

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Professor Dr. med. Burkhard Göke

**Analyse des Einflusses verschiedener Risikofaktoren auf das
Überleben nach Lebertransplantation bei vorherigem
Intensivaufenthalt**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Florian Andreas Geier
aus Starnberg

2014

**Mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität München**

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Klaus Parhofer

Mitberichtersteller: Prof. Dr. med. Florian Löhe

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: Priv. Doz. Dr. med. Sophia Horster

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 18.12.2014

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	V
Abkürzungsverzeichnis.....	VII
1. Einleitung.....	1
1.1 Lebertransplantation	1
1.1.1 Geschichte, Statistiken, aktuelle Entwicklung	1
1.1.2 Indikation zur Lebertransplantation	2
1.1.3 Indikation zur High-Urgency-Listung	3
1.1.4 Kontraindikationen für eine Lebertransplantation	4
1.2 Postoperatives Überleben von Patient und Organ	5
1.3 Komplikationen nach Lebertransplantation	6
1.4 Bekannte Prädiktoren für postoperative Mortalität und Transplantat-verlust.....	7
1.4.1 Präoperative Prädiktoren	7
1.4.2 Intraoperative Prädiktoren	9
1.4.3 Postoperative Prädiktoren.....	10
2. Zielsetzung.....	11
3. Patientendaten und Methoden.....	12
3.1 Patientendaten.....	12
3.2 Methoden.....	12
4. Ergebnisse.....	17
4.1 Deskriptive Statistik	17
4.1.1 Patientencharakteristika	17
4.1.2 Vergleich von Mortalitäts- und Re-Transplantationsrate der Studienpatienten mit dem Kollektiv ohne Intensivaufenthalt	21
4.1.3 Signifikante Variablen mit Einfluss auf Tod und Organverlust	21
4.1.4 Untersuchte Variablen ohne signifikanten Einfluss auf Tod und Organverlust	55
4.2 Multivariatanalyse, Cox-Regression	59
5. Diskussion.....	64
5.1 Diskussion der Patientendaten	64
5.2 Diskussion der Methoden	64
5.3 Diskussion der Ergebnisse	69
5.3.1 Diskussion der Patientencharakteristika und Vergleich mit dem Gesamtkollektiv	69
5.3.2 Diskussion der Variablen mit signifikantem Einfluss auf Tod und Organverlust	71
5.3.3 Diskussion der Variablen ohne signifikanten Einfluss auf Tod und Organverlust.....	86
6. Zusammenfassung	91
7. Literaturverzeichnis.....	93

8. Danksagung	99
9. Anhang	100

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Flussdiagramm Patientenkollektiv	19
Abb. 2: Tod und Organverlust nach LTX bei präoperativem NEV.....	24
Abb. 3: Einfluss der Dauer des NEV auf Tod und Organverlust nach LTX.....	25
Abb. 4: Kaplan-Meier-Kurve: Dauer des NEV und Überleben nach LTX.....	27
Abb. 5: Einfluss einer präoperativen Beatmungspflicht auf T/O nach LTX.....	29
Abb. 6: Einfluss der Dauer einer präoperativen Beatmungspflicht auf T/O nach LTX.	30
Abb. 7: Einfluss einer präoperativen Katecholaminpflichtigkeit auf T/O nach LTX.....	32
Abb. 8: Einfluss des präoperativen Katecholaminbedarfs auf T/O nach LTX.	33
Abb. 9: Kaplan-Meier-Kurve: Katecholaminbedarf auf ICU und Überleben nach LTX	34
Abb. 10: Einfluss des intraoperativen Katecholaminbedarfs auf T/O nach LTX.....	35
Abb. 11: Einfluss der ICU-Aufnahmediagnose auf Tod und Organverlust nach LTX.	37
Abb. 12: Einfluss einer präoperativen Komplikation auf Tod und Organverlust nach LTX.	39
Abb. 13: Kaplan-Meier-Kurve: präoperative Komplikation und T/O nach LTX.....	40
Abb. 14: Einfluss einer intraoperativen Komplikation auf T/O nach LTX.	42
Abb. 15: Kaplan-Meier-Kurve: intraoperative Komplikation und T/O nach LTX	43
Abb. 16: Einfluss der Höhe des SOFA-Score bei ICU-Aufnahme auf T/O nach LTX.	44
Abb. 17: Kaplan-Meier-Kurve: SOFA-Score bei ICU-Aufnahme und Überleben nach LTX.	45
Abb. 18: Einfluss des MELD-Score bei ICU-Aufnahme auf T/O nach LTX.....	49
Abb. 19: Einfluss des Verlaufs des MELD-Score auf ICU auf T/O nach LTX.....	50
Abb. 20: Kaplan-Meier-Kurve: MELD-Score-Verlauf und T/O nach LTX (1).....	51
Abb. 21: Kaplan-Meier-Kurve: MELD-Score-Verlauf und T/O nach LTX (2).....	52
Abb. 22: Einfluss des SAPS-II-Score bei ICU-Aufnahme auf T/O nach LTX.....	53
Abb. 23: Einfluss von postoperativen Komplikationen auf das Überleben nach LTX.....	54
Abb. 24: Einfluss der Dauer des ICU-Aufenthaltes auf T/O nach LTX.....	57
Abb. 25: Risikofaktoren für den Endpunkt Tod innerhalb von einem Jahr nach LTX.	60

Abb. 26: Risikofaktoren für Tod/Organverlust innerhalb von 30 Tagen nach LTX.....	62
--	----

Abb. = Abbildung; LTX = Lebertransplantation; NEV = Nierenersatzverfahren; ICU = Intensivstation; T/O = Tod und Organverlust.

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Untersuchte Variablen	13
Tab. 2: Patientencharakteristika	20
Tab. 3: Vergleich der Überlebensraten von Patienten mit ICU-Aufenthalt vor der LTX mit dem Kollektiv ohne Intensivaufenthalt	21
Tab. 4: Übersicht der signifikanten Variablen mit Einfluss auf die Endpunkte Tod und Organverlust (Chi-Quadrat-Test).....	22
Tab. 5: Übersicht der signifikanten Variablen mit Einfluss auf das postoperative Überleben (Mann-Whitney-Test).....	23
Tab. 6: Einfluss des NEV auf den Endpunkt Tod 1 Jahr nach LTX.....	24
Tab. 7: Einfluss der Dauer des NEVs auf den Endpunkt Tod 30 und 60 Tage bzw. 1 Jahr nach LTX	26
Tab. 8: Dauer des NEV bei postoperativ verstorbenen Patienten.....	26
Tab. 9: Grenzwertoptimierungskurve: Zusammenhang Dauer NEV und Überleben 1 Jahr nach LTX	28
Tab. 10: Beatmungsdauer bei 30 Tage nach LTX verstorbenen Patienten.....	30
Tab. 11: Einfluss der Beatmungsdauer auf den Endpunkt Tod 30 Tage nach LTX.....	31
Tab. 12: Grenzwertoptimierungskurve: Zusammenhang Beatmungsdauer und Überleben 30 Tage nach LTX.....	31
Tab. 13: Einfluss der Katecholaminpflichtigkeit auf ICU auf den Endpunkt Tod 1 Jahr nach LTX	32
Tab. 14: Einfluss des Katecholaminbedarfs auf ICU auf Tod 30 Tage nach LTX.....	34
Tab. 15: Einfluss des intraoperativen Katecholaminbedarfs auf Tod und Organverlust 30 Tage nach LTX	36
Tab. 16: Einfluss des intraoperativen Katecholaminbedarfs auf Tod 30 Tage nach LTX.	36
Tab. 17: Einfluss der ICU-Aufnahmediagnose auf den Endpunkt Tod 60 Tage nach LTX.....	37
Tab. 18: Einfluss einer präoperativen Komplikation auf T/O 30 Tage nach LTX.....	39

Tab. 19: Zusammenhang präoperative und intraoperative Komplikation.	41
Tab. 20: Einfluss intraoperative Komplikation auf T/O 30 Tage bzw. 1 Jahr nach LTX.....	42
Tab. 21: Einfluss einer intraoperativen Komplikation auf Tod 30 Tage bzw. 1 Jahr nach LTX.	43
Tab. 22: Einfluss SOFA-Score (ICU-Aufnahme) auf den Endpunkt Tod 60 Tage nach LTX.....	45
Tab. 23: Grenzwertoptimierungskurve: Zusammenhang SOFA-Score (ICU-Aufnahme) und Überleben 60 Tage nach LTX.....	46
Tab. 24: Höhe des SOFA-Score (vor LTX) bei Patienten mit T/O im Jahr nach LTX.....	47
Tab. 25: Höhe des SOFA-Score (vor LTX) bei Patienten mit dem Endpunkt Tod 30 Tage bzw. 1 Jahr nach LTX.	47
Tab. 26: Grenzwertoptimierungskurve: Zusammenhang SOFA-Score vor LTX und Überleben ein Jahr nach LTX.	48
Tab. 27: Höhe des SAPS-II-Score bei Patienten mit dem Endpunkt Tod 1 Jahr nach LTX.....	53
Tab. 28: Einfluss des MELD-Score-Verlaufs auf postoperative Komplikationen.	55
Tab. 29: Einfluss des MELD-Score auf postoperative Komplikationen.	55
Tab. 30: Einfluss der Qualität der Spenderleber auf T/O 30 Tage nach LTX.....	58
Tab. 31: Cox-Regression: Risikofaktoren für Tod innerhalb eines Jahres nach LTX.	59
Tab. 32: Binäre Cox-Regression: Risikofaktoren für T/O 30 Tage nach LTX.....	61
Tab. 33: Binäre Cox-Regression: Risikofaktoren für T/O 60 Tage nach LTX.....	63
Tab. 34 (Anhang): SOFA-Score nach VINCENT et al. (1994)	100
Tab. 35 (Anhang): Klassifizierung der chronischen Hepatitis nach ISHAK bzw. DESMET und SCHEUER.....	100
Tab. 36 (Anhang): Klassifizierung der Hepatitis C mit dem METAVIR-Score	101
Tab. 37 (Anhang): SAPS-II-Score nach LE GALL et al. (1992)	102
Tab. 38 (Anhang): Histopathologische Klassifizierung der Spenderlebern (1).....	103
Tab. 39 (Anhang): Histopathologische Klassifizierung der Spenderlebern (2).....	104

Tab. = Tabelle; LTX = Lebertransplantation; NEV = Nierenersatzverfahren; ICU = Intensivstation; T/O = Tod und Organverlust.

Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Fläche unter der Kurve (engl.: area under curve)
CIT	Kalte Ischämiezeit (engl.: cold ischemia time)
CMV	Cytomegalie-Virus
DRI	Score zur Qualitätsmessung der Spenderleber (engl.: donor risk index)
DSO	Deutsche Stiftung für Organspende
ENTA	Endotracheale Absaugung
EBV	Ebstein-Barr-Virus
ESLD	Lebererkrankung im Endstadium (engl.: end-stage liver disease)
GCS	Glasgow Coma Skala
GWK	Gallenwegskomplikation
HAI	Histologische Aktivitätsindex (engl.: histological activity index (HAI))
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (engl.: hepato-cellular carcinoma)
HCV	Hepatitis-C-Virus
HE	Hepatische Enzephalopathie
HU-Listung	Hoch dringliche Listung (engl.: high-urgency-Listung)
HSV	Herpes-simplex-Virus
ICU	Intensivstation (engl.: intensive care station)
INR	INR-Wert (engl.: international normalized ratio)
ITBL	Zerstörung der intrahepatischen Gallenwege (engl.: ischemic type biliary lesion)
JÜR	Jahres-Überlebensrate
LTX	Lebertransplantation

MELD	Punktescore für Lebererkrankungen im Endstadium (engl.: model for end-stage liver disease)
MOV	Multiorganversagen
NEV	Nierenersatzverfahren
OLT	Orthotope Lebertransplantation
PRES	Posteriores-Reversibles-Enzephalopathie-Syndrom
Re-LTX	Re-Lebertransplantation
ROC-Analyse	Grenzwertoptimierungskurve (engl.: receiver-operating-characteristics)
SAPS-II-Score	Vereinfachter Intensiv-Score zur Abschätzung der aktuellen Physiologie (engl.: simplified acute physiology score)
SDH	Solu-Decortin H
SOFA-Score	Score zur Abschätzung des Organversagens (engl.: sequential organ failure assessment-Score)
TPG	Transplantationsgesetz
TRALI	Transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Lebertransplantation

1.1.1 Geschichte, Statistiken, aktuelle Entwicklung

Schon seit Jahrhunderten beschäftigen sich Mediziner mit der Transplantation von Körperteilen oder Organen. So gibt es bereits aus dem 13. Jahrhundert geschichtlich überlieferte Berichte über Transplantationen von Körperteilen an Menschen. Jedoch erst nach den großen Fortschritten im Bereich der Transplantationsimmunologie und dem Einsatz von suffizienter Immunsuppression in den 60er und 70er Jahren des 20. Jahrhunderts gelang ein entscheidender Durchbruch in der Transplantationsmedizin in Bezug auf Patienten- und Organüberleben. Die erste Lebertransplantation an einem Menschen führte am 1. März 1963 der amerikanische Chirurg Thomas Starzl in Denver durch [1, 2].

Eine Lebertransplantation kostet heute im Schnitt ca. 65.000 Euro, für die Behandlung im ersten Jahr nach der Operation fällt noch einmal derselbe Betrag an [3].

In den Ländern Belgien, Niederlande, Luxemburg, Deutschland, Slowenien, Österreich und Kroatien ist eine Stiftung namens *Eurotransplant* mit Sitz in Leiden (Niederlande) für die Verwaltung der Wartelisten und Verteilung der Spenderorgane zuständig. Sie wurde 1967 von dem niederländischen Immunologen Prof. Dr. Jon van Rood gegründet und arbeitet uneigennützig. *Eurotransplant* wird von den Krankenkassen der angeschlossenen Länder finanziert. Im Jahr 2013 wurden im gesamten Gebiet von *Eurotransplant* insgesamt 1830 Leberspenden registriert (Rückgang gegenüber 2012 (1920) um 4,7%). Davon entfielen 2013 allein auf Deutschland 836 (2012: 1019 (Rückgang um 17,9%)) Leberspenden.

Im Jahr 2013 wurden im Gebiet von *Eurotransplant* insgesamt 1451 Lebertransplantationen durchgeführt (2012: 1577 (Rückgang um 7,9%)). Hiervon fanden insgesamt 725 Lebertransplantationen in Deutschland statt, was im Vergleich zum Vorjahr einem Rückgang von 17,7% entspricht (2012: 881 Lebertransplantationen). Der Anteil der Lebertransplantationen nach hoch dringlicher Listung (engl.: high-urgency-Listung, HU-Listung) lag bei ca. 15%.

Im Jahresbericht 2013 listet *Eurotransplant* zum Stichtag 31.12.2013 europaweit insgesamt 2041 Patienten auf, die auf die Transplantation einer passenden Leber warten. Fügt man die Patienten hinzu, die zusätzlich zur Leber ein weiteres Organ benötigen, erhöht sich die Zahl auf 2111 Patienten. Allein in Deutschland sind 1491 bzw. 1534 Patienten betroffen. Die

mittlere Wartezeit auf eine Leber beträgt aktuell durchschnittlich ca. 16 Monate, die Tendenz ist aber steigend [4, 5].

Rainer Hess, der Vorsitzende der Deutschen Stiftung für Organspende (DSO), erklärt den Rückgang an Spenderorganen vor allem mit den im Jahr 2012 öffentlich gewordenen Manipulationen bei der Spenderorganvergabe in mehreren deutschen Kliniken. Nun sei es wichtig, das verlorene Vertrauen der Bevölkerung zurückzugewinnen [6].

Um diesem Trend entgegenzuwirken und die Diskrepanz zwischen Angebot und Bedarf zu verringern, sind in Deutschland dringend mehr Leberspenden nötig. Die Unregelmäßigkeiten bei Lebertransplantationen an der Universität Göttingen, in Regensburg, im Klinikum Rechts der Isar in München und in Leipzig im Jahr 2012 zeigen leider, dass dieses System nicht unbestechlich und offensichtlich manipulierbar ist. Erst in den nächsten Jahren wird sich zeigen, wie groß und nachhaltig der Imageschaden der Transplantationsmedizin wirklich ist bzw. wie sich diese Ereignisse dauerhaft auf die Organspendebereitschaft der Bevölkerung auswirken werden. Eine Steigerung der post-mortem-Spenden ist wichtig, da sich durch den Organmangel die Todesfälle auf der Warteliste erhöhen und immer öfter schwerkranke Patienten erst in sehr späten Stadien transplantiert werden können. Deshalb sollte sich jeder Mensch mindestens einmal im Leben mit dem Thema Organspende auseinandersetzen und gegebenenfalls seine Bereitschaft auch mit einem Organspenderausweis dokumentieren.

1.1.2 Indikation zur Lebertransplantation

Die Lebertransplantation (LTX) ist bei einer großen Anzahl von terminalen Lebererkrankungen die äußerste Behandlungsoption. Laut den „Richtlinien zur Organtransplantation gemäß § 16, Abs. 1, S. 1, Nrn. 2 u. 5 des deutschen Transplantationsgesetzes (TPG) ist eine Transplantation generell bei denjenigen Erkrankungen medizinisch indiziert, die „nicht rückbildungsfähig fortschreiten oder durch einen genetischen Defekt bedingt sind und das Leben gefährden oder die Lebensqualität hochgradig einschränken und durch die Transplantation erfolgreich behandelt werden können“ [7].

Generell sind unheilbare chronische Lebererkrankungen sowie ein akutes Leberversagen Indikationen für eine Lebertransplantation. Die mit Abstand häufigste Ursache in Europa im Zeitraum zwischen 1999 und 2009 ist nach ADAM et al. die Zirrhose mit 52% (davon 44% viraler und 36% alkoholtoxischer Genese), gefolgt von primären Tumorerkrankungen mit

14% (in 83% der Fälle das hepato-zelluläre Karzinom (HCC)), akutem Leberversagen (8%), cholestatischen (11%) bzw. metabolischen Lebererkrankungen (6%) und kongenitalen Gallenwegserkrankungen (5%). Weitere Ursachen, darunter z.B. Hämatochromatose, Morbus Wilson und Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (zusammen 4%) spielen eher eine untergeordnete Rolle. Diese Indikationen verteilen sich zum Teil regional unterschiedlich und haben sich im Vergleich zu früheren Jahrzehnten geändert. So wurden etwa vor 1980 noch über 50% der Lebertransplantationen aufgrund von Tumorerkrankungen durchgeführt. Über die Listung bei *Eurotransplant* entscheidet nach gründlicher Diagnostik zur Abklärung eventuell vorhandener Kontraindikationen ein spezialisiertes Team aus Hepatologen, Transplantchirurgen, Anästhesisten und Psychiatern [8].

In Deutschland und den sechs weiteren teilnehmenden Staaten ist *Eurotransplant* für die Auswahl und Verteilung der post-mortem Spenderlebern zuständig. Seit Dezember 2006 erfolgt die Zuteilung der Spenderlebern nun über den sogenannten „Punktescore für Lebererkrankungen im Endstadium“ (engl.: model for end-stage liver disease (MELD)-Score). Dieser berechnet sich aus den Laborparametern Serum-Kreatinin, Serum-Bilirubin und International normalized Ratio (INR), so dass dieser Score auch „labMELD“ genannt wird [9]. Mit Hilfe dieses Score kann die 3-Monats-Mortalität von Patienten mit Lebererkrankungen im Endstadium (engl.: end-stage-liver disease, ESLD) und somit die Dringlichkeit der Zuteilung einer Leber zur Transplantation abgeschätzt und aufgezeigt werden. Für einen kleinen Teil von Patienten, bei denen der labMELD nicht die Schwere der Erkrankung bzw. die Dringlichkeit der Listung abbildet, wird der matchMELD verwendet. Er entspricht dem MELD-Score, der sich hinsichtlich der Dringlichkeit und Erfolgsaussicht bei vergleichbaren Patienten mit anderen Lebererkrankungen ergeben würde, und wird u.a. bei nichtmetastasiertem Hepatoblastom, Hepatozellulärem Karzinom, Mukoviszidose, Primär Sklerosierender Cholangitis (PSC) oder Hepatopulmonalem Syndrom verwendet [7, 10].

1.1.3 Indikation zur High-Urgency-Listung

Im Unterschied zur bereits genannten Listung zur Lebertransplantation liegt die Wartezeit bei HU-Listung im Bereich von Stunden bis zu wenigen Tagen. Für eine HU-Listung muss ein akutes Leberversagen vorliegen. Dieses wird international mit dem Vorliegen einer Koagulopathie (International Normalized Ratio (INR) > 1,5), einer hepatischen Enzephalopathie und der Tatsache, dass es weniger als 26 Wochen besteht, definiert. Die

Bundesärztekammer schreibt vor, dass die sogenannten „King’s College Kriterien“ erfüllt sein müssen.

Dazu zählt eine Prothrombinzeit > 100 sec (INR $> 6,7$) oder mindestens drei der folgenden Ursachen:

- Ungünstige Ätiologie
 - kryptogene Hepatitis
 - Halothan-Hepatitis
 - Medikamententoxizität
- Ikterus mehr als 7 Tage vor Enzephalopathie
- Alter < 10 Jahre oder > 40 Jahre
- Prothrombinzeit > 50 sec (= INR > 4)
- Serum-Bilirubin > 300 mmol/l

Zusätzlich gibt es Spezialkriterien für Paracetamolintoxikation und virale Hepatitis. Für eine HU-Listung bei Paracetamolintoxikation muss zusätzlich zum Leberversagen ein pH-Wert von $< 7,3$ gemessen werden. Liegen ein Quick-Wert von $< 7\%$ bzw. INR $> 6,7$, ein Serumkreatinin > 300 mmol/l und eine Enzephalopathie Grad 3 oder 4 vor, ist ebenfalls eine HU-Listung möglich. Bei akutem Leberversagen aufgrund einer viralen Hepatitis gelten die sogenannten „Clichy-Kriterien“: Es muss eine Enzephalopathie Grad 3 oder 4 vorliegen und zusätzlich der Faktor V $< 20\%$ (bei Patienten < 30 Jahre) oder $< 30\%$ (bei Patienten > 30 Jahre) sein [10-13]. In der Regel finden die Definitionen eines akuten Leberversagens bei einer zugrunde liegenden chronischen Lebererkrankung keine Anwendung. Diese Patienten werden wie bereits beschrieben über den MELD-Score zur Lebertransplantation (LTX) gelistet.

1.1.4 Kontraindikationen für eine Lebertransplantation

Eine Lebertransplantation darf nicht bei Patienten durchgeführt werden, die an Malignomen oder Metastasen außerhalb der Leber erkrankt sind. Ist eine maligne Erkrankung der Leber die Ursache und eine kurative Therapie möglich, dann ist die Lebertransplantation indiziert. Klinisch manifeste Infektionskrankheiten oder eine Sepsis, die sich durch die Immunsuppression verschlechtern würden, stellen ebenfalls eine absolute Kontraindikation dar. Weitere Ausschlusskriterien sind schwere fortgeschrittene Erkrankungen anderer Organe. Liegen absehbare und schwerwiegende operativ-technische Probleme vor, dann ist ebenfalls

von einer Transplantation abzusehen. Ein weiterer Faktor ist die Compliance des Patienten. Wird ein bestehender Drogen- und/oder Alkoholkonsum nicht dauerhaft beendet oder fehlt es an der Bereitschaft, auch nach der Transplantation regelmäßige Kontrolluntersuchungen durchführen zu lassen, so ist eine Transplantation kontraindiziert [3, 7].

FINDLAY et al. beschreiben in einem Übersichtsartikel von 2011 eine kontrovers diskutierte, aber in einigen Zentren dennoch praktizierte Vorgehensweise, die intubierte Patienten mit einer Zirrhose von einer Transplantation ausschließt, da diese erfahrungsgemäß eine schlechtere Überlebensprognose haben [14]. Auch in Großhadern wird diese Tatsache beobachtet und nicht nur aus diesem Grund bedarf es deshalb dringend weiterer Untersuchungen dazu.

1.2 Postoperatives Überleben von Patient und Organ

Die Überlebensraten nach Lebertransplantation sind in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich gestiegen; so haben Patienten, die nach 2004 in Europa operiert wurden, mittlerweile eine 1-Jahres-Überlebensrate (JÜR) von 83-87% und eine 5-JÜR von 73%. Im Vergleich dazu lag die 1-Jahres-Überlebensrate im Zeitraum 1990-1994 bei 76% und vor 1985 sogar bei nur 33% [8, 15]. Beim Vergleich von Überlebensraten verschiedener Jahrgänge muss immer beachtet werden, dass in Europa bzw. in den Ländern, die über *Eurotransplant* organisiert sind, das Verteilungssystem von Spenderlebern im Jahr 2006 umgestellt wurde. Das hatte einen messbaren Einfluss auf die postoperativen Überlebensraten, die zum Teil nach 2006 sogar gesunken sind, was in den folgenden Kapiteln noch erläutert wird [16]. Zusätzlich unterscheiden sich die Überlebensraten stark je nach vorliegender Grunderkrankung, die ausschlaggebend für die Transplantation war: So haben Patienten mit einem primären Lebertumor durchschnittlich eine 5-JÜR von nur 52% im Gegensatz zu Patienten mit angeborenen Gallenwegserkrankungen, welche unter den verschiedenen Patientengruppen die besten Langzeitergebnisse aufweisen und Überlebensraten von 83% haben [8].

Die Überlebensraten bei Lebertransplantation nach HU-Listung sind generell niedriger: Patienten mit einem fulminanten Verlauf des akuten Leberversagens weisen eine 5-JÜR von im Schnitt 70% bzw. 62% für 10 Jahre auf. Subakutes Leberversagen zeigt noch etwas schlechtere Überlebensraten von 62% für 5- bzw. 57% für 10 Jahre [12].

1.3 Komplikationen nach Lebertransplantation

Obwohl die Lebertransplantation eine sehr effektive Therapie ist, gibt es dennoch eine große Anzahl von möglichen Komplikationen. Vereinfachend kann man diese nach ihrem Auftreten in Früh- bzw. Spätkomplikationen aufteilen. Zu den Frühkomplikationen zählen u.a. technisch-chirurgische Komplikationen, die meistens kurz nach der Transplantation auftreten. Dazu zählen vaskuläre Komplikationen wie Thrombosen der Arteria hepatica, die nach SILVA et al. mit einer Inzidenz von 3-9% nach LTX auftreten, Thrombosen der Vena portae (1-2% der Fälle) sowie vaskuläre Anastomosenstenosen und -leckagen, für die URBANI et al. eine Häufigkeit von 9,8% bzw. 1,2% angeben [17-19].

In einer aktuellen Studie von HORSTER et al. wird die Inzidenz von Gallenwegskomplikationen nach orthotoper LTX mit 32% angegeben, davon sind 19% Anastomosenstenosen und 13% eine Leckage der Anastomosen, die je nach ihrer Genese sofort oder erst im weiteren Verlauf nach der Transplantation auftreten [20]. Auch Nachblutungen im Operationsgebiet, begünstigt durch die Gerinnungsstörung bei Leberkranken, werden bevorzugt in den ersten 48 Stunden nach Transplantation apparent. Diese Komplikationen machen in der Regel eine rasche chirurgische Revision notwendig.

Nach der Transplantation ist eine intensivmedizinische Behandlung unumgänglich und durch die notwendige Immunsuppression sowie den oftmals sehr großen Transfusionsbedarf erhöht sich die Zahl an Frühkomplikationen. Dazu zählen u.a. Sepsis, akutes Nierenversagen, Kreislaufversagen, Lungenversagen durch Infektion oder transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz (TRALI), Katheterinfektionen, Wundinfektionen, Transfusionsreaktionen oder neurologische Störungen. Infektionsherd einer postoperativen Sepsis kann auch das Transplantat selbst oder transfundiertes Blut sein. Eine Reaktivierung latenter Infekte oder eine Infektion mit exogenen Bakterien und Pilzen wird durch die Immunsuppression begünstigt und führt zu opportunistischen Infektionen. Infektionen sind einer der Hauptgründe, die zum Tod von Lebertransplantierten führen.

Eine weitere wichtige Rolle spielt das primäre Transplantatversagen, das mehrere Gründe haben kann: Die Ursache kann am Transplantat selber liegen, z. B. bei primärer Dysfunktion/Malfunktion oder immunologischer Abstoßung. Es kann durch chirurgisch-technische Probleme, wie etwa ungenügende vaskuläre Versorgung des Transplantats, durch Medikamententoxizität oder Infektionen u.a. mit Cytomegalie-Virus (CMV), Ebstein-Barr-Virus (EBV), Herpes-simplex-Virus (HSV) oder Adenoviren verursacht werden. Die Therapie

des primären Transplantatversagens ist nach Ausschöpfen konservativer Therapieversuche die Re-Transplantation.

Transplantatabstoßungsreaktionen treten hyperakut, akut oder chronisch auf. Während die akuten Abstoßungen, die zellvermittelt ablaufen, in der Regel mit einer vorübergehenden Erhöhung der immunsuppressiven Medikation behandelt werden können, sind die hyperakuten Abstoßungen generell irreversibel, da sie innerhalb von Minuten bis Stunden auftreten und antikörper- bzw. komplementsystemvermittelt ablaufen.

Zu den Langzeitkomplikationen zählt u.a. die chronische Transplantatabstoßung, die genauso wie die hyperakute Abstoßung kaum konservativ behandelbar ist und in der Regel eine Re-Transplantation notwendig macht.

Die unumgängliche Immunsuppression nach Transplantation bedingt weitere Langzeitkomplikationen. So führen Cyclosporin und Tacrolimus, die sehr häufig eingesetzt werden, oftmals zu einer fortschreitenden Niereninsuffizienz, da beide nierentoxisch sind. Bis zu 50% der Lebertransplantierten entwickeln postoperativ einen arteriellen Hypertonus, der auf einer durch Calcineurin-Inhibitoren induzierten Vasokonstriktion beruht. Diabetes mellitus ist z.B. den Kortikosteroiden geschuldet und führt genau wie der Hypertonus zu einer Erhöhung von kardiovaskulären Erkrankungen bei den Patienten. Neurologische Schäden wie das Posteriore-Reversible-Enzephalopathie-Syndrom (PRES) können operationsbedingt oder ebenfalls durch die zur Immunsuppression notwendigen Medikamente verursacht werden.

Auch das Osteoporoserisiko steigt im Vergleich zu Gesunden stark an. Die Entstehung von Malignomen ist ebenfalls eine bekannte Komplikation nach Organtransplantation. Dauer und Intensität der Immunsuppression spielen hierfür eine sehr große Rolle.

Außerdem kann es bei Patienten, die aufgrund einer malignen Lebererkrankung transplantiert wurden, zu einem Tumorrezidiv kommen, das unter der Immunsuppression rascher fortschreitet [3, 15, 21, 22].

1.4 Bekannte Prädiktoren für postoperative Mortalität und Transplantatverlust

1.4.1 Präoperative Prädiktoren

Das Überleben nach einer Lebertransplantation hängt von unterschiedlichen Faktoren ab. Bei verschiedenen Autoren waren die ethnische Abstammung, Größe und Gewicht der

Patienten [23], ein längerer Intensivaufenthalt [24, 25], ein Nierenversagen oder eine Dialysepflicht vor Transplantation [24, 26-28], eine präoperative Hyponatriämie [27] und eine Transplantation aufgrund eines akuten Leberversagens [29] bzw. eine Re-Transplantation signifikante Faktoren, die das Überleben nach LTX verschlechterten. Weitere signifikante Prädiktoren waren verschiedene Laborparameter wie Serum-Kreatinin und Cholinesterase [26] sowie Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) und Serum-Bilirubin [23].

Der Einfluss des Alters der Patienten wurde in bisherigen Studien unterschiedlich beschrieben: Teils konnte ein signifikanter Einfluss auf die postoperative Mortalität nachgewiesen werden [23, 26, 29], teils allerdings nicht [27, 30]. Letzteres wurde mit dem bei Lebertransplantationen vorliegenden multimorbiden Patientengut jedweder Altersklasse begründet [27].

Die Datenlage hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft des MELD-Score in Bezug auf das postoperative Überleben ist ebenfalls widersprüchlich. GYORI et al. haben in ihrer Studie die präoperativen Veränderung des MELD-Score bei Patienten untersucht und festgestellt, dass dieser DeltaMELD nicht nur eine hohe Aussagekraft über die Mortalität der Patienten auf der Warteliste besitzt, sondern auch für die postoperative Mortalität eine große Rolle spielt. So hatten Patienten mit einem Anstieg des MELD-Score von über 10 Punkten während der Wartezeit auf ein Spenderorgan das höchste Risiko, nach Transplantation zu sterben [31]. Mehrere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass die Höhe des präoperativen MELD-Score allein keine prognostische Aussage über die Mortalität nach Transplantation erlaubt [23, 26]. 2011 identifizierten WEISSMUELLER et al. wiederum einen präoperativen MELD-Score > 30 als stärksten Mortalitäts-Prognosefaktor für ein Jahr nach Transplantation [27]. UMGELTER et al. fanden sogar einen umgekehrten Zusammenhang zwischen MELD-Score und Überleben. Nach ihren Erkenntnissen verbesserte ein höherer MELD-Score vor LTX die postoperative Überlebensrate. Diesen auf den ersten Blick widersprüchlichen Zusammenhang erklärten sie sich mit dem seit Ende 2006 geänderten Verteilungssystem der Spenderlebern mit Hilfe des MELD-Score, da nun schwerstkranke Patienten schneller eine Leber zugeteilt bekommen und transplantiert werden können [24]. Diese Schlussfolgerung stützt eine Studie von SCHLITT et al., die darlegt, dass nach der Umstellung der Verteilungskriterien im Jahr 2006 die Sterberate der Patienten auf der Warteliste von 20 auf 10% gesunken ist [32]. Bei einer Untersuchung des postoperativen Überlebens fanden

WEISSMUELLER et al. allerdings heraus, dass in Deutschland seitdem die 3-Monatsüberlebensrate von 88,6% auf 79,6% gefallen ist, was auch durch die höhere Morbidität der Transplantierten bedingt ist [16]. Im Gegensatz dazu sieht eine amerikanische Studie von KANWAL et al. 2005 keinen Unterschied im postoperativen Überleben beim Vergleich der prä- zur post-MELD-Ära [33].

Während der prognostische Einfluss einiger Faktoren wie z.B. präoperativen Nierenversagens also allgemein anerkannt ist, zeigt sich in Bezug auf den MELD-Score eine widersprüchliche Datenlage. Dazu sind sicherlich weitere Studien notwendig.

Im Unterschied zu den bisher angeführten negativen Prädiktoren führte die Transplantation aufgrund von Zirrhose bei HCC, Alkoholzirrhose, Hepatitis-C-Virus (HCV)-Zirrhose oder primärer biliärer Zirrhose sowie der positive Nachweis von HBsAg zu einem verbesserten Überleben nach LTX [29].

1.4.2 Intraoperative Prädiktoren

Intraoperative Prädiktoren, die das Überleben nach LTX negativ beeinflussen können, sind u.a. höheres Spenderleberalter bzw. Vorerkrankungen und Todesursache des Organspenders [23, 29] sowie die Transplantation von sogenannten Split- (also nur eines Teils einer Leber) oder verkleinerten Transplantaten [29].

Die Operationsdauer spielt ebenfalls eine entscheidende Rolle: So wurden einer Studie von WEISSMUELLER et al. zufolge Patienten, die 3 Monate postoperativ überlebten, durchschnittlich 214 Minuten operiert. Im Gegensatz dazu lag die Operationsdauer bei Patienten, die innerhalb dieses Zeitraums verstarben, durchschnittlich bei 250 Minuten [16].

Eine Verlängerung der anhepatischen Phase (Zeit zwischen Entfernung der eigenen Leber und Transplantation der Spenderleber) verschlechtert das Überleben nach LTX [34]. Eine weitere Rolle spielt die kalte Ischämiezeit (engl.: cold ischemia time, CIT). Während nach mehreren Studien eine verlängerte CIT das Überleben nach LTX verschlechterte [23, 29], fanden STAHL et al. 2008 in einer großen Metaanalyse heraus, dass nicht nur eine hohe CIT > 12,5 Stunden mit einem schlechteren Überleben verbunden war, sondern auch eine CIT von < 5 Stunden. In ihrer Studie versuchten sie dieses Ergebnis damit zu erklären, dass möglicherweise bei Patienten in sehr kritischem Zustand das am ehesten passende Organ mit einem daraus resultierenden schlechteren Überleben transplantiert wurde [35].

Ein hoher intraoperativer Blutverlust bzw. eine hohe Anzahl benötigter Bluttransfusionen sind weitere Faktoren, die das postoperative Überleben verschlechtern: Die Wahrscheinlichkeit, dass chirurgische Revisionen nach der Transplantation notwendig werden, erhöht sich und die Mortalität steigt [36-38]. Eine Möglichkeit, dieses Risiko zu vermindern, ist laut VERDONK et al. die Anwendung der „Piggy-back-Technik“ während der Transplantation, bei der nur eine kavale Anastomose notwendig ist und eine Durchtrennung des Retroperitoneums vermieden wird. Durch diese OP-Methode können der Blutverlust minimiert und die Anzahl der Komplikationen verringert werden. Ein Einfluss auf das Überleben wird in der Studie selbst allerdings nicht beschrieben bzw. untersucht [39].

Als Prädiktoren für ein verbessertes Überleben nach LTX konnten in einer Studie ein Spenderleberalter von unter 40 Jahren sowie die Durchführung der Transplantation an einem großen Zentrum eruiert werden [29].

1.4.3 Postoperative Prädiktoren

Einen Einfluss auf das Überleben des Patienten und des Transplantats hat das postoperative Auftreten von Gallenwegskomplikationen (GWK). Zu den häufigsten GWK zählen Stenosen und Anastomosenleckagen. Obwohl deren Häufigkeit in den letzten Jahrzehnten deutlich gesunken ist, werden aktuell immer noch Raten zwischen 10 bis 40 % publiziert [20, 40, 41].

Haupttrisikofaktoren für die GWK sind Stenosen und Thrombosen der Arteria hepatica sowie u.a. hohes Spenderalter, früheres Gallengangsleck, Verfettung der Spenderleber > 25 %, Infektion mit dem Cytomegalie-Virus (CMV) [42] und ein HCV positiver Serostatus [20].

Der Einsatz von Immunsuppressiva nach Transplantationen ist unumgänglich, allerdings ist dieser mit unterschiedlich starken Nebenwirkungen verbunden und kann ebenfalls die Überlebenszeit nach LTX verkürzen. Somit spielt auch die Auswahl der Immunsuppressiva individuell für den Patienten eine große Rolle. In einer Studie von STOFFELS et al. hatten Patienten, die mit Cyclosporin A immunsuppressiv behandelt wurden, ein signifikant höheres Risiko, eine akute Abstoßung zu erleiden, als Patienten, die mit Tacrolimus behandelt wurden. Damit stellt die Wahl der immunsuppressiven Therapie ebenfalls einen Prädiktor für das postoperative Überleben dar [43]. Momentan sind der Calcineurin-Inhibitor Tacrolimus sowie ein Glukokortikoid wie Solu Decortin H (SDH) Mittel der Wahl und weisen das beste Risiko-Nutzen-Verhältnis auf [39].

Einen weiteren Einfluss auf das postoperative Überleben hat das Auftreten von Rezidiven der Erkrankungen, die ursprünglich die Lebertransplantation notwendig werden ließen. Dazu zählen eine Re-Infektion mit HCV oder HBV und das Wiederauftreten von Autoimmunhepatitiden. Typischerweise nimmt die Erkrankung bei einem Rezidiv einen viel rascheren Verlauf und es kommt sehr viel früher zu Fibrosierungen und Zirrhose der Leber [3, 44, 45]. GANE et al. beschreiben die Entwicklung einer Zirrhose bei 10 bis 30% der Transplantierten mit chronischer Hepatitis C innerhalb von 5 Jahren und sogar bei 40% nach 10 Jahren [46].

Einen Einfluss auf das Langzeit-Überleben haben aber auch oft nicht im Fokus stehende Faktoren wie z.B. die Lebensqualität. Bei bis zu 33% der Lebertransplantierten tritt in der Zeit nach LTX eine Depression auf. Diese sterben mit einer zweifach erhöhten Wahrscheinlichkeit als Patienten ohne Depression. Das 10-Jahres-Überleben bei Patienten mit schwerer Depression liegt bei 43% im Vergleich zu 61 bis 66% bei Patienten ohne Depression [15].

2. Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit ist es, den Verlauf von Patienten mit orthotoper Lebertransplantation (OLT) an der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) zu untersuchen, die unmittelbar vor der Lebertransplantation auf einer Intensivstation (engl.: intensive care unit, ICU) behandelt werden mussten. In einem multivariaten Regressionsmodell sollen bekannte und neue Prädiktoren der primären Endpunkte Tod und Organverlust (Re-Transplantation) sowie des sekundären Endpunktes anderer postoperativer Komplikationen untersucht werden. Ein besonderes Augenmerk liegt dabei auf der präoperativen Beatmungspflicht, deren Einfluss bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte. Die Gesamtmortalität und die Rate an Organverlusten der Patienten, die vor Transplantation auf ICU lagen, werden mit bereits publizierten Daten der gesamten Kohorte verglichen. Diese Fragestellung soll helfen, die postoperative Prognose kritisch kranker Patienten auf der Warteliste zur Lebertransplantation abzuschätzen.

3. Patientendaten und Methoden

3.1 Patientendaten

Die retrospektiv erhobenen Daten umfassen alle primären OLT an erwachsenen Patienten, die nach Intensivaufenthalt von mindestens 24h an der Universitätsklinik der LMU im Zeitraum vom 01.01.2001 bis 30.04.2012 durchgeführt wurden. Re-Transplantationen waren von der Untersuchung ausgeschlossen. Jeder Patient dieser Kohorte wurde bis zum Erreichen eines primären Endpunktes (Tod oder Re-Transplantation) oder der Nachbeobachtungsgrenze von einem Jahr postoperativ dokumentiert.

3.2 Methoden

Datenerhebung: Die für die Studie relevanten Parameter wurden retrospektiv für den Beobachtungszeitraum aus Patientenakten und internen Dokumentationssystemen des interdisziplinären Transplantationszentrums sowie aus den anästhesiologischen Operationsprotokollen erhoben und daraus eine eigene intensivmedizinische Datenbank erstellt. Die erfassten und in der vorliegenden Studie ausgewerteten Parameter finden sich in Tabelle 2. Die Ethikkommission der LMU München genehmigte die Verwendung und Auswertung der Patientendaten in anonymisierter Form. Zusätzlich wurden die Überlebensraten der Studienpatienten mit den Daten aller LTX-Patienten ohne präoperativen Intensivaufenthalt aus Großhadern verglichen. Diese Daten stammen ebenfalls aus der internen Dokumentation des interdisziplinären Transplantationszentrums des Klinikums Großhadern. Diese lückenlose Dokumentation aller Transplantationseingriffe in Großhadern wurde anschließend nachbearbeitet, d. h. nur primäre Lebertransplantationen wurden zum Vergleich herangezogen sowie alle Transplantationen außerhalb des Beobachtungszeitraums aus dem Datensatz gestrichen. Da verschiedene Datenquellen verwendet und verglichen wurden, kann garantiert werden, dass alle die Einschlusskriterien erfüllende Patienten für den genannten Beobachtungszeitraum erfasst und ausgewertet wurden und der Datensatz komplett ist.

Statistik: Die gesammelten Daten wurden in einer Microsoft Excel®-Datei aufgelistet und anschließend zur statistischen Auswertung in SPSS 20.0 transformiert. Für die deskriptive Statistik wurden bei den metrischen Variablen Median und Interquartil-Range (IQR), bei kategorialen Variablen absolute und relative Häufigkeiten berechnet. Kategoriale und

nominalskalierte Variablen wurden mittels Kreuztabelle und Chi²-Test verglichen, metrische Variablen mittels Mann-Whitney-U-Test, da bei dem Datensatz keine Normalverteilung vorlag. Zur Überlebens-Analyse wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt und die Kurven mittels Log-Rank-Test verglichen.

Um die diagnostische Güte von bestimmten Schwellenwerten der erhobenen Intensiv-Scores zu bestimmen, wurde die ROC-Analyse (engl.: receiver-operating-characteristics) angewandt und die Trennschärfe sowie Fläche unter der Kurve (engl.: area under the curve, AUC) berechnet.

Für die multivariate Analyse wurde die Cox-Regression verwendet. Die Auswahl der Variablen wurde durch ein Vorwärts-Variablen-Selektionsverfahren mittels SPSS 20.0 getroffen. Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant bewertet.

Untersuchte Variablen:

Variable	Erläuterung	Variable	Erläuterung
Alter	bei Transplantation	Positiver mikrobiologischer Befund auf ICU	siehe Text
Geschlecht		Nierenersatzverfahren auf ICU	Notwendigkeit + Dauer
Liegedauer 1	auf Normalstation	Maschinelle Beatmung	Notwendigkeit + Dauer
Liegedauer 2	auf ICU	Katecholaminpflichtigkeit auf ICU	Notwendigkeit + max. Dosis
ICU-Aufnahmediagnose	siehe Text	Intraoperative Katecholaminpflichtigkeit	Notwendigkeit + max. Dosis
Zahl der ICU-Aufenthalte im Jahr vor LTX		Kalte Ischämiezeit	siehe Text
MELD-Score bei ICU-Aufnahme		Histologie Spenderleber	siehe Text
Maximaler MELD-Score auf ICU		Immunsuppression	Unverträglichkeiten Umstellung
MELD-Score vor LTX		präoperative Komplikationen	siehe Text
SAPS-II-Score bei ICU-Aufnahme		intraoperative Komplikationen	siehe Text
SOFA-Score bei ICU-Aufnahme		postoperative Komplikationen	siehe Text
SOFA-Score vor LTX			

Tabelle 1: Untersuchte Variablen; ICU = Intensivstation; LTX = Lebertransplantation.

Die minimale Liegedauer auf ICU, um in die Auswertung eingeschlossen zu werden, lag bei 24 Stunden. Die Aufnahmediagnosen auf ICU wurden in Diagnosegruppen erfasst und entsprachen klinikinternen Aufnahmekriterien für ICU: Dazu gehörten akutes Leberversagen, Nierenversagen mit Hämofiltrationspflicht, Vigilanzminderung mit fehlenden Schutzreflexen

und (drohender) Intubationspflicht, Kreislaufversagen mit Katecholaminpflicht, akute obere GI-Blutung mit Bluterbrechen und respiratorische Insuffizienz mit Beatmungspflicht.

Die Auswertung des Einflusses einer maschinellen Beatmung bzw. eines Nierenersatzverfahrens (NEV) vor LTX auf das postoperative Überleben erfolgte nicht nur in Hinblick auf die Notwendigkeit, sondern auch auf die jeweilige Dauer der Anwendung. Bei der Analyse der Dauer von Beatmung und NEV wurde aus Gründen der Auswertbarkeit die Einheit auf Tage festgelegt. Somit wurde bei Patienten, die z.B. nur einige Stunden ein NEV benötigten, die Dauer mit einem Tag gewertet.

Die Untersuchung der Katecholaminpflicht auf Intensivstation erfolgte absolut und relativ. Um den relativen Einfluss der Höhe der Katecholamindosis zu vergleichen, wurden die Dosen von Norepinephrin (Arterenol) bzw. Epinephrin (Suprarenin) addiert. Bei der Gabe von Vasopressin wurde 1 IE einem mg/h der anderen Substanzen gleichgesetzt und ebenfalls addiert.

Zusätzlich wurde der intraoperative Katecholaminbedarf während der LTX als gesonderter Prognosefaktor untersucht.

Um einen möglichen Einfluss von Infektionen zu messen, wurden alle mikrobiologischen Proben, die während des Beobachtungszeitraums als mikrobiologische Surveillance-Untersuchung oder zur Diagnostik bei Infektionsverdacht abgenommen worden waren, auf pathogene Erreger hin untersucht und die Ergebnisse mit dem postoperativen Überleben korreliert.

Eine weitere untersuchte Variable war die kalte Ischämiezeit (engl.: cold ischemia time, CIT) der Spenderleber. Die CIT ist definiert als die Zeitspanne, in der das Spenderorgan blutleer und auf Eis gekühlt von der Blutversorgung abgetrennt ist. Im Gegensatz dazu ist laut Definition die warme Ischämiezeit die Zeitspanne, in der das Organ zwar Körpertemperatur hat, aber von der Blutversorgung getrennt ist. Beide zusammen bezeichnet man als totale Ischämiezeit [47].

Zudem wurde der mögliche Einfluss von Komplikationen vor, während und nach der LTX untersucht:

Als relevante präoperative Komplikationen wurden interventionspflichtige Blutungen, operative Notfalleingriffe vor Lebertransplantation und Reanimationen erfasst.

Als relevante intraoperative Komplikationen traten folgende chirurgisch-technische und anästhesiologische Komplikationen auf: Keine Spenderorganfunktionsaufnahme, Schwellung

der Spenderleber, ausgeprägte Blutungsneigung, Gefäßfehlpunktion mit Blutung, Pneumothorax nach ZVK-Anlage, Beatmungsschwierigkeiten, Herzrhythmusstörungen, Darmnekrosen und Zwerchfellverletzung.

Als postoperative Komplikationen wurden Revisions-Operationen, Hämatomausräumung, Anastomoseninsuffizienzen, Stenosen von Gefäßen und Gallengängen, Abstoßung sowie fehlende Funktionsaufnahme des Organs dokumentiert.

Zur Quantifizierung der Erkrankungsschwere wurden zuletzt in der Intensivmedizin etablierte Scores wie der Simplified Acute Physiology - Score (SAPS-II) und der Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) - Score sowie zur Erfassung der Schwere der Lebererkrankung der MELD-Score erhoben und verwendet. Der 1993 von LE GALL et al. vorgeschlagene SAPS-II-Score ermöglicht es, anhand von 12 physiologischen Parametern (systolischer Blutdruck, Herzfrequenz, PaO₂/FiO₂ (Horowitz-Koeffizient), Körpertemperatur, Urinausscheidung, Serum-Harnstoff, Leukozytenzahl, Kalium, Natrium, Bikarbonat und Serumbilirubin, das Vorliegen chronischer Erkrankungen, Glasgow-Coma-Scale (GCS), Alter und Grund der Aufnahme auf Intensivstation) die Mortalität von Intensivpatienten abzuschätzen. Für die Berechnung werden üblicherweise die schlechtesten Werte innerhalb der ersten 24 Stunden auf ICU verwendet [48]. Der SAPS-II-Score wird im Anhang tabellarisch dargestellt.

Der SOFA-Score wurde von der European Society of Intensive Care Medicine bzw. VINCENT et al. erstmals 1994 ursprünglich als Sepsis Related Organ Failure Assessment - Score beschrieben und 1996 verbessert. Der Score umfasst die Organsysteme Lunge, Niere, Leber, Herz/Kreislauf, Blut/Gerinnung und Zentrales Nervensystem (ZNS) und teilt die Organe je nach Schwere des Versagens in vier Kategorien ein. Der Score wird ebenfalls mit den schlechtesten 24-Stunden-Werten eines Patienten errechnet, kann aber öfters bestimmt werden und dient somit auch als Verlaufsparemeter [49]. Der SOFA-Score wird im Anhang tabellarisch dargestellt.

2001 schlugen KAMATH et al. den MELD-Score vor, um die Schwere einer Lebererkrankung anhand verallgemeinerbarer und leicht zu erhebender Parameter zu bestimmen und so die Dringlichkeit einer Lebertransplantation einzuschätzen bzw. eine sinnvolle Zuweisung der Spenderlebern zu erlauben. Er diente zur Abschätzung der 3-Monats-Mortalität ohne Lebertransplantation. Der MELD-Score umfasst die Parameter Kreatinin, Serumbilirubin und INR [50]. Für diese Studie wurde der MELD-Score mittels des online zur Verfügung stehenden Rechners von Labor Limbach berechnet. Serum-Kreatininwerte von > 4 mg/dl werden dabei

automatisch auf 4 mg/dl gesetzt. Das gilt auch für den Kreatinin-Wert von Patienten, die in der Woche vor Erhebung zweimalig ein Nierenersatzverfahren benötigten [51].

1994 veröffentlichten DESMET und SCHEUER eine histopathologische Einteilung, die es erlaubte, Formen der chronischen Hepatitis zu klassifizieren [52]. Dabei werden die entzündliche Aktivität und das Fibrosestadium der Leber deskriptiv beschrieben. Das Metavir-Punkte-System wurde speziell für die Hepatitis C entwickelt und ähnelt der Einteilung von DESMET und SCHEUER, allerdings werden für die Entzündungsaktivität und den Fibrosegrad 0 bis 4 Punkte vergeben [53]. KNOVELL et al. entwickelten den sogenannten Histologischen Aktivitätsindex (engl.: histological activity index, HAI), mit dessen Hilfe ein Punktwert in Abhängigkeit des Schädigungsgrades der Leber bestimmt wird. Untersucht werden dabei die periportale und intralobuläre Nekrose sowie die portale Entzündung und Fibrose [54]. Diese Einteilung modifizierten ISHAK et al. nochmals. Sie erlaubt nunmehr eine semiquantitative Beurteilung der Lebererkrankung [55]. Normalerweise wird bei einer Lebertransplantation eine Biopsie der Spenderleber entnommen, die sogenannte Nullbiopsie. Diese Nullbiopsie der Spenderleber wird in Anlehnung an die Einteilung von DESMET und SCHEUER sowie ISHAK auf den Grad der Fibrose, der Steatose und der Siderose, auf das Vorhandensein von Nekrosen und den Konservierungs-/Reperfusionsschaden histopathologisch untersucht, die Ergebnisse werden deskriptiv dokumentiert. Um dennoch einen Vergleich der Spenderlebern zu ermöglichen und damit einen etwaigen Risikofaktor für das Überleben nach LTX untersuchen zu können, wurde ein Punkte-Bewertungssystem verwendet, das sich an den bereits erwähnten Klassifikationssystemen anlehnt. Dieses Bewertungssystem ist im Anhang aufgeführt (Tab. 34 und 35 sowie Tab. 37 und 38).

Wahl der Endpunkte: Für die Analyse des Einflusses der unterschiedlichen Variablen wurden zum einen die Endpunkte Tod bzw. Organverlust (= Re-Transplantation) gewählt. Zum anderen wurden die Daten nur auf den Endpunkt Tod untersucht, womit eine Vergleichbarkeit mit der Literatur gewährleistet ist. Bei der Analyse der Mortalität wurden alle Patienten, die nach erfolgreicher OLT eine Re-Transplantation benötigten, nicht berücksichtigt, da hierbei zu viele neue, nicht erfassbare Einflüsse und somit Störvariablen eine statistische Auswertung verfälscht hätten.

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

4.1.1 Patientencharakteristika

Das Patientenkollektiv umfasste insgesamt 54 intensivpflichtige Patienten, davon 29 Frauen (53,7%) und 25 Männer (46,3%). 25 Patienten (elf (44%) Frauen, 14 (56%) Männer) wurden aufgrund einer akut auf chronischen Lebererkrankung transplantiert. 29 Patienten (18 (62,1%) Frauen, elf (37,9%) Männer) wurden aufgrund eines akutes Leberversagens transplantationspflichtig. Die Ursachen für das akute Leberversagen waren fulminante Hepatitis B/C (zwei Frauen, drei Männer), fulminante Hepatitis unklarer Genese (zwei Frauen, drei Männer), fulminante Autoimmunhepatitis (zwei Frauen, ein Mann), medikamenten-toxische Genese (drei Frauen, ein Mann) sowie hypoxischer oder ischämischer Leberschaden und Verschluss der kleinen Lebervenen (eine Frau, zwei Männer). In neun Fällen (sieben Frauen, zwei Männer) konnte die Ursache des akuten Leberversagens nicht abschließend geklärt werden.

Die Diagnosen der Patienten mit chronischen Lebererkrankungen waren kryptogene Zirrhose (zwei Männer), äthyltoxische Zirrhose (drei Frauen, zwei Männer), chronische Hepatitis B/C (drei Frauen, acht Männer), Budd-Chiari-Syndrom (eine Frau, ein Mann), M. Wilson (zwei Frauen) sowie Primär Sklerosierende Cholangitis, Zystenleber und Mukoviszidose (zwei Frauen, ein Mann).

Das mediane Alter bei Transplantation betrug 47 Jahre (Streuung 17-63) Die durchschnittliche Liegedauer im Krankenhaus vor ICU-Aufnahme lag bei zwölf Tagen (Streuung 0-118 Tage, Median 3,5 Tage). Auf ICU betrug sie im Schnitt sechs Tage (1-50 Tage, Median 3 Tage). Der SAPS-II-Score innerhalb 24 Stunden nach ICU-Aufnahme lag durchschnittlich bei 44,8 (15-86, Median 41), der SOFA innerhalb 24 Stunden nach ICU-Aufnahme betrug durchschnittlich 11,5 (4-19, Median 12,0), innerhalb 24 Stunden vor LTX 14,1 (5-23, Median 14,0). Der MELD-Score bei ICU-Aufnahme war durchschnittlich 33 (15-40, Median 35,0), vor LTX 34,5 (21-40, Median 36,0).

Ein Jahr nach der primären LTX waren $n=14/42^1$ Patienten gestorben (33,3%), davon waren $n=6/19^1$ Männer (31,6%) und $n=8/23^1$ Frauen (34,7%). Die 1-JÜR lag damit bei 66,7%.

¹ Die neun re-transplantierten Patienten werden hier nicht berücksichtigt, drei Patienten lost-to-follow-up.

Todesursachen waren intraoperativer Tod (zwei Frauen, ein Mann, 21% der Todesfälle), Multiorganversagen (drei Männer, 21%) Transplantatversagen (zwei Frauen, 14%), hämorrhagischer Schock mit Hirnblutungen (zwei Frauen, ein Mann, 21%), Sepsis (eine Frau, 7%) und Lungenembolie (eine Frau, 7%). Bei einem Patienten blieb die Todesursache ungeklärt (ein Mann, 7%).

Eine Re-Transplantation war bei $n=9/51^2$ Patienten nötig ($n=5/24$ Männer (20,8%), $n=4/27$ Frauen (14,8%)). Gründe für den Organverlust waren primäres Transplantatversagen ohne ausreichende Funktionsaufnahme (zwei Frauen, drei Männer) und ITBL (engl.: ischemic type biliary lesion) (zwei Frauen, zwei Männer).

Insgesamt erreichten $n=23/51^2$ Patienten (45,1%) den primären Endpunkt Tod oder Organverlust ($n=11/24$ Männer (45,8%) und $n=12/27$ Frauen (44,4%)). Vollständige Daten lagen von $n=51/54$ Patienten vor, ein Patient wurde bis Tag 30 postoperativ, zwei weitere bis Tag 60 postoperativ ausgewertet. Von diesen Patienten blieb nach Ende des Beobachtungszeitraums ein Patient lost-to-follow-up, durch die LTX-Ambulanz konnte in Erfahrung gebracht werden, dass die anderen zwei Patienten das Jahr nach LTX überlebten. Bezieht man diese mit ein, dann läge die 1-JÜR bei 68,2%.

² Drei Patienten lost-to-follow-up.

Der klinische Verlauf des Patientengutes ist im Folgenden grafisch dargestellt (Abb. 1).

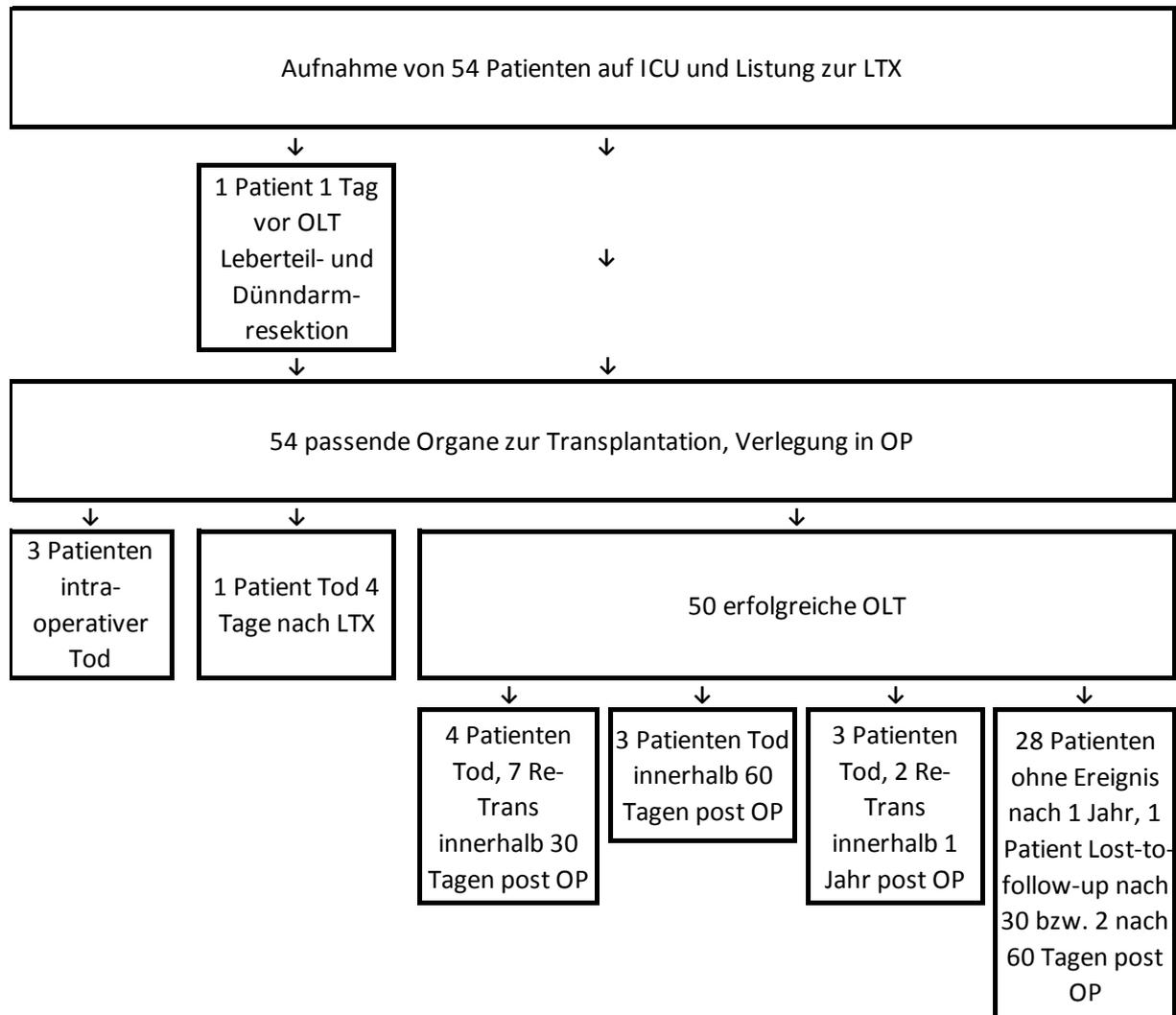


Abbildung 1: Flussdiagramm Patientenkollektiv; Re-Trans = Re-Transplantation (= Organverlust); post OP = postoperativ nach Lebertransplantation; ICU = Intensivstation; LTX = Lebertransplantation; OLT = Orthotope Lebertransplantation.

Demografische und medizinische Daten der Patienten sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Variable	n	%	Tod/Organverlust in %			
			nach 30 Tagen	nach 60 Tagen	nach 1 Jahr	
Gesamt	54	100%	27,8%	34,0%	45,1%	
Geschlecht	männlich	25	46,3%	28,0%	28,0%	45,8%
	weiblich	29	53,7%	27,6%	39,3%	44,4%
Aufnahmegrund ICU:	Nierenversagen/Hämofiltrationspflicht	12	22,2%	16,7%	27,3%	40,0%
	Respiratorische Insuffizienz/Beatmungspflicht	2	3,7%	50,0%	50,0%	50,0%
	Vigilanzminderung/Koma/Status	24	44,4%	29,2%	39,1%	54,5%
	Kreislaufversagen/Katecholaminpflichtigkeit	6	11,1%	16,7%	16,7%	60,0%
	Akute Blutung	6	11,1%	16,7%	16,7%	20,0%
	Postoperativ	2	3,7%	100,0%	100,0%	100,0%
	Prophylaktische Indikation/akutes Leberversagen	29	53,7%	34,5%	44,8%	48,3%
Nierenersatzverfahren	32	59,3%	31,3%	41,9%	55,2%	
Maschinelle Beatmung	32	60,4%	31,3%	32,3%	46,7%	
Katecholaminbedarf präoperativ	36	67,9%	30,6%	40,0%	52,9%	
hochdosierter intraoperativer Katecholaminbedarf $\geq 3\text{mg/h}$	21	39,6%	42,9%	47,6%	55,0%	
Positive mikrobiologische Befunde auf ICU	25	46,3%	28,0%	36,0%	41,7%	
Patienten mit weiterem ICU-Aufenthalt im Jahr vor LTX	9	17,0%	0,0%	0,0%	33,3%	
Patienten mit präoperativer Komplikation	8	14,8%	62,5%	62,5%	71,4%	
Patienten mit intraoperativer Komplikation	17	32,1%	52,9%	58,8%	70,6%	
Patienten mit Revisionseingriff oder postoperativer Komplikation	42/48	87,5%	28,6%	33,3%	45,2%	
Variable	Median	Streubreite				
Alter (m/w)	47/47	(17-63)				
Liegedauer vor ICU (Tage)	3,5	(0-118)				
Liegedauer auf ICU (Tage)	3	(1-50)				
MELD-Score bei ICU-Aufnahme	35	(15-40)				
MELD-Score vor LTX	36	(21-40)				
Maximaler MELD-Score auf ICU	40	(30-40)				
SAPS II (innerhalb 24h ICU-Aufnahme)	41	(15-86)				
SOFA (innerhalb 24h ICU-Aufnahme)	12	(4-19)				
SOFA (innerhalb 24h vor LTX)	14	(5-23)				
Histopathologischer Schädigungsgrad der Spenderleber	5	(1-9)				
CIT (Stunden)	9,3	(6,1-16,0)				
Nierenersatzverfahren auf ICU (Tage)	1,5	(0-49)				
Beatmung auf ICU (Tage)	1,5	(0-51)				

Tabelle 2: Patientencharakteristika: Dargestellt sind die untersuchten Variablen, deren Häufigkeit, sowie die Mortalität und der Organverlust im zeitlichen Verlauf; ICU = Intensivstation; LTX = Lebertransplantation; CIT = engl.: cold ischemia time (kalte Ischämiezeit der Spenderleber).

4.1.2 Vergleich von Mortalitäts- und Re-Transplantationsrate der Studienpatienten mit dem Kollektiv ohne Intensivaufenthalt

Die folgende Tabelle zeigt die Überlebensraten der Patienten dieser Studie im Vergleich zu den Daten aller Patienten mit primärer LTX ohne präoperativen Intensivaufenthalt in Großhadern im Zeitraum vom 01.01.2002 bis 30.04.2012 (Tab. 3).

	Gesamt	30 Tage überlebt	60 Tage überlebt	1 Jahr überlebt	Rate an Re-LTX 1 Jahr nach LTX
Patienten mit LTX in Großhadern im Zeitraum vom 01.01.2002 bis 30.04.2012 (ohne ICU-Patienten)	263	96,9%	95,1%	86,7%	9,5%
Patienten mit LTX und vorangehendem ICU-Aufenthalt im Zeitraum von 01.01.2001 bis 30.04.2012	54	83,0%	76,1%	66,7%	17,6%

Tabelle 3: Vergleich der Überlebensraten von Patienten mit ICU-Aufenthalt vor der Lebertransplantation mit dem Kollektiv ohne Intensivaufenthalt: LTX = Lebertransplantation; ICU = Intensivstation; überlebt = nach LTX überlebt; Re-LTX = Re-Lebertransplantation.

4.1.3 Signifikante Variablen mit Einfluss auf Tod und Organverlust

Die signifikanten Variablen werden aus Gründen der Übersichtlichkeit zunächst tabellarisch kurz aufgelistet (Tab. 4 und 5) und im Folgenden genauer analysiert und grafisch dargestellt.

Variable		Signifikanz für den Endpunkt	p-Wert
Nierenersatzverfahren	Dauer des Nierenersatzverfahrens > 3 Tage vs. 0 bis 3 Tage	Tod 60 Tage postoperativ	0,008
		Tod 1 Jahr postoperativ	0,008
Maschinelle Beatmung	Dauer der Beatmung > 3 Tage vs. 0 bis 3 Tage	Tod 30 Tage postoperativ	0,005
		Fortsetzung auf der nächsten Seite	

Variable		Signifikanz für den Endpunkt	p-Wert
Katecholaminbedarf			
	Katecholaminbedarf auf ICU vs. kein Bedarf	Tod 1 Jahr postoperativ	0,031
	Katecholaminbedarf auf ICU $\geq 3\text{mg/h}$ vs. 0 bis $< 3\text{mg/h}$	Tod 30 Tage postoperativ	0,013
	Katecholaminbedarf intraoperativ $\geq 3\text{mg/h}$ vs. $< 3\text{mg/h}$	Tod 30 Tage postoperativ	0,045
ICU-Aufnahme-Diagnose	Leberversagen + weitere Diagnose vs. Leberversagen	Tod 60 Tage postoperativ	0,045
Präoperative Komplikationen	Komplikation präoperativ vs. keine Komplikation	Tod und Organverlust 30 Tage postoperativ	0,030
		Tod 30 Tage postoperativ	0,011
Intraoperative Komplikationen	Komplikation intraoperativ vs. keine Komplikation	Tod und Organverlust 30 Tage postoperativ	0,01
		Tod und Organverlust 1 Jahr postoperativ	0,016
		Tod 30 Tage postoperativ	0,031
		Tod 1 Jahr postoperativ	0,015
SOFA-Score bei ICU Aufnahme	SOFA-Score ≥ 12 vs. < 12	Tod 60 Tage postoperativ	0,012

Tabelle 4: Übersicht der signifikanten Variablen mit Einfluss auf die Endpunkte Tod und Organverlust (Chi-Quadrat-Test); ICU = Intensivstation.

Variable	Pat. mit Tod post-OP	Überlebende Pat.	Beobachtungsdauer	p-Wert
Dauer Nierenersatzverfahren	3,5 Tage	1 Tag	1 Jahr post-OP	0,015
Dauer Beatmung	4 Tage	1 Tag	30 Tage post-OP	0,022
Fortsetzung auf der nächsten Seite				

Variable	Pat. mit Tod post-OP	Überlebende Pat.	Beobachtungsdauer	p-Wert
SOFA-Score vor Transplantation	17,5 Punkte	14 Punkte	30 Tage post-OP	0,043
SOFA-Score vor Transplantation	17,5 Punkte	11 Punkte	1 Jahr post-OP	0,005
SAPS-II-Score bei Aufnahme	55,5 Punkte	42 Punkte	1 Jahr post-OP	0,048

Tabelle 5: Übersicht der signifikanten Variablen mit Einfluss auf das postoperative Überleben (Mann-Whitney-Test); die Werte bezeichnen jeweils den Median der genannten Gruppe.

Nierenersatzverfahren

Einsatz eines Nierenersatzverfahrens vor Lebertransplantation:

Bei n=54/54 Patienten lagen ausreichend Daten zum Nierenersatzverfahren (NEV) vor, ein Patient wurde bis Tag 30, zwei weitere bis Tag 60 nach LTX ausgewertet.

N=32/54 Patienten (59,3%) benötigten ein NEV, das durchschnittlich 5,3 Tage (1-32) zur Anwendung kam. Bis Tag 30 postoperativ waren von den 32 Patienten mit NEV fünf (15,6%) verstorben, acht (25,8%) bis Tag 60 und elf (37,9%) nach einem Jahr. Fünf (15,6%) wurden innerhalb von 30 Tagen re-transplantiert. Insgesamt erlitten n=16/29³ (55,2%) der Patienten nach einem Jahr einen der beiden Endpunkte Tod oder Organverlust. Aufgrund der dokumentierten Daten konnte nicht unterschieden werden, ob Patienten bereits vor dem Intensivaufenthalt ein NEV benötigten oder erst im Laufe des ICU-Aufenthaltes NEV-pflichtig wurden.

Im Vergleich benötigten n=22/54 Patienten (40,7%) kein NEV. Von diesen waren drei (13,7%) nach 30 Tagen gestorben. Zwei (9,1%) wurden nach 30 Tagen re-transplantiert, vier (18,2%) nach einem Jahr. Insgesamt erlitten n=7/22 (31,8%) einen der beiden Endpunkte Tod oder Organverlust (Abb. 2).

³ Drei Patienten lost-to-follow-up.

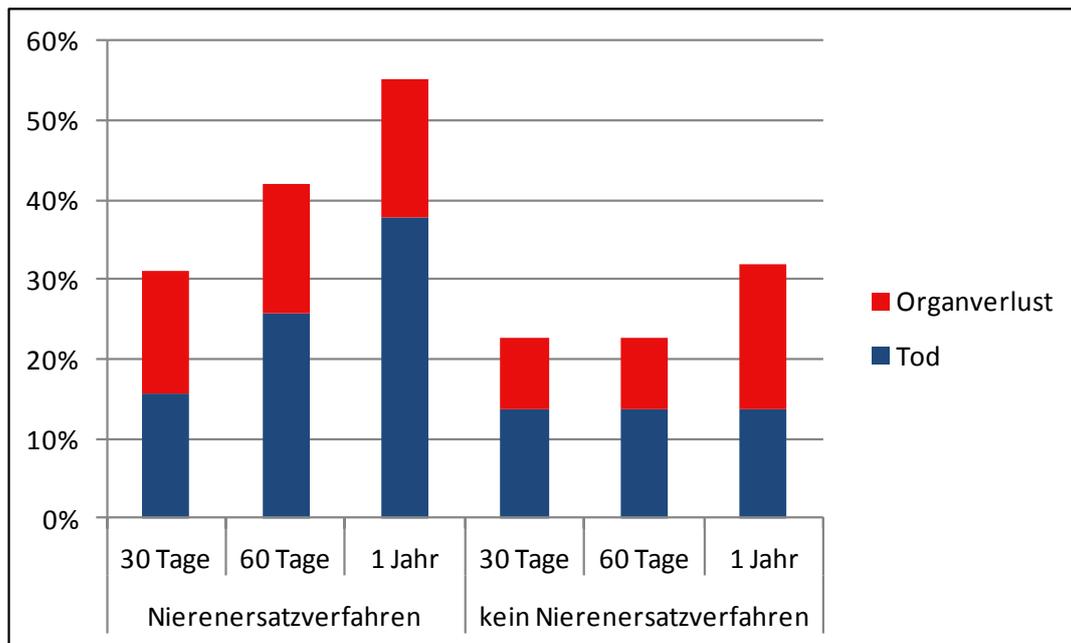


Abbildung 2: Tod und Organverlust nach Lebertransplantation bei präoperativem Nierenersatzverfahren: Vergleich der Patienten, die ein Nierenersatzverfahren benötigten (n=32), mit den Patienten ohne Nierenersatzverfahren (n=22). Die Tage beziehen sich jeweils auf den Zeitraum nach Lebertransplantation.

Die Auswertung mittels Chi-Quadrat-Test zeigt einen Trend zur Signifikanz für den Endpunkt Tod ein Jahr nach LTX, wobei hierbei die Patienten mit einer Re-Transplantation nicht mitberücksichtigt wurden (Tab. 6).

	Gesamt	Tod	Überlebt	p
Nierenersatzverfahren	24	11 (46%)	13	0,057
Kein Nierenersatzverfahren	18	3 (17%)	15	

Tabelle 6: Einfluss des Nierenersatzverfahrens auf den Endpunkt Tod ein Jahr nach Lebertransplantation; Gesamt = Zahl der Patienten; Tod = Anzahl der Patienten, die 1 Jahr nach Lebertransplantation verstorben sind; Überlebt = Anzahl der überlebenden Patienten 1 Jahr nach Lebertransplantation.

Dauer des Nierenersatzverfahrens vor Lebertransplantation:

Im Median benötigten die 32 Patienten drei Tage lang ein Nierenersatzverfahren. Der Median wurde als Schwellenwert verwendet, um Patienten mit längerer (> 3 Tage) und kürzerer Dauer des NEV zu vergleichen. Zehn Patienten benötigten länger als drei Tage lang ein NEV. Von diesen waren bis Tag 30 postoperativ vier (40%) verstorben, sechs (60%) bis Tag 60 und sieben (70%) nach einem Jahr. Somit starben nach einem Jahr n=7/10 (70%).

22 Patienten benötigten ein NEV ≤ 3 Tage. Bis Tag 30 postoperativ waren von den 22 Patienten einer (4,5%) verstorben, zwei (9,5%) bis Tag 60 und vier (21,1%) nach einem Jahr.

Fünf (22,7%) wurden innerhalb von 30 Tagen re-transplantiert. Insgesamt erlitten $n=9/19^4$ (47,4%) der Patienten nach einem Jahr eines der beiden Ereignisse (Abb. 3).

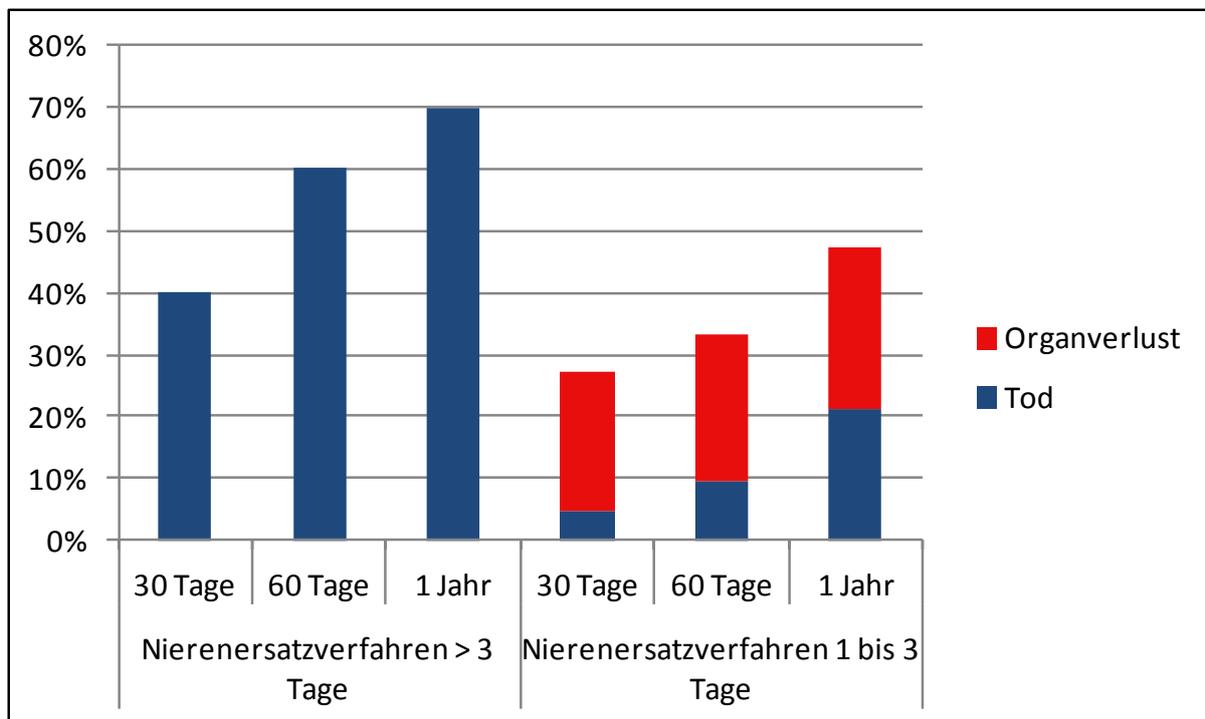


Abbildung 3: Einfluss der Dauer des Nierenersatzverfahrens auf Tod und Organverlust nach Lebertransplantation: Patienten mit einem Nierenersatzverfahren > 3 Tage ($n=10$) werden mit Patienten, die dieses 1 bis 3 Tage hatten ($n=22$), verglichen. Die Tage beziehen sich jeweils auf den Zeitraum nach Lebertransplantation.

Die Auswertung mittels Chi-Quadrat-Test zeigte einen signifikanten Einfluss der Dauer des Nierenersatzverfahrens auf das Überleben 60 Tage bzw. ein Jahr postoperativ. Beim Überleben 30 Tage nach LTX bestand ein Trend zur Signifikanz. Als Schwellenwert wurde die mediane Dauer des Nierenersatzverfahrens von drei Tagen verwendet und die Patienten mit einer Dauer des NEV von > 3 Tagen mit der Gruppe der Patienten ohne NEV und einer Dauer von 1 bis 3 Tagen verglichen (Tab. 7). In der ROC-Analyse (engl. receiver-operating-characteristics) wies dieser Wert zudem den höchsten Youden-Index auf (Sensitivität + Spezifität – 1).

⁴ Drei Patienten lost-to-follow-up.

30 Tage postoperativ	Gesamt	Tod	Überlebt	p
Nierenersatzverfahren > 3 Tage	10	4 (40%)	6	0,059
Nierenersatzverfahren 0 bis 3 Tage	35	4 (11%)	31	
60 Tage postoperativ	Gesamt	Tod	Überlebt	p
Nierenersatzverfahren > 3 Tage	10	6 (60%)	4	0,008
Nierenersatzverfahren 0 bis 3 Tage	34	5 (15%)	29	
1 Jahr postoperativ	Gesamt	Tod	Überlebt	p
Nierenersatzverfahren > 3 Tage	10	7 (70%)	3	0,008
Nierenersatzverfahren 0 bis 3 Tage	32	7 (22%)	25	

Tabelle 7: Einfluss des Dauer des Nierenersatzverfahrens auf den Endpunkt Tod nach 30 und 60 Tagen bzw. 1 Jahr nach Lebertransplantation; Gesamt = Zahl der Patienten; Tod = Anzahl der Patienten, die verstorben sind; Überlebt = Anzahl der überlebenden Patienten.

Auch im Mann-Whitney-Test war der Einfluss der Dauer des Nierenersatzverfahrens auf den primären Endpunkt Tod signifikant. So benötigten Patienten, die im Jahr nach LTX verstarben, präoperativ im Median 3,5 Tage ein NEV, während die überlebenden Patienten im Median nur einen Tag ein NEV benötigten (Tab. 8).

	Tod	IQR	Überlebt	IQR	P
Dauer Nierenersatzverfahren (Tage)	3,5	3,75	1	3,00	0,015

Tabelle 8: Dauer des Nierenersatzverfahrens bei postoperativ verstorbenen Patienten; Tod = Mediane Dauer des Nierenersatzverfahrens bei Patienten, die im Jahr nach Lebertransplantation verstorben sind; IQR = Interquartilsabstand (engl.: interquartile range); Überlebt = Mediane Dauer des Nierenersatzverfahrens bei den überlebenden Patienten.

Die Kaplan-Meier-Überlebenskurve von Patienten, die mehr als drei Tage ein Nierenersatzverfahren benötigten, unterscheidet sich signifikant von der Kurve der Patienten, die ≤ 3 Tage auf ein Nierenersatzverfahren angewiesen waren (Abb. 4).

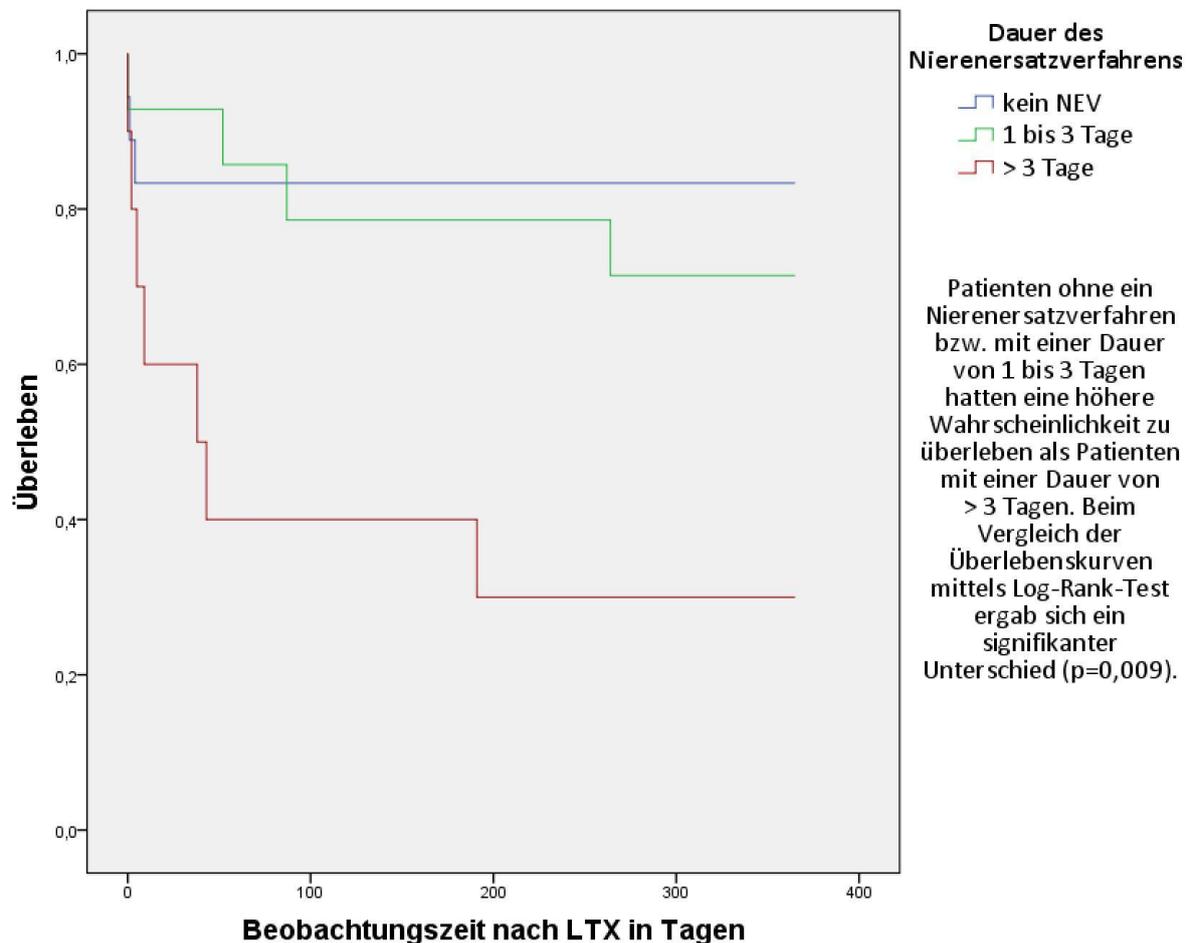


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve Dauer des Nierenersatzverfahrens und Überleben nach Lebertransplantation.

Mit Hilfe der ROC-Analyse (engl.: receiver-operating-characteristics) lassen sich für verschiedene Schwellenwerte die jeweilige Sensitivität und Spezifität berechnen. Hier zeigte sich für die Dauer von > 3 Tagen NEV eine Sensitivität von 50 % bzw. bei einer Dauer von ≤ 3 Tagen NEV eine Spezifität von 89,3 % und damit der höchste Youden-Index (Sensitivität + Spezifität – 1). Auf das Patientengut angewandt bedeutet dies, dass 50% der Patienten, die innerhalb eines Jahres postoperativ verstarben, > 3 Tage ein NEV benötigt hatten, während 89,3 % der Patienten, die ein Jahr postoperativ überlebten, 0 bis 3 Tage ein NEV benötigt hatten. Die Fläche unter der Kurve (engl.: area under curve, AUC) beträgt 0,722. Die asymptotische Signifikanz beim Vergleich der Kurve mit der Diagonalen liegt bei $p=0,02$, das Kriterium „Dauer des Nierenersatzverfahrens“ weist damit Trennschärfe auf (Tab. 9).

Dauer Nierenersatzverfahren (Tage)	Sensitivität (Tod)	Spezifität (Überleben)
-1,00	1,000	0,000
>0	0,786	0,536
>1	0,786	0,607
>2	0,571	0,714
>3	0,500	0,893
>4	0,286	0,893
>5	0,214	0,929
>6	0,143	0,929
>7	0,143	0,964
≥20	0,143	1,000
>40	0,071	1,000
≥50	0,000	1,000

Tabelle 9: Grenzwertoptimierungskurve (engl. receiver-operating-characteristics, ROC-Analyse): Zusammenhang der Dauer des Nierenersatzverfahrens und des Überlebens 1 Jahr nach Lebertransplantation: Für die Dauer des Nierenersatzverfahrens sind die jeweilige Sensitivität und Spezifität dargestellt. Der hervorgehobene Schwellenwert hat den höchsten Youden-Index.

Mechanische Ventilation

Einsatz einer maschinellen Beatmung vor Lebertransplantation:

Bei n=53/54 Patienten lagen ausreichend Daten zur maschinellen Beatmung vor, ein Patient wurde bis Tag 30, ein weiterer bis Tag 60 nach LTX ausgewertet.

N=32/53 Patienten (60,4%) wurden künstlich beatmet, wobei die Beatmungsdauer durchschnittlich 6,1 Tage (1-51 Tage) betrug. Bis Tag 30 postoperativ waren von den 32 Patienten sieben (21,9%) verstorben und neun (30%) nach einem Jahr. Drei (9,4%) wurden innerhalb von 30 Tagen re-transplantiert, fünf (16,7%) innerhalb eines Jahres. Insgesamt erlitten n=14/30⁵ (46,7%) der Patienten innerhalb eines Jahres einen der beiden Endpunkte Tod oder Organverlust.

Im Vergleich dazu wurden n=21/53 Patienten (39,6%) nicht beatmet. Von diesen starb einer (4,8%) innerhalb von 30 Tagen, vier (19%) innerhalb von 60 Tagen und fünf (23,8%) innerhalb eines Jahres. Drei (14,3%) wurden innerhalb von 30 Tagen re-transplantiert. Insgesamt erlitten n=8/21 (38,1%) einen der beiden Endpunkte (Abb. 5).

⁵ Zwei Patienten lost-to-follow-up.

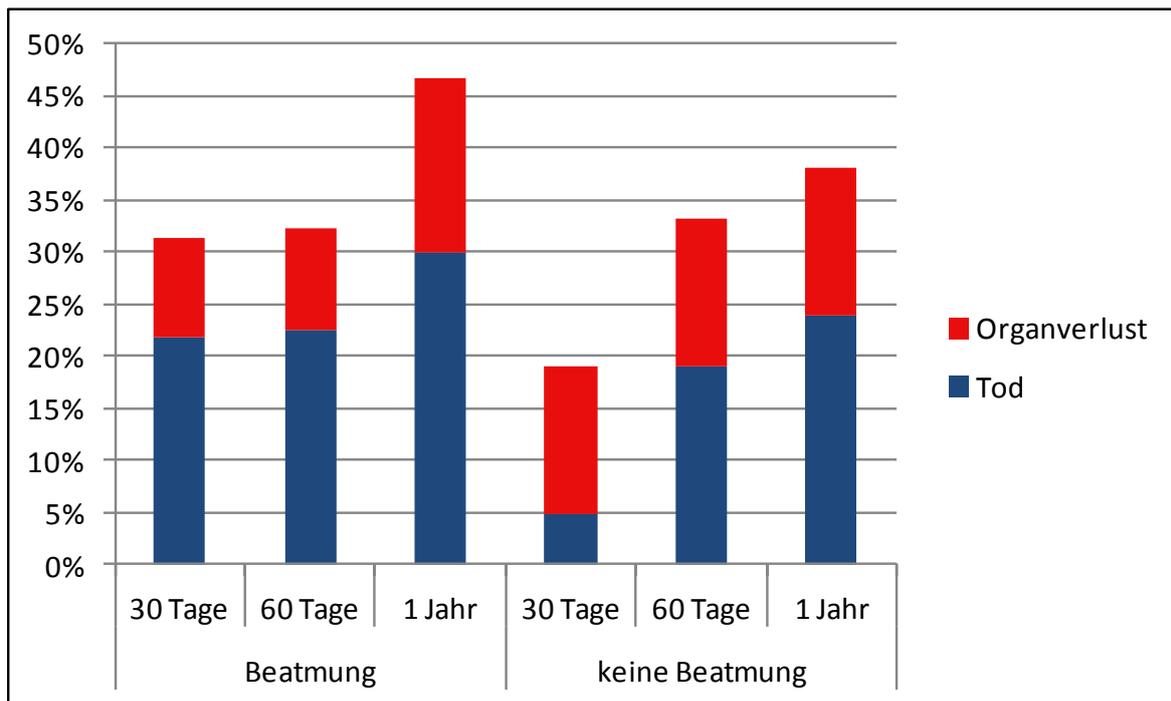


Abbildung 5: Einfluss einer präoperativen Beatmungspflicht auf Tod und Organverlust nach Lebertransplantation: Es werden die Patienten mit Beatmungspflicht (n=32) mit den Patienten ohne Beatmung (n=21) verglichen. Die Tage beziehen sich jeweils auf den Zeitraum nach Lebertransplantation.

Dauer einer maschinellen Beatmung vor Lebertransplantation:

Die 32 beatmeten Patienten wurden im Median 3 Tage lang maschinell ventiliert. 14 Patienten wurden > 3 Tage lang beatmet. Von diesen waren nach 30 Tagen sechs (42,9%) verstorben. Einer (7,1%) wurde innerhalb von 30 Tage re-transplantiert. Insgesamt erlitten n=7/14 (50%) der Patienten, die > 3 Tage beatmet wurden, einen der beiden Endpunkte Tod oder Organverlust.

Im Vergleich dazu wurden 18 Patienten ≤ 3 Tage lang beatmet. Ein Patient wurde bis Tag 30, ein weiterer bis Tag 60 postoperativ ausgewertet. Bis Tag 30 postoperativ waren von den 18 Patienten einer (5,6%) verstorben und drei (18,8%) nach einem Jahr. Drei (16,7%) wurden innerhalb von 30 Tagen re-transplantiert, fünf (33,3%) innerhalb eines Jahres. Insgesamt erlitten n=8/16⁶ (50%) der Patienten nach einem Jahr einen der beiden Endpunkte Tod oder Organverlust (Abb. 6).

⁶ Zwei Patienten lost-to-follow-up.

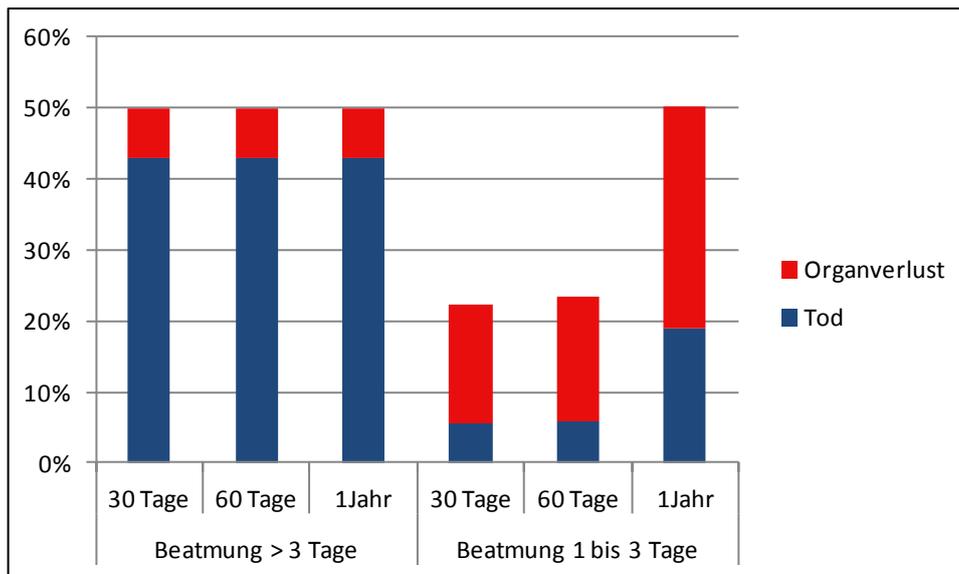


Abbildung 6: Einfluss der Dauer einer präoperativen Beatmungspflicht auf Tod und Organverlust nach Lebertransplantation: Es werden Patienten mit einer Beatmungspflicht > 3 Tage (n=14) mit Patienten mit einer Beatmungsdauer von ≤ 3 Tagen (n=18) verglichen. Die Tage beziehen sich jeweils auf den Zeitraum nach Lebertransplantation.

Im Mann-Whitney-Test zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Beatmungsdauer auf das postoperative Überleben. So wurden Patienten, die 30 Tage nach LTX verstarben, präoperativ im Median 4 Tage lang maschinell beatmet, während die überlebenden Patienten im Median nur einen Tag maschinell beatmet wurden (Tab. 10).

	Tod	IQR	Überlebt	IQR	P
Dauer Beatmung (Tage)	4	12,50	1	2,75	0,022

Tabelle 10: Beatmungsdauer bei 30 Tage nach Lebertransplantation verstorbenen Patienten; Tod = Mediane Beatmungsdauer bei Patienten, die 30 Tage nach Lebertransplantation verstorben sind; IQR = Interquartilsabstand (engl.: interquartile range); Überlebt = Mediane Beatmungsdauer bei den überlebenden Patienten.

Für eine Beatmungsdauer von > 3 Tagen ergaben sich im Chi-Quadrat-Test ebenfalls signifikante Ergebnisse für den Endpunkt Tod nach 30 Tagen, nicht jedoch für 60 Tage und 1 Jahr postoperativ. Für den Schwellenwert wurde die mediane Beatmungsdauer herangezogen und die Patienten mit einer Beatmungsdauer von > 3 Tagen mit der Gruppe der Patienten ohne Beatmung und einer Dauer von 1 bis 3 Tagen verglichen (Tab. 11).

	Gesamt	Tod	Überlebt	p
Beatmung > 3 Tage	13	6 (46%)	7	0,005
Beatmung 0 bis 3 Tage	31	2 (6%)	29	

Tabelle 11: Einfluss der Beatmungsdauer auf den Endpunkt Tod 30 Tage nach Lebertransplantation; Gesamt = Zahl der Patienten; Tod = Anzahl der Patienten, die 30 Tage nach Lebertransplantation verstorben sind; Überlebt = Anzahl der überlebenden Patienten 30 Tage nach Lebertransplantation.

In der ROC-Analyse zeigte sich für eine Beatmungsdauer von > 3 Tagen eine Sensitivität von 75%, sowie für eine Beatmungsdauer von \leq 3 Tagen eine Spezifität von 80,6%. Auf das Patientengut angewandt bedeutet dies, dass 75% der Patienten, die innerhalb von 30 Tagen postoperativ verstarben, > 3 Tage lang beatmungspflichtig waren, während 80,6% der Patienten, die 30 Tage nach LTX überlebten, 0 bis 3 Tage lang beatmungspflichtig waren. Der Schwellenwert von 3 Tagen weist den größten Youden-Index auf. Die AUC beträgt 0,752 und die Kurve unterscheidet sich signifikant von der Diagonalen ($p=0,027$). Damit weist das Kriterium „Dauer der Beatmung“ Trennschärfe auf.

Dauer Beatmung (Tage)	Sensitivität (Tod)	Spezifität (Überleben)
-1,00	1,000	0,000
>0	0,875	0,472
>1	0,750	0,639
>2	0,750	0,750
>3	0,750	0,806
\geq 5	0,375	0,806
>6	0,250	0,806
>7	0,250	0,861
\geq 52	0,000	1,000

Tabelle 12: Grenzwertoptimierungskurve (engl.: receiver-operating-characteristics, ROC-Analyse): Zusammenhang der Beatmungsdauer und des Überlebens nach 30 Tagen: Für die jeweilige Beatmungsdauer sind Sensitivität und Spezifität dargestellt. Der hervorgehobene Schwellenwert besitzt den höchsten Youden-Index.

Katecholamine:

Einsatz von Katecholaminen vor Lebertransplantation auf ICU:

Bei n=53/54 Patienten lagen ausreichend Daten zum Katecholaminbedarf vor, ein Patient wurde bis Tag 30, ein weiterer bis Tag 60 nach LTX ausgewertet.

Insgesamt bedurften n=36/53 (67,9%) Patienten einer präoperativen Katecholamingabe. Bis Tag 30 postoperativ waren von den 36 Patienten acht verstorben (22,2%), elf nach 60 Tagen

(31,4%) und 14 (41,2%) nach einem Jahr. Drei (8,3%) wurden innerhalb von 30 Tagen re-transplantiert, vier (11,8%) innerhalb eines Jahres. Insgesamt erreichten $n=18/34^7$ (52,9%) der Patienten nach einem Jahr einen der beiden Endpunkte Tod oder Organverlust.

$N=17/53$ Patienten (32,1%) benötigten keine Katecholamine. Von diesen starb einer bis Tag 30 (5,9%), drei (17,6%) wurden bis Tag 30 re-transplantiert, vier (23,5%) nach einem Jahr. Insgesamt erreichten $n=5/17$ (29,4%) einen der beiden Endpunkte.

Im folgenden Diagramm (Abb. 7) ist das Überleben der Patienten mit und ohne Katecholaminbedarf aufgezeichnet. Hierbei zeigt sich im Chi-Quadrat-Test eine Signifikanz für das Ereignis Tod nach einem Jahr (Tab. 13).

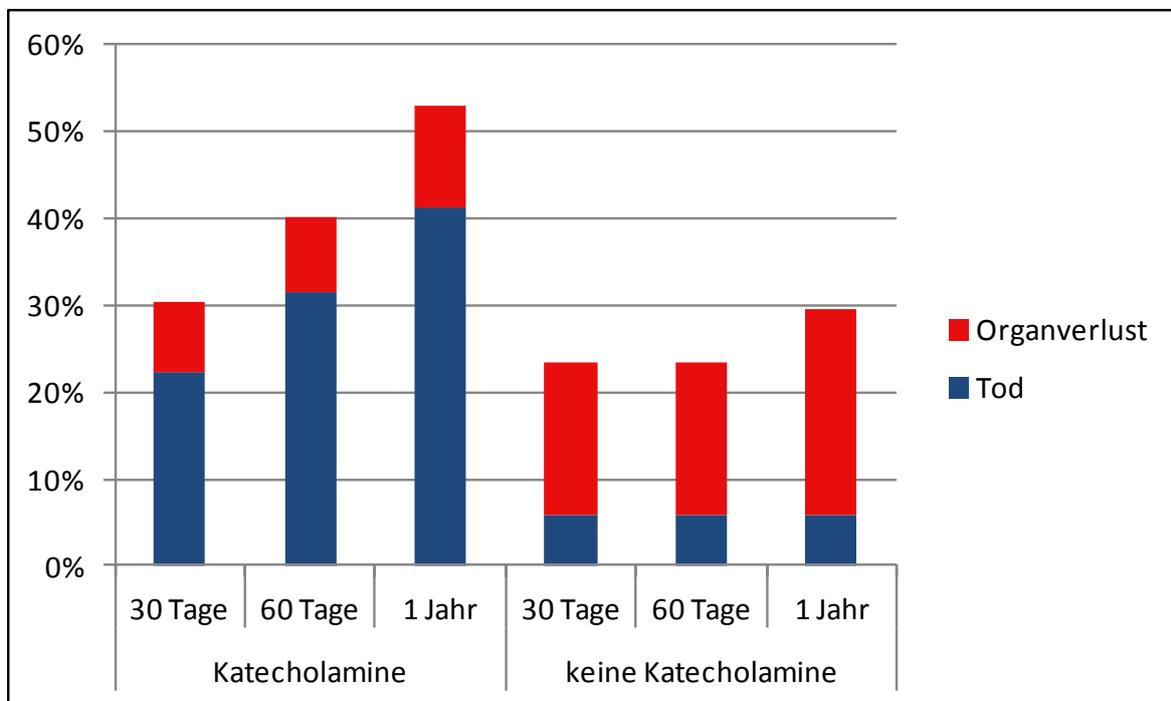


Abbildung 7: Einfluss des präoperativen Katecholaminbedarfs auf Tod und Organverlust nach Lebertransplantation: Es werden Patienten mit einem präoperativem Katecholaminbedarf ($n=36$) gegenüber Patienten ohne Katecholaminbedarf ($n=17$) verglichen. Die Tage beziehen sich jeweils auf den Zeitraum nach Lebertransplantation.

	Gesamt	Tod	Überlebt	p
Katecholamine auf ICU	29	13 (45%)	16	0,031
keine Katecholamine auf ICU	13	1 (8%)	12	

Tabelle 13: Einfluss der Katecholaminpflichtigkeit auf ICU auf den Endpunkt Tod 1 Jahr nach Lebertransplantation; Gesamt = Zahl der Patienten; Tod = Anzahl der Patienten, die 1 Jahr nach Lebertransplantation verstorben sind; Überlebt = Anzahl der überlebenden Patienten 1 Jahr nach Lebertransplantation.

⁷ Zwei Patienten lost-to-follow-up.

Höhe der benötigten Katecholamindosen vor Lebertransplantation:

Insgesamt benötigten n=11/36 Patienten (30,6%) maximal ≥ 3 mg/h Katecholamine. Bis Tag 30 postoperativ waren von den elf Patienten fünf (45,5%) verstorben und sechs (54,5%) nach einem Jahr. Keiner von diesen Patienten wurde re-transplantiert. Damit erreichten n=6/11 (54,5%) den Endpunkt Tod nach einem Jahr.

N=25/36 Patienten (69%) hatten einen maximalen Katecholaminbedarf von < 3 mg/h. Ein Patient wurde nur bis Tag 30 postoperativ, ein weiterer bis Tag 60 postoperativ ausgewertet. Bis Tag 30 postoperativ waren von diesen Patienten drei (12%) verstorben, sechs (25%) bis Tag 60 und acht (34,8%) nach einem Jahr. Drei (12,5%) wurden innerhalb von 30 Tagen re-transplantiert, vier (17,4%) innerhalb eines Jahres. Insgesamt erreichten n=12/23⁸ (52,2%) der Patienten nach einem Jahr einen der beiden Endpunkte Tod oder Organverlust.

N=17/53 Patienten (32,1%) benötigten keine Katecholamine. Von diesen starb einer bis Tag 30 (5,9%), drei (17,6%) wurden bis Tag 30 re-transplantiert, vier (23,5%) nach einem Jahr. Insgesamt erreichten n=5/17 (29,4%) einen der beiden Endpunkte (Abb. 8).

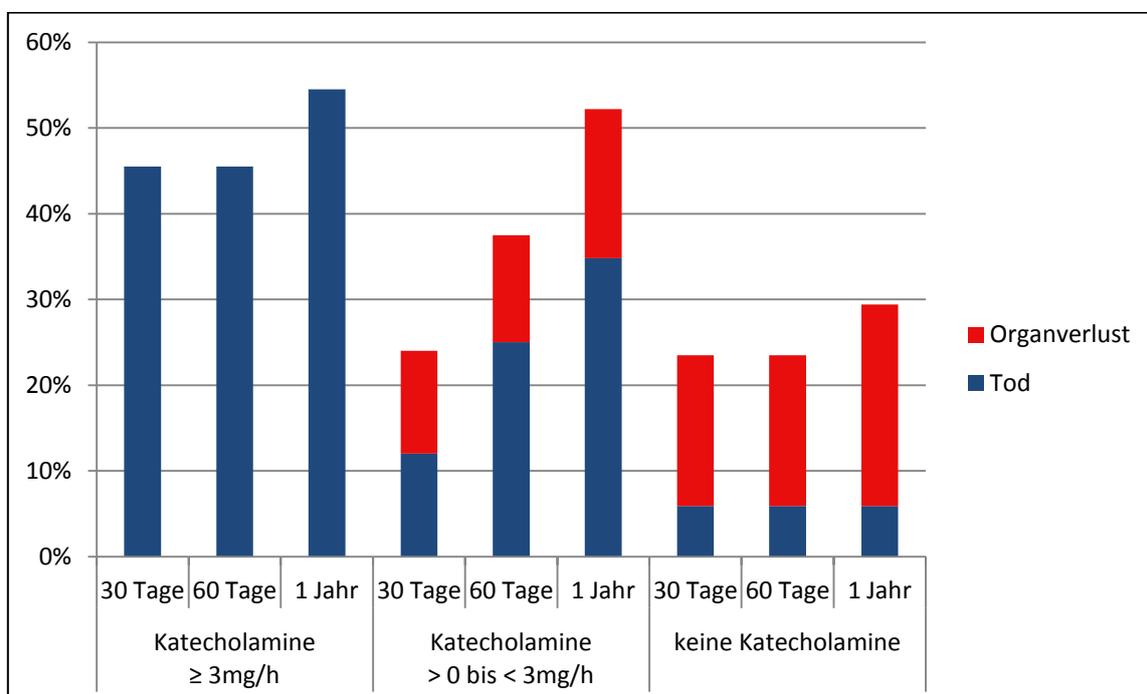


Abbildung 8: Einfluss des präoperativen Katecholaminbedarfs auf Tod und Organverlust nach Lebertransplantation: Es werden Patienten mit einem präoperativem Katecholaminbedarf ≥ 3 mg/h (n=11), < 3 mg/h (n=25) bzw. ohne Katecholaminbedarf (n=17) in Bezug auf das Überleben nach LTX verglichen. Die Tage beziehen sich jeweils auf den Zeitraum nach Lebertransplantation.

⁸ Zwei Patienten lost-to-follow-up.

Untersucht man den Einfluss einer hochdosierten Katecholaminpflichtigkeit ($\geq 3\text{mg/h}$) gegenüber einer niedrigen bzw. fehlenden Katecholaminpflichtigkeit, ergibt sich im Chi-Quadrat-Test eine Signifikanz für das Ereignis Tod nach 30 Tagen (Tab. 14).

	Gesamt	Tod	Überlebt	p
Katecholamine auf ICU $\geq 3\text{mg/h}$	11	5 (45%)	6	0,013
Katecholamine auf ICU 0 bis $< 3\text{mg/h}$	35	3 (9%)	32	

Tabelle 14: Einfluss des Katecholaminbedarfs auf ICU auf den Endpunkt Tod 30 Tage nach Lebertransplantation; Gesamt = Zahl der Patienten; Tod = Anzahl der Patienten, die 30 Tage nach Lebertransplantation verstorben sind; Überlebt = Anzahl der überlebenden Patienten 30 Tage nach Lebertransplantation.

Im Vergleich der Kaplan-Meier-Überlebenskurven mittels Log-Rank-Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied (Abb. 9).

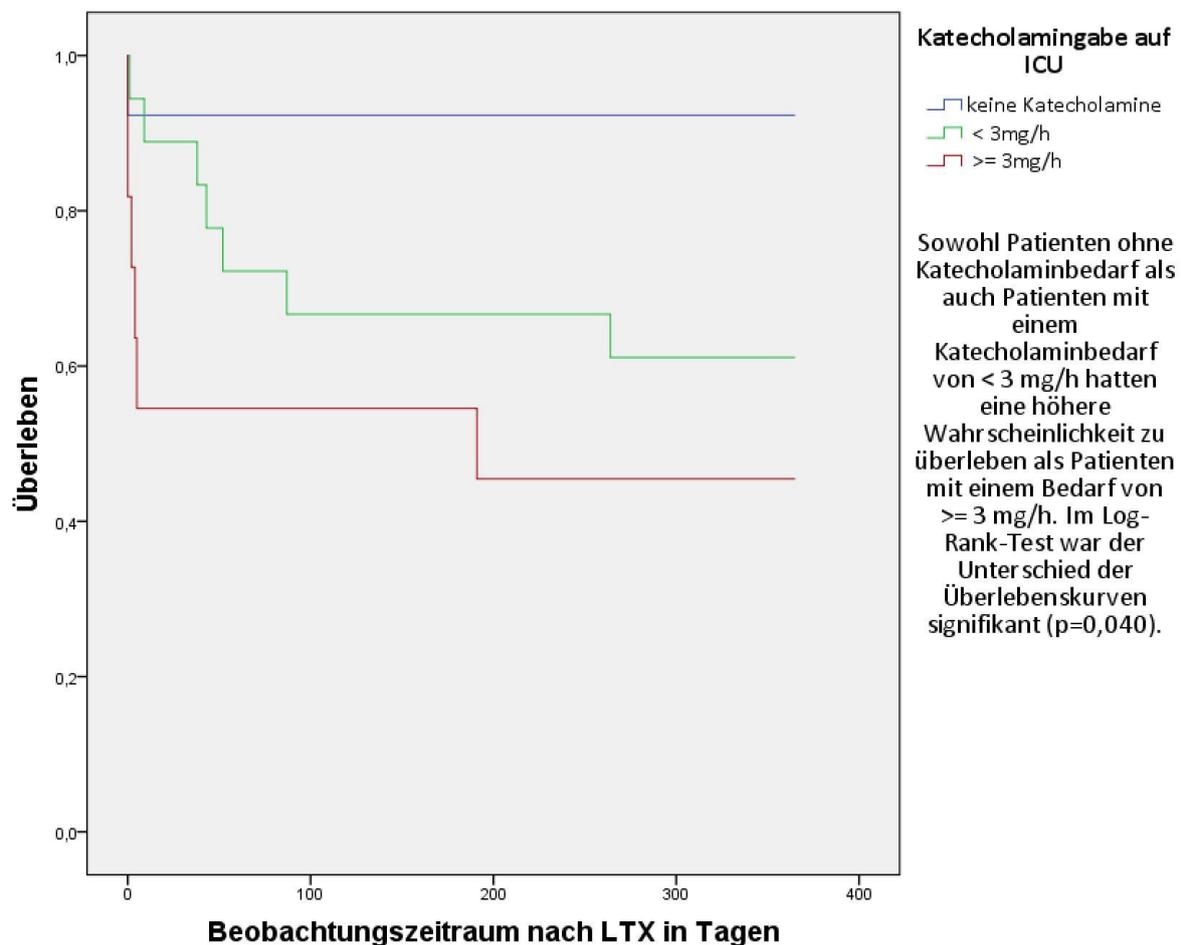


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve Katecholaminbedarf auf Intensivstation und Überleben nach Lebertransplantation.

Einsatz und Höhe von Katecholaminen während der Lebertransplantation:

Bei n=53/54 lagen ausreichend Daten zur intraoperativen Katecholaminpflichtigkeit vor, ein Patient wurde bis Tag 30, zwei weitere bis Tag 60 nach LTX ausgewertet.

Alle Patienten benötigten während der LTX Katecholamine. N=21/53 Patienten (39,6%) benötigten hochdosiert Katecholamine von $\geq 3\text{mg/h}$. Von diesen starben sechs (28,6%) bis Tag 30, sieben (33,3%) bis Tag 60 und acht (40%) nach einem Jahr. Drei (14,3%) wurden nach 30 Tagen re-transplantiert. Insgesamt erreichten n=11/20⁹ (55%) einen der beiden Endpunkte Tod oder Organverlust innerhalb eines Jahres.

N=32/53 Patienten (60,4%) benötigten intraoperativ Katecholamine von $< 3\text{mg/h}$. Zwei (6,3%) starben nach 30 Tagen, vier (12,9%) nach 60 Tagen und sechs (20%) nach einem Jahr. Drei (9,4%) wurden nach 30 Tagen re-transplantiert, fünf (16,7%) nach einem Jahr. Insgesamt erreichten n=11/30¹⁰ (36,7%) einen der beiden Endpunkte innerhalb eines Jahres nach LTX (Abb. 10).

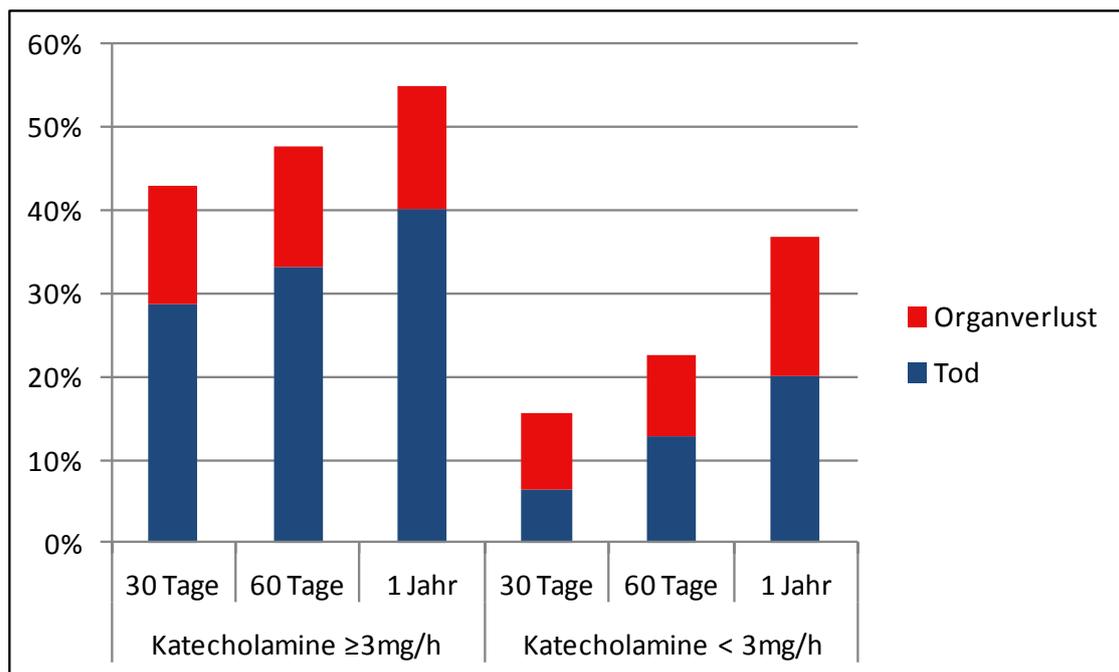


Abbildung 10: Einfluss des intraoperativen Katecholaminbedarfs auf Tod oder Organverlust nach Lebertransplantation: Es werden Patienten mit einem intraoperativem Katecholaminbedarf $\geq 3\text{mg/h}$ (n=21) gegenüber Patienten mit einem Katecholaminbedarf von $< 3\text{mg/h}$ (n=32) verglichen. Die Tage beziehen sich jeweils auf den Zeitraum nach Lebertransplantation.

⁹ Ein Patient lost-to-follow-up.

¹⁰ Zwei Patienten lost-to-follow-up.

Bei der Auswertung mittels Chi-Quadrat-Tests zeigt sich ein Trend zur Signifikanz für die Endpunkte Tod oder Organverlust 30 Tage nach LTX in Abhängigkeit des intraoperativen Katecholaminbedarfs (Tab. 15).

	Gesamt	Tod/Organverlust	Überlebt	p
Katecholamine intraoperativ \geq 3mg/h	21	9 (43%)	12	0,054
Katecholamine intraoperativ $<$ 3mg/h	32	5 (16%)	27	

Tabelle 15: Einfluss des intraoperativen Katecholaminbedarfs auf Tod und Organverlust 30 Tage nach Lebertransplantation; Gesamt = Zahl der Patienten; Tod/Organverlust = Anzahl der Patienten, die 30 Tage nach Lebertransplantation verstorben oder re-transplantiert worden sind; Überlebt = Anzahl der überlebenden Patienten.

Die Höhe des intraoperativen Katecholaminbedarfs hatte einen signifikanten Einfluss auf den Endpunkt 30 Tage nach LTX (Tab. 16).

	Gesamt	Tod	Überlebt	p
Katecholamine intraoperativ \geq 3mg/h	18	6 (33%)	12	0,045
Katecholamine intraoperativ $<$ 3mg/h	27	2 (7%)	25	

Tabelle 16: Einfluss des intraoperativen Katecholaminbedarfs auf den Endpunkt Tod 30 Tage nach Lebertransplantation; Gesamt = Zahl der Patienten; Tod = Anzahl der Patienten, die 30 Tage nach Lebertransplantation verstorben sind; Überlebt = Anzahl der überlebenden Patienten.

Grund der Aufnahme auf Intensivstation:

Bei n=54/54 lagen ausreichend Daten zur Aufnahmediagnose auf ICU vor, ein Patient wurde bis Tag 30, zwei weitere bis Tag 60 nach LTX ausgewertet.

Um die Erkrankungsschwere noch besser vergleichen zu können, wurden verschiedene Diagnosegruppen erfasst, mit denen die Patienten auf Intensivstation verlegt worden waren. Dazu gehörten Leberversagen, Nierenversagen, Vigilanzminderung, Kreislaufversagen, akute Blutung und respiratorische Insuffizienz. Als prognostisch ungünstigste Diagnosegruppe erwies sich das gleichzeitige Auftreten von Leberversagen und einer der anderen Diagnosen, welches im Folgenden als kompliziertes Leberversagen bezeichnet wird. N=16/54 Patienten (29,6%) wurden mit dieser Kombination auf ICU aufgenommen. Bis Tag 30 postoperativ waren von den 16 Patienten vier (25%) verstorben, sieben (43,8%) bis Tag 60. Zwei (12,5%) wurden innerhalb von 30 Tagen re-transplantiert, drei (18,8%) innerhalb eines Jahres. Insgesamt erreichten n=10/16 (62,5%) der Patienten nach einem Jahr einen der beiden Endpunkte Tod oder Organverlust.

Im Vergleich dazu wurden n=14/54 Patienten (25,9%) mit der alleinigen Diagnose „Leberversagen“ auf ICU aufgenommen. Von diesen erlitten insgesamt n=4/14 (28,6%) einen der beiden Endpunkte. N=24 Patienten wurden mit Diagnosen auf ICU aufgenommen, die nicht primär das Leberversagen bezeichneten. Davon erreichten n=9/21¹¹ (42,8%) die Endpunkte Tod oder Organverlust im Jahr nach LTX (Abb. 11).

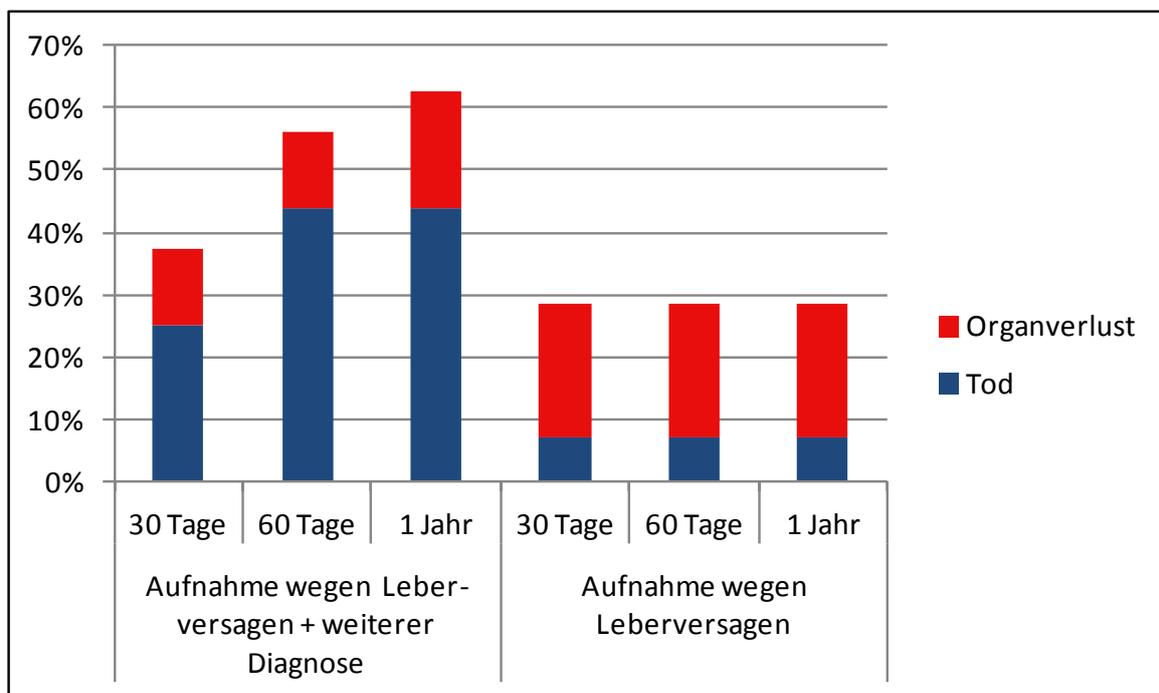


Abbildung 11: Einfluss der Intensivstation-Aufnahmediagnose auf Tod und Organverlust nach Lebertransplantation: Es werden Patienten mit einem komplizierten Leberversagen (n=16) gegenüber Patienten mit einem Leberversagen ohne zusätzliche Komplikationen (n=14) verglichen. Die Tage beziehen sich jeweils auf den Zeitraum nach Lebertransplantation; weitere Diagnose = Nierenversagen, Vigilanzminderung, Kreislaufversagen, akute Blutung, respiratorische Insuffizienz.

Die Analyse mittels Chi-Quadrat-Test zeigte ein signifikant verschlechtertes Überleben innerhalb von 60 Tagen nach LTX bei den Patienten mit einem komplizierten Leberversagen (Tab. 17).

ICU-Aufnahme wegen	Gesamt	Tod	Überlebt	p
Leberversagen + weitere Diagnose	12	6 (50%)	6	0,045
nur Leberversagen	32	5 (15,6%)	27	

Tabelle 17: Einfluss der Intensiv-Aufnahmediagnose auf den Endpunkt Tod 60 Tage nach Lebertransplantation; ICU = Intensivstation; Gesamt = Zahl der Patienten; Tod = Anzahl der Patienten, die 60 Tage nach Lebertransplantation verstorben sind; Überlebt = Anzahl der überlebenden Patienten.

¹¹ Drei Patienten lost-to-follow-up.

Weitere Komplikationen:Präoperative Komplikationen:

Als relevante präoperative Komplikationen waren in den Patientenakten interventionspflichtige Blutungen, operative Notfalleingriffe vor Lebertransplantation und Reanimationen dokumentiert. Beatmungspflicht und Nierenersatzverfahren wurden bereits gesondert als einzelne Risikofaktoren ausgewertet.

Bei n=54/54 lagen ausreichend Daten zu präoperativen Komplikationen vor, ein Patient wurde bis Tag 30, zwei weitere bis Tag 60 nach LTX ausgewertet.

N=8/54 Patienten (12,9%) hatten eine solche präoperative Komplikation (drei Patienten mit interventionspflichtiger Blutung, vier mit operativem Notfalleingriff, einer mit Reanimation). Von diesen starben vier (50%), davon zwei nach Blutung, einer nach Notfalleingriff und einer nach Reanimation bereits 30 Tage nach LTX, einer (12,5%, Notfalleingriff) musste innerhalb von 30 Tagen re-transplantiert werden. Insgesamt erreichten n=5/7¹² (71,4%) einen der beiden Endpunkte Tod oder Organverlust innerhalb eines Jahres nach LTX.

N=46/54 (85,2%) hatten keine dieser präoperativen Komplikation. Von diesen starben vier (8,7%) nach 30 Tagen, sieben (15,6%) innerhalb von 60 Tagen und zehn (22,7%) nach einem Jahr. Sechs (13%) mussten innerhalb von 30 Tagen re-transplantiert werden, acht (18,2%) nach einem Jahr. Insgesamt erreichten n=18/44¹³ (40,9%) einen der beiden Endpunkte (Abb. 12).

¹² Ein Patient lost-to-follow-up.

¹³ Zwei Patienten lost-to-follow-up.

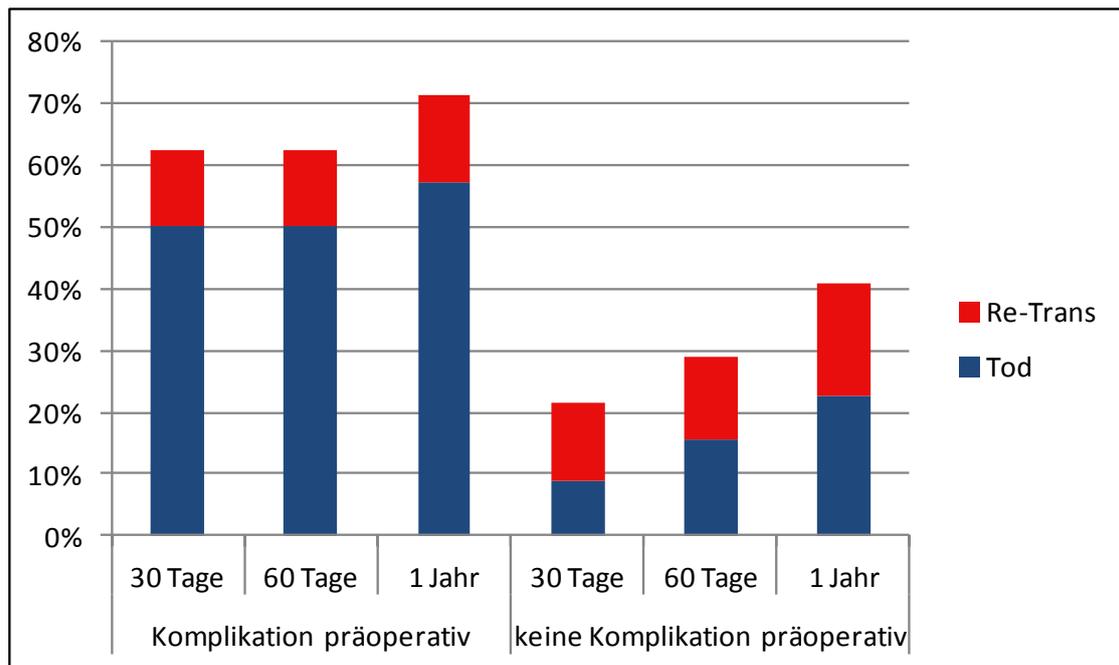


Abbildung 12: Einfluss einer präoperativen Komplikation auf Tod und Organverlust nach Lebertransplantation: Es werden Patienten mit (n=8) und ohne (n=46) präoperativer Komplikation verglichen. Die Tage beziehen sich jeweils auf den Zeitraum nach Lebertransplantation.

Die Auswertung mittels Chi-Quadrat-Test zeigte einen signifikanten Einfluss von präoperativen Komplikationen auf das Auftreten der Endpunkte Tod bzw. Tod und Organverlust innerhalb von 30 Tagen nach LTX:

	Gesamt	Tod/Organverlust	Überlebt	p
Komplikation präoperativ	8	5 (62,5%)	2	0,03
Keine Komplikation präoperativ	46	10 (21,7%)	36	
	Gesamt	Tod	Überlebt	p
Komplikation präoperativ	7	4 (57,1%)	3	0,011
Keine Komplikation präoperativ	39	4 (10,2%)	36	

Tabelle 18: Einfluss einer präoperativen Komplikation auf Tod bzw. Tod/Organverlust 30 Tage nach Lebertransplantation; Gesamt = Zahl der Patienten; Tod/Organverlust = Anzahl der Patienten mit Tod oder Re-Transplantation 30 Tage nach Lebertransplantation; Tod = Anzahl der Patienten, die 30 Tage nach Lebertransplantation verstorben sind; Überlebt = Anzahl der überlebenden Patienten.

Beim Vergleich der Überlebenskurven mittels Log-Rank zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Verlauf nach Lebertransplantation für Patienten mit bzw. ohne präoperative Komplikation (Abb. 13).

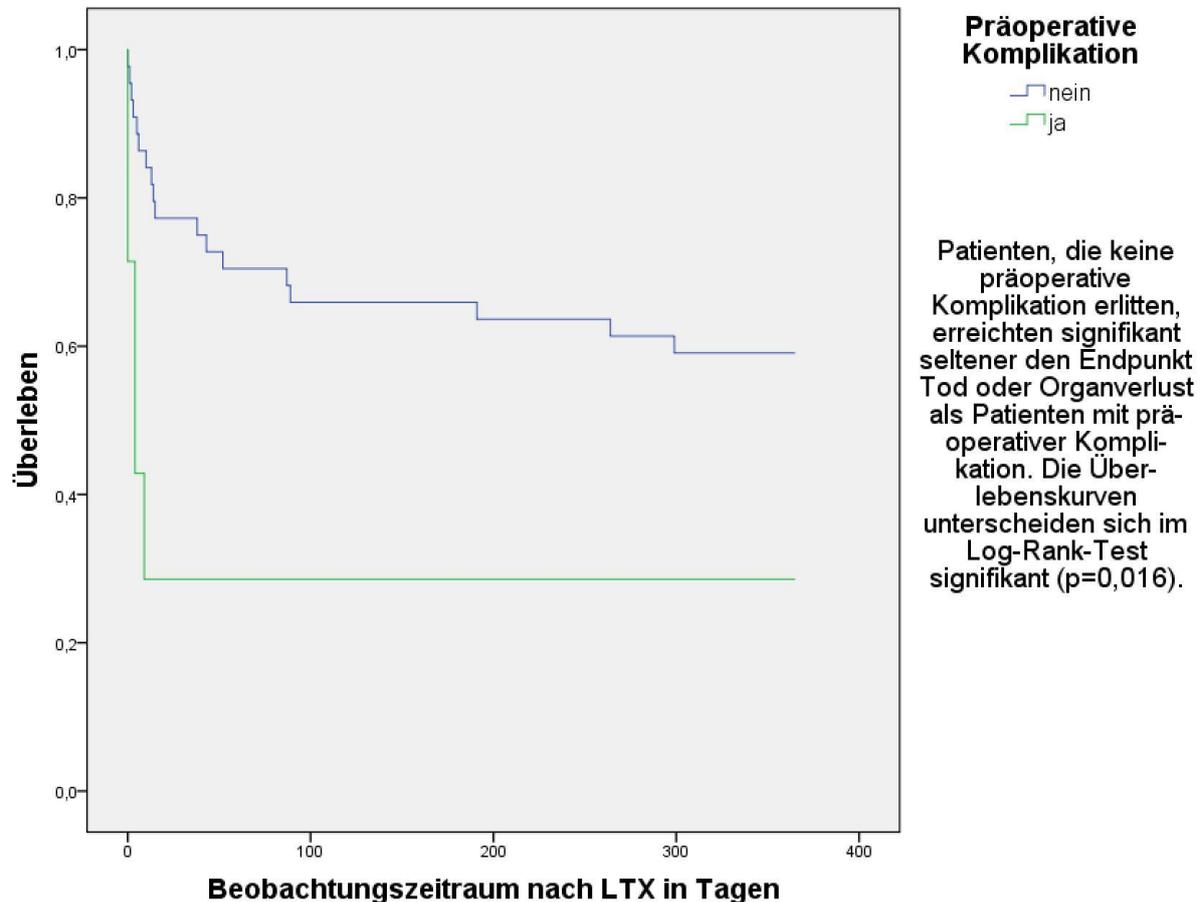


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve präoperative Komplikation und Tod/Organverlust nach Lebertransplantation.

Intraoperative Komplikationen:

Bei $n=53/54$ lagen ausreichend Daten zum Auftreten von intraoperativen Komplikationen vor, ein Patient wurde bis Tag 30, ein weiterer bis Tag 60 nach LTX ausgewertet.

Als intraoperative Komplikationen waren in den Patientenakten folgende chirurgisch-technische und anästhesiologische Komplikationen dokumentiert: Keine Spenderorganfunktionsaufnahme, Schwellung der Spenderleber, ausgeprägte Blutungsneigung, Gefäßfehlpunktion mit Blutung, Pneumothorax nach ZVK-Anlage, Beatmungsschwierigkeiten, Herzrhythmusstörungen, Darmnekrosen und Zwerchfellverletzung.

Insgesamt erlitten $n=17/53$ Patienten (32,1%) während der LTX eine Komplikation (drei Patienten mit Herzrhythmusstörungen, zwei Gefäßfehlpunktionen mit Blutung, drei Darm-

nekrosen, ein Patient mit ausgeprägter Blutungsneigung, zwei mit Organschwellung, zwei Patienten mit Pneumothorax nach ZVK-Anlage, ein Patient mit Beatmungsschwierigkeiten, zwei Patienten mit fehlender Spenderorganfunktionsaufnahme und ein Patient mit intraoperativer Zwerchfellverletzung). Von diesen Patienten starben fünf (29,4%) innerhalb von 30 Tagen nach LTX (Intraoperative Komplikationen: n=1 Gefäßfehlpunktion, n=2 Darmnekrosen, n=1 Beatmungsschwierigkeiten, n=1 keine Spenderorganfunktionsaufnahme), insgesamt sechs (35,3%) 60 Tage nach LTX (n=1 Darmnekrose) und insgesamt acht (47,1%) nach einem Jahr (n=1 Herzrhythmusstörungen, n=1 Pneumothorax nach ZVK-Anlage). Innerhalb von 30 Tagen postoperativ benötigten vier (23,5%) eine Re-Transplantation (n=2 Organschwellung, n=1 fehlende Spenderorganfunktionsaufnahme, n=1 intraoperative Zwerchfellverletzung). Insgesamt erlitten n=12/17 (70,6%) innerhalb eines Jahres einen der beiden Endpunkte Tod oder Organverlust.

Bei den n=36 Patienten ohne Komplikation erreichten n=10/34¹⁴ (29,4%) innerhalb eines Jahres den Endpunkt Tod oder Organverlust (Abb. 14).

Patienten, die bereits auf ICU vor LTX eine präoperative Komplikation erlitten hatten, waren hochgradig gefährdet, auch intraoperativ eine Komplikation zu erleiden (Tab. 19).

	Gesamt	Komplikation intraoperativ	Keine Komplikation	p
Komplikation präoperativ	7	5 (71,4%)	2	0,028
Keine Komplikation präoperativ	46	12 (26,1%)	34	

Tabelle 19: Zusammenhang präoperative und intraoperative Komplikation; Gesamt = Zahl der Patienten.

¹⁴ Zwei Patienten lost-to-follow-up.

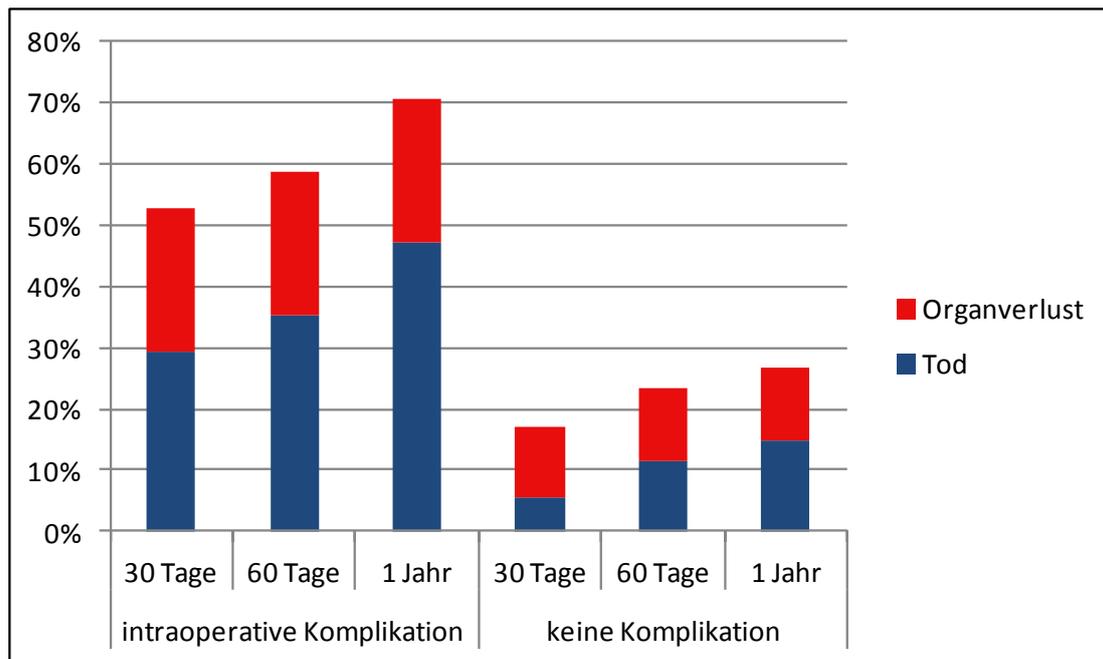


Abbildung 14: Einfluss einer intraoperativen Komplikation auf Tod und Organverlust nach Lebertransplantation: Es werden Patienten mit (n=17) und ohne intraoperativer Komplikation (n=36) verglichen. Die Tage beziehen sich jeweils auf den Zeitraum nach Lebertransplantation.

In den folgenden Tabellen zeigen sich signifikante Ergebnisse für das deutlich geringere Überleben von Patienten, die eine intraoperative Komplikation hatten, gegenüber den Patienten, die keine intraoperative Komplikation hatten (Tab. 20 und 21).

30 Tage postoperativ	Gesamt	Tod/Organverlust	Überlebt	p
Komplikation intraoperativ	17	9 (53%)	8	0,01
Keine Komplikation intraoperativ	36	6 (17%)	30	
1 Jahr postoperativ	Gesamt	Tod/Organverlust	Überlebt	p
Komplikation intraoperativ	17	12 (71%)	5	0,016
Keine Komplikation intraoperativ	34	11 (32%)	23	

Tabelle 20: Einfluss einer intraoperativen Komplikation auf Tod und Organverlust 30 Tage bzw. 1 Jahr nach Lebertransplantation; Gesamt = Zahl der Patienten; Tod/Organverlust = Anzahl der Patienten, die starben bzw. eine Re-Transplantation benötigten; Überlebt = Anzahl der überlebenden Patienten.

30 Tage postoperativ	Gesamt	Tod	Überlebt	p
Komplikation intraoperativ	13	5 (38,5%)	8	0,031
Keine Komplikation intraoperativ	33	3 (9%)	30	
1 Jahr postoperativ	Gesamt	Tod	Überlebt	p
Komplikation intraoperativ	13	8 (61,5%)	5	0,015
Keine Komplikation intraoperativ	28	6 (20,7%)	23	

Tabelle 21: Einfluss einer intraoperativen Komplikation auf die Mortalität 30 Tage bzw. 1 Jahr nach Lebertransplantation; Gesamt = Zahl der Patienten; Tod = Anzahl der Patienten, die 1 Jahr nach Lebertransplantation verstorben sind; Überlebt = Anzahl der überlebenden Patienten 30 Tage bzw. 1 Jahr nach Lebertransplantation.

Der Log-Rank-Test zeigte einen signifikanten Unterschied der beiden postoperativen Überlebenskurven (Abb. 15).

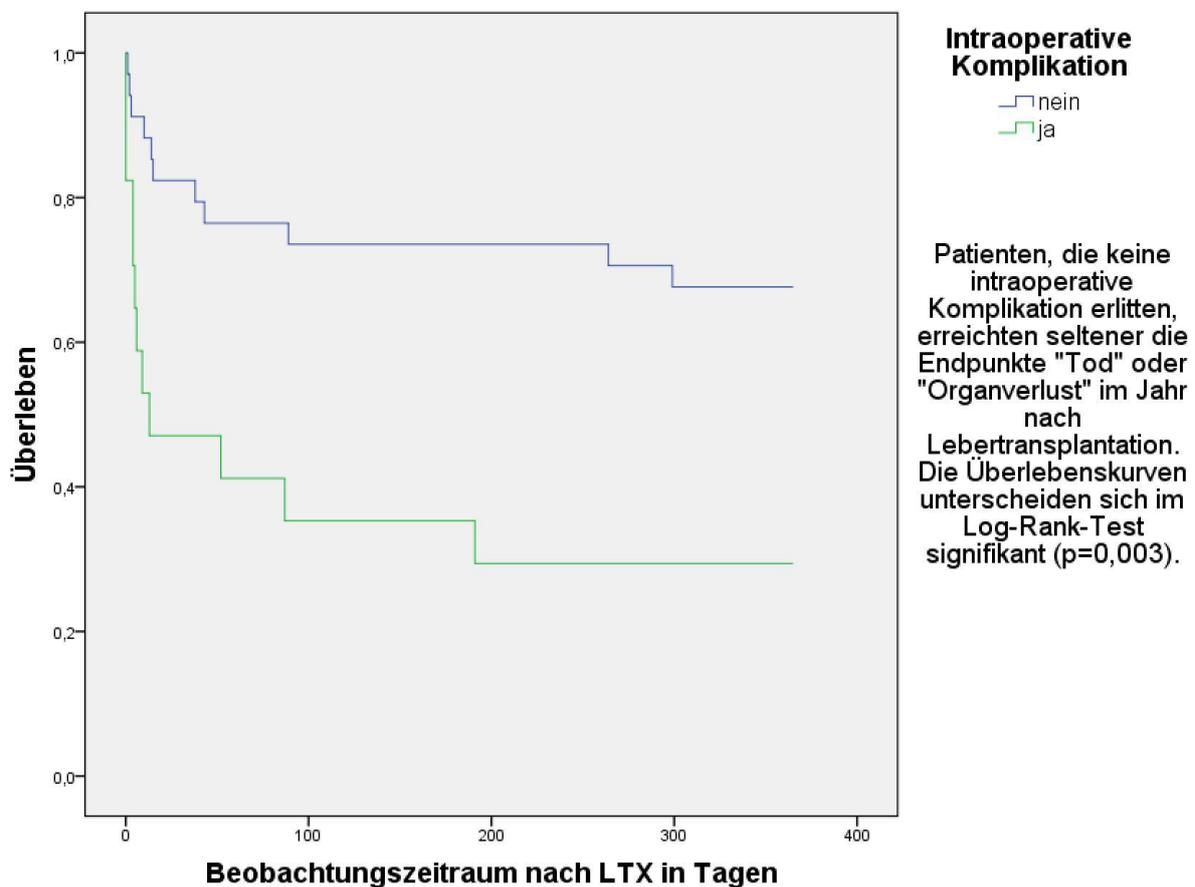


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve: Intraoperative Komplikation und Tod/Organverlust nach Lebertransplantation.

Klinische Scores:SOFA-Score innerhalb 24h nach ICU-Aufnahme:

Bei n=51/54 Patienten lagen ausreichend Daten zum SOFA-Score bei ICU-Aufnahme vor, ein Patient wurde bis Tag 30, ein weiterer bis Tag 60 nach LTX ausgewertet.

Der mediane SOFA-Score bei ICU-Aufnahme lag bei 12 Punkten. N=28/51 Patienten (54,9%) hatten einen SOFA-Score bei Aufnahme ≥ 12 . Bis Tag 30 postoperativ waren von diesen Patienten sieben (25%) verstorben, 10 (37%) bis Tag 60 und elf (40,7%) nach einem Jahr. Zwei (7,1%) wurden innerhalb von 30 Tagen re-transplantiert, drei (11,1%) nach einem Jahr. Insgesamt erreichten n=14/27¹⁵ der Patienten (51,9%) innerhalb eines Jahres einen der beiden Endpunkte Tod oder Organverlust.

N=23/51 Patienten (45,1%) hatten einen SOFA-Score < 12 . Bis Tag 30 postoperativ war von diesen Patienten einer (4,3%) verstorben und drei (13,6%) nach einem Jahr. Vier (17,4%) wurden innerhalb von 30 Tagen re-transplantiert, fünf (22,7%) nach einem Jahr. Insgesamt erreichten n=8/22¹⁶ der Patienten (36,4%) ein Jahr nach LTX einen der beiden Endpunkte (Abb. 16).

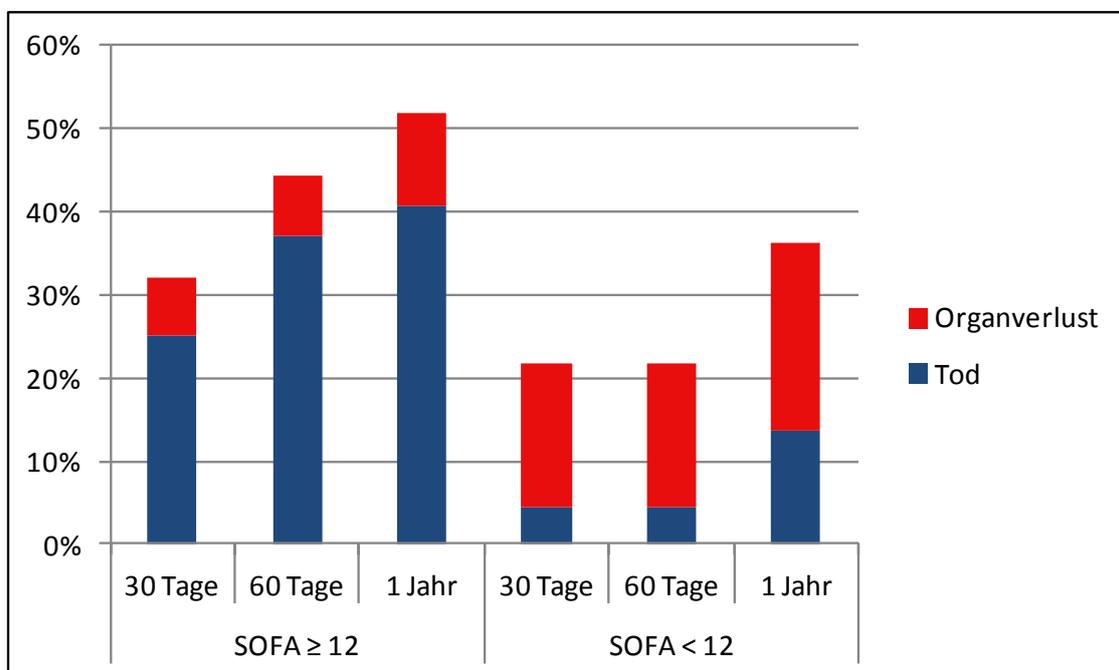


Abbildung 16: Einfluss der Höhe des SOFA-Score bei Intensivstation-Aufnahme auf Tod und Organverlust nach Lebertransplantation: Es werden Patienten mit einem SOFA-Score ≥ 12 (n=28) mit Patienten, die einen Score < 12 (n=23) hatten, verglichen. Die Tage beziehen sich jeweils auf den Zeitraum nach Lebertransplantation.

¹⁵ Ein Patient lost-to-follow-up.

¹⁶ Ein Patient lost-to-follow-up.

In der Auswertung mit dem Chi²-Test erreichten Patienten mit einem SOFA-Score ≥ 12 bei Aufnahme auf ICU signifikant häufiger 60 Tage nach LTX den Endpunkt Tod als Patienten mit einem Wert < 12 . Der Wert 12 entspricht dem medianen SOFA-Score bei ICU-Aufnahme und wurde deswegen als Schwellenwert definiert (Tab. 22).

	Gesamt	Tod	Überlebt	p
Aufnahme-SOFA-Score ≥ 12	24	10 (41,7%)	14	0,012
Aufnahme-SOFA-Score < 12	18	1 (5,6%)	17	

Tabelle 22: Einfluss des SOFA-Score bei Intensivstation-Aufnahme auf den Endpunkt Tod 60 Tage nach Lebertransplantation; Gesamt = Zahl der Patienten; Tod = Anzahl der Patienten, die 60 Tage nach Lebertransplantation verstorben sind; Überlebt = Anzahl der überlebenden Patienten.

Im Log-Rank ergab sich beim Unterschied der beiden Überlebenskurven in Abhängigkeit der Höhe des SOFA-Score bei ICU-Aufnahme ein Trend zur Signifikanz (Abb. 17).

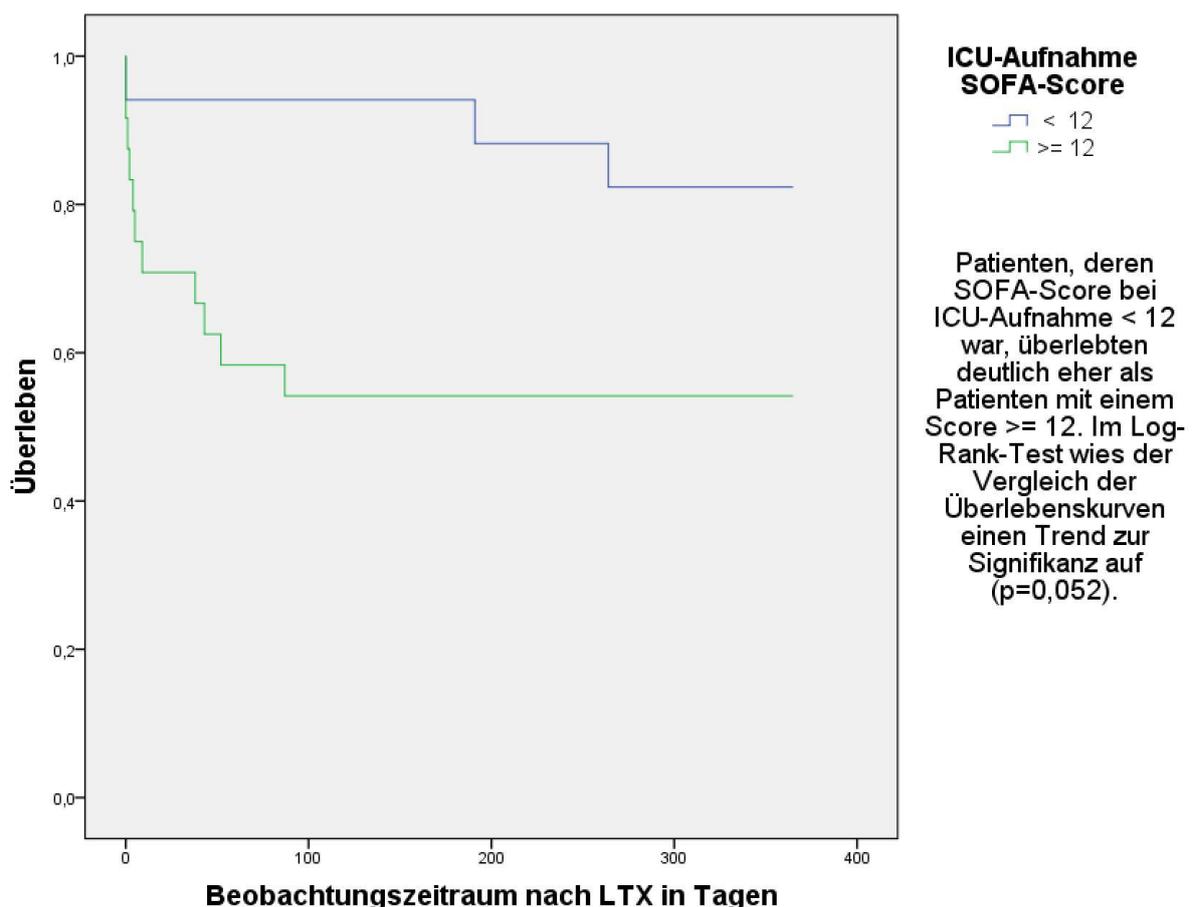


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve SOFA-Score und Überleben nach Lebertransplantation; SOFA-Score = Score zur Beurteilung des Organversagens (engl.: sequential organ failure assessment score).

In Bezug auf die Güte der Aussagekraft des SOFA-Score bei ICU-Aufnahme wurde eine ROC-Analyse durchgeführt. Der Schwellenwert von ≥ 12 weist eine Sensitivität von 91% und für den Wert < 12 eine Spezifität von 54,8% auf und erreicht damit den größten Youden-Index. Auf das Patientengut angewandt bedeutet dies, dass 91% der Patienten, die innerhalb von 60 Tagen postoperativ verstarben, bei ICU-Aufnahme einen SOFA-Score ≥ 12 hatten, während 54,8% der Patienten, die 60 Tage nach LTX überlebten, einen SOFA-Score < 12 hatten. Die AUC beträgt 0,701, die Kurve unterscheidet sich signifikant von der Diagonalen ($p=0,050$), das Kriterium „SOFA-Score bei ICU-Aufnahme“ weist somit Trennschärfe auf (Tab. 23).

SOFA-Score bei ICU-Aufnahme	Sensitivität (Tod)	Spezifität (Überleben)
≥ 3	1,000	,000
≥ 5	1,000	0,032
≥ 6	1,000	0,065
≥ 7	0,909	0,161
≥ 8	0,909	0,226
≥ 11	0,909	0,484
≥ 12	0,909	0,548
≥ 13	0,727	0,613
≥ 14	0,545	0,677
≥ 15	0,455	0,774
≥ 16	0,273	0,839
≥ 17	0,182	0,839
≥ 18	0,182	0,935
≥ 20	0,000	1,000

Tabelle 23: Grenzwertoptimierungskurve (engl. receiver-operating-characteristics, ROC-Analyse): Zusammenhang des SOFA-Score bei Intensiv-Aufnahme und dem Überleben innerhalb von 60 Tagen nach Lebertransplantation: Für den jeweiligen Wert des SOFA-Score sind Sensitivität und Spezifität dargestellt. Der hervorgehobene Schwellenwert hat den höchsten Youden-Index.

SOFA-Score innerhalb 24h vor Lebertransplantation:

Bei n=52/54 Patienten lagen ausreichend Daten zum SOFA-Score vor Transplantation vor, ein Patient wurde bis Tag 30, zwei weitere bis Tag 60 nach LTX ausgewertet.

Der mediane SOFA-Score innerhalb 24h vor LTX lag bei 14 und damit um 2 Punkte höher als der mediane Score bei ICU-Aufnahme.

Im Mann-Whitney-Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Höhe des SOFA-Score vor Transplantation bei Patienten mit den Endpunkten Tod bzw. Organverlust im Vergleich zu überlebenden Patienten innerhalb eines Jahres nach LTX (Tab. 24).

	Tod/Organverlust	IQR	Überlebt	IQR	P
SOFA-Score vor Transplantation	15,5	5,25	11	8,00	0,029

Tabelle 24: Höhe des SOFA-Score vor Lebertransplantation bei Patienten mit Tod und Organverlust im Jahr nach LTX; Tod/Organverlust = Anzahl der Patienten, die innerhalb von 1 Jahr nach Lebertransplantation verstorben oder re-transplantiert worden sind; IQR = Interquartilsabstand (engl.: interquartile range); Überlebt = Anzahl der überlebenden Patienten.

Eine noch deutlichere Signifikanz zeigte sich bei der Untersuchung des Endpunktes Tod innerhalb eines Jahres bzw. 30 Tagen nach LTX (Tab. 25).

	Tod	IQR	Überlebt	IQR	p
30 Tage postoperativ					
SOFA-Score vor Transplantation	17,5	6,50	14	8,00	0,043
1 Jahr postoperativ					
SOFA-Score vor Transplantation	17,5	6,00	11	8,00	0,005

Tabelle 25: Höhe des SOFA-Score vor Lebertransplantation bei Patienten mit dem Endpunkt Tod 30 Tage bzw. 1 Jahr nach Lebertransplantation; Tod = Medianer SOFA-Score der Patienten, die innerhalb von 30 Tagen bzw. 1 Jahr postoperativ verstorben sind; IQR = Interquartilsabstand (engl.: interquartile range); Überlebt = Medianer SOFA-Score bei den überlebenden Patienten.

Eine weitere ROC-Analyse wurde bezüglich der Aussagekraft des SOFA-Score vor LTX durchgeführt. Der Schwellenwert von ≥ 12 hatte eine Sensitivität von 100% und für den Wert < 12 eine Spezifität von 52% und damit den größten Youden-Index. Auf das Patientengut angewandt bedeutet dies, dass alle Patienten, die innerhalb eines Jahres postoperativ verstarben, vor LTX einen SOFA-Score ≥ 12 hatten, während 52% der Patienten, die das Jahr nach LTX überlebten, eine Score < 12 hatten. Die Kurve unterscheidet sich signifikant von der Diagonalen ($p=0,012$). Damit weist das Kriterium „SOFA-Score vor LTX“ Trennschärfe auf. Die AUC beträgt 0,742 (Tab. 26).

SOFA-Score vor LTX	Sensitivität (Tod)	Spezifität (Überleben)
≥ 4	1,000	0,000
≥ 7	1,000	0,074
≥ 9	1,000	0,148
≥ 10	1,000	0,296
≥ 11	1,000	0,407
≥ 12	1,000	0,519
≥ 13	0,929	0,556
≥ 14	0,714	0,556
≥ 15	0,571	0,556
≥ 16	0,571	0,630
≥ 17	0,571	0,741
≥ 18	0,500	0,778
≥ 19	0,286	0,889
≥ 20	0,143	0,963
≥ 21	0,071	0,963
≥ 23	0,071	1,000
≥ 24	0,000	1,000

Tabelle 26: Grenzwertoptimierungskurve (engl.: receiver-operating-characteristics, ROC-Analyse): Zusammenhang des SOFA-Score vor LTX und des Überlebens ein Jahr nach LTX: Für den jeweiligen Wert des SOFA-Score sind Sensitivität und Spezifität dargestellt. Der hervorgehobene Schwellenwert besitzt den höchsten Youden-Index.

MELD-Score bei Aufnahme auf Intensivstation:

Bei n=54/54 Patienten lagen ausreichend Daten zum MELD-Score bei ICU-Aufnahme vor, ein Patient wurde bis Tag 30, zwei weitere bis Tag 60 nach LTX ausgewertet.

Der mediane MELD-Score bei ICU-Aufnahme betrug 35. Dieser Wert wurde als Schwellenwert verwendet, um das Überleben von Patienten mit höheren bzw. niedrigeren Werten zu vergleichen. N=28/54 Patienten (51,9%) hatten bei Aufnahme einen MELD-Score ≥ 35 . Bis Tag 30 postoperativ waren von diesen Patienten fünf (17,9%) verstorben, sieben (25,9%) bis Tag 60 und acht (30,8%) nach einem Jahr. Drei (10,7%) wurden innerhalb von 30 Tagen re-transplantiert, vier (15,4%) nach einem Jahr. Insgesamt erreichten n=12/26¹⁷ (46,2%) Patienten nach einem Jahr einen der beiden Endpunkte Tod oder Organverlust.

Im Vergleich dazu hatten n=26/54 Patienten (48,1%) einen MELD-Score < 35 . Bis Tag 30 postoperativ waren von diesen Patienten drei (11,5%) verstorben, vier (15,4%) bis Tag 60 und sechs (24%) nach einem Jahr. Vier (15,4%) wurden innerhalb von 30 Tagen re-transplantiert,

¹⁷ Zwei Patienten lost-to-follow-up.

fünf (20%) nach einem Jahr. Insgesamt erreichten 11/25¹⁸ (44%) der Patienten nach einem Jahr den Endpunkt Tod oder Organverlust (Abb. 18).

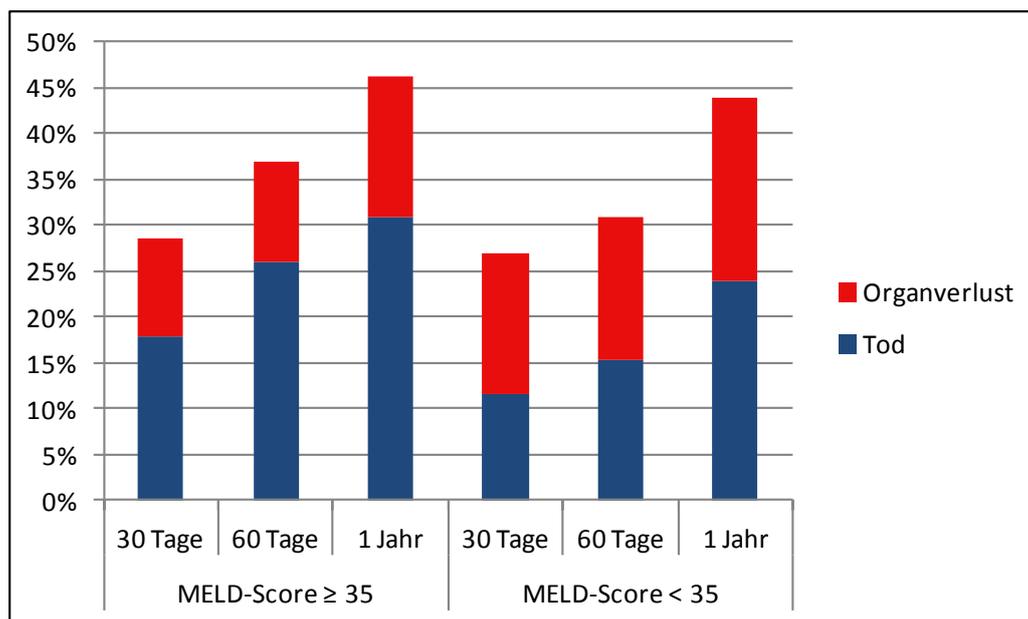


Abbildung 18: Einfluss des MELD-Score bei Intensivstation-Aufnahme auf Tod und Organverlust nach Lebertransplantation: Es wird ein MELD-Score ≥ 35 ($n=28$) mit einem Score < 35 ($n=26$) verglichen. Die Tage beziehen sich jeweils auf den Zeitraum nach Lebertransplantation. MELD-Score = Punktescore für Lebererkrankungen im Endstadium (engl.: model for endstage liver disease).

Einfluss einer Änderung des MELD-Score im intensivstationären Verlauf:

Bei 26 (48,1%) Patienten war der MELD-Score bei Entlassung zur Transplantation höher als bei ICU-Aufnahme, und zwar durchschnittlich um 6,9 Punkte. Bis Tag 30 postoperativ waren von diesen Patienten vier (15,4%) verstorben, sechs (23,1%) bis Tag 60 und neun (37,5%) nach einem Jahr. Vier (15,4%) wurden innerhalb von 30 Tagen re-transplantiert. Insgesamt erreichten $n=13/24$ ¹⁹ (54,2%) Patienten nach einem Jahr einen der beiden Endpunkte Tod oder Organverlust.

Bei 11 (20,4%) Patienten war der Aufnahme-MELD-Score identisch mit dem Entlassungs-MELD-Score und lag im Durchschnitt bei 37,4. Bis Tag 30 postoperativ war von diesen Patienten einer (9,1%) verstorben und insgesamt zwei (18,2%) bis Tag 60. Zwei (18,2%) Patienten wurden innerhalb von 30 Tagen re-transplantiert, insgesamt drei (27,3%) innerhalb eines Jahres. Damit erreichten $n=5/11$ (45,5%) Patienten nach einem Jahr einen der beiden Endpunkte.

¹⁸ Ein Patient lost-to-follow-up.

¹⁹ Zwei Patienten lost-to-follow-up.

Bei 17 (31,5%) Patienten kam es im Verlauf des ICU-Aufenthaltes zu einem Absinken und damit einer Verbesserung des MELD-Score durchschnittlich um -5,8 Punkte. Bis Tag 30 postoperativ waren von diesen Patienten drei (17,6%) verstorben. Ein Patient (5,9%) wurde innerhalb von 30 Tagen re-transplantiert und zwei (13,3%) innerhalb eines Jahres. Insgesamt erreichten damit $n=5/16^{20}$ (31,3%) Patienten nach einem Jahr einen der beiden Endpunkte (Abb. 19).

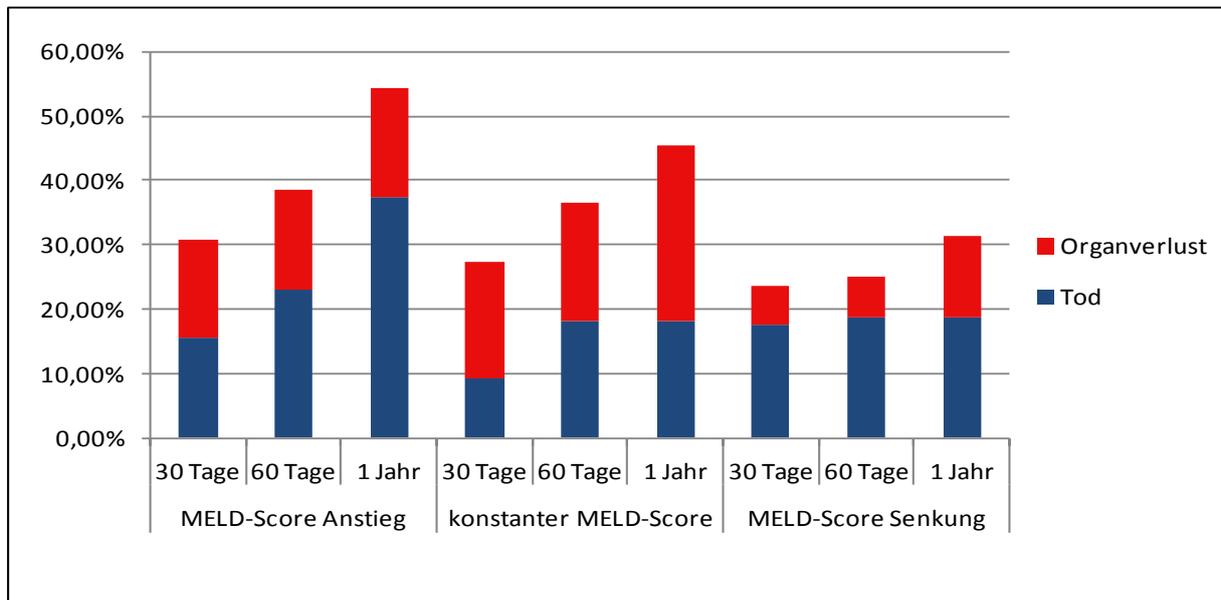


Abbildung 19: Einfluss des Verlaufs des MELD-Score auf ICU auf Tod und Organverlust nach Lebertransplantation: Es werden ein Anstieg (n=26), eine Konstanz (n=11) und eine Senkung (n=17) des MELD-Score verglichen. Die Tage beziehen sich jeweils auf den Zeitraum nach Lebertransplantation. MELD-Score = Punktescore für Lebererkrankungen im Endstadium (engl.: model for endstage liver disease).

²⁰ Ein Patient lost-to-follow-up.

Bei der Untersuchung des postoperativen Überlebens von Patienten, deren MELD-Score auf ICU anstieg oder konstant blieb, im Vergleich zu denen, deren MELD-Score sank und sich damit verbesserte, zeigte sich folgendes Ergebnis (Abb. 20):

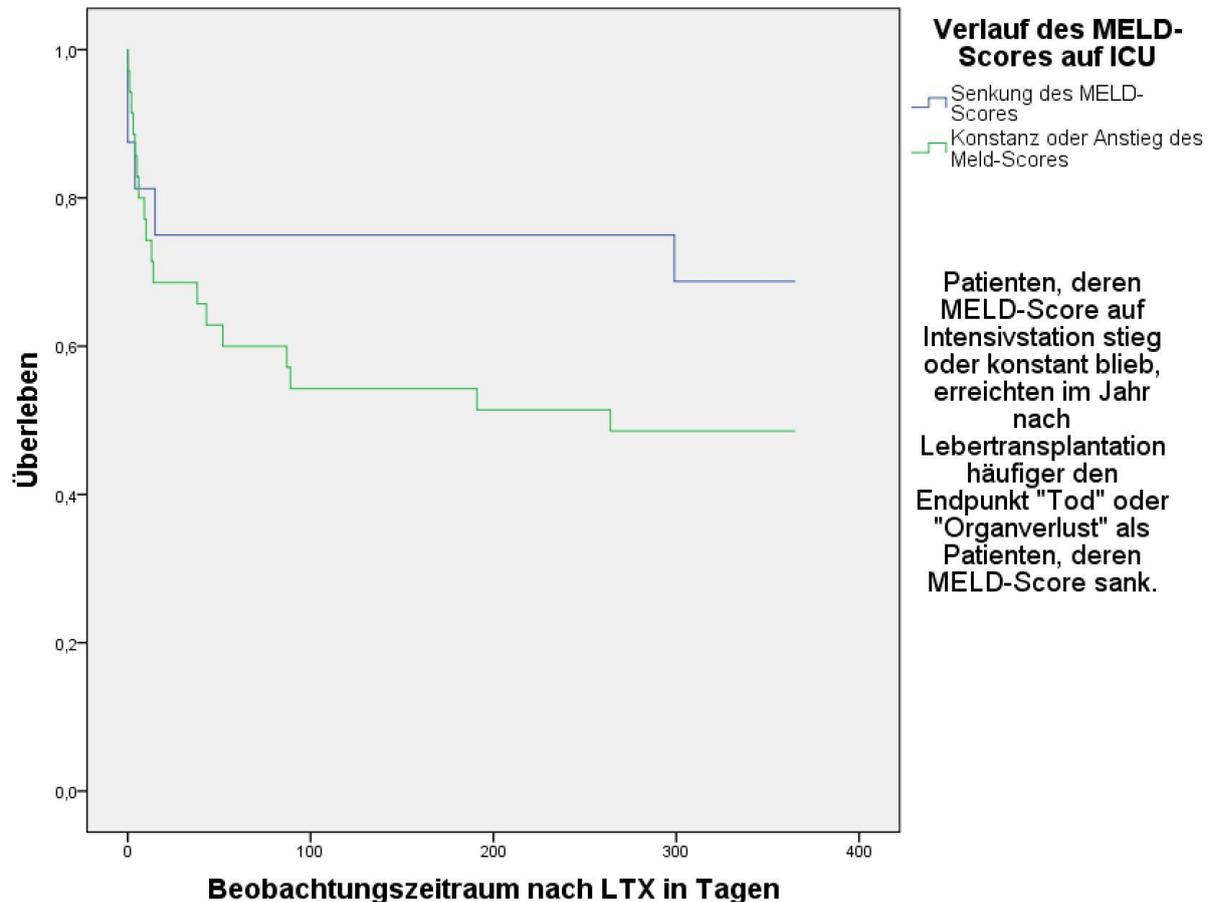


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve MELD-Score-Verlauf und Tod/Organverlust nach Lebertransplantation (1); MELD-Score = Punktescore für Lebererkrankungen im Endstadium (engl.: model for endstage liver disease).

Die Kaplan-Meier-Kurven schneiden sich bei Tag 0, da drei Patienten intraoperativ verstarben und ein weiterer direkt postoperativ verstarb, nachdem er am Tag vor LTX eine ausgedehnte Darmresektions-OP hatte. Deshalb ergibt der Vergleich der Kurven im Log-Rank-Test keinen signifikanten Unterschied. Zensiert man für die Auswertung diese vier Patienten (siehe Flussdiagramm S. 27, Abb. 1), kommt man zu folgendem Ergebnis:

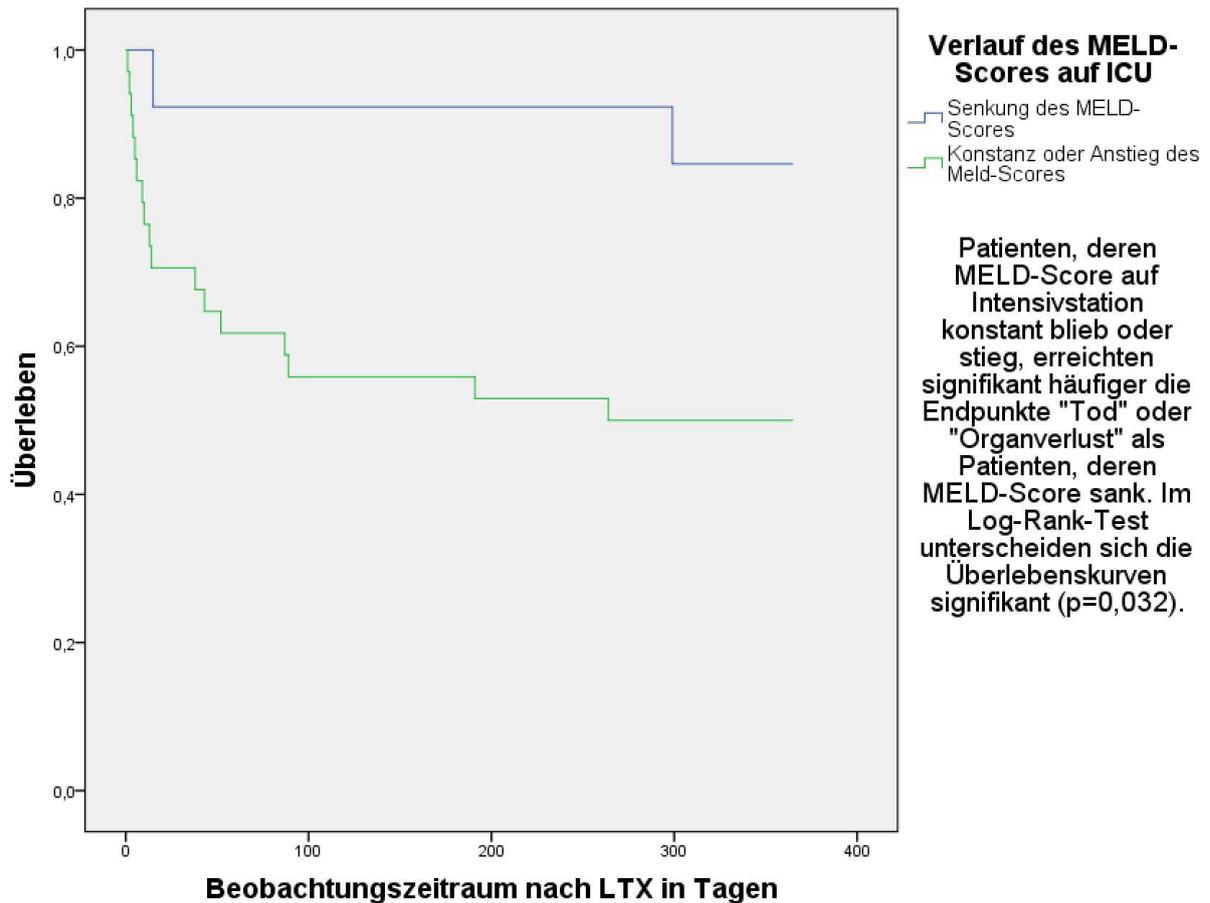


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve MELD-Score-Verlauf und Tod/Organverlust nach Lebertransplantation (2): Auswertung ohne intra- bzw. perioperativ verstorbene Patienten; MELD-Score = Punktescore für Lebererkrankungen im Endstadium (engl.: model for endstage liver disease).

SAPS-II-Score 24 Stunden nach Intensivaufnahme:

Bei n=51/54 Patienten lagen ausreichend Daten zum SAPS-II-Score bei ICU-Aufnahme vor, von diesen wurde ein Patient nur bis Tag 30, ein weiterer bis Tag 60 nach LTX ausgewertet. Der mediane SAPS-II-Score lag bei 41. Dieser Wert wurde als Schwellenwert verwendet, um Patienten mit höheren bzw. niedrigeren Werten vergleichen zu können. 27 (52,9%) Patienten hatten einen Wert ≥ 41 . Bis Tag 30 postoperativ waren von diesen Patienten fünf (18,5%) verstorben, sieben (26,9%) bis Tag 60 und neun (34,6%) nach einem Jahr. Ein (3,7%) Patient wurde innerhalb von 30 Tagen re-transplantiert, insgesamt zwei (7,7%) innerhalb eines Jahres. Damit erreichten n=11/26²¹ (42,3%) Patienten einen der beiden Endpunkte Tod oder Organverlust im Jahr nach LTX.

²¹ Ein Patient lost-to-follow-up.

24 (47,1%) Patienten hatten einen SAPS-II-Score < 41. Bis Tag 30 postoperativ waren von diesen Patienten drei (12,5%) verstorben, vier (17,5%) bis Tag 60 und fünf (22,7%) nach einem Jahr. Fünf (20,8%) wurden innerhalb von 30 Tagen re-transplantiert, sechs (27,3%) innerhalb eines Jahres. Insgesamt erreichten n=11/23²² (47,8%) der Patienten nach einem Jahr einen der beiden Endpunkte (Abb. 22).

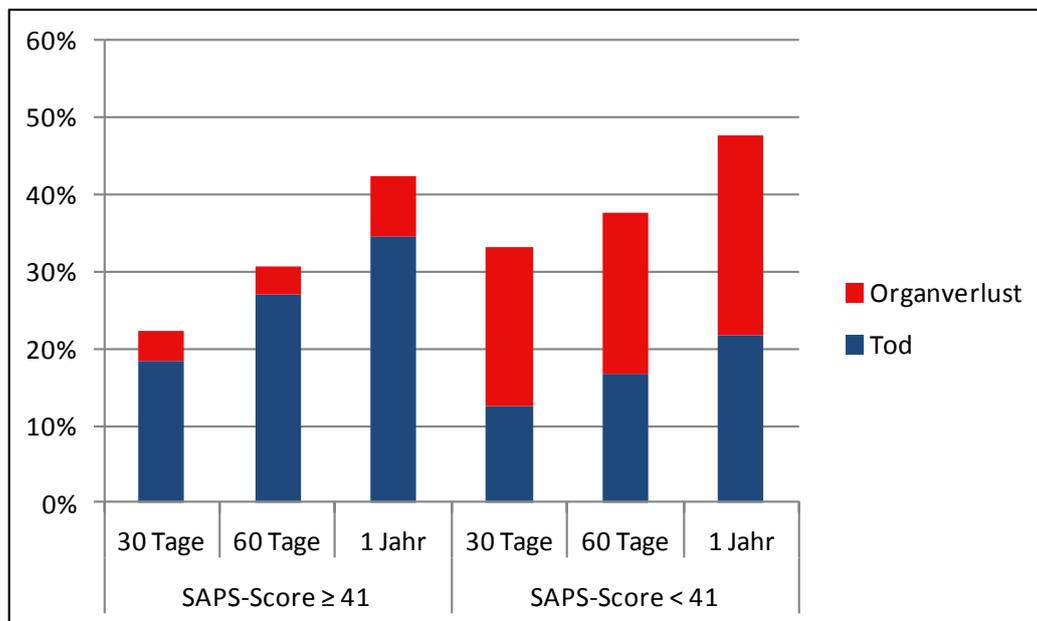


Abbildung 22: Einfluss des SAPS-II-Score bei Intensivstation-Aufnahme auf Tod und Organverlust nach Lebertransplantation: Es wird ein SAPS-II-Score ≥ 41 (n=27) mit einem Score < 41 (n=24) verglichen. Die Tage beziehen sich jeweils auf den Zeitraum nach Lebertransplantation. SAPS-II-Score = Punktescore für die Erkrankungsschwere (engl.: simplified acute physiology score).

Die Höhe des SAPS-II-Score weist einen signifikanten Einfluss auf den Endpunkt Tod ein Jahr nach LTX auf (Tab. 27).

	Tod	IQR	Überlebt	IQR	P
SAPS-II-Score bei ICU Aufnahme	55,5	27,25	42	26,50	0,048

Tabelle 27: Höhe des SAPS-II-Score bei Patienten mit dem Endpunkt Tod 1 Jahr nach Lebertransplantation; Tod = Medianer SAPS-II-Score bei Patienten, die 1 Jahr nach Lebertransplantation verstorben sind; IQR = Interquartilsabstand (engl.: interquartile range); Überlebt = Medianer SAPS-II-Score bei den überlebenden Patienten; ICU-Aufnahme = Aufnahme auf Intensivstation; SAPS-II-Score = engl.: simplified acute physiology score.

Postoperative Komplikationen:

Bei n=48/51 Patienten lagen ausreichend Daten zu postoperativen Komplikationen vor. Bei n=42/48 (87,5%) Patienten trat mindestens eine postoperative Komplikation auf. Folgende

²² Ein Patient lost-to-follow-up.

postoperative Komplikationen konnten dokumentiert werden: Revisions-Operationen (n=18), Hämatomausräumung (n=6), Anastomoseninsuffizienzen (n=10), Stenosen von Gefäßen und Gallengängen (n=17), Abstoßung (n=9), keine Funktionsaufnahme des Organs (n=8). Nur n=6/48 (12,5%) Patienten hatten keine Komplikation nach LTX.

N=19/48 (45,2%) Patienten erlitten eine postoperative Komplikation nach LTX. Von diesen überlebten n=9/19 (47,4%), n=5 (26,3%) benötigten eine Re-Transplantation und n=5 (26,3%) starben im Jahr nach LTX.

N=13/42 Patienten (31%) hatten zwei postoperative Komplikationen nach LTX. Von diesen überlebten n=7/13 (53,8%), n=3 (23,1%) benötigten eine Re-Transplantation und n=3 (23,1%) starben.

Bei n=10/42 (23,8%) kam es zu drei oder mehr postoperativen Komplikationen. N=7 (70%) überlebten, n=1 (10%) benötigte eine Re-Transplantation und n=2 (20%) starben im Jahr nach LTX.

Von den n=6 Patienten ohne Komplikation überlebten alle das erste Jahr nach LTX.

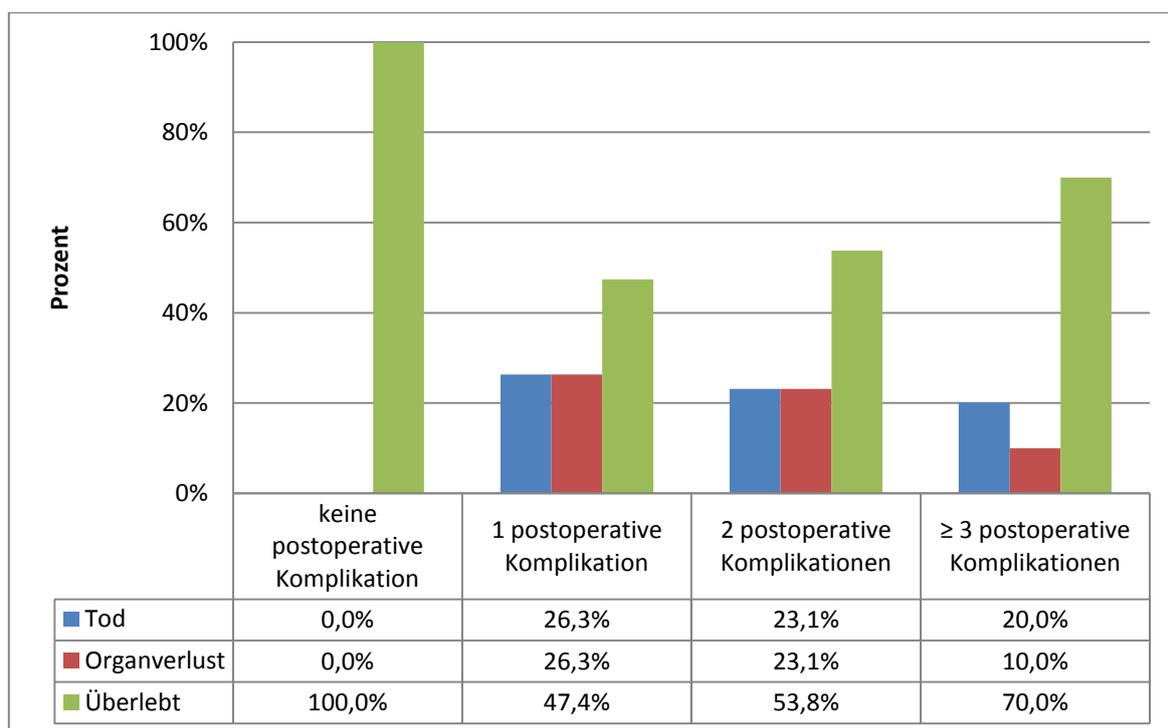


Abbildung 23: Einfluss von postoperativen Komplikationen auf das Überleben nach Lebertransplantation: Es werden Patienten ohne (n=6), mit einer (n=19), zwei (n=13) und ≥ 3 (n=10) Komplikationen nach LTX verglichen; postoperative Komplikationen = Revisions-Operationen, Hämatomausräumung, Anastomoseninsuffizienzen, Galleleck, Stenosen von Gefäßen und Gallengängen, Abstoßung, keine Funktionsaufnahme des Spenderorgans.

Bei der Analyse des Einflusses eines konstanten bzw. steigenden MELD-Score während des ICU-Aufenthaltes auf postoperative Komplikationen ergab sich ein Trend zur Signifikanz (Tab. 28).

	Gesamt	Komplikation	keine Komplikation	p
MELD-Score Anstieg bzw. Konstanz auf ICU	34	32 (94,1%)	2	0,052
MELD-Score Senkung auf ICU	14	10 (71,4%)	4	

Tabelle 28: Einfluss des MELD-Score-Verlaufs auf postoperative Komplikationen; Gesamt = Zahl der Patienten; Komplikation = Anzahl der Patienten, die im Jahr nach Lebertransplantation eine postoperative Komplikation erlitten; keine Komplikation = Anzahl der Patienten, die im Jahr nach Lebertransplantation keine Komplikation hatten; MELD = engl.: model for end-stage liver disease.

Patienten, die eine oder mehrere Komplikationen nach LTX erlitten, hatten im Median einen MELD-Score bei ICU-Aufnahme von 34, die Patienten ohne Komplikation im Median von 40. Bei Patienten mit postoperativer Komplikation war der MELD-Score im Median um 2 gestiegen, bei den Patienten ohne Komplikation im Median um 2 Punkte gefallen (Tab 29).

	Komplikation	IQR	keine Komplikation	IQR	P
MELD-Score bei ICU-Aufnahme	34	9,50	40	2,25	0,008
MELD-Score-Differenz auf ICU	+2	6,25	-2	11,00	0,041

Tabelle 29: Einfluss des MELD-Score auf postoperative Komplikationen; Komplikation = Postoperative Komplikation im Jahr nach LTX; IQR = Interquartilsabstand (engl.: interquartile range); ICU-Aufnahme = Aufnahme auf Intensivstation; MELD = engl.: model for end-stage liver disease.

Alle weiteren untersuchten Variablen hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von postoperativen Komplikationen. Weder die Notwendigkeit eines NEV, eine Beatmungspflicht oder eine Katecholaminpflichtigkeit sowie das Auftreten von präoperativen oder intraoperativen Komplikationen hatten einen signifikanten Einfluss auf postoperative Komplikationen. Ebenfalls keine messbare Rolle spielten Alter, Geschlecht, die Liegedauer auf ICU oder die Höhe weiterer klinischer Scores wie des SOFA- oder SAPS-II-Score.

4.1.4 Untersuchte Variablen ohne signifikanten Einfluss auf Tod und Organverlust

Alter der Patienten bei Lebertransplantation:

Das mediane Alter der Patienten bei Transplantation betrug 47 Jahre. Es konnte kein signifikanter Einfluss eines höheren oder niedrigeren Alters auf das postoperative Überleben gemessen werden.

Geschlecht der Patienten:

N=29/54 (53,7%) Patienten waren weiblich. Die Mortalitätsrate nach einem Jahr lag bei 34,7% und damit im Vergleich zu den männlichen Patienten (31,6%) etwas höher. Die Re-Transplantationsrate bei den weiblichen Patienten lag bei 14,8% innerhalb eines Jahres nach LTX, bei den Männern bei 20,8%. Allerdings waren diese Unterschiede in beiden Fällen nicht signifikant.

Dauer des normalstationären Aufenthaltes:

N=48/54 (88,9%) Patienten lagen mindestens einen Tag auf Normalstation, bevor sie auf eine Intensivstation verlegt wurden. Die Liegedauer auf Normalstation hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben nach LTX.

Dauer des intensivstationären Aufenthaltes:

Bei n=54/54 Patienten lagen ausreichend Daten zur Liegezeit auf ICU vor, ein Patient wurde nur bis Tag 30, zwei weitere Patienten bis Tag 60 nach LTX ausgewertet.

Die mediane Liegezeit auf ICU betrug 3 Tage. Dieser Wert wurde als Schwellenwert zum Vergleich verschiedener Liegezeiten verwendet. N=23/54 (42,6%) Patienten lagen > 3 Tage auf ICU. Bis Tag 30 postoperativ waren von diesen vier (17,4%) verstorben, fünf (21,7%) nach 60 Tagen und sieben (30,4%) nach einem Jahr. Zwei Patienten (8,7%) wurden innerhalb von 30 Tagen re-transplantiert, die restlichen Patienten erlitten während des Beobachtungszeitraums keines der Ereignisse. Insgesamt kam es in n=9/23 (39,1%) Fällen zum Erreichen der beiden Endpunkte Tod oder Organverlust.

N=31/54 (57,4%) Patienten lagen \leq 3 Tage auf ICU. Bis Tag 30 postoperativ waren von diesen drei (9,7%) verstorben, fünf (16,7%) bis Tag 60 und sieben (25%) nach einem Jahr. Fünf (16,1%) wurden innerhalb von 30 Tagen re-transplantiert, sieben (25%) innerhalb eines Jahres. Insgesamt erreichten n=14/28²³ (50%) der Patienten nach einem Jahr einen der beiden Endpunkte (Abb. 24).

²³ Drei Patienten lost-to-follow-up.

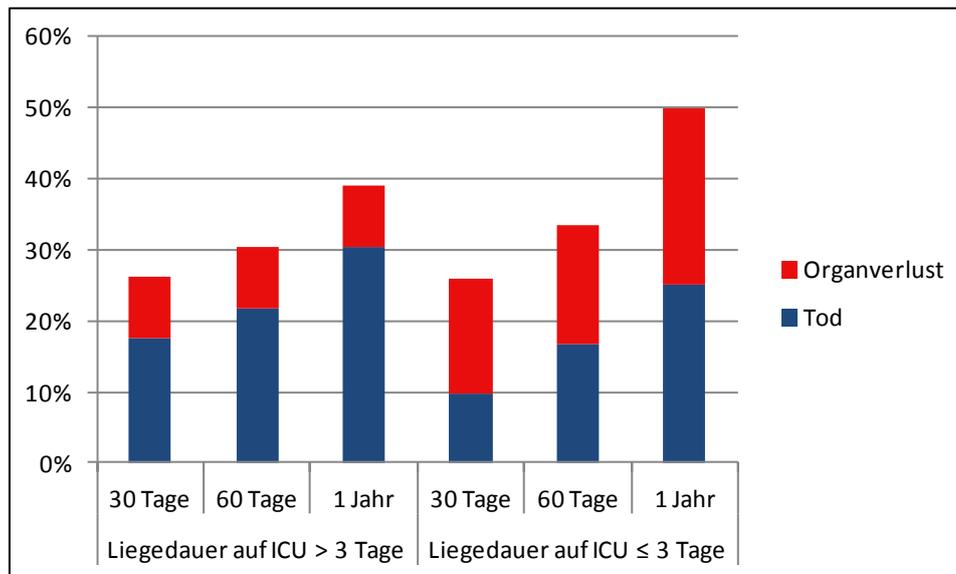


Abbildung 24: Einfluss der Dauer des Intensivstation-Aufenthaltes auf Tod und Organverlust nach Lebertransplantation: Es wird eine Liegedauer auf Intensivstation > 3 Tage (n=23) mit einem Dauer von ≤ 3 Tagen (n=31) verglichen. Die Tage beziehen sich jeweils auf den Zeitraum nach Lebertransplantation. ICU = Intensivstation.

Die Dauer des intensivstationären Aufenthaltes hatte keinen signifikanten Einfluss auf das postoperative Überleben.

Intensivstationärer Aufenthalt im Jahr vor LTX:

9 (16,7%) Patienten waren im Jahr vor LTX schon einmal wegen ihrer Lebererkrankung auf Intensivstation gelegen. Diese Tatsache hatte aber keinen signifikanten Einfluss auf das Erreichen der Endpunkte Tod oder Organverlust im Jahr nach LTX.

Erregernachweis während des intensivstationären Aufenthaltes:

Bei n=25/54 (46,3%) Patienten wurden Erreger nachgewiesen und antibiotisch bzw. antimykotisch behandelt. In folgenden mikrobiologischen Proben wurden pathologische Erreger nachgewiesen: In n=6 Urinproben, n=10 endotracheale Absaugungen (ENTA)/Trachealsekret, n=2 Blutkulturen, n=3 in Stuhlproben oder Rektumabstriche, n=3 intraabdominelle Abstriche. Für den Nachweis eines Erregers in einer mikrobiologischen Probe konnte kein signifikanter Einfluss auf das postoperative Überleben gemessen werden.

Kalte Ischämiezeit der Spenderleber:

Bei n=51/51 Patienten lagen ausreichend Daten zur kalten Ischämiezeit (engl.: cold ischemia time, CIT) vor, ein Patient wurde bis Tag 30, zwei weitere Patienten bis Tag 60 nach LTX ausgewertet.

Die mediane CIT lag bei 9,3 Stunden. Bei n=8 Patienten lag die CIT zwischen 5-7,5 Stunden (n=2 (25%) Tod bzw. Organverlust), bei n=18 Patienten zwischen 7,5 und 10 Stunden (n=7 (38,9%) Tod bzw. Organverlust), bei n=19 Patienten zwischen 10 und 12,5 Stunden (n=11 (57,9%) Tod bzw. Organverlust) und bei n=3 Patienten über 12,5 Stunden (kein Tod bzw. Organverlust). Die Dauer der CIT hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von postoperativen Komplikationen bzw. das Erreichen der Endpunkte Tod oder Organverlust.

Qualität der Spenderleber, gemessen an der Nullbiopsie:

Die Nullbiopsie der Spenderleber wird üblicherweise histopathologisch untersucht, wobei in Anlehnung an DESMET und SCHEUER die einzelnen Kriterien deskriptiv beschrieben werden (Fibrose, Siderose, Steatose, Entzündung, Nekrosen und Konservierungs-/Perfusionsschäden). Da es kein einheitliches Punktesystem zur Beurteilung und zum Vergleich der Qualität gibt, wurden die einzelnen Kriterien in Anlehnung an verschiedene anerkannte Bewertungssysteme (siehe Methodik) zu einem Punktesystem zusammengefügt (siehe Anhang).

Von 30 Patienten lagen Nullbiopsien vor. Der Punktwert lag zwischen 1 und 10 Punkten, im Median bei 5. N=18/30 (60%) Spenderlebern hatten einen Punktwert ≥ 5 . 30 Tage nach LTX waren 6 (33,3%) dieser Patienten, die eine Leber mit einem Wert ≥ 5 bekommen hatten, gestorben oder benötigten eine Re-Transplantation. Bei den Patienten mit einem Wert < 5 hatte im Vergleichszeitraum keiner ein Ereignis. Bei der Auswertung mittels Chi-Quadrat-Test zeigte sich ein Trend zur Signifikanz (Tab. 30).

	Gesamt	Tod/Organverlust	Überlebt	p
Schädigungsgrad der Spenderleber ≥ 5	18	6 (33,3%)	12	0,057
Schädigungsgrad der Spenderleber < 5	12	0	12	

Tabelle 30: Einfluss der Qualität der Spenderleber auf Tod und Organverlust 30 Tage nach Lebertransplantation; Gesamt = Zahl der Patienten; Tod/Organverlust = Anzahl der Patienten, die innerhalb von 30 Tage nach Lebertransplantation starben oder eine Re-Transplantation hatten; Überlebt = Anzahl der überlebenden Patienten.

Art der Immunsuppression nach Lebertransplantation:

Für n=44/44 Patienten liegen Daten zur Immunsuppression vor, ein Patient wurde nur bis Tag 30 postoperativ, ein weiterer bis Tag 60 postoperativ ausgewertet. Die Patienten wurden mit einer Kombination aus Tacrolimus und Solu-Decortin immunsuppressiv behandelt. Bei n=14/44 (31,8%) Patienten wurde im postoperativen Verlauf die immunsuppressive Therapie umgestellt, da es zu Unverträglichkeits- oder Abstoßungsreaktionen gekommen

war. Diese Tatsache hatte jedoch keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von postoperativen Komplikationen oder das Erreichen der Endpunkte Tod und Organverlust.

4.2 Multivariatanalyse, Cox-Regression

Um die Beziehung zwischen der Zeit bis zum Eintreten des Endpunktes Tod und wichtigen klinischen Einflussfaktoren zu berechnen, wurde die multivariate Cox-Regression verwendet. Dafür wurde der Endpunkt Tod als „Ereignis“ und die Zeit bis zum Eintritt des Todes als „Überlebenszeit“ angegeben, der maximale Beobachtungszeitraum lag bei einem Jahr. Patienten mit einer Re-transplantation wurden bis zum Zeitpunkt ihrer Re-Transplantation beobachtet und anschließend zensiert, um eine Verfälschung der Ergebnisse zu vermeiden.

Parameter	Regressionskoeffizient	Standardfehler	p-Wert	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)
Dauer Nierenersatzverfahren	0,191	0,070	0,006	1,210 (1,056-1,387)
Entlassungs-SOFA-Score	0,510	0,211	0,016	1,665 (1,101-2,517)
Komplikation intra-OP	1,647	0,751	0,028	5,194 (1,192-22,620)
Aufnahmegrund Leberversagen + weitere Komplikation	2,033	0,872	0,020	7,637 (1,383-42,178)
Alter	0,027	0,029	0,364	1,027 (0,970-1,088)
Geschlecht (Referenz weiblich)	1,805	1,107	0,103	6,079 (0,694-53,211)
MELD bei ICU-Aufnahme	-0,224	0,110	0,042	0,799 (0,644-0,991)
Dauer Beatmung	-0,158	0,085	0,063	0,854 (0,723-1,009)
Katecholamine auf ICU (niedrig vs. hochdosiert)	1,092	1,054	0,300	2,979 (0,378-23,500)

Tabelle 31: Cox-Regression mit den Risikofaktoren für den Endpunkt Tod innerhalb eines Jahres nach Lebertransplantation; SOFA = engl.: sequential organ failure assessment; MELD = engl.: model for end-stage liver disease; ICU = Intensivstation; Hazard-Ratio = Wahrscheinlichkeit, innerhalb des Beobachtungszeitraumes das Ereignis Tod zu erleiden.

Das Ergebnis zeigt einen hochsignifikanten Einfluss der Dauer des Nierenersatzverfahrens auf das Überleben (p-Wert = 0,006), der Höhe des SOFA-Score vor LTX (p = 0,016), einer intraoperativen Komplikation (p-Wert = 0,028) und der Aufnahme aufgrund eines kompli-

zierten Leberversagens (p -Wert = 0,020). Darüber hinaus zeigte sich für den MELD-Score bei ICU-Aufnahme ein signifikanter Einfluss auf das Überleben: Ein höherer MELD-Score verringerte das Sterbe-Risiko ($p = 0,042$).

Abb. 25 stellt die einzelnen Variablen noch einmal grafisch dar. Außerdem wird der Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit, dass das Ereignis Tod innerhalb eines Jahres nach LTX auftritt, verdeutlicht:

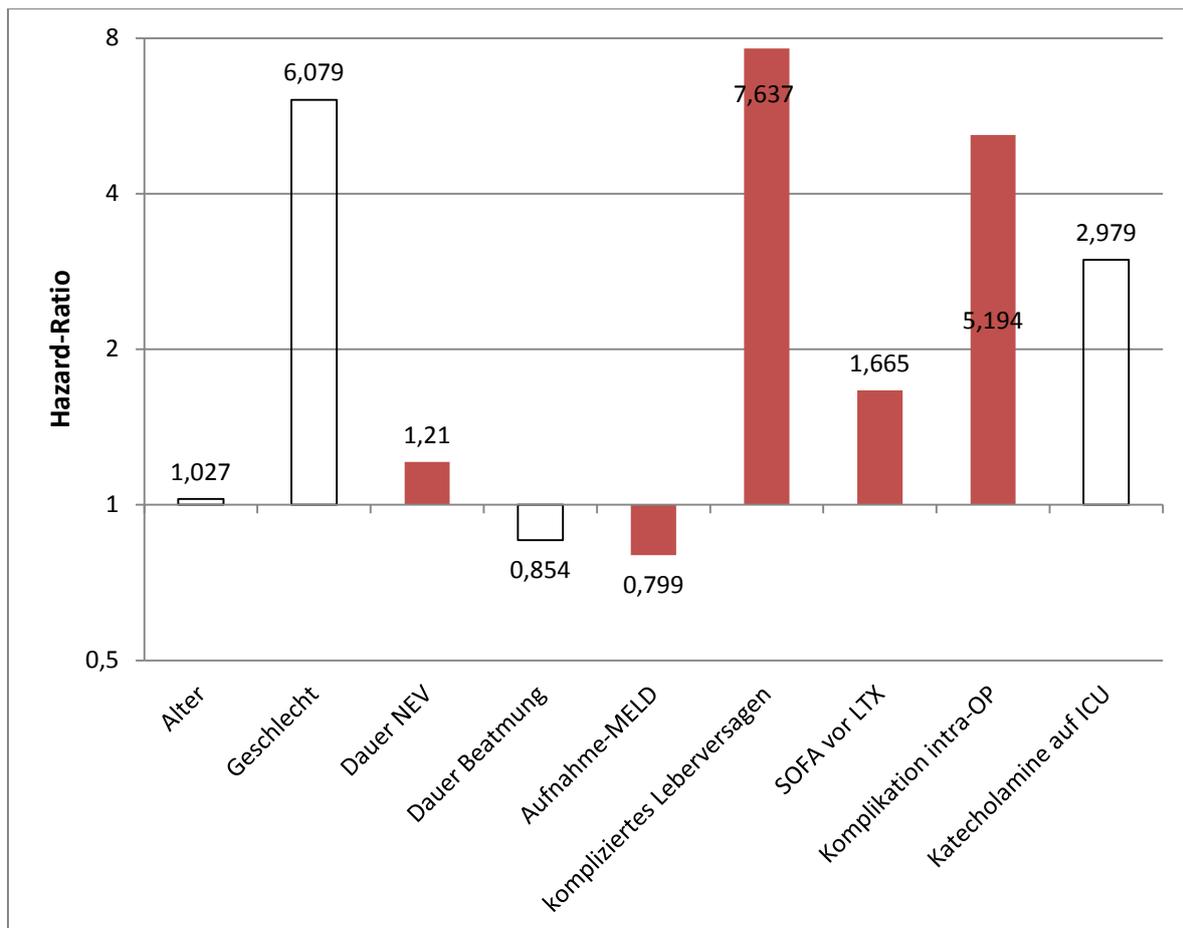


Abbildung 25: Risikofaktoren für den Endpunkt Tod innerhalb eines Jahres nach Lebertransplantation. Aufgetragen sind die Hazard-Ratios der unabhängigen Variablen in Bezug auf den Endpunkt Tod nach einem Jahr. Die dunklen Balken zeigen dabei an, dass diese Variablen auf einem 5% Signifikanz-Niveau signifikant sind.

Mit jedem Tag, an dem ein Nierenersatzverfahren angewendet wurde, erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit, im ersten Jahr nach LTX zu versterben, um das 1,21-fache. Ein hoher MELD-Score > 35 bei ICU-Aufnahme hatte eine leichte Risikoreduktion um das 0,799-fache zur Folge. Die Aufnahme mit einem kompliziertem Leberversagen erhöhte die Hazard-Ratio um das 7,6-fache, während pro Einzelpunkt des SOFA-Score das Risiko um das 1,7-fache stieg. Eine intraoperative Komplikation hatte eine knapp 5,2-fache Risikoerhöhung zur Folge.

In einer weiteren Analyse wurde der Einfluss verschiedener Variablen auf den Endpunkt Tod und Organverlust 30 Tage postoperativ untersucht.

Parameter	Regressionskoeffizient	Standardfehler	p-Wert	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)
Alter	-0,060	0,041	0,141	0,942 (0,870-1,020)
Geschlecht (weiblich)	0,620	0,912	0,497	1,859 (0,311-11,107)
Aufnahme-MELD	-0,016	0,086	0,853	0,984 (0,831-1,165)
SAPS-II-Score	-0,060	0,037	0,104	0,942 (0,876-1,012)
Kompliziertes Leberversagen	3,432	1,456	0,018	30,934 (1,784-536,262)
Dauer Beatmung	0,249	0,126	0,048	1,283 (1,002-1,643)
Katecholamine intraoperativ ($\geq 3\text{mg/h}$)	3,593	1,392	0,010	36,327 (2,374-555,866)
Komplikation präoperativ	2,988	1,372	0,029	19,842 (1,347-292,226)
Konstante	-0,039	3,208	0,990	0,961

Tabelle 32: Binäre Cox-Regression mit den Risikofaktoren für den Endpunkt Tod und Organverlust innerhalb von 30 Tagen nach Lebertransplantation; SAPS = engl.: simplified acute physiology score; MELD = engl.: model for end-stage liver disease; Hazard-Ratio = Wahrscheinlichkeit, innerhalb des Beobachtungszeitraumes das Ereignis Tod/Organverlust zu erleiden.

Das Ergebnis zeigte einen signifikanten Einfluss der Dauer der Beatmung auf den Endpunkt Tod/Organverlust (p-Wert = 0,048), der Höhe der intraoperativen Katecholamingabe (p = 0,010) und der Aufnahme aufgrund eines komplizierten Leberversagens (p-Wert = 0,018).

Abb. 26 stellt die einzelnen Variablen noch einmal grafisch dar. Außerdem wird der Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit, dass das Ereignis Tod/Organverlust innerhalb von 30 Tagen nach LTX auftritt, verdeutlicht:

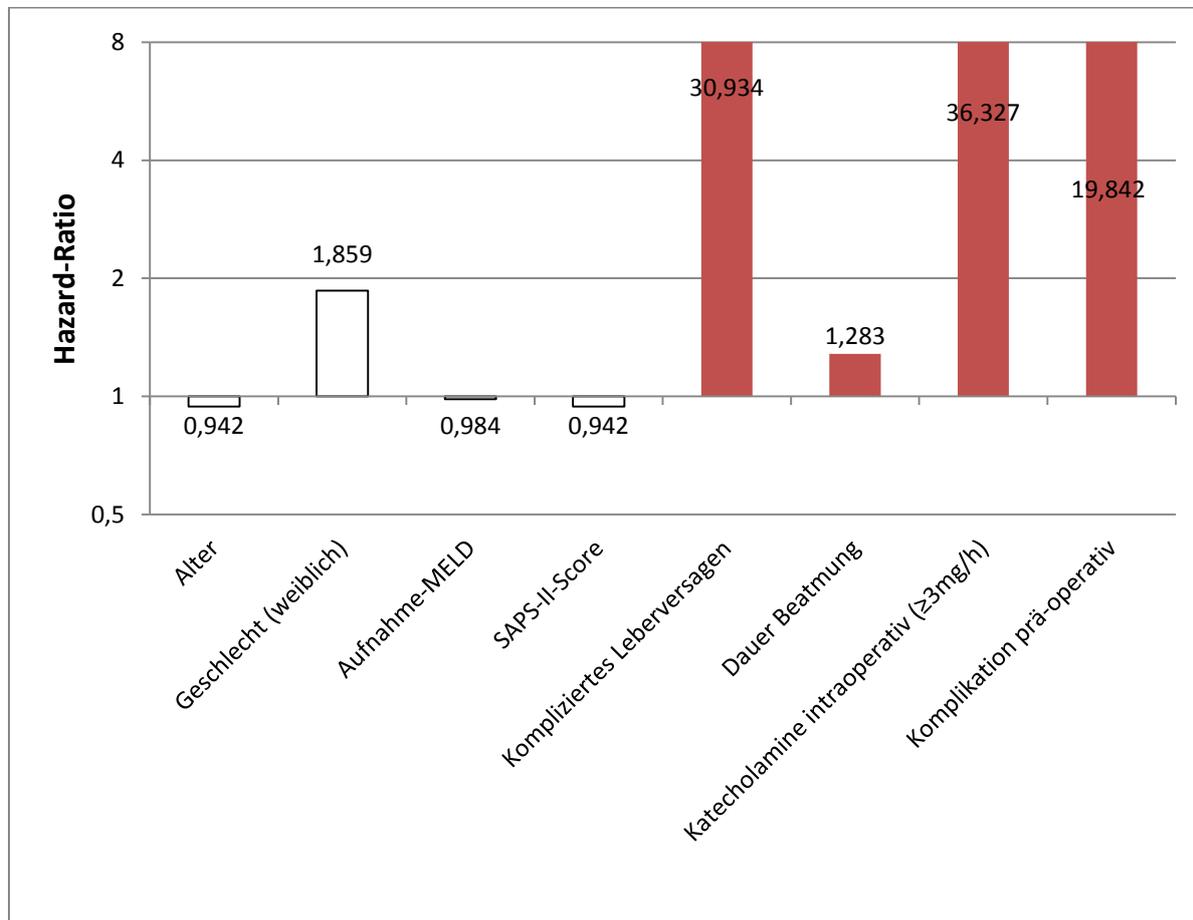


Abbildung 26: Risikofaktoren für Tod/Organverlust innerhalb von 30 Tagen nach Lebertransplantation. Aufgetragen sind die Hazard-Ratios der unabhängigen Variablen in Bezug auf den Endpunkt Tod/Organverlust nach 30 Tagen. Die dunklen Balken zeigen dabei an, dass diese Variablen auf einem 5% Signifikanzniveau signifikant sind.

Eine Aufnahme auf die Intensivstation mit einem komplizierten Leberversagen führte zu einem 30,9-fach erhöhten Risiko für Tod bzw. Organverlust des Patienten in den ersten 30 Tagen nach LTX. Jeder Tag einer Beatmung führte zu einem 1,28-fach erhöhten Risiko und eine intraoperative Katecholaminpflichtigkeit von ≥ 3 mg/h sogar zu einem 36-fach erhöhten Risiko.

Zuletzt wurde der Einfluss verschiedener Variablen auf den Endpunkt Tod und Organverlust 60 Tage postoperativ untersucht.

Parameter	Regressionskoeffizient	Standardfehler	p-Wert	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)
Alter	-0,056	0,035	0,104	0,945 (0,883-1,012)
Geschlecht (weiblich)	-0,152	0,846	0,858	0,859 (0,164-4,511)
Aufnahme-MELD	-0,005	0,068	0,945	0,995 (0,871-1,138)
Kompliziertes Leberversagen	2,256	0,989	0,023	9,548 (1,374-66,351)
Dauer Beatmung	0,177	0,093	0,057	1,194 (0,995-1,433)
Katecholamine intraoperativ (≥ 3 mg/h)	1,734	0,935	0,064	5,661 (0,905-35,415)
Komplikation intraoperativ	1,639	0,858	0,056	5,149 (0,957-27,693)
SAPS-II-Score	-0,015	0,030	0,624	0,985 (0,930-1,045)
Konstante	-0,160	2,574	0,950	0,852

Tabelle 33: Binäre Cox-Regression mit den Risikofaktoren für den Endpunkt Tod und Organverlust innerhalb von 60 Tagen nach Lebertransplantation; MELD = engl.: model for end-stage liver disease; SAPS-II-Score = engl.: simplified acute physiology score; Hazard Ratio = Wahrscheinlichkeit, innerhalb des Beobachtungszeitraumes das Ereignis Tod/Organverlust zu erleiden.

Das Ergebnis zeigte einen signifikanten Einfluss der Aufnahme auf Intensivstation wegen eines komplizierten Leberversagens (p-Wert = 0,023). Für die Dauer der Beatmung, der Höhe des intraoperativen Katecholaminbedarfs sowie einer intraoperativen Komplikation konnte nur ein Trend zur Signifikanz nachgewiesen werden.

5. Diskussion

5.1 Diskussion der Patientendaten

Die verwendeten Daten stellen die gesamte Kohorte der Patienten dar, die im Zeitraum vom 01.01.2001 bis 30.04.2012 an der LMU am Campus Großhadern erstmalig lebertransplantiert wurden, nachdem sie auf einer Intensivstation lagen. Die erforderlichen Werte der abhängigen als auch der unabhängigen Variablen konnten aufgrund der guten Führung der Patientenakten sowie der Datendokumentation im elektronischen Befundsystem zum größten Teil vollständig erhoben werden. Somit lässt sich der Verlauf dieser Patienten nicht nur gut analysieren, sondern diese Gruppe kann auch mit den Daten der gesamten Kohorte der lebertransplantierten Patienten am Klinikum der LMU verglichen werden.

Einige der in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden im Jahr 2012 transplantiert und somit prospektiv beobachtet. Natürlich kann es als problematisch angesehen werden, dass bei diesen spät transplantierten Patienten etwaige Komplikationen erst nach Ende des Beobachtungszeitraums auftraten und somit nicht erfasst wurden. Die Nachbeobachtung erfolgte in drei Kategorien (30, 60 und 365 Tage). Patienten, für die wenigstens die ersten 30 Tage nach Lebertransplantation Daten vorlagen, blieben zu Gunsten der Aussagekraft der Studie im Datensatz.

In der vorliegenden Studie werden somit die gut dokumentierten Daten der gesamten Kohorte von lebertransplantierten Patienten ausgewertet, die präoperativ mindestens 24 h auf ICU lagen. Dieses Einschlusskriterium wurde angewandt, um statistische Verfälschungen durch Patienten zu vermeiden, die sich z.B. nur für wenige Stunden zur Überbrückung auf ICU befanden, bevor sie lebertransplantiert wurden.

5.2 Diskussion der Methoden

Diskussion der Datenerhebung:

Die Daten über einen Zeitraum von über zehn Jahren wurden retrospektiv aus Patientenakten und internen Dokumentationssystemen erhoben. Dabei lässt sich kritisch anmerken, dass nur dokumentierte Daten retrospektiv erfasst werden konnten. Weil mehrere Dokumentationssysteme verwendet und verglichen wurden, kann allerdings garantiert werden, dass alle für die Studie relevanten Patienten erfasst wurden. Da Patientenakten ausgewertet

wurden, die teilweise über ein Jahrzehnt alt waren, ergaben sich Unterschiede in Art und Umfang der während des intensivstationären Aufenthaltes gemessenen und dokumentierten Parameter. Zudem können sich evtl. einige Standards und Behandlungstechniken auf den beobachteten Intensivstationen und im OP im Lauf der Jahre geändert haben, z.B. kann die Indikation zur Aufnahme auf die Intensivstation je nach Intensivstation, Bettensituation oder zuständigem medizinischen Personal unterschiedlich bewertet werden. Methodische Änderungen, die in der Auswertung nicht berücksichtigt wurden, ergeben sich möglicherweise auch aus der Zusammensetzung des jeweiligen chirurgischen Transplantationsteams. Da diese Änderungen jedoch von Patient zu Patient und im zeitlichen Verlauf variieren können, ist ein Ausgleich der Faktoren über die Jahre vorstellbar.

Aus dem gleichem Grund war die Auswertung einiger interessanter Variablen der kürzlich transplantierten Patienten nicht möglich, da diese bei länger zurückliegenden Transplantationen nicht erhoben bzw. nicht dokumentiert worden waren. Daher wurden in der vorliegenden Studie Parameter ausgewertet, bei denen sich Relevanz und Messverhalten über die Jahre hinweg kaum verändert haben, wie z.B. die Erfassung der Nieren- oder Kreislauf-funktion. Somit lagen gut vergleichbare Parameter vor, die lückenlos dokumentiert waren.

Diskussion der Statistik:

Der erste Teil der Auswertung wurde mit für diese Zwecke üblichen statistischen Methoden rein deskriptiv durchgeführt. Die anfängliche univariate Untersuchung der einzelnen Variablen, die naturgemäß zur Verzerrung der Ergebnisse führen kann, wurde in einem zweiten Schritt um eine Multivariatanalyse mittels Cox-Regression ergänzt. Die Cox-Regression ist ein in medizinischen Studien etabliertes Verfahren zur Betrachtung von Ereigniszeiten. Diese bot sich in diesem Fall an, da nicht nur die Anzahl der Ereignisse im zeitlichen Verlauf sowie mögliche Zensierungen des Patientengutes, sondern auch der Effekt mehrerer Variablen gleichzeitig Berücksichtigung fanden.

Hierbei war es nun möglich, in einem multivariaten Schätzansatz die prä- und teilweise intraoperativen Risikofaktoren qualitativ und quantitativ zu bewerten und auch untereinander in ihrem absoluten Effekt zu vergleichen [56].

Diskussion der untersuchten Variablen:

Um mögliche Risikofaktoren, die das postoperative Überleben signifikant beeinflussen, zu identifizieren, wurden verschiedene Variablen untersucht. Die Auswahl der Variablen er-

folgte anhand von vorbeschriebenen oder beobachteten Determinanten eines schlechteren Überlebens nach Transplantation. Einige vermutete oder beobachtete Einflussfaktoren konnten aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie nicht ausgewertet werden.

Wie in ähnlichen bereits publizierten Studien wurden u.a. der Einfluss von Alter, Geschlecht, Liegedauer auf ICU bzw. Normalstation, CIT, Vorliegen eines Nierenersatzverfahrens, Beatmungspflichtigkeit, Katecholaminbedarf, die Höhe des MELD-Score, SAPS-II-Score, SOFA-Score und die Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen auf das postoperative Überleben untersucht [24, 26, 29, 30, 35].

Die Höhe des prä- und intraoperativen Katecholaminbedarfs und die Dauer der Beatmung bzw. des Nierenersatzverfahrens in Tagen, die histologische Qualität der Spenderleber sowie der Einfluss von prä- und intraoperativen Komplikationen waren bisher als Einflussgrößen auf das postoperative Überleben nicht untersucht worden.

Bei der Analyse der Dauer von Beatmung und Nierenersatzverfahren wurde aus Gründen der Auswertbarkeit die Einheit auf Tage festgelegt. Somit wurden auch Patienten, die nur einige Stunden ein Nierenersatzverfahren benötigten, in der Auswertung mit der Dauer von einem Tag geführt. Dass die Variablen dennoch einen signifikanten Einfluss hatten, obwohl auch Patienten mitberücksichtigt wurden, die nur wenige Stunden filtriert bzw. beatmet worden waren, betont die Wichtigkeit und den Einfluss des NEV sowie der maschinellen Beatmung auf das postoperative Überleben und wiegt die Ungenauigkeit der gerundeten Zeiträume auf.

Die Untersuchung der Katecholaminpflicht auf Intensivstation erfolgte absolut und relativ. Um die Katecholaminpflichtigkeit der Patienten zu vergleichen, wurde die Gabe von Norepinephrin (Arterenol), Epinephrin (Suprarenin) bzw. Vasopressin untersucht, wobei 1 IE Vasopressin einem mg/h der anderen Substanzen gleichgesetzt und zu den anderen Substanzen addiert wurde.

Der Schwellenwert von 3 mg/h (= 50 µg/min bei einem Durchschnittsgewicht von 70 kg = 0,71 µg/kg/min) wurde aus der Studie von HORSTER et al. übernommen, in der mittels Multivariatanalyse eine signifikant erhöhte Mortalität für eine Katecholaminpflichtigkeit ≥ 3 mg/h gegenüber geringeren Dosen nachgewiesen worden war [57].

Im Unterschied zu bereits publizierten Studien wurden nicht nur die Katecholaminpflichtigkeit allein, sondern auch die Höhe der Dosis auf ICU und intraoperativ untersucht [30, 58].

Während in anderen Lebertransplantationsstudien bei Patienten mit vorherigem ICU-Aufenthalt nur der Einfluss von MELD- und SOFA-Score auf das postoperative Überleben untersucht worden war, wurde in dieser Studie die mögliche Aussagekraft von drei Scores auf das postoperative Überleben untersucht [24, 30, 59].

Der SAPS-II- und der SOFA-Score sind Intensiv-Scores zur Abschätzung des Überlebens und boten sich deshalb gut für die Studie an, da der Tatsache Rechnung getragen wird, dass das Patientengut aus schwerkranken Intensivpatienten besteht. Da der SOFA-Score zusätzlich am Anfang und Ende des intensivstationären Aufenthaltes erhoben wurde, dokumentierte er damit den Zustand der Patienten auf ICU im Verlauf. Auch deshalb eignete er sich bei dieser Studie, um einen möglichen Einfluss der intensivstationären Therapie auf das Überleben nach LTX zu messen. Der MELD-Score dient seit 2006 zur Entscheidung über die Vergabe der Spenderlebern und bildet die Beeinträchtigung der Leberfunktion ab. Auch hier waren die eventuellen Einflüsse einer Veränderung des Wertes auf ICU für das Überleben nach LTX interessant.

Die bei einer Lebertransplantation entnommene Nullbiopsie der Spenderleber wird üblicherweise histopathologisch untersucht und der Zustand deskriptiv beurteilt. Die Leber wird auf Fibrose, Siderose, Steatose, Entzündung, Nekrosen und Konservierungs- bzw. Reperfusionsschäden untersucht. Um die Nullbiopsien für die Auswertung vergleichbar zu machen und damit einen möglichen Risikofaktor für das Überleben nach LTX auswerten zu können, wurde ein Punkte-Bewertungssystem verwendet, das sich an bereits etablierte Klassifikationssysteme, die u.a. Leberbiopsien bei chronischen Lebererkrankungen nach dem Schädigungsgrad einteilen, anlehnte [53-55]. Dabei lässt sich kritisch anmerken, dass die Bewertungssysteme, die als Vorlage dienten, speziell dazu entwickelt wurden, um z.B. die Erkrankungsschwere einer Hepatitis C-assoziierten Leberschädigung anhand einer Biopsie zu klassifizieren. Allerdings betrachten diese Bewertungssysteme genauso Kriterien wie Fibrose und Entzündungsaktivität, welche auch bei einer Nullbiopsie von den Pathologen beschrieben werden. Deshalb scheint es zulässig, ein an diese Bewertungssysteme angelehntes Klassifikationssystem zu verwenden, um einen Vergleich der Spenderlebern zu ermöglichen. Der Einfluss der histopathologischen Eigenschaften der Spenderleber auf das postoperative Überleben nach Lebertransplantation wurde bisher nicht untersucht.

Ebenfalls neu an der vorliegenden Studie sind die Untersuchung von prä- und intraoperativen Komplikationen und deren möglicher Einfluss auf das postoperative

Überleben. Zusätzlich wurden mögliche Prädiktoren für postoperative Komplikationen untersucht. Prinzipiell kann man argumentieren, dass Komplikationen bei diesem schwerkranken Patientengut nicht zu vermeiden sind und während des stationären Aufenthaltes vermehrt und in unterschiedlichem Ausmaß auftreten. Da aber klar definierte Diagnosegruppen für diese Komplikationen verwendet wurden, kann man diese durchaus als eigenständige Risikofaktoren für ein schlechteres Überleben werten und ihren Einfluss darauf untersuchen.

Diskussion der Auswahl der Endpunkte:

Für die Analyse des Einflusses der unterschiedlichen Variablen wurden zum einen die Endpunkte Tod oder Organverlust (Re-Transplantation) gewählt. Zum anderen wurden die Patienten zusätzlich nur auf den Endpunkt Tod untersucht und damit allein deren Mortalität betrachtet. Vorteilhaft dabei war, dass diese Ergebnisse direkt mit Daten aus der Literatur verglichen werden konnten. Bei dieser Analyse wurden nun alle Patienten, die eine Re-Transplantation benötigten, von der Auswertung ausgeschlossen. Der Grund dafür ist, dass eine statistisch sinnvolle Vergleichbarkeit von Patienten mit Re-Transplantation gegenüber Patienten ohne nicht mehr gegeben ist: Die Patienten sind vor und nach der Re-Transplantation vielen neuen Faktoren, die einen großen Einfluss auf das weitere Überleben haben, ausgesetzt und somit statistisch nicht mehr mit den Patienten, die nur eine OLT hatten, vergleichbar.

Die Patienten wurden zur besseren Auswertbarkeit und Vergleichbarkeit mit der Literatur in der univariaten Analyse zu den Zeitpunkten Tag 30 und ein Jahr nach LTX nachbeobachtet. Diese Zeitpunkte wurden zum Teil an die Studie von UMGELTER et al., welche die Zeitpunkte 30 und 90 Tage sowie ein Jahr nach LTX verwendete, angelehnt. Zusätzlich wurde der Zeitpunkt 60 Tage nach LTX verwendet, da in mehreren Studien festgestellt worden war, dass die Mortalität von LTX-Patienten kurze Zeit nach LTX deutlich erhöht ist [8, 24, 60]. Darüber hinaus lagen bis zu Tag 60 nach LTX detaillierte Daten zu postoperativem Verlauf und etwaigen Komplikationen vor, da die Patienten bis zu diesem Zeitpunkt in der Regel noch stationär behandelt bzw. ambulant engmaschig kontrolliert wurden.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

5.3.1 Diskussion der Patientencharakteristika und Vergleich mit dem Gesamtkollektiv

Patienten, die vor LTX auf ICU lagen, waren in Bezug auf die Ursachen von Tod und Organverlust vergleichbar mit dem Vergleichskollektiv ohne ICU-Aufenthalt. Die Überlebensraten ein Jahr nach Transplantation sowie die Organverlustraten lagen allerdings deutlich über denen des Vergleichskollektivs.

Häufigkeit der Ereignisse Tod und Organverlust und Vergleich mit dem Gesamtkollektiv:

Die 1-JÜR der Patienten, die vor LTX auf ICU gelegen waren, lag in dieser Studie bei 66,7%. Das entspricht in etwa einem mittleren Wert der Zahlen aus der Literatur, die 1-JÜR für Patienten mit LTX nach ICU-Aufenthalt zwischen 46 und 78% angibt [24, 30, 59, 61].

RAUCHFUSS et al. geben in ihrer Studie über das postoperative Überleben von schwerkranken Patienten mit einem MELD-Score ≥ 36 vor LTX eine 1-JÜR von 68,8% an [62].

Möglicherweise ist der Bereich, in dem sich die 1-JÜR bewegt, so breit, weil ein Teil dieser Studien nur eine kleine Anzahl von maximal 23 bis 39 Patienten untersuchte, was zu statistischen Schwankungen führen kann. Außerdem waren in den Studien mit 1-JÜR von über 75% Patienten mit akutem Leberversagen von der Studie ausgeschlossen. Diese hätten die 1-JÜR vermutlich wegen ihrer bekannt schlechteren Prognose gesenkt [8].

Somit können in der vorliegenden Studie die in der Literatur angegebenen 1-JÜR von kleineren ICU-Kollektiven mit der Überlebensrate der ICU-Patienten einer ganzen Kohorte bestätigt werden.

Im Vergleich dazu zeigt das Kollektiv von Patienten aus Großhadern, das keinen ICU-Aufenthalt vor LTX hatte, eine 1-JÜR von 86,7%.

Die 1-JÜR des Gesamtkollektivs aller LTX-Patienten von 84,1% entspricht den Daten aus der Literatur, in der Zahlen zwischen 83-87% genannt werden [8, 15, 22].

Die Überlebensraten von Patienten mit LTX nach ICU-Aufenthalt liegen also deutlich unter denen von Patienten, die ohne vorherigen ICU-Aufenthalt transplantiert wurden, und bestätigt dadurch das Vorhandensein von Risikofaktoren für ein schlechteres postoperatives Überleben für Patienten mit ICU-Aufenthalt vor LTX [63].

Die Variablen mit einem Einfluss auf das schlechtere Überleben werden in dem Abschnitt 5.3.2 diskutiert.

17,6% der Patienten, die vor LTX auf ICU gelegen waren, benötigten aufgrund eines Organverlustes eine Re-Transplantation im Jahr nach LTX, 78% davon innerhalb der ersten 30 Tage nach primärer OLT. Die entsprechende Organverlustrate für Patienten ohne ICU-Aufenthalt lag bei 9,5%.

Dies entspricht den Werten aus der Literatur, die Organverlustraten für Gesamtkollektive mit ca. 7-9% [8, 64, 65] und für Patienten mit LTX nach ICU-Aufenthalt mit 8 bis 24% im ersten Jahr angibt [30, 59]. Auch hier ist die Spannweite mit der kleinen Patientenzahl der Studien bzw. dem Ausschluss von Patienten mit akutem Leberversagen erklärbar.

In der vorliegenden Studie, die allerdings im Unterschied zu Vergleichsstudien ausschließlich Patienten mit ICU-Aufenthalt vor LTX untersuchte, waren in 55,6% der Fälle ein primäres Transplantatversagen und in 44,4% eine ITBL Grund für eine Re-Transplantation.

Die häufigste Ursache für einen Organverlust nach LTX sind laut Literatur vaskuläre Komplikationen, primäres Transplantatversagen, chronische Abstoßung und ein Rezidiv der ursprünglichen Lebererkrankung, wobei $\frac{3}{4}$ der Re-Transplantationen im Jahr nach LTX notwendig werden [8, 22]. In einem Übersichtsartikel von ABERG et al. wird beschrieben, dass 45% der Re-Transplantationen im ersten Monat nach LTX notwendig werden, wobei hauptsächlich primäres Transplantatversagen sowie technische Komplikationen wie z.B. arterielle Thrombosen dafür verantwortlich sind [22]. Ähnliche Zahlen nennen BELLIDO et al., die das Überleben nach Re-Transplantationen untersuchten [65]. Auch in dieser Hinsicht stimmen die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit der Literatur überein. Allerdings waren im ersten Monat nach LTX bereits 78% der Re-Transplantationen notwendig geworden. Dies liegt möglicherweise an den schwerkranken Patienten dieser Studie, welche bereits vor LTX u.a. ein Nierenersatzverfahren hatten sowie größtenteils maschinell beatmungs- und katecholaminpflichtig waren.

Todesursachen:

Insgesamt verstarben im ersten Jahr nach LTX 14 Patienten. Die Todesursachen waren intraoperativer Tod (3), Multiorganversagen (3), Transplantatversagen (2), hämorrhagischer Schock mit Hirnblutungen (3) sowie je einmal Sepsis und Lungenembolie. Bei einem Patienten blieb die Todesursache ungeklärt.

Die Todesursachen bei den Patienten der vorliegenden Studie deckten sich mit den Ergebnissen von Studien von JUNG et al. und ADAM et al., welche die Hauptursachen für eine

erhöhte Mortalität nach OLT untersuchten. Beide Studien untersuchten jeweils ein Gesamtkollektiv von Patienten mit LTX, wobei Patienten mit ICU-Aufenthalt vor LTX nicht gesondert betrachtet wurden [8, 66].

Obwohl die Todesursachen von Patienten mit ICU-Aufenthalt vor LTX offensichtlich größtenteils mit denen von Patienten ohne ICU-Aufenthalt übereinstimmen, unterscheiden sie sich in der vorliegenden Studie in einem Punkt: Vier (7,4%) Patienten, die vor LTX auf ICU gelegen hatten, starben intraoperativ oder am Folgetag der Transplantation. Im Vergleich dazu lag laut dem Institut für Qualität und Patientensicherheit die perioperative Sterblichkeit bei LTX im Jahr 2008 in Deutschland bei nur 1,5% [67]. Die Ursache ist hierbei wiederum vermutlich bei dem kränkeren Patientengut mit präoperativem ICU-Aufenthalt zu suchen. Zudem liegt vermutlich eine Verzerrung der Daten vor, da das untersuchte Kollektiv sehr viel kleiner ist als die Daten aus ganz Deutschland.

79% der Todesfälle traten innerhalb der ersten 60 Tage postoperativ auf. Diese Tatsache deckt sich mit vorbeschriebenen Beobachtungen aus der Literatur, die relativ hohe Mortalitäten im Zeitraum direkt nach LTX nennt und eine deutlich höhere 1-JÜR von bis zu 96% für Patienten angibt, die das erste halbe Jahr nach LTX überlebt haben [8, 15, 22, 29, 60]. Während in der Literatur diese Tatsache generell für alle Lebertransplantationen beschrieben wird, kann dies mit der vorliegenden Studie nun auch für Transplantationen bei präoperativem ICU-Aufenthalt nachgewiesen werden. Die entsprechende 1-JÜR der Patienten, die das erste halbe Jahr nach LTX überlebt haben, liegt in der vorliegenden Studie bei 93,3%.

5.3.2 Diskussion der Variablen mit signifikantem Einfluss auf Tod und Organverlust

Die Dauer des Einsatzes eines Nierenersatzverfahrens sowie einer maschinellen Beatmung hatten einen hochsignifikanten Einfluss auf das postoperative Überleben. Der Einsatz bzw. die Dosen von Katecholaminen auf ICU und intraoperativ, die Höhe des SOFA-Score bei ICU-Aufnahme und vor LTX sowie die Höhe des MELD- und SAPS-II-Score bei ICU-Aufnahme zeigten Signifikanz in Bezug auf das postoperative Überleben. Die Art der Aufnahme-diagnose auf ICU sowie prä- und intraoperative Komplikationen beeinflussten das Überleben nach LTX ebenfalls signifikant.

Nierenersatzverfahren:

Die Dauer des NEV hatte einen signifikanten Einfluss auf das Eintreten des Endpunktes Tod 60 Tage bzw. ein Jahr nach LTX ($p=0,008$). Die Überlebenskurven bei unterschiedlich langer Dauer des NEV unterschieden sich signifikant ($p=0,003$). In der Multivariatanalyse erhöhte sich das Risiko für das Ereignis Tod ein Jahr nach LTX ebenfalls signifikant mit der Dauer des NEV ($p=0,006$). Mit jedem Tag, an dem ein NEV angewendet wurde, stieg das Sterberisiko um 21%.

Die 1-JÜR der Patienten, die vor LTX mindestens drei Tage auf ICU ein NEV benötigten, lag bei 50%, die 1-JÜR der Patienten, die für mindestens vier Tage auf ein NEV angewiesen waren, sogar bei nur 30%.

Der negative Einfluss eines Nierenersatzverfahrens auf das Überleben deckt sich mit vorbeschriebenen Erkenntnissen aus der Literatur, wobei die Dauer des NEV als Einflussgröße bisher nicht untersucht wurde.

GONWA et al. zeigten in ihrer Studie einen signifikanten Zusammenhang einer präoperativen Nierendysfunktion und dem damit verbundenen schlechteren Überleben nach LTX [28]. UMBRO et al. fanden einen signifikanten Zusammenhang von präoperativer Nierendysfunktion und postoperativem chronischen Nierenversagen, was wiederum einen großen Einfluss auf die Mortalität nach LTX hatte [68]. In weiteren Studien wurde ebenfalls ein Zusammenhang von präoperativer Nierendysfunktion und einer verschlechterten Prognose nach LTX festgestellt [69-71].

In der Studie von UMGELTER et al. benötigten alle transplantierten Patienten vor LTX ein NEV auf ICU, die 1-JÜR lag bei diesen bei 50%. Da keine Kontrollgruppe zur Verfügung stand, konnte der Einfluss des NEV nicht statistisch untersucht werden. Betrachtet man in der vorliegenden Studie in Anlehnung an UMGELTER et al. nur die Patienten, die vor LTX ein NEV benötigten, hatten diese ebenfalls eine 1-JÜR von nur 54,2%. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von UMGELTER et al. [24].

SIBULESKY et al. fanden 2013 in ihrer Studie, die ebenfalls das Überleben von LTX-Patienten mit präoperativem ICU-Aufenthalt untersuchte, einen Trend zu einer gesteigerten Organverlustrate und erhöhten Mortalität nach LTX bei Patienten mit präoperativer Dialysepflichtigkeit, der allerdings nicht signifikant war [30].

In der vorliegenden Studie konnten im Vergleich zu den Studien von UMGELTER et al und SIBULESKY et al. größere Patientenzahlen ausgewertet werden, wodurch die Ergebnisse

repräsentativer sind. Außerdem wurden im Unterschied zu den meisten anderen Studien nicht nur die die Mortalität, sondern auch der Organverlust als Endpunkt untersucht.

Zusätzlich wurde nicht nur der Einfluss eines notwendigen NEV, sondern auch die Bedeutung der jeweiligen Dauer eines NEV analysiert und dabei hochsignifikante Ergebnisse erzielt. Als Erklärung für den Einfluss der Dauer des NEV kann angenommen werden, dass ein dauerhaftes Nierenversagen eine ungünstigere Prognose aufwies als ein passageres Nierenversagen. Zudem wurde ein NEV bei Indikationen, die eine Blutwäsche erfordern, jedoch nicht zwingend nephrogen waren, wie z.B. bei einer anderweitig nicht beherrschbaren Lactatazidose, Elektrolytentgleisung oder Intoxikation angewendet. Diese waren wiederum jeweils Ausdruck einer zusätzlichen Erkrankung oder Komplikation, welche die Prognose in Bezug auf Sterblichkeit und Organverlust verschlechtert.

Das Ergebnis ist dabei sogar als noch bedeutsamer zu betrachten, da ein signifikanter Einfluss auf das postoperative Überleben festgestellt werden konnte, obwohl auch Patienten berücksichtigt wurden, die nur wenige Stunden ein NEV benötigten.

Auch wenn die erzielten Ergebnisse aus einem einzelnen Zentrum stammen, wurde doch eine große Kohorte vollständig ausgewertet. Dass in der vorliegenden Studie die Dauer des NEV einen signifikanten Einfluss auf das Überleben hat, kann zur Diskussion in Bezug auf die Prognose von LTX-Patienten beitragen.

Maschinelle Beatmung:

Die Dauer der Beatmung hatte einen signifikanten Einfluss auf das Eintreten des Endpunktes Tod 30 Tage nach LTX ($p=0,005$). In der Multivariatanalyse erhöhte sich das Risiko 30 Tage nach LTX zu sterben signifikant mit der Dauer der Beatmung ($p=0,048$). Pro Beatmungstag stieg das Risiko um 28,3%. Weder univariat noch multivariat konnte ein signifikanter Einfluss der Beatmung auf das Risiko, ein Jahr nach LTX zu versterben, nachgewiesen werden, für das Risiko, innerhalb von 60 Tagen nach LTX das Ereignis Tod oder Organverlust zu erleiden zeigte sich multivariat ein Trend zur Signifikanz ($p=0,057$).

In der vorliegenden Studie lag die 1-JÜR der Patienten, die präoperativ mindestens vier Tage lang auf ICU beatmet worden waren, bei 53,8%.

Die Dauer der Beatmungspflicht wurde in der vorliegenden Studie erstmals untersucht. Das Vorliegen einer Beatmungspflicht hingegen zeigte, passend zu den Ergebnissen in der Literatur, keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität. So konnte in der bereits genannten

Studie von SIBULESKY et al. zwar gezeigt werden, dass Patienten mit präoperativer Beatmungspflicht nach LTX ein höheres Sterberisiko hatten als Patienten ohne Beatmung, allerdings ohne signifikanten Einfluss [30].

Ähnliche Ergebnisse erzielten RAUCHFUSS et al. in ihrer Studie [62]. MUELLER et al. konnten zwar nachweisen, dass eine präoperative maschinelle Beatmung die Wahrscheinlichkeit für ein postoperatives MOV erhöhte, allerdings beeinflusste sie die Mortalität nach LTX nicht signifikant [58]. HONG et al. beschrieben 2011 eine mechanische Beatmung als Risikofaktor für ein Transplantatversagen, allerdings bei Patienten, die bereits eine Re-Transplantation bekommen hatten [72].

HUANG et al. untersuchten in ihrer Studie Faktoren, die ein postoperatives respiratorisches Versagen begünstigten, welches wiederum zu einer signifikant erhöhten Mortalität direkt nach LTX führte. Dabei konnte nicht nur eine präoperative Beatmungspflicht, sondern auch ein präoperatives Nierenversagen als Ursachen gefunden werden [73].

Die genannten Studien haben gemein, dass sie die präoperative Beatmungspflicht als möglicher Risikofaktor für ein schlechteres postoperatives Überleben untersuchten. Wie auch in der vorliegenden Studie konnte dafür allerdings kein direkter signifikanter Einfluss nachgewiesen werden. Die Auswertung der Dauer der Beatmung zeigte jedoch einen signifikanten Einfluss auf das postoperative Überleben in den ersten 30 Tagen nach LTX und einen Trend zur Signifikanz für das Überleben innerhalb von 60 Tagen nach Transplantation. Nun stellt sich die Frage, warum für die verlängerte Dauer einer Beatmung ein signifikanter Einfluss gezeigt werden konnte, während die Beatmung allein keine signifikante Rolle zu spielen schien. Eine mögliche Erklärung liefert der Grund für die Beatmung: Eine Kurzzeitbeatmung ist z.B. bei einem reversiblen Zustand wie einer Hepatischen Enzephalopathie (HE) oder Bluterbrechen notwendig, einige Patienten wurden außerdem am Tag der LTX vor dem Transport in den OP noch auf ICU intubiert (weshalb sie aus bereits erläuterten Gründen in der Statistik mit der Beatmungsdauer von einem Tag geführt wurden). Eine längere Beatmung ist im Gegensatz dazu bei prognoseverschlechternden Zuständen wie schwere Pneumonie, Sepsis, hirnorganischen Störungen oder respiratorischer Insuffizienz notwendig und kann zusätzlich zu weiteren Komplikationen wie nosokomialen Infektionen oder beatmungsbedingten Lungenschäden führen [74].

In der Multivariatanalyse mit dem Endpunkt Tod innerhalb eines Jahres nach LTX konnte kein signifikanter Einfluss der Beatmungsdauer gemessen werden, das Sterberisiko sank

sogar um ca. 15% pro Beatmungstag. Dieses Ergebnis lässt sich sehr schwer in Einklang mit den anderen Ergebnissen bringen und man kann durchaus vermuten, dass hier die geringe Fallzahl evtl. zu statistischen Ungenauigkeiten führt. Möglicherweise interagiert die Variable Beatmungsdauer auch mit anderen Faktoren, die so nicht erfasst wurden. Fakt ist, dass die postoperative Phase direkt nach LTX für die beatmeten Patienten entscheidend war: Hier war das Sterbe-Risiko am größten. Wenn diese Phase aber überlebt wurde, stiegen die Überlebenschancen im Verlauf mit der Dauer der Beatmung sogar an (allerdings nicht signifikant). Eine denkbare Erklärung dafür ist, dass in diesen Fällen eine frühzeitig eingeleitete und maximal durchgeführte präoperative Intensivtherapie (mit z.B. großzügiger Indikationsstellung zur Intubation und damit verlängerter Beatmungsdauer vor LTX) im Gegensatz zu einer zunächst passiven und abwartenden Haltung die Langzeitprognose verbessert hat. Die Tatsache, dass das Sterbe-Risiko in der Zeit direkt nach dem ICU-Aufenthalt am höchsten war, wurde von einer Studie von WUNSCH et al., die aber nur generell das Überleben nach Intensivaufenthalt (ohne Zusammenhang mit einer notwendigen LTX) untersuchte, ebenfalls beschrieben [75].

FINDLAY et al. haben in einem Übersichtsartikel von 2011 eine kontrovers diskutierte und nicht vollständig begründete Vorgehensweise beschrieben, welche intubierte Patienten mit einer Zirrhose von einer Transplantation ausschließt [14]. Auch wenn die Radikalität der Entscheidung dazu nicht nachvollziehbar ist, muss doch die neu gezeigte Signifikanz einer Langzeitbeatmung vor LTX in die Gespräche über die Prognose von LTX-Patienten mit einbezogen werden.

Auch wenn mit der Münchner Kohorte eine im Vergleich zu den meisten zitierten Studien größere Anzahl an Patienten untersucht werden konnte, würden für eine klare Empfehlung in Bezug auf die Transplantation langzeitbeatmeter Patienten deutlich größere Untersuchungen benötigt.

Katecholaminbedarf:

Die Dosis des Katecholaminbedarfs auf ICU hatte einen signifikanter Einfluss auf den Endpunkt Tod nach 30 Tagen ($\geq 3\text{mg/h}$ vs. $< 3\text{mg/h}$, $p=0,013$). Beim Endpunkt Tod nach einem Jahr konnte ein signifikanter Unterschied bei Patienten mit Katecholaminpflichtigkeit gegenüber Patienten, die keine Katecholamine bekommen hatten, gemessen werden ($p=0,031$).

Die 1-JÜR der Patienten mit einem Katecholaminbedarf von $\geq 3\text{mg/h}$ auf ICU lag bei 45,5%. Aus der Gruppe der Patienten mit generellem Katecholaminbedarf erreichten 52,9% den Endpunkt Tod oder Organverlust im Jahr nach LTX (n=14 Tod, n=4 Organverlust).

Der Einfluss des Katecholaminbedarfs wird in der Literatur uneinheitlich beschrieben. MUELLER et al. untersuchten 2000 in einer Studie den Einfluss verschiedener Faktoren, die das Eintreten eines Multiorganversagen (MOV) bzw. einer erhöhten Mortalität nach LTX beeinflussten. Obwohl mehrere Faktoren, wie u.a. auch präoperative Hämodialyse oder mechanische Ventilation die Wahrscheinlichkeit für ein postoperatives MOV erhöhten, hatten nur die Katecholaminpflichtigkeit bzw. gastrointestinale Blutungen innerhalb von 72 Stunden vor LTX einen signifikant höheren Einfluss auf MOV und Mortalität nach LTX [58].

Dass ein hoher Katecholaminbedarf bei Patienten auf ICU signifikant die Mortalität erhöht, zeigte sich auch in einer Studie von HORSTER et al [57].

Demgegenüber hatten SIBULESKY et al. sowie RAUCHFUSS et al. in ihren Studien, die ebenfalls ICU-Patienten bzw. Patienten mit einem MELD-Score > 36 vor LTX untersuchten, keinen Einfluss eines Katecholaminbedarfs auf Tod oder Organverlust messen können [30, 62].

Das Neue an der vorgelegten Studie ist, dass nicht nur der Katecholaminbedarf an sich, sondern zudem auch der Einfluss der Dosis auf das postoperative Überleben untersucht wurde. Das unterscheidet die vorliegende Studie von bereits publizierten Studien.

Die präsentierten Ergebnisse bestätigen mit einer großen Patientengruppe die Ergebnisse derjenigen Studien, die einen Einfluss des Katecholaminbedarfs zeigen. In der Tat liegt es nahe, dass Patienten mit einem akuten Kreislaufversagen schwerer erkrankt sind als solche ohne diese Komplikation und dass das Risiko, während oder nach der Operation zu versterben, für diese Gruppe erhöht ist. Die Bedeutung dieser Variable wird durch den Umstand betont, dass zusätzlich ab einer Dosis von $\geq 3\text{ mg/h}$ das Risiko, innerhalb von 30 Tagen nach LTX zu versterben, signifikant ansteigt.

Die Variable „Katecholaminbedarf auf ICU“ war in der Multivariatanalyse nicht signifikant, auch wenn die präoperativen Komplikationen mitberücksichtigt wurden. Da die präoperativen Komplikationen als nicht beherrschbare Blutung, Notfalleingriff und Reanimation definiert waren und bei jeder dieser Komplikationen der Einsatz von Katecholaminen zur Therapie durchaus üblich ist, kann man allerdings nicht mehr von

unabhängigen Variablen sprechen, wodurch dieses Ergebnis der Multivariatanalyse statistisch begründbar ist.

FINDLAY et al., welche bereits eine maschinelle Beatmung vor LTX als mögliche Kontraindikation für eine LTX vorgeschlagen hatten, benennen ebenfalls die hämodynamische Insuffizienz als ein Kriterium, Patienten keine LTX anzubieten [14]. Auch hier gilt, dass die Radikalität der Entscheidung zwar nicht nachvollziehbar ist, aber dennoch die in der vorliegenden Studie gezeigte Signifikanz des Katecholaminbedarfs vor LTX in die Überlegungen zur Prognose von LTX-Patienten mit einbezogen werden sollte.

Ebenfalls zu diskutieren ist das Ergebnis, dass die Höhe der Katecholamine ($\geq 3\text{mg/h}$ vs. $< 3\text{mg/h}$) das Überleben in den ersten 30 Tagen nach LTX signifikant beeinflusste, während der generelle Katecholaminbedarf (Katecholaminbedarf vs. keine Katecholamine) auf ICU einen Einfluss auf das Überleben im Jahr nach LTX hatte. Bei HORSTER et al. hatte die Dosis einen signifikanten Einfluss auf das Überleben 100 Tage nach ICU. Möglicherweise kommt es bei Patienten, die einen sehr hohen Katecholaminbedarf auf ICU haben, postoperativ gehäuft zu akuten schweren Komplikationen, die dann zu einer erhöhten Mortalität direkt nach LTX führen. Der Katecholaminbedarf generell schließt auch Patienten ein, die relativ geringe Dosen benötigten, allerdings leiden diese Patienten vermutlich an einer erhöhten protrahierten Komplikationsrate, weswegen sich die 1-JÜR im Vergleich zu Patienten ohne Katecholaminbedarf signifikant verschlechtert.

Der gewählte Schwellenwert von 3mg/h orientierte sich an den Ergebnissen der Studie von HORSTER et al. und erzielte auch in der vorliegenden Studie die größte Signifikanz. Ein Schwellenwert von 2mg/h hatte im Vergleich dazu einen $p\text{-Wert}=0,044$ für den Endpunkt Tod 30 Tage nach LTX.

QUANTE et al. veröffentlichten in ihrer Studie von 2012 folgendes Ergebnis: Die Trias Katecholamin-, Beatmungspflichtigkeit und die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens innerhalb 48 Stunden vor LTX führte bei Patienten mit stark erhöhten MELD-Score zu einem drastisch und signifikant verschlechterten Überleben nach LTX. So lag die 1-JÜR der beschriebenen Gruppe nur bei 30%, im Gegensatz zu einer Kontrollgruppe mit 86% ($p < 0,001$) [76].

Dieses Ergebnis konnte in der vorgelegten Studie in dieser Form zwar nicht signifikant wiedergeben werden, das lag allerdings daran, dass keine ausreichend große Kontrollgruppe vorhanden war, die keine der drei Variablen benötigt hatte: Für elf Patienten der vor-

gelegten Studie traf die beschriebene Trias im Zeitraum vor LTX zu. 30 Tage nach LTX waren von diesen 45,5% verstorben, während aus der Vergleichsgruppe (Patienten mit weniger als drei dieser Variablen) nur 10,7% verstorben waren.

Ein intraoperativer Katecholaminbedarf von $\geq 3\text{mg/h}$ hatte einen signifikanten Einfluss auf den Endpunkt Tod 30 Tage nach LTX ($p=0,045$). Zudem zeigte sich in der Multivariatanalyse bei intraoperativem Katecholaminbedarf von $\geq 3\text{mg/h}$ ein 36fach erhöhtes Risiko, Tod oder Organverlust innerhalb von 30 Tagen nach LTX zu erleiden ($p=0,010$).

Die 1-JÜR der Patienten mit einem intraoperativem Katecholaminbedarf von $\geq 3\text{mg/h}$ lag bei 52,9%. 55% der Patienten erreichten den Endpunkt Tod ($n=8$) oder Organverlust ($n=3$).

Dieses Ergebnis wird in der vorliegenden Studie zum ersten Mal beschrieben, in der Literatur finden sich außerdem keine Studien, die andere Ergebnisse präsentieren. Wenn man in der multivariaten Analyse zusätzlich die intraoperativen Komplikationen untersuchte, zeigte sich weiterhin ein signifikanter Einfluss des intraoperativen Katecholaminbedarfs. Allerdings sind die Variablen nicht mehr unabhängig, da das Auftreten von intraoperativen Komplikationen eng mit dem intraoperativen Katecholaminbedarf korreliert.

Prä-, intra- und postoperative Komplikationen

Präoperative Komplikation:

Acht Patienten wiesen eine präoperative Komplikation auf, darunter drei mit interventionspflichtigen Blutungen, vier mit einem operativem Notfalleingriff und einer mit Reanimation. Patienten mit einer präoperativen Komplikation wiesen einen signifikant schlechteren Verlauf in Bezug auf die Endpunkte Tod/Organverlust ($p=0,030$) bzw. Tod ($p=0,011$) 30 Tage nach LTX auf. Die Überlebenskurve unterschied sich signifikant von der Kurve der Patienten ohne Komplikation ($p=0,016$). In der multivariaten Analyse zeigte sich ein signifikanter Einfluss auf das postoperative Überleben ($p=0,029$), wobei das Risiko, im Jahr nach LTX zu sterben, um das 19,8-fache erhöht war.

Die 1-JÜR der Patienten mit einer präoperativen Komplikation lag bei 33,3%, ein weiterer Patient benötigte eine Re-Transplantation.

In der Literatur finden sich dazu keine vergleichbaren Studien. Daher sind dringend zusätzliche Studien notwendig, um den Einfluss von präoperativen Komplikationen weiter zu untersuchen.

Intraoperative Komplikation:

17 Patienten erlitten eine intraoperative Komplikation, darunter drei mit Herzrhythmusstörungen, zwei mit Gefäßfehlpunktion und Blutung, drei mit Darmnekrosen, zwei mit Organschwellung, zwei mit Pneumothorax nach ZVK-Anlage, zwei mit fehlender Organfunktionsaufnahme, sowie je ein Patient mit ausgeprägter Blutungsneigung, Beatmungsproblemen und intraoperativer Zwerchfellverletzung. Patienten mit einer intraoperativen Komplikation starben deutlich öfter 30 Tage ($p=0,031$), bzw. 1 Jahr nach LTX als Patienten ohne Komplikation ($p=0,015$). Die Wahrscheinlichkeit für den Endpunkt Tod/Organverlust 30 Tage ($p=0,010$), bzw. 1 Jahr nach LTX war ebenfalls erhöht ($p=0,016$). Der Vergleich der Überlebenskurven von Patienten mit und ohne intraoperative Komplikation mittels Log-Rank-Test zeigte einen signifikanten Unterschied ($p=0,003$). In der Multivariatanalyse erhöhte sich bei intraoperativer Komplikation das Risiko für das Ereignis Tod im Jahr nach LTX um das 5,2-fache ($p=0,028$).

Die 1-JÜR der Patienten mit intraoperativer Komplikation lag bei 38,5%.

41,4% der weiblichen und 20,8% der männlichen Patienten hatten eine intraoperative Komplikation, diese Verteilung ist aber vermutlich Zufall. 71,4% der Patienten, die bereits eine präoperative Komplikation hatten, erlitten auch intraoperativ eine Komplikation, von den Patienten ohne präoperative Komplikation hatten nur 26,1% intraoperativ eine Komplikation ($p=0,028$). Patienten mit NEV oder Katecholaminpflichtigkeit auf ICU erlitten prozentual öfter eine intraoperative Komplikation als Patienten ohne NEV und Katecholaminpflichtigkeit. Diese Zahlen erreichten allerdings keine Signifikanz (Patienten mit NEV 38,7% vs. 22,7%, Patienten mit Katecholaminpflichtigkeit auf ICU 38,9% vs. 22,7%).

In der Literatur werden verschiedene intraoperative Risikofaktoren beschrieben, eine Untersuchung mit einer systematischen Auswertung mehrerer intraoperativen Risikofaktoren wie in der vorliegenden Studie wurde bisher noch nicht publiziert. Zudem gibt es bisher keine Auswertung von intraoperativen Risikofaktoren bei Patienten, die vor LTX auf ICU lagen.

In mehreren Studien wurde z.B. gezeigt, dass ein hoher intraoperativer Transfusionsbedarf zu einer vermehrten Anzahl von Re-Interventionen führte sowie das Risiko für Komplikationen, Tod und Organverlust erhöhte [36, 77, 78].

In einer Studie von FELTRACCO et al. wurden die Ursachen für einen erhöhten intraoperativen Blutverlust untersucht: So spielen eine große Anzahl von Faktoren wie Gerinnungsstatus des Patienten, Schwere der Lebererkrankung, Zustand der Spenderleber, Er-

fahrung des Transplantationsteams usw. eine Rolle. Da sich durch die Umstellung des Spenderleberverteilungssystems auf den MELD-Score die Erkrankungsschwere von Lebertransplantierten erhöht hat, der Gerinnungsstatus der Patienten in den meisten Fällen sehr schlecht ist und außerdem viele Spenderlebern in schlechtem Zustand sind, korreliert das Blutungsrisiko stärker mit der chirurgischen Erfahrung beim Eingriff und der Anwendung von blutsparenden Operationsmethoden wie z.B. der Piggy-back-Technik kommt eine besondere Bedeutung zu [79].

Der signifikante Einfluss von intraoperativen Komplikationen auf das postoperative Überleben in der vorliegenden Studie beruht möglicherweise auch auf dem schwerkranken Patientengut: Jede zusätzliche Belastung führte bei diesen Patienten unweigerlich zu weitaus ernsteren Folgen als es vermutlich bei vergleichsweise weniger kranken Patienten der Fall gewesen wäre. So konnten Blutverluste während der OP schlechter kompensiert werden und anderweitige OP-technische bzw. anästhesiologische Komplikationen wie z.B. Fehlpunktionen gefährdeten das Leben der Patienten in größerem Ausmaß.

Postoperative Komplikation:

42 Patienten erlitten mindestens eine postoperative Komplikation, darunter zählten Revisionsoperationen (n=18), Hämatomausräumung (n=6), Anastomoseninsuffizienzen (n=10), Stenosen von Gefäßen und Gallengängen (n=17), Abstoßung (n=9) und fehlende Funktionsaufnahme der Spenderleber (n=8). Auch wenn kein signifikanter Einfluss auf das Überleben gezeigt werden konnte, beeinflussen postoperative Komplikationen dennoch den Verlauf nach LTX. Von den sechs Patienten, die keinerlei Revisionseingriff benötigten oder postoperativ auch sonst keine Komplikationen erlitten hatten, überlebten alle das erste Jahr nach LTX und benötigten auch keine Re-Transplantation. Bei der Betrachtung der restlichen Daten fällt auf, dass die Überlebensrate bei den restlichen Patienten mit der Anzahl der postoperativen Komplikationen steigt. Dieses Ergebnis erscheint nicht plausibel und ist daher am ehesten mit der geringen Patientenzahl, dem Auftreten von zufälligen Fehlern und der daraus resultierenden statistischen Ungenauigkeit zu erklären: Die einzelnen Gruppen enthalten jeweils nur wenig mehr als zehn Patienten und somit kommt es zu großen Schwankungen der Prozentzahlen, wenn in einer Gruppe z.B. nur ein Patient mehr stirbt als man aus dem Krankheitsverlauf erwarten würde. Bei der Analyse von möglichen Einflussfaktoren für das Auftreten von postoperativen Komplikationen zeigten sich zwei signifikante Faktoren: Zum einen hatten diejenigen Patienten, die später eine postoperative

Komplikation erlitten, im Median einen MELD-Score bei Aufnahme von 34. Die Patienten ohne Komplikation allerdings einen MELD-Score im Median von 40 (Unterschied $p=0,008$). Dieser auf den ersten Blick inverse Zusammenhang lässt sich allerdings durchaus schlüssig erklären und wird bei der Diskussion des MELD-Score noch ausführlich erläutert: Seit der Umstellung der Spenderorganverteilung 2006 werden Patienten mit höherem MELD-Score auf der Warteliste höher gelistet und bekommen daher in der Regel schneller ein Organ zugeteilt. So waren die Patienten ohne postoperative Komplikation im Mittel 4,8 Tage auf ICU, während die Patienten mit einer Komplikation im Mittel 6 Tage auf ICU lagen, bevor sie transplantiert wurden. Daraus könnte man folgern, dass Patienten in Hinsicht auf die postoperativen Komplikationen davon profitieren, wenn sie schneller transplantiert werden. Ein weiterer signifikanter Unterschied in der Gruppe der Patienten mit postoperativer Komplikation gegenüber den Patienten ohne Komplikation zeigte sich im Verlauf des MELD-Score auf ICU. Während der MELD-Score bei den Patienten mit Komplikation im Median um 2 Punkte gestiegen war bis sie transplantiert wurden, war er bei den Patienten ohne Komplikation zuvor im Median um 2 Punkte gesunken ($p=0,041$). Da der MELD-Score die Nierenfunktion sowie die Leberfunktion mittels Bilirubin-Wert und INR erfasst, scheint sich hier möglicherweise eine präoperative Verbesserung der Organfunktionen positiv auf das postoperative Überleben auszuwirken. UMGELTER et al. hatten in ihrer Studie einen ähnlichen Zusammenhang festgestellt [24]. Damit konnte dieses Ergebnis in der vorliegenden Studie mit einer größeren und vollständigen Kohorte bestätigt werden.

SOFA-Score auf Intensivstation:

Der SOFA-Score wurde von VINCENT et al. erstmals 1994 beschrieben und dient zur Erfassung der Erkrankungsschwere. Er umfasst die Organsysteme Lunge, Niere, Leber, Herz/Kreislauf, Blut/Gerinnung und Zentrales Nervensystem (ZNS) [49].

Das Überleben 60 Tage nach LTX unterschied sich für Patienten mit einem SOFA-Score bei ICU-Aufnahme von ≥ 12 vs. < 12 signifikant ($p=0,012$). Der SOFA-Score vor LTX bei der Gruppe von Patienten, die nach LTX starben bzw. re-transplantiert wurden, unterschied sich signifikant von der Gruppe der Überlebenden (15,5 vs. 11, $p=0,029$). Hinsichtlich der postoperativen Mortalität unterschieden sich die medianen Score vor LTX ebenfalls signifikant (17,5 vs. 11, $p=0,005$). Die Multivariatanalyse zeigte ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko im Jahr nach LTX in Abhängigkeit der Höhe des SOFA-Score vor Transplantation ($p=0,016$). Pro zusätzlichem Punkt stieg das Risiko zu Sterben um 66,5%. Die 1-JÜR der Patienten mit einem

SOFA-Score ≥ 12 bei ICU-Aufnahme lag bei 54,2%, die 1-JÜR bei einem SOFA-Score ≥ 12 vor LTX bei 48,1%.

KARVELLAS et al. und UMGELTER et al. konnten in ihren Studien, die ebenfalls Patienten mit ICU-Aufenthalt vor LTX untersuchten, keinen signifikanten Einfluss des SOFA-Score bei ICU-Aufnahme, 48 Stunden nach Aufnahme und vor LTX auf das 90-Tage-Überleben nach LTX feststellen. Auch der Verlauf des SOFA-Score auf ICU hatte keinen signifikanten Einfluss [24, 59]. Als KARVELLAS et al. allerdings den SOFA-Score 48 Stunden nach ICU-Aufnahme von Patienten, die im Verlauf keine LTX bekamen, gegenüber dem SOFA-Score von Patienten, die transplantiert wurden, verglichen, konnten sie einen signifikanten Unterschied in der Höhe des Score messen [59].

PODDAR et al. untersuchten 2013 den Einfluss verschiedener Faktoren auf die Mortalität bei LTX nach akuten Leberversagen und konnten für den SOFA-Score bei Aufnahme einen signifikanten Einfluss zeigen [80]. 2012 hatten SCHREM et al. einen SOFA-Score, der direkt nach LTX erhoben wurde, als signifikanten Prognosefaktor für Patienten (MELD ≥ 30) in den ersten 30 Tagen bzw. 3 Monaten nach LTX aufgezeigt [81].

Somit unterstützen die Daten der vorliegenden Studie Ergebnisse aus der Literatur. Allerdings konnten in der vorliegenden Studie Ergebnisse für eine Kohorte aller ICU-Patienten vor LTX ausgewertet werden, während die zitierten Studien jeweils eine spezielle Untergruppe dieser Patienten untersuchten.

KARVELLAS et al. untersuchten nur chronische Lebererkrankungen vor LTX. UMGELTER et al. analysierten im Vergleich zur vorliegenden Studie eine deutlich geringere Patientenzahl und PODDAR et al. werteten nur ein spezielles Patientengut mit akutem Leberversagen aus. SCHREM et al. hatten in ihrer Studie ebenfalls einen präoperativen SOFA-Score erhoben, wobei dieser allerdings wie in den anderen Studien keinen signifikanten Einfluss zeigte. Die vorliegende Studie zeigt nun zum ersten Mal einen signifikanten Einfluss des SOFA-Score vor LTX auf das postoperative Überleben.

Der SOFA-Score dient dazu, die Erkrankungsschwere anhand der einzelnen Organfunktionen darzulegen. Wie in verschiedenen bereits publizierten Studien beschrieben, lässt sich anhand der absoluten Höhe sowie eines Anstiegs des Score die Prognose von ICU-Patienten abschätzen. Mit der vorliegenden Studie konnte nun gezeigt werden, dass dies auch für LTX-Patienten gilt, die präoperativ auf ICU lagen [82-84].

MELD-Score auf Intensivstation:

Der MELD-Score gibt üblicherweise die Wahrscheinlichkeit eines Patienten wider, an einer akuten oder chronischen Lebererkrankung zu versterben. Je höher der Punktescore, desto höher ist die Sterblichkeit.

In der Multivariatanalyse der vorliegenden Studie konnte hingegen gezeigt werden, dass sich für jeden Anstieg des MELD-Score bei ICU-Aufnahme um eine Einheit das Risiko, im Jahr nach LTX zu sterben, um 20,1% reduzierte ($p=0,042$).

Die Datenlage zur prognostischen Aussagekraft des MELD-Score ist in der Literatur nicht immer eindeutig: Genau wie bei UMGELTER et al. 2011, FERRAZ-NETO et al. 2008 oder SIBULESKY et al. 2013 konnte auch in dieser Studie keine signifikante Auswirkung auf eine vermehrte post-operative Mortalität für einen höheren MELD-Score vor LTX nachgewiesen werden, wie es z.B. in Studien von JAKOB et al. 2004 und SAAB et al. 2003 der Fall war [24, 30, 85-87].

Allerdings lässt sich mit der 2006 vollzogenen Umstellung auf eine MELD-Score-basierte Organverteilung in den Eurotransplant-Ländern dieses Ergebnis möglicherweise so erklären, dass seitdem schwerer erkrankte Patienten bevorzugt transplantiert werden, was sich vermutlich auf ein verbessertes Überleben auswirkt. Die Patienten in der vorliegenden Studie hatten zudem insgesamt relativ hohe MELD-Scores (medianer MELD-Score 36) und wurden deswegen relativ zügig transplantiert. Dies könnte das Ergebnis der Multivariatanalyse und das signifikant bessere Überleben derjenigen Patienten erklären, die im Vergleich zu anderen Patienten einen höheren MELD-Score bei ICU-Aufnahme aufwiesen.

Wenn man den Verlauf des MELD-Score auf ICU betrachtete, zeigte sich eine deutlich schlechtere Überlebenskurve für alle Patienten, deren MELD-Score im Verlauf stieg oder konstant blieb im Gegensatz zu den Patienten, bei denen sich der MELD-Score verbesserte. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,032$), allerdings nur, wenn man alle intraoperativ verstorbenen Patienten nicht berücksichtigte (siehe Abb. 1). Dies spiegelt wiederum Ergebnisse aus der Literatur wieder, die eine verbesserte Prognose bei Patienten feststellten, deren MELD-Score innerhalb von 48h auf ICU sank oder konstant blieb [24]. Da der MELD-Score nicht nur die Leberfunktion, sondern auch die Nierenfunktion abbildet, lässt sich die bessere Prognose nach LTX möglicherweise durch die verbesserte bzw. stabile Organfunktion dieser Patienten auf ICU erklären.

Zusammenfassend kann man festhalten, dass Patienten mit einem hohen MELD-Score bei ICU-Aufnahme in der Regel davon profitieren, dass sie zügig ein Organ zur Transplantation bekommen, während Patienten mit einem niedrigeren MELD-Score, der allerdings im Verlauf ansteigt, ein schlechteres Überleben aufweisen, da sie länger auf ein Organ warten müssen und die Liegezeit auf ICU steigt.

Mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie konnte ein Beitrag zur immer noch uneinheitlichen Datenlage über den MELD-Score in der Literatur hinzugefügt werden. Da es bisher aber kaum Studien gibt, die für diesen Punkt gezielt ein Patientengut mit ICU-Aufenthalt vor LTX untersucht haben, kann die vorliegende Studie sehr gut in die Gespräche über den Einfluss der MELD-Score bei ICU-Patienten einbezogen werden.

SAPS-II-Score 24 Stunden nach Intensivaufnahme:

Der SAPS-II-Score ermöglicht es, anhand von 12 physiologischen Parametern (systolischer Blutdruck, Herzfrequenz, PaO₂/FiO₂ (Horowitz-Koeffizient), Körpertemperatur, Urinausscheidung, Serum-Harnstoff, Leukozytenzahl, Kalium, Natrium, Bikarbonat und Serum-bilirubin, das Vorliegen chronischer Erkrankungen, Glasgow-Coma-Scale (GCS), Alter und Grund der Aufnahme auf Intensivstation) die Mortalität von Intensivpatienten abzuschätzen. Die Auswertung der Daten bestätigte die Annahme, dass ein erhöhter SAPS-II-Score bei ICU-Aufnahme einen Einfluss auf ein schlechteres Überleben nach LTX hat. Obwohl kein signifikanter Schwellenwert gefunden werden konnte, zeigte sich ein signifikanter Unterschied der SAPS-II-Scores von Patienten, die postoperativ gestorben waren, im Vergleich zu denen, die überlebt hatten (55,5 vs. 42, p=0,048).

Die Datenlage bezüglich des Einflusses des SAPS-II-Score auf das Überleben nach LTX ist in der Literatur sehr dünn.

CHUNG et al. konnten 2000 in ihrer Studie keine signifikante Aussagekraft des SAPS-II-Score für das Überleben nach LTX finden. In dieser Studie waren allerdings nur n=2/31 Patienten vor LTX auf ICU und der SAPS-II-Score bei den Patienten generell niedrig (mittlerer SAPS-II-Score < 10) [88].

Der SAPS-II-Score gibt die Erkrankungsschwere von ICU-Patienten wider. In diesem Sinne unterstützt er die bereits erläuterten Ergebnisse zum MELD- und SOFA-Score: Dies war auch deswegen zu erwarten, da alle diese Scores z.B. die Nierenfunktion als Parameter zur Erkrankungsschwere enthalten. Das Nierenversagen wurde bereits in anderen Studien als separater Risikofaktor für eine erhöhte Sterblichkeit beschrieben [28, 68].

Der SAPS-II-Score ist relativ aufwendig zu erheben und wurde zudem für Intensivpatienten entwickelt. Da keine der bisherigen Studien, die ebenfalls Patienten mit ICU-Aufenthalt vor LTX untersuchten, einen möglichen Einfluss des SAPS-II-Score analysierte, wird dies in der vorliegenden Studie zum ersten Mal getan. Dennoch sollten weitere Studien dazu unternommen werden, um die Ergebnisse der vorliegenden Studie zu verifizieren.

Grund der Aufnahme auf Intensivstation:

Die Grunderkrankungen, die zum akuten Leberversagen und damit letztendlich zur LTX führten, wurden bereits im Einzelnen genannt, allerdings spielte die jeweilige Erkrankungsschwere, weswegen die Patienten schließlich auf ICU verlegt wurden, eine erhebliche Rolle. N=30 Patienten wurden explizit wegen der Diagnose des Leberversagens auf ICU verlegt. N=16/30 hatten zusätzlich einen Verlegungsgrund wie respiratorisches Versagen, Nierenversagen, Kreislaufversagen, Vigilanzminderung oder akute Blutung. Beim Vergleich der Patienten mit einem komplizierten Leberversagen (also mit einer der zusätzlichen Diagnosen) mit den Patienten, die wegen ihres Leberversagens oder primär wegen einer anderen Diagnose auf ICU kamen, zeigte sich, dass Patienten mit kompliziertem Leberversagen signifikant öfter den Endpunkt Tod 60 Tage nach LTX erreichten ($p=0,045$). Auch in der Multivariatanalyse zeigte sich dieser Einfluss. So erhöhte sich das Risiko für Tod/Organverlust 30 Tage nach LTX bei kompliziertem Leberversagen um das 30,9-fache ($p=0,018$) und 60 Tage nach LTX um das 9,5-fache ($p=0,023$).

Die 1-JÜR der Patienten, die mit einem komplizierten Leberversagen auf ICU aufgenommen wurden, lag bei 46,2%.

In der Literatur finden sich dazu keine vergleichbaren Studien, die vorliegende Studie beschreibt einen Einfluss der Aufnahmediagnose zum ersten Mal.

Wie bereits anhand der Intensivmedizinischen Scores gezeigt, spielte vermutlich auch hier die Erkrankungsschwere - in diesem Fall widergespiegelt durch die Aufnahmediagnose - eine entscheidende Rolle für das postoperative Überleben. So machte es einen Unterschied im Sinne einer schlechteren Prognose, wenn bei Aufnahme auf ICU zusätzlich zur fortgeschrittenen Lebererkrankung zusätzliche Faktoren wie z.B. eine Beatmungspflichtigkeit aufgrund von Vigilanzminderung, nicht beherrschbare Blutungen, Nierenversagen oder Kreislaufversagen vorlagen.

5.3.3 Diskussion der Variablen ohne signifikanten Einfluss auf Tod und Organverlust

Keinen signifikanten Einfluss auf das postoperative Überleben hatten das Alter bei Transplantation, das Geschlecht, die Qualität der Spenderleber und die CIT sowie die Liegedauer auf Normal- und Intensivstation. Ebenfalls keinen signifikanten Einfluss hatte der Erregernachweis in mikrobiologischen Proben auf ICU, sowie Unverträglichkeiten/Umstellungen der Immunsuppression.

Qualität der Spenderleber:

Die Qualität bzw. der Schädigungsgrad der Spenderleber scheint zwar einen Einfluss auf das postoperative Überleben zu haben, allerdings zeigte sich nur ein Trend zur Signifikanz ($p = 0,057$): Die Wahrscheinlichkeit, den Endpunkt Tod/Organverlust innerhalb von 30 Tagen nach LTX zu erreichen, erhöhte sich bei Transplantation von höhergradig geschädigten Spenderlebern. Auf die Mortalität allein hatte der Zustand der Spenderleber beim vorliegenden Patientenkollektiv keinen statistisch messbaren Einfluss. Der Zustand der Spenderleber stand in keinem Zusammenhang zur Länge der kalten Ischämiezeit (engl: cold ischemia time, CIT) des Spenderorgans.

2008 hatten ANGELE et al. festgestellt, dass eine Verfettung der Spenderleber auf das postoperative Organüberleben keinen negativen Einfluss hat [89]. BACCARANI et al. fanden 2010 heraus, dass bei Transplantation von Spenderlebern mit deutlicher Steatose zwar die Rate an biliären Komplikationen signifikant anstieg, dies jedoch keinen Einfluss auf das Patienten- bzw. Organüberleben hatte [90]. Demgegenüber stehen die Ergebnisse der Studien von DE GRAAF et al. und GABRIELLI et al., in denen ein signifikant schlechteres Organüberleben bei LTX von Spenderlebern mit grobtropfiger Steatose nachgewiesen wurde [91, 92].

Der Donor-Risk-Index (DRI) wurde von FENG et al. entwickelt um anhand von Spenderfaktoren wie u.a. Alter, Gewicht, Größe, Ethnie und Todesursache das postoperative Risiko für ein Organversagen klassifizieren zu können. Je höher der DRI, desto größer ist das Risiko dafür [93].

RAUCHFUSS et al. hatten in ihrer Studie mit Patienten, deren MELD ≥ 36 war, einen negativen Einfluss auf das postoperative Überleben bei einer längeren Wartezeit auf ein Spenderorgan und nicht etwa bei einem höheren DRI messen können [62]. Ein ähnliches Ergebnis zeigten SCHAUBEL et al.: Patienten mit hohem MELD profitierten in Bezug auf das

Überleben von einer schnellen Transplantation, auch wenn der DRI dabei hoch war. Umgekehrt wiesen Patienten mit niedrigem MELD-Score schlechtere Ergebnisse auf, wenn ihnen ein Spenderorgan mit hohem DRI transplantiert wurde [94].

In der vorliegenden Studie wurde die Qualität der Spenderleber mit Hilfe eines histopathologischen Score untersucht, der nicht nur den Grad der Verfettung, sondern auch weitere Faktoren berücksichtigte. Deshalb kann man die Ergebnisse nur bedingt mit den Ergebnissen von Studien vergleichen, die z.B. nur den Grad der Steatose als singulären Einflussfaktor untersuchten. Die Datenlage ist zudem uneinheitlich: So gibt es Studien, die einen signifikanten Einfluss einer Verfettung der Spenderleber auf das postoperative Überleben aufzeigen [91, 92], genauso aber Studien, die einen Einfluss darauf verneinen [89, 90]. Der DRI und die CIT bilden die histopathologischen Veränderungen der Spenderleber nicht ab, so dass auch hier kein direkter Vergleich mit Ergebnissen aus der Literatur möglich ist. Obwohl kein signifikantes Ergebnis erzielt wurde, ist anhand der Daten der vorliegenden Studie ein Einfluss der histopathologischen Qualität der Spenderleber auf das postoperative Überleben dennoch anzunehmen.

Kalte Ischämiezeit der Spenderleber:

Die CIT hatte in dieser Studie keinen messbaren Einfluss auf das postoperative Überleben. Das deckt sich zunächst mit Studien von MARKMANN et al. und MUELLER et al., die ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf das postoperative Überleben für eine verlängerte CIT feststellen konnten [58, 95]. 2008 hatten STAHL et al. in einer Metaanalyse dagegen einen signifikanten Einfluss einer verlängerten CIT $\geq 12,5$ Stunden auf Tod und Organverlust nach LTX festgestellt [35].

Hierbei muss nun erwähnt werden, dass in der vorliegenden Studie die CIT nur in vier Fällen $\geq 12,5$ Stunden betrug. Von diesen Patienten starb einer vier Tage nach LTX. Die anderen überlebten das Jahr nach LTX. Da STAHL et al. insgesamt 26 Studien in einem Zeitraum von fast 20 Jahren auswerteten, ist deren Ergebnis sehr eindrücklich. MARKMANN et al. und MUELLER et al. hatten dagegen jeweils nur die Daten eines Zentrums ausgewertet.

Da aus den genannten Gründen die Ergebnisse der vorliegenden Studie - in der kein Einfluss der CIT gezeigt werden konnte - der Studie von STAHL et al. nicht widersprechen, kann weiterhin von einem Einfluss einer verlängerten CIT auf das postoperative Überleben ausgegangen werden, da eine schlechtere Leberqualität wie bereits dargestellt zu einem schlechteren Überleben führt.

Liegezeit auf Normalstation:

Die Liegezeit auf Normalstation zeigte keine Auswirkung auf das postoperative Überleben. Dabei ist zu beachten, dass viele Patienten primär in peripheren Krankenhäusern stationär aufgenommen wurden und oftmals erst im Verlauf notfallmäßig nach Großhadern verlegt wurden, als das Leberversagen nicht mehr beherrschbar bzw. die Indikation zur LTX gegeben war. Aus diesem Grund konnten bei vielen Patienten genauere Daten zum Verlauf auf Normalstation nachträglich nicht mehr untersucht werden. Außerdem lagen in den verschiedenen Krankenhäusern keine für alle Häuser geltende Kriterien vor, welche die Behandlung auf Normalstation klar und einheitlich festlegten. Nicht nur deshalb ist es fraglich, ob die Liegezeit auf Normalstation einen entscheidenden Einfluss auf das postoperative Überleben hatte.

Liegezeit auf Intensivstation:

Bei der Auswertung der Bedeutung der Liegezeit auf ICU zeigte sich kein signifikantes Ergebnis. Zu bemerken ist allerdings, dass Patienten, die weniger als drei Tage auf ICU lagen bis sie transplantiert wurden, eine höhere 1-JÜR von 75% hatten als diejenigen, die länger als drei Tage auf ICU lagen (69,6%). Die Patienten profitieren demnach von einer möglichst schnellen Transplantation. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit den bereits aufgezeigten Untersuchungen zum MELD-Score. UMGELTER et al. berichteten in ihrer Studie ebenfalls über eine erhöhte Mortalität bei den Patienten, die vor LTX länger (32 vs. 8 Tage im Median) auf ICU lagen [24]. RAUCHFLUSS et al. konnten 2013 bei Patienten mit einem MELD-Score ≥ 36 einen signifikanten Einfluss der Wartezeit auf das postoperative Überleben feststellen: Patienten, die überlebten, hatten im Median 2 Tage, Patienten, die verstarben, im Median 4 Tage auf ein passendes Organ warten müssen [62].

Patienten mit postoperativen Komplikationen lagen vor LTX im Schnitt länger auf ICU als Patienten, die keine Komplikationen erlitten. Auch in dieser Hinsicht scheinen die Patienten also von einem möglichst kurzen ICU-Aufenthalt zu profitieren.

Im Gegensatz dazu stehen die Langzeitergebnisse in Bezug auf den Organverlust. Hier hatten die Patienten, die länger auf ICU lagen, deutlich geringere Re-Transplantationen nötig als die Patienten mit einer Liegedauer von weniger als drei Tagen (8,7% vs. 25%). Dies könnte möglicherweise darauf zurückzuführen sein, dass in sehr dringenden Fällen sogenannte erweiterte Kriterien für die Spenderlebern gelten, um die Transplantation möglichst schnell zu ermöglichen. Diese klinische Praxis wird angewandt, um zunächst das Leben des Patienten

zu retten, und geht allerdings in vielen Fällen auf Kosten einer verschlechterten Qualität des Spenderorgans [39].

Aus den Ergebnis der vorliegenden Studie sowie den Ergebnissen der zitierten Studien lässt sich somit schließen, dass die Patienten zwar von einer schnellstmöglichen Transplantation profitieren, diese sollte allerdings nicht auf Kosten der Spenderleberqualität gehen.

Geschlecht:

Das Geschlecht hatte bei dem vorliegenden Patientenstamm keinen messbaren Einfluss auf das postoperative Überleben. Weibliche Patienten machten den etwas größeren Anteil des Patientenkollektivs aus (54%) und hatten eine leicht geringere 1-JÜR von 65,2% im Vergleich zu den männlichen Patienten (68,4%). Allerdings waren diese Unterschiede nicht signifikant, entsprechend den Daten aus der Literatur.

Alter bei Transplantation:

Das Alter hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben ein Jahr nach LTX. Dieses Ergebnis deckt sich mit vorbeschriebenen Erkenntnissen aus den Studien von UMGELTER et al. sowie SIBULESKY et al. [24, 30]. BURROUGHS et al. bzw. WEISSMUELLER et al. hatten jeweils ein hohes Alter als Risikofaktor nach LTX beschrieben, allerdings beruhen die Daten von beiden Studien noch aus der Zeit vor der Umstellung auf ein MELD-Score basiertes Organverteilungssystem [26, 29]. Da bei dem neuen System die Erkrankungsschwere als ausschlaggebendes Verteilungskriterium herangezogen wird, spielte nach WEISSMUELLER et al. 2011 das Alter als unabhängiger Risikofaktor keine signifikante Rolle mehr [27]. Allerdings erhöht sich mit steigendem Alter das Risiko für chronische Erkrankungen wie z.B. Herz-Kreislauf-, Nieren- oder Lungenerkrankungen, die wiederum prognoseverschlechternd sein können und auch teilweise in den MELD-Score einfließen. In einer aktuellen Studie von KARVELLAS et al. aus dem Jahr 2013 wurde für Patienten mit einem Alter über 60 Jahren eine signifikant höhere 90-Tage-Mortalität nach LTX nachgewiesen [59]. BRANDÁO et al. hatten 2009 ein Alter ≥ 65 Jahren als Risikofaktor für eine erhöhte postoperative Mortalität aufgezeigt [96]. Ob in diesen Studien das ältere Patientengut im Vergleich anderen Studien kränker war, lässt sich nicht nachvollziehen. Aufgrund der uneinheitlichen Datenlage und der meist erhöhten Ko-Morbidität im Vergleich zu jüngeren Patienten sollte das Alter bei den Überlegungen zur Prognose nach LTX im Sinne einer individuellen Erwägung Berücksichtigung finden.

Erregernachweis während des intensivstationären Aufenthaltes:

Für den Nachweis eines Erregers in einer mikrobiologischen Probe konnte kein signifikanter Einfluss auf das Überleben nach LTX nachgewiesen werden. Allerdings ist zu beachten, dass nur Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, die letztendlich transplantiert wurden. Patienten, die aufgrund einer Sepsis oder nicht beherrschbaren Infektion nicht transplantiert werden konnten, wurden in der vorliegenden Studie nicht ausgewertet. Positive mikrobiologische Proben stellen in der vorliegenden Studie demnach in jedem Fall einen für die Transplantation nicht relevanten Erregernachweis dar, so dass die fehlende Signifikanz der Ergebnisse aufgrund der genannten Vorselektion erklärt werden kann. In einer vergleichbaren Studie von KIM et al. beeinflussten bakterielle Infektionen das postoperative Überleben ebenfalls nicht, allerdings hatten Patienten, die vor LTX eine Infektion mit Vancomycin resistenten Enterokokken (VRE) hatten, eine erhöhte Rate an postoperativen Infektionen. Zudem hatten die Gruppe der Patienten mit präoperativer Infektion im Schnitt einen höheren MELD-Score als die Vergleichsgruppe ohne Infektion [97].

Unverträglichkeiten/Umstellungen der Immunsuppression:

Umstellungen der Immunsuppression aufgrund von Unverträglichkeit oder Abstoßung hatten weder einen signifikanten Einfluss auf das Erreichen der Endpunkte Tod oder Organverlust noch auf das Auftreten von postoperativen Komplikationen.

Die Patienten wurden mit einer Kombination aus dem Calcineurin-Inhibitor Tacrolimus sowie Solu-Decortin H (SDH) immunsuppressiv behandelt. Die Verwendung dieser Medikamente ist laut Literatur am gängigsten, da diese am besten verträglich sind und die geringsten Abstoßungsraten aufweisen [39, 43, 45].

In diesem Sinne entsprechen die Ergebnisse der vorliegenden Studie der Literatur.

6. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Studie war es, mögliche Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität bzw. Transplantatverlust nach LTX mit vorangegangenem ICU-Aufenthalt zu identifizieren und deren Einfluss abzuschätzen. Untersucht wurden alle volljährigen, lebertransplantierten Patienten der Münchner Kohorte, die während des Untersuchungszeitraumes vom 01.01.2001 bis zum 30.04.2012 vor LTX auf ICU aufgenommen werden mussten (n=54 Patienten, n=25 (46,3%) männlich).

Mittels Chi-Quadrat und Mann-Whitney-Test wurden unterschiedliche Variablen zuerst univariat und anschließend multivariat mittels Cox-Regression analysiert.

Patienten, die vor LTX auf ICU lagen, waren in Bezug auf die Ursachen von Tod und Organverlust vergleichbar mit dem Kollektiv aller LTX Patienten ohne ICU-Aufenthalt aus Großhadern.

Die 1-Jahres-Überlebensrate von 66,7% und die Re-Transplantationsrate mit 17,6% unterschieden sich deutlich von der 1-JÜR (86,7%) und der Re-Transplantationsrate (9,5%) des Vergleichskollektivs ohne präoperativen ICU-Aufenthalt.

Für den Endpunkt Tod 30 Tage nach LTX waren eine Dauer der maschinellen Beatmung > 3 Tage ($p=0,005$), die prä- ($p=0,016$) und intraoperative Dosis von Katecholaminen $\geq 3\text{mg/h}$ ($p=0,045$) sowie das Auftreten von prä- ($p=0,011$) und intraoperativen Komplikationen ($p=0,031$) signifikant.

Für den Endpunkt Tod 60 Tage nach LTX waren die Dauer des NEV > 3 Tage ($p=0,008$), die Art der ICU-Aufnahmediagnose ($p=0,045$) sowie ein SOFA-Score bei ICU-Aufnahme von ≥ 12 ($p=0,012$) signifikant.

Für den Endpunkt Tod ein Jahr nach LTX waren die Dauer des Einsatzes eines Nierenersatzverfahrens > 3 Tage ($p=0,008$), das Auftreten von intraoperativen Komplikationen ($p=0,015$) sowie Einsatz ($p=0,031$) und Dosis von Katecholaminen auf ICU $\geq 3\text{mg/h}$ ($p=0,013$) signifikant.

Für den Endpunkt Tod/Organverlust 30 Tage nach LTX waren das Auftreten von prä- ($p=0,030$) und intraoperativen ($p=0,01$) Komplikationen signifikant.

In der Multivariatanalyse waren in Bezug auf den Endpunkt Tod ein Jahr nach LTX die Dauer des NEV ($p=0,006$), der SOFA-Score vor LTX ($p=0,016$), das Auftreten von intraoperativen Komplikationen ($p=0,028$), die Art der ICU-Aufnahmediagnose ($p=0,02$), sowie der MELD-Score bei ICU-Aufnahme ($p=0,042$) signifikant.

In der Multivariatanalyse waren in Bezug auf den Endpunkt Tod/Organverlust 30 Tage nach LTX die Dauer der maschinellen Beatmung ($p=0,048$), die Art der ICU-Aufnahmediagnose ($p=0,018$), die Dosis der intraoperativen Katecholamine ($p=0,01$) sowie das Auftreten einer präoperativen Komplikation ($p=0,029$) signifikant.

In Bezug auf den Endpunkt Tod/Organverlust 60 Tage nach LTX zeigte sich multivariat ein signifikanter Einfluss für die Art der ICU-Aufnahmediagnose ($p=0,023$).

Eines der beiden Ereignisse Tod bzw. Organverlust trat mit $> 50\%$ iger Wahrscheinlichkeit bei den Patienten ein, die eine der folgenden Variablen erfüllten: Patienten mit NEV, Dauer der maschinellen Beatmung > 3 Tage, Katecholaminbedarf auf ICU, intraoperativer Katecholaminbedarf $> 3\text{mg/h}$, Verlegung auf ICU aufgrund eines komplizierten Leberversagens, Auftreten einer prä- oder intraoperativen Komplikation, ein SOFA-Score bei ICU-Aufnahme bzw. vor LTX ≥ 12 .

Keinen signifikanten Einfluss auf das postoperative Überleben hatten das Alter bei Transplantation, das Geschlecht, die Qualität der Spenderleber und die CIT, sowie die Liegedauer auf Normal- und Intensivstation. Ebenfalls keinen signifikanten Einfluss hatte der Erregernachweis in mikrobiologischen Proben auf ICU sowie Umstellungen oder Unverträglichkeiten der Immunsuppression.

7. Literaturverzeichnis

1. Hakim, N.S. and G.M. Danovitch, *Transplantation Surgery*. 2001, London: Springer-Verlag
2. Starzl, T.E., et al., *HOMOTRANSPLANTATION OF THE LIVER IN HUMANS*. *Surgery, gynecology & obstetrics*, 1963. **117**: p. 659-76.
3. Müller, M., *Chirurgie für Studium und Praxis*. Vol. 2010/2011. 2010, Breisach: Medizinische Verlags- und Informationsdienste.
4. Rahmel, A., *Eurotransplant Annual Report 2012*. 2012: Leiden.
5. Rahmel, A., *Eurotransplant Annual Report 2013*. 2013: Leiden.
6. Dahlmann, W. *Stiftung setzt auf steigende Organspendezahlen*. 2013; Available from: <http://www.krankenkassen.de/dpa/232658.html>.
7. Bundesärztekammer, *Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG*. *Deutsches Ärzteblatt*, 2011. **12/108**: p. 662-672.
8. Adam, R., et al., *Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR)*. *Journal of hepatology*, 2012.
9. Kamath, P.S. and W.R. Kim, *The model for end-stage liver disease (MELD)*. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 2007. **45**(3): p. 797-805.
10. Bundesärztekammer, *Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG*. *Deutsches Ärzteblatt*, 2013. **110**(6): p. A-241/B-225/C-225.
11. McPhail, M.J., J.A. Wendon, and W. Bernal, *Meta-analysis of performance of Kings's College Hospital Criteria in prediction of outcome in non-paracetamol-induced acute liver failure*. *Journal of hepatology*, 2010. **53**(3): p. 492-9.
12. Strassburg, C.P. and M.P. Manns, *Lebertransplantation - Indikationen und Ergebnisse*. *Der Internist*, 2009. **50**: p. 550-560.
13. Canbay, A., et al., *Acute liver failure: a life-threatening disease*. *Deutsches Ärzteblatt international*, 2011. **108**(42): p. 714-20.
14. Findlay, J.Y., et al., *Critical care of the end-stage liver disease patient awaiting liver transplantation*. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 2011. **17**(5): p. 496-510.
15. Lim, K.B. and T.D. Schiano, *Long-term outcome after liver transplantation*. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*, 2012. **79**(2): p. 169-89.
16. Weismuller, T.J., et al., *The introduction of MELD-based organ allocation impacts 3-month survival after liver transplantation by influencing pretransplant patient characteristics*. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*, 2009. **22**(10): p. 970-8.
17. Urbani, L., et al., *Surgical complications after liver transplantation*. *Minerva Chir*, 2003. **58**(5): p. 675-92.
18. Silva, M.A., et al., *Hepatic artery thrombosis following orthotopic liver transplantation: a 10-year experience from a single centre in the United Kingdom*. *Liver Transpl*, 2006. **12**(1): p. 146-51.
19. Langnas, A.N., et al., *Vascular complications after orthotopic liver transplantation*. *American journal of surgery*, 1991. **161**(1): p. 76-82; discussion 82-3.

20. Horster, S., et al., *Influence of hepatitis C virus infection and high virus serum load on biliary complications in liver transplantation*. Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society, 2013. **15**(3): p. 306-13.
21. Moreno, R. and M. Berenguer, *Post-liver transplantation medical complications*. Annals of hepatology, 2006. **5**(2): p. 77-85.
22. Aberg, F., H. Isoniemi, and K. Hockerstedt, *Long-term results of liver transplantation*. Scandinavian journal of surgery : SJS : official organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society, 2011. **100**(1): p. 14-21.
23. Rana, A., et al., *Survival outcomes following liver transplantation (SOFT) score: a novel method to predict patient survival following liver transplantation*. Am J Transplant, 2008. **8**(12): p. 2537-46.
24. Umgelter, A., et al., *Orthotopic liver transplantation in critically ill cirrhotic patients with multi-organ failure: a single-center experience*. Transplantation proceedings, 2011. **43**(10): p. 3762-8.
25. de Moraes, B.S., et al., *[Association between the use of blood components and the five-year mortality after liver transplant]*. Rev Bras Anesthesiol, 2011. **61**(3): p. 286-92.
26. Weismuller, T.J., et al., *Prediction of survival after liver transplantation by pre-transplant parameters*. Scandinavian journal of gastroenterology, 2008. **43**(6): p. 736-46.
27. Weismuller, T.J., et al., *Multicentric evaluation of model for end-stage liver disease-based allocation and survival after liver transplantation in Germany--limitations of the 'sickest first'-concept*. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation, 2011. **24**(1): p. 91-9.
28. Gonwa, T.A., et al., *Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplant (OLT) in the US: where will MELD lead us?* American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons, 2006. **6**(11): p. 2651-9.
29. Burroughs, A.K., et al., *3-month and 12-month mortality after first liver transplant in adults in Europe: predictive models for outcome*. Lancet, 2006. **367**(9506): p. 225-32.
30. Sibulesky, L., et al., *Outcomes following liver transplantation in intensive care unit patients*. World journal of hepatology, 2013. **5**(1): p. 26-32.
31. Gyori, G.P., et al., *Dynamic changes in MELD score not only predict survival on the waiting list but also overall survival after liver transplantation*. Transpl Int, 2012. **9**(10): p. 1432-2277.
32. Schlitt, H.J., et al., *[Current developments in liver transplantation in Germany: MELD-based organ allocation and incentives for transplant centres]*. Zeitschrift fur Gastroenterologie, 2011. **49**(1): p. 30-8.
33. Kanwal, F., et al., *A comparison of liver transplantation outcomes in the pre- vs. post-MELD eras*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2005. **21**(2): p. 169-77.
34. Ijtsma, A.J., et al., *The clinical relevance of the anhepatic phase during liver transplantation*. Liver Transpl, 2009. **15**(9): p. 1050-5.
35. Stahl, J.E., et al., *Consequences of cold-ischemia time on primary nonfunction and patient and graft survival in liver transplantation: a meta-analysis*. PloS one, 2008. **3**(6): p. e2468.
36. Hendriks, H.G., et al., *Intraoperative blood transfusion requirement is the main determinant of early surgical re-intervention after orthotopic liver transplantation*. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation, 2005. **17**(11): p. 673-9.

37. Liang, T.B., et al., *Early postoperative hemorrhage requiring urgent surgical reintervention after orthotopic liver transplantation*. Transplantation proceedings, 2007. **39**(5): p. 1549-53.
38. Boin, I.F., et al., *Intraoperative massive transfusion decreases survival after liver transplantation*. Transplantation proceedings, 2008. **40**(3): p. 789-91.
39. Verdonk, R.C., et al., *Liver transplantation: an update*. Neth J Med, 2007. **65**(10): p. 372-80.
40. Balderramo, D., M. Navasa, and A. Cardenas, *Current management of biliary complications after liver transplantation: emphasis on endoscopic therapy*. Gastroenterologia y hepatologia, 2011. **34**(2): p. 107-15.
41. Miraglia, R., et al., *Interventional radiology procedures in adult patients who underwent liver transplantation*. World J Gastroenterol, 2009. **15**(6): p. 684-93.
42. Gastaca, M., *Biliary complications after orthotopic liver transplantation: a review of incidence and risk factors*. Transplantation proceedings, 2012. **44**(6): p. 1545-9.
43. Stoffels, B., et al., *Komplikationen durch immunsuppressive Therapie nach Lebertransplantation – eine retrospektive 12-Jahres-Analyse des Transplantationszentrums Bonn*. Viszeralmedizin, 2008. **24**(3): p. 226-233.
44. Michaels, A.J., et al., *Hepatic Preservation Injury: Severity of Hepatitis C Recurrence and Survival After Liver Transplantation*. Digestive diseases and sciences, 2013.
45. Wiesner, R.H., et al., *Recent advances in liver transplantation*. Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic, 2003. **78**(2): p. 197-210.
46. Gane, E.J., *The natural history of recurrent hepatitis C and what influences this*. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society, 2008. **14 Suppl 2**: p. S36-44.
47. Bader, M., *Organmangel und Organverteilung*. 2010, Tübingen: Mohr Siebeck.
48. Le Gall, J.R., S. Lemeshow, and F. Saulnier, *A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study*. JAMA : the journal of the American Medical Association, 1993. **270**(24): p. 2957-63.
49. Vincent, J.L., et al., *The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine*. Intensive care medicine, 1996. **22**(7): p. 707-10.
50. Kamath, P.S., et al., *A model to predict survival in patients with end-stage liver disease*. Hepatology (Baltimore, Md.), 2001. **33**(2): p. 464-70.
51. Limbach, L.D. 2009 [cited 2013 08.02.]; Available from: <http://www.labor-limbach.de/index.php?id=351>.
52. Desmet, V.J., et al., *Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging*. Hepatology (Baltimore, Md.), 1994. **19**(6): p. 1513-20.
53. Bedossa, P. and T. Poynard, *An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group*. Hepatology (Baltimore, Md.), 1996. **24**(2): p. 289-93.
54. Knodell, R.G., et al., *Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis*. Hepatology (Baltimore, Md.), 1981. **1**(5): p. 431-5.
55. Ishak, K., et al., *Histological grading and staging of chronic hepatitis*. Journal of hepatology, 1995. **22**(6): p. 696-9.

56. Weiß, C., *Basiswissen Medizinische Statistik*. Vol. 4. Auflage. 2008, Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
57. Horster, S., et al., *Mortality of patients with hematological malignancy after admission to the intensive care unit*. *Onkologie*, 2012. **35**(10): p. 556-61.
58. Mueller, A.R., et al., *Perioperative factors influencing patient outcome after liver transplantation*. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*, 2000. **13 Suppl 1**: p. S158-61.
59. Karvellas, C.J., et al., *Liver transplantation in the critically ill: a multi-centre Canadian retrospective cohort study*. *Critical care (London, England)*, 2013. **17**(1): p. R28.
60. Registry, E.L.T. [cited 2012 03.12.]; Available from: www.eltr.org.
61. Hadem, J., C.P. Strassburg, and M.P. Manns, *Prediction of outcome and selection of the liver transplant candidate in acute liver failure*. *Frontiers in physiology*, 2012. **3**: p. 340.
62. Rauchfuss, F., et al., *Waiting time, not donor-risk-index, is a major determinant for beneficial outcome after liver transplantation in high-MELD patients*. *Ann Transplant*, 2013. **18**: p. 243-7.
63. Lee, W.M., R.T. Stravitz, and A.M. Larson, *Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011*. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 2012. **55**(3): p. 965-7.
64. Thuluvath, P.J., et al., *Liver transplantation in the United States, 1999-2008*. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 2010. **10**(4 Pt 2): p. 1003-19.
65. Bellido, C.B., et al., *Indications for and survival after liver retransplantation*. *Transplantation proceedings*, 2010. **42**(2): p. 637-40.
66. Jung, B., et al., *[Causes of early mortality after liver transplantation: a twenty-years single centre experience]*. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*, 2011. **30**(12): p. 899-904.
67. Bungard S., K.M., *BQS-Bundesauswertung 2008, Lebertransplantation*. 2009, BQS Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH.
68. Umbro, I., et al., *Occurrence of chronic renal failure in liver transplantation: monitoring of pre- and posttransplantation renal function*. *Transplantation proceedings*, 2012. **44**(7): p. 1956-9.
69. Tinti, F., et al., *RIFLE criteria and hepatic function in the assessment of acute renal failure in liver transplantation*. *Transplantation proceedings*, 2010. **42**(4): p. 1233-6.
70. Boin, I.F., et al., *Can pre-liver transplantation renal insufficiency using a creatinine clearance calculator predict long-term survival?* *Transplantation proceedings*, 2012. **44**(8): p. 2452-4.
71. Fabrizi, F., et al., *Pre-transplant kidney function predicts chronic kidney disease after liver transplant: meta-analysis of observational studies*. *Digestive diseases and sciences*, 2011. **56**(5): p. 1282-9.
72. Hong, J.C., et al., *Predictive index for long-term survival after retransplantation of the liver in adult recipients: analysis of a 26-year experience in a single center*. *Ann Surg*, 2011. **254**(3): p. 444-8; discussion 448-9.
73. Huang, C.T., et al., *Pre-operative risk factors predict post-operative respiratory failure after liver transplantation*. *PloS one*, 2011. **6**(8): p. e22689.
74. Marini, J.J., *Mechanical ventilation: past lessons and the near future*. *Critical care (London, England)*, 2013. **17 Suppl 1**: p. S1.

75. Wunsch, H., et al., *Three-year outcomes for Medicare beneficiaries who survive intensive care*. *Jama*, 2010. **303**(9): p. 849-56.
76. Quante, M., et al., *Experience Since MELD Implementation: How Does the New System Deliver?* *International journal of hepatology*, 2012. **2012**: p. 264015.
77. Ramos, E., et al., *Intraoperative red blood cell transfusion in liver transplantation: influence on patient outcome, prediction of requirements, and measures to reduce them*. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 2003. **9**(12): p. 1320-7.
78. Palomo Sanchez, J.C., et al., *Effects of intraoperative blood transfusion on postoperative complications and survival after orthotopic liver transplantation*. *Hepato-gastroenterology*, 1998. **45**(22): p. 1026-33.
79. Feltracco, P., et al., *Blood loss, predictors of bleeding, transfusion practice and strategies of blood cell salvaging during liver transplantation*. *World journal of hepatology*, 2013. **5**(1): p. 1-15.
80. Poddar, B., et al., *Factors associated with outcome in acute liver failure in an intensive care unit*. *Indian J Gastroenterol*, 2013. **32**(3): p. 172-8.
81. Schrem, H., et al., *Value of the SOFA score as a predictive model for short-term survival in high-risk liver transplant recipients with a pre-transplant labMELD score ≥ 30* . *Langenbecks Arch Surg*, 2012. **397**(5): p. 717-26.
82. Ferreira, F.L., et al., *Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients*. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 2001. **286**(14): p. 1754-8.
83. Minne, L., A. Abu-Hanna, and E. de Jonge, *Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review*. *Critical care (London, England)*, 2008. **12**(6): p. R161.
84. Hantke, M., et al., *[The SOFA score in evaluating septic illnesses. Correlations with the MOD and APACHE II score]*. *Der Chirurg; Zeitschrift fur alle Gebiete der operativen Medizen*, 2000. **71**(10): p. 1270-6.
85. Saab, S., et al., *MELD score predicts 1-year patient survival post-orthotopic liver transplantation*. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 2003. **9**(5): p. 473-6.
86. Jacob, M., et al., *Pretransplant MELD score and post liver transplantation survival in the UK and Ireland*. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 2004. **10**(7): p. 903-7.
87. Ferraz-Neto, B.H., et al., *Analysis of liver transplantation outcome in patients with MELD Score ≥ 30* . *Transplantation proceedings*, 2008. **40**(3): p. 797-9.
88. Chung, S.W., et al., *Correlation between physiological assessment and outcome after liver transplantation*. *American journal of surgery*, 2000. **179**(5): p. 396-9.
89. Angele, M.K., et al., *Effect of graft steatosis on liver function and organ survival after liver transplantation*. *Am J Surg*, 2008. **195**(2): p. 214-20.
90. Baccarani, U., et al., *Steatosis of the hepatic graft as a risk factor for post-transplant biliary complications*. *Clin Transplant*, 2010. **24**(5): p. 631-5.
91. de Graaf, E.L., et al., *Grade of deceased donor liver macrovesicular steatosis impacts graft and recipient outcomes more than the Donor Risk Index*. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012. **27**(3): p. 540-6.

92. Gabrielli, M., et al., *Steatotic livers. Can we use them in OLTX? Outcome data from a prospective baseline liver biopsy study.* Ann Hepatol, 2012. **11**(6): p. 891-8.
93. Feng, S., et al., *Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index.* Am J Transplant, 2006. **6**(4): p. 783-90.
94. Schaubel, D.E., et al., *The survival benefit of deceased donor liver transplantation as a function of candidate disease severity and donor quality.* Am J Transplant, 2008. **8**(2): p. 419-25.
95. Markmann, J.F., et al., *Operative parameters that predict the outcomes of hepatic transplantation.* Journal of the American College of Surgeons, 2003. **196**(4): p. 566-72.
96. Brandao, A., et al., *MELD and other predictors of survival after liver transplantation.* Clin Transplant, 2009. **23**(2): p. 220-7.
97. Kim, B.S., et al., *Influence of pretransplantation bacterial and fungal culture positivity on outcome after living donor liver transplantation.* Transplantation proceedings, 2009. **41**(1): p. 250-2.
98. Dörfler H., E.W., Lippert HD., Wandl U., *Medizinische Gutachten.* 2008, Heidelberg: Springer Medizin Verlag.

8. Danksagung

Zunächst gilt mein Dank Herrn **Prof. Dr. Burkhard Göke** für die Möglichkeit, an seiner Klinik wissenschaftlich zu arbeiten, und Herrn **Prof. Dr. Klaus Parhofer** für die Überlassung des Themas dieser Dissertationsschrift.

Dazu möchte ich mich ganz herzlich bei meiner Betreuerin Frau **Dr. Sophia Horster** bedanken, die mich mit Ihrem unermüdlichen Engagement sowie viel Geduld und Ausdauer bei dieser Arbeit unterstützt und motiviert hat. Sie hatte für meine Fragen und Probleme jederzeit ein offenes Ohr und war immer für Anregungen und Hilfestellungen erreichbar.

Ebenso danke ich Herrn **Dr. Michael Kaspar** und Herrn **Dr. Thomas Weig**, die mir bei der Erhebung der anästhesiologischen Daten bereitwillig geholfen haben.

Außerdem spreche ich Herrn **Prof. Dr. Markus Guba** und Herrn **PD Dr. Markus Rentsch** (beide Visceralchirurgie) sowie Frau **Vivien Thiemann**, Transplantationskoordinatorin des Transplantationszentrums München, meinen Dank für ihre Hilfsbereitschaft aus.

Besonders dankbar bin ich auch Herrn **Dr. Philipp Mandel** für die kompetente Beratung und Unterstützung bei statistischen Fragen.

Nicht zuletzt schulde ich den Mitarbeitern des Patientenarchivs in Großhadern, die stets hilfsbereit und freundlich waren, meinen aufrichtigen Dank.

Danke an meine Freunde und meine Freundin **Christine Strobl** für die Motivation, Ausdauer und auch für das anspornende Nachfragen über den Stand der Arbeit.

Schließlich ein ganz besonderer Dank an meine Familie für die immerwährende Unterstützung und den Rückhalt.

9. Anhang

Organ	Parameter	Punkte			
		1	2	3	4
<i>Lunge</i>	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	< 400	< 300	< 200 mit Beatmung	< 100 mit Beatmung
<i>Niere</i>	Kreatinin (mg/dl) oder Ausfuhrmenge (ml/Tag)	1,2 - 1,9	2,0 - 3,4	3,5 - 4,9 < 500	>5,0 < 200
<i>Leber</i>	Bilirubin (mg/dl)	1,2 - 1,9	2,0 - 5,9	6,0 - 11,9	> 12,0
<i>Herz/Kreislauf</i>	Blutdruck (mmHg) und Katecholamine (mg/h)	MAP < 70	Dopa ≤ 5 oder Dobutamin	Dopa > 5 oder Epi/Norepi ≤ 0,1	Dopa > 15 oder Epi/Norepi > 0,1
<i>Blut</i>	Thrombozyten (1000/mm ³)	< 150	< 100	< 50	< 20
<i>ZNS</i>	Glasgow Coma Scale	14-13	12-10	9-6	<6

Tabelle 34 (Anhang): SOFA-Score nach VINCENT et al. (1994)

Parameter	Einteilung nach Ishak	Einteilung nach Desmet und Scheuer
Entzündliche Aktivität (Grading)	1-3	Minimal
	4-8	Mild (gering)
	9-12	Mäßig ((mäßig)
	13-18	Schwer (stark)
Fibrosestadium (Staging) (HAI)	0	Keine Fibrose
	1-2	Minimale Fibrose (gering)
	3	Mäßige Fibrose (mäßig)
	4-5	Schwere Fibrose (stark)
	6	Zirrhose

Tabelle 35 (Anhang): Klassifizierung der chronischen Hepatitis nach ISHAK bzw. DESMET und SCHEUER [98]

Parameter	Einteilung nach METAVIR	Punktwert
Fibrose	Keine Fibrose	0
	Portale Fibrose ohne Septen	1
	Portale Fibrose mit Septen	2
	Zahlreiche Septen ohne Zirrhose	3
	Zirrhose	4
Entzündliche Aktivität	Keine Aktivität	0
	Geringe Aktivität	1
	Mäßige Aktivität	2
	Starke Aktivität	3

Tabelle 36 (Anhang): Klassifizierung der Hepatitis C mit dem METAVIR-Score [53]

Variable	Wert	Punkte																	Gesamt	
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	15	17	26		
Aufnahmeart		geplante OP						inter-nistisch		ungeplante OP										
chronische Erkrankungen		keine										Metast. Tumor	Hämato-logischer Tumor					AIDS		
GCS		14-15					11-13		9-10						6-8				<6	
Alter		<40							40-59					60-69		70-74				
RR syst. (mmHg)		100-199		>199			70-99								<70					
Herzfrequenz 1/min		70-119		40-69		120-159			>159					<40						
Körpertemp. (°C)		<39			≥39															
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)								≥200				100-200		<100						
Urin (ml/24h)		≥1000				500-1000								<500						
Harnstoff im Serum (g/mg/dl)		<28mg/dl						28-83					≥84							
Leukozyten (10 hoch 3/mm ³)		1,0-20			≥20									<1,0						
Kalium im Serum (mmol/l)		3,0-5,0			>5,0 <3,0															
Natrium im Serum (mmol/l)		125-145	>145				<125													
Bicarbonat im Serum (mmol/l)		≥20		15-19				<15												
Bilirubin im Serum (mg/dl)		<4				4-6						≥6								
Summe																				0

Tabelle 37 (Anhang): SAPS-II-Score nach LE GALL et al. (1992)

Pat-ID	Fibrose	Punkte	Siderose	Punkte	Steatose	Punkte
2	keine	0	keine	0	20% grobtropfig; 20% feintropfig	2
4	keine	0	keine	0	33% feintropfig	2
5	gering: portal; perivenös	2	keine	0	< 10% grobtropfig	1
10	keine	0	keine	0	60 % feintropfig	3
11	keine	0	keine	0	< 10% grobtropfig	1
13	keine	0	keine	0	< 10% feintropfig	1
14	gering: subkapsulär	2	keine	0	< 10% grobtropfig	1
16	subkapsulär	2	gering: Sternzellen; Hepatozyten	1	50 % feintropfig	2
19	keine	0	diskret: Sternzellen; Hepatozyten	1	60 % feintropfig; < 10 % grobtropfig	3
20	keine	0	keine	0	keine	0
25	gering: portal	2	keine	0	40% grobtropfig	2
26	keine	0	keine	0	keine	0
28	keine	0	diskret: Sternzellen; Hepatozyten	1	keine	0
29	keine	0	keine	0	keine	0
30	minimal: retikulär	1	keine	0	keine	0
31	gering: perizentral	2	keine	0	keine	0
32	portal	2	keine	0	keine	0
33	keine	0	keine	0	keine	0
35	gering: portal	2	keine	0	30% gemischtropfig	2
36	gering-mäßig: perivenös	3	keine	0	keine	0
37	mäßig: portal	3	keine	0	<10% mikrovesikulär	1
38	keine	0	keine	0	25% gemischtropfig	1
41	gering: perivenös	2	keine	0	25% gemischtropfig	1
42	portal; perivenös	2	gering: Hepatozyten	1	<10% gemischtropfig	1
43	keine	0	keine	0	< 5% feintropfig	1
44	gering: perivenös	2	gering: Sternzellen	1	<15% mikrovesikulär	1
45	keine	0	keine	0	5-10% grobtropfig	1
48	gering-mäßig: portal	3	keine	0	50% mittel- bis feintropfig	2
49	keine	0	keine	0	keine	0
53	keine	0	keine	0	30% gemischtropfig	2

Fibrose
0 = keine
1 = minimal
2 = gering
3 = mäßig
4 = stark

Siderose
0 = keine
1 = gering
2 = stark

Steatose
0 = keine
1 = 1 bis 29%
2 = 30 bis 59 %
3 = ab 60%

Tabelle 38 (Anhang): Histopathologische Klassifizierung der Spenderlebern (1)

Pat-ID	Entzündung	Punkte	Nekrosen	Punkte	Reperfu-sions-/Konservierungs-schaden	Punkte	Gesamt Punkte
2	mäßig intralobulär	2	keine	0	ja	2	6
4	gering intralobulär	1	keine	0	ja	2	5
5	gering: portal	1	keine	0	ja	2	6
10	minimal: portal	1	intralobulär	1	ja	2	7
11	gering: portal	1	keine	0	kein	0	2
13	gering: portal	1	perivenös	1	ja	2	5
14	keine	0	keine	0	kein	0	3
16	gering: sinusoidal	1	keine	0	kein	0	6
19	keine	0	Läppchen-zentral	1	kein	0	5
20	keine	0	keine	0	minimal	1	1
25	gering: portal	1	keine	0	ja	2	7
26	gering: sinusoidal; portal	1	wenige parenchymatös	1	minimal	1	3
28	gering: perizentral	1	wenige perizentral	1	ja	2	5
29	gering: perizentral	1	wenige perizentral	1	minimal	1	3
30	minimal: portal	1	wenige: subkapsulär	1	ja	2	5
31	gering: sinusoidal	1	wenige: subkapsulär	1	minimal	1	5
32	mäßig: portal	2	mittel: subkapsulär	2	kein	0	6
33	gering: portal	1	keine	0	minimal	1	2
35	gering: portal	1	50%: läppchenzentral	2	ja	2	9
36	gering: portal	1	keine	0	minimal	1	5
37	gering-mäßig: portal	2	perivenös	1	ja	2	9
38	keine	0	gering: läppchenzentral	1	kein	0	2
41	gering: parenchymatös	1	keine	0	minimal	1	5
42	keine	0	keine	0	kein	0	4
43	minimal: portal; intrasinusoidal	1	keine	0	ja	2	4
44	gering: portal	1	keine	0	minimal	1	6
45	gering: portal; intralobulär	1	keine	0	minimal	1	3
48	keine	0	subtotal	1	kein	0	6
49	minimal: portal	1	10%	1	ja	2	4
53	keine	0	keine	0	kein	0	2

Nekrosen

0 = keine
1 = wenige
2 = mittel
3 = stark

Entzündung

0 = keine
1 = gering
2 = mäßig
3 = stark

Reperfu-sions-Konservierungs-schaden

0 = kein
1 = minimal
2 = vorhanden

Tabelle 39 (Anhang): Histopathologische Klassifizierung der Spenderlebern (2)

Eidesstattliche Versicherung

Florian Geier

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Analyse des Einflusses verschiedener Risikofaktoren auf das Überleben nach Lebertransplantation bei vorherigem Intensivaufenthalt

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 20.12.2014

Ort, Datum

Unterschrift Doktorand