Frischplasma
HAV	Hepatitis-A-Virus
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HSV	Herpes-simplex-Virus
HWI	Harnwegsinfektion
i.v.	intravenös
IE	Internationale Einheiten
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
KG	Körpergewicht

kg	Kilogramm
LTX	orthotope Lebertransplantation
m ²	Quadratmeter
MEIA	microparticle enzyme-linked immunoassay
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylokokkus aureus
ng	Nanogramm
OP	Operation
p.o.	per os
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PTLD	Post-Transplant-Lymphoproliferative-Disorder
PTT	partielle Thromboplastinzeit
RSV	Respiratory Syncytial Virus
SDD	Selektive Darmdekontamination
SDH	Solu Decortin H
sec.	Sekunden
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
spec.	species
SPLIT	Studies of Pediatric Liver Transplantation Registry, UCLA Medical Centre, Los Angeles
spp.	species pluralis
TSST	Toxisches Schocksyndrom Toxin
TX	Transplantat
UNOS	United Network for Organ Sharing
VZV	Varizella-Zoster-Virus
ZVK	zentraler Venenkatheter

8 Danksagung

Besonders danke ich Herrn Dr. med. M. Wallot, jetzt Chefarzt der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Krankenhauses Bethanien Moers, für die Überlassung des Themas und die Betreuung und Unterstützung während dieser Arbeit.

Mein Dank gilt ebenso Herrn Prof. Dr. P. Hoyer, Direktor der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin II des Universitätsklinikums Essen, für die Korrekturen und die Betreuung der Arbeit.

Frau Dr. rer. medic. T. Boes aus dem Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Herrn C. Schlegtendal danke ich für die Hilfe bei der Fertigstellung der Arbeit.

9 Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.