

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Klinik für Hepatobiliäre Chirurgie und Transplantationschirurgie

Prof. Dr. med. Björn Nashan

**Untersuchung des Einflusses der Retransplantation auf das Ergebnis
in der Kinderlebertransplantation mit einer retrospektiven Matched
Pairs Analyse**

DISSERTATION

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg vorgelegt von

Lutz von Wehren
aus Hamburg

Hamburg 2010

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am:

20.04.2011

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:

PD Dr. L. Fischer

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in:

Prof. Dr. R. Ganschow

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in:

Prof. Dr. B. Nshan

Inhaltsverzeichnis

1 Zielsetzung dieser Arbeit	1
2 Einleitung	2
2.1 Die Kinderlebertransplantation, ihre Indikation und allgemeiner Ablauf	2
2.1.1 Indikation	2
2.1.2 Allgemeiner Ablauf	3
2.2 Entwicklung der Kinderlebertransplantation	4
2.3 Leberteiltransplantation	6
2.3.1 Transplantation einer Leber von reduzierter Größe	6
2.3.2 Transplantation einer Splitleber	7
2.3.3 Transplantation einer Leberlebendspende	8
2.4 Komplikationen der Kinderlebertransplantation	9
2.4.1 Abstoßung	9
2.4.2 Vaskuläre und biliäre Komplikationen	10
2.4.3 Infektion und Immunsuppression	11
2.4.4 Primary Nonfunction	12
2.5 Retransplantation	12
2.5.1 Indikationen und Häufigkeit	12
2.5.2 Retransplantation als Risikofaktor	13
2.5.3 Risikofaktoren in der Retransplantation	13
3 Material und Methoden	16
3.1 Datengrundlage	16
3.2 Matching	17

3.3	Statistik.....	18
3.3.1	Basisanalyse.....	18
3.3.2	Ergebnisanalyse anhand laborchemischer Kontrollen.....	18
3.3.3	Ergebnisanalyse anhand der Komplikationsgrade.....	19
3.3.4	Ergebnisanalyse anhand von Überlebensraten nach Kaplan-Meier.....	20
3.3.5	Analyse des Einflusses der Retransplantation auf die Überlebensraten anhand der Cox-Regressionsanalyse	20
3.3.6	Analyse des Einflusses klinischer und laborchemischer Parameter auf die Überlebensraten anhand einer Cox-Regressionsanalyse	20
3.3.7	Analyse von Retransplantierten, die innerhalb eines Monats nach Primärtransplantation retransplantiert wurden.....	21
3.3.8	Analyse des Einflusses der Retransplantation auf das Ergebnis bei allen nach 2000 transplantierten Kinderlebern.....	21
4	Ergebnisse.....	22
4.1	Basisanalyse	22
4.1.1	Allgemeines	22
4.1.2	Matched Pairs	23
4.1.3	Klinische und laborchemische Parameter.....	23
4.2	Ergebnisanalyse anhand der laborchemischen Kontrolle.....	25
4.3	Ergebnisanalyse anhand der Komplikationsgrade	26
4.4	Ergebnisanalyse anhand von Überlebensraten nach Kaplan-Meier	27
4.4.1	Patientenüberleben.....	27
4.4.2	Organüberleben.....	29
4.5	Analyse des Einflusses der Retransplantation auf die Überlebensraten anhand einer Cox-Regressionsanalyse.....	30

4.6	Analyse des Einflusses klinischer und laborchemischer Parameter auf die Überlebensraten anhand einer Cox-Regressionsanalyse	30
4.7	Analyse der Ergebnisse von Retransplantierten, die innerhalb eines Monats nach Primärtransplantation retransplantiert wurden.....	32
4.7.1	Organverlust und Tod bei Retransplantierten, die innerhalb eines Monats nach Primärtransplantation retransplantiert wurden	33
4.7.2	Organverlust und Tod bei Retransplantierten, die innerhalb eines Monats nach Primärtransplantation retransplantiert wurden und bei Retransplantation im HU-Status waren	33
4.8	Analyse des Einflusses der Retransplantation auf das Ergebnis bei allen nach 2000 transplantierten Kinderlebern	34
4.8.1	Ergebnisanalyse anhand der laborchemischen Kontrolle	34
4.8.2	Ergebnisanalyse anhand der Komplikationsgrade	35
4.8.3	Ergebnisanalyse anhand von Überlebensraten nach Kaplan-Meier.....	36
4.8.3.1	Patientenüberleben	36
4.8.3.2	Organüberleben	37
4.8.4	Analyse des Einflusses der Retransplantation auf die Überlebens-raten anhand einer Cox-Regressionsanalyse.....	39
4.8.5	Analyse der Ergebnisse von Retransplantierten, die innerhalb eines Monats nach Primärtransplantation retransplantiert wurden	39
4.8.5.1	Organverlust und Tod bei Retransplantierten, die innerhalb eines Monats nach Primärtransplantation retransplantiert wurden.....	39
4.8.5.2	Organverlust und Tod bei Retransplantierten, die innerhalb eines Monats nach Primärtransplantation retransplantiert wurden und bei Retransplantation im HU-Status waren	39

5 Diskussion	40
6 Zusammenfassung	48
7 Abkürzungsverzeichnis	49
8 Abbildungsverzeichnis	50
9 Tabellenverzeichnis	53
10 Literaturverzeichnis	64
11 Danksagung	74
12 Curriculum Vitae	75
13 Eidesstattliche Versicherung	76

1 Zielsetzung dieser Arbeit

Viele Studien berichten über die Lebertransplantation und deren Ergebnisse, wobei nur wenige Studien sich mit der Retransplantation und im speziellen mit der Kinderleberretransplantation beschäftigen.

Diese Arbeit soll einen Beitrag zur Klärung der Frage leisten, ob und inwieweit die Retransplantation in der heutigen Zeit noch ein bedeutender Faktor in der Beeinflussung der Ergebnisse in der Kinderlebertransplantation ist. Mit einer im internationalen Vergleich hohen Anzahl an Kinderlebertransplantationen am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf (UKE) kann eine entsprechende Gruppengröße erzielt werden. Mit Hilfe der Matched Pairs Analyse, in dem einzelne Paare ein Matching durchlaufen und dann direkt miteinander verglichen werden, wird eine hohe Testschärfe erreicht. Diese Arbeit betrachtet die Aspekte der Kinderleberretransplantation am UKE mit Hilfe verschiedener laborchemischer und klinischer Parameter, um dann ein möglichst umfassendes Bild über die Einflussfaktoren und Ergebnisse der Retransplantation geben zu können.

2 Einleitung

2.1 Die Kinderlebertransplantation, ihre Indikation und allgemeiner Ablauf

Die Lebertransplantation ist von ihrem experimentellen Stadium vor über 50 Jahren zu einem Standardverfahren bei Lebererkrankungen im Endstadium herangereift (Broering et al. 2008a). Die anfänglich schlechten Ergebnisse mit einer hohen Mortalitätsrate haben sich mit der Zeit immer weiter verbessert (Muiesan et al. 2007). Dieser Erfolg konnte durch die Entwicklung im Patientenmanagement, der Immunsuppression sowie innovativer operativer Techniken erzielt werden (Tiao und Ryckman 2006). Die Indikationen für die Lebertransplantation konnten immer mehr erweitert werden, so dass heute alle Kinder mit lebensbedrohlichen Lebererkrankungen für eine Lebertransplantation in Betracht gezogen werden sollten (Muiesan et al. 2007).

2.1.1 Indikation

Die häufigste Indikation für eine Lebertransplantation bei Kindern sind cholestatische Lebererkrankungen, allen voran die biliäre Atresie. Weitere Indikationen sind unter anderem metabolische Krankheiten (z.B. α 1-Antitrypsinmangel, Oxalose oder das Crigler-Najjar-Syndrom), akutes Leberversagen, Leberzirrhose und Tumoren. Eine Auflistung der Indikationen mitsamt deren Häufigkeiten ist der Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1: Indikationen der Kinderlebertransplantation

	ELTR 2008 (ELTR ¹)			McDiarmid et al. 2004 (SPLIT ²)	Ueda et al. 2006 ³ (Kyoto)	Tanaka et al. 2005 (ANLTU ⁴)
	Alle N= 6837	<2. LJ ⁵ N= 2985	2.-16. LJ N= 3852	N= 1092	N= 568	N= 69
Cholestatische Krankheiten	56,5%	74%	43%	56%	77%	58%
Metabolische Krankheiten	18,5%	9%	26%	12%	8%	32%
Akutes Leberversagen	13%	9%	16%	13%	6%	3%
Leberzirrhose	8%	5%	10%	9%	3%	-
Tumor	4%	3%	5%	-	3%	-
andere	-	-	-	10%	3%	7%

¹ European Liver Transplant Registry, ² Studies of Pediatric Liver Transplantation, ³ Untersuchung nur mit Leberlebenspenden,

⁴ Australian National Liver Transplantation Unit, ⁵ Lebensjahr

2.1.2 Allgemeiner Ablauf

Ist die Lebererkrankung diagnostiziert und ist dadurch mit einer starken Einschränkung der Lebensqualität und -erwartung zu rechnen, wird die Aufnahme auf eine Organtransplantationswarteliste geprüft. Wichtig ist hierbei, ob Multiorganbeteiligung, extrahepatische Malignität oder andere schwere Erkrankungen vorliegen, die den Erfolg einer Lebertransplantation unwahrscheinlich oder gar unmöglich machen (Muiesan et al. 2007). Anhand des aktuellen Gesundheitszustandes des Patienten wird die Evaluation für die Aufnahme auf der Warteliste zugeteilt. Hierbei spielt insbesondere die zu erwartende Verbesserung der Lebensdauer und -qualität eine entscheidende Rolle. Die Zuteilung von Kadaverspenden erfolgt in Europa durch unabhängige Institutionen wie Eurotransplant (Broering et al. 2008b). Wird eine passende Leber dem Transplantationszentrum angeboten, so erfolgt in Abhängigkeit vom Patienten- und Transplantationszentrumprofil die Annahme des Organs. Die aus dem Organspender entnommene Leber wird entsprechend präpariert, mit Konservationslösung gespült und in Eiswasser gekühlt (Broering et al. 2008b). Bei der Entnahme wird die Gewebequalität der Leber geprüft und auf die Erhaltung einer ausreichend großen Länge der zu- und abführenden Gefäße respektive Gallengänge geachtet. Danach erfolgt bei Entnahme außerhalb der implantierenden Klinik der Transport ins Transplantationszentrum, in dem die Operation durchgeführt wird. Beim Kind wird die erkrankte Leber ebenfalls unter Erhaltung der verbleibenden Gefäßstrukturen komplett entfernt. Bei der Vollorgantransplantation wird das Transplantat orthotop in die Fossa Hepatica eingesetzt und die entsprechenden Gefäße respektive Gallengänge anastomosiert. Der venöse Abfluss wird entweder mit der sogenannten Piggy-back Technik durchgeführt oder durch einen Cavasegmentersatz mit oberer und unterer Cavocavostomie. Bei der Piggy-back Technik wird aus den Lebervenen eine einzelne Konfluenz gebildet und mit der Vena Cava anastomosiert, so dass die Leber an dieser Konfluenz wie ein Rucksack an der Vena Cava hängt. Die Pfortader wird ebenso wie die Leberarterie meist End zu End anastomosiert. Der Gallengang wird bei Kindern meist mittels einer Choledochojejunostomie durch eine Roux-Y-Schlinge durchgeführt. In seltenen Fällen erfolgt hier aber auch eine Anastomose End zu End. Der arterielle Blutfluss wird intraoperativ mittels Duplex-Sonografie kontrolliert. Postoperativ wird das Kind auf der Intensivstation überwacht. Hierbei erfolgt eine engmaschige klinische, laborchemische und sonografische Kontrolle, um etwaige Komplikationen frühzeitig

erkennen zu können. Bei komplikationslosen Verläufen ist eine Verlegung auf die Normalstation nach kurzer Zeit möglich (Sherlock und Dooley 2002). Es erfolgen weiterhin oben genannte Kontrollen sowie die Einstellung der Immunsuppression (Broering et al. 2008b). Mehr als 87% der pädiatrischen Patienten können so voll rehabilitiert werden mit physischer und psychosozialer Entwicklung im Normbereich (Sherlock und Dooley 2002), wobei Schulz in seiner Untersuchung herausfand, dass die Lebensqualität und die kognitive Funktion vor allem bei Transplantationen nach dem ersten Lebensjahr eher im unteren Durchschnitt liegt (Schulz et al. 2003). In der Untersuchung haben zudem die Lehrer von 60% der Transplantierten Lernschwierigkeiten angegeben (Schulz et al. 2003). Kaller benannte in seiner Untersuchung ein Transplantationsalter unter 15 Monate, eine kurze Krankheitsdauer, sowie die Transplantation einer Lebendspende als positiv beeinflussende Faktoren für die mentale Entwicklung (Kaller et al. 2005).

2.2 Entwicklung der Kinderlebertransplantation

Die erste Lebertransplantation wurde am 1. März 1963 von Thomas E. Starzl an der Universität von Colorado an einem dreijährigen Kind mit biliärer Atresie durchgeführt (Starzl et al. 1963). Das Kind verblutete vier Stunden nach Revaskularisation. Das Patientenüberleben nach Lebertransplantation der darauf folgenden weltweiten Versuche blieb unter zwölf Monaten (Lau 1997), bis 1967 wiederum Thomas E. Starzl die erste Lebertransplantation mit einem Patientenüberleben von 12 Monaten gelang (Starzl et al. 1968).

In den nächsten Jahren wurden die an der Lebertransplantation beteiligten Verfahren und Abläufe stetig bis zum heutigen Standard verbessert. 1968 wurde die Definition des Hirntods eingeführt, so dass nicht erst nach Aussetzen der Herzfunktion der Tod festgestellt werden konnte, sondern bei noch erhaltener Perfusion der Organe. Die Organentnahme konnte somit früher vorgenommen werden und war mit einer kürzeren warmen Ischämiezeit verbunden. Dies hatte eine starke Verbesserung der Organqualität zur Folge. Im Jahre 1976 zeigte die Arbeitsgruppe um Thomas E. Starzl, dass die Collins-Lösung die Präservationszeit von Lebern bis zur Transplantation nochmals verlängern konnte (Benichou et al. 1977). Die Collins-Lösung ist eine Elektrolytlösung mit der gleichen Elektrolytzusammensetzung wie im Intrazellularraum, die eine längere Lagerung bis zu 12 Stunden und eine bessere Präparation des Organs erlaubt. Durch die Entwicklung und den Einsatz neuer Immunsuppressiva wie Cyclosporin (Calne et al.

1979) oder Tacrolimus (Starzl et al. 1989) konnte das Vorkommen von Transplantatabstoßungen bedeutend verringert werden. Zu Organversagen oder Retransplantation führende akute Abstoßungen treten heute nur noch in 0,4%, chronische in 1,2% der Fälle auf (Shepherd et al. 2008).

Mit der Entwicklung der University-of-Wisconsin-Lösung (Belzer und Southard 1988) konnte die kalte Ischämiezeit erheblich verlängert werden (Kalayoglu et al. 1988). 1983 wurde auf der National Institutes of Health Consensus Conference die Lebertransplantation als therapeutische Option bei Lebererkrankungen im Endstadium anerkannt (NIH Consensus Development Conference Statement 1984), was zur Folge hatte, dass die Lebertransplantation in die chirurgische Praxis aufgenommen werden konnte. Mit der Weiterentwicklung der ersten erfolgreichen Leberteiltransplantation wie der Transplantation einer Leber von reduzierter Größe 1981 (Bismuth und Houssin 1984), der Split-Lebertransplantation ex-situ 1988 (Pichlmayr et al. 1988) und in-situ 1995 (Rogiers et al. 1995) sowie der Leberlebendspende 1988 (Raia et al. 1989) konnte vor allem die Anzahl der Leberspenden für Kinder vergrößert werden (Broelsch et al. 1988, Otte et al. 1990b, Testa et al. 2001). Dies führte zu einem Rückgang der Sterberate auf der Warteliste (Langnas et al. 1992, de Ville de Goyet et al. 1993, Testa et al. 2001, Otte et al. 1998, Annual Report of the OPTN and SRTR 2007) und einem verbesserten Patientenüberleben (Goss et al. 1998, Annual Report of the OPTN and SRTR 2007, Broering et al. 2008b).

Die wachsende Erfahrung und Standardisierung operativer Techniken, die Entwicklung der University-of-Wisconsin-Lösung, klinische Erfahrungen mit dieser Patientengruppe, die Einführung von Cyclosporin, Entwicklung antiviraler Therapien und das Verständnis von Infektionsrisiken trugen alle dazu bei, das Überleben der Patienten zu erhöhen (Sudan et al. 1998). Die anfänglich geringeren Organ- und Patientenüberlebensraten der Leberteiltransplantationen sind heute mit denen der Vollorgantransplantation annähernd vergleichbar (Busuttil und Goss 1999, Ghobrial et al. 2000, Esquivel et al. 1991, de Ville de Goyet et al. 1993, Emond et al. 1989, Cardillo et al. 2006). Einige wenige Studien weisen auf eine erniedrigte Organüberlebensrate (Langham et al. 2001) oder erhöhte Morbidität und Mortalität (Diamond et al. 2007) bei der Leberteiltransplantation hin. Im Jahresbericht aus der Datenbank vom United Network of Organ Sharing ist die Organüberlebensrate von Leberlebendspenden größer als bei Kadaverspenden (Annual Report of the OPTN and SRTR 2007).

2.3 Leberteiltransplantation

In den oben erwähnten technischen Entwicklungen in der Lebertransplantation hat insbesondere die Leberteiltransplantation entscheidend zur Verbesserung der Sterblichkeitsrate auf der Warteliste und zur Zunahme der Lebertransplantationen bei Kindern beigetragen. Die Teilverpflanzungen sind möglich, weil die Leber in einzelne Funktionseinheiten aufgeteilt ist mit eigenen portalvenösem und arteriellem Zufluss und venösem Abfluss sowie eigener Gallendrainage. Somit ist die Voraussetzung für die Funktionsfähigkeit der einzelnen Organabschnitte gegeben. Im Folgenden werden die Techniken der Leberteiltransplantationen mit ihren Entwicklungen und Ergebnissen kurz vorgestellt. Im Einzelnen sind dies die Transplantation einer Leber von reduzierter Größe, die Transplantation einer Splitleber sowie einer Leberlebendspende. Diamond gibt den Anteil der einzelnen Techniken aus insgesamt 2192 Kinderlebertransplantationen einer nordamerikanischen Multicenter-Datenbank von 1995 bis 2006 mit 12% bei Splitlebern, 18% bei Transplantation einer Leber von reduzierter Größe und 16% bei Leberlebendspenden an (Diamond et al. 2007). Eine Vollorgantransplantation erhielten 54% der Patienten.

2.3.1 Transplantation einer Leber von reduzierter Größe

Dieses Verfahren wurde aufgrund des erhöhten Bedarfs für Organe geringer Größe vor allem in der Kinderlebertransplantation entwickelt und erstmals erfolgreich 1984 von Bismuth und Broelsch durchgeführt (Bismuth und Houssin 1984, Broelsch et al. 1984). Die entnommene Transplantat-Leber wird hierbei in seiner Größe reduziert und entsprechend dem Gewicht des Empfängers eine passende Restleber behalten. Diese Restleber ist entweder ein linkslateraler Lappen aus den Segmenten zwei und drei, der linke Leberlappen, der rechte Leberlappen oder der um das Segment vier erweiterte rechte Leberlappen (Broelsch et al. 1988). Nach der Einführung dieser Technik gewannen die Transplantationszentren in Hannover, Brüssel und Chicago weiter an Erfahrung, so dass sie schon bald eine abnehmende Mortalität der Kinder auf der Warteliste verzeichnen konnten (Bismuth und Houssin 1984, Malago et al. 1995, Esquivel et al. 1991). Im Laufe der Jahre konnten gute Überlebensraten mit dieser Technik erzielt werden, die mit denen der Vollorgantransplantation annähernd vergleichbar waren (Otte et al. 1990a, Esquivel et al. 1991, de Ville de Goyet et al. 1993, Emond et al. 1989). Heutzutage wird dieses Verfahren allerdings möglichst nur

noch bei Gewebeschaden des zu verwerfenden Gewebes verwendet, da bei dieser Technik ansonsten zum Teil gesundes Lebergewebe verworfen wird (Broering et al. 2008b). Die später entwickelten Techniken konnten diesem Umstand Abhilfe leisten und zudem bessere Resultate erzielen (Broering et al. 2008a).

2.3.2 Transplantation einer Splitleber

Bei der Transplantation einer Leber von reduzierter Größe wurde aufgrund des Größenverhältnisses des Organs eines häufig erwachsenen Spenders zum meist kindlichen Empfänger gesundes Lebergewebe verworfen, so dass die Teilung nach Entnahme der Leber in zwei funktionsfähige Teile, die sogenannte Splitleber 1988 von Pichlmayr et al. entwickelt wurde (Pichlmayr et al. 1988). Im selben Jahr führten Bismuth et al. in Paris unabhängig davon ebenfalls eine Splitlebertransplantation durch (Bismuth et al. 1989). Später berichteten Emond et al. über die ersten Erfahrungen mit dieser neuen Technik (Emond et al. 1990). Anfängliche Probleme mit auffallend häufigem Auftreten von Gallengangskomplikationen und niedrigen Überlebensraten (Broelsch et al. 1990) führten zu einer sehr engen Indikationsstellung und nur gelegentlichem Einsatz dieser Technik.

Mit zunehmender Erfahrung wurden die Ergebnisse auch bei der Splitlebertransplantation besser (Azoulay et al. 1996) und somit der Einsatz der Splittechnik häufiger. 1994 entwickelten Rogiers et al. die in-situ-Splittechnik (Rogiers et al. 1995). Hierbei wird das Spenderorgan noch im Spendersitus geteilt, anstatt der bisherigen Praxis, das Organ erst nach Entnahme zu präparieren. Dadurch wird die kalte Ischämiezeit verkürzt und eine weitere Organschädigung vermieden (Broering et al. 2008b). Hämostase und die Erkennung von Gallelecks gestalten sich in situ einfacher, wodurch Blutungen und Gallengangskomplikationen seltener auftreten (Broering et al. 2008b).

Mit wachsender Erfahrung und dem vermehrten Einsatz der in-situ-Technik wurden die Ergebnisse weiter verbessert, so dass bei Kindern mit der Vollorgantransplantation vergleichbare Ergebnisse erzielt werden konnten (Kim et al. 2005, Deshpande et al. 2002a, Ghobrial et al. 2000, Rogiers et al. 1996, Rela et al. 1998). Einige wenige Studien weisen auf eine erniedrigte Organüberlebensrate (Langham et al. 2001) oder erhöhte Morbidität und Mortalität (Diamond et al. 2007) bei der Splitlebertransplantation hin.

2.3.3 Transplantation einer Leberlebenspende

Ebenfalls mit zunehmend besseren Ergebnissen in der Transplantation von Lebern reduzierter Größe bei steigender Organknappheit wurde die Idee der Lebenspende vorangetrieben (Broering et al. 2008b) und erstmals 1988 durch Raia et al. durchgeführt, wobei der Empfänger allerdings durch einen Transfusionszwischenfall starb (Raia et al. 1989). 1990 berichten Strong et al. erstmals von einer erfolgreichen Transplantation einer Leberlebenspende mit mehrmonatigem Organüberleben (Strong et al. 1990). Bei der Leberlebenspende ist der Spender meist ein Elternteil, selten ein naher Verwandter. Es wird hier besonders auf einen stabilen klinischen Zustand des Empfängers geachtet und der optimale Gesundheitszustand des Spenders überprüft. Es erfolgt eine Volumenbestimmung der Spenderleber mittels einer Computertomografie. Der Vorteil der Lebenspende ist zum einen die Elektivität der Operation und zum anderen die Verringerung der Zeit auf der Warteliste (Broering et al. 2008b). Die kalten Ischämiezeiten werden entscheidend verkürzt und führen zu einer guten Organqualität gegenüber Kadaverspenden (Broering et al. 2008b). Trotz anfänglicher ethischer Bedenken, den gesunden Spender einem Operationsrisiko auszusetzen hat sich diese Methode heute etabliert (Otte 2003, Muiesan et al. 2007). Das Risiko für den Spender bezüglich Mortalität ist äußerst gering, mit einer perioperativen Morbidität von ca. 11% ist allerdings zu rechnen (Ueda et al. 2006). Die Todesrate wird hier in der Literatur mit 0,15% als definitive Todesursache und mit 0,2% bei Einbeziehung als mögliche Todesursache angegeben (Trotter et al. 2006). In Japan, wo Kadaverspenden bis 1997 gesetzlich verboten waren (Ueda et al. 2006) und bis heute wenig Akzeptanz gefunden haben (Shimada et al. 2005), ist die Leberlebenspende die einzige Möglichkeit gewesen, eine Lebertransplantation durchzuführen und ist auch heute noch die vorwiegend verwendete Methode (Kawagishi et al. 2009, Ueda et al. 2008, Shimada et al. 2005, Chen et al. 2003). Die Ergebnisse der Leberlebenspende sind heute ebenfalls mit denen der Vollorgantransplantation vergleichbar. (Heaton et al. 2008, Broering et al. 2008a, Annual Report of the OPTN and SRTR 2007, Abt et al. 2004). Einige Studien zeigen sogar eine Tendenz zu noch besseren Ergebnissen als bei der Vollorgantransplantation (Roberts et al. 2004).

2.4 Komplikationen der Kinderlebertransplantation

Die Transplantation einer Leber ist eine aufwändige Operation mit der Gefahr von vielen weitreichenden Komplikationen. In der frühen postoperativen Phase sind die meisten Komplikationen technischer Art oder gehen von der Einstellung der Immunsuppression aus (Spada et al. 2009), bei der die Balance zwischen Nebenwirkungen und Abstoßungsreaktionen eine große Herausforderung darstellt (Broering et al. 2008b). Aus der Datenbank von Studies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT) hat Diamond Komplikationen von 2192 Kindern zusammengestellt, die innerhalb von 30 Tagen nach Lebertransplantation auftraten (Diamond et al. 2007). Die Tabelle 2 zeigt diese Komplikationen mit Angabe der Häufigkeiten, wobei diese auch gleichzeitig auftreten können. Im Nachfolgenden sind die für die Retransplantation bedeutsamsten Komplikationen kurz dargestellt.

Tabelle 2: Komplikationen nach Kinderlebertransplantation

Komplikationsgebiet		Häufigkeit	
Organverluste	Tod	4%	10%
	Retransplantation	6%	
Operative Komplikationen	Biliär	12%	36%
	Vaskulär	14%	
	Gastrointestinal	10%	
Zentrales Nervensystem			7%
Niere			6%
Lunge			15%
Herz			3%
Hämatologie			4%
Diabetes			7%
Andere Komplikationen			15%

2.4.1 Abstoßung

Zu unterscheiden ist die akute Abstoßung von der chronischen Abstoßung. Die akute Abstoßung ist eine häufige Komplikation und geht mit erhöhten Aminotransferasen, Gammaglutamyltransferasen, alkalischer Phosphatase und oft auch Bilirubin sowie Fieber einher (Muiesan et al. 2007). Akute Abstoßungen werden gewöhnlich mit einem mehrtägigen Steroidbolus behandelt (Muiesan et al. 2007). Ist diese Therapie nicht

erfolgreich, kommen andere Immunsuppressiva zur Anwendung und gegebenenfalls ist eine Umstellung der Dauertherapie oder in einzelnen Fällen sogar eine Retransplantation notwendig (Muiesan et al. 2007). Die chronische Abstoßung zeigt sich klinisch mit Ikterus und Pruritus und wird mit zusätzlichen Immunsuppressiva behandelt (Muiesan et al. 2007). Bei frustraner Therapie ist hier ebenfalls eine Retransplantation angezeigt.

2.4.2 Vaskuläre und biliäre Komplikationen

Vaskuläre Komplikationen sind Störungen im Blutfluss, die zu chirurgischen oder radiologischen Interventionen oder gar Retransplantation führen (Broering et al. 2008b). Bei den vaskulären Komplikationen spielt vor allem die Thrombose der Arteria Hepatica eine große Rolle, da die Leberfunktion direkt von einem arteriellen Fluss abhängig ist und alle potenziellen Kollateralen bei der Transplantation durchtrennt worden sind. (Muiesan et al. 2007). Die Thrombose der Arteria Hepatica kann sich mit Fieber und Komplikationen an den Gallenwegen wie Infektionen oder Strikturen manifestieren und ist mit einer hohen Retransplantationsrate verbunden (Muiesan et al. 2007). Gemäß einiger Autoren ist die Thrombose der Arteria Hepatica eine der am meisten gefürchteten Komplikationen, die mit hoher Mortalität und Organverlusten einhergeht (Shepherd et al. 2008, Bourdeaux et al. 2009, Uribe et al. 2007). Kurzstreckige Stenosen der Arteria Hepatica können mit Hilfe chirurgischer Rekonstruktionen oder Angioplastie gut behandelt werden (Broering et al. 2008b, Muiesan et al. 2007). Thrombosen oder Stenosen der Vena Portae sind selten (Broering et al. 2008b) und sind operativ oder interventionell meist gut zu therapieren (Muiesan et al. 2007). Thrombosen und Stenosen treten auch in der Vena Cava und den Venae Hepaticae auf, wobei das Risiko für Stenosen mit der Piggy-back Technik gesenkt werden konnte (Broering et al. 2008b).

Biliäre Komplikationen wie zum Beispiel Gallelecks oder Strikturen sind relativ häufig mit einer Inzidenz von 8-20% (Thuluvath et al. 2005, Jagannath und Kalloo 2002). Gallelecks sind am häufigsten und präsentieren sich mit Fieber und geringer Organdysfunktion, können aber unerkant auch zu einer biliären Peritonitis fortschreiten (Muiesan et al. 2007). Sie werden mit Hilfe erhöhter Bilirubinwerte in der Drainageflüssigkeit des Abdomens entdeckt (Broering et al. 2008b). Eine weitere biliäre Komplikation sind Gallengangsstenosen, die zu chirurgischer oder radiologischer Intervention führen (Broering et al. 2008b, Muiesan et al. 2007). Die Therapie von

Stenosen ist vornehmlich die perkutane transhepatische oder endoskopische retrograde Cholangiografie mit Stenteinlage oder Dilatation der Engstelle und ist mit einer hohen Erfolgsrate verbunden (Rizk et al. 1998, Rossi et al. 1998, Mahajani et al. 2000). Am UKE liegt die Rate an biliären Komplikationen in der Lebertransplantation bei 6% (Broering et al. 2004).

2.4.3 Infektion und Immunsuppression

Die Einführung neuerer wirkungsvollerer Immunsuppressiva hat die Ergebnisse der Lebertransplantation in den letzten Jahren erheblich verbessert (Broering et al. 2008b). Trotzdem ist die Immunsuppression eine wesentliche Ursache für die Morbidität in der Kinderlebertransplantation. Kinder benötigen proportional mehr Immunsuppressiva als Erwachsene besonders im ersten Jahr nach Transplantation. Zudem wird die Immunsuppression meist ein Leben lang benötigt, so dass sich die Probleme der Lebertransplantation zu den Problemen der Immunsuppressiva verschieben (Muiesan et al. 2007). Zum einen können die Immunsuppressiva durch ihre Toxizität direkt zu Organschädigungen führen und zum anderen im Langzeitverlauf auch die Ausbildung einer (meist durch Epstein-Barr-Virus induzierten) posttransplantationslymphoproliferativen Krankheit sowie von Infektionen, Hautkrebs oder anderen Tumoren fördern (Muiesan et al. 2007, Broering et al. 2008b, Wallot et al. 2002). Bei Infektionen finden sich neben den Viren auch bakterielle gramnegative Erreger, deren Ausbreitung sich durch prophylaktische Antibiotika gut verhindern lassen. Grampositive Erreger stellen eine bedeutende Ursache für eine Sepsis dar (Muiesan et al. 2007), welches die häufigste Todesursache in der Kinderleberretransplantation ist (Newell et al. 1998).

Die Balance zwischen moderater Immunsuppression und dem Problem der chronischen Abstoßung, die eine Retransplantation im jungen Erwachsenenalter notwendig macht, bleibt eine große Herausforderung in der Kinderlebertransplantation (Broering et al. 2008b). Das Ziel, eine komplette Unabhängigkeit von Immunsuppressiva zu erreichen, muss immer gegen das Risiko einer Abstoßung abgewogen werden und ist trotz medizinischer Fortschritte bisher noch nicht erreicht (Eason et al. 2005).

2.4.4 Primary Nonfunction

Führt ein Organversagen der implantierten Leber innerhalb der ersten 10 Tage nach der Transplantation zum Tod des Patienten oder zur Replantation, so nennt man dies Primary Nonfunction (Broering et al. 2008b). Primary Poor Function respektive Primäre Dysfunktion gilt als ungenügende Gerinnung mit einer Prothrombinzeit unter 30% über 3 aufeinanderfolgende Tage mit Indikation zur Substitution (Broering et al. 2008b). Man geht davon aus, dass die Hauptursache des Leberschadens von präoperativen Faktoren wie Organqualität bei Entnahme, langen kalten Ischämiezeiten und Reperfusionsschäden ausgeht (Muiesan et al. 2007). Die Primary Nonfunction ist eine schwere Komplikation, die per definitionem mit Organverlust einhergeht und zu einer Erhöhung der Mortalitätsrate führt (Sieders et al. 2002).

2.5 Retransplantation

2.5.1 Indikationen und Häufigkeit

Die Retransplantation ist bei Versagen des Transplantats trotz medikamentöser, interventioneller oder chirurgischer Therapie die einzige Möglichkeit, das Leben des Patienten zu retten. Die Retransplantationsrate konnte in den letzten Jahren immer wieder gesenkt werden und liegt in den großen nordamerikanischen und europäischen Transplantationsprogrammen nun bei ca. 10-20% (Shepherd et al. 2008, Bourdeaux et al. 2009, Kim et al. 2005, Fouquet et al. 2005, Austin et al. 2005). Die Indikationen der Retransplantation sind in der Tabelle 3 aufgelistet.

Tabelle 3: Indikationen der Kinderleberretransplantation

	Shepherd et al. 2008 (SPLIT ¹)	Bourdeaux et al. 2009 (Brüssel)	Ueda et al. 2006 ² (Kyoto)	Uribe et al. 2007 (Chile)	Tanaka et al. 2005 (ANLTU ³)
	N= 236	N= 90	N= 36	N= 25	N= 5
Vaskuläre Ursachen	36%	40%	11%	36%	20%
Primary Nonfunction/ Primäre Dysfunktion	23%	26%	11%	32%	20%
Abstoßung	15%	21%	53%	20%	60%
Biliäre Ursachen	6%	7%	8%	12%	-
Andere	20%	6%	17%	-	-

¹ Studies of Pediatric Liver Transplantation, ² Untersuchung nur mit Leberlebendspenden, ³ Australian National Liver Transplantation Unit

2.5.2 Retransplantation als Risikofaktor

In einer Vielzahl von Studien wurde der Einfluss der Retransplantation auf die Ergebnisse in der Kinderlebertransplantation untersucht. Die meisten Studien stellten einen negativen Einfluss der Retransplantation auf die Organüberlebensrate oder Patientenüberlebensrate fest (Ng et al. 2008, Bourdeaux et al. 2009, Yamauchi et al. 2006, Fouquet et al. 2005, Busuttil et al. 2005, Austin et al. 2005, Deshpande et al. 2002b, Sieders et al. 2001, Achilleos et al. 1999, Goss et al. 1998, Newell et al. 1998). Deshpande stellte fest, dass die Überlebensrate der Retransplantation in neuerer Zeit mit der Überlebensrate von Primärtransplantierten vergleichbar ist (Deshpande et al. 2002b). Sieders stellte dies für die Überlebensrate der Retransplantierten fest, die einen Monat nach Primärtransplantation retransplantiert worden sind (Sieders et al. 2001). Von einigen Autoren wurde bemerkt, dass gerade eine Notwendigkeit der Retransplantation innerhalb des ersten Monats zu einem schlechten Ergebnis führt (Ng et al. 2008, Bourdeaux et al. 2009, Busuttil et al. 2005, Deshpande et al. 2002b, Sieders et al. 2001, Achilleos et al. 1999). Die meisten Organverluste durch erneute Retransplantation oder Tod geschehen innerhalb der ersten Monate nach Retransplantation, so dass nach dieser Zeit die Überlebenskurven von Primär- und Retransplantierten parallel verlaufen (Ng et al. 2008, Bourdeaux et al. 2009, Busuttil et al. 2005, Fouquet et al. 2005, Goss et al. 1998, Newell et al. 1998).

2.5.3 Risikofaktoren in der Retransplantation

Nur wenige groß angelegte Studien haben sich mit der Frage befasst, welche Faktoren das Ergebnis der Retransplantation beeinflussen (Ng et al. 2008, Deshpande et al. 2002b, Sieders et al. 2001, Achilleos et al. 1999, Newell et al. 1998). Ng fand in seiner Studie mit 246 Kinderleberretransplantationen neben der geringeren Überlebensraten bei Retransplantation innerhalb eines Monats nach Primärtransplantation eine höhere Mortalität bei der Verwendung von Leberteiltransplantationen (Ng et al. 2008). Zudem stellte er eine niedrigere Überlebensrate bei Verwendung von Lebern fest, die von einem unter einjährigen Spender kommen, sowie eine erniedrigte Überlebensrate bei erhöhtem Wert der International Normalized Ratio bei Transplantation (Ng et al. 2008). Deshpande entdeckte bei seiner Untersuchung mit 50 Kinderleberretransplantationen, dass die Diagnose des akuten Leberversagens bei Primärtransplantation sowie erhöhte Bilirubin- oder Kreatininwerte vor Retransplantation einen negativen Einfluss auf die

Überlebensrate nach Retransplantation haben (Deshpande et al. 2002b). Sieders stellte bei seinen 34 Kinderleberretransplantationen fest, dass Patienten mit biliärer Atresie eine besonders niedrige Überlebensrate nach Retransplantation aufweisen (Sieders et al. 2001). Achilleos stellte in seiner Studie mit 32 Kinderleberretransplantationen diesen Sachverhalt für die Diagnose des fulminanten Leberversagens fest (Achilleos et al. 1999). Newell fand in seiner Untersuchung mit 57 Kinderleberretransplantationen eine höhere Überlebensrate bei der Transplantation von Lebendspenden sowie bei jüngeren Patienten und belegte, dass eine schlechte klinische Verfassung vor der Retransplantation die Überlebensrate negativ beeinflusst (Newell et al. 1998).

Eine Vielzahl von Studien befasste sich in der neueren Zeit mit den Einflussfaktoren auf die Überlebensrate der Lebertransplantation ohne speziellen Focus auf die Retransplantation (Adam und Hoti 2009, Shepherd et al. 2008, Magee et al. 2008, Bourdeaux et al. 2009, Farmer et al. 2007, Yamauchi et al. 2006, Ueda et al. 2006, Rhee et al. 2006, Tiao et al. 2005, Fouquet et al. 2005, Busuttil et al. 2005, Austin et al. 2005, Martin et al. 2004). Eine entsprechende Übersicht gibt die Tabelle 4 wieder.

Tabelle 4: Einflüsse auf die Kinderlebertransplantation

	N	TX-Art	TX-Ära	TX-Diagnose	Blut- gruppe	Ischämie- zeit	Empfänger- alter	Präoperative Variablen	Gewicht und Größe	Spender- alter
Adam und Hoti 2009	6755	X	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Shepherd et al. 2008	2291	-	X	X	X	-	X	-	-	-
Magee et al. 2008	3675	X	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Bourdeaux et al. 2009	638	X	X	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Farmer et al. 2007	852	-	-	X	nd	X	-	X	-	-
Yamauchi et al. 2006	51	X	X	nd	nd	nd	X	X	nd	nd
Ueda et al. 2006 ¹	600	nd	nd	X	X	nd	X	X	X	nd
Rhee et al. 2006 ²	2730	X	nd	X	X	-	X	X	nd	X
Tiao et al. 2005 ³	81	nd	X	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Fouquet et al. 2005 ⁴	280	-	nd	X	nd	nd	-	X	nd	X
Busuttil et al. 2005	578	nd	nd	nd	nd	nd	X	nd	nd	nd
Austin et al. 2005	8771	X	X	X	X	X	X	X	nd	nd
Martin et al. 2004	1092	X	-	X	nd	X	-	X	X	X

TX: Transplantation, (X) Einfluss gefunden, (nd) Einfluss nicht untersucht, (-) Keinen Einfluss gefunden

¹ Untersuchung nur mit Leberlebendspenden, ² Untersuchung nur bei Kindern mit biliärer Atresie oder fulminantem Leberversagen, ³ Untersuchung nur bei Kindern mit Transplantation im ersten Lebensjahr, ⁴ Untersuchung nur bei Kindern mit biliärer Atresie

3 Material und Methoden

3.1 Datengrundlage

Dieser retrospektiven Studie liegen Daten von Kindern zugrunde, die sich im Zeitraum von Januar 1995 bis Dezember 2004 einer Lebertransplantation in einem Alter von wenigen Wochen bis zu 16 Jahren im Hamburger Universitätsklinikum Eppendorf unterzogen. Der Beobachtungszeitraum reicht bis zum Januar 2007. Die in dieser Arbeit verwendeten Daten basieren auf folgenden Unterlagen:

- Dokumentation der präoperativen Krankengeschichte sowie Evaluationsdiagnostik von an der Behandlung beteiligten Einrichtungen und dem UKE
- Dokumentation des UKE über peri- und postoperativen Verlauf inklusive der Operationsberichte
- Dokumentation des UKE über Nachsorge und Jahreskontrollen nach der Lebertransplantation
- Dokumentation anderer an der Nachsorge beteiligten Einrichtungen wie beispielsweise niedergelassene Ärzte oder andere Kliniken

In der internen elektronischen Transplantationsdatenbank des UKE wurden folgende Daten für die Auswertung erfasst:

- Daten des Empfängers wie Alter in Jahren und Monaten, Geschlecht, Gewicht, Größe, für die Transplantation oder Retransplantation verantwortliche Diagnose und Status auf der Warteliste vor Organtransplantation (High urgent (HU) Status oder nicht)
- Daten des Spenders wie Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe und Natriumwert bei Organentnahme
- Daten aus der Organtransplantation wie Transplantationsdatum, kalte und warme Ischämiezeit (KIZ und WIZ) und Art der Transplantationstechnik
- Daten des peri- und postoperativen Verlaufs wie Komplikationen, Laborwerte, Patienten- und Organüberlebenszeit

3.2 Matching

Für die Auswertung wurde ein sogenanntes Matching durchgeführt mit dem Ziel, den Einfluss anderer Ursachen als die Retransplantation zu minimieren. Aus den Jahren 1995 bis 2004 wurden alle retransplantierten Kinder herausgesucht und der Versuchsgruppe zugewiesen. Diese Kinder werden im weiteren Verlauf Retransplantierte genannt. Für jedes dieser Kinder wurde je ein Kind, das bis zum Untersuchungszeitpunkt noch keine Retransplantation erhalten hatte, zur Bildung der Kontrollgruppe herangezogen. Diese Kinder werden im weiteren Verlauf Primärtransplantierte genannt. Die Paare aus Primär- und Retransplantierten stimmen mit den Kriterien Transplantationsalter (Einteilung: 1. Lebensjahr, 2-10. Lebensjahr oder 11-16. Lebensjahr), Transplantationsperiode (Einteilung: 1995-1999 oder 2000-2004) und Diagnosegruppe (Einteilung: Cholestatisch oder nicht cholestatisch) aus der Ersttransplantation überein. Waren mehrere Paarungen möglich, so wurde das Kind zugewiesen, welches in absteigender Reihenfolge die nachstehenden Kriterien für die Paarung zusätzlich aufwies: Den gleichen HU-Status, die gleiche Transplantationstechnik, das gleiche Geschlecht, das nächstgelegene Transplantationsjahr, das nächstgelegene Alter und gegebenenfalls der nächstgelegene Transplantationszeitpunkt auf den Monat genau. Ein solches Paar aus Primär- und Retransplantierten, welches diese Form des Matchings durchlaufen hat, wird im Folgenden Matched Pair genannt.

Die oben für das Matching genannten Diagnosegruppen setzen sich aus den folgenden Erkrankungen zusammen, welche in Tabelle 5 aufgeführt sind. Die Einteilung lehnt sich an diejenige der SPLIT-Datenbank an (McDiarmid et al. 2004, Martin et al. 2004).

Tabelle 5: Diagnosegruppen

Cholestatische Erkrankungen	
Biliäre Atresie, Morbus Byler, progressive familiäre intrahepatische Cholestase, Gallengangshypoplasie, Morbus Alagille, sklerosierende Cholangitis	
Nicht cholestatische Erkrankungen	
Metabolische Krankheiten	α 1-Antitrypsinmangel, Tyrosinämie, Crigler-Najjar-Syndrom, Oxalose, Glykogenose, Morbus Wilson, neonatale Hämochromatose, metabolische Krankheiten ohne Spezifizierung
Leberversagen, akut	Akutes Leberversagen
Hepatitis/ Zirrhose	Neonatale Hepatitis, fulminante Hepatitis, autoimmune Zirrhose, sekundäre biliäre Zirrhose, primär sklerosierende Zirrhose, Zirrhose aus bekannten und unbekanntem Gründen
Tumor/Zyste	Hepatozelluläres Karzinom, andere maligne Tumore, polyzystische Leber
Andere	Budd-Chiari-Syndrom, Hepatopathie, andere Lebererkrankungen

3.3 Statistik

Die Daten zur Analyse wurden aus der Datenbank in eine Exceltabelle übertragen, zu Berechnungszwecken modifiziert und mittels des Statistikprogramms SPSS Statistics 17.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, 2008) ausgewertet. Ein p-Wert kleiner als 0,05 wurde im Folgenden als signifikant bezeichnet. Ein p-Wert kleiner als 0,01 wurde als hoch signifikant bezeichnet.

3.3.1 Basisanalyse

Hier wurde die deskriptive Statistik der verschiedenen Merkmale des Kollektivs und der jeweiligen Gruppe der Primär- und Retransplantierten vorgenommen. Vergleiche zwischen Primär- und Retransplantierten wurden für kategoriale Variablen mittels Chi-Quadrat-Test und bei nicht-kategorialen Variablen mittels T-Test respektive Mann-Whitney-U-Test beim Alter aufgrund schiefer Verteilung berechnet. Anhand dieses Vergleichs von klinischen und laborchemischen Parametern wurde die Qualität des Matchings überprüft.

3.3.2 Ergebnisanalyse anhand laborchemischer Kontrollen

Es erfolgte eine Beobachtung der leberspezifischen Laborwerte ca. einen Monat nach Transplantation respektive Retransplantation. Ein zweiter Wert wurde bei der ersten Nachkontrolle nach einem Jahr ermittelt. In einzelnen Fällen erfolgte die Kontrolle nach

drei bzw. sechs Monaten. Die Laborwerte sind im einzelnen Bilirubin, Aspartat-Aminotransferase (ASAT), Alanin-Aminotransferase (ALAT), gamma-Glutamyl-Transferase (γ GT), Glutamatdehydrogenase (GLDH), Quick und Albumin. Die Laborwerte wurden zur weiteren Berechnung in normale, pathologische und stark pathologische Werte eingeteilt. Die genaue Einteilung ist in Tabelle 6 zu erkennen. Die Werte der Matched Pairs wurden mittels eines Vorzeichentests ausgewertet. Unvollständige Paare wurden zensiert.

Tabelle 6: Leberfunktionswerte

Leberfunktionswert	Normal	Pathologisch	Stark pathologisch
Bilirubin	≤ 1 mg/dl	> 1 mg/dl	> 3 mg/dl
ASAT	≤ 35 U/l	> 35 U/l	> 140 U/l
ALAT	≤ 35 U/l	> 35 U/l	> 140 U/l
γ GT	≤ 38 U/l	> 38 U/l	> 152 U/l
GLDH	≤ 5 U/l	> 5 U/l	> 20 U/l
Quick	$\geq 78\%$	$< 78\%$	$< 30\%$
Albumin	≥ 35 g/l	< 35 g/l	< 28 g/l

3.3.3 Ergebnisanalyse anhand der Komplikationsgrade

Die Komplikationen wurden in drei Grade eingeteilt: Leichte Komplikation, schwere Komplikation oder Verlust des Organs. Die Einteilung lehnt sich an die Komplikationsgrade der Komplikationsklassifikation von Clavien an (Clavien et al. 1994), welche in Tabelle 7 dargestellt ist. Wie in der Tabelle ersichtlich, besteht der leichte Komplikationsgrad aus den seltenen Fällen ohne Komplikationen und den Graden I und IIa der Clavienklassifikation. Der schwere Komplikationsgrad besteht aus den Graden IIb, IIIa und IIIb der Clavienklassifikation. Der Komplikationsgrad Organverlust entspricht Grad IVa und IVb der Clavienklassifikation. Zusätzlich wurden die Komplikationen nach Transplantation in Komplikationen in den ersten 90 Tagen und nach 90 Tagen unterteilt. Die drei Komplikationsgrade wurden in Zahlen umcodiert und dann die einzelnen Matched Pairs mittels eines Vorzeichentests verglichen. Unvollständige Paare wurden zensiert.

Tabelle 7: Komplikationsgrade

Grad	Clavien	Beschreibung
0 - leicht	I	Geringe Risiken, nicht lebensbedrohend, keine bleibende Beeinträchtigung, spontane Heilung, keine invasive therapeutische Intervention, keine spezifische medikamentöse Therapie außer Analgetika, Entzündungshemmern und Immunsuppressiva, nur stationäre Behandlung
	IIa	Potenziell lebensbedrohlich, aber ohne bleibende Beeinträchtigung, spezifische medikamentöse Therapie
1 - schwer	IIb	Potenziell lebensbedrohlich, aber ohne bleibende Beeinträchtigung, spezifische interventionelle Therapie
	IIIa	Bleibende Beeinträchtigung, nicht-progressiv
	IIIb	Bleibende Beeinträchtigung, progressiv
2 - Organverlust	IVa	Retransplantation
	IVb	Tod

3.3.4 Ergebnisanalyse anhand von Überlebensraten nach Kaplan-Meier

Bei der Kaplan-Meier-Analyse ist keine Matched Pairs Analyse möglich, so dass hier ein Gruppenvergleich zwischen den Überlebensraten der Primär- und Retransplantierten stattfand. Es wurden die Patienten- und Organüberlebensraten nach einem, zwei und drei Jahren sowie die aktuelle berechnet. Diese Raten wurden mittels Log-Rank Test verglichen.

3.3.5 Analyse des Einflusses der Retransplantation auf die Überlebensraten anhand der Cox-Regressionsanalyse

Die Überlebensfunktionen der Patienten und Organe wurden mittels einer Cox-Regressionsanalyse zwischen Primär- und Retransplantierten verglichen. Die Matched Pairs waren dabei durch ihre identische Paarnummer stratifiziert. Unvollständige Paare wurden zensiert.

3.3.6 Analyse des Einflusses klinischer und laborchemischer Parameter auf die Überlebensraten anhand einer Cox-Regressionsanalyse

Der Einfluss auf die aktuelle Organ- und Patientenüberlebensrate der klinischen und laborchemischen Parameter Empfängeralter, Empfängergröße, Empfängergewicht, Body-Mass-Index (BMI) des Empfängers, KIZ, WIZ, Spenderalter, Spendergröße, Spendergewicht, Spender-BMI und Spender-Natriumwert wurde in einer univariaten

Cox-Regressionsanalyse zwischen Primär- und Retransplantierten verglichen. Die Matched Pairs waren dabei durch ihre identische Paarnummer stratifiziert. Unvollständige Paare wurden zensiert.

3.3.7 Analyse von Retransplantierten, die innerhalb eines Monats nach Primärtransplantation retransplantiert wurden

Es wurde eine Aufstellung vorgenommen, welche die Organverluste respektive Tode von Retransplantierten zeigt, die innerhalb eines Monats beziehungsweise nach einem Monat nach Primärtransplantation retransplantiert wurden. Des Weiteren wurde diese Aufstellung auch für die Retransplantierten vorgenommen, die bei der Retransplantation im HU-Status waren. Der HU-Status wurde zusätzlich näher betrachtet, da er bei der Basisanalyse als einziger Parameter einen signifikanten Unterschied im Vergleich der Primär- und Retransplantierten aufwies.

3.3.8 Analyse des Einflusses der Retransplantation auf das Ergebnis bei allen nach 2000 transplantierten Kinderlebern

Es wurden alle nach 2000 retransplantierten Kinder aus dem Kollektiv erneut auf ihr Ergebnis im Vergleich zu den primärtransplantierten Kindern untersucht. Es erfolgte eine Ergebnisanalyse anhand der laborchemischen Kontrolle, der Komplikationsgrade und der Überlebensraten nach Kaplan-Meier sowie eine Analyse des Einflusses der Retransplantation auf die Überlebensraten anhand einer Cox-Regressionsanalyse wie bereits vorher für das Gesamtkollektiv beschrieben. Ebenso wurde eine Analyse der nach 2000 Retransplantierten, die innerhalb eines Monats respektive nach einem Monat nach Primärtransplantation retransplantiert wurden, durchgeführt. Auf die Analyse des Einflusses klinischer und laborchemischer Parameter auf die Überlebensraten anhand einer Cox-Regressionsanalyse wurde verzichtet, da die unter Punkt 2.3.6 angegebene Untersuchung keinerlei Signifikanz aufwies.

4 Ergebnisse

4.1 Basisanalyse

4.1.1 Allgemeines

Insgesamt wurde in den Jahren 1995 bis 2004 an 329 Patienten unter 16 Jahren 386 Transplantationen durchgeführt: 321 Primärtransplantationen, 55 Retransplantationen, neun erneute Retransplantationen sowie eine Transplantation einer vierten Leber. Dies entspricht einer Retransplantationsrate von 17,1%. Die Rate der erneuten Retransplantation ist 16,4%. Die Retransplantationen sowie die jährliche Retransplantationsrate in Prozent sind in den Abbildungen 1 und 2 ersichtlich. Betrachtet man den gesamten Beobachtungszeitraum, so wurden bis Januar 2007 an den 329 Patienten insgesamt 58 Retransplantationen, 14 erneute Retransplantationen sowie eine Transplantation einer vierten Leber durchgeführt.

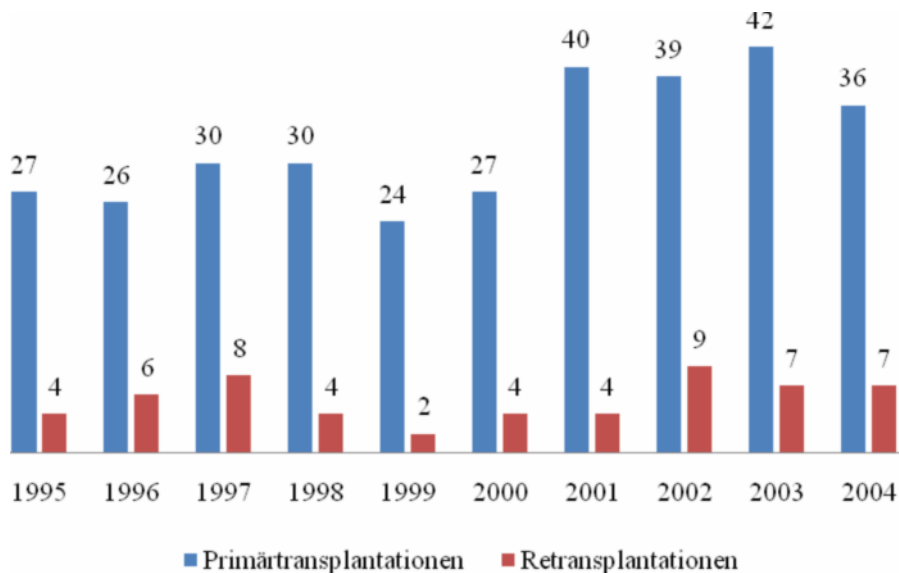


Abbildung 1: Transplantationen am UKE von 1995 bis 2004

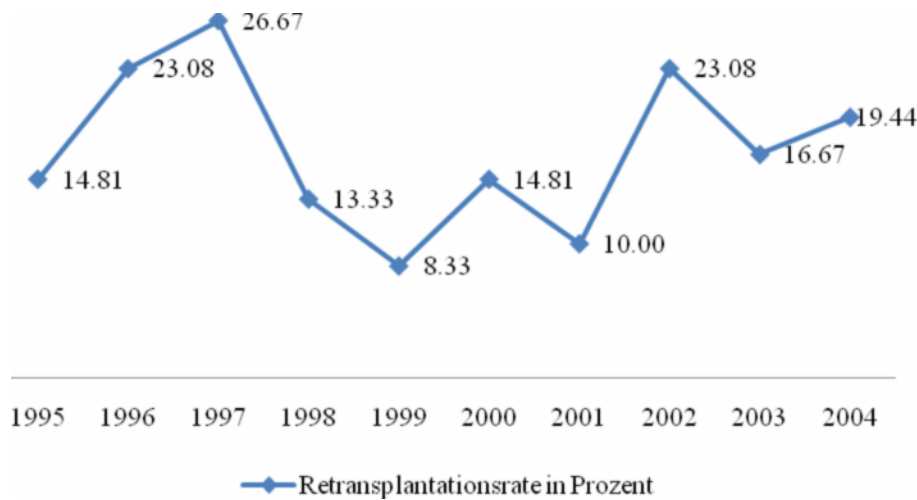


Abbildung 2: Retransplantationsrate am UKE von 1995 bis 2004

4.1.2 Matched Pairs

Ein Matching mit Primärtransplantierten bezüglich Altersgruppe, Transplantationsperiode und Diagnosegruppe konnte mit 54 der 55 Retransplantierten durchgeführt werden. Bei einem Retransplantierten konnte kein Matching durchgeführt werden, da es in der Transplantationsperiode und entsprechenden Altersgruppe nicht genügend Primärtransplantierte mit derselben Diagnosegruppe gab. Die 54 Matched Pairs wurden in die weiteren Untersuchungen eingeschlossen, woraufhin sich eine Untersuchungspopulation von 108 Patienten ergab. Der häufigste Grund für die Transplantation war die biliäre Atresie in 53 Fällen (49%), gefolgt von akutem Leberversagen in 11 Fällen (10%). Bei Einteilung in die Diagnosegruppen kamen cholestatische Krankheiten insgesamt in 74 Fällen (68,5%) vor, davon waren wie bereits erwähnt 53 Fälle (71,6%) mit biliärer Atresie und 21 Fälle (28,4%) mit anderen cholestatischen Diagnosen. Im Einzelnen sind dies Morbus Byler (7 Fälle), progressive familiäre Cholestase (6 Fälle) und Morbus Alagille (8 Fälle).

4.1.3 Klinische und laborchemische Parameter

Die Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane und entsprechende Range für kalte Ischämiezeit, Spenderalter, -größe, -gewicht und -natriumwert bei Organentnahme sind Tabelle 8 zu entnehmen. Ebenso sind die Empfängervariablen wie Alter, Größe und Gewicht bei Transplantation mit Mittelwert, Standardabweichung, Median und Range in der Tabelle enthalten. Ein Mittelwertvergleich der einzelnen Parameter zwischen der

Gruppe der Re- und Primärtransplantierten mittels T-Test ergab keinen signifikanten Unterschied. Die Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane und Range der Primärtransplantierten und Retransplantierten sind in Tabelle 9 zu sehen. 22 der Primärtransplantierten (41%) und 23 der Retransplantierten (43%) sind weiblich (p-Wert = 0,845). Die Primärtransplantierten erhielten in 11 Fällen (20,4%) ein Vollorgan, in 31 Fällen (57,4%) eine Splitleber, in 6 Fällen (11,1%) ein Organ reduzierter Größe und in 6 Fällen (11,1%) eine Lebendspende. Die Retransplantierten erhielten in 12 Fällen (22,2%) ein Vollorgan, in 29 Fällen (53,7%) eine Splitleber, in 8 Fällen (14,8%) ein Organ reduzierter Größe und in 5 Fällen (9,3%) eine Lebendspende (p-Wert = 0,922). Die Verteilung des Geschlechts sowie der Transplantationsart zwischen den Primär- und Retransplantierten ergab keinen signifikanten Unterschied. zehn (19%) der 54 Primärtransplantierten und 27 (50%) der 54 Retransplantierten waren bei Transplantation im HU-Status (p-Wert = 0,001). Dieser Unterschied ist als einziger klinischer Parameter in dieser Untersuchung hoch signifikant.

Tabelle 8: Klinische und laborchemische Variablen - Gesamtaufstellung

Variable	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Median	Range
KIZ (min)	108	517,87	169,497	517,50	152 – 940
WIZ (min)	74	43,05	16,061	45	17 – 85
Spenderalter (Jahre)	108	24,14	14,25	23	0 – 66
Spendergröße (cm)	107	162,58	27,256	170	70 – 191
Spendergewicht (kg)	106	62,26	23,286	70	8 – 100
Spender-BMI (kg/m ²)	106	22,006	3,942	22,786	11,22 – 29,32
Spender-Natrium (mmol/l)	79	144,71	7,869	145	126 – 164
Empfängeralter (Jahre)	108	4,469	4,274	2,667	0 – 15,58
Empfängergröße (cm)	85	92,729	28,213	84	51 – 175
Empfängergewicht (kg)	108	15,71	11,714	12	4 – 67
Empfänger-BMI (kg/m ²)	85	16,248	1,9	16	12,4 – 20,93

Tabelle 9: Gruppenvergleich Primär- und Retransplantiertes

Variable	Pr ¹ /Re ²	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Median	Range	T-Test / U-Test	p-Wert
KIZ (min)	Pr	54	513	156,585	515	192 – 890	-0,297	0,767
	Re	54	522,74	182,847	523	152 – 940		
WIZ (min)	Pr	38	40,47	13,938	42,50	17 – 65	-1,43	0,157
	Re	36	45,78	17,826	47,50	21 – 85		
Spenderalter (Jahre)	Pr	54	22,19	13,359	23,50	0 – 64	-1,432	0,155
	Re	54	26,09	14,957	22,50	3 – 66		
Spendergröße (cm)	Pr	53	160,15	30,153	170	70 – 191	-0,912	0,364
	Re	54	164,96	24,125	173	100 – 190		
Spendergewicht (kg)	Pr	53	61,3	25,937	69	8 – 100	-0,424	0,673
	Re	53	63,23	20,501	70	14 – 95		
Spender-BMI (kg/m ²)	Pr	53	22,057	4,262	23,141	11,22 – 27,78	0,132	0,895
	Re	53	21,956	3,635	22,321	11,57 – 29,32		
Spender-Natrium (mmol/l)	Pr	44	145,57	7,187	146	131 – 164	1,09	0,279
	Re	35	143,63	8,637	144	126 – 158		
Empfängeralter (Jahre)	Pr	54	4,459	4,142	2,791	0 – 13,08	-0,024	0,981
	Re	54	4,479	4,440	2,542	0,08 – 15,58		
Empfängergröße (cm)	Pr	44	92,977	28,631	83,5	51 – 154	0,083	0,934
	Re	41	92,463	28,111	84	54 – 175		
Empfängergewicht (kg)	Pr	54	15,69	10,888	12	4 – 47	-0,025	0,98
	Re	54	15,74	12,588	10,5	4 – 67		
Empfänger-BMI (kg/m ²)	Pr	44	16,474	2,028	16,035	12,78 – 20,93	1,14	0,257
	Re	41	16,001	1,744	16	12,4 – 19,84		

¹ Primärtransplantierte/-r, ² Retransplantierte/-r

4.2 Ergebnisanalyse anhand der laborchemischen Kontrolle

Der Unterschied in der laborchemischen Kontrolle zwischen den einzelnen Matched Pairs nach einem Monat und nach einem Jahr mit Hilfe eines Vorzeichentests ist nicht signifikant. Die jeweiligen Werte der 54 Matched Pairs sind den Tabellen 10 und 11 zu entnehmen.

Tabelle 10: Leberfunktionswerte nach einem Monat – Matched Pairs Analyse

Leberfunktionswert	N	Positiv	Negativ	Gleich	p-Wert
Bilirubin	37	11	12	14	1,000
ASAT	37	7	10	20	0,629
ALAT	37	11	14	12	0,690
γGT	35	14	12	9	0,845
GLDH	34	14	12	8	0,845
Quick	23	7	3	13	0,344
Albumin	34	12	9	13	0,664

Tabelle 11: Leberfunktionswerte nach einem Jahr – Matched Pairs Analyse

Leberfunktionswert	N	Positiv	Negativ	Gleich	p-Wert
Bilirubin	17	5	5	7	1,000
ASAT	16	4	4	8	1,000
ALAT	16	2	6	8	0,289
γ GT	17	8	4	5	0,388
GLDH	6	1	1	4	1,000
Quick	9	0	3	6	0,250
Albumin	12	2	1	9	1,000

Positiv bedeutet, dass der Retransplantierte einen pathologischen Wert hat und der zugehörige Primärtransplantierte einen normalen Wert oder dass der Retransplantierte einen stark pathologischen Wert hat und der Primärtransplantierte einen pathologischen respektive normalen Wert. Negativ bedeutet das Gleiche in umgekehrter Weise. Gleich bedeutet, dass sowohl ein Retransplantiertes als auch der zugehörige Primärtransplantierte beide einen normalen, pathologischen oder stark pathologischen Wert haben.

4.3 Ergebnisanalyse anhand der Komplikationsgrade

Der Vergleich der Komplikationsgrade mit Hilfe eines Vorzeichen-tests zeigte bei 29 Retransplantierten innerhalb der ersten 90 Tage nach Transplantation höhere Komplikationsgrade als bei den zugehörigen Primärtransplantierten. Bei acht Primärtransplantierten zeigten sich innerhalb der ersten 90 Tage nach Transplantation höhere Komplikationsgrade als bei den zugehörigen Retransplantierten. 90 Tage nach Transplantation wurden bei 13 Retransplantierten höhere Komplikationsgrade als bei den zugehörigen Primärtransplantierten beobachtet. Bei drei Primärtransplantierten fanden sich 90 Tage nach Transplantation höhere Komplikationsgrade als bei den zugehörigen Retransplantierten. Die Unterschiede mit vermehrten Komplikationen bei den Retransplantierten innerhalb der ersten 90 Tage sind statistisch hoch signifikant. 90 Tage nach Transplantation ist der Unterschied weiterhin statistisch signifikant. Die einzelnen Werte sind in der Tabelle 12 enthalten.

Tabelle 12: Komplikationen – Matched Pairs Analyse

Komplikationen	N	Positiv	Negativ	Gleich	p-Wert
≤ 90. Tag	54	29	8	17	0,001
> 90. Tag	39	13	3	23	0,021

4.4 Ergebnisanalyse anhand von Überlebensraten nach Kaplan-Meier

Die Patienten- und Organüberlebensraten der Primär- und Retransplantierten nach einem, zwei und drei Jahren sowie die aktuelle wurden berechnet. Diese Raten wurden mittels Log-Rank Test verglichen.

4.4.1 Patientenüberleben

Die Überlebensfunktionen unterscheiden sich hoch signifikant (Log Rank: Chi-Quadrat (χ^2) = 12.024, p-Wert = 0,001). Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Primärtransplantierten ist höher als die der Retransplantierten. Die Patientenüberlebensrate beträgt bei den Primärtransplantierten nach einem, zwei und drei Jahren sowie aktuell 94,4%. Die Patientenüberlebensrate bei den Retransplantierten beträgt nach einem Jahr 72,2%, nach zwei und drei Jahren 70,4% sowie aktuell 64,5%. Die Überlebenskurve ist in Abbildung 3 zu sehen. In Tabelle 13 ist die genaue Aufstellung der Überlebensraten ersichtlich.

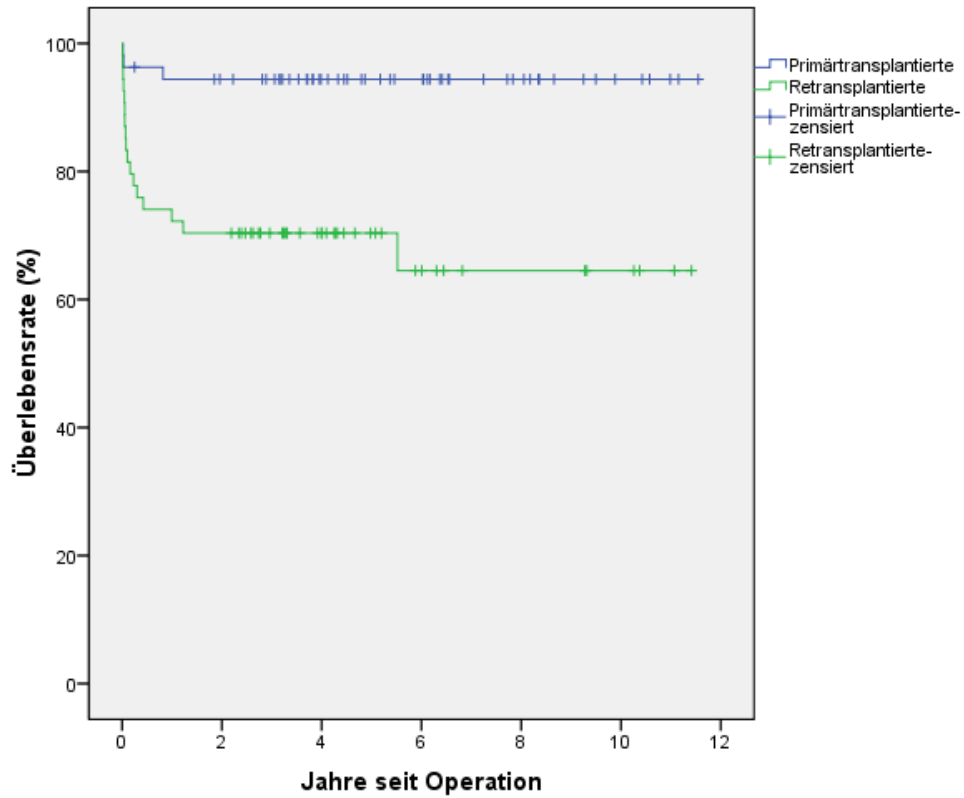


Abbildung 3: Patientenüberlebensrate nach Kaplan-Meier

Tabelle 13: Patientenüberlebensrate nach Kaplan-Meier

Jahre seit Operation	Primärtransplantierte				Retransplantierte			
	N	Verstorben	Ende Follow Up	Kumulierte Überlebensrate	N	Verstorben	Ende Follow Up	Kumulierte Überlebensrate
1	54	3	1	94,4%	54	15	0	72,2%
2	50	3	3	94,4%	39	16	0	70,4%
3	48	3	6	94,4%	38	16	9	70,4%
4	45	3	18	94,4%	29	16	16	70,4%
5	33	3	24	94,4%	22	16	24	70,4%
6	27	3	27	94,4%	14	17	27	64,5%
7	24	3	35	94,4%	10	17	31	64,5%
8	16	3	38	94,4%	6	17	31	64,5%
9	13	3	43	94,4%	6	17	31	64,5%
10	8	3	46	94,4%	6	17	33	64,5%
11	5	3	49	94,4%	4	17	35	64,5%
12	2	3	51	94,4%	2	17	37	64,5%

4.4.2 Organüberleben

Die Überlebensfunktionen unterscheiden sich hoch signifikant (Log Rank: $\chi^2 = 24.523$, p-Wert < 0,001). Die Überlebenswahrscheinlichkeit von Lebertransplantaten der Primärtransplantierten ist höher als die der Retransplantierten. Die Organüberlebensrate der Primärtransplantierten beträgt nach einem, zwei und drei Jahren sowie aktuell 94,4%. Die Organüberlebensrate der Retransplantierten beträgt nach einem Jahr 68,5%, nach zwei und drei Jahren 63,0% sowie aktuell 32,8%. Die Überlebenskurve ist in Abbildung 4 zu sehen. In Tabelle 14 ist die genaue Aufstellung der Überlebensraten ersichtlich.

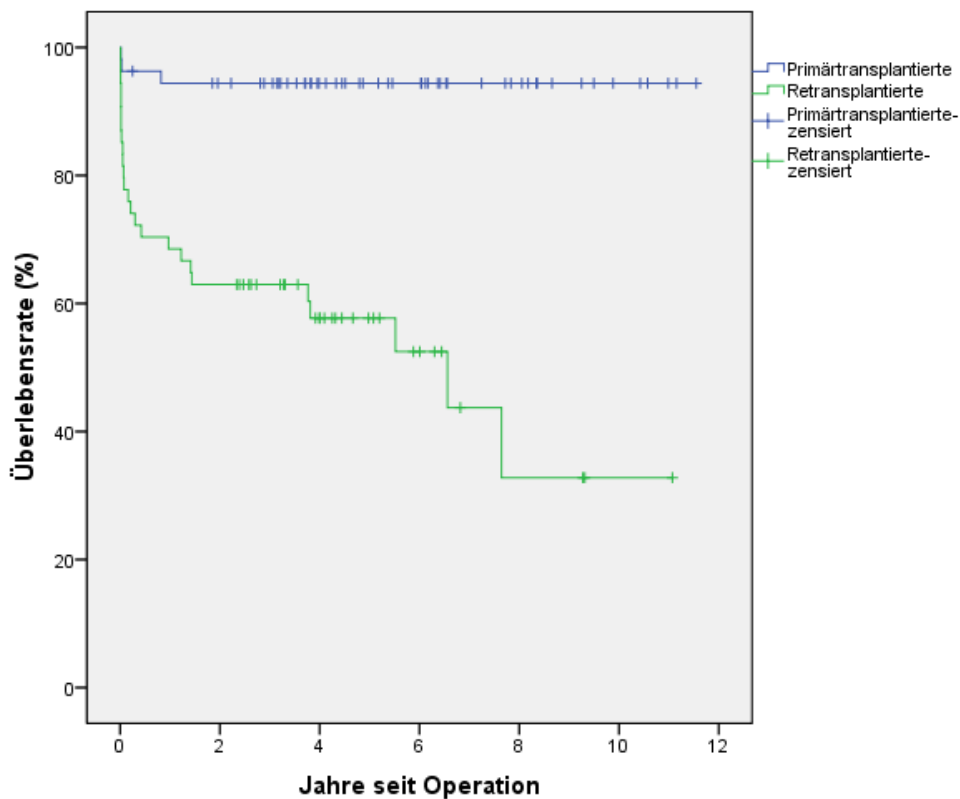


Abbildung 4: Organüberlebensrate nach Kaplan-Meier

Tabelle 14: Organüberlebensrate nach Kaplan-Meier

Jahre seit Operation	Primärtransplantierte				Retransplantierte			
	N	Organverlust	Ende Follow Up	Kumulierte Überlebensrate	N	Organverlust	Ende Follow Up	Kumulierte Überlebensrate
1	54	3	1	94,4%	54	17	0	68,5%
2	50	3	3	94,4%	37	20	0	63,0%
3	48	3	6	94,4%	34	20	6	63,0%
4	45	3	18	94,4%	28	22	12	57,7%
5	33	3	24	94,4%	20	22	19	57,7%
6	27	3	27	94,4%	13	23	22	52,5%
7	24	3	35	94,4%	9	24	26	43,7%
8	16	3	38	94,4%	4	25	26	32,8%
9	13	3	43	94,4%	3	25	26	32,8%
10	8	3	46	94,4%	3	25	28	32,8%
11	5	3	49	94,4%	1	25	28	32,8%
12	2	3	51	94,4%	1	25	29	32,8%

4.5 Analyse des Einflusses der Retransplantation auf die Überlebensraten anhand einer Cox-Regressionsanalyse

Die Überlebensfunktionen der Patienten und Organe wurden mittels einer Cox-Regressionsanalyse zwischen Primär- und Retransplantierten verglichen. Die Matched Pairs waren dabei durch ihre identische Paarnummer stratifiziert.

Die Überlebensfunktionen für das Patientenüberleben der Primär- und Retransplantierten unterscheiden sich hoch signifikant ($\chi^2 = 9.765$, p-Wert = 0,002). Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Primärtransplantierten ist somit höher als die der Retransplantierten.

Die Überlebensfunktionen für das Organüberleben der Primär- und Retransplantierten unterscheiden sich hoch signifikant ($\chi^2 = 17.447$, p-Wert < 0,001). Die Überlebenswahrscheinlichkeit von den Lebertransplantaten der Primärtransplantierten ist somit höher als die der Retransplantierten.

4.6 Analyse des Einflusses klinischer und laborchemischer Parameter auf die Überlebensraten anhand einer Cox-Regressionsanalyse

Die univariate Analyse des Einflusses der klinischen und laborchemischen Parameter mit Stratifizierung der Re- und Primärtransplantierten weist keinen signifikanten Unterschied zwischen Primär- und Retransplantierten auf. Die Ergebnisse der univariaten Analyse des Einflusses auf das Patientenüberleben sind in Tabelle 15 zu

sehen. Die Ergebnisse der univariaten Analyse des Einflusses auf das Organüberleben sind in Tabelle 16 enthalten.

Tabelle 15: Einfluss auf Patientenüberleben

Variable	p-Wert	Relatives Risiko	95% Konfidenzintervall
KIZ (min)	0,952	1,0	0,995 - 1,005
WIZ (min)	1,0	1,0	0,451 - 2,215
Spenderalter (Jahre)	0,482	1,025	0,957 - 1,098
Spendergröße (cm)	0,828	1,005	0,963 - 1,048
Spendergewicht (kg)	0,385	1,028	0,966 - 1,094
Spender-BMI (kg/m ²)	0,213	1,363	0,837 - 2,222
Spender-Natrium (mmol/l)	0,468	1,161	0,776 - 1,738
Empfängeralter (Jahre)	0,990	1,0	0,956 - 1,046
Empfängergröße (cm)	1,0	1,0	0,726 - 1,378
Empfängergewicht (kg)	0,879	1,009	0,898 - 1,134
Empfänger-BMI (kg/m ²)	1,0	1,0	0,194 - 5,146
HU-Status	0,739	0,643	0,048 - 8,618
Geschlecht ¹	0,445	1,431	0,571 - 3,589
Transplantationsart	0,994		na ²

¹ Die Abhängigkeit von der Variable Geschlecht wird nicht mit Matched Pairs berechnet, da die Datenstruktur zu übergroßen Konfidenzintervallen führt. Die in der Tabelle aufgeführte unmatched Variante kann als untere Abschätzung betrachtet werden.

² na = not available. Die Variable Transplantationsart hat mehrere dummy-codierte Ausprägungen. Da die Variable als Ganzes nicht signifikant ist, wird nur das Signifikanzniveau des Globaltests angegeben und es werden keine Konfidenzintervalle berechnet.

Tabelle 16: Einfluss auf Organüberleben

Variable	p-Wert	Relatives Risiko	95% Konfidenzintervall
KIZ (min)	0,970	1,0	0,994 - 1,006
WIZ (min)	1,0	1,0	0,747 - 1,338
Spenderalter (Jahre)	0,723	1,011	0,951 - 1,075
Spendergröße (cm)	0,888	1,003	0,958 - 1,051
Spendergewicht (kg)	0,356	1,033	0,965 - 1,106
Spender-BMI (kg/m ²)	0,213	1,358	0,839 - 2,198
Spender-Natrium (mmol/l)	0,371	1,153	0,844 - 1,576
Empfängeralter (Jahre)	0,906	1,003	0,960 - 1,047
Empfängergröße (cm)	1,0	1,0	0,8 - 1,25
Empfängergewicht (kg)	0,928	0,995	0,897 - 1,104
Empfänger-BMI (kg/m ²)	1,0	1,0	0,201 - 4,963
HU-Status	0,846	0,778	0,061 - 9,885
Geschlecht ¹	0,816	1,094	0,511 - 2,342
Transplantationsart	0,663		na ²

¹ Die Abhängigkeit von der Variable Geschlecht wird nicht mit Matched Pairs berechnet, da die Datenstruktur zu übergroßen Konfidenzintervallen führt. Die in der Tabelle aufgeführte unmatched Variante kann als untere Abschätzung betrachtet werden.

² na = not available. Die Variable Transplantationsart hat mehrere dummy-codierte Ausprägungen. Da die Variable als Ganzes nicht signifikant ist, wird nur das Signifikanzniveau des Globaltests angegeben und es werden keine Konfidenzintervalle berechnet.

4.7 Analyse der Ergebnisse von Retransplantierten, die innerhalb eines Monats nach Primärtransplantation retransplantiert wurden

Alle Organverluste respektive Tode von Retransplantierten, die innerhalb eines Monats beziehungsweise nach einem Monat nach Primärtransplantation retransplantiert wurden, sind im Nachfolgenden dargestellt. Des Weiteren wurde diese Aufstellung auch für die Retransplantierten vorgenommen, die bei der Retransplantation im HU-Status waren.

4.7.1 Organverlust und Tod bei Retransplantierten, die innerhalb eines Monats nach Primärtransplantation retransplantiert wurden

Von den 54 Retransplantierten sind insgesamt 27 (50%) innerhalb eines Monats nach Primärtransplantation retransplantiert worden. Die Aufstellung der Organverluste und Tode ist der Tabelle 17 zu entnehmen.

Tabelle 17: Retransplantation, Organverlust und Tod

Retransplantation	N	Organverluste	Tode
≤ 1 Monat	27	4 (15%)	12 (44%)
> 1 Monat	27	4 (15%)	5 (19%)
Gesamt	54	8	17

Von den 27 Retransplantierten, die innerhalb eines Monats retransplantiert wurden, sind 12 (44%) gestorben und weitere 4 (15%) haben ihr Organ verloren. Hingegen sind von den 27 Retransplantierten, die nach einem Monat retransplantiert wurden, nur 5 (19%) verstorben und weitere 4 (15%) haben ihr Organ verloren. Tode treten demnach mehr als doppelt so häufig bei Retransplantierten auf, die innerhalb eines Monats retransplantiert wurden, als bei solchen, die erst nach einem Monat retransplantiert wurden.

4.7.2 Organverlust und Tod bei Retransplantierten, die innerhalb eines Monats nach Primärtransplantation retransplantiert wurden und bei Retransplantation im HU-Status waren

Insgesamt waren 27 Retransplantierte bei der Transplantation im HU-Status und 27 Retransplantierte sind innerhalb eines Monats nach Primärtransplantation retransplantiert worden. 26 Retransplantierte im HU-Status bei Transplantation sind innerhalb eines Monats nach Primärtransplantation retransplantiert worden. Der eine Patient im HU-Status, der nicht innerhalb eines Monats nach Primärtransplantation retransplantiert wurde, ist nach 43 Tagen retransplantiert worden. Der eine Patient, der innerhalb eines Monats nach Primärtransplantation retransplantiert worden ist und nicht im HU-Status war, ist vier Tage nach Retransplantation gestorben. Die genaue Aufstellung der Organverluste und Tode ist der Tabelle 18 zu entnehmen.

Tabelle 18: Retransplantation im HU-Status, Organverlust und Tod

Retransplantation im HU-Status	N	Organverluste	Tode
≤ 1 Monat	26	4 (15%)	11 (42%)
> 1 Monat	1	0	0
Gesamt	27	4	11

Von den 26 Retransplantierten, die innerhalb eines Monats retransplantiert wurden und bei Retransplantation im HU-Status waren, sind 11 (42%) gestorben und weitere 4 (15%) haben ihr Organ verloren. Der eine Retransplantierte, der nach einem Monat retransplantiert wurde und bei Retransplantation im HU-Status war, hat weder den Tod erlitten noch sein Organ verloren.

Alle Retransplantierten, die bei Retransplantation im HU-Status waren und später einen Organverlust erlitten respektive gestorben sind, waren innerhalb eines Monats nach Primärtransplantation retransplantiert worden.

4.8 Analyse des Einflusses der Retransplantation auf das Ergebnis bei allen nach 2000 transplantierten Kinderlebern

Für alle nach 2000 transplantierten Kinder erfolgte separat eine Ergebnisanalyse anhand der laborchemischen Kontrolle, der Komplikationsgrade und der Überlebensraten nach Kaplan-Meier sowie eine Analyse des Einflusses der Retransplantation auf die Überlebensraten anhand einer Cox-Regressionsanalyse wie bereits vorher für das Gesamtkollektiv. Ebenso wurde eine Analyse der nach 2000 Retransplantierten, die innerhalb eines Monats respektive nach einem Monat nach Primärtransplantation retransplantiert wurden, durchgeführt.

4.8.1 Ergebnisanalyse anhand der laborchemischen Kontrolle

Der Unterschied in der laborchemischen Kontrolle zwischen den einzelnen Matched Pairs nach einem Monat und nach einem Jahr mit Hilfe eines Vorzeichentests ist nicht signifikant. Die jeweiligen Werte sind den Tabellen 19 und 20 zu entnehmen.

Tabelle 19: Leberfunktionswerte nach einem Monat nach 2000 – Matched Pairs Analyse

Leberfunktionswert	N	Positiv	Negativ	Gleich	p-Wert
Bilirubin	24	5	7	12	0,774
ASAT	24	3	8	13	0,227
ALAT	24	5	12	7	0,143
γ GT	24	8	8	8	1,0
GLDH	21	5	9	7	0,424
Quick	14	3	3	8	1,000
Albumin	24	7	7	10	1,0

Tabelle 20: Leberfunktionswerte nach einem Jahr nach 2000 – Matched Pairs Analyse

Leberfunktionswert	N	Positiv	Negativ	Gleich	p-Wert
Bilirubin	8	4	1	3	0,375
ASAT	7	3	1	3	0,625
ALAT	7	2	3	2	1,0
γ GT	8	4	2	2	0,688
GLDH	2	0	0	2	1,0
Quick	5	0	2	3	0,500
Albumin	7	1	1	5	1,0

4.8.2 Ergebnisanalyse anhand der Komplikationsgrade

Der Vergleich der Komplikationsgrade mit Hilfe eines Vorzeichentests zeigt bei 12 Retransplantierten innerhalb der ersten 90 Tage nach Transplantation höhere Komplikationsgrade als bei den zugehörigen Primärtransplantierten. Bei sechs Primärtransplantierten zeigen sich innerhalb der ersten 90 Tage nach Transplantation höhere Komplikationsgrade als bei den zugehörigen Retransplantierten. 90 Tage nach Transplantation wurden bei sechs Retransplantierten höhere Komplikationsgrade als bei den zugehörigen Primärtransplantierten beobachtet. Bei einem Primärtransplantierten fand sich 90 Tage nach Transplantation ein höherer Komplikationsgrad als bei dem zugehörigen Retransplantierten. Diese Unterschiede mit vermehrten Komplikationen bei den Retransplantierten sowohl innerhalb der ersten 90 Tage als auch im weiteren

Verlauf sind statistisch nicht signifikant. Die einzelnen Werte sind in der Tabelle 21 enthalten.

Tabelle 21: Komplikationen nach 2000 – Matched Pairs Analyse

Komplikationen	N	Positiv	Negativ	Gleich	p-Wert
≤ 90. Tag	31	12	6	13	0,238
> 90. Tag	28	6	1	21	0,125

4.8.3 Ergebnisanalyse anhand von Überlebensraten nach Kaplan-Meier

4.8.3.1 Patientenüberleben

Die Überlebensfunktionen der nach 2000 Re- und Primärtransplantierten unterscheiden sich nicht signifikant (Log Rank: $\chi^2 = 2.033$, p-Wert = 0,154). Die Patientenüberlebensrate beträgt bei den Primärtransplantierten nach einem, zwei und drei Jahren sowie aktuell 100%. Die Patientenüberlebensrate bei den Retransplantierten beträgt nach einem, zwei und drei Jahren sowie aktuell 93,5%. Die Überlebenskurve ist in Abbildung 5 zu sehen. In Tabelle 22 ist die genaue Aufstellung der Überlebensraten ersichtlich.

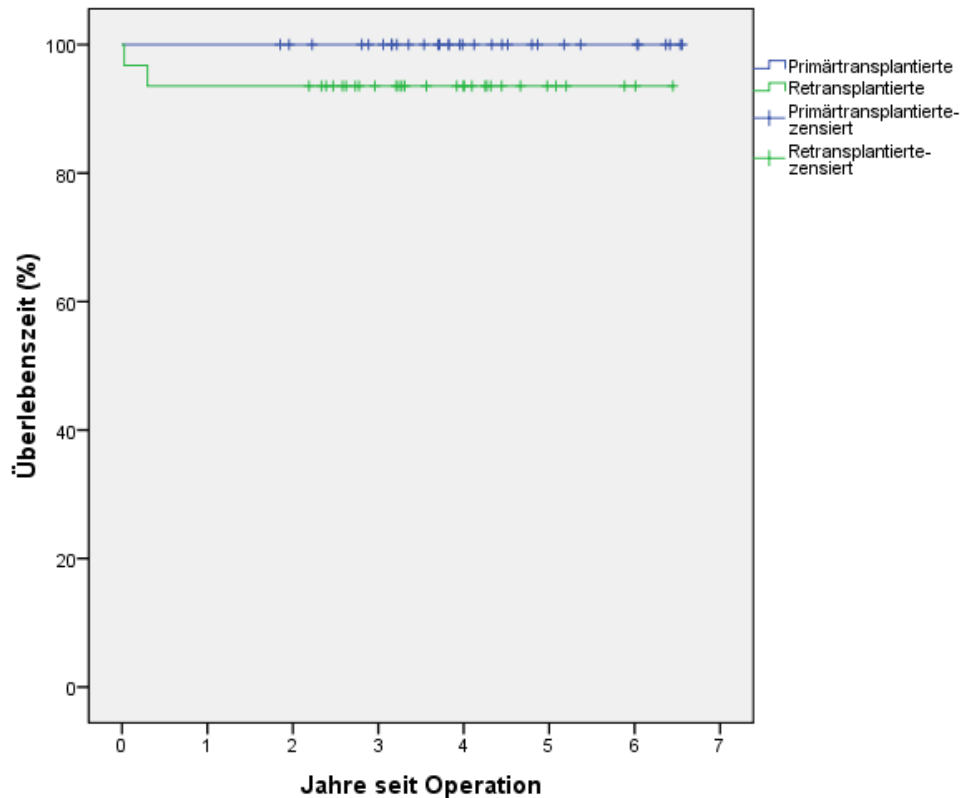


Abbildung 5: Patientenüberlebensrate nach Kaplan-Meier nach 2000

Tabelle 22: Patientenüberlebensrate nach Kaplan-Meier nach 2000

Jahre seit Operation	Primärtransplantierte				Retransplantierte			
	N	Verstorben	Ende Follow Up	Kumulierte Überlebensrate	N	Verstorben	Ende Follow Up	Kumulierte Überlebensrate
1	31	0	0	100%	31	2	0	93,5%
2	31	0	2	100%	29	2	0	93,5%
3	29	0	5	100%	29	2	9	93,5%
4	26	0	17	100%	20	2	16	93,5%
5	14	0	23	100%	13	2	24	93,5%
6	8	0	25	100%	5	2	27	93,5%
7	6	0	31	100%	2	2	29	93,5%

4.8.3.2 Organüberleben

Die Überlebensfunktionen von Organen der nach 2000 Re- und Primärtransplantierten unterscheiden sich hoch signifikant (Log Rank: $\chi^2 = 7.741$; p-Wert = 0,005). Die Überlebenswahrscheinlichkeit von Lebertransplantaten der Primärtransplantierten ist höher als die der Retransplantierten. Die Organüberlebensrate beträgt bei den Primärtransplantierten nach einem, zwei und drei Jahren sowie aktuell 100%. Die

Organüberlebensrate bei den Retransplantierten beträgt nach einem Jahr 87,1%, nach zwei und drei Jahren 80,6% sowie aktuell 75,3%. Die Überlebenskurve ist in Abbildung 6 zu sehen. In Tabelle 23 ist die genaue Aufstellung der Überlebensraten ersichtlich.

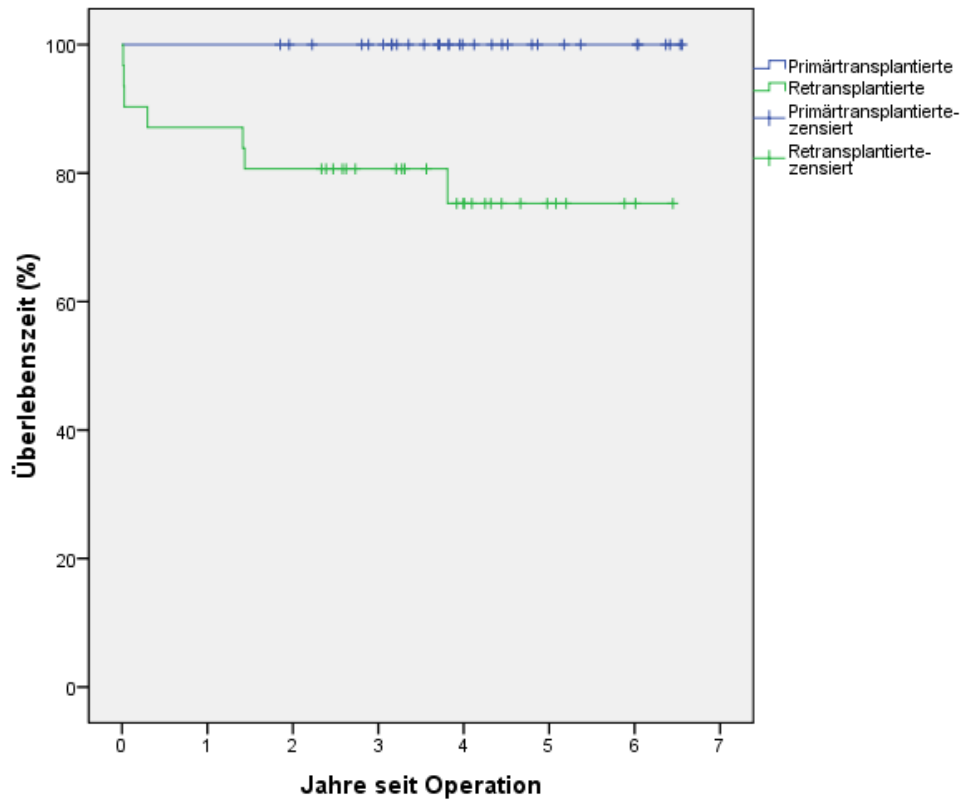


Abbildung 6: Organüberlebensrate nach Kaplan-Meier nach 2000

Tabelle 23: Organüberlebensrate nach Kaplan-Meier nach 2000

Jahre seit Operation	Primärtransplantierte				Retransplantierte			
	N	Organ-verlust	Ende Follow Up	Kumulierte Überlebensrate	N	Organ-verlust	Ende Follow Up	Kumulierte Überlebensrate
1	31	0	0	100%	31	4	0	87,1%
2	31	0	2	100%	27	6	0	80,6%
3	29	0	5	100%	25	6	6	80,6%
4	26	0	17	100%	19	7	12	75,3%
5	14	0	23	100%	12	7	19	75,3%
6	8	0	25	100%	5	7	22	75,3%
7	6	0	31	100%	2	7	24	75,3%

4.8.4 Analyse des Einflusses der Retransplantation auf die Überlebensraten anhand einer Cox-Regressionsanalyse

Die Überlebensfunktionen für das Patientenüberleben der Primär- und Retransplantierten unterscheiden sich nicht signifikant ($\chi^2 = 2,519$; p-Wert = 0,112). Die Überlebensfunktionen für das Organüberleben der Primär- und Retransplantierten unterscheiden sich nicht signifikant ($\chi^2 = 0,181$; p-Wert = 0,16).

4.8.5 Analyse der Ergebnisse von Retransplantierten, die innerhalb eines Monats nach Primärtransplantation retransplantiert wurden

4.8.5.1 Organverlust und Tod bei Retransplantierten, die innerhalb eines Monats nach Primärtransplantation retransplantiert wurden

Von den insgesamt 31 Retransplantierten zwischen 2000 und 2004 sind 14 Patienten (45%) innerhalb eines Monats nach Primärtransplantation retransplantiert worden. Davon sind 2 (14%) gestorben und weitere 3 (21%) haben ihr Organ verloren. Hingegen ist von den 17 Retransplantierten, die nach einem Monat retransplantiert wurden, keiner verstorben und nur 2 (12%) haben ihr Organ verloren. Die einzigen Tode sowie ein fast zweimal so großer Anteil an Organverlusten trat bei den Retransplantierten auf, die innerhalb eines Monats retransplantiert wurden. Die genaue Aufstellung der Organverluste und Tode ist der Tabelle 24 zu entnehmen.

Tabelle 24: Retransplantation, Organverlust und Tod nach 2000

Retransplantation	N	Organverluste	Tode
≤ 1 Monat	14	3 (21%)	2 (14%)
> 1 Monat	17	2 (12%)	0
Gesamt	31	5	2

4.8.5.2 Organverlust und Tod bei Retransplantierten, die innerhalb eines Monats nach Primärtransplantation retransplantiert wurden und bei Retransplantation im HU-Status waren

Alle 14 Retransplantierten, die innerhalb eines Monats nach Primärtransplantation retransplantiert wurden, waren im HU-Status. Umgekehrt waren alle 14 Retransplantierten, die bei Retransplantation im HU-Status waren, innerhalb eines Monats nach Primärtransplantation retransplantiert worden. Somit gab es hier 2 (14%) Tode und weitere 3 (21%) Organverluste wie schon in Tabelle 24 zu sehen ist.

5 Diskussion

Die Retransplantation in der Kinderlebertransplantation ist die einzige Möglichkeit, bei Versagen des ersten Transplantats das Leben eines Kindes zu retten (D'Alessandro et al. 1993, Achilleos et al. 1999, Wang und Liu 2004, Markmann et al. 1997). Es gibt vielfältige Ursachen für das Versagen eines Transplantats, wobei vaskuläre Ursachen, primäre Organdysfunktion und Abstoßung die häufigsten darstellen. Trotz stetiger Verbesserung der Technik, wachsender Erfahrung im Umgang mit Komplikationen sowie Entwicklung neuer Medikamente und Therapieverfahren besteht heute eine Retransplantationsrate von 10-20% (Shepherd et al. 2008, Bourdeaux et al. 2009, Kim et al. 2005, Fouquet et al. 2005, Austin et al. 2005). In überwiegender Zahl sind die Ergebnisse nach Retransplantation schlechter als nach Primärtransplantation (Ng et al. 2008, Bourdeaux et al. 2009, Yamauchi et al. 2006, Fouquet et al. 2005, Busuttil et al. 2005, Austin et al. 2005, Deshpande et al. 2002b, Sieders et al. 2001, Achilleos et al. 1999, Goss et al. 1998, Newell et al. 1998). Deshpande bemerkte im Gegensatz dazu, dass sich die Ergebnisse in der jüngeren Zeit angleichen (Deshpande et al. 2002b). Newell stellte fest, dass die Überlebenskurven ein Jahr nach Primär- respektive Retransplantation parallel verlaufen (Newell et al. 1997). Sieders und Deshpande fanden heraus, dass eine Retransplantation mehr als einen Monat nach Primärtransplantation vergleichbare Überlebensraten zeigt wie eine Primärtransplantation (Sieders et al. 2001, Deshpande et al. 2002b). Ein ungünstiger Faktor scheint also eine notfallmäßige (Dudek et al. 2002, Deshpande et al. 2002b) oder kurz nach Primärtransplantation durchzuführende Retransplantation zu sein (Ng et al. 2008, Bourdeaux et al. 2009, Busuttil et al. 2005, Fouquet et al. 2005, Goss et al. 1998, Newell et al. 1998, Sieders et al. 2001). Schon vor etlichen Jahren ist die Häufung von Organverlusten innerhalb der frühen Posttransplantationsperiode aufgefallen (Sieders et al. 2002, Newell et al. 1998, Langnas et al. 1993). Aber auch andere Faktoren wie die Verwendung technisch varianter oder von jungen Spendern stammende Spenderlebern (Ng et al. 2008) sowie die ursächliche Transplantationsdiagnose (Deshpande et al. 2002b, Sieders et al. 2001, Achilleos et al. 1999) oder eine schlechte klinische Verfassung (Newell et al. 1998) respektive laborchemische Anzeichen eines Organversagens (Ng et al. 2008, Deshpande et al. 2002b) scheinen das Ergebnis der Retransplantation zu beeinflussen. In den neunziger Jahren entstand eine durch diverse Beobachtungen gestützte Hypothese, dass

das Ergebnis wegen der exzessiven Immunsuppression schlechter ist (Mora et al. 1990, Markmann et al. 1997). Neben den medizinischen Fragen zur Retransplantation beschäftigte einige Autoren gerade aufgrund des schlechteren Ergebnisses im Vergleich zur Primärtransplantation auch zunehmend die ethische und ökonomische Problematik (Ubel et al. 1993, Evans et al. 1993, Markmann et al. 1997, Powelson et al. 1993). Eine Retransplantation verdoppelt die Kosten einer Transplantation (Langham et al. 2001), verbraucht viele Gesundheitsressourcen (D'Alessandro et al. 1993, Evans et al. 1993) und bedeutet einen hohen Verbrauch knapper Organressourcen (Ubel et al. 1993, Powelson et al. 1993). In einigen Arbeiten benötigen bis zu 29% der Patienten eine Retransplantation (Sieders et al. 2001, Newell et al. 1998). Trotzdem käme man bei Verweigerung einer Retransplantation in einen ethischen Konflikt, wenn man dem Patienten bei Organversagen keine weitere Option mehr bieten könnte (Doyle et al. 1996).

Das Ergebnis der Kinderleberretransplantation am Universitätsklinikum Eppendorf wird hier mit Hilfe von Matched Pairs dargestellt. Diese Analyse hat den entscheidenden Vorteil, eine hohe Testschärfe zu erreichen. Die Matchingprozedur wird ebenfalls statistisch hinterfragt, um Verfälschungen der Untersuchungen zu erkennen und zu bewerten. Zusätzlich werden neben dem Ergebnisvergleich klinische und laborchemische Einflüsse auf das Ergebnis der Retransplantation berechnet und bewertet. Die Untersuchung soll zeigen, wie groß der Abstand in den Ergebnissen zwischen Retransplantation und Primärtransplantation statistisch gesehen ist.

Durch das Matching der Primär- und Retransplantierten müssen neben dem Vorteil der größeren Testschärfe auch einige Punkte beachtet und richtig interpretiert werden. Die Gruppe der Retransplantierten hat aufgrund der Primärtransplantation in der Vorgeschichte eine schlechtere Ausgangslage. Die Patienten sind am Bauch voroperiert mit den entsprechenden Wunden respektive Verwachsungen und haben mehrere Tage auf der Intensivstation gegebenfalls sogar mit künstlicher Beatmung verbracht. Die Immunsuppression ist bei diesen Patienten schon angesetzt worden, was sie entsprechend anfällig macht. Der Ernährungsstatus des Patienten ist gerade in der frühen postoperativen Zeit herabgesetzt. Deshpande und Sieders beschrieben den häufig schlechten und instabilen Zustand der Patienten bei einer frühen Retransplantation (Sieders et al. 2001, Deshpande et al. 2002b). In einigen Fällen kommt der Patient direkt nach seinem postoperativen Intensivstationsaufenthalt erneut zur Retransplantation in den Operationssaal. Postoperative Komplikationen nach

Primärtransplantation führen gegebenenfalls direkt zur Retransplantation. Die Primärtransplantation hat unter Umständen die Zeit eines HU-Status bis zur Retransplantation nur verlängert oder hat durch Transplantatversagen einen HU-Status erst verursacht. Zum HU-Status ist an dieser Stelle anzumerken, dass er eine Allokationsdefinition darstellt und keine eigentliche Aussage über den klinischen Zustand des Patienten macht. Ein direkter Zusammenhang zwischen HU-Status und schlechter klinischer Verfassung ist daher nicht erwiesen, sondern allenfalls anzunehmen.

Die Gruppe der Primärtransplantierten ihrerseits beinhaltet keine komplikationsreichen Fälle, die in ihrem Verlauf zur Retransplantation geführt haben. Hat also ein Primärtransplantierte eine postoperative Komplikation oder ein Organversagen, das in eine Retransplantation führt, fällt dieser aus der Statistik der Primärtransplantierten heraus und nun mit seinen weiteren Komplikationen, Organverlusten oder seinem Tod in die Statistik der Retransplantierten. Dass dieser Aspekt nicht ganz unerheblich ist, zeigt sich in der Untersuchung zu den Retransplantierten, die im HU-Status oder innerhalb eines Monats retransplantiert wurden. Zudem kann per definitionem ein Primärtransplantierte sein Organ nur durch den Tod verlieren, da er bei Retransplantation in die Gruppe der Retransplantierten fällt. Dies muss beim Vergleich der Organüberlebensraten bedacht werden.

Die Untersuchungen zum Kollektiv zeigten eine Retransplantationsrate von 17,1%. Im Vergleich mit anderen groß angelegten Studien zeigen sich ähnliche Retransplantationsraten (Shepherd et al. 2008, Bourdeaux et al. 2009, Kim et al. 2005, Fouquet et al. 2005, Austin et al. 2005). Auch die Haupttransplantationsursachen der Primärtransplantation mit 49% für biliäre Atresien und 10% für akutes Leberversagen und insgesamt 68,5% für cholestatische Krankheiten sind mit anderen Zentren vergleichbar wie der Tabelle 1 zu entnehmen ist.

In der Darstellung der in dieser Arbeit untersuchten klinischen und laborchemischen Parameter zwischen den Primär- und den Retransplantierten zeigten sich mit Ausnahme des HU-Status keine signifikanten Unterschiede. Eine Erklärung für den Unterschied im HU-Status ist wie oben erwähnt die Matchingprozedur mit ihren klinischen Folgeerscheinungen. Die beiden Gruppen sind hinsichtlich der anderen Werte homogen, so dass ein Vergleich zwischen den beiden Gruppen durch Störfaktoren aus dem Bereich dieser Parameter nicht wesentlich beeinflusst wird. Weitere Untersuchungen zu anderen Einflussfaktoren könnten in der zukünftigen Forschung die Qualität eines

Matchings noch besser beurteilen oder ihre Bedeutung in der Kinderleber-retransplantation zeigen.

Die Analyse der laborchemischen Kontrolle nach einem Monat und einem Jahr ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen Primär- und Retransplantierten. Neben dieser Tatsache könnten fehlende Unterschiede aufgrund der Zensierung der problematischen Fälle entstanden sein, da jedes Empfängerpaar, in dem entweder einer oder beide Patienten verstorben sind beziehungsweise der Retransplantierte erneut retransplantiert werden musste, zensiert worden ist. Die Ergebnisse spiegeln also vor allem die Laborparameter derjenigen wieder, deren Transplantation primär erfolgreich verlaufen ist. Besonders deutlich wird die Problematik der zensierten Fälle in der Ein-Jahreskontrolle, da hier noch zusätzlich ein Anteil unvollständiger Daten vorliegt und somit eine starke Zensierung der Matched Pairs vorgenommen werden musste. Von den Matched Pairs, bei denen nach ihrer Operation keiner verstorben ist oder eine erneute Retransplantation erhalten hat, sind die Einmonatswerte allerdings gut vergleichbar und zeigen keine signifikanten Unterschiede.

Die Unterschiede in den Komplikationsgraden zwischen Primär- und Retransplantierten sind statistisch signifikant für vermehrte respektive schwerere Komplikationen bei den Retransplantierten. Auch hier kann die ungünstigere Ausgangslage wie beim HU-Status der Grund für das schlechtere Ergebnis sein. Ein anderer Faktor, der diesen deutlichen Unterschied ausmachen könnte, ist allerdings auch wieder die Art der Matchingprozedur, da alle Primärtransplantierten, deren Komplikation eine Retransplantation war, in die Gruppe der Retransplantierten zugeordnet wurden, so dass diese nicht unerhebliche Komplikation mit all ihren Folgen bei den Primärtransplantierten heraus zensiert wurde. Aufgrund dessen kann es vermutlich eine Verschiebung zugunsten der Primärtransplantierten gegeben haben.

Die Patienten- und Organüberlebensraten der beiden Gruppen in der Kaplan-Meier-Analyse unterscheiden sich hoch signifikant. Ebenso verhält es sich mit den Überlebensfunktionen für das Patienten- und Organüberleben der Primär- und Retransplantierten in der Cox-Regressionsanalyse. Dieses Ergebnis deckt sich mit dem anderer groß angelegter Untersuchungen, welche eine niedrigere Überlebensrate bei Retransplantierten aufwiesen (Ng et al. 2008, Bourdeaux et al. 2009, Yamauchi et al. 2006, Fouquet et al. 2005, Busuttill et al. 2005, Austin et al. 2005, Deshpande et al. 2002b, Sieders et al. 2001, Achilleos et al. 1999, Goss et al. 1998, Newell et al. 1998). Die schlechteren Patientenüberlebensraten in dieser Untersuchung können allerdings

auch wieder aufgrund der Matchingprozedur entstanden sein. Denn eine Retransplantation eines Primärtransplantierten, die in der Folge, also gerade in den ersten Wochen nach Retransplantation, zum Tode geführt hat, wird in dieser Untersuchung als Tod eines Retransplantierten gewertet.

Bei Betrachtung der Kurve des Patientenüberlebens lässt sich allerdings auch nach ein bis zwei Jahren fast eine Parallelität feststellen. Somit scheint sich die anfänglich schlechte Patientenüberlebensrate der Retransplantierten derjenigen der Primärtransplantierten anzugleichen. Auch diese Beobachtung wurde in anderen Zentren gemacht (Ng et al. 2008, Bourdeaux et al. 2009, Busuttil et al. 2005, Fouquet et al. 2005, Goss et al. 1998, Newell et al. 1998). Die nach der Retransplantation schlechteren Bedingungen für ein Überleben scheinen nach einer längeren Überlebensperiode zu verschwinden. Anders als beim Patientenüberleben gleicht sich die Kurve für das Organüberleben bei den Retransplantierten auch bei längerer Beobachtung nicht derjenigen der Primärtransplantierten an. Dieser Umstand lässt sich vor allem durch die Art der Matchingprozedur wie oben bereits beschrieben erklären.

In der Cox-Regressionsanalyse der klinischen und laborchemischen Parameter wurde der Einfluss weiterer Parameter nebst der Retransplantation auf die Überlebensrate untersucht. Es konnte kein Einfluss von einem dieser Parameter gefunden werden, auch nicht von dem bei den Retransplantierten signifikant häufiger auftretenden HU-Status. Das relative Risiko bei den Variablen Spender-BMI, Spender-Natrium, HU-Status und Geschlecht weicht um mehr als 10% von 1 ab. Eine Aussage über Tendenzen lässt sich hier allerdings nicht machen, da die hohen p-Werte deutlich gegen eine Signifikanz sprechen und die Konfidenzintervalle jeweils die 1 miteinschließen. In anderen Studien war eine schlechte präoperative Verfassung als ungünstiger Faktor für das Patientenüberleben bedeutend (Farmer et al. 2007, Yamauchi et al. 2006, Ueda et al. 2006, Rhee et al. 2006, Fouquet et al. 2005, Busuttil et al. 2005, Austin et al. 2005, Martin et al. 2004). Zudem zeigte ein hohes Spendernatrium bei Figueras in 649 Lebertransplantationen einen signifikant höheren Organverlust (Figueras et al. 1996) sowie bei Ghobrial in seiner Untersuchung mit 60 Lebersegmenttransplantationen bei Kindern und 50 bei Erwachsenen eine Tendenz zu einem geringeren Patientenüberleben (Ghobrial et al. 2000). Yamauchi fand in einer univariaten Analyse zum Organüberleben mit 51 Kindern einen Nachteil beim weiblichen Geschlecht (Yamauchi et al. 2006). Jain wies in ihrer Untersuchung mit 808 Kindern keinen Unterschied in der Überlebensrate hinsichtlich des Geschlechts nach (Jain et al. 2002). Martin entdeckte in

der SPLIT-Datenbank mit 1092 Kindern in einer univariaten Analyse ebenfalls keinen Einfluss des Geschlechts auf die Überlebensrate (Martin et al. 2004).

In der Analyse der kurzfristig auf die Primärtransplantation folgenden Retransplantation wurde zudem die Rolle des HU-Status in der Gruppe der Retransplantierten untersucht. Hier ließ sich feststellen, dass die Hälfte der Retransplantationen innerhalb eines Monats nach Primärtransplantation stattfanden. Tode treten mehr als doppelt so häufig bei Retransplantierten, die innerhalb eines Monats retransplantiert wurden, als bei solchen, die erst nach einem Monat retransplantiert wurden. Fast alle (96%) der innerhalb eines Monats nach Primärtransplantation Retransplantierten waren zum Zeitpunkt der Retransplantation im HU-Status.

Es lässt sich also sagen, dass ein Großteil des schlechteren Ergebnisses unter den Retransplantierten auf diese Gruppe der innerhalb eines Monats nach Primärtransplantation Retransplantierten, welche fast ausnahmslos im HU-Status waren, zurückzuführen ist. Dieser Beobachtung steht eine fehlende Signifikanz des HU-Status in der Beeinflussung der Überlebensrate in der Cox-Regressionsanalyse gegenüber. Hier kann man annehmen, dass dieser mögliche Einfluss des HU-Status auf das Patienten- und Organüberleben durch die Stratifizierung in der Cox-Regressionsanalyse im Sinne eines Confounder-Effektes aufgehoben wird, da eine gegenüber den Primärtransplantierten bedeutend höhere Anzahl an Patienten im HU-Status in der Gruppe der Retransplantierten zusammen mit diesen stratifiziert wird. Der große Teil der Retransplantierten mit schlechtem Ergebnis und in schlechter präoperativer Verfassung (Primärtransplantation innerhalb des letzten Monats) stammt ursprünglich aus Primärtransplantierten. Deren Transplantation hat ebenfalls zu einem schlechten Ergebnis namentlich der Retransplantation geführt. In der Statistik fallen diese schlechten Ergebnisse den Retransplantierten zu. Es lassen sich also in großem Maße die Anzahl der Tode und Organverluste der Retransplantierten auf Patienten zurückführen, deren Komplikationen noch zu einem großen Teil aus ihrer Primärtransplantation entstanden sind. In der Literatur wurde der Nachteil einer frühen Retransplantation von einige Autoren ebenfalls bemerkt (Ng et al. 2008, Bourdeaux et al. 2009, Busuttil et al. 2005, Deshpande et al. 2002b, Sieders et al. 2001, Achilleos et al. 1999) und Sieders erwähnte die vergleichbaren Ergebnisse von spät Retransplantierten und Primärtransplantierten (Sieders et al. 2001).

In der Analyse des Einflusses der Retransplantation auf das Ergebnis bei allen nach 2000 transplantierten Kinderlebern wurden die Ergebnisse noch einmal separat

untersucht, um die Entwicklung am Transplantationszentrum des UKE aufzuzeigen. Die Fallgröße hat sich dementsprechend auf 31 Paare verringert. Wie zu erwarten zeigten die laborchemischen Parameter nach einem Monat und nach einem Jahr ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen Primär- und Retransplantierten. In den Komplikationsgraden konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Ebenso konnte in der Kaplan-Meier-Analyse sowie in der Cox-Regressionsanalyse im Patientenüberleben kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den Untersuchungen von Deshpande (Deshpande et al. 2002b). In der Organüberlebensrate wurde zwar in der Cox-Regressionsanalyse ebenfalls kein signifikanter Unterschied gefunden, in der Kaplan-Meier-Analyse wurde aber nach wie vor ein signifikanter Unterschied zwischen Primär- und Retransplantierten festgestellt. Dieser Umstand spiegelt in einem gewissen Maße die Selektion bei der Matchingprozedur wieder, ist aber in der vorliegenden Untersuchung nicht von einem tatsächlich signifikantem Unterschied abzugrenzen. Die Rolle des HU-Status und dem Aspekt der frühen Retransplantation nach Primärtransplantation zeigt sich ebenso deutlich in der Untersuchung der nach 2000 Retransplantierten. Fast die Hälfte der Retransplantierten ist früh retransplantiert worden. Dieser Teil der Retransplantierten hat die einzigen Tode sowie ein fast zweimal so großen Anteil an Organverlusten zu verzeichnen wie die Kinder, die spät retransplantiert wurden. Hierbei ist wie oben erwähnt bei der Beurteilung dieser Daten die reduzierte Gruppengröße von 31 Kindern zu berücksichtigen. Es zeigt sich aber dennoch, dass wiederum ein Großteil der Retransplantierten unter schlechten Bedingungen in die Untersuchung eingegangen ist, welche zu einem gewissen Teil von der Primärtransplantation her begründet sind.

Die vorliegende Untersuchung bietet keine Lösung für die ethischen und ökonomischen Fragestellungen, liefert aber neue Grundlagen für diese Art der Debatte. In der weiteren Forschung sollten Untersuchungen zur Kinderleberretransplantation die Bedeutung der präoperativen klinischen Verfassung noch aus anderen Blickwinkeln betrachten, um eine bessere Abschätzung der Erfolgsaussichten geben zu können. Auch die Frage, inwieweit die Primärtransplantation die Retransplantation tatsächlich beeinflusst, ist von großer Wichtigkeit. Hierbei wäre die Nutzung einer großen internationalen Datenbank wie zum Beispiel diejenige der European Liver Transplant Registry oder der Studies of Pediatric Liver Transplantation von großem Vorteil, um entsprechend hohe Zahlen für statistische Auswertungen zu bekommen. Auch eine möglichst lückenlose Sammlung

perioperativer Parameter sowie der Langzeitergebnisse wäre für die weitere Forschung interessant.

6 Zusammenfassung

Die Ergebnisse zwischen Primär- und Retransplantierten ergaben einen signifikanten Unterschied zugunsten der Primärtransplantierten. Die Patientenüberlebensrate nach drei Jahren bei den Retransplantierten in der Kaplan-Meier-Analyse betrug 70,4% und bei den Primärtransplantierten 94,4%. In der Darstellung der Patienten, die innerhalb eines Monats respektive im HU-Status transplantiert wurden zeigte sich, dass diese zu einem hohen Maße für das schlechtere Ergebnis der Retransplantierten verantwortlich sind. Der Anteil an Todesfällen bei innerhalb eines Monats nach Primärtransplantation Retransplantierten ist mit 44% gegenüber 19% bei den Patienten, die später als einen Monat nach Primärtransplantation retransplantiert worden sind, deutlich erhöht. In der Untersuchung der 31 Paare, bei denen die Transplantation im Zeitraum ab 2000 stattgefunden hat, wurden bis auf die Organüberlebensrate in der Kaplan-Meier-Analyse keine signifikanten Unterschiede in den Ergebnissen der Primär- und Retransplantierten gefunden. Diese Ergebnisse zeigten sich trotz der Tatsache, dass die Retransplantierten mit 45% gegenüber 19% bei den Primärtransplantierten einen höheren Anteil von Patienten haben, die im HU-Status transplantiert wurden.

Die Kinderleberretransplantation im UKE zeigt vor allen in jüngerer Zeit Ergebnisse, die mit der Primärtransplantation vergleichbar sind. Eine Retransplantation, sofern sie unvermeidbar ist und eine gute Chance auf Heilung bietet, sollte daher durchgeführt werden. Die Retransplantation ist nach wie vor die einzige Therapie des Transplantatversagens und sollte dem Patienten nicht nur aufgrund der mit der Primärtransplantation vergleichbaren Ergebnisse bereitgestellt werden. Eine ethische Verbundenheit des Chirurgen zu seinem von ihm operierten Patienten sowie auch die Möglichkeit einer Therapieoption bei Versagen des Primärtransplantats, das unter Umständen nicht durch die Operation selbst, sondern durch eine schlechte Leberqualität bedingt sein kann, sind ebenfalls wichtige Gründe an der Retransplantation festzuhalten. Trotzdem sollte eine Retransplantation angesichts des Operationsrisikos für den Patienten, einer Erhöhung der Gesundheitskosten und der Organknappheit, sofern es möglich ist, vermieden werden. Hierbei spielen die Erfahrung der Operateure, die Nutzung der bestmöglichen Therapien, ständige Verbesserung der Technik, die Entwicklung neuer Medikamente und eine gute psychosoziale Betreuung des Patienten eine große Rolle, um schon die Primärtransplantation zu einem Erfolg werden zu lassen.

7 Abkürzungsverzeichnis

ALAT	Wert der Alanin-Aminotransferase
ANLTU	Australian National Liver Transplantation Unit
ASAT	Wert der Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body-Mass-Index
ELTR	European Liver Transplant Registry
γ GT	Wert der gamma-Glutamyl-Transferase
GLDH	Wert der Glutamatdehydrogenase
HU-Status	High urgent Status
KIZ	Kalte Ischämiezeit
LJ	Lebensjahr
N	Anzahl
na	not available
NIH	National Institutes of Health
OPTN	Organ Procurement and Transplantation Network
Pr	Primärtransplantierte/-r
Re	Retransplantierte/-r
SPLIT	Studies of Pediatric Liver Transplantation
SRTR	Scientific Registry of Transplant Recipients
TX	Transplantation
UKE	Universitätsklinikum Hamburg
WIZ	Warme Ischämiezeit
χ^2	Chi-Quadrat

8 Abbildungsverzeichnis

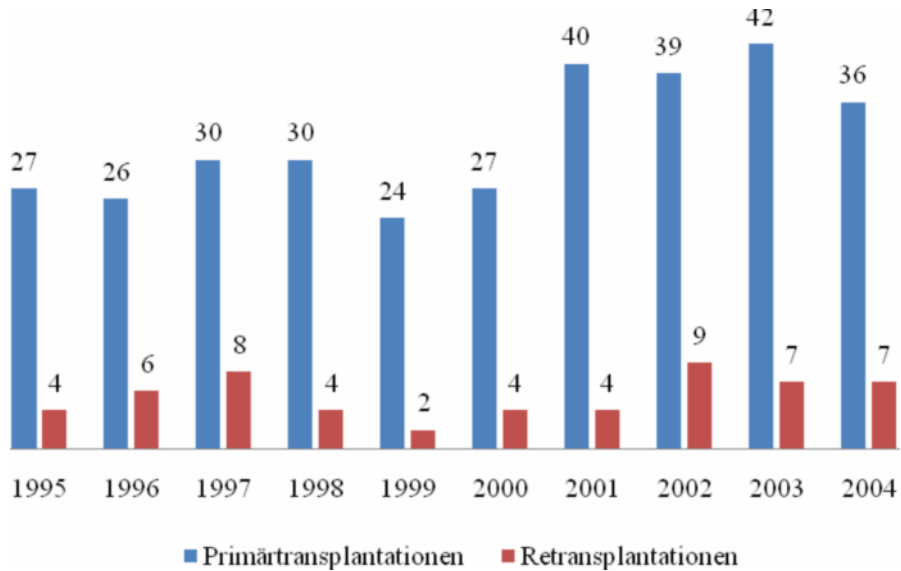


Abbildung 1: Transplantationen am UKE von 1995 bis 2004

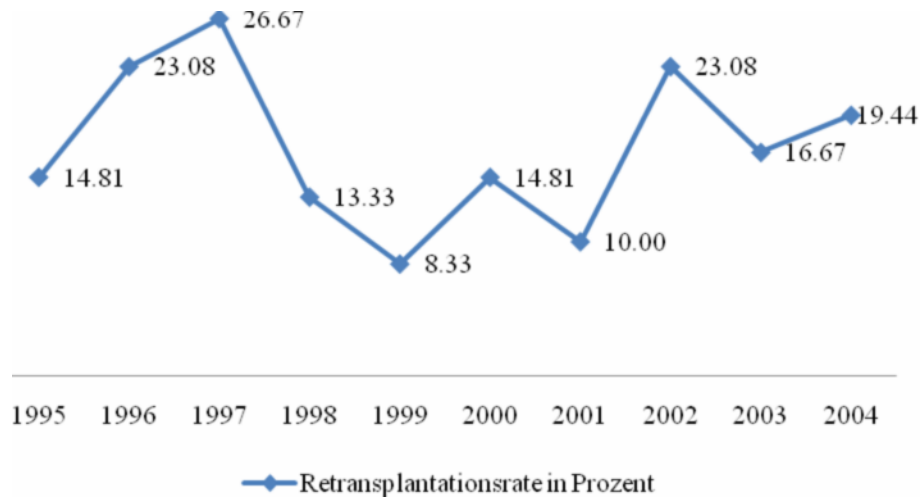


Abbildung 2: Retransplantationsrate am UKE von 1995 bis 2004

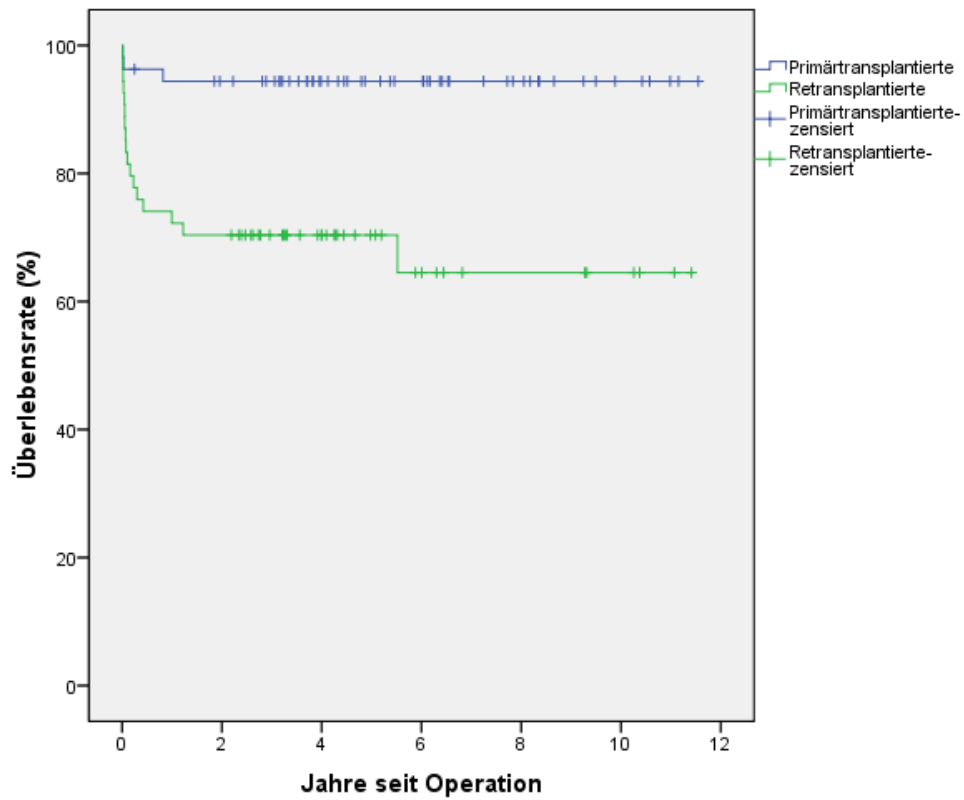


Abbildung 3: Patientenüberlebensrate nach Kaplan-Meier

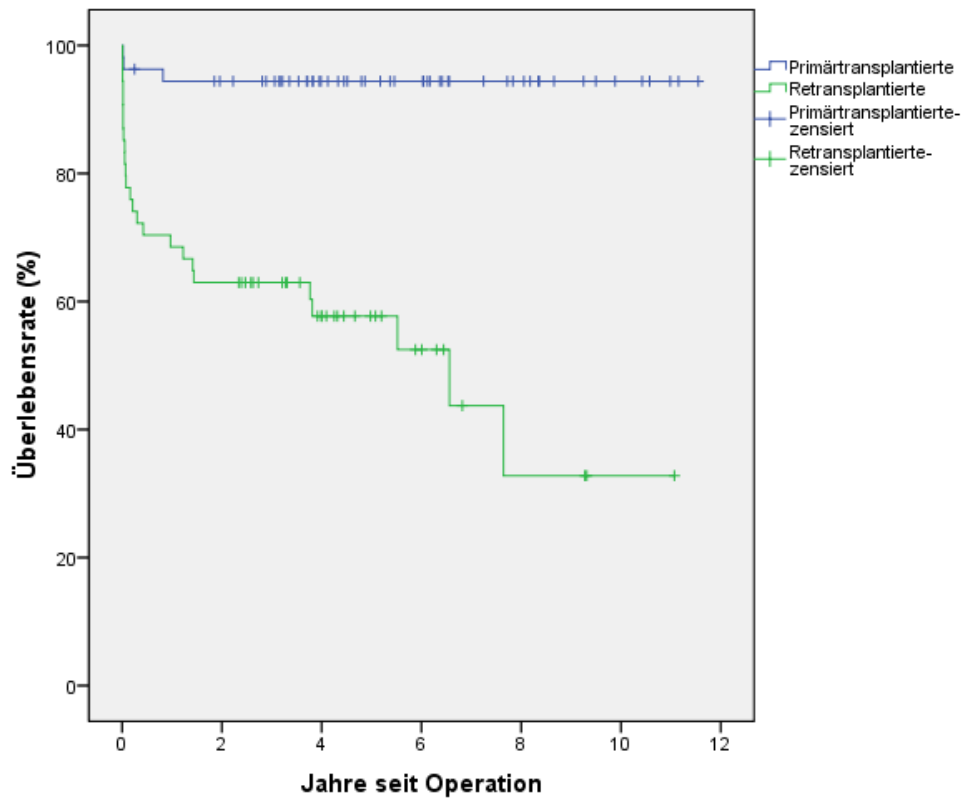


Abbildung 4: Organüberlebensrate nach Kaplan-Meier

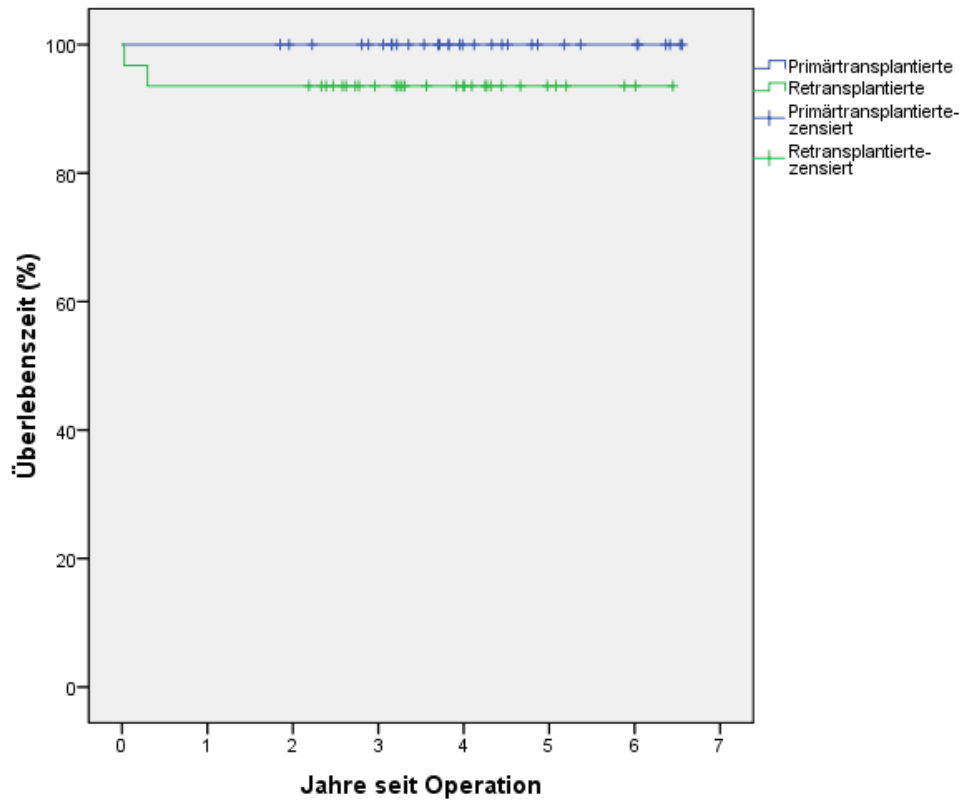


Abbildung 5: Patientenüberlebensrate nach Kaplan-Meier nach 2000

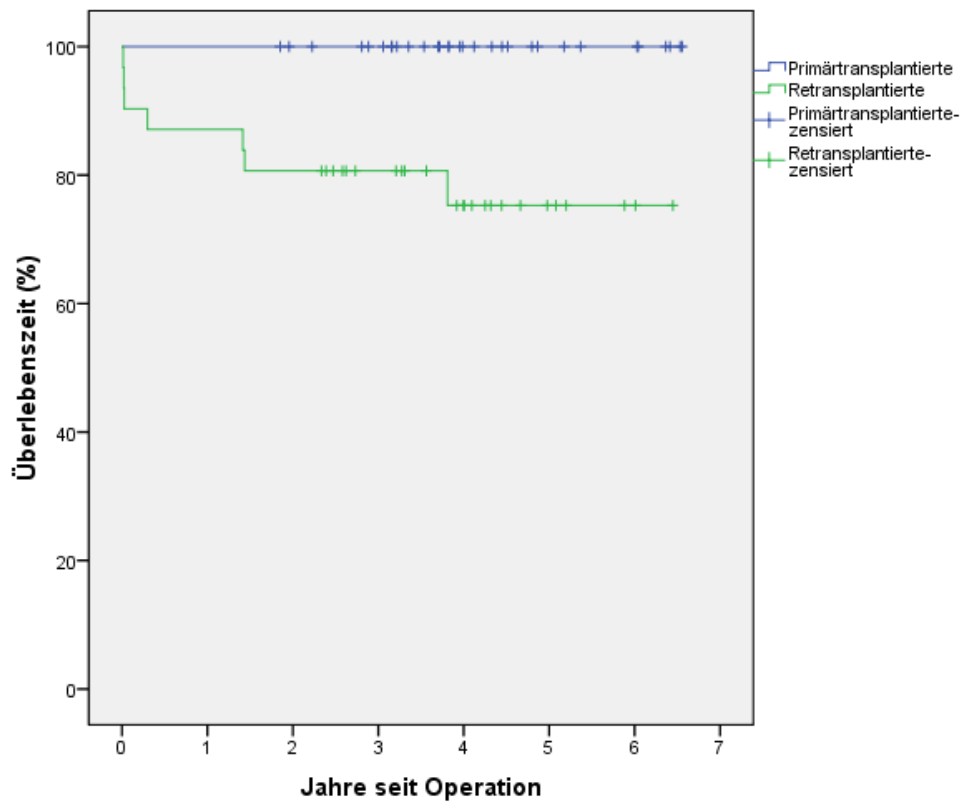


Abbildung 6: Organüberlebensrate nach Kaplan-Meier nach 2000

9 Tabellenverzeichnis

Table 1: Indikationen der Kinderlebertransplantation

	ELTR 2008 (ELTR ¹)			McDiarmid et al. 2004 (SPLIT ²)	Ueda et al. 2006 ³ (Kyoto)	Tanaka et al. 2005 (ANLTU ⁴)
	Alle N= 6837	<2. LJ ⁵ N= 2985	2.-16. LJ N= 3852	N= 1092	N= 568	N= 69
Cholestatische Krankheiten	56,5%	74%	43%	56%	77%	58%
Metabolische Krankheiten	18,5%	9%	26%	12%	8%	32%
Akutes Leberversagen	13%	9%	16%	13%	6%	3%
Leberzirrhose	8%	5%	10%	9%	3%	-
Tumor	4%	3%	5%	-	3%	-
andere	-	-	-	10%	3%	7%

¹ European Liver Transplant Registry, ² Studies of Pediatric Liver Transplantation, ³ Untersuchung nur mit Leberlebendspenden,

⁴ Australian National Liver Transplantation Unit, ⁵ Lebensjahr

Table 2: Komplikationen nach Kinderlebertransplantation

Komplikationsgebiet		Häufigkeit	
Organverluste	Tod	4%	10%
	Retransplantation	6%	
Operative Komplikationen	Biliär	12%	36%
	Vaskulär	14%	
	Gastrointestinal	10%	
Zentrales Nervensystem			7%
Niere			6%
Lunge			15%
Herz			3%
Hämatologie			4%
Diabetes			7%
Andere Komplikationen			15%

Tabelle 3: Indikationen der Kinderleberretransplantation

	Shepherd et al. 2008 (SPLIT¹)	Bourdeaux et al. 2009 (Brüssel)	Ueda et al. 2006² (Kyoto)	Uribe et al. 2007 (Chile)	Tanaka et al. 2005 (ANLTU³)
	N= 236	N= 90	N= 36	N= 25	N= 5
Vaskuläre Ursachen	36%	40%	11%	36%	20%
Primary Nonfunction/ Primäre Dysfunktion	23%	26%	11%	32%	20%
Abstoßung	15%	21%	53%	20%	60%
Biliäre Ursachen	6%	7%	8%	12%	-
Andere	20%	6%	17%	-	-

¹ Studies of Pediatric Liver Transplantation, ² Untersuchung nur mit Leberlebenspenden, ³ Australian National Liver Transplantation Unit

Tabelle 4: Einflüsse auf die Kinderlebertransplantation

	N	TX-Art	TX-Ära	TX-Diagnose	Blut- gruppe	Ischämie- zeit	Empfänger- alter	Präoperative Variablen	Gewicht und Größe	Spender- alter
Adam und Hoti 2009	6755	X	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Shepherd et al. 2008	2291	-	X	X	X	-	X	-	-	-
Magee et al. 2008	3675	X	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Bourdeaux et al. 2009	638	X	X	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Farmer et al. 2007	852	-	-	X	nd	X	-	X	-	-
Yamauchi et al. 2006	51	X	X	nd	nd	nd	X	X	nd	nd
Ueda et al. 2006 ¹	600	nd	nd	X	X	nd	X	X	X	nd
Rhee et al. 2006 ²	2730	X	nd	X	X	-	X	X	nd	X
Tiao et al. 2005 ³	81	nd	X	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Fouquet et al. 2005 ⁴	280	-	nd	X	nd	nd	-	X	nd	X
Busuttil et al. 2005	578	nd	nd	nd	nd	nd	X	nd	nd	nd
Austin et al. 2005	8771	X	X	X	X	X	X	X	nd	nd
Martin et al. 2004	1092	X	-	X	nd	X	-	X	X	X

TX: Transplantation, (X) Einfluss gefunden, (nd) Einfluss nicht untersucht, (-) Keinen Einfluss gefunden

¹ Untersuchung nur mit Leberlebendspenden, ² Untersuchung nur bei Kindern mit biliärer Atresie oder fulminantem Leberversagen, ³ Untersuchung nur bei Kindern mit Transplantation im ersten Lebensjahr, ⁴ Untersuchung nur bei Kindern mit biliärer Atresie

Table 5: Diagnosegruppen

Cholestatiche Erkrankungen	
Biliäre Atresie, Morbus Byler, progressive familiäre intrahepatische Cholestase, Gallengangshypoplasie, Morbus Alagille, sklerosierende Cholangitis	
Nicht cholestatiche Erkrankungen	
Metabolische Krankheiten	α 1-Antitrypsinmangel, Tyrosinämie, Crigler-Najjar-Syndrom, Oxalose, Glykogenose, Morbus Wilson, neonatale Hämochromatose, metabolische Krankheiten ohne Spezifizierung
Leberversagen, akut	Akutes Leberversagen
Hepatitis/ Zirrhose	Neonatale Hepatitis, fulminante Hepatitis, autoimmune Zirrhose, sekundäre biliäre Zirrhose, primär sklerosierende Zirrhose, Zirrhose aus bekannten und unbekanntem Gründen
Tumor/Zyste	Hepatozelluläres Karzinom, andere maligne Tumore, polyzystische Leber
Andere	Budd-Chiari-Syndrom, Hepatopathie, andere Lebererkrankungen

Table 6: Leberfunktionswerte

Leberfunktionswert	Normal	Pathologisch	Stark pathologisch
Bilirubin	$\leq 1 \text{ mg/dl}$	$> 1 \text{ mg/dl}$	$> 3 \text{ mg/dl}$
ASAT	$\leq 35 \text{ U/l}$	$> 35 \text{ U/l}$	$> 140 \text{ U/l}$
ALAT	$\leq 35 \text{ U/l}$	$> 35 \text{ U/l}$	$> 140 \text{ U/l}$
γ GT	$\leq 38 \text{ U/l}$	$> 38 \text{ U/l}$	$> 152 \text{ U/l}$
GLDH	$\leq 5 \text{ U/l}$	$> 5 \text{ U/l}$	$> 20 \text{ U/l}$
Quick	$\geq 78\%$	$< 78\%$	$< 30\%$
Albumin	$\geq 35 \text{ g/l}$	$< 35 \text{ g/l}$	$< 28 \text{ g/l}$

Table 7: Komplikationsgrade

Grad	Clavien	Beschreibung
0 - leicht	I	Geringe Risiken, nicht lebensbedrohend, keine bleibende Beeinträchtigung, spontane Heilung, keine invasive therapeutische Intervention, keine spezifische medikamentöse Therapie außer Analgetika, Entzündungshemmern und Immunsuppressiva, nur stationäre Behandlung
	IIa	Potenziell lebensbedrohlich, aber ohne bleibende Beeinträchtigung, spezifische medikamentöse Therapie
1 - schwer	IIb	Potenziell lebensbedrohlich, aber ohne bleibende Beeinträchtigung, spezifische interventionelle Therapie
	IIIa	Bleibende Beeinträchtigung, nicht-progressiv
	IIIb	Bleibende Beeinträchtigung, progressiv
2 - Organverlust	IVa	Retransplantation
	IVb	Tod

Tabelle 8: Klinische und laborchemische Variablen - Gesamtaufstellung

Variable	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Median	Range
KIZ (min)	108	517,87	169,497	517,50	152 – 940
WIZ (min)	74	43,05	16,061	45	17 – 85
Spenderalter (Jahre)	108	24,14	14,25	23	0 – 66
Spendergröße (cm)	107	162,58	27,256	170	70 – 191
Spendergewicht (kg)	106	62,26	23,286	70	8 – 100
Spender-BMI (kg/m ²)	106	22,006	3,942	22,786	11,22 – 29,32
Spender-Natrium (mmol/l)	79	144,71	7,869	145	126 – 164
Empfängeralter (Jahre)	108	4,469	4,274	2,667	0 – 15,58
Empfängergröße (cm)	85	92,729	28,213	84	51 – 175
Empfängergewicht (kg)	108	15,71	11,714	12	4 – 67
Empfänger-BMI (kg/m ²)	85	16,248	1,9	16	12,4 – 20,93

Tabelle 9: Gruppenvergleich Primär- und Retransplantiertes

Variable	Pr ¹ /Re ²	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Median	Range	T-Test / U-Test	p-Wert
KIZ (min)	Pr	54	513	156,585	515	192 – 890	-0,297	0,767
	Re	54	522,74	182,847	523	152 – 940		
WIZ (min)	Pr	38	40,47	13,938	42,50	17 – 65	-1,43	0,157
	Re	36	45,78	17,826	47,50	21 – 85		
Spenderalter (Jahre)	Pr	54	22,19	13,359	23,50	0 – 64	-1,432	0,155
	Re	54	26,09	14,957	22,50	3 – 66		
Spendergröße (cm)	Pr	53	160,15	30,153	170	70 – 191	-0,912	0,364
	Re	54	164,96	24,125	173	100 – 190		
Spendergewicht (kg)	Pr	53	61,3	25,937	69	8 – 100	-0,424	0,673
	Re	53	63,23	20,501	70	14 – 95		
Spender-BMI (kg/m ²)	Pr	53	22,057	4,262	23,141	11,22 – 27,78	0,132	0,895
	Re	53	21,956	3,635	22,321	11,57 – 29,32		
Spender-Natrium (mmol/l)	Pr	44	145,57	7,187	146	131 – 164	1,09	0,279
	Re	35	143,63	8,637	144	126 – 158		
Empfängeralter (Jahre)	Pr	54	4,459	4,142	2,791	0 – 13,08	-0,024	0,981
	Re	54	4,479	4,440	2,542	0,08 – 15,58		
Empfängergröße (cm)	Pr	44	92,977	28,631	83,5	51 – 154	0,083	0,934
	Re	41	92,463	28,111	84	54 – 175		
Empfängergewicht (kg)	Pr	54	15,69	10,888	12	4 – 47	-0,025	0,98
	Re	54	15,74	12,588	10,5	4 – 67		
Empfänger-BMI (kg/m ²)	Pr	44	16,474	2,028	16,035	12,78 – 20,93	1,14	0,257
	Re	41	16,001	1,744	16	12,4 – 19,84		

¹ Primärtransplantierte/-r, ² Retransplantierte/-r

Tabelle 10: Leberfunktionswerte nach einem Monat – Matched Pairs Analyse

Leberfunktionswert	N	Positiv	Negativ	Gleich	p-Wert
Bilirubin	37	11	12	14	1,000
ASAT	37	7	10	20	0,629
ALAT	37	11	14	12	0,690
γ GT	35	14	12	9	0,845
GLDH	34	14	12	8	0,845
Quick	23	7	3	13	0,344
Albumin	34	12	9	13	0,664

Tabelle 11: Leberfunktionswerte nach einem Jahr – Matched Pairs Analyse

Leberfunktionswert	N	Positiv	Negativ	Gleich	p-Wert
Bilirubin	17	5	5	7	1,000
ASAT	16	4	4	8	1,000
ALAT	16	2	6	8	0,289
γ GT	17	8	4	5	0,388
GLDH	6	1	1	4	1,000
Quick	9	0	3	6	0,250
Albumin	12	2	1	9	1,000

Tabelle 12: Komplikationen – Matched Pairs Analyse

Komplikationen	N	Positiv	Negativ	Gleich	p-Wert
\leq 90. Tag	54	29	8	17	0,001
$>$ 90. Tag	39	13	3	23	0,021

Tabelle 13: Patientenüberlebensrate nach Kaplan-Meier

Jahre seit Operation	Primärtransplantierte				Retransplantierte			
	N	Verstorben	Ende Follow Up	Kumulierte Überlebensrate	N	Verstorben	Ende Follow Up	Kumulierte Überlebensrate
1	54	3	1	94,4%	54	15	0	72,2%
2	50	3	3	94,4%	39	16	0	70,4%
3	48	3	6	94,4%	38	16	9	70,4%
4	45	3	18	94,4%	29	16	16	70,4%
5	33	3	24	94,4%	22	16	24	70,4%
6	27	3	27	94,4%	14	17	27	64,5%
7	24	3	35	94,4%	10	17	31	64,5%
8	16	3	38	94,4%	6	17	31	64,5%
9	13	3	43	94,4%	6	17	31	64,5%
10	8	3	46	94,4%	6	17	33	64,5%
11	5	3	49	94,4%	4	17	35	64,5%
12	2	3	51	94,4%	2	17	37	64,5%

Tabelle 14: Organüberlebensrate nach Kaplan-Meier

Jahre seit Operation	Primärtransplantierte				Retransplantierte			
	N	Organverlust	Ende Follow Up	Kumulierte Überlebensrate	N	Organverlust	Ende Follow Up	Kumulierte Überlebensrate
1	54	3	1	94,4%	54	17	0	68,5%
2	50	3	3	94,4%	37	20	0	63,0%
3	48	3	6	94,4%	34	20	6	63,0%
4	45	3	18	94,4%	28	22	12	57,7%
5	33	3	24	94,4%	20	22	19	57,7%
6	27	3	27	94,4%	13	23	22	52,5%
7	24	3	35	94,4%	9	24	26	43,7%
8	16	3	38	94,4%	4	25	26	32,8%
9	13	3	43	94,4%	3	25	26	32,8%
10	8	3	46	94,4%	3	25	28	32,8%
11	5	3	49	94,4%	1	25	28	32,8%
12	2	3	51	94,4%	1	25	29	32,8%

Tabelle 15: Einfluss auf Patientenüberleben

Variable	p-Wert	Relatives Risiko	95% Konfidenzintervall
KIZ (min)	0,952	1,0	0,995 - 1,005
WIZ (min)	1,0	1,0	0,451 - 2,215
Spenderalter (Jahre)	0,482	1,025	0,957 - 1,098
Spendergöße (cm)	0,828	1,005	0,963 - 1,048
Spendergewicht (kg)	0,385	1,028	0,966 - 1,094
Spende-BMI (kg/m ²)	0,213	1,363	0,837 - 2,222
Spende-Natrium (mmol/l)	0,468	1,161	0,776 - 1,738
Empfängeralter (Jahre)	0,990	1,0	0,956 - 1,046
Empfängergöße (cm)	1,0	1,0	0,726 - 1,378
Empfängergewicht (kg)	0,879	1,009	0,898 - 1,134
Empfänger-BMI (kg/m ²)	1,0	1,0	0,194 - 5,146
HU-Status	0,739	0,643	0,048 - 8,618
Geschlecht ¹	0,445	1,431	0,571 - 3,589
Transplantationsart	0,994		na ²

¹ Die Abhängigkeit von der Variable Geschlecht wird nicht mit Matched Pairs berechnet, da die Datenstruktur zu übergroßen Konfidenzintervallen führt. Die in der Tabelle aufgeführte unmatched Variante kann als untere Abschätzung betrachtet werden.

² na = not available. Die Variable Transplantationsart hat mehrere dummy-codierte Ausprägungen. Da die Variable als Ganzes nicht signifikant ist, wird nur das Signifikanzniveau des Globaltests angegeben und es werden keine Konfidenzintervalle berechnet.

Tabelle 16: Einfluss auf Organüberleben

Variable	p-Wert	Relatives Risiko	95% Konfidenzintervall
KIZ (min)	0,970	1,0	0,994 - 1,006
WIZ (min)	1,0	1,0	0,747 - 1,338
Spenderalter (Jahre)	0,723	1,011	0,951 - 1,075
Spendergröße (cm)	0,888	1,003	0,958 - 1,051
Spendergewicht (kg)	0,356	1,033	0,965 - 1,106
Spender-BMI (kg/m ²)	0,213	1,358	0,839 - 2,198
Spender-Natrium (mmol/l)	0,371	1,153	0,844 - 1,576
Empfängeralter (Jahre)	0,906	1,003	0,960 - 1,047
Empfängergröße (cm)	1,0	1,0	0,8 - 1,25
Empfängergewicht (kg)	0,928	0,995	0,897 - 1,104
Empfänger-BMI (kg/m ²)	1,0	1,0	0,201 - 4,963
HU-Status	0,846	0,778	0,061 - 9,885
Geschlecht ¹	0,816	1,094	0,511 - 2,342
Transplantationsart	0,663		na ²

¹ Die Abhängigkeit von der Variable Geschlecht wird nicht mit Matched Pairs berechnet, da die Datenstruktur zu übergroßen Konfidenzintervallen führt. Die in der Tabelle aufgeführte unmatched Variante kann als untere Abschätzung betrachtet werden.

² na = not available. Die Variable Transplantationsart hat mehrere dummy-codierte Ausprägungen. Da die Variable als Ganzes nicht signifikant ist, wird nur das Signifikanzniveau des Globaltests angegeben und es werden keine Konfidenzintervalle berechnet.

Tabelle 17: Retransplantation, Organverlust und Tod

Retransplantation	N	Organverluste	Tode
≤ 1 Monat	27	4 (15%)	12 (44%)
> 1 Monat	27	4 (15%)	5 (19%)
Gesamt	54	8	17

Tabelle 18: Retransplantation im HU-Status, Organverlust und Tod

Retransplantation im HU-Status	N	Organverluste	Tode
≤ 1 Monat	26	4 (15%)	11 (42%)
> 1 Monat	1	0	0
Gesamt	27	4	11

Tabelle 19: Leberfunktionswerte nach einem Monat nach 2000 – Matched Pairs Analyse

Leberfunktionswert	N	Positiv	Negativ	Gleich	p-Wert
Bilirubin	24	5	7	12	0,774
ASAT	24	3	8	13	0,227
ALAT	24	5	12	7	0,143
γGT	24	8	8	8	1,0
GLDH	21	5	9	7	0,424
Quick	14	3	3	8	1,000
Albumin	24	7	7	10	1,0

Tabelle 20: Leberfunktionswerte nach einem Jahr nach 2000 – Matched Pairs Analyse

Leberfunktionswert	N	Positiv	Negativ	Gleich	p-Wert
Bilirubin	8	4	1	3	0,375
ASAT	7	3	1	3	0,625
ALAT	7	2	3	2	1,0
γGT	8	4	2	2	0,688
GLDH	2	0	0	2	1,0
Quick	5	0	2	3	0,500
Albumin	7	1	1	5	1,0

Tabelle 21: Komplikationen nach 2000 – Matched Pairs Analyse

Komplikationen	N	Positiv	Negativ	Gleich	p-Wert
≤ 90. Tag	31	12	6	13	0,238
> 90. Tag	28	6	1	21	0,125

Tabelle 22: Patientenüberlebensrate nach Kaplan-Meier nach 2000

Jahre seit Operation	Primärtransplantierte				Retransplantierte			
	N	Verstorben	Ende Follow Up	Kumulierte Überlebensrate	N	Verstorben	Ende Follow Up	Kumulierte Überlebensrate
1	31	0	0	100%	31	2	0	93,5%
2	31	0	2	100%	29	2	0	93,5%
3	29	0	5	100%	29	2	9	93,5%
4	26	0	17	100%	20	2	16	93,5%
5	14	0	23	100%	13	2	24	93,5%
6	8	0	25	100%	5	2	27	93,5%
7	6	0	31	100%	2	2	29	93,5%

Tabelle 23: Organüberlebensrate nach Kaplan-Meier nach 2000

Jahre seit Operation	Primärtransplantierte				Retransplantierte			
	N	Organverlust	Ende Follow Up	Kumulierte Überlebensrate	N	Organverlust	Ende Follow Up	Kumulierte Überlebensrate
1	31	0	0	100%	31	4	0	87,1%
2	31	0	2	100%	27	6	0	80,6%
3	29	0	5	100%	25	6	6	80,6%
4	26	0	17	100%	19	7	12	75,3%
5	14	0	23	100%	12	7	19	75,3%
6	8	0	25	100%	5	7	22	75,3%
7	6	0	31	100%	2	7	24	75,3%

Tabelle 24: Retransplantation, Organverlust und Tod nach 2000

Retransplantation	N	Organverluste	Tode
≤ 1 Monat	14	3 (21%)	2 (14%)
> 1 Monat	17	2 (12%)	0
Gesamt	31	5	2

10 Literaturverzeichnis

- Abt, P. L., Rapaport-Kelz, R., Desai, N. M., Frank, A., Sonnad, S., Rand, E., Markmann, J. F., Shaked, A. & Olthoff, K. M. (2004) Survival among pediatric liver transplant recipients: impact of segmental grafts. *Liver Transpl.* 10:1287-93.
- Achilleos, O. A., Mirza, D. F., Talbot, D., Mckiernan, P., Beath, S. V., Gunson, B. K., Freeman, J. W., Mayer, A. D., McMaster, P., Buckels, J. A. & Kelly, D. A. (1999) Outcome of liver retransplantation in children. *Liver Transpl Surg.* 5:401-6.
- Adam, R. & Hoti, E. (2009) Liver transplantation: the current situation. *Semin Liver Dis.* 29:3-18.
- Annual Report of the OPTN and SRTR (2007) The 2007 Annual Report of the OPTN and SRTR: Transplant Data 1997-2006, Chapter III - Pediatric Transplantation in the United States, 1997-2006. [Online im Internet] URL: http://www.ustransplant.org/annual_reports/archives/2007/chapter_iii_AR_cd.htm?cp=4 [Stand 04.12.2009, 12:15].
- Austin, M. T., Feurer, I. D., Chari, R. S., Gorden, D. L., Wright, J. K. & Pinson, C. W. (2005) Survival after pediatric liver transplantation: why does living donation offer an advantage? *Arch Surg.* 140:465-71.
- Azoulay, D., Astarcioglu, I., Bismuth, H., Castaing, D., Majno, P., Adam, R. & Johann, M. (1996) Split-liver transplantation. The Paul Brousse policy. *Ann Surg.* 224:737-48.
- Belzer, F. O. & Southard, J. H. (1988) Principles of solid-organ preservation by cold storage. *Transplantation.* 45:673-6.
- Benichou, J., Halgrimson, C. G., Weil, R., 3rd, Koep, L. J. & Starzl, T. E. (1977) Canine and human liver preservation for 6 to 18 hr by cold infusion. *Transplantation.* 24:407-11.
- Bismuth, H. & Houssin, D. (1984) Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. *Surgery.* 95:367-70.
- Bismuth, H., Morino, M., Castaing, D., Gillon, M. C., Descorps Declere, A., Saliba, F. & Samuel, D. (1989) Emergency orthotopic liver transplantation in two patients using one donor liver. *Br J Surg.* 76:722-4.
- Bourdeaux, C., Brunati, A., Janssen, M., De Magnee, C., Otte, J. B., Sokal, E. & Reding, R. (2009) Liver retransplantation in children. A 21-year single-center experience. *Transpl Int.* 22:416-22.

- Broelsch, C. E., Neuhaus, P., Burdelski, M., Bernsau, U., Pichlmayr, R. (1984) Orthotopic transplantation of hepatic segments in infants with biliary atresia. *Langenbecks Arch Chir.* 362: 105-9.
- Broelsch, C. E., Emond, J. C., Thistlethwaite, J. R., Rouch, D. A., Whittington, P. F. & Lichtor, J. L. (1988) Liver transplantation with reduced-size donor organs. *Transplantation.* 45:519-24.
- Broelsch, C. E., Emond, J. C., Whittington, P. F., Thistlethwaite, J. R., Baker, A. L. & Lichtor, J. L. (1990) Application of reduced-size liver transplants as split grafts, auxiliary orthotopic grafts, and living related segmental transplants. *Ann Surg.* 212:368-377.
- Broering, D. C., Kim, J. S., Mueller, T., Fischer, L., Ganschow, R., Bicak, T., Mueller, L., Hillert, C., Wilms, C., Hinrichs, B., Helmke, K., Pothmann, W., Burdelski, M. & Rogiers, X. (2004) One hundred thirty-two consecutive pediatric liver transplants without hospital mortality: lessons learned and outlook for the future. *Ann Surg.* 240:1002-12.
- Broering, D. C., Walter, J., Braun, F. & Rogiers, X. (2008a) Face of hepatic transplantation has changed considerably from its experimental beginnings more than 50 years ago. In brief. *Curr Probl Surg.* 45:583-5.
- Broering, D. C., Walter, J., Braun, F. & Rogiers, X. (2008b) Current status of hepatic transplantation. Anatomical basis for liver transplantation. *Curr Probl Surg.* 45:587-661.
- Busuttil, R. W., Farmer, D. G., Yersiz, H., Hiatt, J. R., Mediarmaid, S. V., Goldstein, L. I., Saab, S., Han, S., Durazo, F., Weaver, M., Cao, C., Chen, T., Lipshutz, G. S., Holt, C., Gordon, S., Gornbein, J., Amersi, F. & Ghobrial, R. M. (2005) Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-center experience. *Ann Surg.* 241:905-18.
- Busuttil, R. W. & Goss, J. A. (1999) Split liver transplantation. *Ann Surg.* 229:313-21.
- Calne, R. Y., Rolles, K., White, D. J., Thiru, S., Evans, D. B., McMaster, P., Dunn, D. C., Craddock, G. N., Henderson, R. G., Aziz, S. & Lewis, P. (1979) Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet.* 2:1033-6.
- Cardillo, M., De Fazio, N., Pedotti, P., De Feo, T., Fassati, L. R., Mazzaferro, V., Colledan, M., Gridelli, B., Caccamo, L., Decarlis, L., Valente, U., Andorno, E., Cossolini, M., Martini, C., Antonucci, A., Cillo, U., Zanus, G., Baccarani, U. & Scalamogna, M. (2006) Split and whole liver transplantation outcomes: a comparative cohort study. *Liver Transpl.* 12:402-10.
- Chen, C. L., Fan, S. T., Lee, S. G., Makuuchi, M. & Tanaka, K. (2003) Living-donor liver transplantation: 12 years of experience in Asia. *Transplantation.* 75:S6-11.

- Clavien, P. A., Camargo, C. A., Jr., Croxford, R., Langer, B., Levy, G. A. & Greig, P. D. (1994) Definition and classification of negative outcomes in solid organ transplantation. Application in liver transplantation. *Ann Surg.* 220:109-20.
- D'alessandro, A. M., Ploeg, R. J., Knechtle, S. J., Pirsch, J. D., Stegall, M. D., Hoffmann, R., Sollinger, H. W., Belzer, F. O. & Kalayoglu, M. (1993) Retransplantation of the liver – a seven-year experience. *Transplantation.* 55:1083-7.
- De Ville De Goyet, J., Hausleithner, V., Reding, R., Lerut, J., Janssen, M. & Otte, J. B. (1993) Impact of innovative techniques on the waiting list and results in pediatric liver transplantation. *Transplantation.* 56:1130-6.
- Deshpande, R. R., Bowles, M. J., Vilca-Melendez, H., Srinivasan, P., Girlanda, R., Dhawan, A., Mieli-Vergani, G., Muiesan, P., Heaton, N. D. & Rela, M. (2002a) Results of split liver transplantation in children. *Ann Surg.* 236:248-53.
- Deshpande, R. R., Rela, M., Girlanda, R., Bowles, M. J., Muiesan, P., Dhawan, A., Mieli-Vergani, G. & Heaton, N. D. (2002b) Long-term outcome of liver retransplantation in children. *Transplantation.* 74:1124-30.
- Diamond, I. R., Fecteau, A., Millis, J. M., Losanoff, J. E., Ng, V., Anand, R. & Song, C. (2007) Impact of graft type on outcome in pediatric liver transplantation: a report from Studies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT). *Ann Surg.* 246:301-10.
- Doyle, H. R., Morelli, F., Mcmichael, J., Doria, C., Aldrighetti, L., Starzl, T. E. & Marino, I. R. (1996) Hepatic Retransplantation – an analysis of risk factors associated with outcome. *Transplantation.* 61:1499-505.
- Dudek, K., Nyckowski, P., Zieniewicz, K., Michalowicz, B., Pawlak, J., Malkowski, P. & Krawczyk, M. (2002) Liver retransplantation: indications and results. *Transplant Proc.* 34:638-9.
- Eason, J. D., Cohen, A. J., Nair, S., Alcantera, T. & Loss, G. E. (2005) Tolerance: is it worth the risk? *Transplantation.* 79:1157-9.
- ELTR (2008) Primary Indication of Liver Transplantation in Pediatric Patients 05/1968 – 12/2008. [Online im Internet] URL: http://www.eltr.org/publi/pop_up_results.php3?id_article=208 [Stand 04.12.2009, 12:15].
- Emond, J. C., Whittington, P. F., Thistlethwaite, J. R., Alonso, E. M. & Broelsch, C. E. (1989) Reduced-size orthotopic liver transplantation: use in the management of children with chronic liver disease. *Hepatology.* 10:867-72.

- Emond, J. C., Whittington, P. F., Thistlethwaite, J. R., Cherqui, D., Alonso, E. A., Woodle, I. S., Vogelbach, P., Busse-Henry, S. M., Zucker, A. R. & Broelsch, C. E. (1990) Transplantation of two patients with one liver. Analysis of a preliminary experience with 'split-liver' grafting. *Ann Surg.* 212:14-22.
- Esquivel, C. O., Nakazato, P., Cox, K., Concepcion, W., Berquist, W. & Russell, T. R. (1991) The impact of liver reductions in pediatric liver transplantation. *Arch Surg.* 126:1278-86.
- Evans, R. W., Manninen, D. L., Dong, F. B. & Mclynne, D. A. (1993) Is retransplantation cost effective? *Transplant Proc.* 25:1694-6.
- Farmer, D. G., Venick, R. S., Mcdiarmid, S. V., Ghobrial, R. M., Gordon, S. A., Yersiz, H., Hong, J., Candell, L., Cholakians, A., Wozniak, L., Martin, M., Vargas, J., Ament, M., Hiatt, J. & Busuttil, R. W. (2007) Predictors of outcomes after pediatric liver transplantation: an analysis of more than 800 cases performed at a single institution. *J Am Coll Surg.* 204:904-16.
- Figueras, J., Busquets, J., Grande, L., Jaurrieta, E., Perez-Ferreiroa, J., Mir, J., Margarit, C., Lopez, P., Vazquez, J., Casanova, D., Bernardos, A., De-Vicente, E., Parrilla, P., Ramon, J. M. & Bou, R. (1996) The deleterious effect of donor high plasma sodium and extended preservation in liver transplantation. A multivariate analysis. *Transplantation.* 61:410-3.
- Fouquet, V., Alves, A., Branchereau, S., Grabar, S., Debray, D., Jacquemin, E., Devictor, D., Durand, P., Baujard, C., Fabre, M., Pariente, D., Chardot, C., Dousset, B., Massault, P. P., Bernard, D., Houssin, D., Bernard, O., Gauthier, F. & Soubrane, O. (2005) Long-term outcome of pediatric liver transplantation for biliary atresia: a 10-year follow-up in a single center. *Liver Transpl.* 11:152-60.
- Ghobrial, R. M., Yersiz, H., Farmer, D. G., Amersi, F., Goss, J., Chen, P., Dawson, S., Lerner, S., Nissen, N., Imagawa, D., Colquhoun, S., Arnout, W., Mcdiarmid, S. V. & Busuttil, R. W. (2000) Predictors of survival after In vivo split liver transplantation: analysis of 110 consecutive patients. *Ann Surg.* 232:312-23.
- Goss, J. A., Shackleton, C. R., Mcdiarmid, S. V., Maggard, M., Swenson, K., Seu, P., Vargas, J., Martin, M., Ament, M., Brill, J., Harrison, R. & Busuttil, R. W. (1998) Long-term results of pediatric liver transplantation: an analysis of 569 transplants. *Ann Surg.* 228:411-20.
- Heaton, N., Faraj, W., Melendez, H. V., Jassem, W., Muiesan, P., Mieli-Vergani, G., Dhawan, A. & Rela, M. (2008) Living related liver transplantation in children. *Br J Surg.* 95:919-24.
- Jagannath, S. & Kalloo, A. N. (2002) Biliary Complications After Liver Transplantation. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 5:101-12.

- Jain, A., Mazariegos, G., Kashyap, R., Kosmach-Park, B., Starzl, T. E., Fung, J. & Reyes, J. (2002) Pediatric liver transplantation. A single center experience spanning 20 years. *Transplantation*. 73:941-7.
- Kalayoglu, M., Sollinger, H. W., Stratta, R. J., D'alessandro, A. M., Hoffmann, R. M., Pirsch, J. D. & Belzer, F. O. (1988) Extended preservation of the liver for clinical transplantation. *Lancet*. 1:617-9.
- Kaller, T., Schulz, K. H., Sander, K., Boeck, A., Rogiers, X. & Burdelski, M. (2005) Cognitive abilities in children after liver transplantation. *Transplantation*, 79:1252-6.
- Kawagishi, N., Takeda, I., Miyagi, S., Satoh, K., Akamatsu, Y., Sekiguchi, S. & Satomi, S. (2009) Quality of life and problems affecting recipients more than 10 years after living donor liver transplantation. *Transplant Proc*. 41:236-7.
- Kim, J. S., Groteluschen, R., Mueller, T., Ganschow, R., Bicak, T., Wilms, C., Mueller, L., Helmke, K., Burdelski, M., Rogiers, X. & Broering, D. C. (2005) Pediatric transplantation: the Hamburg experience. *Transplantation*. 79:1206-9.
- Langham, M. R., Jr., Tzakis, A. G., Gonzalez-Peralta, R., Thompson, J. F., Rosen, C. B., Nery, J. R., Reed, A. I., Ruiz, P., Vanderwerf, W. J., Hemming, A. & Howard, R. J. (2001) Graft survival in pediatric liver transplantation. *J Pediatr Surg*. 36:1205-9.
- Langnas, A. N., Inagaki, M., Bynon, J. S., Ozaki, C. F., Stratta, R. J. & Shaw, B. W., Jr. (1993) Hepatic retransplantation in children. *Transplant Proc*. 25:1921-2.
- Langnas, A. N., Marujo, W. C., Inagaki, M., Stratta, R. J., Wood, R. P. & Shaw, B. W., Jr. (1992) The results of reduced-size liver transplantation, including split livers, in patients with end-stage liver disease. *Transplantation*. 53:387-91.
- Lau, W. Y. (1997) The history of liver surgery. *J R Coll Surg Edinb*. 42:303-9.
- Magee, J. C., Krishnan, S. M., Benfield, M. R., Hsu, D. T. & Shneider, B. L. (2008) Pediatric transplantation in the United States, 1997-2006. *Am J Transplant*. 8:935-45.
- Mahajani, R. V., Cotler, S. J. & Uzer, M. F. (2000) Efficacy of endoscopic management of anastomotic biliary strictures after hepatic transplantation. *Endoscopy*. 32:943-9.
- Malago, M., Rogiers, X. & Broelsch, C. E. (1995) Reduced-size hepatic allografts. *Annu Rev Med*. 46:507-12.
- Markmann, J. F., Markowitz, J. S., Yersiz, H., Morrissey, M., Farmer, D. G., Farmer, D. A., Goss, J., Ghobrial, R., McDiarmid, S. V., Stribling, R., Martin, P., Goldstein, L. I., Seu, P., Shackleton, C. & Busuttil, R. W. (1997) Long-term survival after retransplantation of the liver. *Ann Surg*. 226:408-20.

- Martin, S. R., Atkison, P., Anand, R. & Lindblad, A. S. (2004) Studies of Pediatric Liver Transplantation 2002: patient and graft survival and rejection in pediatric recipients of a first liver transplant in the United States and Canada. *Pediatr Transplant.* 8:273-83.
- Mcdiarmid, S. V., Anand, R. & Lindblad, A. S. (2004) Studies of Pediatric Liver Transplantation: 2002 update. An overview of demographics, indications, timing, and immunosuppressive practices in pediatric liver transplantation in the United States and Canada. *Pediatr Transplant.* 8:284-94.
- Mora, N. P., Klintmalm, G. B., Cofer, J. B., Poplawski, S. S., Goldstein, R. M., Gonwa, T. A. & Husberg, B. S. (1990) Results after liver retransplantation (RETx): a comparative study between "elective" vs "nonelective" RETx. *Transplant Proc.* 22:1509-11.
- Muiesan, P., Vergani, D. & Mieli-Vergani, G. (2007) Liver transplantation in children. *J Hepatol.* 46:340-8.
- Newell, K. A., Alonso, E. M., Millis, J. M., Piper, J. B., Bruce, D. S., Woodle, E. S., Cronin, D. C., Whittington, P. F. & Thistlethwaite, J. R., Jr. (1997) Retransplantation for failed hepatic allografts in children. *Transplant Proc.* 29:442-3.
- Newell, K. A., Millis, J. M., Bruce, D. S., Woodle, E. S., Cronin, D. C., Loss, G., Grewal, H., Alonso, E. M., Dillon, J. J., Whittington, P. F. & Thistlethwaite, J. R., Jr. (1998) An analysis of hepatic retransplantation in children. *Transplantation.* 65:1172-8.
- Ng, V., Anand, R., Martz, K. & Fecteau, A. (2008) Liver retransplantation in children: a SPLIT database analysis of outcome and predictive factors for survival. *Am J Transplant.* 8:386-95.
- NIH Consensus Development Conference Statement (1984) National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Liver Transplantation-June 20-23, 1983. *Hepatology.* 4:107S-110S.
- Otte, J. B. (2003) Donor complications and outcomes in live-liver transplantation. *Transplantation.* 75:1625-6.
- Otte, J. B., De Ville De Goyet, J., Sokal, E., Alberti, D., Moulin, D., De Hemptinne, B., Veyckemans, F., Van Obbergh, L., Carlier, M., Clapuyt, P. & Et Al. (1990a) Size reduction of the donor liver is a safe way to alleviate the shortage of size-matched organs in pediatric liver transplantation. *Ann Surg.* 211:146-57.
- Otte, J. B., De Ville De Goyet, J., Alberti, D., Ballardur, P. & De Hemptinne, B. (1990b) The concept and technique of the split liver in clinical transplantation. *Surgery.* 107:605-12.

- Otte, J. B., De Ville De Goyet, J., Reding, R., Van Obbergh, L., Veyckemans, F., Carlier, M. A., De Kock, M., Clement De Cley, S., Clapuyt, P., Sokal, E., Lerut, J., Delbeke, I., Dierick, V., Janssen, M., Rosati, R. & Libert, F. (1998) Pediatric liver transplantation: from the full-size liver graft to reduced, split, and living related liver transplantation. *Pediatr Surg Int.* 13:308-18.
- Pichlmayr, R., Ringe, B., Gubernatis, G., Hauss, J. & Bunzendahl, H. (1988) Transplantation einer Spenderleber auf zwei Empfänger (Splitting-Transplantation) - Eine neue Methode in der Weiterentwicklung der Lebersegmenttransplantation. *Langenbecks Arch Chir.* 373:127-30.
- Powelson, J. A., Cosimi, A. B., Lewis, W. D., Rohrer, R. J., Freeman, R. B., Vacanti, J. P., Jonas, M., Lorber, M. I., Marks, W. H., Bradley, J. & Et Al. (1993) Hepatic retransplantation in New England – a regional experience and survival model. *Transplantation.* 55:802-6.
- Raia, S., Nery, J. R. & Mies, S. (1989) Liver transplantation from live donors. *Lancet.* 2:497.
- Rela, M., Vougas, V., Muiesan, P., Vilca-Melendez, H., Smyrniotis, V., Gibbs, P., Karani, J., Williams, R. & Heaton, N. (1998) Split liver transplantation: King's College Hospital experience. *Ann Surg.* 227:282-8.
- Rhee, C., Narsinh, K., Venick, R. S., Molina, R. A., Nga, V., Engelhardt, R. & Martin, M. G. (2006) Predictors of clinical outcome in children undergoing orthotopic liver transplantation for acute and chronic liver disease. *Liver Transpl.* 12:1347-56.
- Rizk, R. S., Mcvicar, J. P., Emond, M. J., Rohrmann, C. A., Jr., Kowdley, K. V., Perkins, J., Carithers, R. L., Jr. & Kimmey, M. B. (1998) Endoscopic management of biliary strictures in liver transplant recipients: effect on patient and graft survival. *Gastrointest Endosc.* 47:128-35.
- Roberts, J. P., Hulbert-Shearon, T. E., Merion, R. M., Wolfe, R. A. & Port, F. K. (2004) Influence of graft type on outcomes after pediatric liver transplantation. *Am J Transplant.* 4:373-7.
- Rogiers, X., Malago, M., Gawad, K., Jauch, K. W., Olausson, M., Knoefel, W. T., Gundlach, M., Bassas, A., Fischer, L., Sterneck, M., Burdelski, M. & Broelsch, C. E. (1996) In situ splitting of cadaveric livers. The ultimate expansion of a limited donor pool. *Ann Surg.* 224:331-41.
- Rogiers, X., Malago, M., Habib, N., Knoefel, W. T., Pothmann, W., Burdelski, M., Meyer-Moldenhauer, W. H. & Broelsch, C. E. (1995) In situ splitting of the liver in the heart-beating cadaveric organ donor for transplantation in two recipients. *Transplantation.* 59:1081-3.

- Rossi, A. F., Grosso, C., Zanasi, G., Gambitta, P., Bini, M., De Carlis, L., Rondinara, G. & Arcidiacono, R. (1998) Long-term efficacy of endoscopic stenting in patients with stricture of the biliary anastomosis after orthotopic liver transplantation. *Endoscopy*. 30:360-6.
- Schulz, K. H., Wein, C., Boeck, A., Rogiers, X. & Burdelski, M. (2003) Cognitive performance of children who have undergone liver transplantation. *Transplantation*, 75:1236-40.
- Shepherd, R. W., Turmelle, Y., Nadler, M., Lowell, J. A., Narkewicz, M. R., Mcdiarmid, S. V., Anand, R. & Song, C. (2008) Risk factors for rejection and infection in pediatric liver transplantation. *Am J Transplant*. 8:396-403.
- Sherlock, S. & Dooley, J. (2002) Chapter 38 – Hepatic Transplantation. In: *Diseases of the liver and biliary system*. S. Sherlock, J. Dooley (Eds.) 11th ed. Blackwell publishing, Oxford, UK, 657-79.
- Shimada, M., Fujii, M., Morine, Y., Imura, S., Ikemoto, T. & Ishibashi, H. (2005) Living-donor liver transplantation: present status and future perspective. *J Med Invest*. 52:22-32.
- Sieders, E., Peeters, P. M., Tenvergert, E. M., De Jong, K. P., Porte, R. J., Zwaveling, J. H., Bijleveld, C. M., Gouw, A. S. & Slooff, M. J. (2002) Graft loss after pediatric liver transplantation. *Ann Surg*. 235:125-32.
- Sieders, E., Peeters, P. M., Tenvergert, E. M., De Jong, K. P., Porte, R. J., Zwaveling, J. H., Bijleveld, C. M. & Slooff, M. J. (2001) Retransplantation of the liver in children. *Transplantation*. 71:90-5.
- Spada, M., Riva, S., Maggiore, G., Cintonino, D. & Gridelli, B. (2009) Pediatric liver transplantation. *World J Gastroenterol*, 15:648-74.
- Starzl, T. E., Groth, C. G., Brettschneider, L., Penn, I., Fulginiti, V. A., Moon, J. B., Blanchard, H., Martin, A. J., Jr. & Porter, K. A. (1968) Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg*. 168:392-415.
- Starzl, T. E., Marchioro, T. L., Vonkaulla, K. N., Hermann, G., Brittain, R. S. & Waddell, W. R. (1963) Homotransplantation of the Liver in Humans. *Surg Gynecol Obstet*. 117:659-76.
- Starzl, T. E., Todo, S., Fung, J., Demetris, A. J., Venkataramman, R. & Jain, A. (1989) FK 506 for liver, kidney, and pancreas transplantation. *Lancet*. 2:1000-4.
- Strong, R. W., Lynch, S. V., Ong, T. H., Matsunami, H., Koido, Y. & Balderson, G. A. (1990) Successful liver transplantation from a living donor to her son. *N Engl J Med*. 322:1505-7.
- Sudan, D. L., Shaw, B. W., Jr. & Langnas, A. N. (1998) Causes of late mortality in pediatric liver transplant recipients. *Ann Surg*. 227:289-95.

- Tanaka, H., Verran, D., Shun, A., Dorney, S., Stormon, M., Fisher, J. & Mccaughan, G. (2005) Liver transplantation utilizing pediatric cadaver donor livers. *Pediatr Transplant.* 9:47-51.
- Testa, G., Malago, M. & Broelsch, C. E. (2001) From living related to in-situ split liver transplantation: how to reduce waiting-list mortality. *Pediatr Transplant.* 5:16-20.
- Thuluvath, P. J., Pfau, P. R., Kimmey, M. B. & Ginsberg, G. G. (2005) Biliary complications after liver transplantation: the role of endoscopy. *Endoscopy.* 37:857-63.
- Tiao, G. M., Alonso, M., Bezerra, J., Yazigi, N., Heubi, J., Balistreri, W., Bucuvalas, J. & Ryckman, F. (2005) Liver transplantation in children younger than 1 year – the Cincinnati experience. *J Pediatr Surg.* 40:268-73.
- Tiao, G. M., Alonso, M. H. & Ryckman, F. C. (2006) Pediatric liver transplantation. *Semin Pediatr Surg.* 15:218-27.
- Trotter, J. F., Adam, R., Lo, C. M. & Kenison, J. (2006) Documented deaths of hepatic lobe donors for living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 12:1485-8.
- Ubel, P. A., Arnold, R. M. & Caplan, A. L. (1993) Rationing failure. The ethical lessons of the retransplantation of scarce vital organs. *Jama.* 270:2469-74.
- Ueda, M., Oike, F., Kasahara, M., Ogura, Y., Ogawa, K., Haga, H., Takada, Y., Egawa, H., Tanaka, K. & Uemoto, S. (2008) Portal Vein Complications in Pediatric Living Donor Liver Transplantation Using Left-Side Grafts. *Am J Transplant.* 8:2097-105.
- Ueda, M., Oike, F., Ogura, Y., Uryuhara, K., Fujimoto, Y., Kasahara, M., Ogawa, K., Kozaki, K., Haga, H. & Tanaka, K. (2006) Long-term outcomes of 600 living donor liver transplants for pediatric patients at a single center. *Liver Transpl.* 12:1326-36.
- Uribe, M., Buckel, E., Ferrario, M., Hunter, B., Godoy, J., Gonzalez, G., Cavallieri, S., Iniguez, R., Calabran, L. & Herzog, C. (2007) Pediatric liver retransplantation: indications and outcome. *Transplant Proc.* 39:609-11.
- Wallot, M. A., Mathot, M., Janssen, M., Holter, T., Paul, K., Buts, J. P., Reding, R., Otte, J. B. & Sokal, E. M. (2002) Long-term survival and late graft loss in pediatric liver transplant recipients – a 15-year single-center experience. *Liver Transpl.* 8:615-22.
- Wang, Z. F. & Liu, C. (2004) Liver retransplantation: indications and outcomes. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 3:175-8.

Yamauchi, Y., Yamashita, Y., Wettergren, A., Larsen, P. N., Rasmussen, A., Mikami, K., Shirakusa, T. & Kirkegaard, P. (2006) Long-term graft outcome of pediatric liver transplantation in Copenhagen: analysis of the first 51 cases. *Dig Surg.* 23:65-73.

11 Danksagung

Als Erstes möchte ich Herrn PD Dr. med. L. Fischer sowie Herrn Prof. Dr. med. Dr. D. Bröring für die freundliche Überlassung des Themas danken. Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. M. Burdelski und seiner Sekretärin Frau M. Trobisch für die Bereitstellung und Aushändigung der Patientenakten. Zudem möchte ich Herrn Dr. phil. P. Pakusa für die Hilfe in der elektronischen Datenverarbeitung sowie Herrn Dipl. Ing. S. Scheibner für die tatkräftige Unterstützung bei der Erstellung der Datenbanklisten danken. Auch möchte ich an dieser Stelle Frau Dr. med. U. Herden für ihren wertvollen Rat meinen Dank aussprechen. Für die Ratschläge von Prof. Dr. med. N. F. Friederich zum Schluss meiner Arbeit bin ich ebenfalls sehr dankbar.

Ein besonderer Dank gilt zum einen Prof. Dr. rer. pol. K. Wegscheider für seine Hilfe bei der Entwicklung der statistischen Datenauswertung und zum anderen Dr. sc. techn. J. Schwarz für sein Engagement bei der weiteren Entwicklung und Datenauswertung.

Natürlich möchte ich auch meinen Eltern für ihre Unterstützung während meines Medizinstudiums und für ihre Ratschläge bei der Doktorarbeit danken.

Mein größter Dank gilt schlussendlich meiner Partnerin Simone, die mir sowohl in der Gestaltung der Arbeit als auch für mein Durchhaltevermögen eine große Hilfe war. Ich bewundere noch immer ihre Energie für mich und meine Arbeit.

12 Curriculum Vitae

Persönliche Angaben

Name	Lutz Friedrich von Wehren		
Adresse	Kegelhofstraße 16		
Wohnort	20251 Hamburg		
Geburtsdatum	29.05.1979	Nationalität	Deutsch
E-Mail	Lutz_von_Wehren@web.de	Zivilstand	Ledig

Berufliche Tätigkeiten

Juli 2009 – heute	Assistenzarzt, Orthopädische Chirurgie und Traumatologie des Bewegungsapparates Kantonsspital Bruderholz, Basel
Juli 2008 – Juni 2009	Assistenzarzt, Allgemein- und Unfallchirurgie Kreisspital für das Freiamt, Muri
Mai 2007 – April 2008	Assistenzarzt, Allgemein- und Unfallchirurgie Spital Menziken

Ausbildung

1999 – 2006	Universität Hamburg Studium der Humanmedizin
1988 – 1998	Humanistisches Gymnasium Gelehrtenschule des Johanneums Hamburg
1984 – 1988	Grundschule Moorflagen Hamburg

13 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: