

**Einfluss der Nierenfunktion auf Mortalität und Prognose bei  
Leberzirrhose**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

**Nadine Eva Maria Molitor**

aus Wittlich

2016

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. R. Woitas
2. Gutachter: Prof. Dr. med. B. Stoffel-Wagner

Tag der Mündlichen Prüfung: 29.01.2016

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I  
Direktor: Prof. Dr. med. Strassburg

MEINEN ELTERN



## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	7
<b>1. Einleitung</b> .....	8
1.1 Leberzirrhose – Definition, Inzidenz und Prävalenz.....	8
1.2 Ätiologie, Folgen und Komplikationen der Leberzirrhose.....	8
1.3 Nierenfunktionseinschränkung bei Leberzirrhose .....	9
1.4 Mortalität.....	16
1.5 Prognostische Scores.....	16
1.6 Lebertransplantation. ....	18
1.7 Ziel der Arbeit.....	18
<b>2. Patienten und Methoden</b> .....	19
2.1 Patienten; Ein- und Ausschlusskriterien für die retrospektive Analyse .....	19
2.2 Datenerhebung und -verarbeitung.....	19
2.3 Berechnung von Child-Pugh-, MELD-Score, MDRD4 und CKD-EPI.....	21
2.4 Statistische Auswertungen .....	22
<b>3. Ergebnisse</b> .....	23
3.1 Patientencharakteristika .....	23
3.2 Ätiologie der Erkrankung .....	24
3.3 Komplikationen der Erkrankung .....	26
3.3.1 Präoperativ(Gruppe1)/ vor Andialyse(Gruppe2).....	26
3.3.2 Postoperativ(Gruppe1)/ im Krankheitsverlauf(Gruppe2) .....	28
3.4 Entzündungsparameter, kardiovaskuläre Ereignisse und Diabetes mellitus ....	28
3.5 Parameter der Leberfunktion.....	29
3.6 Parameter der Nierenfunktion .....	32
3.6.1 Dialyse .....	33
3.6.2 Verlauf der Nierenfunktion.....	35
3.7 Mortalität .....	37
3.7.1 Inzidenz und Ursache .....	37
3.7.2 Univariate Überlebensanalysen .....	39
3.7.3 Multivariate Cox-Regressionsanalysen .....	49
<b>4. Diskussion</b> .....	52

<b>5. Zusammenfassung</b> .....	70
<b>6. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis</b> .....	71
<b>7. Literaturverzeichnis</b> .....	73
<b>8. Danksagung</b> .....	95

## Abkürzungsverzeichnis

ACE	engl.: Angiotensin converting enzyme
ADH	Antidiuretische Hormon
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANV	Akutes Nierenversagen
aP	alkalischer Phosphatase
AST	Aspartataminotransferase
ATN	Akute tubuläre Nekrose
BMI	engl.: Body mass index
CI	engl.: Confidence interval
CKD-EPI	engl.: Chronic kidney disease epidemiology collaboration
CMV	Cytomegalie-Virus
CNV	Chronisches Nierenversagen
CO	Kohlenstoffmonoxid
CRP	C-Reaktives Protein
D.m.	Diabetes mellitus
EBV	Epstein-Barr-Virus
ELTR	European Liver Transplant Registry
ET	Eurotransplant
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
γGT	Gamma-Glutamyltransferase
HCC	engl.: Hepatocellular carcinoma
HE	Hepatische Enzephalopathie
HPVG	engl.: Hepatic venous pressure gradient
HR	engl.: Hazard ratio
HRS	Hepatorenales Syndrom
HSV	Herpes simplex Virus
ICG	Indocyaningrün
INR	engl.: International normalized ratio
MDRD	engl.: Modification of diet renal disease
MELD	engl.: Model for end-stage liver disease
MOV	Multiorganversagen
NO	Nitric oxide (Stickstoffmonoxid)
OLTx	Orthotope Lebertransplantation
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SIRS	engl.: Systemic inflammatory response syndrome
SD	engl.: Standard deviation
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
UNOS	United Network for Organ Sharing
VEGF	engl.: Vascular Endothelial Growth Factor
VZV	Varizella zoster Virus

## **1. Einleitung**

### **1.1 Leberzirrhose – Definition, Inzidenz und Prävalenz**

Die Leberzirrhose stellt das Endstadium zahlreicher chronischer Lebererkrankungen dar. Sie ist charakterisiert durch eine progressive Fibrosierung mit Zerstörung der Leberarchitektur und Bildung von Regeneratknoten (Anthony et al., 1978; Schuppan und Afdhal, 2008). Eine Leberfibrose, gekennzeichnet durch eine massive Bindegewebsvermehrung des Organs, zeigt in 20-40 % der Fälle eine Progression zur Leberzirrhose (Poynard et al., 2003).

Die Prävalenz der zirrhotischen Erkrankung weltweit wird auf 0,7 bis 1 % geschätzt (Roulot et al., 2010). In Europa und den USA wird die Inzidenz mit ca. 250/100.000/Jahr angegeben, mit einem Geschlechterverhältnis Mann: Frau von 2:1 (Herold, 2012; Hasin, 1990; Preuss, 2008). In Deutschland beträgt die Zahl der Patienten mit Leberzirrhose laut Gesundheitsbericht der Bundesregierung rund 1 Million (Bundesamt 1998).

Autoptisch konnten je nach Literaturangaben bei bis zu 10-35 % aller Obduktionen Zeichen einer Leberzirrhose gesichert werden (Dancygier 2003; Roulot et al., 2010; Schubert et al., 1982; Schuppan und Afdhal 2008), bei übergewichtigen Patienten sogar in bis zu 70 % der Fälle, so dass Inzidenz und Prävalenz vermutlich höher liegen, als bisher angenommen (Neuschwander-Tetri und Caldwell, 2003).

Zudem wird von einem weiter zunehmenden Anstieg von Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung in den nächsten Jahren ausgegangen (Grattagliano et al., 2011). Hierbei soll vor allem das gehäuft auftretende metabolische Syndrom mit Assoziation der nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH) ursächlich sein (Eckel et al., 2005; Calamita und Portincasa, 2007; Grundy, 2005; Palasciano et al., 2007).

### **1.2 Ätiologie, Folgen und Komplikationen der Erkrankung**

Die chronische Leberschädigung kann durch übermäßigen Alkoholkonsum, chronisch hepatotrope Virusinfektionen wie Hepatitis B, C und D, autoimmune Erkrankungen, angeborene Stoffwechselerkrankungen, sowie zunehmend durch die nichtalkoholische

Steatohepatitis verursacht werden. In den Industrieländern sind die äthyltoxische Zirrhose und die Gruppe der chronischen Virushepatitiden am häufigsten vertreten (Manos et al., 2008; Perz et al., 2006; Preuss 2008).

Die Erkrankung führt zu umfangreichen metabolischen und hämodynamischen Veränderungen, die verschiedene zum Teil lebensbedrohliche Komplikationen nach sich ziehen. Es kommt zu einer mangelnden Entgiftungsleistung, resultierend aus der Funktionsstörung des Organs einerseits und andererseits aus den entstehenden portosystemischen Umgehungskreisläufen. Die verminderte Entgiftungsfunktion der Leber bedingt ihrerseits die Entstehung einer Hepatischen Enzephalopathie. Die portosystemischen Kollateralen als Folge der portalen Hypertension können zu Varizenblutungen führen, einer Komplikation der Leberzirrhose mit hoher Letalität (D'Amico, 2006). Nicht selten stellt die Varizenblutung die Erstmanifestation der Leberzirrhose dar. Sie tritt als häufigste Blutungskomplikation bei ca. 30 % aller Patienten mit Leberzirrhose und erhöhtem portalvenösen Druck auf. In dekompensierten Zirrhosestadien wird der Anteil mit 60 % angegeben (D'Amico, 1995). Neben Varizenblutungen können ein zunehmender Ikterus und Aszitesbildung Folge der zunehmenden Funktionseinschränkung des Organs und der portalen Hypertension sein (Benvegna et al., 2004; Bosch et al., 2008).

Das Auftreten von Aszites gilt als prognostisch ungünstiger Faktor, da er mit einer durchschnittlichen Lebenserwartung von 2 Jahren verknüpft ist (Fernández-Esparrach, 2001). Weitere Komplikationen der Zirrhose können eine spontane bakterielle Peritonitis, ein hepatorenales Syndrom und eine portopulmonale Hypertonie sein. Außerdem werden durch die sinkende Syntheseleistung Gerinnungsstörungen begünstigt. Auch die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms kann Folge der Erkrankung sein und tritt in ca. 3-8 % pro Jahr auf (Bruix et al., 2005).

### **1.3 Nierenfunktionsstörungen bei Leberzirrhose**

Es lassen sich bereits in kompensierten Stadien der Leberzirrhose Zeichen einer beginnenden Nierenfunktionseinschränkung feststellen. Eine verminderte Natriumexkre-

tionsfähigkeit mit steigender Natriumretention konnte als früheste renale Manifestation identifiziert werden. Sie fördert sowohl die portale Hypertension als auch eine hyperdynamische Zirkulation. Plasmaprenin-, Aldosteron- und Norepinephrinkonzentrationen, welche im weiteren Verlauf der Erkrankung eine bedeutende Rolle spielen, können in diesem Stadium noch normal sein. Auch die glomeruläre Filtrationsrate (GFR), Diurese und renale Perfusion können noch im Normbereich liegen (La Villa et al., 1992; Saló et al., 1995). Die Einschränkung scheint in diesem Stadium daher unabhängig von neurohumoralen Mechanismen. Mögliche Erklärung bietet der mit sinkender Natriumexkretion und reduzierter Nierenperfusion einhergehende hepatorenale Reflex (Kostreva et al., 1980; Lang et al., 1991; Ming et al., 2001). Die Regulation der Nierenperfusion obliegt in diesen kompensierten Stadien lokalen Mechanismen wie der renalen Prostaglandinproduktion, der Stickstoffmonoxid (NO) Produktion, Kalkreine exkretion und natriuretischen Peptiden (Arroyo et al., 1983; Arroyo et al., 2002; Moller et al., 2005; O'Beirne und Heneghan 2005; Rimola et al., 1986; Ruiz-del-Arbol et al., 2003).

Dennoch scheinen neurohumorale Mechanismen im Verlauf der Erkrankung zunehmend an Bedeutung zu gewinnen. So konnte in einer Studie von Wilkinson und Williams 1980 bei 80 % der Patienten mit Leberzirrhose eine Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) nachgewiesen werden. Bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien zeigte sich diese noch ausgeprägter.

Bedingt durch die fibrotische Umwandlung des Leberparenchyms im Rahmen der Zirrhoseentwicklung, mit Zerstörung der Gefäßstrukturen, kommt es zu einer Abnahme des Gesamtdurchmessers des Pfortadersystems. Es resultiert eine Verringerung des portalvenösen Blutflusses mit konsekutiver portaler Druckerhöhung. Durch die Freisetzung vasoaktiver Substanzen kommt es schließlich zu einer arteriellen splanchnisch betonten Vasodilatation (Schrier et al., 1988). Stickstoffmonoxid (NO) scheint dabei eine wesentliche Rolle zu spielen. Aber auch andere Mediatoren wie Kohlenmonoxid (CO), Prostaglandine und andere vasodilatierende Stoffe sind involviert (Glukagon, Gallensäuren, Neuropeptide) (Bosch und Garcia-Pagan, 2000; Frangos und Eskin, 1984; Martin et al., 1998). Weiterhin scheint eine veränderte Aktivität der Kalium-Kanäle sowie eine gesteigerte Produktion von Zytokinen an der Vasodilatation beteiligt zu sein. Die portale Hypertension aktiviert über verschiedene Mechanismen wie erhöhte Scherkräfte des Endothels oder erhöhter Expression von vaskulärem endothelialen Wachstums-

faktor (VEGF) NO-Synthetasen, noch bevor ein gesteigerter Blutfluss feststellbar ist (Hori et al., 1998; Lopez-Talavera et al., 1995; Wiest et al., 1999). Eine indirekte VEGF Beteiligung an der splanchnischen Vasodilatation konnte mittels Hemmung der VEGF-Rezeptoren bestätigt werden (Abralde, 2006; Wiest et al., 1999). Auch gastrointestinale Hormone wie Glukagon, Endocannabinoide, Adrenomedullin sowie eine Erhöhung proinflammatorischer Zytokine und Zelltod von Hepatozyten fördern die NO-Produktion. Begünstigt wird die NO-Freisetzung auch durch direkte Enzymphosphorylierung (Dimmeler et al., 1999; Fulton et al., 1999; Morales-Ruiz et al., 2003) und vermehrte Bildung costimulatorischer Faktoren (Tetrahydrobiopterin und Hitzeschockprotein 90) (Ai et al., 2003; Schmidt und Alp 2007; Shah et al., 1999).

Neben der Dilatation extrahepatischer Gefäße wird auch eine mesenteriale Gefäßneubildung als Ursache für den erhöhten Pfortaderzufluss diskutiert (Colle et al., 2008; Geerts et al., 2006). Zudem findet sich bei Patienten mit Leberzirrhose eine Hypokontraktilität des splanchnischen Gefäßbettes (Atucha et al., 1996; Hennenberg et al., 2008; Lee et al., 1992; MacGilchrist et al., 1991; Schepke et al., 2001; Sogni et al., 1996; Sieber et al., 1993; Vorobioff et al., 1984).

Konsekutiv kommt es zu einem relativen Volumenmangel im Bereich zentraler Volumenrezeptoren. Der zunächst noch relative intravasale Volumenmangel wird durch Flüssigkeitsverschiebungen in den „dritten Raum“, mit Ausbildung von Aszites und Ödemen perpetuiert. Ursächlich sind dabei einerseits abnehmender kolloidosmotischer Druck mit gesteigerter Gefäßpermeabilität durch verminderte Syntheseleistung der Leber und andererseits die Erhöhung des hydrostatischen portalvenösen Drucks (Benoit und Granger, 1988, Korthuis et al., 1988). Daneben führt die Steigerung des effektiven Filtrationsdruckes im splanchnischen Kapillarnetz zu einer gesteigerten Lymphproduktion. Wird die Kapazität des kompensatorisch erhöhten Lymphrücktransportes aufgrund der großen Druckdifferenzen überschritten, resultiert Aszitesbildung (Arroyo und Ginès, 1992). Kompensatorisch resultiert eine hyperdynamische Kreislaufdysregulation mit niedrigem Blutdruck und erniedrigtem peripheren Widerstand sowie erhöhtem Herzzeit- (HZV) und Gesamt-Plasmavolumen. Das erhöhte HZV ist dabei Folge einer verminderten Vorlast mit kompensatorisch gesteigerter Herzfrequenz (Brailon, 1986; Colombato et al., 1996; Kowalski und Abelmann, 1953; Murray et al., 1958; Rivolta et al., 1998; Scacerdoti 1993; Wiest 2007).

Durch den Abfall des systemischen arteriellen Blutdruckes um 10 % werden über Barorezeptoren neurohumorale Mechanismen, wie das sympathische Nervensystem (SNS), das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und das antidiuretische Hormon (ADH) im Hypothalamus aktiviert (Bichet et al., 1982a; Bichet et al., 1982b; Bernardi et al., 1983). Über Antinatriurese und Wasserretention herbeigeführte Plasmavolumenexpansion sowie periphere Vasokonstriktion versuchen Mediatoren dieser Systeme den Blutdruck zu stabilisieren. Auch in diesem Stadium, des bereits fortgeschrittenen Krankheitsverlaufes können unter Umständen renale Perfusion und GFR durch lokal wirkende Faktoren noch im Normbereich liegen.

Die vaskuläre Hyporeaktivität des splanchnischen Gefäßbettes erklärt die Aggravation der hyperdynamen Zirkulation trotz aktivierter neurohumoraler Mechanismen im Verlauf einer progredienten Dekompensation der Leberzirrhose.

In der Niere führen erhöhte Katecholaminkonzentrationen zu einer Konstriktion der Vasa afferentes, während Angiotensin II vor allem an den efferenten Gefäßen wirkt. Dies hat eine Abnahme der GFR und des renalen Plasmaflusses zur Folge. Mit Abnahme der renalen Perfusion und nachfolgender Ischämie kommt es zu einer verminderten Synthese vasodilatierender Mediatoren und gleichzeitig zu einer vermehrten intrarenalen Produktion vasokonstriktiver Substanzen, was die bestehende Ischämie weiter perpetuiert (Llach et al., 1993). Auch Endotheline, Peptidhormone endothelialen Ursprungs mit vasokonstriktorischer Wirkung, zeigten sich mit verstärkter renaler Vasokonstriktion erhöht. Signifikant erhöhte renal-venös betonte Endothelin-1-Spiegel wurden erstmals 1992 nachgewiesen (Moore et al., 1992). An der Hämodynamik beteiligte vasoaktive Faktoren sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die RAAS induzierte Vasokonstriktion betrifft auch die A. hepatica, was zu einer protrahierten Leberfunktionsverschlechterung mit einem Circulus vitiosus führt, und wird andererseits über eine Konstriktion der Hirngefäße mit der häufigen Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie in Zusammenhang gebracht (Arroyo et al., 2002; Salerno et al., 2007 b]). Die ausgeprägte Flüssigkeitsretention resultiert in einer Verdünnungshyponatriämie mit konsekutiver Hyposmolalität, die durch die persistierende nicht-osmotische ADH Stimulation weiter aggraviert wird (Cosby et al., 1989; Ginès et al., 2003).

Kommt es aufgrund zunehmender Dekompensation der Leberzirrhose mit veränderter Autoregulation der Niere zu einer überschießenden renalen Vasokonstriktion kann sich

bei Unterschreiten einer kritischen Perfusionsschwelle ein hepatrenales Syndrom ausbilden.

Auch eine häufig eingeschränkte kardiale linksventrikuläre Pumpfunktion wird für die Ausbildung eines HRS mitverantwortlich gemacht. Sie führt über die sinkende Durchblutung ebenfalls zu einem Anstieg der Plasmaaktivität von bereits erwähnten Vasokonstriktoren und verstärkt somit die renale Hypoperfusion. In verschiedenen Studien konnten bei Patienten mit HRS deutlich verringerte kardiale Ejektionsfraktionen im Vergleich zu den Kontrollgruppen ausgemacht werden (Ruiz-del-Arbol et al., 2005; Møller et al., 2002).

**Tab.1:** Vasodilatatorische und vasokonstriktorische Faktoren der Hämodynamik bei Zirrhose (nach Moller et al., 2005)

<u>Vasodilatatorische Faktoren</u>	<u>Vasokonstriktorische Faktoren</u>
Adenosin	Angiotensin II
Adrenomedullin	Endothelin-1 (ET-1)
Atrial natriuretic peptide (ANP)	Epinephrin und Norepinephrin
Bradykinin	Neuropeptid Y
Brain natriuretic peptide (BNP)	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)
Calcitonin-gene-related peptide (CGRP)	Sympatho-Noradrenerges-System (SNS)
Kohlenstoffmonoxid (CO)	Vasopressin (ADH)
Endocannabinoide	
Endotoxin	
Enkephaline	
Glucagon	
Histamin	
Interleukine	
Natriuretic peptide of type C (CNP)	
Stickstoffmonoxid (NO)	
Prostacyclin (PGI <sub>2</sub> )	
Substanz P	
Tumor Nekrose Faktor (TNF)	
Vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP)	

Beschriebene Mechanismen müssen aber nicht zwangsläufig zu einer Ausbildung eines Hepatorenalen Syndroms führen. Eine akute Nierenfunktionsstörung (ANV) im Rahmen

einer Leberzirrhose ist dennoch häufig indirekte Konsequenz einer ausgeprägten peripheren Vasodilatation mit konsekutiver Überstimulation vasokonstriktiver Systeme. Differentialdiagnostisch für eine akute Einschränkung lassen sich ein prärenales Versagen, ein HRS Typ I als Unterform der prärenalen Azotämie und eine akute tubuläre Nekrose unterscheiden, welche ineinander übergehen können (Metha et al., 2007).

Ein prärenales Nierenversagen ist in 60 % der Fälle für ein ANV im Rahmen der Leberzirrhose verantwortlich, davon macht das HRS Typ I etwa ein Drittel aus (Garcia-Tsao et al., 2008). In 40 % der Fälle ist eine ATN ursächlich (Moreau und Lebrec, 2003). Zu den häufigeren Auslösern eines ANV bei Patienten mit Leberzirrhose zählen vor allem gastrointestinale Blutungen, die zu einem Schockzustand mit herabgesetztem arteriellen Druck und somit verringerter Gewebepfusion führen können. Bei länger andauernder Hypoperfusion kann eine akute tubuläre Nekrose mit Nierenversagen entstehen. Weiterhin ist die Applikation einer Reihe nephrotoxischer Medikamente als Auslöser eines Nierenversagens möglich. Hierzu zählen vor allem nicht steroidale Anti-Rheumatika, als Hemmer der renalen Prostaglandin Synthese (Boyer et al., 1979), Aminoglykoside, als Auslöser einer akuten tubulären Nekrose (Cabrera et al., 1982) und Diuretika, als Auslöser eines prärenalen Nierenversagens (Sherlock et al., 1966). Ein prärenales Versagen kann auch durch ein verringertes intravasales Volumen als Folge von renalem oder gastrointestinalem Flüssigkeitsverlust ausgelöst werden (Davenport, 2010). Auch eine chronische Funktionsstörung durch renale Vasokonstriktion (HRS Typ II), immunologische oder metabolische Ursachen sowie seltener Glomerulonephritiden können Auslöser einer Niereninsuffizienz bei leberzirrhotischen Patienten sein.

Die differentialdiagnostische Unterscheidung der Pathogenese einer Niereninsuffizienz bei Leberzirrhose gestaltet sich im klinischen Alltag schwierig. Nicht selten sind renale Funktionseinschränkungen multifaktoriell bedingt. Diese Annahme wird durch häufig gefundene Kombinationen verschiedener glomerulärer Veränderungen im Rahmen von Nierenbiopsien bei zirrhotischen Patienten gestützt (Axelsen et al., 1995; Crawford et al., 1992).

*Hepatorenales Syndrom (HRS):* Bei dem HRS handelt es sich um ein oligurisches Nierenversagen rein funktioneller Genese, als häufige und schwerwiegende

Komplikation bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose. Die Funktionalität und potentielle Reversibilität des Geschehens konnte im Rahmen von Leber- und Nierentransplantationen verifiziert werden (Iwatsuki et al., 1973; Koppel et al., 1969). Es stellt die Maximalvariante des bereits beschriebenen pathogenetischen Prozesses der Nierenfunktionseinschränkung bei Patienten mit Leberzirrhose dar, kann aber auch im Rahmen eines akuten Leberversagens auftreten. Klinisch wird das HRS in zwei Verlaufsformen eingeteilt: Ein HRS Typ I führt in wenigen Tagen zu einer progredienten Nierenfunktionsverschlechterung ohne histopathologisches Korrelat und mit hoher Mortalität. Bei einem Typ II bleibt die Nierenfunktion über einen längeren Zeitraum auf einem stabilen Niveau eingeschränkt, mit einer etwas besseren Prognose als Typ I. Beim HRS handelt es sich im Wesentlichen um eine Ausschlussdiagnose zu der diagnostische Kriterien des International Ascites Clubs 2007 heran gezogen werden (vgl.Tab.2).

**Tab.2:** Definition des hepatorenenalen Syndroms Diagnosekriterien des internationalen Aszites Klubs 2007 (nach Salerno et al., 2007(b))

**Definition des hepatorenenalen Syndroms**

Diagnosekriterien des internationalen Aszites Klubs 2007

- Chronische oder akute Lebererkrankung mit fortgeschrittener Leberzirrhose und Aszites
- Serumkreatinin >1,5 mg/dl
- Abwesenheit von Schock, exzessiven Flüssigkeitsverlusten (inklusive gastrointestinaler Blutungen) und nephrotoxischer Medikation
- Keine Verbesserung der Nierenfunktion nach Absetzen von Diuretika für mindestens 2 Tage und nach Gabe von Albuminlösung 1 g/kg Körpergewicht/Tag
- Ausschluss einer Proteinurie >0,5 g/Tag und einer Mikrohämaturie, fehlender sonographischer Hinweis auf einen Aufstau oder eine parenchymatöse Nierenerkrankung

#### **1.4 Mortalität**

Die Zirrhose geht mit einer stark verminderten Lebenserwartung einher und gilt als einer der führenden Ursachen für Morbidität und Mortalität. Je nach Ursache versterben 30-70 % der Patienten innerhalb von 10 Jahren nach Diagnosestellung, davon 60 % innerhalb

des ersten Jahres (Sorensen et al., 2003). Der fortschreitende Funktionsverlust der Hepatozyten führt letztendlich zum Endstadium der dekompensierten Leberzirrhose, dem chronischen Leberversagen, welches mit einer Mortalität von 85 % in 5 Jahren assoziiert ist (Grünhage et al., 2008; Heidelbaugh und Sherbondy, 2006; Schuppan und Afdhal, 2008).

In den Vereinigten Staaten steht die Erkrankung an 12. Stelle der häufigsten Todesursachen (Sterbeziffer 9.5 / 100.000 Personen/Jahr) (Heidelbaugh und Bruderly, 2006) und auch in Deutschland zählt sie mit einer Sterbeziffer von 8,9 / 100 000 im Jahr 2009 zu den häufigsten Todesursachen. Die Zahl der Todesfälle hat sich in den Jahren von 1980-2005 von 5 auf 9,9 / 100.000 Einwohner verdoppelt. (Statistisches Bundesamt, 2011). In Deutschland sind alleine im Jahr 2011 14.098 Patienten an den Folgen einer Leberzirrhose verstorben. Das macht einen Anteil von 1,7 % an der Gesamtmortalität aller Einwohner Deutschlands (Statistisches Bundesamt, 2011).

## 1.5 Prognostische Scores

Zu den etabliertesten prognostischen Scores gehört die Einteilung nach C.G. Child (Child und Turcotte, 1964) im Jahre 1964 publiziert und 1972 durch R.N. Pugh (Pugh et al., 1973) modifiziert sowie der 2002 eingeführte MELD („Model for End-Stage Liver Disease“ ) -Score (Kamath et al., 2001; Wiesner et al. 2003). Beide Scoresysteme wurden ursprünglich zur Evaluation klinischer Interventionen bei Leberzirrhose entwickelt (Child und Turcotte, 1964; Malinchoc et al., 2000). Der modifizierte Child-Turcotte-Pugh Score (CTP Score) erfasst anhand von Serumbilirubin, Serumalbumin sowie Quick oder INR sowohl kontinuierliche, als auch diskontinuierliche und zugleich subjektive Variablen mit Aszites und Enzephalopathie. Der MELD-Score hingegen stützt sich ausschließlich auf kontinuierliche Faktoren wie Serumbilirubin, Serumkreatinin und INR-Wert. Die Laborparameter gehen in logarithmierter Form, multipliziert mit Koeffizienten welche den Mortalitätseinfluss einzelner Variablen widerspiegeln sollen, in die Berechnung ein. Aufgrund der scheinbar objektiven, untersucherunabhängigen Parameter etablierte sich der MELD-Score in der Allokation von Spenderorganen zur Lebertransplantation und löste die bis zum damaligen Zeitpunkt

praktizierte unzulängliche Organverteilung nach Wartezeit ab (Freeman et al., 2000, Freeman et al., 2006). Im Jahre 2002 wurde er zunächst von der United Network for Organ Sharing (UNOS) offiziell für das Allokationssystem in den Vereinigten Staaten von Amerika übernommen (Freeman et al., 2004) und im Dezember 2006 auch durch Eurotransplant (ET) implementiert (Bundesärztekammer, 2008).

Bereits wenige Jahre später wurde deutlich, dass die Prognose bestimmter Patientengruppen mittels MELD nur unzureichend dargestellt werden konnte. Im September 2008 kam es daher zu einer Novellierung der Richtlinie zur Organtransplantation, mit Einführung eines Regelwerkes von „standard exceptions“, das vor allem bei genetischen, neoplastischen und cholestatischen Erkrankungen, bei denen die MELD-Klassifikation die Krankheitsschwere unterschätzt, eine laborwertunabhängige Priorität ermöglichen soll (Bundesärztekammer 2008). Trotz der Verbesserung des Allokationssystems durch die MELD-Klassifikation, mit sinkender Wartelistenmortalität (Rahmel und Osterlee 2007), werden die Grenzen des Scores zunehmend deutlich (Ahmad et al., 2007; Austin et al., 2007; Freeman, 2008). Neben unzureichender Berücksichtigung von Patienten mit portaler Hypertension oder Aszites (Durand und Valla, 2008), wird vor allem die Objektivität des Scores in Frage gestellt (Cholongitas et al., 2006; Cholongitas et al., 2007; Trotter et al., 2004; Trotter et al., 2007). Als Folge dieser Erkenntnis wurden zahlreiche Modifikationsvorschläge der MELD-Gleichung publiziert. Vorschläge waren MELD-XI, der die Gerinnungsvariable aus der Rechnung eliminiert, Delta MELD, welcher die Differenz zwischen neuestem und niedrigstem MELD-Wert innerhalb von 30 Tagen darstellt (Heuman et al., 2007; Merion et al., 2003),

MELD-Na, der die Hyponatriämie bei Patienten mit renaler Dysfunktion und Aszites berücksichtigt (Biggins et al., 2006) und MELD-ICG, welcher PDR-ICG-Werte (Indozyaninr Grün-Plasmaschwinderate) als funktionellen Lebertest in die Berechnung mit einbezieht (Zipprich et al., 2010). Eine Überlegenheit bezüglich der prädiktiven Überlebenswahrscheinlichkeit konnte bisher nur bei MELD-Na und MELD-ICG gezeigt werden (Kim et al., 2008; Zipprich et al., 2010). Messschwankungen der Laborparameter, die zu signifikanten Änderungen des MELD-Wertes führen können (Xiol et al., 2009), bleiben allerdings auch in aktuellen Modifikationsvorschlägen unberücksichtigt.

## **1.6 Lebertransplantation**

Die Lebertransplantation (LTx) stellt die ultimative und einzig kurative Therapieoption in der Behandlung der fortgeschrittenen Leberzirrhose dar.

Seit 1969 sind alleine in Deutschland mehr als 19.000 Lebern transplantiert worden (Hesse und Waage, 2011). Den jährlichen Statistiken von Eurotransplant (ET) ist zu entnehmen, dass sich einerseits die Zahl der Transplantationen in den vergangenen Jahren 2000-2011 fast verdoppelt hat und andererseits die Diskrepanz zwischen Wartelistenpatienten und verfügbaren Organen immer größer wird. So wurden im Jahre 2000 in Deutschland 579 Lebertransplantationen durchgeführt und 570 Patienten waren am Ende des Jahres neugelistet. Im Jahre 2011 betrug die Anzahl der Transplantationen 1015 während 2064 Patienten neu auf die Warteliste gesetzt wurden. Während sich die Anzahl der durchgeführten Transplantationen also fast verdoppelt hat, ist parallel der Bedarf etwa um das Vierfache gestiegen. Vergleicht man die Zahlen von 2011 mit denen von 1991, so ist sogar eine Verzehnfachung der benötigten Organe zu verzeichnen. Überlebensraten post transplantationem werden mit über 85 % nach einem Jahr und 70 % nach 5 Jahren angegeben (Schemmer et al., 2005).

## **1.7 Ziel der Arbeit**

Eine renale Dysfunktion im Rahmen einer chronischen Lebererkrankung stellt eine häufige Komplikation dar und ist vielfach multifaktoriell bedingt. In dieser Studie soll die Bedeutung der Nierenfunktion für die Prognose und das Überleben von Patienten mit manifester Leberzirrhose evaluiert werden.

## **2. Patienten und Methoden**

Diese retrospektive Studie wurde am Universitätsklinikum Bonn durchgeführt. Sie umfasst Daten von 245 Patienten die in den Jahren von 2004 bis 2011 aufgrund der Diagnose einer Leberzirrhose an der chirurgischen Klinik eine orthotope

Lebertransplantation erhielten, oder mit selbiger Diagnose in der Medizinischen Klinik und Poliklinik I einer Dialyse zugeführt werden mussten.

## **2.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Gruppe 1 umfasst alle leberzirrhotischen Patienten, die von 2004-2011 eine orthotope Lebertransplantation (OLT<sub>x</sub>) erhielten. Ausgeschlossen wurden Patienten, die sich im angegebenen Zeitraum einer Retransplantation oder Re-Retransplantation unterziehen mussten. Ebenso wurden Patienten mit polyzystischer Erkrankung ausgeschlossen, da diese Grunderkrankung die Nieren per se mitbeteiligen kann, so dass letztlich 140 Patienten in die statistische Auswertung mit einbezogen wurden. Die Gruppe der lebertransplantierten Patienten wurde in der statistischen Analyse nochmals in zwei Untergruppen unterteilt. Gruppe 1a umfasst lebertransplantierte Patienten, die präoperativ nicht dialysiert werden mussten (n=111), während die Gruppe 1b prätransplantationem dialysepflichtige Patienten enthält (n=29). In Gruppe 2 wurden alle Patienten im Zeitraum von 2004-2011 eingeschlossen, die im Rahmen ihrer Leberzirrhose stationär aufgenommen wurden und aufgrund einer terminalen Niereninsuffizienz einer Dialyse zugeführt werden mussten, ohne im Verlauf lebertransplantiert zu werden oder bereits transplantiert zu sein. Diese Kohorte umfasst 105 Patienten.

## **2.2 Datenerhebung und -verarbeitung**

Es wurden Daten zur Patientencharakterisierung, Leber-, Nierenparameter, Komplikationen zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme und im Krankheitsverlauf, Interventionen, Entzündungsparameter, kardiovaskuläre Faktoren sowie Mortalität erfasst (vgl. Tabelle 3) und tabellarisch festgehalten. In Gruppe 1 erfolgte die Datenerhebung eine Woche vor Transplantation (+/- 5 Tage) sowie 3, 6 und 12 Monate (jeweils +/- 14 Tage) postoperativ. In Gruppe 2 wurden oben genannte Faktoren zum Zeitpunkt der stationären Patientenaufnahme vor Andialyse, 1Tag (+/-2 Tage) vor Entlassung sowie 12 Monate nach Dialysebeginn bestimmt.

**Tab.3:** Parameter der Datenerhebung

Patientencharakteristika	Geschlecht Größe Gewicht BMI Alter Ätiologie der Zirrhose
Leberparameter	Bilirubin (mg/dl) Quickwert Prothrombinzeit/INR Albumin (g/l) Cholinesterase (U/l) ALT/AST (U/l) GammaGT (U/l) Alkalische Phosphatase (U/l) Child-Pugh-Score MELD-Score
Nierenparameter	Kreatinin (mg/dl) Harnstoff (mg/dl) MDRD4 (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) CDK-EPI (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )
Kardiovaskuläre- und Entzündungsparameter	CRP (mg/l) Kardiovaskuläre Ereignisse (MACE, Schlaganfall, n-STemi, STemi) Diabetes mellitus
Komplikationen präoperativ bzw. vor Andialyse	Aszites Hepatische Enzephalopathie Varizen/Varizenblutungen Hydrothorax Splenomegalie Thrombozytopenie Hepatorenales Syndrom Hepatozelluläres Karzinom
Interventionen	TIPS
Komplikationen post-OLTx / im Dialyseverlauf	Infektionen (bakteriell/viral/mykotisch)
Endpunkte	Mortalität (und deren Ursache) Neue Dialysepflichtigkeit

### 2.3 Berechnung von Child-Pugh-, MELD-Score, MDRD4 und CKD-EPI

Zur Berechnung des MELD-Scores (Model for end-stage liver disease) wurde folgende Formel angewandt (Kamath et al., 2001):

$$\text{MELD Score} = (0,957 * \ln(\text{Serum Kreatinin}) + 0,378 * \ln(\text{Serum Bilirubin}) + 1,120 * \ln(\text{INR}) + 0,643) * 10$$

**Abb.1:** Formel zur Berechnung des MELD-Scores

Serum-Kreatininwerte größer 4 mg/dl, sowie alle Kreatininwerte unter Dialyse flossen in der MELD-Berechnung mit 4 mg/dl ein. Alle Werte kleiner 1 wurden auf 1 gesetzt. Die Spannweite des MELD-Scores reicht von 6 bis maximal 40 Punkten (United Network for Organ Sharing, 1999).

Der Child-Pugh-Score wurde nach Tabelle 4 für alle Patienten ermittelt.

**Tab. 4:** Child-Pugh-Klassifikation (nach: Pugh et al., 1973)

Kriterium	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	Einheit	Gruppeneinteilung: Child A = 5–6 Punkte Child B = 7–9 Punkte Child C = 10–15 Punkte
Serum-Bilirubin (gesamt)	< 2,0	2,0–3,0	> 3,0	mg/dl	
Serum-Albumin	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8	g/dl	
INR	< 1,7	1,7–2,2	> 2,2	–	
Aszites im Ultraschall	keiner	Leicht	Mittelgradig	–	
hepatische Enzephalopathie	keine	Stadium I–II	Stadium III–IV	–	

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde nach MDRD4-Formel (Modification of diet renal disease) zur Abschätzung der endogenen Clearance berechnet.

$$\text{MDRD 4 (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 186 * (\text{Serum Kreatinin})^{-1,154} * (\text{Alter})^{-0,203} * (0,742 \text{ bei Frauen}) * (1,210 \text{ bei dunkelhäutigen Patienten})$$

**Abb.2:** Formel zur Berechnung der MDRD4 (Formel nach Levey 1999)

Da die MDRD4 im Bereich einer GFR um und über 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> die tatsächliche GFR unterschätzt, wurde auch die CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) berechnet, die GFR-Werte über 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> besser abbildet. Für diesen Kalkulationsalgorithmus, der dieselben Parameter wie die MDRD-Formel nutzt, aber unterschiedliche Kreatininbereiche berücksichtigt und hinsichtlich des Serumkreatinins geschlechtsspezifisch differenziert, konnten genauere Übereinstimmungen mit der wahren GFR in Bereichen über 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> validiert werden (Levey et al., 2009).

<b>Geschlecht weiblich und Serumkreatinin unter 0,7 mg/dl</b>	CDK-EPI (ml/min)= $144 * ( \text{Serum-Kreatinin}/0,7 )^{-0,329} * 0,993^{\text{Alter}}$
<b>Geschlecht weiblich und Serumkreatinin über 0,7 mg/dl</b>	CDK-EPI (ml/min)= $144 * ( \text{Serum- Kreatinin}/0,7 )^{-1,209} * 0,993^{\text{Alter}}$
<b>Geschlecht männlich und Serumkreatinin unter 0,9mg/dl</b>	CDK-EPI (ml/min)= $144 * ( \text{Serum- Kreatinin}/0,9 )^{-0,411} * 0,993^{\text{Alter}}$
<b>Geschlecht männlich und Serumkreatinin über 0,9mg/dl</b>	CDK-EPI (ml/min)= $144 * ( \text{Serum- Kreatinin}/0,9 )^{-1,209} * 0,993^{\text{Alter}}$

**Abb.3:** Formel zur Berechnung der CKD-EPI (nach: nach Levey et al., 2009)

## 2.4 Statistische Auswertungen

Zur statistischen Auswertung wurde die deutsche Version 20.0 von SPSS (IMB, München) herangezogen. Häufigkeiten der kategorialen Werte wurden mittels Häufigkeitsverteilungen, Kreuztabellen und Chi-Quadrat-Test nach der Maximum-Likelihood-Methode analysiert. Gruppenvergleiche wurden unter Einsatz des Student's-t-Tests für unabhängige Variablen und dem U-Test nach Mann und Whitney durchgeführt. Die Angaben erfolgen als Prozentangaben sowie als Mittelwerte mit entsprechenden Standardabweichungen. Einflussfaktoren auf Mortalität und Überleben wurden mittels uni- und multivariaten Cox-Regressionsanalysen und Hazard-Ratios untersucht. Das Signifikanzniveau wurde bei  $p < 0,05$  angesetzt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientencharakteristika

Das Studienkollektiv von 245 Patienten wurde in zwei Hauptgruppen unterteilt. Gruppe 1 gebildet aus lebertransplantierten Zirrhotikern mit Untergruppe 1a: ohne präoperative Dialyse, sowie Untergruppe 1b: mit präoperativer Dialysepflichtigkeit. Gruppe 2 umfasst alle dialysepflichtigen Leberzirrhotiker die nicht transplantiert wurden.

*Geschlecht:* Beide Hauptgruppen sowie die Untergruppen des Kollektives setzten sich überwiegend aus Männern zusammen. So waren in Gruppe 1a 76,6 %, in Gruppe 1b 58,6 % und in Gruppe 2 71,4 % der Patienten männlichen Geschlechts. Das weibliche Kollektiv machte somit 23,4 %, 41,4 % und 28,6 % aus.

*Alter:* Das mittlere Alter der Patienten lag in Gruppe 1 bei 51,69 Jahren (95 %CI: 49,7-53,6) bei einer Spannweite von 18-71 Jahren und in Gruppe 2 bei 56,67 Jahren (95 % CI: 55,7-60,7), Spannweite 33-83 Jahre. Der Altersunterschied zwischen transplantierten und nicht transplantierten Patienten war mit  $p < 0,001$  signifikant.

*Body-Maß-Index (BMI):* Der Body-Maß-Index betrug in Gruppe 1 im Mittel 25,10 kg/m<sup>2</sup> (95 % CI: 20,3-23,5) und in Gruppe 2 27,66 kg/m<sup>2</sup> (95 %CI: 25,8-30,6). Zwischen Gruppe 1 und 2 waren bezüglich BMI keine signifikanten Unterschiede feststellbar.

**Tab.5:** Deskriptive statistische Patientendaten zu Alter und BMI

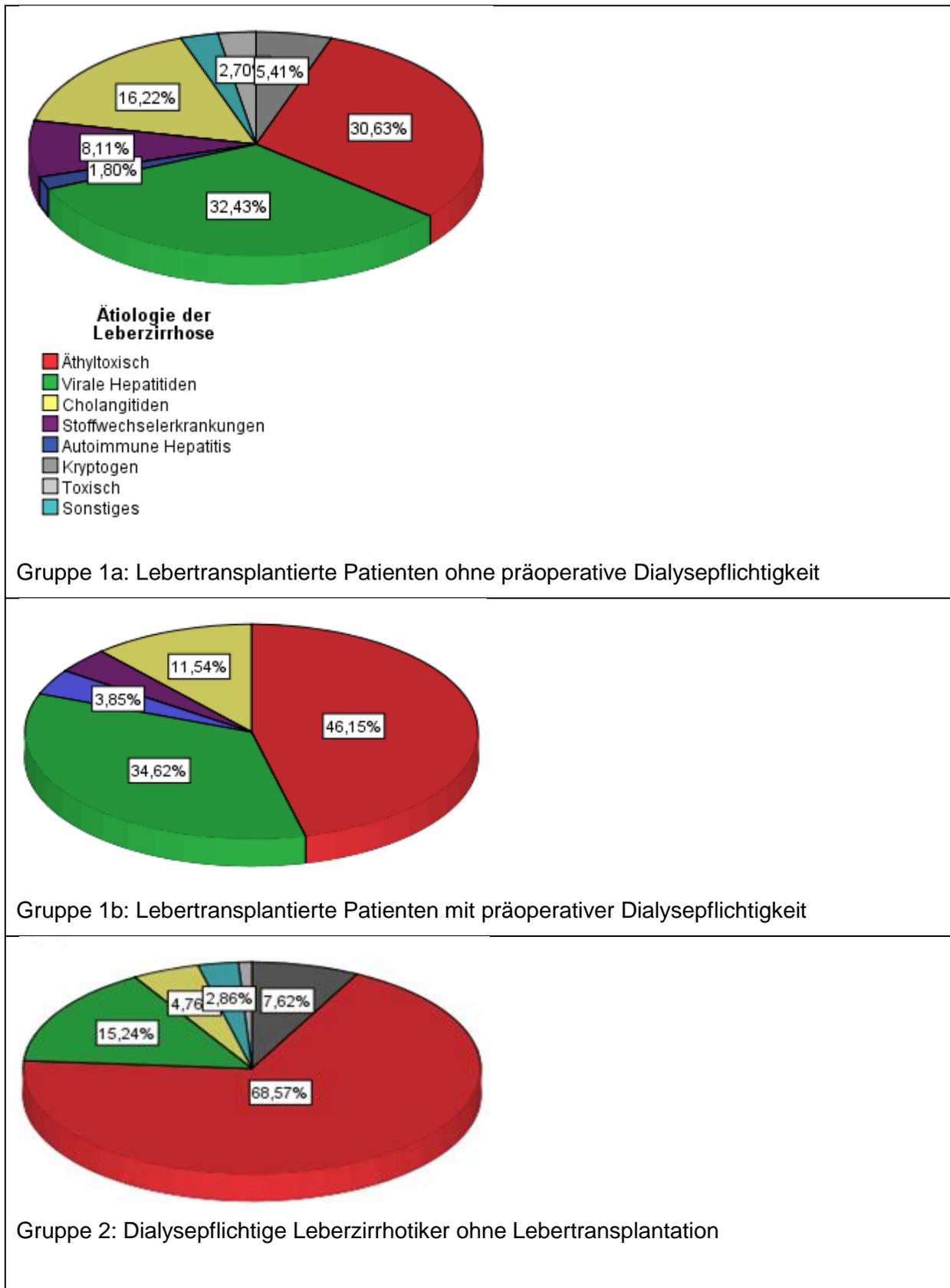
Gruppe	1	95 % CI	2	95 % CI
Anzahl	140		105	
Männlich	102		75	
Weiblich	38		31	
Alter (Jahre)	51,7	49,7-53,6	56,7	55,7-60,7
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21,1	20,3-23,5	27,7	25,8-30,6

### 3.2 Ätiologie der Erkrankung

In der Gruppe der lebertransplantierten Patienten ohne präoperative Dialysepflichtigkeit (Gruppe 1a) waren die Hauptursachen der Zirrhose äthyltoxischer (30,6 %) und viraler (32,43 %) Genese. Gefolgt von Cholangitiden mit 16,22 % (PBC/PSC), Stoffwechselerkrankungen mit 8,11 % (Hämochromatose/  $\alpha_1$ -Antitrypsinmangel/ Morbus Wilson) und kryptogenen Zirrhosen (5,41 %), sowie sonstigen Ursachen (Amyloidose, Sarkoidose). Den kleinsten Anteil nahmen autoimmune Hepatitiden mit 1,8 % ein.

Auch im präoperativ dialysepflichtigen Patientenkollektiv (Gruppe 1b) nahmen äthyltoxische Zirrhosen mit 46,15 % und virale Hepatitiden mit 34,62 % den größten Anteil ein. 11,54 % bildeten die Cholangitiden gefolgt von Stoffwechselerkrankungen und autoimmunen Hepatitiden zu jeweils 3,85 %.

Im nichttransplantierten Kollektiv (Gruppe 2) konnte in 68,76 % der Fälle chronischer Alkoholkonsum als Ursache der Leberzirrhose ausgemacht werden. Die viralen Hepatitiden bildeten mit 15,24 % den zweitgrößten Anteil. Kryptogene Zirrhosen (7,62 %), Cholangitiden (4,76 %) und sonstige Ursachen (2,86 %) nahmen geringere Anteile ein (vgl. Abbildung 4).



**Abb.4:** Ätiologische Verteilung der Genese der Leberzirrhose in den einzelnen Untergruppe

### 3.3 Komplikationen der Erkrankung

#### 3.3.1 Präoperativ bzw. bei stationärer Aufnahme/ Andialyse

*Aszites:* Eine Aszitesbildung konnte bei 66,4 % der transplantierten nicht dialysepflichtigen Patienten vor OLTx nachgewiesen werden. In der Gruppe der präoperativ bereits dialysierten Zirrhotiker waren es 88,5 % ( $p=0,026$ ). Unter den nicht operierten Dialysepatienten (Gruppe 2) wiesen 95,2 % eine sonographisch nachgewiesene Aszitesbildung auf. 12,8 % der Transplantationspatienten mit Aszites erhielten präoperativ einen transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt (TIPS). In der Gruppe der nicht transplantierten Aszitespatienten wurde in 22 % eine solch interventionelle Therapie angewandt ( $p= 0,001$ ).

*Hydrothorax:* Von einem Hydrothorax waren vergleichsweise wenige Patienten betroffen. 5,1 % in Gruppe 1a, 3,4 % in 1b und 5,7 % in Gruppe 2 waren von dieser Komplikation betroffen. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen gab es keine.

*Hepatische Enzephalopathie:* Eine Hepatische Enzephalopathie konnte im Mittel bei 50,8% der Patienten in allen Gruppen festgestellt werden. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten eruiert werden, auch nicht anhand der verschiedenen Ausprägungsgrade.

*Varizen:* Ein endoskopischer Nachweis von Varizen erfolgte bei 71,56 % der Patienten in Gruppe 1a. Bei 42,3 % von diesen traten rezidivierende Blutungen auf. In Gruppe 1b wurden bei 80,77 % der Zirrhotiker ösophageale Varizen diagnostiziert, von denen 33,3 % wiederum rezidivierende Blutungen aufwiesen. Die Ergebnisse waren ähnlich denen von Gruppe 2, in welcher die Varizeninzidenz bei 77,1 % und die Häufigkeit von Blutungsereignissen bei Betroffenen bei 37 % lagen. Differenzen waren statistisch nicht signifikant.

*Splenomegalie:* Eine Splenomegalie konnte sonographisch bei 41,4 % in Gruppe 1a, 50 % in Gruppe 1b und 68,6 % in Gruppe 2 diagnostiziert werden.

*Thrombozytopenie:* Eine laboratorisch gesicherte Thrombozytopenie war bei 21,6 % der Patienten in Gruppe 1a, bei 19,2 % in 1b und bei 78,3 % in der Gruppe 2 nachweisbar.

*Hepatorenales Syndrom (HRS):* Das Auftreten eines Hepatorenalen Syndroms war, als eine der Hauptursachen auftretender Dialysepflichtigkeit, in den dialyseabhängigen Gruppen (Gruppen 1b und 2; 76,9 % und 80 %) signifikant häufiger als in Gruppe 1a (28,8 %,  $p < 0,001$ ). Etwa die Hälfte aller betroffenen Patienten wurde mit einem Vasopressin- Analogon (i.d.R. Terlipressin) in Kombination mit Humanalbumin behandelt. Etwa 10 % erhielten ausschließlich eine Albuminsubstitution.

*Hepatozelluläres Karzinom (HCC):* Ein hepatozelluläres Karzinom war in den Gruppen der transplantierten Patienten, mit 30,6 % (1a) und 19,2 % (1b), häufiger anzutreffen als in der nicht transplantierten Gruppe (2) (4,8 %).

**Tab.6:** Inzidenzen verschiedener leberzirrhotischer Komplikationen in den einzelnen Subgruppen vor Transplantation/Andialyse (Angaben in Prozent)

Komplikationen	Gruppe 1a (%)	Gruppe 1b (%)	Gruppe 2 (%)	Vergleich der Gruppe 1a mit 1b	Vergleich der Gruppe 1b mit 2
Aszites	66,4	88,5	95,2	$p=0,026$	n.s.
Hydrothorax	5,1	3,4	5,7	n.s.	n.s.
HE	44,9	57,7	49,5	n.s.	n.s.
Varizen	71,56	80,77	77,1	n.s.	n.s.
davon mit Blutungsereignissen	42,3	33,3	37	n.s.	n.s.
Splenomegalie	41,4	50,0	68,6	n.s.	n.s.
Thrombozytopenie	21,6	19,2	78,3	n.s.	$p < 0,001$
HRS	28,8	76,9	80,0	$p < 0,001$	n.s.
HCC	30,6	19,2	4,8	n.s.	$p < 0,001$

### 3.3.2 Komplikationen im Krankheitsverlauf

*Infektionen:* Infektionen gehörten bei dieser Studie zu den häufigsten Komplikationen sowohl bei den Posttransplantationspatienten mit und ohne Dialyse, als auch bei den

Dialysepatienten ohne chirurgische Therapie. In zahlreichen Fällen lagen Doppel- oder Mehrfachinfektionen mit verschiedenen Erregern vor. In der Gruppe der Posttransplantationspatienten spielten vor allem virale Infektionen eine bedeutende Rolle (CMV, VZV, HSV). In Subgruppe 1a waren 36,9 % von einer viralen Infektion betroffen. In Subgruppe 1b betrug der Anteil 17,2 %. Bei den Dialysepatienten ohne OLTx (Gruppe 2) wurden keine viralen Infektionen nachgewiesen. Hier waren mit 64,2 % am häufigsten Bakterien als Infektionsauslöser auszumachen. Auch in Gruppe 1b machten sie mit 58,6 % den Hauptanteil der Infektionsursachen aus. In Gruppe 1a waren es 27 %. Mykosen waren vor allem in den Gruppen der dialysepflichtigen Patienten vorzufinden, in Gruppe 2 21,7 %, in Gruppe 1b 20,7 % und in Gruppe 1a 8,1 % (vgl.Tab.6).

**Tab.7:** Entwicklung von Komplikationen im Verlauf der Erkrankung differenziert nach Subgruppen. Angaben in Prozent. Beobachtungszeitraum 12Monate

Komplikationen	Gruppe 1a	Gruppe 1b	Gruppe 2	1a/1b	1b/2
Infektion viral	36,9%	17,2%	0%	p=0,02	p<0,001
Infektion bakteriell	27%	58,6%	64,2%	p<0,001	n.s.
Infektion mykotisch	8,1%	20,7%	21,7%	p<0,001	n.s.

### 3.4 Entzündungsparameter (CRP), Kardiovaskuläre Ereignisse und Diabetes mellitus

*C-Reaktives Protein (CRP):* Die CRP-Werte im Serum, als Parameter einer Entzündung, waren im Mittel bei allen Patienten deutlich über die Norm erhöht. Signifikante Gruppenunterschiede konnten keine nachgewiesen werden, wenngleich das mit Abstand höchste Niveau in Gruppe 2 vorgefunden wurde.

**Tab.8:** Mittelwerte und 95 % CI-intervalle der CRP-Befunde differenziert nach Subgruppen

Gruppe	Präoperativ/vor Andialyse	95 % CI
Gruppe 1a	19,52 mg/l	14,8- 24,2
Gruppe 1b	22,94 mg/l	14,5- 31,3
Gruppe 2	51,70 mg/l	43,4- 60,0

*Kardiovaskuläre Ereignisse:* Kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt, Stroke und Lungenembolie waren im gesamten Kollektiv selten anzutreffen (vgl. Tab.9).

**Tab.9:** Inzidenzen kardiovaskulärer Ereignisse vor OLTx /stationärer Aufnahme und im Therapieverlauf. Angaben in Prozent.

Gruppe	Präoperativ/vor Andialyse	Posttransplantationem/Verlauf
Gruppe 1a	2,8 %	3,8 %
Gruppe 1b	3,8 %	0 %
Gruppe 2	3,8 %	0,95 %

*Diabetes mellitus (D.m.):* Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme konnte ein manifester Diabetes mellitus bei 15,9 % der Patienten in Gruppe 1a, 7,7 % in Gruppe 1b und 20% in Gruppe 2 festgestellt werden.

**Tab.10:** Inzidenzen eines Diabetes mellitus vor OLTx / stationärer Aufnahme und im Therapieverlauf. Angaben in Prozent

Gruppe	D.m. bei stationärer Aufnahme	<u>Erstmanifestation D.m. im Krankheitsverlauf (oder post-OLTx)</u>
Gruppe 1a	15,9 %	12,1 %
Gruppe 1b	7,7 %	7,7 %
Gruppe 2	20 %	0 %

### 3.5 Parameter der Leberfunktion

*Child-Pugh-Klassifikation:* Zur Einschätzung des Schweregrades der Leberzirrhose wurde u. a. die Child-Pugh-Klassifikation herangezogen. Die Mehrzahl der Patienten zählte zur Child-Pugh-Klasse C mit 53,7 % in Gruppe 1a, 80,8 % in Gruppe 1b und 78,1 % in Gruppe 2. Bei 26,9 % (1a), 19,2% (1b) und 16,2 % (2) konnte ein Score der Klasse B ermittelt werden. Eine Child-Pugh-Klasse A errechnete sich nur bei 19,4 % (1a), 0 % (1b) und 5,7 % (2). Der Mittelwert des Child-Pugh-Scores lag bei 9,46 (1a), 11,16 (1b) und 11,08 (2) Punkten. Signifikante Unterschiede ergaben sich im Vergleich der Untergruppen der lebertransplantierten Patienten (1a/1b)  $p < 0,001$ . Abweichungen zwischen den beiden Dialysegruppen (1b/2) waren nicht signifikant (vgl. Tab.11 und 12).

*MELD-Score:* Neben der Child-Pugh-Klassifikation wurde die Leberfunktionseinschränkung mittels MELD-Score ermittelt. Der Mittelwert betrug 20,8 (95 % CI: 18,8-22,9) in Gruppe 1a, 36,7 (95 % CI: 32,0-39,0) in Gruppe 1b und 30,1 (95 % CI: 28,5-31,6) in Gruppe 2. Unterschiede im MELD-Wert zwischen den Gruppen waren sowohl im Vergleich Transplantationspatienten mit versus ohne präoperative Dialyse ( $p < 0,001$ ), als auch in der Gegenüberstellung Dialysepatienten mit versus ohne Lebertransplantation ( $p < 0,001$ ) signifikant. Wie erwartet zeigen sich die MELD-Werte in den dialysepflichtigen Gruppen erhöht, da Dialyse in der MELD-Gleichung mit einem Kreatininwert von 4 berücksichtigt wird.

*Bilirubin:* Das Gesamtbilirubin im Serum als ein Indikator für das Ausmaß der Leberzellschädigung, durch abnehmende Konjugationsfähigkeit und intrahepatischer Cholestease, war in der gesamten Population deutlich erhöht. In Gruppe 1a lag der Mittelwert bei 11,28 mg/dl (Normalwerte 0,2-1 mg/dl) in Gruppe 1b bei 16,42 mg/dl und in Gruppe 2 bei 11,27 mg/dl, n.s.

*Syntheseparameter:*

*Quick / INR:* Quick- und INR-Werte wurden als Ausdruck einer möglichen Lebersynthesestörung der Vitamin K abhängigen Gerinnungsfaktoren erfasst. Die Mittelwerte waren in der Gruppe 1a mit einem Quickwert von 57,6 % und einer INR von 1,7 signifikant besser als in Gruppe 1b mit einem Quickwert von 40,2 % und einer INR von 2,33 ( $p < 0,001$ ). Differenzen zwischen Gruppe 1b und 2 (Mittelwert Quick: 51,5 %, INR: 1,8) waren nicht signifikant.

*Albumin:* Auch Serumalbuminwerte wurden zur Beurteilung der Syntheseleistung der Leber herangezogen. Signifikante Unterschiede waren hier nur im Vergleich der beiden Dialysegruppen vorzufinden. Die Albuminmittelwerte lagen in Gruppe 1a bei 29,8 g/l, in Gruppe 1b bei 29,7 g/l und bei 24,7 g/l in Gruppe 2. Die Mittelwerte lagen in allen Gruppen unterhalb des Normbereiches von 35-52 g/l.

*Cholinesterase:* Cholinesterasewerte waren ebenfalls in Gruppe 2 mit einem Mittelwert von 3582,1 U/l signifikant niedriger als in Gruppe 1b mit 4850,0 U/l. Gruppe 1a mit

einem Mittelwert von 5376,8 U/l zeigte keine statistisch signifikante Differenz zu Gruppe 1b. Auch die Cholinesterasewerte lagen in allen Gruppen unterhalb des Normbereiches von 7000-19000 U/l.

*Leberenzyme:* Bei der Statistischen Auswertung der leberspezifischen Enzyme Alanin-Aminotransferase (ALT) und Gamma-Glutamyltransferase ( $\gamma$ GT) sowie den unspezifischen Enzymen Aspartataminotransferase (AST) und alkalischer Phosphatase (aP) fielen keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen auf. Der errechnete de Ritis-Quotient nach der Formel AST/ALT lag in den meisten Fällen deutlich über dem Wert 1, als Ausdruck einer schweren Leberschädigung. In Gruppe 1a lag der Quotient in 82,1 % der Fälle über dem Wert 1, in Gruppe 1b bei 88,5 % und in Gruppe 2 bei 89,6 % der Patienten.

**Tab. 11:** Mittelwerte der Leberparameter und Scores prätransplantativ/ bei stationärer Aufnahme in den einzelnen Subgruppen sowie signifikante Subgruppenunterschiede

Leber-Parameter	Gruppe 1a		Gruppe 1b		Gruppe 2		Gruppe 1a/1b	Gruppe 1b/2
	Mittelwert	95 % CI	Mittelwert	95 % CI	Mittelwert	95 % CI		
Bilirubin	11,3	8,7-14,1	13,8	8,5-19,0	11,3	8,8-13,7	n.s.	n.s.
Quick	57,6	54,6-67,4	40,2	32,4-55,2	51,5	46,4-56,6	0,002	n.s.
INR	1,6	1,5-1,8	2,3	1,6-3,0	1,8	1,6-2,0	0,005	n.s.
Albumin	29,8	28,0-32,6	29,7	27,0—35,7	24,7	23,1-26,2	n.s.	0,042
Cholinesterase	5376,81	4659,9-5930,7	4850,00	3656,9-6297,5	3582,1	3078,1-4086,0	n.s.	0,034
AST	174,79	106,6-233,8	89,36	33,6-128,6	379,6	81,7-664,4	n.s.	n.s.
ALT	192,31	46,3-337,1	56,00	12,0-87,1	124,7	43,4-215,4	n.s.	n.s.
gammaGT	163,33	124,1-197,5	163,93	37,0-309,4	213,9	147,3-280,3	n.s.	n.s.
aP	232,5	182,0-283,0	310,28	116,6-469,8	199,1	152,7-145,5	n.s.	n.s.
Child-Pugh	9,5	9,1-10,3	11,1	10,1-11,6	11,1	10,7-11,5	< 0,001	n.s.
MELD-Score	20,9	18,8-22,9	36,7	32,0-39,0	30,1	28,5-31,6	< 0,001	< 0,001

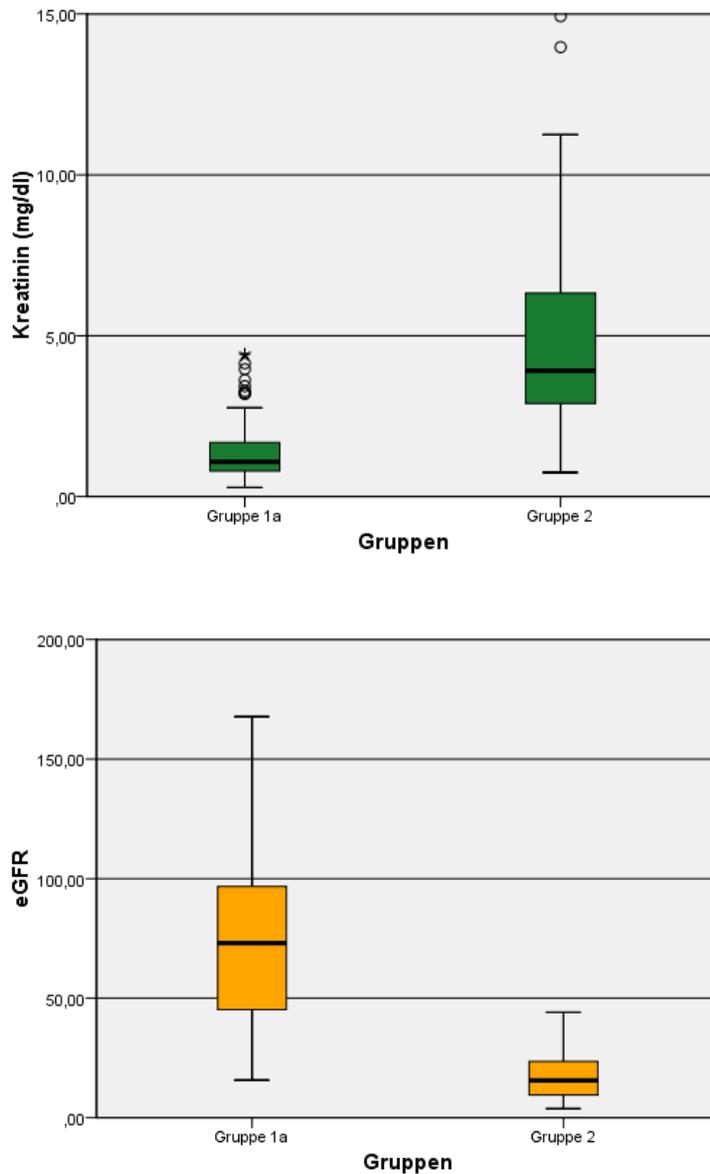
### 3.6. Parameter der Nierenfunktion

Zur Abschätzung der Nierenfunktion wurden Serumkreatinin- sowie Serumharnstoffwerte ermittelt und mittels MDRD4-Formel die glomeruläre Filtrationsrate abgeschätzt. Da sämtliche Patienten der Gruppe 1b zum Zeitpunkt der Datenerhebung

bereits dialysiert wurden, werden vorgenannte Werte dieses Subkollektivs nicht aufgeführt. In Gruppe 1a, den nicht dialysepflichtigen Patienten, lag der präoperative Serum-kreatininwert im Mittel bei 1,46 mg/dl (95 %CI: 1,25-1,7), der Harnstoff im Mittel bei 56,94 mg/dl (95 % CI: 47,6-66,3) und die errechnete GFR nach MDRD4 bei 69,70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (95 % CI: 57,6-73,7). Da die MDRD4 im Bereich einer GFR um und über 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> die tatsächliche GFR unterschätzt, wurde auch die CDK-EPI eGFR berechnet. Die GFR<sub>CKD-EPI</sub> lag bei Gruppe 1a im Mittel bei 71,34 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (95 % CI: 64,9-77,8). Unterschiede zwischen MDRD4 und CKD-EPI waren allerdings statistisch nicht signifikant. Kreatinin und Harnstoffwerte lagen im Mittel oberhalb der Norm. (Kreatinin normbereich: 0,6-1,3 mg/dl / Harnstoff- : 15-39 mg/dl). In Gruppe 2 (Patienten, die dialysiert werden mussten) lagen die vor Andialyse erhobene Kreatininwerte im Mittel bei 4,72 mg/dl (95 % CI: 4,2-5,3) und die Harnstoffwerte bei 166,43 mg/dl (95 % CI: 134,2-188,3) und somit deutlich über der Norm. Die errechnete GFR nach MDRD4 lag im Mittel bei 18,30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (95 % CI: 16,3-21,1), was einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz Stadium 4 der NKF-Klassifikation entspricht.

**Tab.12:** Mittelwerte der Nierenparameter differenziert nach Subgruppen. Werte in Gruppe 1b wurde aufgrund bereits bestehender Nierenersatztherapie nicht berücksichtigt

Nieren-Parameter	Norm	Gruppe 1a		Gruppe 1b		Gruppe 2	
		Mittelwert	95 % CI	Mittelwert	95% CI	Mittelwert	95% CI
Serumkreatinin (mg/dl)	0,6-1,3	1,5	1,25-1,7	x	x	4,7	4,2-5,3
Serumharnstoff (mg/dl)	15-39	56,9	47,6-66,3	x	x	166,4	134,2-188,3
MDRD4 (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )		69,7	57,6-73,7	x	x	18,3	16,3-21,1
CKD-EPI (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )		71,3	64,9-77,8	x	x	18,7	15,7-21,7

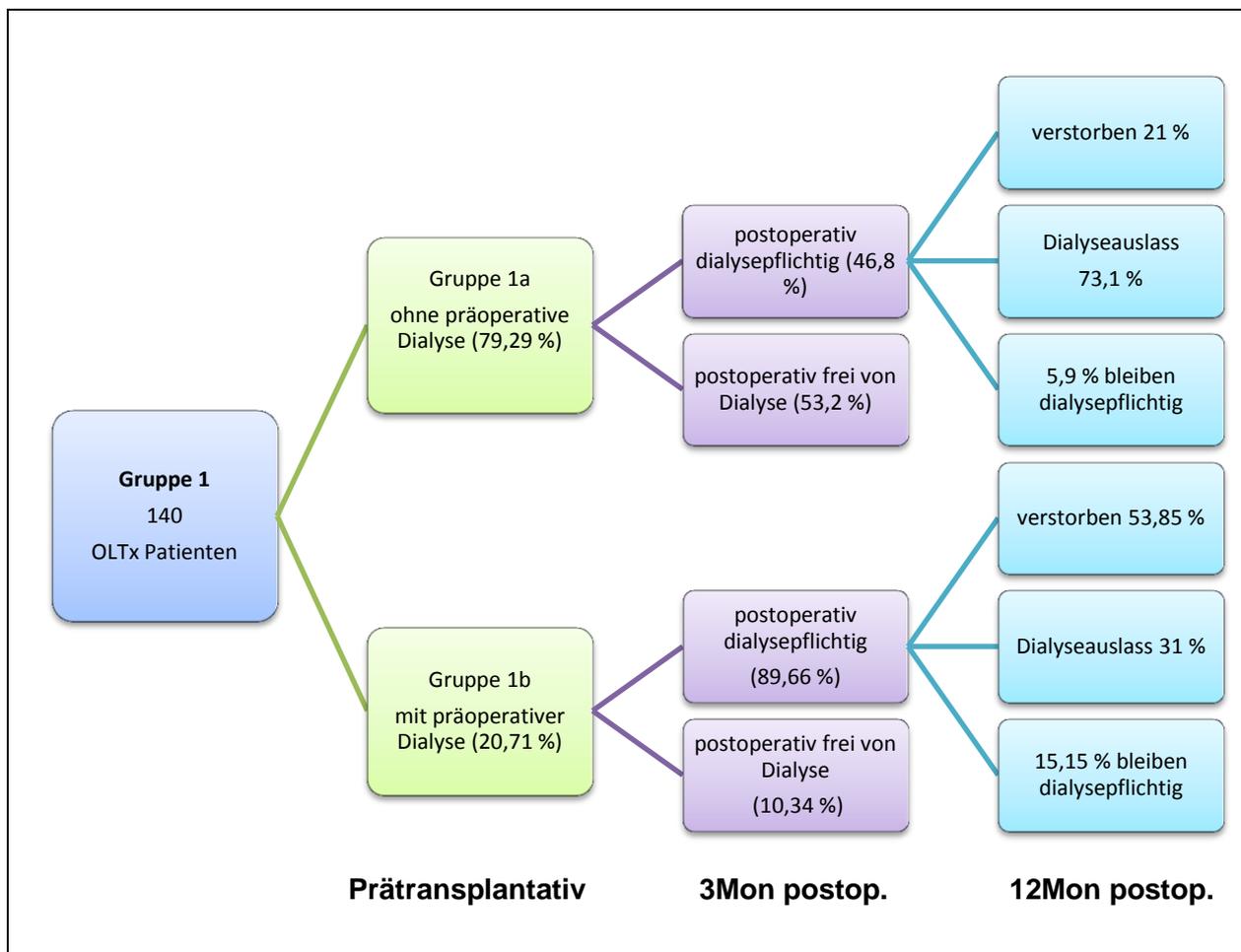


**Abb. 5:** Kreatinin- und eGFR-Werte als Box plots dargestellt

### 3.6.1 Dialyse

In der Gruppe der lebertransplantierten Patienten (Gruppe 1) wurden insgesamt 81 Patienten (58,4 %) im Verlauf dialysiert. Die Dialysepflichtigkeit stieg von 20,71 % präoperativ auf 53,08 % in den ersten drei Monaten postoperativ an. Betrachtet man die Untergruppen separat, so wurden nach orthotoper Lebertransplantation aus Gruppe 1a, den nicht dialysepflichtigen Patienten, 46,8 % (n=52) binnen 3 Monaten dialysepflichtig.

Davon wiederum verstarben 21 % (n=11). Bei 38 Patienten (73,1 %) erholte sich die Nierenfunktion bis zum 12. Monat posttransplantationem. Allerdings blieben 5,9 % (n=3) der postoperativ dialyse-abhängigen Patienten auch langfristig dialysepflichtig. In Gruppe 1b blieben in den ersten 3 Monaten postoperativ 89,66 % (n=26) dialysepflichtig. Davon verstarben 53,85 % (n=14). 31% (n=8) konnten im weiteren Verlauf, der zwölfmonatigen Beobachtungszeit, auf weitere Dialysesitzungen verzichten. 15,15 % (n=4) aus dieser Gruppe blieben auch nach 12 Monaten post OLTx dialysepflichtig. Abbildung 6 gibt eine Übersicht über den Verlauf der Dialysepflichtigkeit der Transplantationspatienten.



**Abb. 6:** Verlauf der Dialysepflichtigkeit in Gruppe 1 (Transplantationspatienten). Beobachtungszeitraum 12 Monate. Die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie ist von 20,7% vor Transplantation auf 53,1% in den ersten 3 Monaten postoperativ signifikant angestiegen.

In Gruppe 2 mussten alle 105 Patienten einer Dialyse zugeführt werden. 63,8 % dieser Patienten (n=67) verstarben binnen 12 Monaten. Auf Zusammenhänge zwischen Dialyse und Mortalität wird auf den Seiten 44 ff näher eingegangen.

### 3.6.2 Verlauf der Nierenfunktion

*Gruppe 1:* Weitere Analysen zeigen, dass sich neben der postoperativ steigenden Dialysepflichtigkeit, die Nierenfunktion allgemein/insgesamt post transplantationem verschlechtert hat.

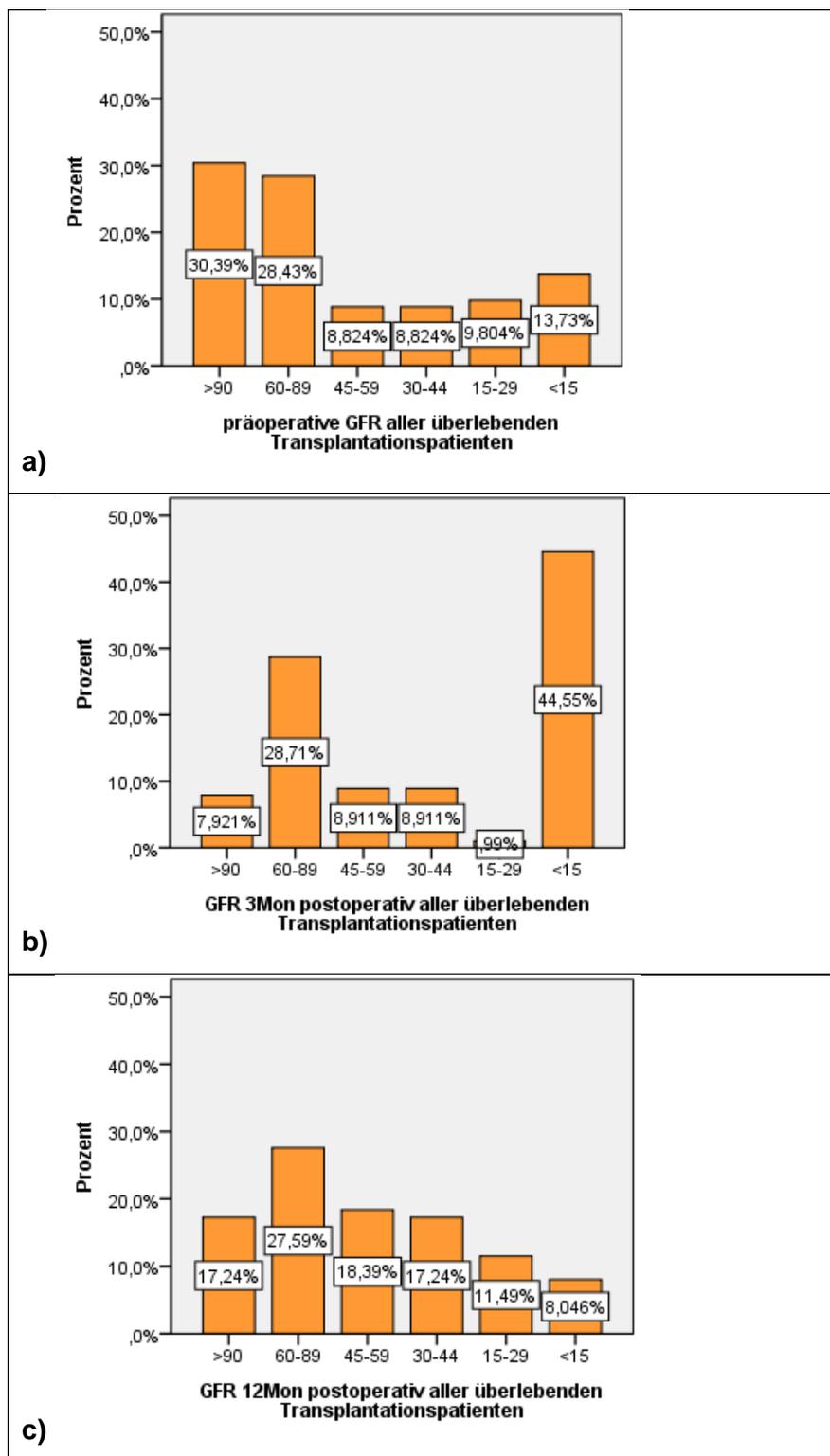
Zur Veranschaulichung der Entwicklung der Nierenfunktion wurde die Gruppe der Transplantationspatienten anhand ihrer nach MDRD4-Formel abgeschätzten GFR in Klassen eingeteilt. Grundlage für die Klassifizierung bot die Einteilung der chronischen Nierenerkrankungen der NKF- K/DOQI (National Kidney Foundation- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) von 2002 bzw. 2006.

**Tab.13:** NKF-K/DOQI-Klassifikation der chronischen Nierenerkrankung (modifiziert nach: National Kidney Foundation, Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease, 2002)

Nierenfunktion	GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )
Kompensierte Nierenschädigung/ normale Funktion	≥90
Leichte Funktionseinschränkung	60-89
Moderate Funktionseinschränkung A	45-59
Moderate Funktionseinschränkung B	30-44
Schwere Funktionseinschränkung	15-29
Terminale Niereninsuffizienz	<15 oder Dialyse

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich insgesamt die Nierenfunktion bedingt durch Operationstrauma und chronische Niereninsuffizienzen verschlechtert hat. In Abbildung 7 dargestellte Balkendiagramme a) und b) zeigen eine deutliche Verschiebung der präoperativen GFR-Werte (a)), welche in 58,8 % der Fälle bei ≥ 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> lagen, zu postoperativen Werten (b)), 3 Monate nach OLTx, bei denen über 44,6 % der Fälle eine GFR<15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> aufwiesen und der Anteil der Patienten mit GFR-

Werten  $\geq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> nur noch 36,6 % ausmachte. In Abbildung c) ist die Verteilung der Nierenfunktion nach 12 Monaten post transplantationem dargestellt. Die durchschnittliche/ mittlere GFR scheint sich in Anbetracht der 3-monatigen Werte nach OLTx wiederum ein wenig verbessert zu haben. Im Vergleich präoperativer und 12 Monate posttransplantativer GFR-Werte lässt sich dennoch eine Verschlechterung der Nierenfunktion feststellen.



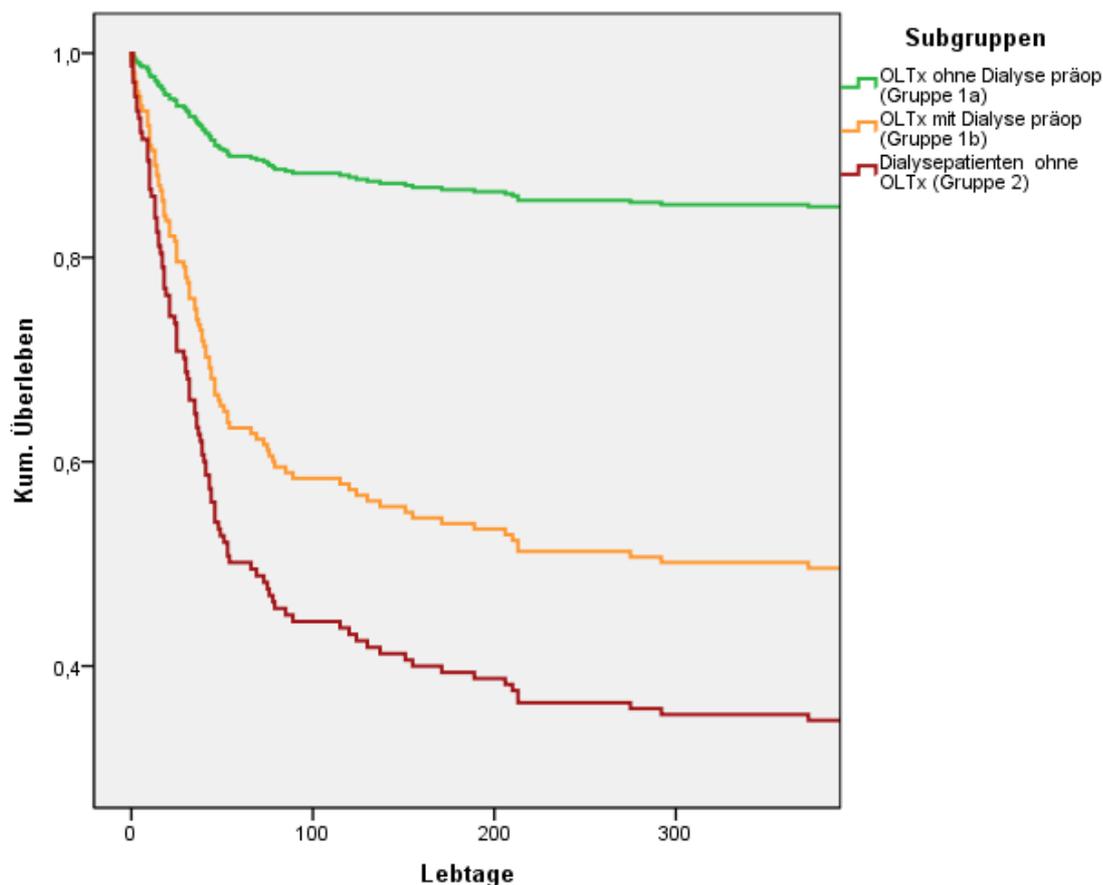
**Abbildung 7:** (a-c) Verlauf der Nierenfunktion überlebender Transplantationspatienten (Gruppe 1). Beobachtungszeitraum 12 Monate. Zu sehen ist eine Verschiebung der GFR zu schlechteren Werten posttransplantationem und wieder leichter Verbesserung im langfristigen Verlauf.

Betrachtet man ausschließlich nicht dialysepflichtige überlebende Patienten prä und post transplantationem, so verschlechterte sich die mittlere präoperative GFR von 69,70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (95 % CI: 59,6-75,7) auf 56,86 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (95 % CI: 52,4-61,6) 12 Monate postoperativ signifikant ( $p < 0,001$ ).

### 3.7 Mortalität

#### 3.7.1 Inzidenz und Ursache

Die Mortalität betrug in der Gruppe der Transplantationspatienten (Gruppe 1) 22 % und in der Gruppe nicht transplantierter Dialysepatienten (Gruppe 2) 64 %. Differenziert man weiter in Subgruppen 1a/b, so war die Sterberate in Gruppe 1b mit 53,85 % signifikant höher als in Gruppe 1a mit 15,32 % ( $p < 0,0001$ ).



**Abb.8:** Überlebenskurven des Gesamtkollektives differenziert nach Subgruppen. In Abbildung 8 ist das kumulative Überleben aller Gruppen über den Verlauf von 12 Monaten dargestellt. Die Mortalitätsrate dialysepflichtiger Transplantationspatienten (1b) war signifikant höher als die der OLTx-Patienten ohne Dialyseabhängigkeit (1a) ( $p < 0,0001$ ).

Als führende Todesursache war in beiden Gruppen eine Sepsis oder ein SIRS („Systemic inflammatory response syndrome“) mit daraus resultierendem Multiorganversagen auszumachen. In Gruppe 1 betrug der Anteil 72,5 % und in Gruppe 2 78,2 %. Andere Todesursachen waren akutes Leberversagen, hämodynamisches Versagen in Form von unstillbaren Blutungen oder sonstige.

**Tab.14:** Todesursachen des Patientenkollektives differenziert nach Untergruppen. Die Tabelle zeigt die Todesursachen des Gesamtkollektives differenziert nach Untergruppen, wobei das Auftreten eines SIRS („systemic inflammatory response syndrome“) oder einer Sepsis mit konsekutivem Multiorganversagen (MOV) mit > 70% im Vordergrund stehen.

Gruppe	Sepsis/SIRS+MOV	Leberversagen	hämodynamisch	sonstiges	Keine Angaben
Gruppe 1	72,4 %	17,2 %	6,9 %	3,4 %	-
Gruppe 2	78,2 %	3,1 %	4,7 %	7,8 %	6,2 %

### 3.7.2 Univariate Überlebensanalysen

*Patientencharakteristika und Mortalität:* Bei Betrachtung der univariaten Regressionsanalysen der Patientencharakteristika fanden sich keine signifikanten Ergebnisse bezüglich der Mortalität. Alter und BMI der Patienten ließen jedoch eine Tendenz erkennen (vgl. Tab.15).

**Tab.15:** Univariate Cox-Regressionsanalysen patientencharakteristischer Parameter in Bezug auf Mortalität

Geschlecht	p= 0,298	HR: 0,798	95% CI
Alter	p= 0,061	HR: 1,018	9,9-1,0
BMI	p= 0,074	HR: 1,038	1,0-1,1
Ätiologie der Zirrhose	p= 0,521	HR: 0,962	0,9-1,1

*Ätiologie und Niereninsuffizienz:* Obwohl sich kein direkter statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Ätiologie der Zirrhose und Mortalität nachweisen ließ (vgl. Tab.15), konnte gezeigt werden, dass bestimmte ätiologische Ursachen häufiger mit einer Niereninsuffizienz (NI) und Notwendigkeit einer Dialysetherapie assoziiert waren, als andere (vgl.Tab.16).

**Tab.16:** Entwicklung einer Niereninsuffizienz (NI) mit Notwendigkeit einer Dialysetherapie in Abhängigkeit der ätiologischen Grundlage der Zirrhosenentwicklung

Ätiologie der Zirrhose	Inzidenz einer NI mit Dialysepflichtigkeit	Univariate Cox Signifikanz (p)	Hazard Ratio	95 % CI
Äthyloxische Zirrhosen	71,2 %	<0,001	2,10	1,47- 3,0
Virale Hepatitiden	41 %	=0,059	1,21	0,43- 1,5
Sonstige	35,9 %	=0,005	1,91	0,33- 2,2

Eine signifikante Assoziation von Ätiologie der Leberzirrhose und Inzidenz eines posttransplantativen Nierenversagens konnte nicht eruiert werden.

*Leberparameter und Mortalität:* Betrachtet man die Mittelwerte erhobener Laborparameter der Leber hinsichtlich Mortalität, so scheinen sie jeweils bei verstorbenen Patienten präoperativ oder vor Andialyse schlechter zu sein, als bei überlebenden Patienten (vgl. Tabelle 17 und 18). Mittels Univarianzanalysen konnten aber diesbezüglich in den meisten Fällen keine signifikanten Zusammenhänge ermittelt werden. Lediglich der Parameter Bilirubin zeigte sich bei Betrachtung von Gruppe 2 signifikant ( $p=0,007$ ; HR: 1,032), für Patienten mit chirurgischem Eingriff (Gruppe 1) allerdings nicht.

**Tab.17:** Mittelwerte verschiedener Laborparameter vor Organtransplantation im Vergleich Verstorbener versus Überlebender Patienten (Gruppe 1). Verstorbene Patienten wiesen im Mittel präoperativ schlechtere Werte auf als überlebende.

<b>Gruppe 1</b>	<b>Überlebende</b>		<b>Verstorbene</b>	
	<b>Mittelwerte</b>	<b>95 % CI</b>	<b>Mittelwerte</b>	<b>95 % CI</b>
<b>Bilirubin</b>	12,4	9,5-15,5	13,6	8,2-16,4
<b>Quick</b>	56,5	50,1-63,9	46,8	36,2-56,5
<b>INR</b>	1,7	1,6-1,9	2,1	1,5-2,8
<b>Albumin</b>	30,0	27,2-31,8	29,3	26,8-36,4
<b>Cholinesterase</b>	5441,2	4226,6-5526,	5179,3	4135,4-6461,
<b>γGT</b>	159,5	123,4-226,6	181,7	19,6-302,0
<b>aP</b>	238,2	181,0-322,1	299,8	117,8-434,9

**Tab.18:** Mittelwerte verschiedener Laborparameter zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme im Vergleich verstorbener versus überlebender Patienten (Gruppe 2). Verstorbene Patienten zeigten im Mittel bei stationärer Aufnahme schlechtere Laborparameter als Überlebende.

<b>Gruppe 2</b>	<b>Überlebende</b>		<b>Verstorbene</b>	
	<b>Mittelwerte</b>	<b>95 % CI</b>	<b>Mittelwerte</b>	<b>95 % CI</b>
<b>Bilirubin</b>	7,0	3,8-14,7	13,6	8,5-18,1
<b>Quick</b>	61,7	42,1-76,6	45,9	41,1-551
<b>INR</b>	1,7	1,3-2,7	1,9	1,6-2,8
<b>Albumin</b>	25,2	21,4-31,3	24,4	22,3-28,0
<b>Cholinesterase</b>	4208,0	3551,5-5430,	3226,8	2576,6-3769,
<b>γGT</b>	205,5	139,7-327,5	227,7	63,3-367,9
<b>aP</b>	171,2	117,9-197,0	214,9	115,8-368,5

*Prognostische Scores und Mortalität:* Bei Betrachtung der prognostischen Leber-Scores, MELD und Child-Pugh hingegen ließen sich sehr wohl signifikante Zusammenhänge feststellen (vgl.Tab.19-21).

**Tab.19:** Mittelwerte der prognostischen Scores vor Organtransplantation im Vergleich Verstorbener versus Überlebender Patienten (Gruppe 1). Verstorbene Patienten wiesen im Mittel präoperativ schlechtere Werte auf als überlebende.

<b>Gruppe 1</b>	<b>Überlebende</b>		<b>Verstorbene</b>	
	<b>Mittelwerte</b>	<b>95 % CI</b>	<b>Mittelwerte</b>	<b>95 % CI</b>
<b>Child-Pugh-Score</b>	9,60	9,0-10,1	10,39	9,5-11,3
<b>MELD-Score</b>	22,51	20,3-24,9	28,87	25,1-32,6

**Tab.20:** Mittelwerte der prognostischen Scores zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme im Vergleich Verstorbener versus Überlebender Patienten (Gruppe 2). Verstorbene Patienten zeigten im Mittel schlechtere Werte als überlebende.

<b>Gruppe 2</b>	<b>Überlebende</b>		<b>Verstorbene</b>	
	<b>Mittelwerte</b>	<b>95 % CI</b>	<b>Mittelwerte</b>	<b>95 % CI</b>
<b>Child-Pugh-Score</b>	10,16	9,4-11,0	11,57	11,2-12,1
<b>MELD-Score</b>	27,36	24,2-30,5	31,55	29,9-33,2

*Child-Pugh-Score:* Für die Child–Pugh-Klassifikation konnte in der Gruppe der nicht transplantierten Patienten ein prädiktiver Einfluss auf das Überleben eruiert werden. Für die Gruppe der lebertransplantierten Patienten hingegen nicht (vgl.Tab.21).

*MELD-Score*: Überprüft mittels Univarianzanalyse konnte für den MELD-Score ein signifikanter Einfluss auf die Mortalität in beiden Gruppen und im Gesamtkollektiv gezeigt werden.

**Tab.21:** Univariate Analysen prognostischer Scores. Differenziert nach Untergruppen und im Gesamtkollektiv

		Signifikanz (p)=	Hazard Ratio	95 % CI
CPS	Kollektiv gesamt	<0,001	1,22	1,11-1,34
	Gruppe 1	0,193	1,12	0,96-1,29
	Gruppe 2	0,004	1,19	1,06-1,34
MELD	Kollektiv gesamt	<0,001	1,05	1,03-1,07
	Gruppe 1	0,007	1,05	1,01-1,08
	Gruppe 2	0,012	1,04	1,01-1,06

### **Komplikationen und Mortalität: präoperativ/ bei stationärer Aufnahme**

*Aszites*: Das Auftreten von Aszites war in der univariaten Cox-Regressionsanalyse bei Betrachtung des Gesamtkollektives mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ( $p = 0,007$ ). Bei Differenzierung nach Gruppen konnten lediglich Tendenzen nachgewiesen werden (vgl. Tab. 22). Ein verbessertes Überleben bei interventioneller Therapie mittels TIPS konnte in keiner der Gruppen nachgewiesen werden.

*HE*: Das Auftreten einer Hepatischen Enzephalopathie war weder in den einzelnen Gruppen noch im Gesamtkollektiv mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (vgl. Tab. 22).

*Varizen/ Varizenblutung*: Bezüglich des Auftretens von Varizen und Varizenblutungen konnte im Gesamtkollektiv keine signifikante Prädiktivität ermittelt werden. Das galt auch für die einzelnen Gruppen. Lediglich im Kollektiv der nicht transplantierten Patienten konnte ein signifikanter Einfluss für Blutungen nachgewiesen werden (vgl. Tab. 22).

*HCC*: Die Inzidenz eines Hepatozellulären Karzinoms war in den einzelnen Untergruppen nicht mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Bei Zusammenfassung der

Gruppen zum Gesamtkollektiv zeigte sich die Variable in der univariaten Analyse mit  $p=0,002$  signifikant (vgl. Tab. 22).

*HRS*: Auch bezüglich des HRS konnte im Gesamtkollektiv ein signifikanter Einfluss auf das Überleben ausgemacht werden ( $p < 0,001$ ). In den einzelnen Gruppen zeigte sich der Parameter jedoch nicht signifikant (vgl. Tab.22). Ein verbessertes therapiebedingtes Überleben bei Vasopressin- und Humanalbumin-Substitution konnte bei HRS-Patienten mit OLTx retrospektiv nicht bestätigt werden ( $p=0,769$  HR: 1,211). In der Gruppe nicht transplantiertes HRS-Patienten hingegen konnte ein verbessertes 12 Monatsüberleben eruiert werden ( $p=0,038$ ; HR:1,789).

**Tab.22:** Univariate Analysen verschiedener leberzirrhotischer Komplikationen als prädiktive Faktoren für die Mortalität. Differenziert nach Gruppen und im Gesamtkollektiv.

Komplikationen bei stationärer Aufnahme	Gruppe 1			Gruppe 2			Gesamtkollektiv		
	(p) =	Hazard Ratio	95% CI	(p) =	Hazard Ratio	95% CI	(p) =	Hazard Ratio	95% CI
Aszites	0,07	1,49	0,5-2,1	0,09	0,49	0,3-1,3	<0,001	1,40	0,3-4,7
HE	0,75	0,85	0,6-1,7	0,57	0,85	0,5-1,5	0,46	0,86	0,6-1,3
Varizen	0,74	0,86	0,4-2,0	0,78	0,92	0,5-1,7	0,40	0,81	0,5-1,3
Varizenblutung	0,09	2,28	0,9-5,9	0,02	0,55	0,3-0,9	0,61	0,89	0,6-1,4
HCC	0,22	0,57	0,7-4,2	0,36	0,50	0,1-2,0	<0,001	3,05	1,4-6,3
HRS	0,34	0,71	0,4-1,4	0,57	0,84	0,5-1,5	<0,001	0,50	0,3-0,8

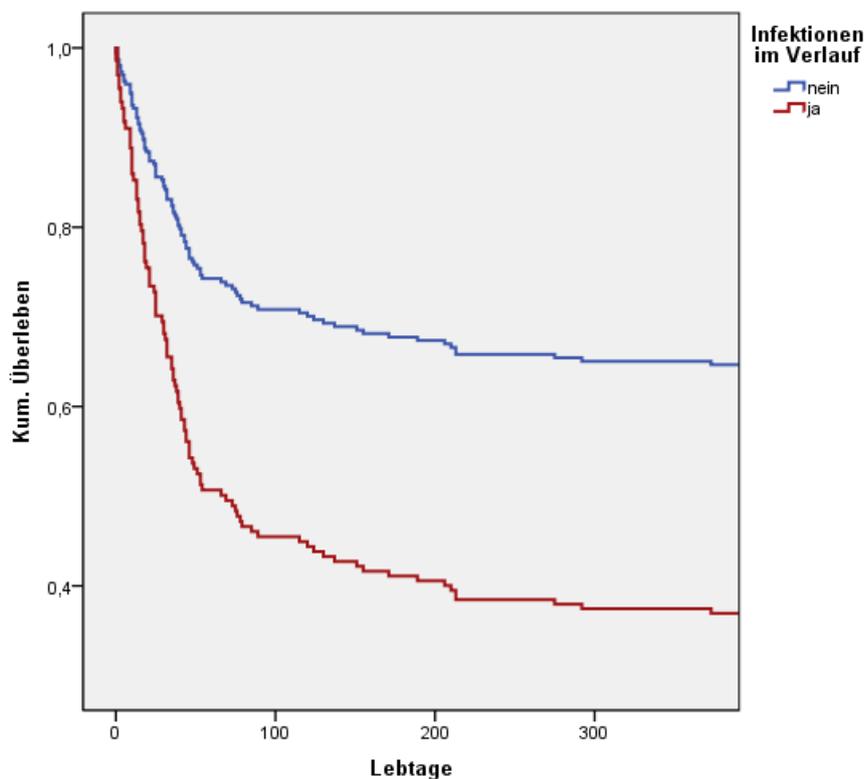
*Entzündungsparameter (CRP)/ kardiovaskuläre Ereignisse/ Diabetes mellitus und Mortalität:* Kardiovaskuläre Ereignisse als mögliche prädiktive Parameter zeigten hinsichtlich der Mortalität weder in Gruppe 1 und 2 noch im Gesamtkollektiv einen signifikanten Einfluss. Auch die Variablen CRP und Diabetes mellitus waren in beiden Gruppen nicht mit einem verminderten Überleben assoziiert. Im Gesamtkollektiv hingegen zeigten sie einen signifikanten Einfluss auf die 1-Jahres Mortalität der Patienten (vgl. Tab. 23).

**Tab.23:** Univariate Analysen der Variablen kardiovaskuläre Ereignisse, Diabetes mellitus und CRP als mögliche prädiktive Faktoren für die Mortalität. Differenziert nach Gruppen und im Gesamtkollektiv.

Prädiktive Faktoren	Gruppe 1			Gruppe 2			Gesamtkollektiv		
	Signifikanz (p) =	Hazard Ratio	95 % CI	Signifikanz (p)=	Hazard Ratio	95 % CI	Signifikanz (p)=	Hazard Ratio	95 % CI
Kardiovaskuläre Ereignisse	0,87	0,90	0,3-3,0	0,59	0,77	0,3-2,0	0,47	0,75	0,4-1,6
D.m.	0,15	0,60	0,3-1,2	0,70	0,89	0,5-1,6	0,04	0,64	0,4-1,0
CRP	0,74	1,00	0,9-1,0	0,36	1,00	1,0-1,1	<0,001	1,01	1,0-1,1

### Infektionen im Verlauf und Mortalität

*Infektionen:* Infektionen erwiesen sich in der Univarianzanalyse mit  $p < 0,001$  HR: 2,28 95 % CI: 1,47-3,54 ebenfalls als signifikante Einflussfaktoren im gesamten Kollektiv (vgl. Abb.9).



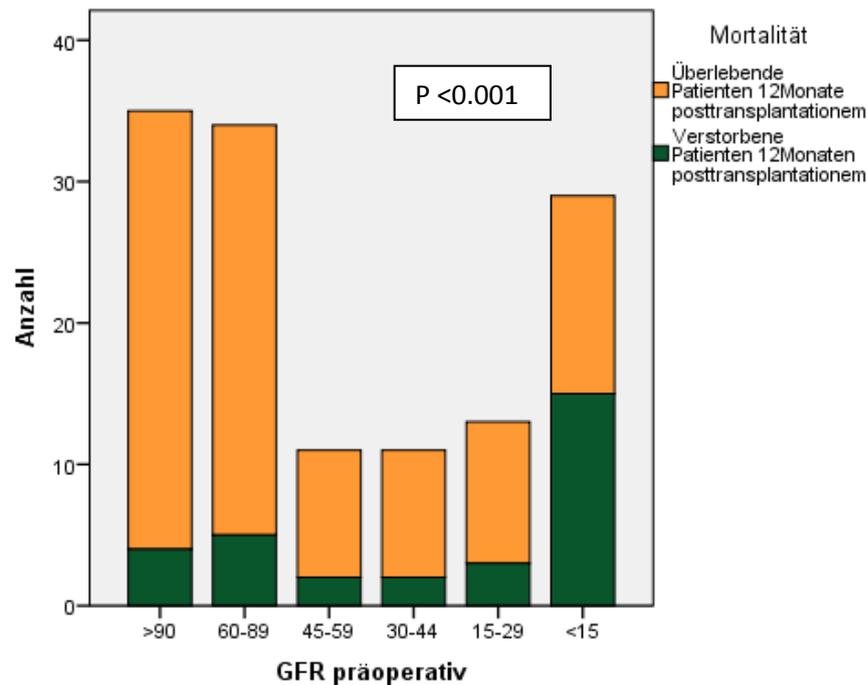
**Abb.9:** Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Auftreten einer Infektion im Gesamtkollektiv

*Betrachtung verschiedener Erreger:* Mykotische Infektionen waren in allen drei Untergruppen signifikant mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Daneben waren in Gruppe 2 auch bakterielle Infektionen von Bedeutung (vgl. Tab. 24).

**Tab.24:** Kreuztabelle Infektionen und Mortalität. Chi-Quadrat-Test.

Infektionen im Verlauf	Gr. 1a			Gr. 1b			Gr. 2		
	Inzidenz	Mortalität	(p)	Inzidenz	Mortalität	(p)	Inzidenz	Mortalität	(p)
Viral	36,9 %	12,2 %	-	17,2 %	40 %	-	0	0	-
bakteriell	27 %	16,7 %	-	58,6 %	41,2 %	-	64,2 %	80,9 %	<0,001
mykotisch	8,1 %	44,4 %	<0,001	20,7 %	80 %	<0,001	21,7 %	87 %	=0,007

*Nierenfunktion und Mortalität:* Bei Betrachtung der präoperativen Nierenfunktion aller Transplantationspatienten (Gruppe 1) in Bezug auf die Gesamtmortalität zeigt sich, dass 51,72 % aller Patienten mit einer präoperativen GFR <15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> posttransplantationem binnen 12 Monaten verstorben sind. Betrachtet man ausschließlich Dialysepatienten so kommt man auf 53,85 %.



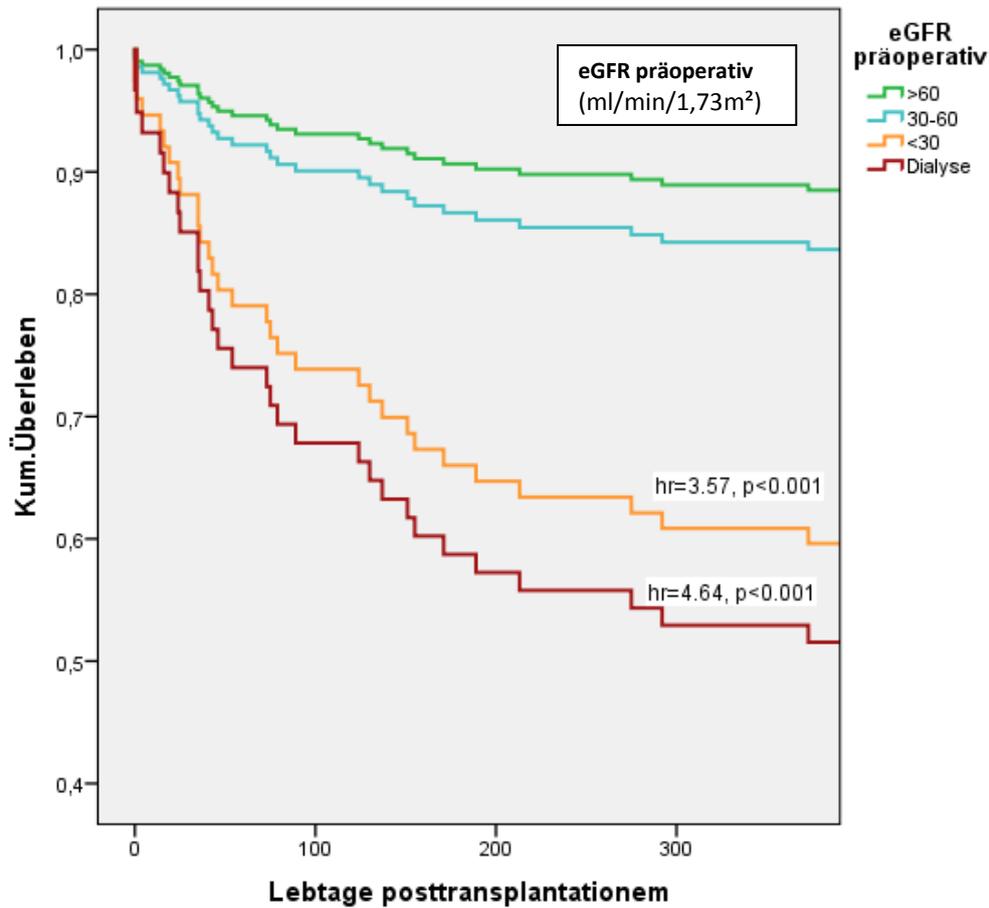
GFR	>90	60-89	45-59	30-44	15-29	<15
Mortalität	11,4 %	14,7 %	18,2 %	18,2 %	23,1 %	51,7 %

**Abb.10:** Prätransplantative Nierenfunktion und postoperative Mortalität bei Lebertransplantationspatienten (Chi-Quadrat-Test:  $p < 0,0001$ )

Die präoperative Nierenfunktion der transplantierten Patienten zeigt im Chi-Quadrat-Test mit  $p < 0,0001$  einen signifikanten Einfluss auf die postoperative Mortalität. Auch die Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalysen waren hochsignifikant (vgl. Tab. 25 und Abb. 11).

**Tab.25:** Einfluss der prätransplantativen Nierenfunktion auf die postoperative Mortalität. Ergebnisse des Chi-Quadrat Tests und der univariaten Cox-Hazard-Analysen. Die Nierenfunktion erwies sich in allen Analysen als hochsignifikant prädiktiver Faktor.

eGFR nach MDRD <sub>4</sub> vor OLT <sub>x</sub>	Chi-Quadrat Test <=> Häufigkeiten	Univariate Hazardanalyse <=> Risikofaktoren		
	Signifikanzniveau (p)	Signifikanzniveau (p)	Hazard Ratio	95 % CI
Dialyse	<0,001	<0,001	4,64	2,3-9,5
eGFR <30	<0,001	<0,001	3,61	1,8-7,4
eGFR 30-60	0,016	0,047	0,73	0,3-2,1



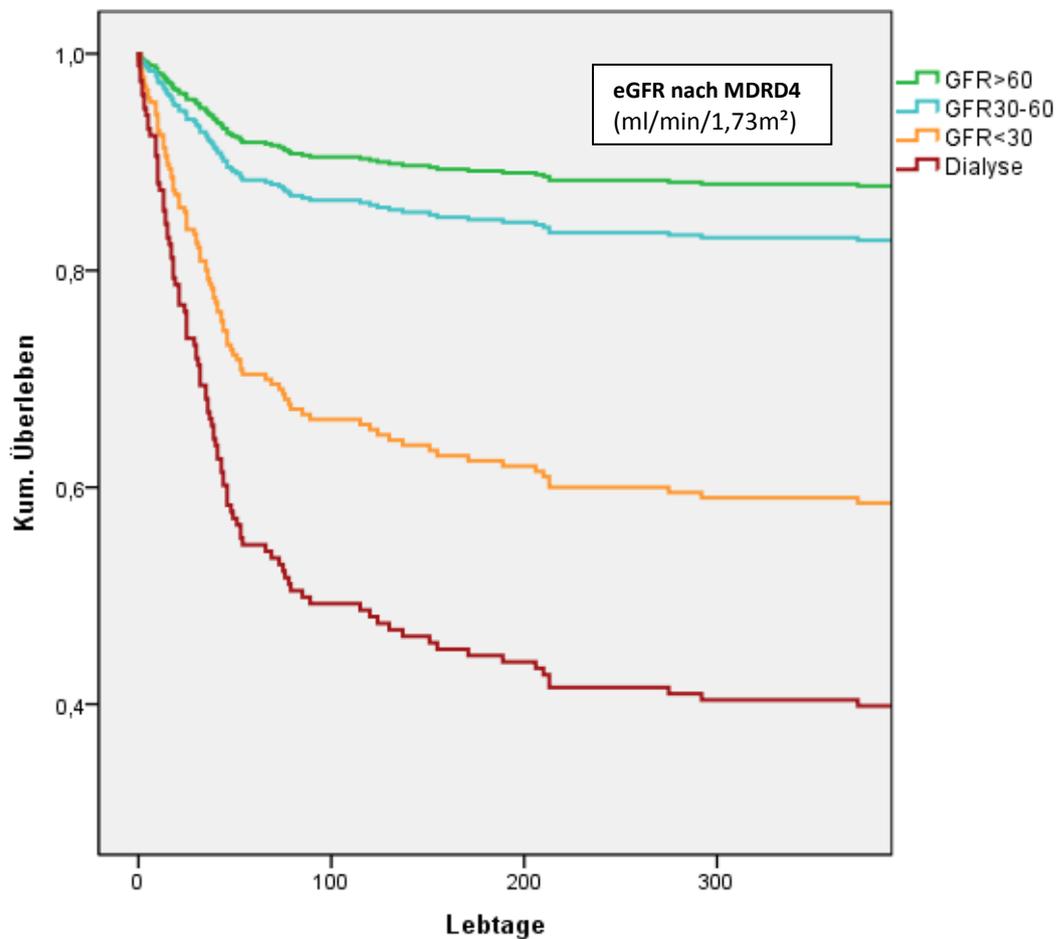
**Abb.11:** Überlebensraten nach OLTx in Abhängigkeit von der präoperativen Nierenfunktion.

In Gruppe 2, den dialysepflichtigen Leberzirrhotikern ohne OLTx lag die Mortalität bei 63,8 %.

Auch im Gesamtkollektiv konnte mit Hilfe der univariaten Cox Regressionsanalyse ein hoch signifikanter Zusammenhang von Nierenfunktion und Mortalität bei leberzirrhosischen Patienten festgestellt werden (vgl. Tab. 26 und Abb. 11).

**Tab. 26:** Einfluss der nach MDRD4 Formel berechneten Nierenfunktion auf die Mortalität. Ergebnisse des Chi-Quadrat Tests und der univariaten Cox-Hazard-Analysen. Die Nierenfunktion erwies sich in allen Analysen als hochsignifikant prädiktiver Faktor.

eGFR nach MDRD4	Chi-Quadrat Test <=> Häufigkeiten	Univariate Cox <=> Risikofaktoren		
	Signifikanzniveau (p)	Signifikanzniveau (p)	Hazard Ratio	95 % CI
Dialyse	<0,000001	<0,000001	5,972	3,5-10,1
eGFR <30	<0,000001	<0,000001	3,740	3,2-10,3
eGFR 30-60	0,015	0,040	2,859	1,1-5,0



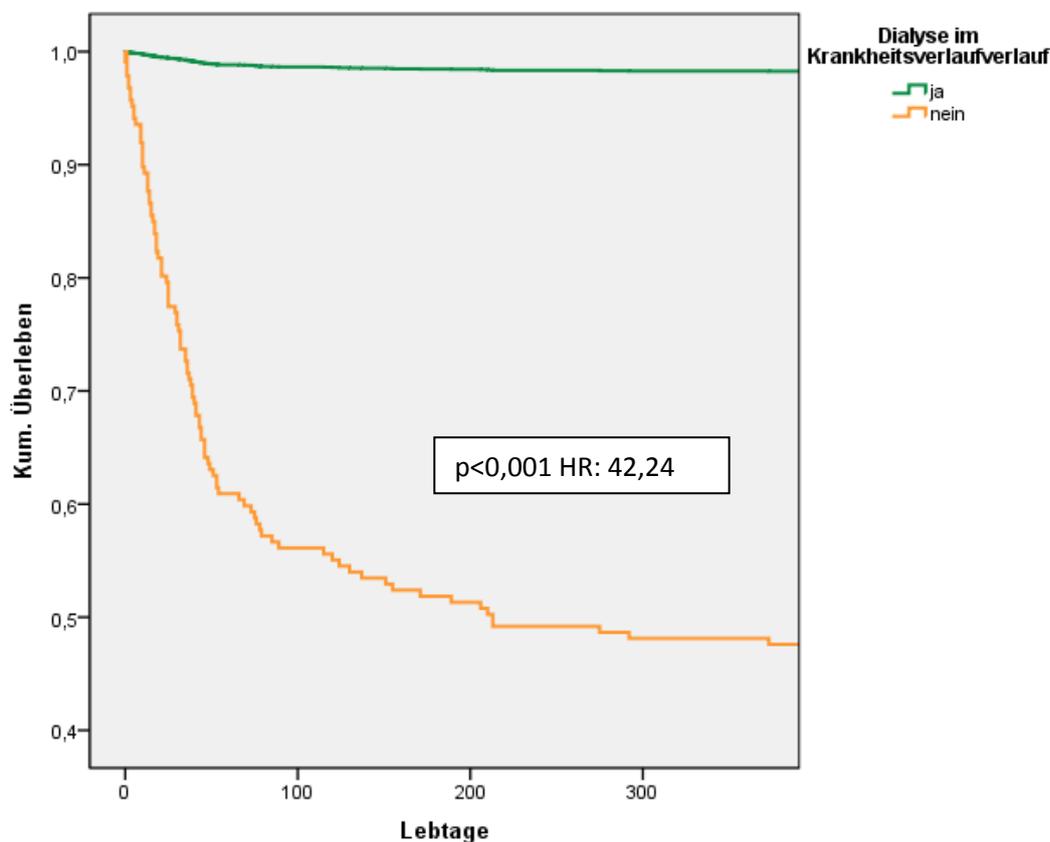
**Abb.12:** 1-Jahres-Überlebensraten des Gesamtkollektives differenziert nach Nierenfunktion.

Wird die GFR vergleichsweise mittels CKD-EPI anstelle von MDRD4 abgeschätzt, bleiben die Ergebnisse weiterhin signifikant (vgl. Tab. 27).

**Tab. 27:** Einfluss der nach CDK-EPI-Formel berechneten Nierenfunktion auf die Mortalität. Ergebnisse des Chi-Quadrat Tests und der univariaten Cox-Hazard-Analysen. Die Nierenfunktion erwies sich in allen Analysen als hochsignifikant prädiktiver Faktor.

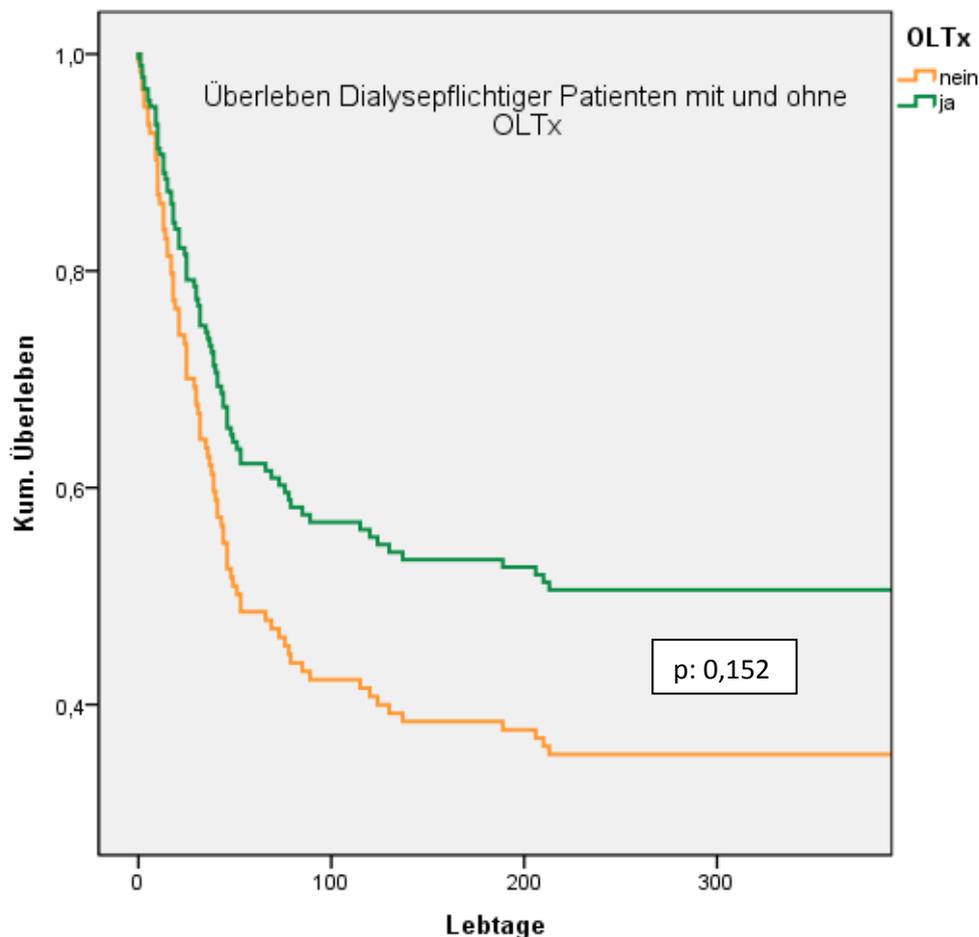
eGFR nach CKD-EPI	Chi-Quadrat <=> Häufigkeiten	Univariate Cox <=> Risikofaktoren		
	Signifikanz (p)	Signifikanz (p)	Hazard Ratio	95 % CI
Dialyse	<0,000001	<0,000001	5,972	3,5-10,1
eGFR <30	<0,000001	<0,000001	3,520	2,3-10,7
eGFR 30-60	0,042	0,053	2,275	0,9-5,6

*Dialyse posttransplantativ/ im Krankheitsverlauf und Mortalität:* Betrachtet man den Faktor Dialyse zu einem beliebigen Zeitpunkt im Krankheitsverlauf separat, so ergibt sich ebenfalls ein hochsignifikanter Einfluss von  $p < 0,001$ ; HR: 42,24 auf das Überleben der Patienten (vgl. Abb.13).



**Abb.13:** Überlebensraten in Abhängigkeit von der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie

*Transplantation und Mortalität:* Wie erwartet konnte im Gesamtkollektiv der positive Effekt einer Lebertransplantation auf das Überleben bestätigt werden.  $p < 0,001$  HR: 0,236 95 % CI 0,15-0,36. Bei ausschließlicher Betrachtung der dialysepflichtigen Patienten (Gruppe 1b+2) ist allerdings statistisch keine signifikante Verbesserung des 1-Jahresüberlebens durch eine Transplantation auszumachen ( $p = 0,152$  HR: 0,66 95 % CI: 0,37-1,17).



**Abb.14:** Überlebenskurven dialysepflichtiger Zirrhosiker in Abhängigkeit von einer orthotopen Lebertransplantation. Mittels OLTx konnte bei dialysepflichtigen Patienten keine statistisch signifikante Verbesserung auf das Überleben erreicht werden.

### 3.7.3 Multivariate COX-Regressionsanalysen

Mittels Univarianzanalyse konnten bereits verschiedene Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität eruiert werden.

Betrachtet man die Gruppe der lebertransplantierten Patienten für sich und setzt univariat signifikante prädiktive Faktoren in ein multivariates Cox-Regressionsmodell ein, erweisen sich eine eingeschränkte Nierenfunktion und Dialysepflichtigkeit als unabhängige prädiktive Parameter für eine erhöhte Mortalität nach der Transplantation (vgl. Tab. 28).

**Tab.28:** Signifikante Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse. Eine eingeschränkte Nierenfunktion  $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  und eine präoperative Dialysepflichtigkeit erwiesen sich als unabhängige prädiktive Faktoren auf das Überleben nach OLTx. Eine moderat eingeschränkte GFR von  $30-60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  zeigte eine Tendenz.

Parameter	Signifikanzniveau (p)
eGFR 30-60 (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	= 0,071
eGFR<30 ( ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	< 0,001
Dialyse	< 0,001

In der multivariaten Untersuchung des Gesamtkollektives mit signifikanten Variablen der univariaten Analysen konnte der Faktor Dialyse als einziger unabhängiger und hochsignifikanter ( $p < 0,00001$ ; HR: 4,56; 95 % CI: 2,15-9,65) Prädiktor identifiziert werden. Im Gegensatz dazu fanden sich bei Child-Pugh-Score und Aszites nur Tendenzen (vgl.Tab.29).

**Tab.29:** Signifikante Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse des Gesamtkollektives. Die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie erwies sich als unabhängiger hochsignifikanter prädiktiver Faktor für das Überleben der leberzirrotischen Patienten.

Parameter	Signifikanz (p)
Aszites	= 0,091
Child-Pugh-Score	= 0,055
Dialyse	< 0,001

## 4. Diskussion

In dieser Arbeit konnte mittels uni- und multivariater Analysen gezeigt werden, dass mit abnehmender Nierenfunktion die Mortalität signifikant zunimmt. Dies galt sowohl für das posttransplantative Überleben, als auch für das Überleben ohne OLTx. Am höchsten zeigte sich die Mortalität bei Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie. Bei Patienten mit bestehender Dialysepflichtigkeit konnte statistisch keine signifikante Verbesserung des 1-Jahresüberlebens durch eine OLTx nachgewiesen werden. Eine eingeschränkte Nierenfunktion und die Notwendigkeit einer Dialysebehandlung erwiesen sich als stärkste prädiktive unabhängige Faktoren auf das Überleben bei Patienten mit Leberzirrhose.

*Zum Design der Studie:* Ein möglicher Schwachpunkt der hier vorliegenden Studie ergibt sich aus dem retrospektiven Charakter der Datenanalyse. Retrospektive Studien zeigen eine gewisse Anfälligkeit für fehlerhafte oder unvollständige Datenerhebung, da diese maßgeblich von der sachgerechten Dokumentation des Klinikpersonals abhängig ist. Häufige Wechsel der behandelnden Ärzte in der stationären Versorgung können eine unterschiedliche Bewertung subjektiver Parameter bedingen. Kausalzusammenhänge können nicht endgültig geklärt werden. Mittels dieses Designs können empirische Evidenzen zu Stärkung oder Schwächung verschiedener Hypothesen, aber keine Beweise erbracht werden.

*Patientencharakteristika:* Die Geschlechterverteilung, mittleres Alter und BMI des vorliegenden Kollektivs entsprechen den in der Literatur vorzufindenden Daten. Epidemiologische Daten zeigen, dass die Inzidenz einer Leberzirrhose beim männlichen Geschlecht doppelt so hoch ist, als die des weiblichen Geschlechts (Herold, 2012; Hasin, 1990; Preuss, 2008). Das in der vorliegenden Studie untersuchte Patientengut setzte sich überwiegend aus Männern zusammen. So war in allen Subgruppen ein Geschlechterverhältnis von 2:1 (Männer: Frauen) auszumachen. Das mittlere Alter (Mittelwert) lag bei 51,7 Jahren in der Gruppe der transplantierten Patienten und bei 56,7 Jahren in der Gruppe der nichttransplantierten Patienten. Das leicht erhöhte Alter der nicht transplantierten Zirrhotiker ist vermutlich auf Regelungen

der Richtlinien zur Organtransplantation nach §16 zurückzuführen, welche ein Alter über 65 Jahre als relative Kontraindikation für eine Lebertransplantation proklamieren (Bundesärztekammer, 2008).

Der Body-Maß-Index zeigte in den dialysepflichtigen Subgruppen leicht erhöhte Werte. Diese sind mit hoher Wahrscheinlichkeit auf vermehrte Wassereinlagerungen (Ödeme, Aszites, Anasarka) zurückzuführen. Mit einem Mittelwert von 24,8 kg/m<sup>2</sup> in der nicht dialysepflichtigen Gruppe und einem mittleren BMI von 27 kg/m<sup>2</sup> unter den Dialysepatienten liegen diese Ergebnisse durchaus im Bereich bereits publizierter Studien.

Alter, Geschlecht und BMI wurden bereits mehrfach als Einflussfaktoren für Mortalität überprüft, allerdings ohne einheitlichen Konsens. In einigen Studien erweisen sich die Faktoren als prädiktiv und in anderen nicht (D'Amico et al., 2006; Watt et al., 2010; Weismüller et al., 2009; Weismüller et al., 2011). In dieser Arbeit waren die Variablen Alter, Geschlecht und BMI nicht signifikant. Bei den Faktoren Alter und BMI ließen sich lediglich leichte Tendenzen erkennen, so dass sich die vorliegenden Ergebnisse mit dem umstrittenen prädiktiven Wert der Literatur decken.

*Ätiologie der Zirrhose:* In den westlichen Industrieländern gilt chronischer Alkoholabusus als häufigste Ursache der Leberzirrhose (Schölmerich und Holstege, 1990; Wiegand und Berg, 2013). Von drei Leberzirrhosen sind im Durchschnitt zwei alkoholbedingt (Gerok, 1996). Bereits im Jahre 1995 wurde vermutet dass längerfristiger Alkoholmissbrauch für mehr als die Hälfte aller Fälle in Europa ursächlich ist (Maier, 1995). In verschiedenen konsekutiven Studien lag der Anteil von äthyltoxischen Zirrhosen bei Patienten in Westeuropa zwischen 40 und 80 % (Fleig, 2004; Niederau, 2011; Sauerbruch et al., 1988). Auch in den Vereinigten Staaten gilt die alkoholinduzierte Lebererkrankung als eine der häufigsten Ursachen und einer der Hauptgründe für Morbidität und Mortalität (Mandayam et al., 2004; Mann et al., 2003). Ergebnisse vorliegender Arbeit bestätigen diese Angaben. Mit 63,8 % in der Gruppe der nicht transplantierten Patienten bildeten Zirrhosen äthyltoxischer Genese den größten prozentualen Anteil, gefolgt von den viralen Hepatitis, welche auch in der Literatur an zweiter Stelle genannt werden (Manos et al., 2008; Perz et al., 2006; Preuss 2008). Im Kollektiv der transplantierten Patienten waren alkoholbedingte Zirrhosen und virale Hepatitis zu ähnlichen Anteilen vertreten. Diese ätiologische Verteilung entspricht in etwa den

Datenerhebungen des European Liver Transplant Registry (ELTR) 2012, in welchen sämtliche Lebertransplantationen von 1988-2010 in Europa erfasst wurden (European Liver Transplant Registry, 2012). Ein signifikanter Einfluss hinsichtlich Mortalität zeigte sich nicht.

### **Komplikationen präoperativ oder bei stationärer Aufnahme vor Andialyse:**

*Aszites:* Eine Aszitesbildung konnte sonographisch bei einem Großteil aller Patienten festgestellt werden. Die Gruppen der dialysepflichtigen Patienten waren dabei mit über 90% signifikant häufiger betroffen, als Patienten die keine Dialyse benötigten (66,4 %). Dies ist vermutlich auf die vermehrte  $\text{Na}^+$ -Rückresorption bei Niereninsuffizienz zurückzuführen. Die Mehrzahl der Patienten befand sich bereits in einem dekompensierten Zirrhosestadium. Studien zufolge entwickeln ca. 50 % der Patienten mit kompensierter Leberzirrhose innerhalb der ersten 10 Jahre nach Erstdiagnose Aszites (Fernandez-Esparrach, 2001). Dies gilt als ein prognostisch ungünstiges Zeichen, da die 2 Jahresüberlebensrate bei 50 % liegt (D'Amico et al., 1986; Fernandez-Esparrach, 2001). Vor allem das Auftreten eines therapierefraktären Aszites geht mit einer schlechten Prognose einher (Gines et al., 2004).

In 24 von 62 Studien, welche D'Amico et al. 2006 analysierten, war die Variable Aszites mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (39 %) was sich mit den Ergebnissen unter Untersuchung deckt. Eine Assoziation von Aszites mit einer erhöhten Mortalität zeigte sich in der univariaten Regressionsanalyse im Gesamtkollektiv signifikant. Bei Betrachtung der Untergruppen separat ließen sich lediglich Tendenzen erkennen, was vermutlich auf die Gruppengröße zurückzuführen ist. Auch im multivariaten Modell ließ sich lediglich eine Tendenz erkennen.

Eine TIPS-Anlage bei therapierefraktärem Aszites bessert das Überleben der Patienten (Salerno et al., 2004; Salerno et al., 2007), während die 1-Jahresletalität unter Parazentese weiterhin über 40 % liegt. Aszites wird daher von einer Reihe von Autoren als die prognostisch wichtigste Komplikation der dekompensierten Zirrhose angesehen (Heuman et al., 2004; Salerno et al., 1993). Ein verbessertes therapiebedingtes Überleben mittels interventioneller TIPS-Behandlung konnte in unserer Analyse nicht

bestätigt werden. Dies liegt möglicherweise in der geringen Fallzahl (n=39) der TIPS-Anlagen in dieser Studie begründet.

*Hepatische Enzephalopathie:* Aufgrund der verminderten Entgiftungsleistung der Leber im Rahmen der Zirrhoseentwicklung kommt es astrozytär zu einer gesteigerten Metabolisierung von Ammoniak zu Glutamin und daraus resultierend zu einem Gliedem, welches wiederum zu einer hepatischen Enzephalopathie führen kann. Diese manifestiert sich meist episodisch aber oft auch chronisch bei bis zur Hälfte aller zirrhotischen Patienten (Prakash und Mullen, 2010). Im untersuchten Kollektiv konnte eine HE im Mittel bei 50,8 % aller Patienten festgestellt werden, die im Mittel bei allen Subgruppen in gleicher Häufigkeit auftrat. Verschiedene Autoren berichten, dass Patienten mit einer Leberzirrhose zwar nicht an einer hepatischen Enzephalopathie versterben, dass sie aber dennoch eine schlechtere Prognose bei Auftreten einer HE haben. In einer Verlaufsuntersuchung über 2 Jahre verstarben 39 % der Patienten mit Nachweis einer minimalen HE im Vergleich zu 23 % der Patienten ohne Zeichen einer HE (Dhiman et al., 2010). Jepsen et al., 2010 berichteten von einer Untersuchung, in der bei manifester HE 45% der Patienten binnen eines Monats und 64 % innerhalb eines Jahres verstarben.

In uni- und multivariater Regressionsanalyse waren beschriebene Zusammenhänge in vorliegender Studie nicht signifikant. In einer Analyse zur prädiktiven Wertigkeit einer HE konnte ein Zusammenhang zwischen Inzidenz der Enzephalopathie und Mortalität in einem Drittel der Untersuchungen nachgewiesen werden (D'Amico et al., 2006).

*Varizen:* Etwa 50-70 % der Patienten mit einer Zirrhose entwickeln gastroösophageale Varizen, am häufigsten in den distalen Anteilen des Ösophagus (Cales et al., 1990). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung können bei etwa 30 % der Patienten in kompensierten Stadien und bei etwa 60 % der Patienten mit einer dekompensierten Leberzirrhose Ösophagusvarizen festgestellt werden (D'Amico et al., 1995).

Im vorliegenden Kollektiv erfolgte in allen Untergruppen bei mehr als 70 % der Patienten ein endoskopischer Nachweis von Varizen. Dies ist am ehesten dadurch zu erklären, dass sich der überwiegende Teil der Leberzirrotiker dieser Studie bereits in einem dekompensierten Stadium befand. Blutungskomplikationen traten in mehr als einem

Drittel der Fälle auf. Die Varizenblutung ist die häufigste Blutungskomplikation bei portaler Hyertension. Die Inzidenz wird in der Literatur mit 30 % in kompensierten und 60 % in dekompenzierten Stadien der Leberzirrhose angegeben (D'Amico 1995; Anand, 1999). Unsere Ergebnisse werden daher durch bereits publizierte Studien gestützt.

Ohne Rezidivprophylaxe erleiden 60-80 % der Patienten innerhalb eines Jahres eine Rezidivblutung (Anand 1999; D'Aminco et al., 2002). Dabei ist das Risiko für Nachblutungen in den ersten 48-72h bzw. in den ersten 10 Tagen am höchsten (De Franchis und Primignani, 1992). Andere Autoren geben die Inzidenz einer Rezidivblutung innerhalb von 6 Monaten nach der Erstblutung mit 50 %, nach einem Jahr mit 75 % und mit annähernd 100 % innerhalb der ersten zwei Jahre nach einer erstmaligen Blutung (Gerok, 2000). Bei einer Kombinationstherapie mit  $\beta$ -Blockern und endoskopischer Bandligatur wird von einer Rezidivrate von 14 % berichtet (Pena et al., 2005). In vorliegender Arbeit zeigte sich kein signifikanter bzw. unabhängiger Einfluss von Varizenblutung auf das Überleben von Zirrhosepatienten im Gesamtkollektiv. Allerdings zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Kollektiv der nicht transplantierten Patienten. Eine Transplantation könnte möglicherweise die Inzidenz von Blutungen soweit reduzieren, dass sich kein Einfluss auf das Überleben zeigt.

*Hepatorenales Syndrom:* Das HRS entsteht typischerweise in terminalen Stadien der Leberzirrhose, wenn die zirkulatorische Dysfunktion bereits weit fortgeschritten ist. Die Inzidenz des HRS bei Leberzirrhose wird mit 18 % im ersten sowie 39 % binnen 5 Jahren angegeben (Ginès, 1993) und ist eine Komplikation der Leberzirrhose mit äußerst schlechter Prognose (Guevara, 2005, Ginès et al., 2009). Patienten, die an einem HRS erkrankt sind, versterben meist an einem Leber- und Nierenversagen, an bakteriellen Infektionen oder gastrointestinalen Blutungen (Alessandria et al., 2005). Obwohl das HRS prinzipiell reversibel ist, beträgt die Rate der spontanen Erholung der Nierenfunktion je nach Autor nur zwischen 2-10 % (Arroyo et al., 2005; Ginès et al., 1993; Papper, 1983). Ohne spezifische Therapie zeigen Patienten ein mittleres Überleben von 12 Tagen und eine 10-Wochen-Mortalität von über 90 % (Ginès et al., 1993). Insbesondere Patienten mit fortgeschrittenen oder dekompenzierten Zirrhosen (Child-Pugh Score C) zeigen im Vergleich zu Patienten in moderaterem Erkrankungsstadium (Child-Pugh Score B) eine besonders ungünstige Prognose. Folglich wurde

über viele Jahre hinweg angenommen, der Grad der Leberzirrhose determiniere die Überlebenschancen, wohingegen die Nierenfunktionsstörung in Bezug auf das Überleben keine Rolle spiele (Ginès et al., 2003). In vergangenen Jahren wurde jedoch klar, dass besonders die Beeinträchtigung der Nierenfunktion bei Patienten mit Leberzirrhose eine wichtige Determinante des Überlebens ist (Moreau et al., 2002, Ortega et al., 2002, Restuccia et al., 2004, Terra et al., 2005). Obwohl ein Teil der Patienten mit HRS auch nach der Transplantation eine Dialysetherapie benötigt und das Nierenversagen meist infolge von Calcineurininhibitoren (Cyclosporin, Tacrolimus) zur Immunsuppression bestehen bleibt, verschwinden die hämodynamischen und neurohumoralen Veränderungen des HRS innerhalb der ersten Monate. Daraufhin erlangen die Nieren die Fähigkeit zur Diurese und Natriurese wieder (Navasa et al., 1993). Allerdings zeigen Patienten mit HRS nach einer Lebertransplantation häufiger Komplikationen als Patienten ohne vorbestehendes HRS. Das zeigt sich auch anhand der längeren Hospitalisationsdauer, des längeren Aufenthalts auf Intensivstationen und der höheren Krankenhaus-Mortalität (Gonwa et al., 1991, Gonwa et al., 1995).

Eine Verbesserung der präoperativen Nierenfunktion scheint das postoperative Outcome von HRS-Patienten zu verbessern. Diese Aussage konnte in dieser Untersuchung nur teilweise bestätigt werden. Einige Autoren berichten von einer Mortalitätsrisikoreduktion durch Bridging-Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin. So konnte bei Patienten, die vor der Lebertransplantation mit Terlipressin behandelt worden waren, eine geringere Inzidenz von Komplikationen und bessere Überlebenschancen festgestellt werden. In einer Studie von Restuccia et al. 2004 betrug die 3 Jahres Überlebensrate von HRS Patienten bei präoperativer Vasopressin-Analoga-Therapie 83 %, während transplantierte Patienten ohne HRS eine Überlebensrate von 100 % aufwiesen. Im Vergleich dazu zeigten Patienten mit einem unbehandelten HRS nach der LTx eine 3-Jahres-Überlebensrate von 60 %.

Auch in dieser Studie konnte bezüglich des HRS im Gesamtkollektiv ein signifikanter Einfluss auf das Überleben ausgemacht werden. Etwa die Hälfte der betroffenen Patienten wurde mit einem Vasopressin- Analogon (i.d.R. Terlipressin) in Kombination mit Humanalbumin behandelt. Etwa 10 % erhielten ausschließlich eine Albumin-substitution. Ein verbessertes therapiebedingtes Überleben konnte bei HRS-Patienten mit OLTx retrospektiv nicht bestätigt werden. Dies ist möglicherweise auf die geringe

Gruppengröße und einen kürzeren Beobachtungszeitraum zurückzuführen: 39 % (n=54) der Patienten dieser Untergruppe trugen die Diagnose eines HRS, eine spezifische Therapie erhielten etwa 60 % (n=34) von ihnen. Bei Patienten ohne OLTx hingegen konnte eine Verbesserung des 1- Jahresüberlebens mittels Vasopressin- und Humanalbuminsubstitution bei HRS eruiert werden. Eine Meta-Analyse von 14 Studien, die den Effekt von Terlipressin bei Patienten mit HRS untersuchten, ergab eine Therapieerfolgsrate von 54 % (154 von 284). Allerdings sind bei dieser Analyse nur Patienten mit einem HRS Typ 1 berücksichtigt worden (Salerno et al., 2007).

In dieser Dissertationsarbeit untersuchte und transplantierte Patienten mit einem HRS zeigten ein postoperatives 12 Monats Überleben von 71 % im Vergleich zu denen ohne HRS mit 81%. Der Unterschied war nicht signifikant. Was gut mit den Daten von Gonwa übereinstimmt der ein 1-Jahresüberleben von 77 % bei HRS-Patienten und von 87 % bei Patienten ohne HRS publizierte. In Gruppe 2, in der alle Patienten eine dialysepflichtige Nierenfunktionseinschränkung aufwiesen, war das Mortalitätsrisiko unabhängig vom Auftreten eines HRS hoch. Sowohl diagnostizierte Hepatorenale Syndrome als auch anderweitige Nierenfunktionsstörungen zeigten eine Mortalitätsrate von über 60 %. Das Auftreten eines HRS war hier in der uni- und multivariaten Analyse kein signifikanter Prädiktor, da anscheinend jegliche Art von Nierenfunktionsstörung unabhängig von der Genese ein vermindertes Überleben zur Folge hat.

*Hepatozelluläres Karzinom:* Ein hepatozelluläres Karzinom war in den Gruppen der Transplantationspatienten häufiger anzutreffen als in der nicht-transplantierten. Diese Differenz ist vermutlich Resultat der MELD-Aufwertung durch Standard-Exceptions bei Auftreten eines HCCs. Demzufolge erhöhte MELD-Werte bedingen eine höhere Wahrscheinlichkeit der Zuteilung eines Spenderorgans. Ein hepatozelluläres Karzinom (Herold, 2012; Preuss, 2008) tritt bei ca. 5 % der Leberzirrhosepatienten pro Jahr auf. Dies entspricht den Ergebnissen der nicht lebertransplantierten Gruppe unserer Untersuchung, in welcher bei 4,8 % der Fälle ein HCC diagnostiziert werden konnte.

*Diabetes mellitus:* Die Prävalenz eines Diabetes mellitus betrug bei Patienten vor OLTx 14 %. 1 Jahr post transplantationem konnte bei insgesamt 26 % der Patienten ein manifester Diabetes nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse stimmen mit anderen Studien

überein (Watt et al., 2010), wofür in erster Line die Immunsuppression verantwortlich zu sein scheint (Cicarelli et al., 2005; Onwubalili und Obineche, 1992). Watt et al. (2010) identifizierten einen Diabetes mellitus als signifikanten Prädiktor für eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit Leberzirrhose. Dies galt sowohl für die Inzidenz vor als auch nach Transplantation. Im Rahmen dieser Studie konnte für das Gesamtkollektiv ebenfalls eine erhöhte Mortalität bei Auftreten eines Diabetes mellitus als Komorbidität nachgewiesen werden. In den Subgruppen allerdings nicht. Nach der publizierten Datenlage besteht kein Konsens bezüglich der Prädiktivität eines Diabetes auf das Überleben bei Leberzirrhose. Während einige Studien einen Mortalitätseinfluss bestätigen (John und Thuluvath, 2001; Shields et al., 1999; Watt et al., 2010), wird er in anderen Analysen verneint (Blanco et al., 2001; Trail et al., 1993; Wahlstrom et al., 1991).

*C-Reaktives Protein (CRP):* Das CRP gilt als Parameter einer Entzündung sowohl infektiöser als auch nicht-infektiöser Genese sowie als Risikoindikator für eine Atherosklerose. Die Werte des Akute-Phase-Proteins zeigten sich in allen Gruppen im Mittel erhöht. Obwohl es sich um einen sehr unspezifischen Parameter handelt, konnte in einzelnen Studien eine prädiktive Wertigkeit der Variable für die Mortalität bei Patienten mit Leberzirrhose festgestellt werden (Barbot et al., 2008; Cervoni et al., 2012). In vorliegender Arbeit konnte im Gesamtkollektiv univariat ebenfalls ein prädiktiver Wert ermittelt werden, der multivariat und bei Auswertung der Subgruppen verloren ging.

*Infektionen:* Das Mortalitätsrisiko zeigte sich insgesamt beim Vorliegen von Infektionen um ein 4-faches erhöht. Infektionen gelten als einer der Hauptgründe für Morbidität und Mortalität nach OLTx. Bis zu 80 % aller transplantierten Leberzirrhotiker sollen von einer begleitenden Infektion betroffen sein. Vor allem die ersten Monate nach OLTx sind mit einem besonders hohen Risiko verbunden (Arnow et al., 1991). Bakterielle Infektionen treten mit 70 % der Fälle am häufigsten auf, gefolgt von viralen (20 %) und mykotischen Infektionen (8 %) (Romero et al., 2011; Saner et al., 2008; Vera et al., 2011). Aber auch in Kollektiven nicht-transplantierter Leberzirrhotiker zeigen begleitende Infektionen Einfluss auf die Prognose der Patienten (Arviniti et al., 2010; Chalermrat und Disaya, 2012). In dieser Studie gehörten Infektionen zu den häufigsten Komplikationen, sowohl

bei den Posttransplantationspatienten mit und ohne Nierenersatztherapie, als auch bei Dialysepatienten ohne chirurgische Behandlungsmaßnahme. In zahlreichen Fällen lagen Doppel- oder Mehrfachinfektionen mit verschiedenen Erregern vor. In der Gruppe der Posttransplantationspatienten spielten vor allem virale Infektionen, insbesondere CMV und andere Mitglieder der Familie der Herpesviridae, eine entscheidende Rolle (29,2 %). Dies liegt in der Immunsuppression und Induktionstherapie sowie der Übertragung des Spenderorgans begründet. Bei den Dialysepatienten ohne OLTx (Gruppe 2) waren mit 64,2 % am häufigsten Bakterien als Infektionsauslöser zu identifizieren. Auch in Gruppe 1b betrug sie mit 58,6 % den Hauptanteil der Infektionsursachen. Mykosen fanden sich vor allem in den Gruppen der dialysepflichtigen Patienten mit über 20 %. In der Gruppe ohne Dialysepflichtigkeit waren ca. 8 % von einer Pilzinfektion betroffen.

Mehr als 40 % aller Patienten mit Infektion verstarben binnen 12 Monaten (62,2 % ohne OLTx 27,1 % mit OLTx). Der Einfluss einer Infektion auf die Mortalität zeigte sich in der univariaten Regressionsanalyse hoch signifikant.

Eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz ist signifikanter Risikofaktor für bakterielle und mykotische Infektionen. Diese Patienten sterben signifikant häufiger, sowohl mit als auch ohne Lebertransplantation.

Avanti et al. evaluierten im Jahr 2010 178 Studien mit insgesamt 11.987 Patienten, hinsichtlich Infektion und Mortalität. Die Mortalität bei Patienten mit Infektionen betrug allgemein 38 %, jeweils 30,3 % zum 1. Monat und 63 % nach 12 Monaten. Die mediane Mortalität von Patienten mit Bakteriämie betrug 42,2 %. Die Mortalität zeigte sich im Vergleich von Studien vor dem Jahr 2000 mit 47,7 % und im Vergleich mit solchen, die ab 2001 erhoben wurden mit 32,3 % rückläufig.

*Prognostische Scores:* Die verschiedenen Gruppierungen der Child Klassifikationen sind mit einer bestimmten Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert. Die 1-Jahresüberlebensrate bei Patienten im Stadium Child A beträgt 100 %, im Stadium Child B 80 % und im Stadium Child C 45 % (Infante-Rivard et al. 1987; D'Amico et al. 2006). Bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose (Child A und B) liegt die mittlere Überlebenszeit bei 8,9 Jahren. Nach Übergang in das Stadium der Dekompensation verringert sich die Überlebenszeit auf durchschnittlich 1,6 Jahre (Gines et al. 1987, Gerok und Blum,

1995). Dass zwei der klinischen Determinanten des Scores auf subjektiver Bewertung basieren wurde bereits 1981 (Conn, 1981) bemängelt. Conn weist außerdem darauf hin, dass auch die biochemischen Parameter, z.B. Albumin, abhängig von einer zeitlichen Variabilität sind.

In anderen Untersuchungen wird demonstriert, dass auch andere Variablen prognostisch bedeutend sind und somit gezeigt, dass die prognostische Wertigkeit der Child-Pugh-Klassifikation lückenhaft ist (Chatzicostas et al., 2003). Auch die Begrenzung einzelner Variablen wird kritisiert. Die Einteilung in drei Stadien mit den jeweiligen Grenzwerten stellt insofern ein Problem dar, als dass sich Patienten weder beim Übergang von einem Stadium zum anderen dramatisch verschlechtern, noch Patienten mit klinisch extrem schlechten Werten korrekt abgebildet werden. So erhalten zum Beispiel Patienten mit einem Bilirubinwert von 20 mg/dl oder mehr, denselben Punktwert wie ein Patient mit 3,0 mg/dl Bilirubin im Serum (Botero und Lucey, 2003). Die empirisch ermittelten Variablen wurden zudem keiner multivariaten Analyse unterzogen, um die Wichtung der einzelnen Parameter zu bestimmen.

Zahlreiche Modifizierungsversuche des Scores mittels Inkorporation anderer prädiktiver Faktoren wie Varizen, HVP (hepatic venous pressure gradient), Aminopyrin, Lidocain, Indocyaningrün oder Hyaluronsäure wurden unternommen, ohne dass sich eines der Modelle durchsetzen konnte (Albers et al., 1989; Korner et al., 2003; Merkel et al., 1989; Testa et al., 1999). Dennoch konnte in verschiedenen Studien für die Child-Pugh Klassifikation selbst, sowie für ihre einzelnen Faktoren eine prognostische Relevanz bestätigt werden (Durand und Valla, 2005; Durand und Valla, 2008; del Olmo et al., 2000; Mackle et al., 2006; Salerno et al., 1993).

Auch in dieser Studie konnte eine signifikante Assoziation mit der Überlebenschance der Patienten festgestellt werden. Im Gesamtkollektiv zeigte sich der Zusammenhang signifikant. Bei Betrachtung der Gruppen 1 und 2 konnte nur noch für die Gruppe der nicht transplantierten Patienten eine prädiktive Wertigkeit des Child-Pugh-Scores festgestellt werden. In der multivariaten Regressionsanalyse zeigte der CPS eine deutliche Tendenz ( $p: 0,055$ ) war aber nicht signifikant, was möglicherweise auf die vergleichsweise kleine Fallzahl unserer Studienpopulation zurückzuführen ist.

Der in der Spenderorganallokation etablierte MELD-Score wird als statistisches Modell angewendet, um komplexe medizinische Probleme im Rahmen von Lebererkrankungen zu beschreiben und ihnen eine Mortalitätswahrscheinlichkeit zuzuordnen. Die 3-Monats-Mortalität bei einem MELD-Wert von 10 beträgt 2 %, bei einem Wert von 20 10 %, bei 30 Punkten 50 % und bei 40 Punkten mehr als 90 %. Die prognostische Wertigkeit des Scores auf das kurz- und mittelfristige Überleben bei Patienten mit Leberzirrhose konnte in zahlreichen Studien validiert werden (Botero und Lucey 2003; Desai et al. 2004; Freeman et al., 2002; Onaca et al. 2003; Wiesner et al., 2001).

Kontroverse Diskussionen wirft hingegen die Funktion von MELD für die postoperative Mortalität auf (Cholongitas et al., 2006; Nagler et al., 2005; Weimüller et al., 2008). Dass ein MELD-Wert >30 zu einer signifikanten Reduktion des postoperativen Überlebens führt konnte aber bereits gezeigt werden (Ferrez-Neto et al., 2008).

Seit der Einführung des MELD-Scores werden zunehmend kritische Stimmen laut, die die Gerechtigkeit der Organzuteilung bei Lebertransplantationen in Frage stellen (Schaffer et al., 2003). Es wird darauf verwiesen, dass weitere wichtige prognostische Faktoren wie Aszites, portale Hypertension, SBP, HE, Serumnatrium und Alter in der Gleichung nicht berücksichtigt werden (Angermayr et al., 2003; D'Amico et al., 2005; Durand und Valla 2008, Yoo et al., 2003; Sheth et al., 2002; Heuman et al., 2004). Insbesondere dem Auftreten von Aszites wird eine enorme prädiktive Wertigkeit zu gesprochen. Bereits 1986 betonten D'Amico et al. dass Patienten mit Aszites eine mittlere Überlebenszeit von ca. 2 Jahren, verglichen mit mehr als 10 Jahren bei Patienten ohne Aszites bei Diagnosestellung haben.

Aber auch bei Patienten ohne Aszites sei die Vorhersagegenauigkeit der Sterblichkeit mittels MELD-Rechnung unklar, so wurde nach einer Metaanalyse von 118 Studien mit 23.797 Patienten konstatiert (D'Amico et al., 2006). Neben der unzureichenden Berücksichtigung bestimmter Variablen wird vor allem die Objektivität des Scores in Frage gestellt (Cholongitas et al., 2006; Cholongitas et al., 2007; Trotter et al., 2004; Trotter et al., 2007). Ob Messschwankungen der Laborwerte, Beeinflussbarkeit der Parameter durch therapeutische Maßnahmen, Abhängigkeit der Variablen von anderen Faktoren wie Alter, Geschlecht Muskelmasse und Ernährung als Beispiel für Kreatinin, bietet der Score zahlreiche Diskussionspunkte.

Auch im Vergleich Child-Pugh versus MELD-Score konnte in den vergangenen Jahren kein einheitlicher Konsens gefunden werden. So wird in einigen Studien die bessere Vorhersagefähigkeit des MELD postuliert (Wiesner et al., 2001; Papatheodoridis et al., 2005), während andere Analysen die Child-Pugh-Klassifikation als überlegenen Score identifizierten (Heuman und Mihas, 2003; Durand und Valla 2005; D`Amico et al., 2006). Botta et al. 2003 und andere Arbeitsgruppen befanden beide Klassifikationen als gleichwertig (Said et al., 2004; Boursier et al., 2009).

Wie die Child-Pugh Klassifikation, zeigte sich in dieser Studie auch der MELD-Score in Untergruppen und Gesamtkollektiv als signifikanter Prädiktor. Er erwies sich univariat sowohl für das kurzfristige Überleben prä- als auch posttransplantationem prädiktiv. Mittels multivariater Analyse konnte er allerdings nicht als unabhängiger Parameter identifiziert werden. Wie auch der Child-Pugh Score scheint der MELD kein optimaler prädiktiver Score zu sein, der weiter verbessert werden muss.

*Nierenfunktion:* Wie bereits Nair et al. 2002 feststellten, ist eine präoperativ eingeschränkte Nierenfunktion mit einer erhöhten postoperativen Mortalität assoziiert. In einer Studie mit 19.261 Patienten ermittelte die Arbeitsgruppe 1-Jahresüberlebensraten von 88 % bei einer nach Cockcroft-Gault geschätzten GFR >70 ml/min; von 81 % bei einer eGFR im Bereich von 40- 69,9 ml/min; Überlebensraten von 70 % bei einer eGFR von 20-39,9 ml/min und von 66 % bei einer schweren Nierenfunktionseinschränkung mit einer GFR <20ml/min. Diese Zahlen stimmen mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie gut überein. Die Überlebensraten lagen hier in vergleichbaren Kategorien nach MDRD4-Formel berechnet, bei 90 % (GFR >70 ml/min), 80 % (40-69,9 ml/min), 73 % (20-39,9 ml/min) und 54,5 % (GFR <20ml/min). Die Studie nach Nair et al. gibt allerdings keinerlei Aufschluss über bestehende Dialysepflichtigkeit und deren Outcome.

Nierenfunktionseinschränkungen und Niereninsuffizienz spielen prä- und postoperativ eine bedeutende Rolle bei lebertransplantierten Patienten und sind trotz verbesserter Operationstechniken, Fortschritte in der Intensivmedizin und Erfahrung in der Handhabung der Immunsuppression ein entscheidender Faktor für die Morbidität und Mortalität nach OLTx (Cohen et al., 2002; Fisher et al., 1998; Ginès et al., 2003; Gonwa et al., 2001b). Niereninsuffizienz ist eine häufige Komplikation bei Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterziehen. Eine postoperative Beeinträchtigung der

Nierenfunktion findet sich bei fast 73 % der transplantierten Patienten (Lynn et al., 2001). Andere Untersuchungen beziffern ein episodisches oder dauerhaftes Auftreten einer Nierenfunktionseinschränkung zwischen 50 und 90 % der lebertransplantierten Patienten (Fisher et al., 1998; Lynn et al., 2001; Munoz et al., 2000). Hierbei sollen 30 bis 40 % der Patienten im Langzeitverlauf eine permanente Nierenfunktionseinschränkung (Gonwa et al., 2001b; Pawarode et al., 2003) und bis zu 10% eine dauerhafte Dialysepflichtigkeit entwickeln (Lynn et al., 2001; Paramesh et al., 2004). In einer Langzeitanalyse des Outcome (Braun et al. 2003) wurde eine langfristige Nierenfunktionsstörung bei 43 % aller LTx-Patienten nach 10 Jahren und bei 48 % nach 15 Jahren detektiert, dabei konnte ein Kreatininanstieg von 0.25mg/dl/y als Risiko identifiziert werden. Im Rahmen einer anderen Studie zeigten lediglich 16 % der Patienten, am Ende eines 5 jährigen Beobachtungszeitraumes, eine Nierenfunktion mit einer glomerulären Funktionsrate von 60 ml/min und besser (Schück et al., 2005). Bei den übrigen 84 % war ein deutlicher Rückgang der GFR zu verzeichnen.

Betrachtet man in vorliegender Studie ausschließlich überlebende Patienten, so hat sich bei 56,5 % der Betroffenen die Nierenfunktion posttransplantationem binnen eines Jahres verschlechtert. Daneben stieg die allgemeine Dialysepflichtigkeit von 21 % präoperativ auf 53 % in den ersten drei Monaten postoperativ an. Mögliche Ursachen sind vor allem die Immunsuppression sowie perioperative Komplikationen. Während der überwiegende Anteil der Transplantationspatienten (58,8 %) präoperativ eine gute bis leicht eingeschränkte Nierenfunktion von  $>60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  aufwies, konnten nach OLTx nur noch 36,6 % der Betroffenen vergleichbare GFR-Werte erreichen. Bei nicht dialysepflichtigen Transplantationspatienten die 12 Monate nach OLTx noch lebten konnte eine Reduktion der präoperativen mittleren GFR von  $69,7 \text{ ml/min/1,73m}^2$  auf  $56,87 \text{ ml/min/1,73m}^2$  festgestellt werden. In einer Studie von Backman (2001) betrug nach 5 Jahren die mittels exogener Kreatininclearance gemessene durchschnittliche GFR 52 ml/min mit einem jährlichen Abfall von 2,8 ml/min, entsprechend einem Nierenfunktionsverlust von 4,4 % pro Jahr. Gonwa et al. (2003) hingegen, wie auch Myers et al. (1991) berichten im Rahmen ihrer Analysen von einer zunächst deutlichen Abnahme der GFR innerhalb der ersten 6 Monate nach LTx, die dann aber im Verlauf von 4 Jahren stabil blieb.

Klinisch kann zwischen dem akuten Nierenversagen (ANV), das meist in der peri- oder postoperativen Phase auftritt, und dem sich im späteren Verlauf entwickelnden chronischen Versagen (CNV) unterschieden werden. Weniger klar ist, ob eine Beziehung zwischen diesen beiden Verlaufsformen besteht und ob sie das posttransplantare Langzeitüberleben beeinflussen (Velidedeoglu et al., 2004). Dennoch ist die Inzidenz beider Komplikationen nach OLTx beachtlich hoch. Eine Studie von Velidedeoglu et al. (2004) konnte zeigen, dass es innerhalb der ersten Woche posttransplantationem in 39,2 % aller Fälle zu einem ANV kommt. Andere Arbeiten sehen die Häufigkeit eines ANV mit Indikation zur Dialyse nach LTx zwischen 6 und 50 % (Faenza et al., 2006, Junge et al., 2006; Paramesh et al., 2004, Pawrode et al., 2003; Paydas et al., 2006; Rimola et al., 1987; Sato et al., 2006; Zhu et al., 2005). Vor allem die nephrotoxische Komponente einiger Immunsuppressiva spielt eine entscheidende Rolle in der Genese posttransplantativer Nierenfunktionseinschränkung (Cantarovich 2004; Fisher et al., 1998; Gayowski et al., 1997; Gerona et al., 1997; Gonwa et al., 2001b; Mihatsch et al., 1998; Neau-Cransac et al., 2002; Vajro et al., 1998; Vitko und Viklicky 2004; Waser et al., 1993; Wilkinson und Pham 2005). Eine Calcineurin-Inhibitor induzierte Nephrotoxizität wird in der Literatur in bis zu 70 % der OLTx-Empfänger beschrieben (Saner et al., 2012). In vorliegender Studie betrug die posttransplantative Dialysepflichtigkeit 53,08 % und sie war mit einem signifikant verminderten 1-Jahresüberleben assoziiert.

Besteht bei Patienten eine Zirrhose-unabhängige Nierenerkrankung, die bereits vor OLTx besteht, ist laut verschiedener Autoren durch die postoperative, lebenslange Gabe von Immunsuppressiva eine Progression der Nierenerkrankung zu erwarten (Bilbao et al., 1998; Fisher et al., 1998; Platz et al., 1994; Wheatley et al., 1987). In vorliegender Arbeit konnte diese Aussage unabhängig von der Ätiologie der Nierenerkrankung zumindest für das 1-Jahresüberleben bestätigt werden. Ob zirrhotisch bedingt oder nicht, benötigten 90 % der prätransplantativ dialysepflichtigen Patienten, sofern sie nicht verstorben waren, auch post-OLTx weiterhin eine Nierenersatztherapie.

Die Nierenfunktion ist von zahlreichen Faktoren abhängig und häufig multifaktoriell bedingt. Als Risikofaktoren für das ANV gelten u.a. präoperativ erhöhte Serumkreatininwerte (Cabezuelo et al., 2006; Lebron-Gallardo et al., 2004; Rimola et al., 1987; Sato et al., 2006; Zhu et al., 2005), Infektionen (Cabezuelo et al., 2006; Fasolato

et al., 2007; Lebron-Gallardo et al., 2004; Rimola et al., 1987), Lebererkrankungen nicht-cholestastischer Ätiologie, insbesondere Hepatitis C bedingte Zirrhosen sind ebenfalls Risikoparameter (Guitard et al., 2006 a). Daneben werden perioperativer hämodynamischer Schock und postoperatives Leberversagen, also die posttransplantative Dysfunktion zu den wichtigen Faktoren gezählt (Cabezuelo et al., 2006; Rimola et al., 1987).

Andere Risikovariablen konnten für ein CNV identifiziert werden, dazu gehören v.a. Geschlecht (Guitard et al., 2006b; Ojo et al., 2003), Alter (Moreno et al., 2003; Ojo et al., 2003), kardiovaskuläre Komorbiditäten (Moreno et al., 2003; Ojo et al., 2003; Pawrode et al., 2003, Velidedeoglu et al., 2004) und Zirrhosen äthyltoxischer (Creput et al., 2007) und ebenfalls viraler Genese (Guitard et al., 2006b). In zahlreichen Fällen ist die Ursache für ein ANV oder CNV allerdings nicht eindeutig definierbar oder multifaktoriell bedingt (Velidedeoglu et al., 2004). Eine Korrelation von Ätiologie der Leberzirrhose und Inzidenz eines posttransplantativen Nierenversagens konnte im Gegensatz zur prätransplantativen Inzidenz in vorliegender Studie nicht bestätigt werden. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass es sich bei dieser Arbeit im Gegensatz zu erwähnten Studien um eine Kurzeitanalyse von 12 Monaten handelt.

Das Gesamtüberleben nach einer Lebertransplantation bei Entwicklung eines posttransplantativen Nierenversagens zeigt sich in verschiedenen Studien deutlich vermindert (Moreno et al., 2003; Ojo et al., 2003; Weiner et al., 2009). Beide Formen des Nierenversagens gelten als schlechte prognostische Indikatoren (Betrosian et al., 2007). Allein das Auftreten eines postoperativ akuten Nierenversagens ist mit einer 40 % igen Mortalität verbunden (Faenza et al., 2006; Fraley et al., 1998).

Auch in dieser Studie war eine renale Funktionseinschränkung mit einer deutlich verminderten Überlebenschance assoziiert, sowohl die prä- als auch posttransplantative Störung. Während bei einer präoperativen eGFR von über 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 87% der Transplantationspatienten das erste Jahr nach OLTx überlebten (p= 0.002), sind bei einer eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 43 % binnen eines Jahres verstorben (HR: 3.57, p <0.001). Unter allen verstorbenen Patienten betrug der Anteil mit einer präoperativen GFR von <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> über 58 %. Bei Patienten mit bestehender Dialysepflichtigkeit konnte statistisch keine signifikante Verbesserung des 1-Jahresüberlebens durch eine OLTx nachgewiesen werden. Dies ist möglicherweise auf eine zu geringe Patientenzahl von Transplantationspatienten mit Dialysepflichtigkeit (n=30)

zurückzuführen. Eine weitere mögliche Ursache könnte auch die bereits fortgeschrittene Dekompensation der Leberzirrhose in der überwiegenden Zahl der Fälle mit Aszites, Varizen und Enzephalopathie sein. Weitere Untersuchungen sind diesbezüglich nötig. Eine postoperative schwere Nierenfunktionseinschränkung ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) war ebenfalls signifikant mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Etwa 37 % der Patienten mit einer Niereninsuffizienz dieses Ausmaßes sind binnen 12 Monaten verstorben. Besonders eindrücklich zeigte sich eine Assoziation mit erhöhter Sterberate, wenn die Nierenfunktion so weit eingeschränkt war, dass eine prä- oder posttransplantative Dialysepflichtigkeit bestand. Waren Patienten bereits vor der Lebertransplantation dialyseabhängig, ging das mit einem schlechten Überleben von nur 46 % einher und zeigte sich sowohl im univariaten Regressionsmodell als auch in der multivariaten Analyse hoch signifikant. Ein postoperativer Dialysebedarf war diesbezüglich ebenfalls hoch prädiktiv.

Auch unabhängig von einer orthotopen Lebertransplantation zeigte sich der Faktor Nierenfunktion prädiktiv für die Überlebenswahrscheinlichkeit im Krankheitsverlauf der Leberzirrhose. Im Gesamtkollektiv wies eine  $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  ebenso wie eine aufkommende Dialysepflichtigkeit einen hoch signifikanten Einfluss auf die 1-Jahresmortalität auf. Vermehrte Komorbiditäten und ein schlechterer Gefäßstatus könnten für den stark negativen Einfluss der Nierenfunktionseinschränkung ursächlich sein. Dies würde auch die transplantationsunabhängige signifikante Verschlechterung des Outcomes bei Niereninsuffizienz erklären.

*Transplantation und Mortalität:* Die Überlebensraten nach einer Lebertransplantation werden mit über 85 % nach einem Jahr und 70 % nach 5 Jahren angegeben (Schemmer et al., 2005). An einigen Transplantationszentren konnten je nach Indikation Überlebensraten von über 90% nach einem Jahr und von über 80 % nach 5 Jahren erreicht werden (Busuttil et al., 2005; Jain et al., 2000; Pfitzmann et al., 2008). Seit der Einführung des MELD-Scores in der Allokation von Spenderlebern berichten Autoren aber auch von einem Einschnitt in den Überlebensraten. So stellen Weismüller et al., 2009 eine signifikante Reduktion des Dreimonatsüberlebens von 88,6 % auf 79,6 %, in der MELD-Ära fest.

Die 1-Jahres Überlebensrate posttransplantationem betrug in unserem Kollektiv 78 %.

Wie erwartet konnte im Gesamtkollektiv, im Vergleich Transplantations- versus Nicht-Transplantationspatienten, der positive Effekt einer OLTx auf das Überleben bestätigt werden ( $p < 0,001$ ).

Bei ausschließlicher Betrachtung der dialysepflichtigen Patienten konnte allerdings statistisch keine signifikante Verbesserung des 1-Jahresüberlebens durch eine Transplantation eruiert werden.

*Todesursache:* Im gesamten Patientenkollektiv war als führende Todesursache die Sepsis mit einem daraus resultierendem Multiorganversagen auszumachen. Dieses Ergebnis ist konkordant zu zahlreichen bereits publizierten Daten. Vor allem in den ersten 3 Monaten posttransplantationem scheint die Diagnose einer Sepsis eine herausragende Rolle in der Genese der Mortalität zu spielen (Busuttill et al., 2005; Jain et al., 2000; Pfitzmann et al., 2008; Schrem et al., 2008). Auch in der Studienkohorte der vorliegenden Arbeit war die Diagnose einer Sepsis als Todesursache im Zeitraum von 3 Monaten nach OLTx führend. Diese Ergebnisse gelten aber nicht nur für Transplantationspatienten. In der nicht transplantierten Gruppe war im selbigen Zeitrahmen ein septisches Geschehen ebenfalls die Haupttodesursache.

Die Kombination von Nierenversagen und Sepsis scheint ein besonders hohes Mortalitätsrisiko zu bürden. Thabut et al. konnten in einer Analyse von 2007 zeigen, dass Leberzirrhose Patienten mit Nierenversagen bei Auftreten eines SIRS oder einer Sepsis ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko aufweisen, als niereninsuffiziente Patienten ohne systemische Infektionszeichen. Auch in dieser Studie zeigten über 90% der im Verlauf verstorbenen Patienten eine GFR  $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$  und gleichzeitig eine Sepsis oder ein SIRS ( $p = 0,007$ ). Nierenversagen und Sepsis können sich gegenseitig bedingen. Eine Sepsis ist häufiger Auslöser eines ANV (Fasolato et al., 2007; Follo et al., 1994; Terra et al., 2005). Umgekehrt kann aber auch eine Funktionseinschränkung der Niere eine Infektion und damit eine Sepsis begünstigen (Druml 2013; Mora et al., 1992; Thabut et al., 2007).

Abschließend kann festgehalten werden, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion maßgeblich das Überleben und Outcome von Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose bestimmt. Vor allem bei OLTx-Patienten, bei welchen die prädiktive Wertigkeit des MELD-Scores kontrovers diskutiert wird, könnte eine genauere Betrachtung

tung der GFR von Bedeutung sein. In die Berechnung des MELD-Scores fließt lediglich das Serumkreatinin als Parameter der Nierenfunktion ein und ist dabei auf einen Maximalwert von 4 mg/dl begrenzt. Im Gegensatz zum MELD-Score wird in den gängigen Formeln zur GFR-Abschätzung immerhin die Abhängigkeit des Serumkreatinins von Alter, Geschlecht und Ethnizität berücksichtigt. Bei der prognostischen Einschätzung leberzirrotischer Patienten sollte eine Dialysepflichtigkeit nicht außer Acht gelassen werden; eine solche war in vorliegender Studie mit der höchsten Mortalität und dem schlechtesten Outcome assoziiert.

## 5. Zusammenfassung

Die Leberzirrhose ist durch eine steigende Inzidenz sowie hohe Morbidität und Mortalität gekennzeichnet. Eine renale Dysfunktion stellt bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung eine schwerwiegende Komplikation dar, daher sollte in der vorliegenden Untersuchung die Bedeutung einer renalen Funktionsstörung für das Outcome von Patienten mit manifester Leberzirrhose untersucht werden.

In einer retrospektiven Analyse wurden 245 Patienten erfasst, die im Zeitraum von 2004-2011 eine orthotope Lebertransplantation (OLTx) erhielten, oder mit selbiger Diagnose einer Dialyse zugeführt werden mussten. Die Patienten wurden hinsichtlich prädiktiver Parameter auf das 1-Jahres-Outcome untersucht, wobei die Nierenfunktion mittels MDRD<sub>4</sub> und CKD-EPI-Formel abgeschätzt wurde und Kaplan-Meier sowie multivariate Cox-Hazard-Analysen erstellt wurden.

Die 1-Jahres-Mortalität in der Gruppe der transplantierten Patienten betrug mehr als 22 %; bei Dialysepflichtigkeit stieg sie je nach Subgruppe auf 54-64 % an. Als führende Todesursache war in allen Gruppen eine Sepsis mit konsekutivem Multiorganversagen auszumachen. Auffällig war dabei, dass über 90 % der verstorbenen Patienten bei stationärer Aufnahme eine geschätzte GFR  $<30\text{ml/min/1,73m}^2$  aufwiesen und im Verlauf eine entzündliche Komponente in Form eines SIRS oder einer Sepsis entwickelten. Die Analysen zeigten, dass mit abnehmender Nierenfunktion die Mortalität signifikant zunimmt. Dies gilt sowohl für das Überleben nach Transplantation, als auch für das Überleben ohne OLTx. Die höchste Mortalität fand sich bei dialysepflichtigen Patienten; bei diesen Patienten konnte keine signifikante Verbesserung des Überlebens durch eine OLTx nachgewiesen werden. Niereninsuffizienz und Dialysepflicht konnten als stärkste prädiktive und unabhängige Faktoren für das Überleben bei Patienten mit Leberzirrhose ermittelt werden.

## 6. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

<b>Tab. 1</b>	Vasodilatatorische und vasokonstriktorische Faktoren der Hämodynamik bei Zirrhose.....	13
<b>Tab. 2</b>	Definition des hepatorenalen Syndroms. Diagnosekriterien des internationalen Aszites Klubs (2007).....	15
<b>Tab. 3</b>	Parameter der Datenerhebung.....	20
<b>Tab. 4</b>	Child-Pugh-Klassifikation.....	21
<b>Tab. 5</b>	Häufigkeiten und Mittelwerte der Patientencharakteristika differenziert nach Subgruppen.....	23
<b>Tab. 6</b>	Inzidenzen verschiedener leberzirrhotischer Komplikationen in den einzelnen Subgruppen vor Transplantation/Andialyse.....	27
<b>Tab. 7</b>	Entwicklung von Komplikationen im Verlauf der Erkrankung differenziert nach Subgruppen..	28
<b>Tab. 8</b>	Mittelwerte der CRP-Befunde differenziert nach Subgruppen.....	28
<b>Tab. 9</b>	Inzidenzen kardiovaskulärer Ereignisse vor OLTx/stationärer Aufnahme und im Therapieverlauf.....	29
<b>Tab. 10</b>	Inzidenzen eines Diabetes mellitus vor OLTx/stationärer Aufnahme und im Therapieverlauf.....	29
<b>Tab. 11</b>	Mittelwerte der Leberparameter und Scores prätransplantativ/ bei stationärer Aufnahme in den einzelnen Subgruppen sowie signifikante Subgruppenunterschiede.....	31
<b>Tab. 12</b>	Mittelwerte der Nierenparameter differenziert nach Subgruppen.....	32
<b>Tab. 13</b>	NKF-K/DOQI-Klassifikation der chronischen Nierenerkrankung.....	35
<b>Tab. 14</b>	Todesursachen des Patientenkollektives differenziert nach Untergruppen.....	39
<b>Tab. 15</b>	Univariate Cox-Regressionsanalysen patientencharakteristischer Parameter in Bezug auf Mortalität.....	39
<b>Tab. 16</b>	Notwendigkeit einer Dialysetherapie in Abhängigkeit der ätiologischen Grundlage der Zirrhoseentwicklung.....	40
<b>Tab. 17</b>	Mittelwerte verschiedener Laborparameter vor Organtransplantation im Vergleich Verstorbener versus Überlebender Patienten (Gruppe 1).....	40
<b>Tab. 18</b>	Mittelwerte verschiedener Laborparameter zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme im Vergleich Verstorbener versus Überlebender Patienten (Gruppe 2).....	41
<b>Tab. 19</b>	Mittelwerte der prognostischen Scores vor Organtransplantation im Vergleich Verstorbener versus Überlebender Patienten (Gruppe 1).....	41
<b>Tab. 20</b>	Mittelwerte der prognostischen Scores zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme im Vergleich Verstorbener versus Überlebender Patienten (Gruppe 2). .....	41
<b>Tab. 21</b>	Univariate Analysen prognostischer Scores.....	42
<b>Tab. 22</b>	Univariate Analysen verschiedener leberzirrhotischer Komplikationen als prädiktive Faktoren für die Mortalität.....	43
<b>Tab. 23</b>	Univariate Analysen der Variablen kardiovaskuläre Ereignisse, Diabetes mellitus und CRP als mögliche prädiktive Faktoren für die Mortalität.....	44
<b>Tab. 24</b>	Kreuztabelle Infektionen und Mortalität.....	45
<b>Tab. 25</b>	Einfluss der prätransplantativen Nierenfunktion auf die postoperative Mortalität.....	46
<b>Tab. 26</b>	Einfluss der nach MDRD4-Formel berechneten Nierenfunktion auf die Mortalität.....	48
<b>Tab. 27</b>	Einfluss der nach CDK-EPI-Formel berechneten Nierenfunktion auf die Mortalität.....	49
<b>Tab. 28</b>	Signifikante Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse der Transplantationspatienten.....	51
<b>Tab. 29</b>	Signifikante Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse des Gesamtkollektives.....	51
<b>Abb. 1</b>	Formel zur Berechnung des MELD-Scores.....	21
<b>Abb. 2</b>	Formel zur Berechnung der MDRD4.....	21
<b>Abb. 3</b>	Formel zur Berechnung der CKD-EPI.....	23
<b>Abb. 4</b>	Ätiologische Verteilung der Genese der Leberzirrhose in den einzelnen Untergruppen.....	25
<b>Abb. 5</b>	Kreatinin- und eGFR-Werte als Box plots.....	33
<b>Abb. 6</b>	Verlauf der Dialysepflichtigkeit in Gruppe 1 (Transplantationspatienten).....	34

<b>Abb. 7</b>	(a-c) Verlauf der Nierenfunktion überlebender Transplantationspatienten.....	37
<b>Abb. 8</b>	Überlebenskurven des Gesamtkollektives differenziert nach Subgruppen.....	38
<b>Abb. 9</b>	Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Auftreten einer Infektion im Gesamtkollektiv.....	44
<b>Abb. 10</b>	Prätransplantative Nierenfunktion und postoperative Mortalität bei Lebertransplantationspatienten.....	46
<b>Abb. 11</b>	Überlebensraten nach OLTx in Abhängigkeit von der prä- operativen Nierenfunktion.....	47
<b>Abb. 12</b>	1Jahres-Überlebensraten des Gesamtkollektives differenziert nach Nierenfunktion.....	48
<b>Abb. 13</b>	Überlebensraten in Abhängigkeit von der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie.....	49
<b>Abb. 14</b>	Überlebenskurven dialysepflichtiger Zirrhotiker in Abhängigkeit von einer orthotopen Lebertransplantation.....	50

## 7. Literaturverzeichnis

Abraldes JG, Iwakiri Y, Loureiro-Silva M, Haq O, Sessa WC, Groszmann RJ. Mild increases in portal pressure upregulate vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase in the intestinal microcirculatory bed, leading to a hyperdynamic state. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: 980-987

Ahmad J, Downey KK, Akoad M, Cacciarelli TV. Impact of the MELD score on waiting time and disease severity in liver transplantation in United States veterans. *Liver Transpl* 2007; 13: 1564–1569

Ai JH, Yang Z, Qiu FZ, Zhu T. Heat shock protein 90 is responsible for hyperdynamic circulation in portal hypertensive rats. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2544-2547

Albers I, Hartmann H, Bircher J, Creutzfeldt W. Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 269–276

Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, Restuccia T, Jiménez W, Arroyo V, Rodés J, Ginès P. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1282-1289

Anand BS. Cirrhosis of liver. *The West J Med* 1999; 171: 110–115

Angermayr B, Cejna M, Karnel F, Gschwantler M, Koenig F, Pidlich J, Mendel H, Pichler L, Wichlas M, Kreil A. Child-Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2003; 52: 879–885

Anthony P, Ishak K, Nayak N, Poulsen H, Scheuer P, and Sobin L. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the world health organization. *J Clin Pathol* 1978; 31: 395-414

Arnow PM. Infections following orthotopic liver transplantation. *HPB Surg* 1991; 3: 221–232

Arroyo V, Ginés P. Arteriolar vasodilation and the pathogenesis of the hyperdynamic circulation and renal sodium and water retention in cirrhosis. *Gastroenterol* 1992; 102: 1077

Arroyo V, Gines P, Rimola A, Gaya J. Renal function abnormalities, prostaglandins, and effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cirrhosis with ascites. An overview with emphasis on pathogenesis. *Am J Med* 1986; 81: 104–122

Arroyo V, Guevara M, Gines P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Gastroenterol* 2002; 122: 1658–1676

Arroyo V, Planas R, Gaya J, Deulofeu R, Rimola A, Pérez-Ayuso RM, Rivera F, Rodés J. Sympathetic nervous activity, renin-angiotensin system and renal excretion of prostaglandin E2 in cirrhosis. Relationship to functional renal failure and sodium and water excretion. *Eur J Clin Invest* 1983; 13: 271–278

Arroyo V, Torre A, Guevara M. Recent advances in hepatorenal syndrome. *Trop-Gastroenterol* 2005; 26: 13-20

Arvaniti V, D'Amico G, Fede G. Infections in Patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterol* 2010; 139: 1246-1256

Atucha NM, Shah V, Garcia-Cardena G, Sessa WE, Groszmann RJ. Role of endothelium in the abnormal response of mesenteric vessels in rats with portal hypertension and liver cirrhosis. *Gastroenterol* 1996; 111: 1627-1632

Austin MT, Poulouse BK, Ray WA, Arbogast PG, Feurer ID, Pinson CW. Model for end-stage liver disease: did the new liver allocation policy affect waiting list mortality? *Arch Surg* 2007; 142: 1079–1085

Axelsen RA, Crawford DH, Endre ZH, Lynch SV, Balderson GA, Strong RW, Fleming SJ. Renal glomerular lesions in unselected patients with cirrhosis undergoing orthotopic liver transplantation. *Pathology* 1995; 27: 237–246

Backman L, Olausson M, Mjornstedt L, Herlenius G, Friman S. Renal function after Liver Transplantation *Transplant-Proc* 2001; 33: 3442–3443

Barbot O, Cervoni JP, Thevenot T, Richou C, Vanlemmens C, Di Martino V. The CRP Level is a good predictor of mortality independent of Pugh or MELD Scores in patients with end stage liver disease (ESLD). *J Hepatol* 2008; 48: S110

Benoit JN, Granger DN. Intestinal microvascular adaptation to chronic portal hypertension in the rat. *Gastroenterol* 1988; 94: 471–476

Benvegnù L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 2004; 53: 744–749

Bernardi M, Trevisani F, Santini C, De Palma R, Gasbarrini G. Aldosterone related blood volume expansion in cirrhosis before and during early phase of ascites formation. *Gut* 1983; 24: 761-766

Betrosian A, Agarwal B, Douzinas E. Acute renal dysfunction in liver diseases. *World-J-Gastroenterol* 2007; 13: 5552-5559

Bichet D a), Szatalowicz V, Chaimovitz C, Schrier RW. Role of vasopressin in abnormal water excretion in cirrhotic patients. *Ann Intern Med* 1982; 96: 413-417

- Bichet D b), Van Putten V, Schrier R. Potential role of increased sympathetic activity in impaired sodium and water excretion in cirrhosis. *N Engl J Med* 1982; 307: 1552-1557
- Biggins S, Kim W, Terrault N, Saab S, Balan V, Schiano T, Benson J, Therneau T, Kremers W, Wiesner R, Kamath P, Klintmalm G. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterol* 2006; 130: 1652-1660
- Bilbao I, Charco R, Balsells J, Lazaro J, Hidalgo E, Llopart L, Murio E, Margarit C. Risk factors for acute renal failure requiring dialysis after liver transplantation. *Clin Transplant* 1998; 12: 123-129
- Blanco J , Herrero J , Quiroga J , Sangro B , Gómez-Manero N , F Pardo , Cienfuegos JA , Prieto J . Liver transplantation in cirrhotic patients with diabetes mellitus: midterm results, survival, and adverse events. *Liver Transpl* 2001; 7: 226-233
- Bosch J, Abraldes J, Berzigotti A, Garcia-Pagan J. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 3–25
- Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan J, Abraldes J. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. *J Hepatol* 2008. 48: 68-92
- Botero R, Lucey M: Organ allocation: model for end-stage liver disease, Child-Turcotte-Pugh, Mayo risk score, or something else. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 715-727
- Botta F, Giannini E, Romagnoli P, Fasoli A, Malfatti F, Chiarbonello B, Testa E, Risso D, Colla G, Testa R. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. *Gut* 2003; 52: 134-139
- Boursier J, Cesbron E, Tropet AL, Pilette C. Comparison and Improvement of MELD and Child-Pugh Score Accuracies for the Prediction of 6-month Mortality in Cirrhotic Patients. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 580-585
- Boyer TD, Zia P, Reynolds TB. Effects of indomethacin and prostaglandin A1 in renal function and plasma renin activity in alcoholic liver disease. *Gastroenterol* 1979; 77: 215-222
- Braillon A, Cales P, Valla D, Gaudy D, Geoffroy P, Lebrec D. Influence of the degree of liver failure on systemic and splanchnic haemodynamics and on response to propranolol in patients with cirrhosis. *Gut* 1986; 27: 1204–1209
- Braun N, Dette S, Viebahn R. Impairment of renal function following liver transplantation. *Transplant-Proc* 2003; 35: 1458-1460

Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208–1236

Statistisches Bundesamt Deutschland. Chronische Leberkrankheit und -zirrhose. Bundesgesundheitsbericht für Deutschland 1998. Chapter 5.22

Bundesärztekammer. Richtlinien zur Organtransplantation gem. §16 TPG. *Dtsch Arztebl* 2008. 105: A1461-A1464

Burra P, Senzolo M, Masier A, Prestele H, Jones R, Samuel D, Villamil F: Factors influencing renal function after liver transplantation. Results from the MOST, an international observational study. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 350–356

Busuttil R, Farmer D, Yersiz H Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-center experience. *Ann Surg* 2005; 241: 905–916

Cabezuelo J, Ramirez P, Rios A, Acosta F, Torres D, Sansano T, Pons J, Bru M, Montoya M, Bueno F, Robles R, Parrilla P. Risk factors of acute renal failure after liver transplantation. *Kidney-Int* 2006; 69: 1073-1080

Cabrera, J. Arroyo V, Ballesta A, Rimola A, Gual J, Elena M, Rodes J. Aminoglycoside nephrotoxicity in cirrhosis. Value of urinary beta-2-microglobulin to discriminate functional renal failure from acute tubular damage. *Gastroenterology* 1982; 82: 97-105

Calamita G, Portincasa P. Present and future therapeutic strategies in non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Opin Ther Targets* 2007; 11: 1231-1249

Cales P, Zabotto B, Meskens C, Caucanas JP, Vinel JP, Desmorat H, Gastroesophageal endoscopic features in cirrhosis. Observer variability, interassociations, and relationship to hepatic dysfunction. *Gastroenterology* 1990; 98: 156–162

Cantarovich M. Renal dysfunction in liver transplantation: The problem and preventive strategies. *Can-J-Gastroenterol* 2004; 18: 27C-40C

Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Levy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004; 40: 652-659

Cervoni JP, Thévenot T, Weil D, E Muel, Barbot O, Sheppard F Monnet E, Di Martino V. C-reactive protein predicts short-term mortality in patients with cirrhosis. *J Hepato.* 2012; 56: 1299-1304

Chalermrat B, Disaya C. Bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis *World J Hepatol* 2012; 27: 158–168

Chatzicostas C, Roussomoustakaki M, Notas G, Vlachonikolis IG, Samonakis D, Romanos J, Vardas E, Kouroumalis EA. A comparison of Child-Pugh, APACHE II and APACHE III scoring systems in predicting hospital mortality of patients with liver cirrhosis. *BMC Gastroenterol* 2003; 8: 3-7

Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964; 1: 1-85

Cholongitas E, Marelli L, Shusang V, Senzolo M, Rolles K, Patch D, Burroughs AK. A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 1049–1061

Cholongitas E, Shusang V, Marelli L, Nair D, Thomas M, Patch D, Burns A, Sweny P, Burroughs, AK. Review article: renal function assessment in cirrhosis – difficulties and alternative measurements. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 969–978

Ciccarelli O, Kaczmarek B, Roggen F, DeReyck C, Goffette P, Danse E, Verbaandert C, Sempoux C, Wittebole X, Wallemacq P, Lerut J. Long-term medical complications and quality of life in adult recipients surviving 10 years or more after liver transplantation. *Acta-Gastroenterol-Belg* 2005; 68: 323-330

Cicinnati VR, Yu Z, Klein CG, Sotiropoulos GC, Saner F, Malago M, Frilling A, Gerken G, Broelsch, CE, Beckebaum S. Clinical trial: switch to combined mycophenolate mofetil and minimal dose calcineurin inhibitor in stable liver transplant patients--assessment of renal and allograft function, cardiovascular risk factors and immune monitoring. *Aliment-Pharmacol-Ther* 2007; 26: 1195-1208

Cohen A, Stegall M, Rosen C, Wiesner R, Leung N, Kremers W, Zein N. Chronic renal dysfunction late after liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8: 916- 921

Colle I, Geerts AM, Van Steenkiste C, Van Vlierberghe H. Hemodynamic changes in splanchnic blood vessels in portal hypertension. *Anat Rec (Hoboken)* 2008; 291: 699-713

Colombato L, Albillos A, Groszmann R. Temporal relationship of peripheral vasodilatation, plasma volume expansion and the hyperdynamic circulatory state in portal-hypertensive rats. *Hepatology* 1992; 15: 323-328

Conn H. A peek at the Child- Turcotte classification. *Hepatology* 1981; 1: 673-676

Cosby R, Yee B, Schrier R. New classification with prognostic value in cirrhotic patients. *Miner Electrolyte Metab* 1989; 15: 261-266

Crawford D, Endre Z, Axelsen R, Lynch SV, Balderson G, Strong R, Kerlin P, Powell L, Fleming S. Universal occurrence of glomerular abnormalities in patients receiving liver transplants. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 339–344

- Creput C, Blandin F, Derouere B, Roche B, Saliba F, Charpentier B, Samuel D, Durrbach A: Long-term effects of calcineurin inhibitor conversion to mycophenolate mofetil on renal function after liver transplantation. *Liver-Transpl* 2007; 13: 1004-1100
- D'Amico G. Developing concepts on MELD: delta and cutoffs. *J Hepatol* 2005; 42: 790-792
- D'Amico G, Criscuoli V, Fili D, Mocciaro F, Pagliaro L. Meta-analysis of trials for variceal bleeding. *Hepatol* 2002; 36: 1023–1025
- D'Amico G, Garcia-Tsao G, and Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44: 217-231
- D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 468-475
- D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatol* 1995; 22: 332-354
- Dagher L, Moore K. The hepatorenal syndrome. *Gut* 2001; 49: 729-737
- Dancygier H. *Klinische Hepatologie; Grundlagen, Diagnostik und Therapie hepatobiliärer Erkrankungen*. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag, 2003
- Davenport A. Management of acute kidney injury in liver disease. *Contrib Nephrol* 2010; 165: 197-205
- De Franchis R. Developing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 1996; 25: 390–394
- De Franchis R, Baveno V. Faculty: Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53: 762–768
- De Franchis R, Primignani M. Why do varices bleed? *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 85-101
- Del Olmo JA, Peña A, Serra MA, Wassel AH, Benages A, Rodrigo JM. Predictors of morbidity and mortality after the first episode of upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2000; 32: 19-24
- Desai NM, Mange KC, Crawford MD, Abt PL, Frank AM, Markmann JW, Velidedeoglu E, Chapman WC, Markmann JF. Predicting Outcome After Liver Transplantation. Utility Of The Model For End-Stage Liver Disease And A Newly Derived Discrimination Function. *Transplantation* 2004; 77: 99-106

Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, Hermann C, Busse R, Zeiher AM. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature* 1999; 399: 601-605

Dhiman RK, Kurmi R, Thumburu KK, Venkataramarao SH, Agarwal R, Duseja A, Chawla Y. Diagnosis and prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2381–2390

Druml W. The renal failure patient. *World Rev Nutr Diet* 2013; 105: 126-135

Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 110-122

Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol* 2005; 42: 100-107

Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-1428

European Liver Transplant Registry, 2012 ELTR. Results of the European Liver Transplant Registry. Available at: <http://www.eltr.org> (02.03.2013)

Fabrizi F, Dixit V, Martin P, Messa P. Pre-transplant kidney function predicts chronic kidney disease after liver transplant: meta-analysis of observational studies. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 1282–1289

Faenza S, Santoro A, Mancini E, Pareschi S, Siniscalchi A, Zanzani C, Pinna AD. Acute renal failure requiring renal replacement therapy after orthotopic liver transplantation. *Transplant-Proc* 2006; 38: 1141-1142

Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, Maresio G, Zola E, Mazza E, Salinas F, Donà S, Fagioli S, Sticca A, Zanusi G, Cillo U, Frasson I, Destro C, Gatta A. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology* 2007; 45: 223-229

Fernández-Esparrach G, Sánchez-Fueyo A, Ginès P, Uriz J, Quintó L, Ventura PJ, Cárdenas A, Guevara M, Sort P, Jiménez W, Bataller R, Arroyo V, Rodés J. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J Hepatol* 2001; 34: 46-52

Ferraz-Neto BH, Zurstrassen MP, Hidalgo R, Meira-Filho SP, Rezende MB, Paes AT, Afonso RC. Analysis of liver transplantation outcome in patients with MELD Score  $\geq$  30. *Transplant Proc* 2008; 40: 797-799

Fisher NC, Nightingale PG, Gunson BK, Lipkin GW, Neuberger JM. Chronic renal failure following liver transplantation: a retrospective analysis. *Transplantation* 1998; 66: 59-66

Fleig WE. Erkrankungen der Leber; in: *Innere Medizin*, Classen M, Diehl V, Kochsiek K; Urban & Fischer Verlag, München- Jena 2004, 1259-1272

Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, Rimola A, Gassull MA, Arroyo V, Rodés J. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994; 20: 1495-1501

Frangos JA, Eskin SG. Flow effects on PGI<sub>2</sub> production by cultured human endothelial cells. *Science* 1984; 227: 1477-1479

Freeman RB, Jr. Model for end-stage liver disease (MELD) for liver allocation: a 5-year score card. *Hepatology* 2008; 47: 1052–1057

Freeman RB Jr, Wiesner RH, Harper A, McDiarmid SV, Lake J, Edwards E, Merion R, Wolfe R, Turcotte J, Teperman L. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transplant* 2002; 8: 851–858

Freeman, RB, Edwards E, Harper A, Waiting list removal rates among patients with chronic and malignant liver diseases. *Am J Transplant* 2006; 6:1416-1421

Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R; United Network for Organ Sharing Organ Procurement and Transplantation Network Liver and Transplantation Committee. Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transpl* 2004; 10: 7-15

Freeman, RB, Edwards EB. Liver transplant waiting time does not correlate with waiting list mortality: implications for liver allocation policy. *Liver Transpl* 2000. 6: 543-552

Fulton D, Gratton JP, McCabe TJ, Fontana J, Fujio Y, Walsh K, Franke TF, Papapetropoulos A, Sessa WC. Regulation of endothelium-derived nitric oxide production by the protein kinase Akt. *Nature* 1999; 399: 597-601

Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 823–832

Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2008; 48: 2064-2077

Gayowski T, Marino IR, Singh N, Doyle H, Wagener MM, Fung JJ. Orthotopic liver transplantation in high risk patients: Risk factors associated with mortality and infectious morbidity. *Transplantation* 1997; 65: 449-504

Geerts AM, De Vriese AS, Vanheule E, Van Vlierberghe H, Mortier S, Cheung KJ, Demetter P, Lameire N, De Vos M, Colle I. Increased angiogenesis and permeability in the mesenteric microvasculature of rats with cirrhosis and portal hypertension: an in vivo study. *Liver Int* 2006; 26: 889-898

Gerok W. Erkrankungen der Leber und des biliären Systems: Alkoholbedingte Leberkrankheiten; in: Die Innere Medizin; hrsg. v. Gross R, Schölmerich P, Gerok W; 9. Auflage, Schattauer Verlag, Stuttgart- New York 1996, 606-630

Gerok W. Leberzirrhose; in: Innere Medizin, hrsg. v. Gerok W, Hubert C, Meinertz T, Zeichler H; 10. Auflage, Schattauer Verlag, Stuttgart 2000, 703-718

Gerok W, Rössle M, Schölmerich J: Leberzirrhose; in: Hepatologie; hrsg. v. Gerok W, Blum HE; 2. Auflage, Urban und Schwarzenberg, München 1995, 322-375

Ginès P, Cardenas A, Arroyo V, Rodes J. Management of cirrhosis and ascites. N Engl J Med 2004; 350: 1646–1654

Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodès J. Hepatorenal syndrome. Lancet 2003; 362: 1819-1827

Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. N Engl J Med 2009; 361: 1279–1290

Ginès P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, Caballería J, Rodés J, Rozman C. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. Hepatology 1987; 7: 122-128

Ginès A, Escorsell A, Ginès P, Saló J, Jiménez W, Inglada L, Navasa M, Clària J, Rimola A, Arroyo V. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. Gastroenterology 1993; 105: 229-236

Gonwa TA. Treatment of renal dysfunction after orthotopic liver transplantation: options and outcomes. Liver-Transpl 2003; 9: 778-779

Gonwa TA a], Mai ML, Melton LB, Hays SR, Goldstein RM, Levy MF. Renal replacement therapy (RRT) and orthotopic liver transplantation (OLT): The role of continuous veno-venous hemodialysis (CVVHD). Transplantation 2001; 71: 1424-1428

Gonwa TA b], Mai ML, Melton LB, Hays SR, Goldstein RM, Levy MF. End stage renal disease (ESRD) following orthotopic liver transplantation (OLT) utilizing calcineurin based immunotherapy: Risk of development and treatment. Transplantation 2001; 72: 1934-1939

Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM, Husberg BS, Klintmalm GB. Longterm survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome – experience in 300 patients. Transplantation 1991; 51: 428-430

Gonwa TA, Klintmalm G, Levy M, Jennings L, Goldstein R, Husberg B. Impact of pre-transplant renal function on survival after liver transplantation. Transplantation 1995; 59: 361-365

Grattagliano, E. Ubaldi, L. Bonfrate, P. Portincasa. Management of liver cirrhosis between primary care and specialists, World J Gastroenterol 2011; 17: 2273-2282

Grundy SM. A constellation of complications: the metabolic syndrome. *Clin Cornerstone* 2005; 7: 36-45

Grünhage F, Heller J, Appenrodt B, Schmitz V, Sauerbruch T. Complications of liver cirrhosis, medical management. *Med Klin (Munich)* 2008; 103: 482-490

Guevara M, Ginès P, Fernández-Esparrach G, Sort P, Salmerón JM, Jiménez W, Arroyo V, Rodés J. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 1998; 27: 35-41

Guitard J a], Cointault O, Kamar N, Muscari F, Lavayssiere L, Suc B, Ribes D, Esposito L, Barange K, Durand D, Rostaing L. Acute renal failure following liver transplantation with induction therapy. *Clin-Nephrol* 2006; 65: 103-112

Guitard J b], Ribes D, Kamar N, Cointault O, Lavayssiere L, Esposito L, Rostaing L, Muscari F, Suc B, Peron JM. Predictive factors for chronic renal failure one year after orthotopic liver transplantation. *Ren-Fail* 2006; 28: 419-425

Hasin DS, Grant B, Harford TC. Male and female difference in liver cirrhosis mortality in the United States, 1961-1985. *J. Stud. Alcohol* 1990; 51: 123-129

Heidelbaugh JJ a], Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician* 2006; 74: 756-762

Heidelbaugh JJ b], Sherbondy M. Cirrhosis and Chronic Liver Failure: Part II, Complications and Treatment. *American Family Physician* 2006; 74: 767-776

Hennenberg M, Trebicka J, Sauerbruch T, Heller J. Mechanisms of extrahepatic vasodilation in portal hypertension. *Gut* 2008; 57: 1300-1314

Herlenius G, Fistouris J, Olausson M, Felldin M, Backman L, Friman S: Early renal function post-liver transplantation is predictive of progressive chronic kidney disease. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 344–349

Herold G. *Innere Medizin*. Köln, 2012

Hesse A, Waage P. Organ Donation and Transplantation in Germany, Annual Report 2011, DSO; 2012

Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, Williams LM, Stravitz RT, Sanyal AJ, Fisher RA, Mihas AA. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology* 2004; 40: 802–810

Heuman DM, Mihas AA. Utility of the MELD Score for Assessing 3-Month Survival in Patients With Liver Cirrhosis: One More Positive Answer *Gastroenterology* 2003; 125, 992-1000

Heuman DM, Mihas AA, Habib A, Gilles HS, Stravitz RT, Sanyal AJ, Fisher RA. MELD-XI: a rational approach to "sickest first" liver transplantation in cirrhotic patients requiring anticoagulant therapy. *Liver Transpl* 2007; 13: 30-37

Hori N, Wiest R, Groszmann RJ. Enhanced release of nitric oxide in response to changes in flow and shear stress in the superior mesenteric arteries of portal hypertensive rats. *Hepatology* 1998; 28:1467-1473

Infante-Rivard C , Esnaola S , Villeneuve JP . Klinische und statistische Gültigkeit konventionellen prognostischen Faktoren bei der Vorhersage kurzfristige Überleben unter Patienten mit Leberzirrhose. *Hepatology* 1987; 7: 660-664

Jain A, Reyes J, Kashyap R, Dodson SF, Demetris AJ, Ruppert K, Abu-Elmagd K, Marsh W, Madariaga J, Mazariegos G, Geller D, Bonham CA, Gayowski T, Cacciarelli T, Fontes P, Starzl TE, Fung JJ. Long-term survival after liver transplantation in 4,000 consecutive patients at a single center. *Ann Surg* 2000; 232: 490–500

Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010; 51: 1675–1682

John RP, Thuluvath PJ. Outcome of liver transplantation in patients with diabetes mellitus: a case study control study. *Hepatology* 2001; 34: 889–895

Junge G, Schewior LV, Kohler S, Neuhaus R, Langrehr JM, Tullius S, Kahl A, Frei U, Neuhaus P. Acute renal failure after liver transplantation; incidence, etiology, therapy, and outcome. *Transplant-Proc* 2006; 38: 723-724

Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dixon ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-470

Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease. 2002

Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, Edwards E, Therneau TM. Hyponatremia and mortality among patients on the livertransplant waiting list. *N Engl J Med* 2008; 359: 1018-1026

Kostreva D, Castaner A, Kampine J. Reflex effects of hepatic baroreceptors on renal and cardiac sympathetic nerve activity. *Am J Physiol* 1980; 238: 390-394

Koppel MH, Coburn JW, Mims MM, Goldstein H, Boyle JD, Rubini ME. Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome. Evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease. *N Engl J Med* 1969; 280: 1367-1371

Korthuis RJ, Kinden DA, Brimer GE, Slattery KA, Stogsdill P, Granger DN. Intestinal capillary filtration in acute and chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 1988; 254: G339–G345

Kowalski HJ, Abelmann WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest* 1953; 32: 1025-1033

Körner T, Kropf J, Kosche B, Kristahl H, Jaspersen D, Gressner AM. Improvement of prognostic power of the Child-Pugh classification of liver cirrhosis by hyaluronan. *J Hepatol* 2003; 39: 947–953

La Villa G, Salmerón JM, Arroyo V, Bosch J, Ginés P, García-Pagán JC, Ginés A, Asbert M, Jiménez W, Rivera F. Mineralocorticoid escape in patients with compensated cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology* 1992; 102: 2114–2119

Lafayette RA, Paré G, Schmid CH, King AJ, Rohrer RJ, Nasraway SA. Pretransplant renal dysfunction predicts poorer outcome in liver transplantation. *Clin-Nephrol* 1997; 48: 159-164

Lang F, Tschernko E, Schulze E, Ottl I, Ritter M, Völkl H, Hallbrucker C, Häussinger D. Hepatorenal reflex regulating kidney function. *Hepatology* 1991; 14: 590-594

Lebrón Gallardo M, Herrera Gutierrez ME, Sellar Pérez G, Curiel Balsera E, Fernández Ortega JF, Quesada García G. Risk factors for renal dysfunction in the postoperative course of liver transplant. *Liver-Transpl* 2004; 10: 1379-1385

Lee FY, Albillos A, Colombato LA, Groszmann RJ. The role of nitric oxide in the vascular hyporesponsiveness to methoxamine in portal hypertensive rats. *Hepatology* 1992; 16: 1043–1048

Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-612

Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann-Intern-Med* 1999; 130: 461-470

Llach J, Gines P, Arroyo V, Salmeron JM, Gines A, Jimenez W, Gaya J, Rivera F, Rodés J. Effect of dipyridamole on kidney function in cirrhosis. *Hepatology* 1993; 17: 59–64

Lopez-Talavera JC, Merrill WW, Groszmann RJ: Tumor necrosis factor alpha: a major contributor to the hyperdynamic circulation in prehepatic portal-hypertensive rats. *Gastroenterology* 1995; 108: 761-767

- Lynn M, Abreo K, Zibari G, McDonald J. End-stage renal disease in liver transplants. *Clin Transplant* 2001; 15: 66-69
- Mackle IJ, Swann DG, Cook B, One year outcome of intensive care patients with decompensated alcoholic liver disease. *Br J Anaesth* 2006. 97: 496-498
- Maier KP. Hepatitis und Hepatitisfolgen. in: *Praxis der Diagnostik, Therapie und Prophylaxe akuter und chronischer Lebererkrankungen*; 4.Auflage, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1995, 213-225
- Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31: 864–871
- Mandayam S, Jamal MM, Morgan TR. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 217-232
- Mann RE, Smart RG, Govoni R. The epidemiologie of alcoholic liver disease. *Alcohol Res Health* 2003; 27: 209-219
- Manos MM, Leyden WA, Murphy RC, Terrault NA, Bell BP. Limitations of conventionally derived chronic liver disease mortality rates: Results of a comprehensive assessment. *Hepatology* 2008; 47: 1150-1157
- Martin PY, Ginès P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 533-541
- MacGilchrist AJ, Sumner D, Reid JL. Impaired pressor reactivity in cirrhosis: evidence for a peripheral vascular defect. *Hepatology* 1991; 13: 689-694
- McGuire BM, Julian BA, Bynon JS Jr, Koch WJ, König SJ, Curtis JJ, Accortt NA, Eckhoff DE. Brief communication: glomerulonephritis in patients with hepatitis C cirrhosis undergoing liver transplantation. *Ann Int Med* 2006; 144: 735–741
- Merion, RM., Wolfe RA, Dystra DM, Leichtman AB, Gillespie B, Held Longitudinal assessment of mortality risk among candidates for liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9: 19-21
- Merkel C, Bolognesi M, Bellon S, Bianco S, Honisch B, Lampe H, Angeli P, Gatta A. Aminopyrine breath test in the prognostic evaluation of patients with cirrhosis. *Gut* 1992; 33: 836-842
- Merkel C, Bolognesi M, Finucci GF, Angeli P, Caregaro L, Rondana M, Gatta A. Indocyanine green intrinsic hepatic clearance as a prognostic index of survival in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1989; 9: 16-22

Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31

Mihatsch MJ, Kyo M, Morozumi K, Yamaguchi Y, Nickeleit V, Ryffel B. The side-effects of cyclosporine-A and Tacrolimus. *Clin Nephrol.* 1998; 49: 356-363

Ming Z, Smyth DD, Lauth WW. Intrahepatic adenosine triggers a hepatorenal reflex to regulate renal sodium and water excretion. *Auton Neurosci* 2001; 93: 1-7.

Møller S, Bendtsen F, Henriksen JH. Pathophysiological basis of pharmacotherapy in the hepatorenal syndrome. *Scand J Gastro* 2005; 40: 491-500

Moore K, Wendon J, Frazer M, Karani J, Williams R, Badr K. Plasma endothelin immunoreactivity in liver disease and hepatorenal syndrome. *New England Journal of Medicine* 1992; 327: 1774-1778

Mora NP, Gonwa TA, Goldstein RM, Husberg BS, Klintmalm GB. Risk of postoperative infection after liver transplantation: A univariate and stepwise logistic regression analysis of risk factors in 150 consecutive patients. *Clin Transplant* 1992; 46: 443–449

Morales-Ruiz M, Cejudo-Martin P, Fernandez-Varo G, Tugues S, Ros J, Angeli P, Rivera F, Arroyo V, Rodes J, Sessa WC, Jimenez W. Transduction of the liver with activated Akt normalizes portal pressure in cirrhotic rats. *Gastroenterology* 2003; 125: 522-531

Moreau R. Hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 739-747

Moreau R, Lebrec D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. *Hepatology* 2003; 37: 233-243.

Moreno JM, Cuervas-Mons V, Rubio E, Pons F, Herreros de TA, Turrión VS, Millán I. Chronic renal dysfunction after liver transplantation in adult patients: prevalence, risk factors, and impact on mortality. *Transplant-Proc* 2003; 35: 1907-1908

Murray JF, Dawson AM, Sherlock S. Circulatory changes in chronic liver disease. *Am J Med* 1958; 24: 358-367

Myers BD, Newton L. Cyclosporine-induced chronic nephropathy: an obliterative microvascular renal injury *J Am Soc Nephrol.* 1991; 2: 45-52

Nagler E, Van Vlierberghe H, Colle I, Troisi R, de Hemptinne B. Impact of MELD on short-term and long-term outcome following liver transplantation: a European perspective. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 849–856

Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 2002; 35:1179-1185

Navasa M, Feu F, García-Pagán JC, Jiménez W, Llach J, Rimola A, Bosch J, Rodés J. Hemodynamic and humoral changes after liver transplantation in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1993; 17: 355-360

Neau-Cransac M, Morel D, Bernard PH, Merville P, Revel P, Potaux L, Saric J. Renal failure after liver transplantation: outcome after calcineurin inhibitor withdrawal. *Clin Transplant* 2002; 16: 368-373

Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-1219

Niederau C. Epidemiologie der Leberzirrhose. *Hepatitis & More* 2011; 1: 11-14

O'Beirne JP, Heneghan MA. Current management of the hepatorenal syndrome. *Hepatology Research* 2005; 32: 243-249

Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, Arndorfer J, Christensen L, Merion RM. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003; 349: 931-940

Onaca NN, Levy MF, Netto GJ, Thomas MJ, Sanchez EQ, Chinnakotla S, Fasola CG, Weinstein JS, Murray N, Goldstein RM, Klintmalm GB. Pretransplant MELD Score as a Predictor of Outcome After Liver Transplantation for Chronic Hepatitis C. *Am J Transplant* 2003; 3: 626-630

Onwubalili JK, Obineche EN. High incidence of post-transplant diabetes mellitus in a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 346-349

Ortega R, Ginès P, Uriz J, Cárdenas A, Calahorra B, De Las Heras D, Guevara M, Bataller R, Jiménez W, Arroyo V, Rodés J. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002; 36: 941-948

Palasciano G, Moschetta A, Palmieri VO, Grattagliano I, Iacobellis G, Portincasa P. Non-alcoholic fatty liver disease in the metabolic syndrome. *Curr Pharm Des* 2007; 13: 2193-2198

Papatheodoridis GV, Cholongitas E, Dimitriadou E, Touloumi G, Sevastianos V, Archimandritis AJ. MELD vs Child-Pugh score and creatinine-modified Child-Pugh score for predicting survival in patients with decompensated cirrhoses. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3099-3104

Papper S. Hepatorenal syndrome. In: Epstein M. ed. *The Kidney in Liver Disease*, 2nd ed. New York. NY: Elsevier Science Publishing Company Inc; 1983; 87-106

Paramesh AS, Roayaie S, Doan Y, Schwartz ME, Emre S, Fishbein T, Florman S, Gondolesi GE, Krieger N, Ames S, Bromberg JS, Akalin E. Post-liver transplant acute renal failure: factors predicting development of end-stage renal disease. *Clin-Transplant* 2004; 18: 94-99

Pawarode A, Fine DM, Thuluvath PJ. Independent risk factors and natural history of renal dysfunction in liver transplant recipients. *Liver-Transpl* 2003; 9: 741-747

Paydas S, Balal M, Demiryurek H, Kose F. Renal function in patients with orthotopic liver transplantation. *Ren-Fail.* 2006; 28: 103-105

Pena de la J, Brullet E, Sanchez-Hernandez E, Rivero M, Vergara M, Martin-Lorente JL, Garcia Suarez C. Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal rebleeding: a multicenter trial. *Hepatology* 2005; 41: 572-578

Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, and Bell BP. The contributions of hepatitis b virus and hepatitis c virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006; 45: 529-538

Pfizzmann R, Nüssler NC, Hippler-Benscheidt M, Neuhaus R, Neuhaus P. Long-term results after liver transplantation. *Transpl Int* 2008; 21: 234-246

Platz KP, Mueller AR, Blumhardt G, Bachmann S, Bechstein WO, Kahl A, Neuhaus P. Nephrotoxicity following orthotopic liver transplantation. A comparison between cyclosporine and FK506. *Transplantation* 1994; 58: 170-178

Poynard T, Mathurin P, Lai CL, Guyader D, Poupon R, Tainturier MH, Myers RP, Muntenau M, Ratziu V, Manns M, Vogel A, Capron F, Chedid A, Bedossa P. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2003; 38: 257-265

Prakash R, Mullen KD. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 515–525

Preuss R: Komplikationen der Leberzirrhose; in: *Basislehrbuch Innere Medizin*; hrsg. v. Renz-Polster H, Braun J; 4. Auflage, Urban & Fischer Verlag, München-Jena 2008, 656-730

Pugh RNH, Murray-Lyon I-M, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transsection of the esophagus for bleeding esophageal varices. *Br-J-Surg* 1973; 60: 646-649

Rahmel A, Osterlee A. Eurotransplant International Foundation – Annual Report 2007

Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Ginès P, Alessandria C, Ozdogan O, Navasa M, Rimola A, Garcia-Valdecasas JC, Arroyo V, Rodés J. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. *Journal of Hepatology* 2004; 40: 140-146

Rimola A, Gavaler JS, Schade RR, el-Lankany S, Starzl TE, Van-Thiel DH. Effects of renal impairment on liver transplantation. *Gastroenterology*. 1987; 93: 148-156

Rimola A, Ginés P, Arroyo V, Camps J, Pérez-Ayuso RM, Quintero E, Gaya J, Rivera F, Rodés J. Urinary excretion of 6-keto-prostaglandin F1 alpha, thromboxane B2 and prostaglandin E2 in cirrhosis with ascites. Relationship to functional renal failure (hepatorenal syndrome). *J Hepatol*. 1986; 3: 111-117

Rivolta R, Maggi A, Cazzaniga M, et al.: Reduction of renal cortical blood flow assessed by Doppler in cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepatology* 1998; 28: 1235-1240

Romero FA, Razonable RR. Infections in liver transplant recipients. *World J Hepatol* 2011; 3: 83–92

Roulot D, Costes JL, Buyck JF, Warzocha U, Gambier N, Czernichow S, Le Clesiau H, Beaugrand M. Transient elastography as a screening tool for liver fibrosis and cirrhosis in a community-based population aged over 45 years. *Gut* 2011; 60: 977-984

Ruiz-del-Arbol L , Monescillo A , C Arocena , Valer P , Ginès P , Moreira V , Milicua JM , Jiménez W , V Arroyo . Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005; 42: 439-447

Sacerdoti D, Bolognesi M, Merkel C, Angeli P, Gatta A: Renal vasoconstriction in cirrhosis evaluated by duplex Doppler ultrasonography. *Hepatology* 1993; 17: 219-224

Said A, Williams J, Holden J, et al. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol* 2004; 40: 897-903

Salerno F, Merli M, Riggio O, Cazzaniga M, Valeriano V, Pozzi M, Nicolini A, Salvatori F. Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatology* 2004; 40: 629-635

Salerno F, Borroni G, Moser P, Badalamenti S, Cassarà L, Maggi A, Fusini M, Cesana B. Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. *Am J Gastroenterol*. 1993; 88: 514-519

Salerno F a], Cammà C, Enea M, Rössle M, Wong F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2007; 133: 825-834

Salerno F b], Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 56: 1310–1318

Saló J, Ginès A, Anibarro L, Jiménez W, Bataller R, Clària J, Ginès P, Rivera F, Arroyo V, Rodés J. Effect of upright posture and physical exercise on endogenous neurohormonal systems in cirrhotic patients with sodium retention and normal plasma renin, aldosterone and norepinephrine levels. *Hepatology* 1995; 22: 479–487

Saner FH, Olde Damink SW, Pavlakovic G, van den Broek MA, Rath PM, Sotiropoulos GC, et al. Pulmonary and blood stream infections in adult living donor and cadaveric liver transplant patients. *Transplantation* 2008; 85: 1564–1568

Sato K, Sekiguchi S, Kawagishi N, Akamatsu Y, Enomoto Y, Takeda I, Fukushima D, Fujimori K, Sato A, Satomi S. Continuous low-dose human atrial natriuretic peptide promotes diuresis in oliguric patients after living donor liver transplantation. *Transplant-Proc* 2006; 38: 3591-3593

Sauerbruch T, Wotzka R, Köpcke W, Härlin M, Heldwein W, Bayerdörffer E, Sander R, Ansari H, Starz I, Paumgartner G. Prophylactic sclerotherapy before the first episode of variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1988; 319: 8–15

Schaffer RL, Kulkarni S, Harper A, Millis JM, Cronin DC. The sickest first? Disparities with model for end-stage liver disease- based organ allocation: one region's experience. *Liver Transpl* 2003; 9: 1211-1215

Schemmer P, Mehrabi A, Friess H, Sauer P, Schmidt J, Büchler MW, Kraus TW. Living Related Liver Transplantation: The Ultimate Technique to Expand the Donor Pool? *Transplantation* 2005; 80: 138-141

Schepke M, Heller J, Paschke S, Thomas J, Wolff M, Neef M, Malago M, Molderings GJ, Spengler U, Sauerbruch T. Contractile hyporesponsiveness of hepatic arteries in humans with cirrhosis: evidence for a receptor-specific mechanism. *Hepatology*. 2001; 34: 884-888

Schepke M, Kleber G, Nürnberg D, Willert J, Koch L, Veltzke-Schlieker W, Hellerbrand C, Kuth J, Schanz S, Kahl S, Fleig WE, Sauerbruch T. German Study Group for the Primary Prophylaxis of Variceal Bleeding. Ligation versus propranolol for the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2004; 40: 65–72

Schmidt TS, Alp NJ. Mechanisms for the role of tetrahydrobiopterin in endothelial function and vascular disease. *Clin Sci (Lond)* 2007; 113: 47-63

Schölmerich J, Holstege A. Aetiology and pathophysiology of chronic liver disorders. *Drugs* 1990; 40: 3-22

Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8: 1151–1157

Schubert GE, Bethke-Bedürftig BA, Bujnoch AW, Diem A. Liver cirrhosis in autopsy material within 48 years. I. Changes of prevalence, regional differences. *Gastroenterol.* 1982; 20: 213-220.

Schück O, Gottfriedova H, Maly J, Spicak J, Trunecka P, Ryska M, Belina F, Skibova J, Stolova M, Bruzkova I. Dlouhodobé sledování funkce ledvin po ortotopické transplantaci jater. Long-term follow up of renal function after orthotopic liver transplantation. *Cas-Lek-Cesk* 2005; 144: 119-122

Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008; 371: 838-851

Shah V, Wiest R, Garcia-Cardena G, Cadelina G, Groszmann RJ, Sessa WC. Hsp90 regulation of endothelial nitric oxide synthase contributes to vascular control in portal hypertension. *Am J Physiol* 1999; 277: G463-468

Sherlock S, Walker JG, Senewiratne B, Scott A. The complications of diuretic therapy in hepatic cirrhosis. *Lancet* 1966; 1: 1049-1053

Sheth M, Riggs M, Patel T. Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *BMC Gastroenterology* 2002; 2: 2

Shields PL, Tang H, Neuberger JM, Gunson BK, McMaster P, Pirenne J. Poor outcome in patients with diabetes mellitus undergoing liver transplantation. *Transplantation* 1999; 68: 530–535

Sieber CC, Lopez-Talavera JC, Groszmann RJ. Role of nitric oxide in the in vitro splanchnic vascular hyporeactivity in ascitic cirrhotic rats. *Gastroenterology* 1993; 104:1750–1754

Sogni P, Sabry S, Moreau R, Gadano A, Lebrec D, Dinh-Xuan AT. Hyporeactivity of mesenteric resistance arteries in portal hypertensive rats. *J Hepatol* 1996; 24:487-490

Sorensen HT, Thulstrup AM, Mellekjar L, Jepsen P, Christensen E, Olsen JH, Vilstrup H. Long-term survival and cause-specific mortality in patients with cirrhosis of the liver: a nationwide cohort study in Denmark. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 88-93

Statistisches Bundesamt, 2013 Todesursachenstatistik. Available at: [https://www.genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=0492C1CA1E0381EC2C33BDF76F0CCB67.tomcat\\_GO\\_1\\_1?operation=previous&levelindex=3&levelid=1362656620898&levelid=1362656553536&step=2](https://www.genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=0492C1CA1E0381EC2C33BDF76F0CCB67.tomcat_GO_1_1?operation=previous&levelindex=3&levelid=1362656620898&levelid=1362656553536&step=2)  
Zugriffsdatum: 02.03.2013

Terra C, Guevara M, Torre A, Gilabert R, Fernández J, Martín-Llahí M, Baccaro ME, Navasa M, Bru C, Arroyo V, Rodés J, Ginès P. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. *Gastroenterology* 2005; 129: 1944-1953.

Testa R, Valente U, Risso D, Cagliaris S, Giannini E, Fasoli A, Botta F, Dardano G, Lantieri PB, Celle G. Can the MEGX test and serum bile acids improve the prognostic ability of Child-Pugh's score in liver cirrhosis? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 559-563

Trail KC , Stratta RJ , Larsen JL , Ruby-EI , Patil KD , Langnas AN , Donovan JP , Sorrell MF , Zetterman RK , Pillen TJ. Results of liver transplantation in diabetic recipients. *Surgery* 1993; 114: 650–656

Trotter JF, Brimhall B, Arjal R, Phillips C. Specific laboratory methodologies achieve higher model for endstage liver disease (MELD) scores for patients listed for liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10: 995–1000

Trotter JF, Olson J, Lefkowitz J, Smith AD, Arjal R, Kenison J. Changes in international normalized ratio (INR) and model for endstage liver disease (MELD) based on selection of clinical laboratory. *AM J Transplant* 2007; 7: 1624–1628

United Network for Organ Sharing: Transplantation 1999; [www.unos.org](http://www.unos.org) (Zugriffsdatum: 20.03.2012)

Vajro P, Pecoraio C, De Vincenzo A, Genovese E, Silvestre C, Brancato T, Migliaro F. Monitoring of renal function in children before and after liver transplantation. *Transplant-Proc* 1998; 30: 1991-1992

Velidedeoglu E, Bloom RD, Crawford MD, Desai NM, Campos L, Abt PL, Markmann JW, Mange KC, Olthoff KM, Shaked A, Markmann JF Early kidney dysfunction post liver transplantation predicts late chronic kidney disease. *Transplantation* 2004; 77: 553-556.

Velidedeoglu E, Crawford MD, Desai NM, Campos L, Abt PL, Markmann JW, Mange KC, Bloom RD, Olthoff KM, Shaked A, Markmann JF. Predictors of late kidney dysfunction post-liver transplantation. *Transplant-Proc* 2002; 34: 3315-3316

Vera A, Contreras F, Guevara F. Incidence and risk factors for infections after liver transplant: single-center experience at the University Hospital Fundacion Santa Fe de Bogota, Colombia. *Transpl Infect Dis* 2011; 13: 608–615

Vitko S, Viklicky O. Cyclosporine renal dysfunction. *Transplant-Proc* 2004; 36: 243S-247S

Vorobioff J, Bredfeldt JE, Groszmann RJ. Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats. *Gastroenterology* 1984; 87: 1120–1126

Wahlstrom HE, Cooper J, Gores G, Rosen C, Wiesner R, Krom RA. Survival after liver transplantation in diabetes. *Transplant Proc* 1991; 23: 1565–1566

Waser M, Maggiorini M, Binswanger U, Keusch G, Carrel T, von Segesser L, Gallino A, Turina M. Irreversibility of cyclosporine-induced renal function impairment in heart transplant recipients. *J-Heart-Lung-Transplant* 1993; 12: 846-850.

Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant* 2010; 10: 1420–1427

Weiner DE, Krassilnikova M, Tighiouart H, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. CKD classification based on estimated GFR over three years and subsequent cardiac and mortality outcomes: a cohort study. *Nephrology* 2009; 10: 26.

Weismüller TJ, Fikatas P, Schmidt J, Barreiros AP, Otto G, Beckebaum S, Paul A, Scherer MN, Schmidt HH, Schlitt HJ, Neuhaus P, Klempnauer J, Pratschke J, Manns MP, Strassburg CP. Multicentric evaluation of model for end-stage liver disease-based allocation and survival after liver transplantation in Germany-limitations of the 'sickest first'-concept. *Transpl Int*. 2011; 24: 91-99

Weismüller TJ, Negm A, Becker T, Barg-Hock H, Klempnauer J, Manns MP, Strassburg CP. The introduction of MELD-based organ allocation impacts 3-month survival after liver transplantation by influencing pretransplant patient characteristics. *Transpl Int* 2009; 22: 970–978

Weismüller TJ, Prokein J, Becker T, Barg-Hock H, Klempnauer J, Manns MP, Strassburg CP. Prediction of survival after liver transplantation by pre-transplant parameters. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 736–746

Wheatley HC, Datzman M, Williams JW, Miles DE, Hatch FE. Long term effects of cyclosporine on renal function in liver transplant recipients. *Transplantation* 1987; 43: 641-647.

Wiegand J, Berg T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis- part 1 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 85–91

Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al., for the United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124: 91-96

Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, Krom RA, and Kim WR. Meld and peld: Application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl* 2001; 7: 567-580

Wiest R. Splanchnic and systemic vasodilation: the experimental models. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: S272-287

Wiest R, Shah V, Sessa WC, Groszmann RJ. NO overproduction by eNOS precedes hyperdynamic splanchnic circulation in portal hypertensive rats. *Am J Physiol* 1999; 276: G1043-1051

Wilkinson A, Pham PT. Kidney dysfunction in the recipients of liver transplants. *Liver-Transpl.* 2005; 11: S47-S51

Xiol X, Gines P, Castells L, Twose J, Ribalta A, Fuentes-Arderiu X, Rodriguez S, Castellote J, Navasa M, Deulofeu R. Clinically relevant differences in the model for end-stage liver disease and model for end-stage liver disease-sodium scores determined at three university-based laboratories of the same area. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2009; 15: 300-305

Yoo HY, Edwin D, Thuluvath PJ. Relationship of the Model for End- Stage Liver Disease (MELD) Scale to Hepatic Encephalopathy, as Defined by Electroencephalography and Neuropsychometric Testing, and Ascites. *Am Gastroenterol* 2003; 98: 1395-1399

Zhu FX, Liu CJ, Zhu JY, Li GM, Huang L, Wang D, Gao J, Zheng Z, Leng XS. Risk factors of renal failure in the early post-liver transplantation period *Zhonghua-Gan-Zang-Bing-Za-Zhi.* 2005; 13: 168-170

Zipprich A, Kuss O, Rogowski S, Kleber G, Lotterer E, Seufferlein T, Fleig WE, Dollinger MM. Incorporating indocyanin green clearance into the Model for End Stage Liver Disease (MELD-ICG) improves prognostic accuracy in intermediate to advanced cirrhosis. *Gut* 2010; 59: 963–968

## **Danksagung**

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Rainer Woitas. Ich danke ihm herzlich für die mir gegebene Möglichkeit zur Promotion und Überlassung des Themas,  
sowie für seine Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Des Weiteren möchte ich Herrn Dr. med. Michael Praktiknjo für seine vielfältigen Anregungen und Ratschläge bei der statistischen Auswertung meiner gesammelten Daten und des Posterbeitrages bedanken.

Besonders danken möchte ich auch meinen Eltern, die mich stets unterstützt haben.