

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Hepatobiliäre Chirurgie und Transplantationschirurgie

Ärztlicher Leiter: Prof. Dr. Björn Nashan

**Rechtserweiterte Leber-Segment-Transplantation versus
orthotope Lebertransplantation mit Untersuchung der
Langzeitergebnisse bei Erwachsenen**

Eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg vorgelegt von

Maren Kaptein

aus Hamburg

Hamburg 2012

Angenommen von der medizinischen Fakultät am 15.05.2013

Veröffentlicht mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität
Hamburg

Prüfungsausschuß, der Vorsitzende: Prof. Dr. L. Fischer

Prüfungsausschuß, 2. Gutachter: Prof. Dr. R. Ganschow

Prüfungsausschuß, 3. Gutachter: Prof. Dr. Schramm

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1 Arbeitshypothese und Fragestellung	1
2 Einleitung.....	3
2.1 Einführung in die Thematik.....	3
2.2 Entwicklung der Vollorgan-Leber-Transplantation.....	3
2.3 Entwicklung der Leber-Lebendtransplantation	4
2.4 Entwicklung der Split-Leber-Transplantation von verstorbenen Spendern	6
3 Patienten und Methoden	9
3.1 Studiendesign.....	9
3.2 Paarbildungs-Kriterien und -Verfahren	10
3.3 Standardisierte und systematische Analyse von Mortalität und Morbidität	11
3.4 Verwendung der Mortalitäts- und Morbiditäts-Klassifikation nach Clavien	11
3.4.1 Grad-1-Komplikationen	15
3.4.2 Grad-2-Komplikationen	16
3.4.3 Grad-3-Komplikationen	16
3.4.4 Grad-4-Komplikationen	16
3.5 Definitionen für transplantationsspezifische Komplikationen.....	16
3.5.1 MELD-Score.....	18
3.6 Datenerhebung und -auswertung.....	19
3.7 Klinische Chemie.....	19
3.8 Statistik.....	20
3.9 Patientenkollektiv	20
3.10 Chirurgische Techniken.....	21
3.10.1 Spenderoperation: „In-situ-Split“	21
3.10.2 Spenderoperation: „Ex-situ-Split“	23
3.10.3 Spenderoperation: orthotope Lebertransplantation	23
3.10.4 Empfängeroperation: Split-Leber-Transplantation.....	23

3.10.5	Empfängerkriterien für rechtserweiterte Split-Leber-Transplantation.....	25
3.10.6	Kriterien für Splitting des Spenderorgans.....	25
4	Ergebnisse	26
4.1	Paarbildung.....	26
4.2	Empfängercharakteristika.....	26
4.2.1	Indikationen und UNOS-Status	26
4.2.2	Altersverteilung	28
4.2.3	Geschlechtsverteilung.....	28
4.2.4	Beobachtungszeitraum.....	29
4.3	Immunsuppression	29
4.4	Spendercharakteristika.....	30
4.5	Patientenüberleben	30
4.6	Transplantatüberleben	34
4.7	Komplikationen.....	38
4.7.1	Komplikationen der Grade 1–3 im Kurzzeitverlauf	38
4.7.2	Komplikationen der Grade 1–3 im Langzeitverlauf.....	39
4.7.3	Grad-1-Komplikationen	40
4.7.4	Grad-2a-Komplikationen	41
4.7.5	Grad-2b-Komplikationen	43
4.7.6	Grad-3-Komplikationen	45
4.8	Postoperative Transplantatfunktion	47
5	Diskussion	50
5.1	Einführung.....	50
5.2	Diskussion der Methodik	51
5.3	Diskussion der Ergebnisse.....	52
5.3.1	Patientenüberleben	52
5.3.2	Retransplantation	54
5.3.3	Transplantatfunktion.....	55
5.3.4	Biliäre Komplikationen.....	56
5.3.5	Vaskuläre Komplikationen.....	57
5.3.6	Komplikationen allgemein	57
5.3.7	Fazit – Bedeutung für die Klinik.....	58
6	Zusammenfassung	60

Literaturverzeichnis.....	62
Danksagung	71
Erklärung	72

Abkürzungsverzeichnis

γ -GT	Gammaglutamyltransferase
ALAT	Alaninaminotransferase
ASAT	Aspartataminotransferase
AV-Block	atrioventrikulärer Block
BMI	Body-Mass-Index
CMV	Cytomegalie-Virus
CVVH	kontinuierliche venovenöse Hämofiltration
ERC	endoskopische retrograde Cholangiographie
FFP	fresh frozen plasma
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	hepatozelluläres Karzinom, hepatocellular carcinoma
HCV	Hepatitis-C-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HSV	Herpes-simplex-Virus
INR	international normalized ratio
LDL	low density lipoproteins
LTX	Lebertransplantation
max.	maximal
MELD	Model of End Stage Liver Disease
mind.	mindestens
n. s.	nicht signifikant

NYHA	New York Heart Association
OLT	orthotope Lebertransplantation
PBC	primäre biliäre Zirrhose, primary biliary cirrhosis
PDF	primäre Dysfunktion
PNF	primary nonfunction
PPF	primary poor function
PSC	primäre sklerosierende Cholangitis
Re-LTX	Leber-Retransplantation
SLT	Split-Leber-Transplantation
UNOS	Unites Network for Organ Sharing
UW-Lösung	University-of-Wisconsin-Lösung
vs.	versus
Z. n.	Zustand nach

1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Bei stetig größer werdendem Spenderorganbedarf hat sich die Technik der Split-Leber-Transplantation als ein potenziell effektives Verfahren zur Vergrößerung des Spenderpools für erwachsene und kindliche Empfänger herausgestellt. Mit diesem Verfahren können aus einem Spenderorgan zwei Transplantate geschaffen werden.

Das Verfahren des „Left-lateral-Splitting“ mit Teilung einer Spenderleber in zwei Transplantate, einen linkslateralen und ein rechtserweiterten Leberteile, wurde zu Beginn der neunziger Jahre des letzten Jahrhunderts eingeführt. Obwohl Analysen zur Frühmortalität und -mortalität zufriedenstellende Ergebnisse ergaben, wird die genannte Technik nur in wenigen spezialisierten Zentren durchgeführt, sodass lediglich wenige und geringvolumige Analysen aus einzelnen Zentren zur Risikoabschätzung des Verfahrens zu Verfügung stehen. Standardisierte und systematische Analysen zum Langzeit-Überleben nach Transplantation eines rechtserweiterten Split-Leber-Transplantates im Vergleich zur Vollorgantransplantation sind rar. Ziel der Arbeit ist es, anhand einer systematischen und standardisierten retrospektiven Studie zu untersuchen, ob das Verfahren der Transplantation eines rechtserweiterten Split-Leber-Transplantates ein zusätzliches Risiko für den adulten Empfänger entweder im Kurzzeit- oder Langzeitverlauf gegenüber dem konventionellen Verfahren der Vollorgantransplantation darstellt. Der Studienaufbau erfolgte als vergleichende Fall-Kontroll-Analyse, die Zusammensetzung der Vergleichsgruppen basiert auf einer Paarbildung unter Einhaltung spezifischer Paarbildungskriterien. Für die Beurteilung der postoperativen transplantatspezifischen Mortalität und Morbidität wurde eine standardisierte und validierte Klassifikation verwandt. Somit werden in dieser Arbeit folgende Aspekte aufgearbeitet:

1. Stellt die Transplantation des rechtserweiterten Split-Leber-Transplantates im Vergleich zur Vollorgantransplantation in Hinblick auf das

Langzeitpatientenüberleben oder Langzeittransplantatüberleben oder die Patientenmorbidity ein Risiko für den Empfänger dar?

2. Ist das Verfahren des Left-lateral-Splitting (Teilung der Leber in einen rechtserweiterten und einen linkslateralen Lappen) ein geeignetes Verfahren zur Erweiterung des Spenderpools und dient damit der Reduktion der Wartelistenmortality?

2 Einleitung

2.1 Einführung in die Thematik

Das Verfahren der Lebertransplantation stellt für viele Patienten mit terminaler Lebererkrankung unbestritten die einzige Therapieoption dar. Durch die Verbesserungen der chirurgischen Techniken und des prä-, peri- und postoperativen Therapie- und Komplikationsmanagements konnte die Häufigkeit der Indikationsstellung zur Lebertransplantation in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich gesteigert und die Transplantation mit höherer Sicherheit durchgeführt werden. Dieser positive Trend ist anhand der Analysen der Europäischen Gesellschaft für Transplantation (Eurotransplant, Statistics per year in Eurotransplant, http://www.eurotransplant.org/files/statistics/year_2009.pdf) nachzuvollziehen. Korrespondierend zu dieser Entwicklung ist der Bedarf an Spenderorganen ebenfalls kontinuierlich gewachsen, die reale Verfügbarkeit von Spenderorganen konnte dem Bedarf jedoch nicht angepasst werden. Dieser Verlauf setzt sich bis heute fort, sodass faktisch ein Missverhältnis von Organbedarf und -verfügbarkeit besteht. Um die hieraus resultierende Mortalität der Patienten auf der Warteliste zu reduzieren (Statistics per year in Eurotransplant, http://www.eurotransplant.org/files/statistics/year_2009.pdf; UNOS, Waiting list outcome tables, http://optn.transplant.hrsa.gov/ar2008/waitlist_outcomes.htm), wurden zur Erweiterung des Spenderpools neben der Vollorgantransplantation im Verlauf der letzten drei Dekaden unterschiedliche Leberteil-Transplantationsverfahren entwickelt und etabliert. Hierzu zählen insbesondere das Verfahren der Leber-Lebendtransplantation und das Verfahren der postmortalen Split-Leber-Transplantation.

2.2 Entwicklung der Vollorgan-Leber-Transplantation

Die erste orthotope Lebertransplantation wurde 1963 in Denver, Colorado/USA, durchgeführt. Führend war der amerikanische Chirurg T. E. Starzl. Er führte

eine Lebertransplantation bei einem dreijährigen Kind mit biliärer Atresie durch (Starzl et al. 1963). Das dreijährige Kind verstarb jedoch leider noch intraoperativ an den Folgen einer Blutung. Mehrere dutzend in den nächsten Jahren blieben bis 1967 ohne langzeitigen Erfolg. Im Jahr 1967 gelang schließlich die erste erfolgreiche Lebertransplantation mit einem Transplantat- und Patientenüberleben von mehr als 13 Monate (Starzl et al. 1968). In Deutschland führten 1969 A. Gütgemann und J.S. Lee die erste erfolgreiche Lebertransplantation bei einem adulten Empfänger in Bonn durch. Der dreißigjährige Patient mit einer malignen Lebererkrankung überlebte sieben Monate nach Transplantation (Gütgemann et al 1969). Eine Etablierung des Verfahrens begann weltweit. Im Weiteren konnten durch Verbesserung der Operationstechniken, Entwicklung neuer Immunsuppressiva, Verbesserung der Konservierungstechniken sowie aufgrund der Fortschritte in allen Bereichen der Medizin die Ergebnisse der Lebertransplantationen kontinuierlich verbessert werden.

2.3 Entwicklung der Leber-Lebendtransplantation

Die Gründe, die zur Entwicklung der Leber-Lebendspende beigetragen haben, sind vergleichbar mit den Gründen, welche zur Entwicklung der Split-Leber-Transplantation geführt haben. Die zunehmende Knappheit von Spenderorganen bei gleichzeitig ansteigender Anzahl der Patienten, die auf ein Spenderorgan warten, und hoher Sterblichkeit der Patienten auf den Wartelisten sind auch hier die wichtigsten Gründe, warum dieses Operationsverfahren entwickelt wurde. Die Anzahl der Patienten auf der Warteliste der potenziellen Organempfänger nahm von 1990 bis 1995 um 360% zu (Lang et al. 2001). Da vor allem für Kinder kaum Spender verfügbar waren, wollte man für Kinder die Schaffung größenkompatibler Transplantate erreichen.

Die erste Leber-Lebendspende mit der Transplantation eines linkslateralen Lappens wurde erstmals 1988 von Strong und Mitarbeitern in Brisbane durchgeführt (Strong et al 1990). Hierbei handelte es sich um ein 17 Monate altes Kind mit Gallengangsatresie, dem ein Leberteil der Mutter eingepflanzt wurde. Die vorausgegangenen Entwicklungen der Leber-Segment-

Transplantation schafften hierfür die chirurgischen Voraussetzungen. Broelsch und Mitarbeiter führten dann 1989 in Chicago eine Reihe von Leber-Lebend-Spenden in kindliche Empfänger durch, ab 1991 wurde dieses Verfahren in Deutschland eingesetzt. (Broelsch et al 1989, Walter et al 2008, Bismuth et al. 1989). Im Jahr 1993 transplantierten Hashikura und Mitarbeiter erstmals einem erwachsenem Patienten Segmente einer Leber eines lebenden Spenders (Kawasaki et al. 1995).

In Deutschland stieg die Zahl der durchgeführten Leber-Lebendspenden seit 1995 auf das Fünffache (Robert Koch Institut, Gesundheitsbericht des Bundes, Organtransplantation und Organspende 2003). Im Jahr 2005 betrug der Anteil der Lebendspenden an den insgesamt durchgeführten Lebertransplantationen in Deutschland 8% (www.dso.de, Deutsche Stiftung für Organspende 2005; Walter et al. 2008).

Im Februar 2008 waren weltweit mehr als 6000 Leber-Lebendtransplantationen bei Kindern durchgeführt worden (Walter et al. 2008). Mittlerweile gibt es exzellente Kurz- und Langzeitergebnisse mit einem Patientenüberleben bis 100% (Gangemi et al. 2009). Im Bereich der Kinder-Lebertransplantation konnte durch die Lebendspende die Letalität der Kinder auf der Warteliste fast eliminiert werden (Walter et al 2008, Pfister et al 2011).

Bei der Erwachsenen-Leber-Lebendspende bestehen aufgrund des höheren Resektionsausmaßes im Spender und der für den Empfänger kleineren Transplantatgröße größere Risiken und Vorbehalte. Die Leber-Lebendspende für einen normalgewichtigen erwachsenen Empfänger macht in der Regel die Transplantation des rechten Leberlappens notwendig (Segmente V, VI, VII und VIII). Sehr kleinen erwachsenen Empfängern wird manchmal auch der linke Leberlappen mit den Segmenten II, III und IV transplantiert. Kindern werden meistens die Segmente II und III transplantiert. Die Vorteile bei der Leber-Lebendspende bestehen in der guten Planbarkeit der Operationen, der Reduktion der Kaltischämiezeit (Zeit, in der die Leber nicht durchblutet und somit nicht mit Sauerstoff versorgt wird) und der zuverlässig ermittelten Organqualität. Auch bei den erwachsenen Empfängern werden sehr gute Kurz- und

Langzeitergebnisse mit einem Patientenüberleben bis über 90% erreicht (Hill et al. 2009).

Insgesamt ist das Verfahren der Leber-Lebendspende als ein ergänzendes Verfahren zur postmortalen Organspende zu sehen. Ein wichtiger ethischer Aspekt bei der Leber-Lebendspende ist, dass ein gesunder Spender einem Operationsrisiko ausgesetzt wird, um einen Empfänger mit einer terminalen Lebererkrankung zu retten.

2.4 Entwicklung der Split-Leber-Transplantation von verstorbenen Spendern

Im Jahr 1988 wendeten Pichlmayr und Bismuth erstmals erfolgreich ein modifiziertes Verfahren des Left-lateral-Splitting im Rahmen einer Verstorbenenenspende an (Pichlmayr et al 1988). Hierbei wurde durch eine Ex-situ-Teilung des Spenderorgans ein kleineres Transplantat mit den Segmenten II und III und ein größeres Transplantat mit den Segmenten I und IV–VIII geschaffen. Mit den Teiltransplantaten wurden ein Erwachsener und ein Kind erfolgreich versorgt (Pichlmayer et al. 1988; Bismuth et al. 1989; Emond et al. 1990; Kim et al. 2004; Yan et al. 2005; Chung et al. 2009). In Frankreich, den USA und Belgien wurden 1988 weitere Lebertransplantationen mit Segmenttransplantaten durchgeführt, bei denen jeweils erwachsene Empfänger mit einem rechtserweiterten Split-Lebertransplantat (Lebersegmente I, IV–VIII) und pädiatrische Empfänger mit dem linkslateralen Split-Lebertransplantat (Lebersegmente II und III) versorgt wurden (De Ville de Goyet 1995; Emond et al. 1990). Die Teilung der Spenderorgane erfolgte ex situ, in „sharp-knife-technique“ entlang des Ligamentum falciforme (Broelsch et al. 1988; Otte et al. 1990; Starzl et al. 1987). Aufgrund der initial zufriedenstellenden Resultate in Bezug auf das Patienten- und Transplantatüberleben wurde die Split-Leber-Transplantation seit den ersten experimentellen Ansätzen weiterentwickelt und optimiert. In den darauffolgenden Jahren wurden weitere erfolgreiche Anstrengungen unternommen, ein Splitverfahren zu etablieren, das die Transplantation zweier ex situ abgeteilter Segmenttransplantate für jeweils zwei erwachsene Empfänger erlaubt – das sogenannte Full-left-full-right-Splitting.

Bei diesem Verfahren erfolgte die Teilung des Spenderorgans ex situ entlang der „Linie von Cantilie“ mit konsekutiver Teilung der Vena cava und der mittleren Lebervene, sodass nach Rekonstruktion der mittleren Lebervene sowohl ein linker (Segmente I–V) als auch ein rechter Leberlappen (Segmente V–VIII) für jeweils einen erwachsenen Empfänger zur Verfügung steht (Houssin et al. 1993; Pichlmayr et al. 1988).

Im Verlauf der letzten fünfzehn Jahre konnte das Verfahren des postmortem durchgeführten Left-lateral-Splitting von den ersten experimentellen Ansätzen hin zu einer standardisierten Prozedur bei der Behandlung terminaler Lebererkrankungen pädiatrischer Empfänger weiterentwickelt und etabliert werden (Mejia et al. 2007; Kim et al. 2004; Gridelli et al. 2003; Kim et al. 2005; Rahul et al. 2002; Otte 2002). Hierdurch konnte die Sterblichkeit auf der pädiatrischen Warteliste deutlich gesenkt werden (Walter et al 2008, Pfister et al 2011, Testa et al. 2001). Aufgrund der initial hohen Komplikationsraten im Rahmen der Transplantation des rechtserweiterten Leberlappens bei erwachsenen Empfängern wird dennoch bis zum heutigen Tage die Versorgung des erwachsenen Empfängers mit einem rechterweiterten Leberteiltransplantat kritisch bewertet. Insbesondere perfusionsbedingte Funktionseinschränkungen des Segments IV des rechtserweiterten Leberlappens sowie vermehrt beobachtete biliäre Komplikationen, einschließlich der Entwicklung einer segmentalen sekundären biliären Zirrhose des Transplantates, werden als Risikofaktoren für den erwachsenen Empfänger diskutiert (Rogiers et al. 2002; Shirakata et al. 1995; Langnas et al. 1992; Houssin et al. 1993; Dunn et al. 1997).

Aufgrund der Tatsache, dass das Verfahren des Left-lateral-Splitting nur in wenigen spezialisierten Zentren durchgeführt wird, stehen lediglich wenige und geringvolumige Analysen einzelner Zentren zur Risikoabschätzung des Verfahrens zu Verfügung. Die bis dato publizierten Mortalitäts- und Morbiditätsanalysen von erwachsenen Empfängern eines rechtserweiterten Split-Leber-Transplantates basieren lediglich auf unkontrollierten Studien ohne systematische und standardisierte Vergleichsgruppen, sodass eine tatsächliche Risikoeinschätzung des Verfahrens derzeit nicht möglich ist (Pfitzmann et al.

2007; Burroughs et al. 2006; Corno et al. 2006; Cardillo et al. 2006; Sampietro et al. 2005; Gerling et al. 2004; Margarit et al. 2003; Azoulay et al. 2001). Eine systematische und standardisierte Langzeitanalyse der Patienten-Morbidität- und Mortalität nach Transplantation des rechtserweiterten Leberlappens im Vergleich zur Vollorgantransplantation steht bis heute aus.

Anhand einer fortfolgenden standardisierten und systematischen retrospektiven Fall-Kontroll-Analyse soll nun erstmals an einem großen Patientenkollektiv eines Zentrums untersucht werden, ob die Transplantation einer rechtserweiterten Split-Leber im Vergleich zur Vollorgantransplantation hinsichtlich des Langzeitüberlebens der Patienten, des kumulativen Patienten- und Transplantatüberlebens, der Morbidität und klinisch-chemischer Laborparameter mit Nachteilen für die betroffenen Patienten einhergeht.

3 Patienten und Methoden

3.1 Studiendesign

Die fortfolgende Studie wurde im Sinne einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie konzipiert, die Vergleichsgruppen wurden unter Ausbildung von Vergleichspaaren gebildet. Das Kurz- und Langzeit-Ergebnis von Empfängern eines rechtserweiterten Split-Lebertransplantates oder Empfängern eines Vollorgan-Leber-Transplantates wurde systematisch und vergleichend untersucht. Der Studienzeitraum erstreckte sich vom 01.01.1993 bis zum 01.02.2005. In die Studie wurden ausschließlich erwachsene Patienten (Alter > 16 Jahre) eingeschlossen, die im genannten Zeitraum entweder ein primäres Vollorgan-Leber-Transplantat oder ein primäres rechtserweitertes Split-Lebertransplantat erhielten. Die Paarbildung der zu untersuchenden Patientenkollektive wurde anhand vorab definierter Kriterien vorgenommen (s. Kap. 3.2). Das Paarbildungs-Verfahren erfolgte geblendet, die Patienten-Ergebnisse waren somit während der Zusammenstellung der Paare nicht bekannt. Bei mehreren zur Auswahl stehenden Vergleichspartnern wurde immer derjenige Partner ausgewählt, dessen Daten innerhalb der vorgegebenen Kriterien die geringsten Abweichungen aufwiesen. Mortalität und Morbidität wurden systematisch anhand von vorab definierten Komplikationen und einer standardisierten und validierten Morbiditätsklassifikation (s. Kap. 3.4 u. 3.5) erhoben. Zielparameter der Studie waren die Überlebenszeiten und die Häufigkeit und Schwere der transplantationsspezifischen Komplikationen. Zur Auswertung wurden auch klinisch-chemische Laborbefunde wie Serumkreatinin, Quick- und INR-Wert, Bilirubin, GOT, GPT und γ -GT hinzugezogen.

3.2 Paarbildungs-Kriterien und -Verfahren

Die angewandten Paarbildungs-Kriterien setzten sich zum einem aus definierten empfängerbezogenen Parametern zusammen:

- Indikation zur Transplantation
- Alter des Empfängers (älter oder jünger als 55 Jahre)
- Dringlichkeitsstatus zur Transplantation des Empfängers

Die Beurteilung der Dringlichkeit erfolgte anhand des UNOS-Status des Patienten (UNOS: United Network for Organ Sharing, USA), wobei entsprechend der Klassifikation „Grading Severity of Liver Disease“ der UNOS-Status I eine hohe Dringlichkeit widerspiegelt. Hierunter fallen die „High-urgent-Patienten“, die schnellstmöglich transplantiert werden müssen, da sonst mit dem Versterben der Patienten innerhalb einer Woche zu rechnen ist. Bei UNOS-Status-II-Patienten besteht eine akute Verschlechterung der Erkrankung, welche eine Krankenhausbehandlung erforderlich macht. Bei UNOS-Status-IIa-Patienten besteht eine Leberdekompensation mit dem Bedarf einer Intensivbehandlung. Bei UNOS-Status II ist nicht mit dem Versterben der Patienten innerhalb von sieben Tagen zu rechnen. Patienten mit UNOS-Status III und IV benötigen keine Therapie, für die ein dringender Krankenhausaufenthalt erforderlich ist. UNOS-Status III und IV wurden in dieser Studie als elektiver Eingriff zusammengefasst (Santori et al. 2005).

Zum anderen setzten sich die angewandten Paar-Kriterien aus definierten spenderbezogenen Parametern zusammen:

- Alter des Spenders (älter oder jünger als 55 Jahre)
- Kaltischämiezeit des Spenderorgans (< 900 min)

Als abschließendes Paar-Kriterium wurde der Zeitpunkt der Transplantation herangezogen. Der Studienzeitraum wurde dazu vorab in drei Perioden unterteilt: I. Periode: 1993–1995, II. Periode: 1996–2000, III. Periode: 2001–2005. Durch die zeitliche Einteilung in Perioden wurde die kontinuierliche Verbesserung von Patienten- und Transplantatüberleben mitbeachtet.

3.3 Standardisierte und systematische Analyse von Mortalität und Morbidität

Zur systematischen und standardisierten Analyse der Mortalität und Morbidität wurde eine standardisierte und validierte Morbiditätsklassifikation angewandt. Darüber hinaus wurden vorab definierte Komplikationen erfasst. Prätransplantation bestehende Vorerkrankungen wurden analysiert und in die Beurteilung der Komplikationen einbezogen. Frühmorbidität wurde als Auftreten einer Komplikation innerhalb von 90 Tagen nach Transplantation, Spätmorbidität als Auftreten einer Komplikation später als 90 Tage nach Transplantation definiert.

3.4 Verwendung der Mortalitäts- und Morbiditäts-Klassifikation nach Clavien

Die erfassten Komplikationen wurden anhand der von J. P. Clavien entwickelten Klassifikation zur Analyse von Negativ-Ereignissen im Rahmen von Lebertransplantationen beurteilt (Clavien et al. 1994). In der von Clavien propagierten Klassifikation erfolgt eine Graduierung der Komplikationen (Grad 1–4) entsprechend des Schweregrades einer Komplikation. Definiert wird der Schweregrad einer Komplikation nach der Therapie, welche erforderlich ist, um die aufgetretene Komplikation fachgerecht zu behandeln. Demnach erfordert eine Komplikation Grad 1 lediglich einen geringen therapeutischen Aufwand, wohingegen eine Komplikation Grad 4 eines hohen therapeutischen Einsatzes bedarf. Als Beispiel für eine Grad-1-Komplikation sei der oberflächliche Wundinfekt genannt, der am Patientenbett behandelt werden kann und somit lediglich einen geringen therapeutischen Einsatz erfordert. Eine primäre Nichtfunktion des Transplantats wird dahingegen als eine Grad-4a-Komplikation gewertet, weil sie eine Retransplantation erforderlich macht und somit einen hohen therapeutischen Aufwand zur fachgerechten Beseitigung der Komplikation erfordert.

Mithilfe der beschriebenen Klassifikation soll eine standardisierte Analyse der aufgetretenen Komplikationen erfolgen, sodass beide untersuchten Trans-

plantationsverfahren systematisch miteinander verglichen werden können. Des Weiteren soll durch eine systematische und standardisierte Darstellung der Komplikationen die Vergleichbarkeit der eigenen Ergebnisse mit denen anderer Transplantationszentren erhöht werden. Die Schweregradeinteilung sowie die Definition der Gradeinteilung ist den Tabellen 1–4 zu entnehmen.

Tab. 1: Grad 1 – Klassifikation nach Clavien (Clavien et. Al. 1994)

Grad 1	Nicht lebensbedrohlich
	Komplikation kann mit Medikamenten wie Analgetika, Immunsuppressiva, antientzündlichen, fiebersenkenden Medikamenten, antiemetischen und diuretischen Medikamenten, Antidiabetika, Antihypertensiva behandelt werden
	Alle Therapien können am Krankenbett durchgeführt werden
	Keine Verlängerung des Intensivaufenthaltes > 5 Tage, keine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes > 4 Wochen
Beispiele	Oberflächlicher Wundinfekt ohne Antibiotikabehandlung
	Galleleck, welches konservativ behandelbar ist
	Akute Abstoßung, welche mit den üblichen Immunsuppressiva behandelbar ist
	Postoperative Blutung mit Gabe von ≤ 3 Erythrozytenkonzentraten
	Hyperglykämie (> 2 g/l) über 24 Stunden, Rückbildung innerhalb einer Woche
	Blutdruckentgleisung, gut behandelbar
	Hyperlipidämie (Cholesterin > 240 mg/dl oder LDL > 160 mg/dl), Normalisierung innerhalb von 3 Monaten
	Erhöhung der Kreatininwerte (> 11,2 mg/l), Rückbildung innerhalb einer Woche

Tab. 2: Grad 2 – Klassifikation nach Clavien

Grad 2	Potenziell lebensbedrohliche Komplikation oder
	Verlängerung des Intensivstationaufenthaltes > 5 Tage oder des Krankenhausaufenthaltes > 4 Wochen
Grad 2a	Komplikation ist medikamentös behandelbar
	Postoperative Blutung mit der Gabe von > 3 Erythrozytenkonzentraten
Beispiele	Abstoßung, welche anderer als der handelsüblichen Immunsuppressiva zur Behandlung bedarf, z. B. Antikörper gegen T-Lymphozyten
	Passagere Kreatininerhöhung > 1 Woche (s. o.)
	Bakterielle, virale oder fungale Infektion, welche antibiotisch, antiviral oder antifungal behandelt wird
	Primäre Dysfunktion (PDF)
	Passagere Adipositas (BMI > 30 kg/m ²) oder Erhöhung um 5 kg/m ² bei präoperativ adipösen Patienten
	Passagere Kachexie (BMI < 18 kg/m ²) oder Erniedrigung um 2 kg/m ² bei präoperativ kachektischen Patienten
	Hyperlipidämie, welche einer Behandlung > 3 Monate zur Normalisierung bedarf (s. o.)
	Passagerer Diabetes mellitus mit Tabletten- oder Insulinbehandlung > 1 Woche (s. o.)
Grad 2b	Potenziell lebensbedrohliche Komplikation, verursacht keinen bleibenden Schaden
	Komplikationen, welche einer invasiven Intervention mit Verlängerung des Intensivstationaufenthaltes bedürfen
Beispiele	Primäre Dysfunktion mit Verlängerung des Intensivstationaufenthaltes > 5 Tage

Fortsetzung Tab. 2

	Postoperative Blutung mit Laparotomie
	Gastrointestinale Blutung mit endoskopischer oder chirurgischer Therapie
	Galleleck, welches endoskopischer oder chirurgischer Therapie bedarf
	Gallengangsstenose, welche endoskopisch, chirurgisch oder perkutan therapiert wird
	Nierenversagen mit passagerer Hämodialyse oder Peritonealdialyse
	Hauttumore wie squamöse oder basocellulare Tumoren

Tab. 3: Grad 3 – Klassifikation nach Clavien

Grad 3	Jede Komplikation, welche einen bleibenden Organschaden verursacht, sowie das Auftreten eines Malignoms
Grad 3a	Komplikation mit bleibendem Organschaden, welcher keinen Progress zeigt; es besteht ein geringes Risiko von Organverlust und/oder Tod
Beispiele	De-novo-Hepatitis C
	Chronische Abstoßung ohne Progress
	Persistierende Gallengangsstenose, welche einer endoskopischen oder chirurgischen Therapie nicht zugänglich ist, jedoch ohne Gefahr eines Leberversagens oder einer chronischen Cholangitis
	Kreatininerhöhung (11,2 mg/l) > 6 Monate
	Herzinsuffizienz NYHA I–II, Mitralklappeninsuffizienz
	> 6 Monate persistierende Adipositas oder Kachexie
	> 6 Monate persistierender Diabetes mellitus
	Persistierende Hyperlipidämie > 6 Monate trotz Therapie

Fortsetzung Tab. 3

Grad 3b	Komplikationen, welche zu bleibendem Organschaden führen, schwer zu therapieren sind und häufig zu einem Progress führen, welcher Organversagen und/oder Tod verursachen kann
	De-novo-Hepatitis B
	Entwicklung eines Malignoms
	Persistierende Gallengangsstenose, welche nicht chirurgisch oder endoskopisch behandelbar ist, einen Progress zeigt und zu rezidivierender Cholangitis führt
	Chronische Abstoßung
	Nierenversagen mit dauerhafter Hämodialyse oder Nierentransplantation
	Herzinsuffizienz NYHA III–IV, Myokardinfarkt mit Herzinsuffizienz NYHA III–IV

Tab. 4: Grad 4 – Klassifikation nach Clavien

Grad 4a	Retransplantation
Grad 4b	Tod

3.4.1 Grad-1-Komplikationen

Diese Komplikationen sind nicht lebensbedrohlich und benötigen keine spezifische Therapie. Sie können durch einfache Therapiemaßnahmen am Krankenbett behandelt werden oder eine Spontanremission zeigen. Die medikamentöse Therapie ist beschränkt (s. Tab. 1). Blutverluste, die einer Transfusion von bis zu 3 Erythrozytenkonzentraten bedürfen, stellen ebenfalls eine Grad-1-Komplikation dar. Die Komplikation führt zu keiner Verlängerung des Intensivstation- oder Krankenhausaufenthaltes. Beispiele sind in der Tabelle 1 aufgeführt.

3.4.2 Grad-2-Komplikationen

Grad-2-Komplikationen sind potenziell lebensbedrohlich, verursachen jedoch keine persistierenden Organschäden. Bei diesen Komplikationen wird eine Unterteilung in Grad 2a und Grad 2b vorgenommen: Grad-2a-Komplikationen benötigen eine spezifische medikamentöse Therapie, die über die bei Grad 1 angegebenen Therapeutika hinausgeht. Auch die Transfusion von mehr als drei Erythrozytenkonzentraten zählt zu den Therapiemaßnahmen bei einer Komplikation Grad 2a. Komplikationen, die dem Grad 2b entsprechen, bedürfen einer Intervention; hierzu gehören endoskopische und chirurgische Therapiemaßnahmen, die vorübergehende Hämodialyse oder die perkutane Drainage (weitere Beispiele s. Tab. 2).

3.4.3 Grad-3-Komplikationen

Diese Komplikationen werden ebenfalls untergeteilt: Grad-3a-Komplikationen beinhalten bleibende Organschäden ohne Progression und mit einem geringen Risiko des Organversagens. Zu den Grad-3b-Komplikationen zählen bleibende Schäden mit Progression und signifikantem Risiko für Organversagen und Tod des Patienten. In diese Kategorie werden auch schwere Komplikationen anderer Organsysteme eingeordnet, z. B. kardiale Erkrankungen und Malignome. Kutane Malignome und Basaliome zählen jedoch zu den Komplikation Grad 2b (Beispiele s. Tab. 3).

3.4.4 Grad-4-Komplikationen

Grad-4-Komplikationen werden in Retransplantation bei Transplantatverlust (Grad 4a) und Tod des Patienten (Grad 4b) unterteilt.

3.5 Definitionen für transplantationsspezifische Komplikationen

Zur systematischen und standardisierten Analyse transplantationsspezifischer Komplikationen wurde im Vorfeld der Studie ein Katalog mit Definitionen transplantationsspezifischer Komplikationen erstellt. Die Erhebung der Komplikationen entsprechend des Kataloges basiert auf empirischen in der Klinik

angewandeten und in der Literatur akzeptierten Definitionen für transplantationspezifische Komplikationen. Diese sind im Folgenden aufgelistet:

1. Primäre Nichtfunktion des Transplantats

Die primäre Nichtfunktion des Transplantats („primary nonfunction“, PNF) ist definiert als Notwendigkeit einer Retransplantation innerhalb von zehn Tagen oder Versterben des Patienten aufgrund von Transplantatversagen (Kinchi et al. 1999; Broering et al. 2004).

2. Primäre Dysfunktion des Transplantats

Die primäre Dysfunktion des Transplantats („primary poor function“, PPF) ist definiert als eine Transplantatdysfunktion mit dem klinischen Korrelat einer Transaminasenerhöhung > 2000 U/l oder der Notwendigkeit einer kontinuierlichen Substitution von Blutplasma („fresh frozen plasma“, FFP) über fünf Tage oder länger als fünf Tage post transplantationem (Goss et al. 1994; Kinchi et al. 1999; Broering et al. 2004; Greig et al. 1993).

3. Biliäre Komplikationen

Biliäre Komplikationen sind definiert als Komplikationen der Gallenwege des Transplantats. Ursächlich hierfür können Nekrosen der kleinen und großen Gallenwege sein, Fehlfunktionen der Papilla Vateri, komplexe morphologische Gallenwegsveränderungen, Gallengangsnekrosen, Gallengangsstenosen sowie Strikturen und Anastomosenleckagen. Die Komplikationen bedürfen einer endoskopischen oder chirurgischen Intervention. Zur Diagnostik können die T-Drainagen-Cholangiographie, die endoskopische retrograde Cholangiographie (ERC), die perkutane transhepatische Cholangiographie und die MR-Cholangiographie eingesetzt werden. Gegebenenfalls muss eine operative Therapie erfolgen (Broering et al. 2004; Kahl et al. 2007).

4. Akute Abstoßung

Die akute Abstoßung ist definiert als plötzliche Verschlechterung der Transplantatfunktion, einhergehend mit typischen pathologischen Gewebeveränderungen. Klinisch zeigen sich bei einer zellulären Abstoßung häufig Fieber, eine Schwellung des Transplantats sowie Rückgang oder Veränderung der Galleproduktion, verbunden mit einem nachweisbaren Funktionsabfall im

Sinne einer massiven Transaminasenerhöhung. Die Klinik kann aber häufig auch fehlen. In der Histologie zeigt sich eine portale Entzündung, eine Gallengangsläsion und eine Endothelitis (Böcker et al. 2008). Die Standardtherapie erfolgt mit Steroidboli à 500 mg, die jeweils an drei aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht werden. Gegebenenfalls muss die Immunsuppression umgestellt werden. Bei Verdacht auf eine steroidresistente Abstoßung kann eine erneute Biopsie erfolgen und eventuell ein lymphozytenspezifischer Antikörper gegeben werden. Eine akute Abstoßung, die sich gut mit Steroidbolusgaben therapieren lässt, gehört zur Grad-1-Kategorie. Ist die Gabe von lymphozytenspezifischen Antikörpern bei steroidresistenter Abstoßung erforderlich, liegt jedoch eine Grad-2-Komplikation vor, da dieses Medikament selbst weitere Komplikationen induzieren kann. (Clavien et al. 1994).

5. Chronische Abstoßung

Die chronische Abstoßung ist als persistierende Erhöhung der Cholestaseparameter ohne Hinweis auf eine andere Ursache definiert mit dem histologischen Bild des vollständigen Verlustes der Gallengänge in mehr als 50% der Periportalfelder. Sie kann zu jedem Zeitpunkt auftreten und ist häufig nur zum Teil reversibel (Böcker et al. 2008; Rogiers et al. 1994; Pfitzmann 2005). Je nach Verlauf wird sie den Grad-3a-Komplikationen ohne Progredienz oder den Grad-3b-Komplikationen mit Progredienz zugeordnet. Schlimmstenfalls kann sie zur Retransplantation führen und entspricht dann einer Grad-4a-Komplikation.

6. Transplantatthrombosen

Pfortaderthrombose und Leberarterienthrombose fallen aufgrund der Interventionsbedürftigkeit in die Kategorie 2b. Falls keine Thrombektomie möglich ist, führen diese Komplikationen zur Retransplantation; dann liegt eine Grad-4a-Komplikation vor. Sie können zu jedem Zeitpunkt auftreten, auch im späteren Verlauf (Corno et al. 2005; Böcker et al. 2008).

3.5.1 MELD-Score

Der MELD-Score (MELD: Model of End Stage Liver Disease) wurde zur Abschätzung der Mortalität von Patienten im Endstadium einer Leberzirrhose

entwickelt. Er basiert auf einer Modifikation der UNOS-Formel, die von Wissenschaftlern der Mayo-Klinik entwickelt wurde. Der errechnete Wert des MELD-Scores kann von 6 (leichte Erkrankung) bis 40 (schwere Erkrankung) reichen und wird für die Zuteilung von Spenderlebern zu möglichen Empfängern eingesetzt. Patienten mit einem Score < 9 zeigten in einer Studie von Wiesner et al. eine 3-Monats-Mortalität von 1,9%, während ein Score von 40 mit einer 3-Monats-Mortalität von 71,3% behaftet war (Wiesner et al. 2001 und 2003). Zur Berechnung des MELD-Scores werden das Serumkreatinin, der Bilirubinwert und der INR-Wert verwendet. Der MELD-Score ist in den Richtlinien zur Organtransplantation zur Einschätzung der Dringlichkeit einer Lebertransplantation aufgenommen. (Richtlinien für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation aus Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG 〈Besonderer Teil Leber〉 Seite 13 von 27)

3.6 Datenerhebung und -auswertung

Die Daten wurden aus der laufenden Dokumentation der Transplantationskoordination gewonnen. Die Statusdokumentation bis 1998 war unvollständig, in diesen Fällen wurde der Status über die Datenbank des Zentralarchivs bestimmt. Zur Auswertung von Morbidität und Letalität wurden die Operationsberichte, die Krankenakten stationärer Aufenthalte sowie die Daten der weiterführenden Betreuung und Dokumentation der Hepatobiliären Ambulanz der Universitätsklinik Hamburg ausgewertet.

3.7 Klinische Chemie

wurden die klinisch-chemischen Laborparameter Kreatinin, INR-Wert sowie Gesamtbilirubin erhoben und analysiert.

Post transplantationem wurden folgende Laborparameter erhoben und analysiert: Gesamtbilirubin, GOT, GPT, γ -GT, QUICK und INR sowie Kreatinin. Die Analysezeitpunkte waren jeweils der 1., 3., 5., 7. und 14. Tag postoperativ.

Weitere Analysen wurden nach 6 und 12 Monaten sowie nach 3 und 5 Jahren durchgeführt.

3.8 Statistik

Parametrische Daten wie Alter, Transaminasen etc. wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test, einem Homogenitätstest, auf Signifikanz geprüft. Es sollte die Übereinstimmungen der Vergleichsgruppen analysiert werden. Nichtparametrische Daten wurden mittels Fischer's Exact Test auf Signifikanz geprüft.

Die Datenauswertung erfolgte anhand der Mittelwerte und Mediane. Als Darstellungsform wurde die Tabelle gewählt. Zur Auswertung spezifischer Überlebenszeiten bei unterschiedlichen Beobachtungszeiträumen wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet; die Ergebnisse wurden in Treppendiagrammen dargestellt.

3.9 Patientenkollektiv

Am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf wurden in der Zeit von Januar 1993 bis Dezember 2005 insgesamt 1116 Lebertransplantationen durchgeführt; 675 Empfänger waren älter als 16 Jahre (erwachsene Empfänger) und 441 Empfänger waren jünger als 16 Jahre (kindliche Empfänger). Alle Lebertransplantationen erfolgten ausschließlich orthotop. Im oben genannten Zeitraum wurden 554 Vollorgantransplantationen (473 Erwachsene und 72 Kinder), 56 Größenreduzierte Segmenttransplantationen (3 Erwachsene und 53 Kinder), 169 Leber-Lebendspende-Transplantationen (40 Erwachsene und 129 Kinder), 341 Split-Leber-Transplantationen (158 Erwachsene und 183 Kinder) sowie 5 Dominotransplantationen (1 Erwachsener und 4 Kinder) durchgeführt. Die 341 Split-Leber-Transplantationen setzten sich aus 135 rechtserweiterten, 161 linkslateralen, 25 Full-left- und 20 Full-right-Transplantationen zusammen. Die 135 rechtserweiterten Transplantationen umfassten 116 Primärtransplantationen (104 Erwachsene und 12 Kinder) und 19 Retransplantationen. Nach abschließender Analyse des Kollektivs standen für das angestrebte Paarbildungs-Verfahren 104 erwachsene Empfänger eines primären

rechtserweiterten Split-Lebertransplantats und 373 erwachsene Empfänger eines Vollorgantransplantats zur Verfügung.

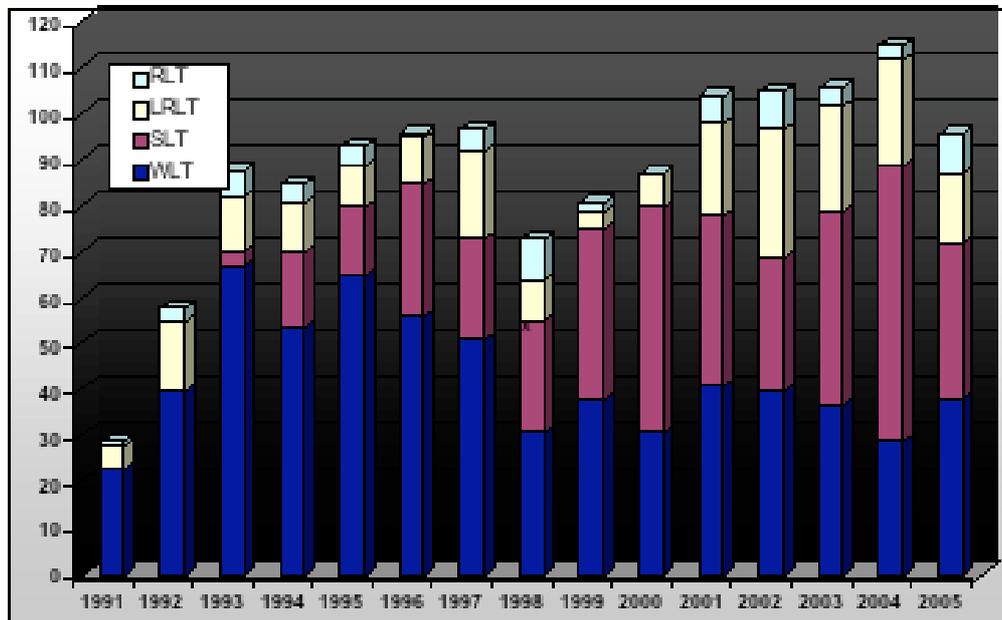


Abb. 1: Lebertransplantationen am UKE 1993–2005
 UKE: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

3.10 Chirurgische Techniken

3.10.1 Spenderoperation: „In-situ-Split“

Beim In-situ-Split wird die Leber des hirntoten Spenders unter Aufrechterhaltung des Blutkreislaufes entnommen. Dieses Verfahren hat den Vorteil, dass die Kaltischämiezeit vermindert werden kann. Die Entnahmetechnik entspricht weitestgehend der bei Leber-Lebendspendern.

Nach Eröffnung des Abdomens werden zunächst die anatomischen Gegebenheiten gründlich inspiziert; dabei wird auch der qualitative Zustand der Leber beurteilt. Inspektorisch und mittels Ultraschall wird die Gefäßanatomie und der Verlauf der Lebervenen beurteilt. Die Pfortaderbifurkation wird untersucht, sollte sie nicht vorhanden sein, wäre das eine Kontraindikation für das Splitten. Nach der Entscheidung für das Splitten des Organs wird die Transsektion des Ligamentum triangulare sinistrum durchgeführt und der

linkslaterale Lappen unter Durchtrennung des Omentum minus gelöst. Nach Eröffnung des Peritoneums ventral des Ligamentum hepatoduodenale erfolgt die Darstellung der linken Leberarterie am Abgang der Arteria hepatica propria. Anschließend werden Lobus quadratus und Segment III getrennt. Es folgt die Freipräparation des Pfortaderhauptstamms und der zu Segment IV gehörigen Äste mit anschließender Absetzung. Das Parenchym wird bis zur hilären Platte disseziert, größere Gefäße werden dabei umstochen. Anschließend wird die hiläre Platte scharf durchtrennt. Die linke Arterie, Vene und der linke Pfortaderhauptstamm werden abgeklemmt, durchtrennt und übernäht. Nach der Entnahme des Transplantats und Kühlung durch Perfusion mit kalter University-of-Wisconsin-(UW-)Lösung wird die Spenderoperation wie gewohnt fortgesetzt.

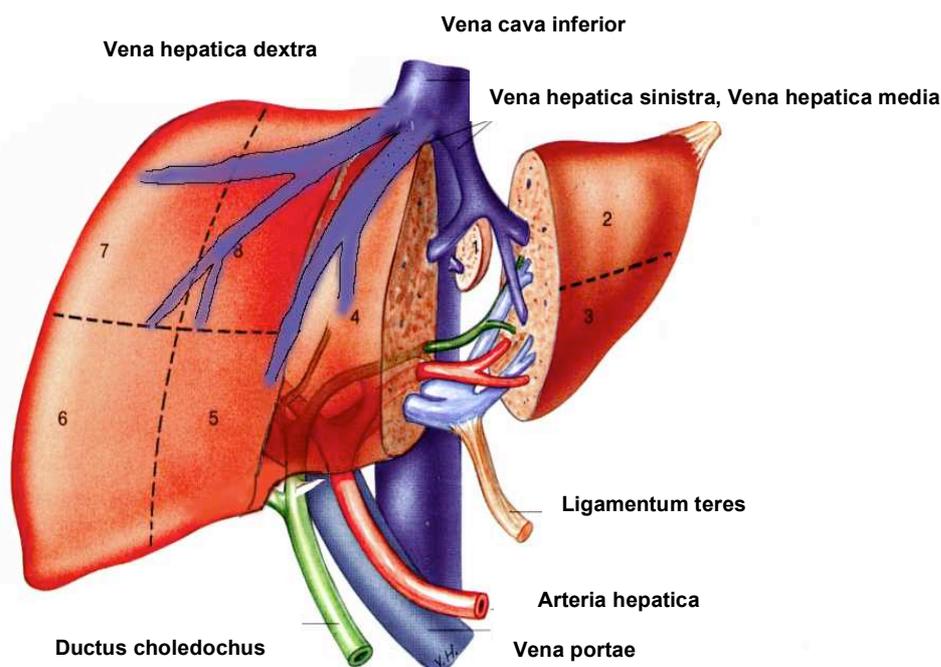


Abb. 2: Trennung der Leber in einen rechtserweiterten Teil mit den Segmenten I, IV–VIII und einen linken Teil mit den Segmenten II und III; Bildquelle: Rogiers X et al. (2002) Split liver transplantation, S. 130 Steinkopff, Darmstadt

3.10.2 Spenderoperation: „Ex-situ-Split“

Die Entnahme der Leber erfolgt en bloc nach Starzl. Um eine Warmischämie zu verhindern, wird das Organ mit 4 °C kalter UW-Lösung perfundiert und gekühlt. Danach wird die Gallenblase entfernt und der Ductus cysticus ligiert.

Es folgt die Darstellung der Gefäße des linkslateralen Lappens. In der Regel verbleiben die rechte Arterie, der Hauptstamm der Pfortader und der Gallengang am rechtserweiterten Lappen, die Hauptarterie mit dem Truncus coeliacus verbleibt am linkslateralen Lappen.

Anschließend wird das Parenchym entlang des Ligamentum falciforme nach der Sharp-knife-Technik von Daniel Azoulay disseziiert. Die Trennung erfolgt direkt entlang des Segments IV. Zum rechtserweiterten Lappen gehören die Segmente I und IV–VIII, zum linkslateralen Lappen die Segmente II und III. Die Gefäßstümpfe an der Schnittfläche werden unterbunden. Während der Operation erfolgt eine kontinuierliche Kühlung mit UW-Lösung.

3.10.3 Spenderoperation

Auch bei diesem Eingriff wird zu Beginn eine gründliche Inspektion des Abdomens durchgeführt. Es folgen die Mobilisation des Darms und die Darstellung der infrarenalen Aorta mit der Aufzweigung der Iliakalgefäße sowie der Arteria mesenterica inferior und superior. Des Weiteren wird die Vena cava dargestellt. Zur anschließenden Mobilisation werden alle anhängenden Ligamente durchtrennt. Das Organ wird en bloc entnommen. Im Eiswasserbad wird die Dissektion des Ligamentums hepatoduodenale vorgenommen mit Darstellung der Vena portae, Arteria hepatica bis zum Truncus coeliacus und des Ductus choledochus, der distal in Nähe des Pankreas ligiert und abgesetzt wird.

3.10.4 Empfängeroperation: Split-Leber-Transplantation

Die Empfängeroperation wird parallel zur Spenderoperation begonnen, wenn gewährleistet ist, dass das Organ transplantierbar ist. Die Hepatektomie erfolgt wie bei der orthotopen Lebertransplantation unter Erhalt der retrohepatischen

Vena cava (Piggyback-Technik). Leberarterie, Vena portae und Gallengang werden so nah wie möglich an der Leber durchtrennt. Nach Lösen des rechten Lappens und des Lobus caudatus von der Vena cava inferior werden die Lebervenen an der Einmündung zur Vena cava abgesetzt. Das Organ wird entnommen und beim Empfänger eingesetzt. In der Regel wird eine End-zu-Seit-Anastomose zwischen Transplantatvene und Vena cava inferior angelegt, die Portalvene End-zu-End anastomosiert. die portovenöse Reperfundierung der Leber. Die Arterie wird End-zu-End mit der Arteria hepatica des Empfängers anastomosiert.

In Abhängigkeit von der Anatomie des Gallenganges von Spender und Empfänger erfolgt die Rekonstruktion mittels Y-Roux-Schlinge oder direkt mit dem Gallengang.

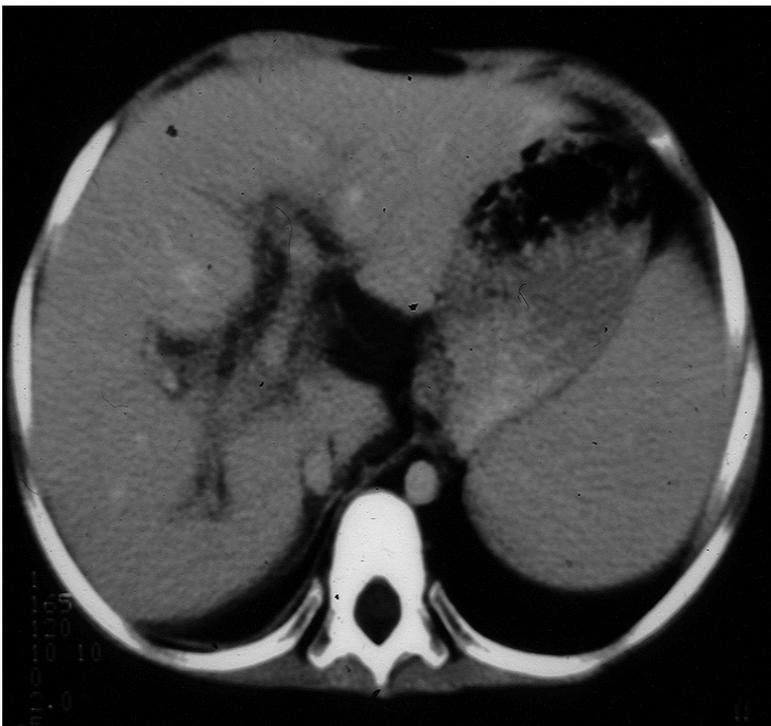


Abb. 3: Abdomen-CT nach orthotoper Lebertransplantation



Abb. 4: Abdomen-CT nach Split-Leber-Transplantation

3.10.5 Empfängerkriterien für rechtserweiterte Split-Leber-Transplantation

Es bestehen keine strengen Ausschlusskriterien. Jedoch wird der Eingriff für Patienten mit Ersttransplantation und ohne vorherige abdominelle Operationen bei UNOS-Status IIb oder III–IV empfohlen.

3.10.6 Kriterien für Splitting des Spenderorgans

Idealerweise sollte der Spender < 50 Jahre alt sein, nicht unter einer chronischen Lebererkrankung gelitten haben, normale Leberenzyme aufweisen (ASAT, ALAT, γ -GT), weniger als zwei Tage intensivmedizinisch behandelt worden sein und hämodynamisch stabil sein. Das ist besonders für das In-situ-Splitting wichtig. Ob eine Leber letztlich gesplittet werden kann, wird hauptsächlich anhand der Befunde der makroskopischen Inspektion entschieden: Eine fettige Degeneration über 30% ist ein Ausschlusskriterium, weiterhin müssen die anatomischen Strukturen eine Aufteilung der einzelnen Leberlappen zulassen.

4 Ergebnisse

4.1 Paarbildung

104 Patienten erhielten in dem festgelegten Zeitraum eine Split-Leber-Transplantation am UKE. Für 34 Patienten, bei denen eine Split-Leber-Transplantation (SLT) vorgenommen wurde, ließ sich kein passender Partner aus der Gruppe der Patienten finden, bei denen eine orthotope Lebertransplantation (OLT) durchgeführt wurde: Sechs SLT-Patienten überschritten die Kaltischämiezeit von 900 Minuten und fielen dadurch aus der Studie heraus. Zehn SLT-Patienten stimmten in den Altersgruppen der Empfänger und/oder Spender nicht überein. Bei vier SLT-Patienten verhinderten die Zusatzdiagnosen (maligne Erkrankungen) eine Paarbildung. Der Status von acht Patienten war bei sonst übereinstimmenden Kriterien nicht identisch und bei sechs SLT-Patienten stimmten mehrere Kriterien nicht überein.

Somit ließen sich für 70 SLT-Patienten passende OLT-Vergleichspartner finden. Das Patientenkollektiv umfasst 140 Patienten. Bei allen Patienten des Gesamtkollektivs (n = 140) war eine Ersttransplantation durchgeführt worden. Die Paarbildungs-Kriterien basierten nur auf den Daten der Ersttransplantation, Folgetransplantationen wurden als klassifizierte Komplikationen im Verlauf gewertet.

4.2 Empfängercharakteristika

4.2.1 Indikationen und UNOS-Status

Die Indikationen setzten sich bei den 140 Patienten wie folgt zusammen: 28 alkoholtoxische Leberzirrhosen, 14 Hepatitis-B-Infektionen, 14 Hepatitis-C-Infektionen, 14 fulminante Leberversagen, vier Budd-Chiari-Syndrome, acht idiopathische Leberzirrhosen, vier polyzystische Lebererkrankungen, 24 hepatozelluläre Karzinome, vier andere maligne Tumorerkrankungen, acht

primäre biliäre Zirrhosen, zehn sklerosierende Cholangitiden, zwei Autoimmunhepatitiden, vier Fälle mit Morbus Wilson, eine Oxalose und ein Crigler-Najjar-Syndrom (s. Tab. 5; Abb. 5).

Pro Gruppe wiesen jeweils 11 Patienten den UNOS-Status I (16%), 12 den UNOS-Status II (17%) und 47 den UNOS-Status III/IV (67%) auf (s. Tab. 2).

Tab. 5: Transplantationsindikationen für die orthotope und rechtserweiterte Lebertransplantation

Indikationen	n	Anteil (%)
Alkoholtoxische Leberzirrhose	28	20
Hepatitis-B-Zirrhose	14	10
Hepatitis-C-Zirrhose	14	10
Fulminantes Leberversagen	14	10
Budd-Chiari-Syndrom	4	2,75
Idopathische Zirrhose	8	5,5
Polyzystische Lebererkrankung	4	2,75
Hepatozelluläres Karzinom	24	17
Andere maligne Tumorerkrankungen der Leber	4	2,75
Primäre biliäre Zirrhose	8	5,5
Sklerosierende Cholangitis	10	7
Autoimmunzirrhose	2	1,5
Morbus Wilson	4	2,75
Oxalose, Crigler-Najjar-Syndrom	2/	1,5

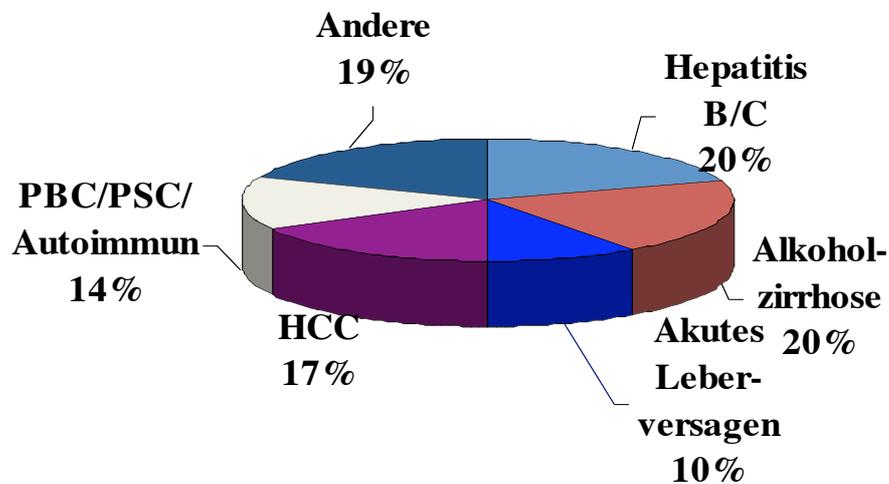


Abb. 5: Indikationen zur Lebertransplantation der Gesamtkollektive
 PBS: ; PSC: ; HCC: hepatozelluläres Karzinom

Tab. 6: UNOS-Status bei Transplantation

	OLT (n = 70)		SLT (n = 70)	
UNOS-Status I	11	16%	11	16%
UNOS-Status II	12	17%	12	17%
UNOS-Status III/IV	47	67%	47	67%

4.2.2 Altersverteilung

Die Patienten der SLT-Gruppe wie auch der OLT-Gruppe waren im Median 51 Jahre alt. In beiden Gruppen lag das Alter der Empfänger zwischen 16 und 69 Jahren. Signifikante Altersunterschiede zeigten sich nicht (s. Tab. 7).

4.2.3 Geschlechtsverteilung

In der OLT-Gruppe waren 46 der Patienten männlich (66%) und 24 weiblich (34%). Die SLT-Gruppe umfasste 38 männliche (54%) und 32 weibliche Patienten (46%). Signifikante Geschlechtsunterschiede zeigten sich nicht (s. Tab. 7).

Tab. 7: Empfängercharakteristika

	OLT (n = 70)		SLT (n = 70)	
	Median	Spannweite	Median	Spannweite
Alter (Jahre)	51	16–69	51	16–69
Geschlecht m/w*	46/24 (66%/34%)		38/32 (54%/46%)	
MELD-Score	13	6–33	14	6–36

* Angegeben sind Anzahl und Prozentanteil

4.2.4 Beobachtungszeitraum

Unter Berücksichtigung technischer Innovationen sowie des kontinuierlichen Erfahrungszuwachses im Bereich der Lebertransplantation wurde der Zeitraum der Transplantation als Paarbildungs-Kriterium gewertet. Der Studienzeitraum von 1993 bis 2005 wurde dazu in drei Perioden eingeteilt: I. Periode: 1993–1995, II. Periode: 1996–2000, III. Periode: 2001–2005. In der I. Periode erfolgten jeweils sieben SLT- bzw. OLT-Transplantationen, in der II. Periode jeweils 34 und in der III. Periode jeweils 29 Transplantationen.

4.3 Immunsuppression

Die immunsuppressive Therapie bestand bei jeweils 38 Patienten der SLT- und OLT-Gruppe aus Cyclosporin A in Kombination mit Urbason; 15 Patienten der SLT-Gruppe und 18 Patienten der OLT-Gruppe wurde Tacrolimus in Kombination mit verabreicht. In der OLT-Gruppe erhielten 14 Patienten eine Triple-Therapie mit Cyclosporin, und Azathioprin (n = 7) oder Mycophenolat-Mofetil (n = 6). In der SLT-Gruppe erhielten 11 Patienten ergänzend Azathioprin oder Mycophenolat-Mofetil (n = 5). Ein Patient der SLT-Gruppe bekam ergänzend Sirolimus. Ausnahmslos wurde allen Patienten intraoperativ vor der Reperfusion 1 g verabreicht. Die Behandlung einer histologisch gesicherten akuten Abstoßung erfolgte mittels dreitägiger Bolustherapie von jeweils 500 mg Methylprednisolon.

4.4 Spendercharakteristika

Die Spenderdaten wiesen in keiner Kategorie signifikante Unterschiede zwischen der OLT- und SLT-Gruppe auf. Die Mediane der Leber-, Blutbild- und Gerinnungswerte waren in beiden Gruppen im Normbereich (s. Tab. 8).

Tab. 8: Spendercharakteristika

	OLT (n = 70)		SLT (n = 70)	
	Median	Range	Median	Range
Alter (Jahre)	38	0–73	33,5	15–64
Geschlecht m/w*	45/25		46/24	
Körpergewicht (kg)	75	50–120	75	55–98
Dauer Intensivaufenthalt (Tage)	3	0–22	3	0–14
Reanimation (%)	12,8		17,1	
Natrium (mmol/l)	144	122–162	143	126–171
T (U/l)	23	4–184	29	4–142
T (U/l)	21	5–86	19	3–246
γ-GT (U/l)	18,5	5–145	12	3–165
Prothrombinzeit (%)	79,5	46–130	79	45–130
Gesamtbilirubin (mg/dl)	0,6	0,12–3,22	0,7	0,2–2,7
Kaltischämiezeit (min)	566	290–789	570	200–885

* Angegeben sind Anzahl und Prozentanteil

4.5 Patientenüberleben

Der mediane Beobachtungszeitraum der Patienten betrug 36 Monate post transplantationem (max. 156 Monate, mind. 1 Monat). Innerhalb dieses Beobachtungszeitraums verstarben 17 Patienten der OLT-, und 12 Patienten SLT-Gruppe; signifikante Unterschiede zeigten sich diesbezüglich nicht.

Die 3-Monats-Überlebensrate betrug entsprechend der Kaplan-Meier-Analyse 84,3% in der SLT-Gruppe und 88,6% in der OLT-Gruppe (Log Rank: $p = 0,43$). Das 2- und 5-Jahres-Überleben der Patienten betrug 86,3% bzw. 82,6% in der

SLT-Gruppe sowie 78, 4% bzw. 75,6% in der OLT-Gruppe (Log Rank: $p = 0,3822$).

Innerhalb des ersten 3-Monats-Verlaufs verstarben sechs Patienten der OLT- und fünf Patienten der SLT-Gruppe. Entsprechend der Clavien-Klassifikation wurde das Auftreten eines Todesfalls als Grad-IVb-Komplikation gewertet. Innerhalb des Langzeitverlaufs verstarben 12 Patienten der OLT- und sechs Patienten der SLT-Gruppe.

Als Ursachen für einen frühzeitigen Tod der Patienten traten folgende Komplikationen auf: Sepsis mit Multiorganversagen (OLT-Gruppe: $n = 1$; SLT-Gruppe: $n = 3$), neurologische Komplikationen (OLT-Gruppe: $n = 2$, Stammganglienblutung und Leukenzephalopathie), Tod aus unklarer Ursache (OLT-Gruppe: $n = 1$; SLT-Gruppe: $n = 2$) und akutes Leberversagen infolge einer primären Nichtfunktion des Transplantats (OLT-Gruppe: $n = 0$; SLT-Gruppe: $n = 2$). Innerhalb des 3-Monats-Verlaufs unterschieden sich die beiden Untersuchungsgruppen in Hinblick auf Ätiologie und Häufigkeit der Todesfälle nicht signifikant voneinander. Der Median des Patientenüberlebens lag innerhalb der ersten drei Monate nach SLT bei 22 Tagen (0–61), nach OLT bei 14 Tagen.

Tab. 9: Todesursachen innerhalb der ersten drei Monate nach Transplantation

Todesursache	OLT (n = 70)	SLT (n = 70)
Sepsis mit Multiorganversagen	1	3
Neurologische Komplikationen	0	2
Unbekannt	2	1
PNF	2	0
Gesamt	5	6

Innerhalb des Langzeitverlaufs traten als Todesursachen folgende Komplikationen auf: Sepsis mit Multiorganversagen (OLT-Gruppe: $n = 2$; SLT-Gruppe: $n = 2$), Rezidive eines Malignoms (OLT-Gruppe: $n = 6$; SLT-Gruppe: $n = 1$), Burkitt-Lymphom (OLT-Gruppe: $n = 1$; SLT-Gruppe: $n = 0$), Rezidive chronischer Lebererkrankungen (OLT-Gruppe: $n = 1$, chronische Hepatitis-C-Virus-[HCV]-Infektion; SLT-Gruppe: $n = 1$, Alkoholabusus), neurologische Kom-

plikationen (OLT-Gruppe: n = 1, Leukenzephalopathie), Rechtsherzversagen (OLT-Gruppe: n = 0; SLT-Gruppe: n = 1), Tod aus unklarer Ursache (OLT-Gruppe: n = 0; SLT-Gruppe: n = 1); ein Patient verstarb infolge eines progredienten Leberversagens bei chronischer Abstoßung (OLT-Gruppe n = 1; SLT-Gruppe n = 0).

Im Langzeitverlauf war die Sepsis mit n = 4 als zweithäufigste Todesursache ebenso häufig wie im Kurzzeitverlauf. Die häufigsten Ursachen für das Versterben im Langzeitverlauf waren Rezidive maligner Grunderkrankungen. Drei Patienten aus der OLT-Gruppe sind an einem HCC-Rezidiv verstorben, ein weiterer Patient an einem Rezidiv eines Hämangiosarkoms. Darüber hinaus waren Rezidive eines Klatskin-Tumors und eines Kolonkarzinoms für das Versterben verantwortlich. Ein OLT-Patient ist an einem neu aufgetretenen Burkitt-Lymphom verstorben. In der SLT-Gruppe ist nur ein Patient an einem malignen Rezidiv verstorben; hierbei handelte es sich um ein Sarkomrezidiv. Dieser Patient starb 2505 Tage nach der Transplantation. Des Weiteren ist ein Patient aus der OLT-Gruppe an einer chronischen HCV-Infektion verstorben und ein Patient an den Folgen eines fortgeführten Alkoholabusus. Ein OLT-Patient verstarb an einer progredienten Leukenzephalopathie. Aus der SLT-Gruppe verstarb ein Patient an einer dekompensierten Rechtsherzinsuffizienz bei pulmonaler Hypertonie, die seit der Transplantation bestand. Innerhalb des Langzeitverlaufs unterschieden sich die beiden Untersuchungsgruppen in Hinblick auf Ätiologie und Häufigkeit der Todesfälle nicht signifikant voneinander.

Tab. 10: Todesursachen im Langzeitverlauf

Todesursache	OLT (n = 70)	SLT (n = 70)
Rezidiv Malignom	6	1
De-novo-Malignom	1	0
Rezidiv einer Grunderkrankung	1	1
Neurologische Komplikationen	1	0
Sepsis mit	2	2

Multiorganversagen		
Herz-Kreislauf-Erkrankung	0	1
Unbekannte Ursache	0	1
Chronische Abstoßung	1	0
Gesamt	12	6

Der Median des Patientenüberlebens betrug im Langzeitverlauf 1042 Tage nach SLT versus 348 Tage nach OLT.

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Häufigkeiten und der Ursachen des Versterbens der Patienten, sowohl im Kurzzeit- als auch im Langzeitverlauf. Die Todesursachen lassen im Langzeitverlauf ebenso wie im Kurzzeitverlauf keinen Rückschluss auf die Art des gewählten Transplantationsverfahrens zu. Die Implantation einer Split-Leber anstelle einer orthotopen Leber war bei keinem der verstorbenen Patienten für den Tod ursächlich gewesen.

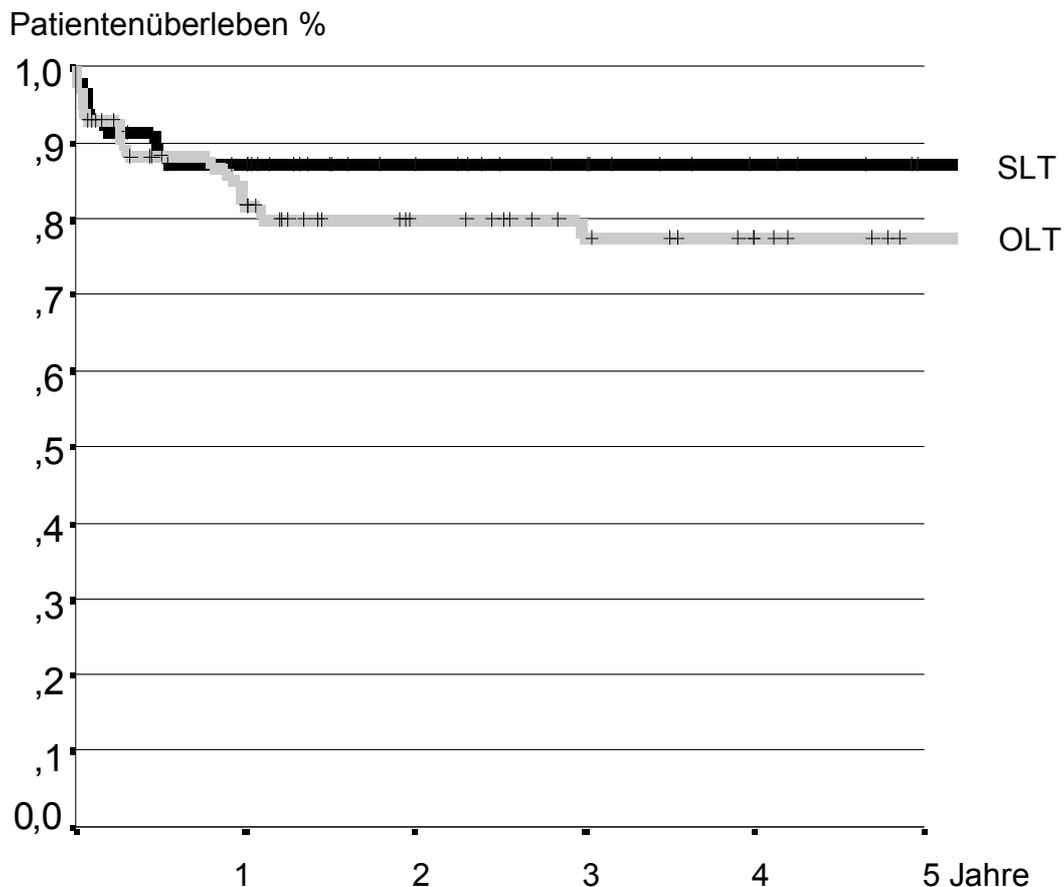


Abb. 6: 5-Jahres-Patientenüberleben; SLT: 82,6% vs. OLT: 75,6%;
Log Rank: $p = 0,21$ (n. s.)

4.6 Transplantatüberleben

Der Median bis zum Transplantatverlust betrug im 3-Monats-Verlauf nach OLT 3 Tage (1–4) und nach SLT 9,5 Tage (3–16). Im Langzeitverlauf betrug der Median bis zum Transplantatverlust nach OLT 537 Tage (140–1371) und nach SLT 371 Tage (325 und 371).

Das 2- und 5-Jahres-Transplantatüberleben betrug 77,3% bzw. 77,3% in der SLT-Gruppe sowie 71,9% bzw. 65,8% in der OLT-Gruppe (Log Rank: $p = 0,3822$).

Insgesamt sind während des gesamten Beobachtungszeitraums sechs Patienten aus der OLT-Gruppe retransplantiert worden, aus der SLT-Gruppe

neun Patienten. Aus jeder Gruppe hat ein Patient eine dritte Transplantation erhalten. Innerhalb von drei Monaten wurden drei OLT-Patienten und sieben SLT-Patienten retransplantiert, wovon in jeder Gruppe ein Patient verstarb.

Innerhalb des Kurzzeitverlaufs traten als Ursachen für einen frühzeitigen Transplantatverlust folgende Komplikationen auf: primäre Nichtfunktion des Transplantates (OLT-Gruppe: n = 3; SLT-Gruppe: n = 2), Arteria-hepatica-Thrombose (OLT-Gruppe: n = 0; SLT-Gruppe: n = 2), hämorrhagischer Schock (OLT-Gruppe: n = 0; SLT-Gruppe: n = 1) und Transplantatverlust unklarer Ursache. Die beiden Untersuchungsgruppen unterschieden sich innerhalb des Kurzzeitverlaufs in Hinblick auf Ätiologie und Häufigkeit des Transplantatverlustes nicht signifikant voneinander

Tab. 11: Gründe für eine Retransplantation im Kurzzeitverlauf

Retransplantationsindikation	OLT	SLT
PNF	3	2
Arteria-hepatica-Thrombose	0	2
Hämorrhagischer Schock	0	1
Unbekannt	0	2
Gesamt	3	7

Innerhalb des Langzeitverlaufs traten als Ursachen für einen Transplantatverlust folgende Komplikationen auf: chronische Abstoßung (OLT-Gruppe: n = 2; SLT-Gruppe: n = 1), chronische HCV-Infektion (OLT-Gruppe: n = 0; SLT-Gruppe: n = 1), und Transplantatversagen aus ungeklärter Ursache. Innerhalb des Langzeitverlaufs unterschieden sich die beiden Untersuchungsgruppen in Hinblick auf Ätiologie und Häufigkeit des Transplantatverlustes nicht signifikant voneinander.

Tab. 12: Gründe für eine Retransplantation im Langzeitverlauf

Retransplantationsindikation	OLT	SLT
Chronische Abstoßung	2	1

HCV-Reinfektion	0	1
Unbekannt	1	0
Gesamt	3	2

In der OLT-Gruppe ist ein Patient 12 Tage nach Re-Re-LTX bei Z. n. Re-LTX am vierten Tag postoperativ an einem septischen Multiorganversagen verstorben.

In der gesamten Auswertung konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Vergleichsgruppen in Bezug auf Patienten- und Transplantatüberleben festgestellt werden.

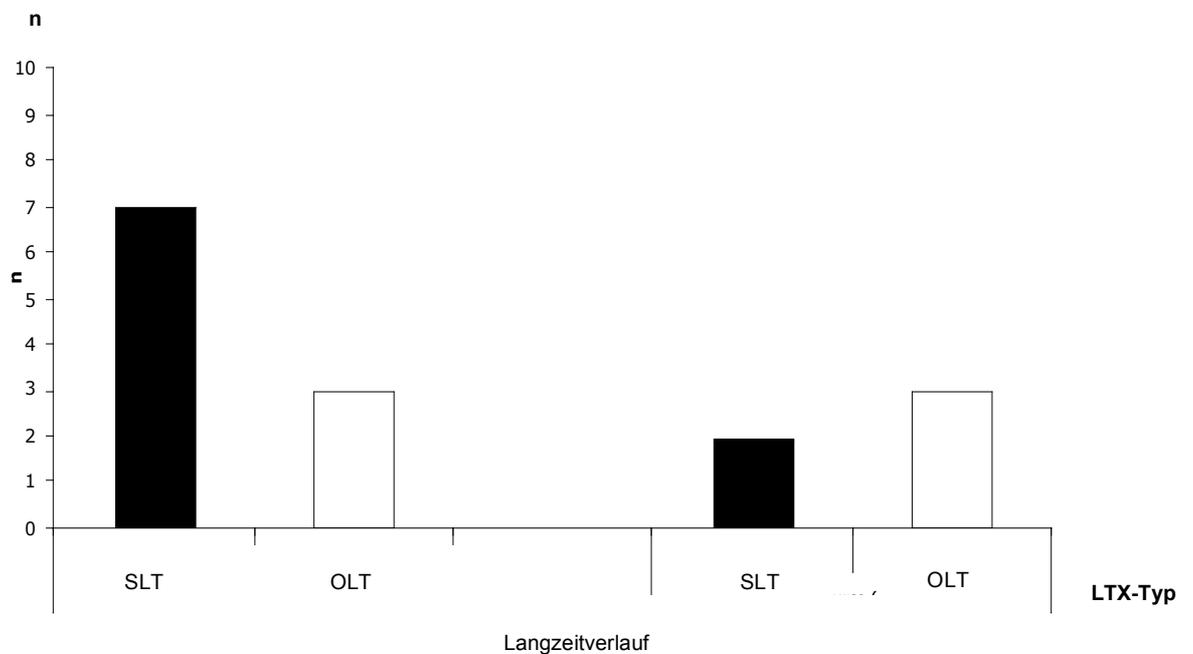


Abb. 7: Häufigkeit der Re-LTX

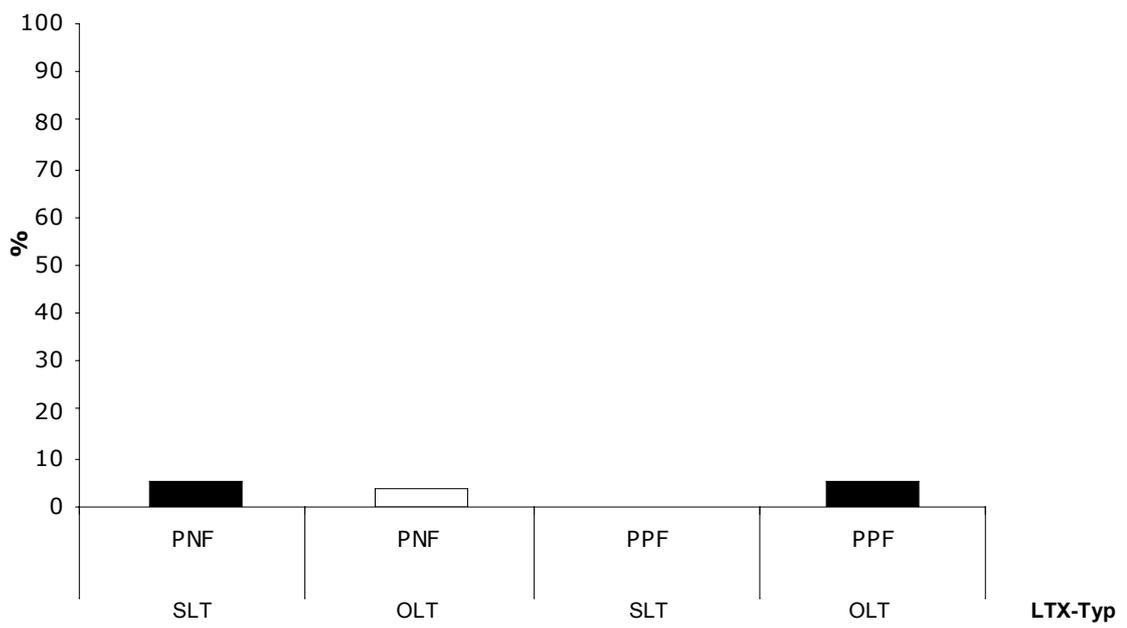


Abb. 8: Primary nonfunction (PNF) und Primary poor function (PPF)

Transplantatüberleben %

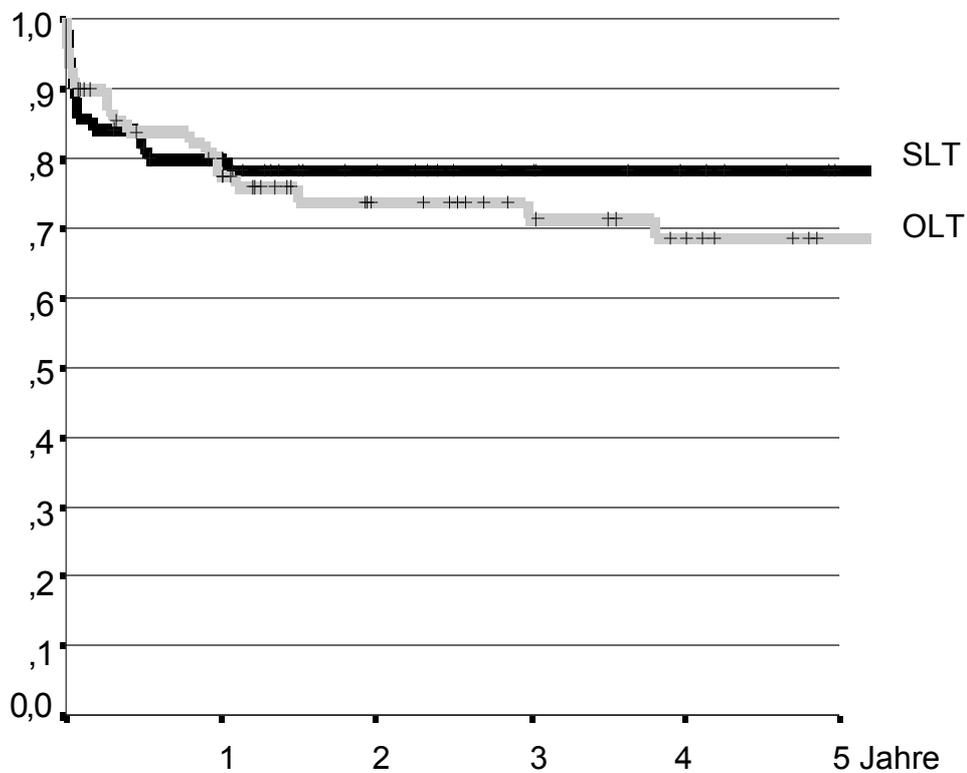


Abb. 9: 5-Jahres-Transplantatüberleben; SLT: 77,3% vs. OLT: 65,8%;
Log Rank: $p = 0,38$ (n. s.)

4.7 Komplikationen

Jeder Patient erlitt mindestens eine Komplikation. Die Gesamthäufigkeiten der Komplikationen in der Split-Gruppe waren $n = 236$, in der OLT-Gruppe $n = 232$. Im 3-Monats-Verlauf traten keine Grad-3b-Komplikationen auf, sonst waren im Lang- sowie Kurzzeitverlauf alle Komplikationsgrade vertreten.

Während der ersten drei Monate postoperativ sind 48,9% ($n = 229$) aller Komplikationen aufgetreten ($n = 468$). Von den 229 Komplikationen entfielen 52% in die Split-Gruppe ($n = 119$) und 48% in die OLT-Gruppe ($n = 110$).

4.7.1 Komplikationen der Grade 1–3 im Kurzzeitverlauf

Im Kurzzeitverlauf, d.h. in den ersten drei Monaten, waren die Grad-1-Komplikationen am häufigsten, gefolgt von Grad-2a- und Grad-2b-Komplikationen. Grad-3-Komplikationen traten in der SLT-Gruppe gar nicht auf, in der OLT-Gruppe traten bei 4 Patienten Grad-3a-Komplikationen auf. Akute Abstoßungen und Infektionen sind die häufigsten Komplikationen gewesen. Erneute Operationen waren überwiegend wegen Nachblutungen und biliären Komplikationen erforderlich. Ein PPF war nur in der OLT-Gruppe bei vier Patienten (6%) aufgetreten, jedoch bei keinem der SLT-Patienten ($p = 0,06$).

Grad-1-Komplikationen waren im Kurzzeitverlauf in der Split-Gruppe mit 65,8% ($n = 46$) und in der OLT-Gruppe mit 58,6% ($n = 41$) vertreten, Grad-2a-Komplikationen mit 44,3% in der Split-Gruppe sowie 40% in der OLT-Gruppe, Grad-2b-Komplikationen mit jeweils 41,4% in jeder Gruppe, Grad-3a-Komplikationen mit 5,7% ($n = 4$) nur in der OLT-Gruppe. Grad-3b-Komplikationen sind nur im Langzeitverlauf aufgetreten. Eine Retransplantation (Grad-4a-Komplikation) war nach OLT bei 4,3% und nach SLT bei 10% der Patienten erforderlich, verstorben (Grad-4b-Komplikation) sind nach OLT 7,1% und nach SLT 8,6% der Patienten.

Tab. 13: Komplikationshäufigkeiten

Komplikationsgrad (Clavien- Klassifikation)	Kurzzeitverlauf (< 90 Tage)		Langzeitverlauf (> 90 Tage)	
	OLT	SLT	OLT	SLT
4b	8,6%	7,1%	17,1%	7,1%
4a	4,3%	10%	4,3%	2,9%
3b	0%	0%	5,7%	8,6%
3a	5,7%	0%	31,4%	30%
2b	41,4%	41,4%	32,9%	30%
2a	40%	44,3%	10%	22,9%
1	52%	%	74,2%	68,6%

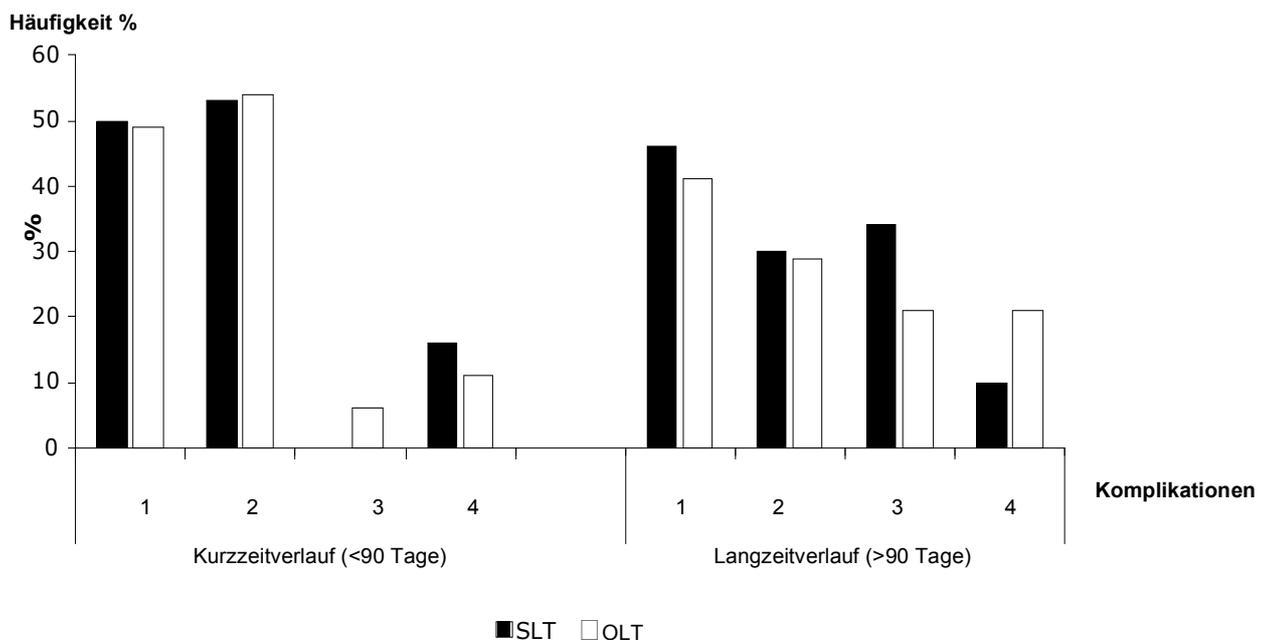


Abb. 10: Komplikationen im Kurz- und Langzeitverlauf

4.7.2 Komplikationen der Grade 1–3 im Langzeitverlauf

Während der frühe Verlauf mehr durch das Auftreten akuter Komplikationen gekennzeichnet war, sind im späteren Verlauf mehr Komplikationen durch langsam progrediente Organveränderungen, Rezidive von Grunderkrankungen sowie infolge der Immunsuppression aufgetreten. Aufgrund der Häufigkeit und Schwere der Erkrankung kam der kompensierten und dekompenzierten Nieren-

insuffizienz eine besondere Bedeutung zu. Bei der Auswertung wurde eine bereits präoperativ bestehende Niereninsuffizienz berücksichtigt.

Biliäre Komplikationen sind seltener aufgetreten, nach SLT wurden sie im Langzeitverlauf bei 8,5%, nach OLT bei 10% der Patienten beobachtet. Dabei waren Gallengangsstenosen am häufigsten. Operationen aufgrund von Nachblutungen nach Rezidiveingriffen waren nicht erforderlich, auch punktionswürdige Pleuraergüsse sind im Langzeitverlauf nicht mehr aufgetreten.

Insgesamt sind im Langzeitverlauf bei einer Beobachtungsdauer von 36 Monaten im Median 50,9% aller Komplikationen aufgetreten. Grad-1-Komplikationen waren auch hier mit einer Häufigkeit von 71,4% in beiden Gruppen am häufigsten, gefolgt von Grad-3-Komplikationen mit einer Gesamthäufigkeit von 38,9%.

4.7.3 Grad-1-Komplikationen

Grad-1-Komplikationen waren von allen Komplikationen am häufigsten vertreten, sowohl im Kurzzeit- als auch Langzeitverlauf. Bei 65,8% der Split-Patienten und 58,6% der OLT-Patienten trat im 3-Monats-Verlauf eine Grad-1-Komplikation auf, im Langzeitverlauf bei 74,2% der OLT-Patienten und bei 68,6% der Split-Patienten. Im 3-Monats-Verlauf waren am häufigsten akute Abstoßungen und kurz dauernde Infektionen (ohne Bedarf an intensivierten Therapiemaßnahmen) und neurologische Komplikationen. Infektionen betrafen den Urogenitaltrakt und Wunden (oberflächliche Wundinfektionen). Die neurologischen Beschwerden umfassten kurzzeitige Durchgangssyndrome und einmalige Krampfanfälle ohne dauerhafte Therapie. Im Kurzzeitverlauf zeigten Häufigkeiten und Schwere der Abstoßungen zwischen den Vergleichsgruppen keine signifikanten Unterschiede. Im Langzeitverlauf besteht mit sechs Abstoßungen (8,5%) nach OLT gegenüber keiner Abstoßungen nach SLT ein signifikanter Unterschied von $p = 0,048$. Die akute Abstoßung im Langzeitverlauf war in der Untersuchung die einzige Komplikation, die mit einem statistisch signifikanten Unterschied in der Komplikationshäufigkeit zwischen OLT und SLT einherging.

Im späteren Verlauf sind als neurologische Komplikationen mehrere Polyneuropathien dokumentiert worden.

Als metabolische Erkrankungen sind postoperativ häufig vorübergehende Blutzuckererhöhungen und leichte kompensierte Niereninsuffizienzen aufgetreten, im Langzeitverlauf waren Osteoporose, Hyperurikämie und Hypercholesterinämie am häufigsten.

Bei Komplikationen des Grades 1 im Langzeitverlauf ist anzunehmen, dass viele Ereignisse nicht dokumentiert sind. Obwohl die Patienten engmaschig über die Leberambulanz betreut worden sind, ist davon auszugehen, dass möglicherweise nicht jeder Infekt oder jede vorübergehende Komplikation angegeben wurde.

Tab. 14: Grad-1-Komplikationen

Komplikationsart	Kurzzeitverlauf (< 90 Tage)		Langzeitverlauf (> 90 Tage)	
	OLT	SLT	OLT	SLT
Akute Abstoßung	21	17	6	0
Infektionen	7	12	5	5
Neurologische Komplikationen	7	5	2	2
Arterieller Hypertonus	2	4	21	21
Metabolische Störungen	2	1	17	19
Andere	2	7	1	1
Gesamt	41	46	52	48

4.7.4 Grad-2a-Komplikationen

In der Split-Gruppe sind im 3-Monats-Verlauf bei 44,3% der Patienten und in der OLT-Gruppe bei 40% der Patienten Grad-2a-Komplikationen aufgetreten, im Langzeitverlauf bei 10% der OLT-Patienten und 22,9% der Split-Patienten.

Bei den Komplikationen hat es sich vorwiegend um Infektionen gehandelt, die prinzipiell lebensbedrohlich sind und einer intensivierten medikamentösen

Therapie bedurften. Am häufigsten waren Cytomegalie-Virus-(CMV-)Infektionen, Infektionen unklarer Genese bei entsprechender Konstellation der Entzündungsparameter, Pneumonien, Herpes-simplex-Virus-(HSV-)Infektionen und Cholangitiden. In der SLT-Gruppe waren 28 Patienten von Infektionen betroffen, in der OLT-Gruppe 23 Patienten. Ein PPF ist nur in der OLT-Gruppe aufgetreten (OLT-Gruppe: n = 4; SLT-Gruppe: n = 0). Bei der Komplikation eines transienten Diabetes mellitus war eine zwei Monate andauernde Insulinbehandlung notwendig. Des Weiteren waren gastro-intestinale Infekte und systemische Pilzinfektionen vertreten. Eine Häufung einer bestimmten Infektionsart ließ sich in beiden Gruppen nicht feststellen. Bei der neurologischen Komplikation in der OLT-Gruppe handelte es sich um rezidivierende, generalisierte Krampfanfälle, die antikonvulsiv behandelt wurden. Die kompensierte Niereninsuffizienz bestand bei präoperativ uneingeschränkter Nierenfunktion eine Woche lang.

Tab. 15: Grad 2a-Komplikationen

Komplikationsart	Kurzzeitverlauf (< 90 Tage)		Langzeitverlauf (> 90 Tage)	
	OLT	SLT	OLT	SLT
Primäre Dysfunktion	4	0	0	0
Infektionen	23	28	6	16
Transienter Diabetes mellitus	0	1	0	0
Transiente kompensierte Niereninsuffizienz	0	1	0	0
Neurologische Komplikationen	0	0	1	0
Andere	1	1	0	0
Gesamt	28	31	7	16

4.7.5 Grad-2b-Komplikationen

Grad-2b-Komplikationen sind mit 23,3% von allen Komplikationen am zweithäufigsten aufgetreten.

Innerhalb der ersten drei Monate postoperativ sind in beiden Gruppen bei 41,4% der Patienten Grad-2b-Komplikationen vorgekommen, im Langzeitverlauf in der Split-Gruppe bei 30% und in der OLT-Gruppe bei 32,9% der Patienten. Es bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit interventionsbedürftiger Komplikationen. Die meisten Eingriffe wurden chirurgisch durchgeführt, die Häufigkeit eines chirurgischen Eingriffes lag in der OLT-Gruppe bei 25% (n = 17), in der SLT-Gruppe bei 20% (n = 15). Operationsindikationen für abdominelle Eingriffe waren Nachblutungen, biliäre Komplikationen und Infektionen. Biliäre Komplikationen führten bei fünf Patienten der SLT-Gruppe zu einer Operation (3-mal Galleleck, 1-mal infiziertes Biliom, 1-mal Gallengangsstenose), in der OLT-Gruppe bei drei Patienten (2-mal Gallengangsnekrose, 1-mal Gallengangsstenose). Die Häufigkeit biliärer Komplikationen im Kurzzeitverlauf betrug nach SLT 11,4%, nach OLT 10%. Eine weitere häufige Komplikation war das Legen von Drainagen bei Pleuraergüssen, hierbei bestand kein signifikanter Unterschied zwischen SLT- und OLT-Patienten (OLT-Gruppe: n = 6; SLT-Gruppe: n = 8).

Die Häufigkeit biliärer Komplikationen im Langzeitverlauf betrug 8,5% in der SLT-Gruppe und 10% in der OLT-Gruppe. Im späteren Verlauf war es in der SLT-Gruppe bei vier Patienten zu einer Anastomosenstenose gekommen, drei der Patienten konnten mittels ERCP und Stenteinlage behandelt werden, eine Stenose musste operativ behoben werden. In der OLT-Gruppe konnten zwei Patienten mit stenosierter Gallengangsanastomose interventionell behandelt werden, ein Patient musste operativ versorgt werden. Weitere biliäre Komplikationen nach OLT waren drei Fälle mit Choledocholithiasis, ein Fall mit rezidivierender Cholangitis und ein Fall mit einer nekrotischen Gallengangsläsion. Ein Patient wies keine weiteren Komplikationen auf – er war nach Körbchenrevision beschwerdefrei. Ein OLT-Patient entwickelte ein Neurinom, das am Ligamentum hepatoduodenale lokalisiert war und zu einer Gallengangs-

obstruktion führte. Die Therapie erfolgte hier operativ. Bei den gastro-intestinalen Erkrankungen trat in mehreren Fällen ein Ulcus ventriculi auf. In die Kategorie „andere Komplikationen“ fielen vorwiegend Narbenhernien, welche operativ behoben wurden.

Tab. 16: Grad-2b-Komplikationen

Komplikationsart	Kurzzeitverlauf (< 90 Tage)		Langzeitverlauf (> 90 Tage)	
	OLT	SLT	OLT	SLT
Biliäre Komplikationen	6	5	6	5
Nachblutungen	8	7	0	0
Infektionen mit chirurgischer Intervention	3	3	5	1
Gastrointestinale Erkrankungen	0	4	4	2
Pleurapunktion	6	8	0	0
Maligne Hauttumoren	0	0	2	3
Andere	6	2	6	7
Gesamt	29	29	23	18

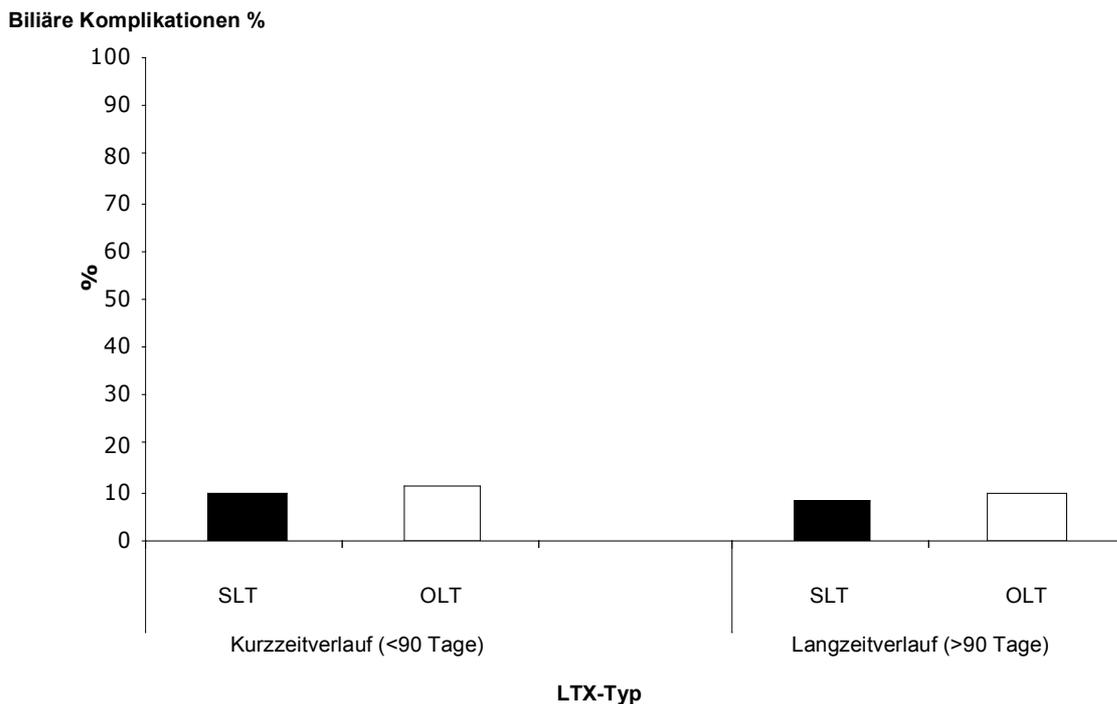


Abb. 11: Biliäre Komplikationen im Kurz- und Langzeitverlauf

4.7.6 Grad-3-Komplikationen

Grad-3-Komplikationen werden in 2 Grade eingeteilt: Grad 3a beinhaltet bleibende Organschäden ohne Progression und mit einem geringen Risiko des Organversagens. Grad 3b beinhaltet bleibende Schäden mit Progression und signifikantem Risiko für Organversagen und Tod des Patienten.

Grad-3a-Komplikationen sind im Kurzzeitverlauf nur in der OLT-Gruppe bei vier Patienten aufgetreten. Es sind ein Apoplex, eine neu aufgetretene Trikuspidalklappeninsuffizienz Grad III, ein AV-Block Grad II mit Implantation eines VVI-Schrittmachers und ein nicht progredienter Leberparenchymschaden bei „venous occlusive disease“ ohne Hinweis auf Thrombosezeichen dokumentiert. Im Langzeitverlauf betrafen die Leberdysfunktionen drei Patienten aus der OLT-Gruppe, Ursachen waren eine chronische Cholangitis, ein toxischer Leberparenchymschaden und eine Pfortaderthrombose, die Segmente I–IV betreffend. Im Langzeitverlauf waren die kompensierte Niereninsuffizienz und der Diabetes mellitus, oft infolge der Immunsuppression, am häufigsten. Die Patienten mit Diabetes mellitus bedurften alle im Verlauf einer dauerhaften

Insulintherapie. Bei der Auswertung wurden präoperativ bereits vorhandene Erkrankungen mit berücksichtigt; die aufgeführten Komplikationen betreffen alle das Erstauftreten nach dem Zeitpunkt der Transplantation.

Grad-3b-Komplikationen traten nur im Langzeitverlauf auf. Fünf Patienten aus der Split-Gruppe entwickelten eine dekompensierte Niereninsuffizienz und mussten mittels Dialyse behandelt werden. Einer dieser Patienten erlitt ein chronisches Transplantatversagen bei hepatorenalem Syndrom und verstarb zwei Monate später nach Re-LTX. Einem Patienten wurde bei terminalem Nierenversagen eine Niere transplantiert; er hat die Operation gut überstanden. Drei Patienten mussten dauerhaft an die Dialyse. Bei den malignen Tumorerkrankungen handelte es sich um ein Hypopharynxkarzinom, ein Analkarzinom und ein unklares Tumorleiden. Bei der De-novo-Hepatitis B konnte der Infektionsweg nicht geklärt werden.

Tab. 17: Grad-3a-Komplikationen

Komplikationsart	Kurzzeitverlauf (< 90 Tage)		Langzeitverlauf (> 90 Tage)	
	OLT	SLT	OLT	SLT
De-novo-Hepatitis C	0	0	1	0
Persistierender Diabetes mellitus	0	0	7	6
Persistierende kompensierte Niereninsuffizienz	0	0	11	13
Neurologische Komplikationen	1	0	0	2
Kardiale Komplikationen	2	0	0	0
Leberdysfunktion ohne Progredienz	1	0	3	0
Gesamt	4	0	22	21

Tab. 18: Grad-3b-Komplikationen

Komplikationsart	Kurzzeitverlauf (< 90 Tage)		Langzeitverlauf (> 90 Tage)	
	OLT	SLT	OLT	SLT
Maligne Tumorerkrankung	0	0	3	0
De-novo-Hepatitis B	0	0	1	1
Dekompensierte Niereninsuffizienz, kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (CVVH)	0	0	0	5
Gesamt	0	0	4	6

4.8 Postoperative Transplantatfunktion

Bei den Laborbefunden bestanden im postoperativen Verlauf deutliche Unterschiede in der Transaminasenerhöhung am 3. und 7. Tag postoperativ. An Tag 3 lagen die Werte der Alaninaminotransferase (ALAT) in der SLT-Gruppe im Mittel bei 370 IU/l (Range 22–2024 IU/l), in der OLT-Gruppe bei 228 IU/l (Range 21–2002 IU/l; $p = 0,027$). An Tag 7 war die ALAT in der SLT-Gruppe im Mittel auf 139 IU/l (Range 8–1430 IU/l) gesunken, in der OLT-Gruppe auf 96 IU/l (Range 13–1345 IU/l; $p = 0,035$). Die Werte der γ -GT und der Prothrombinzeit unterschieden sich in beiden Gruppen kaum.

Die Normalisierung der postoperativ erhöhten Transaminasen, des Bilirubins und der γ -GT in der SLT-Gruppe zeigten im Langzeitverlauf keine erhöhten Laborparameter im Vergleich zur OLT-Gruppe. Somit ist eine Langzeitschädigung des Gallenwegssystems durch das Lebersplitting unwahrscheinlich.

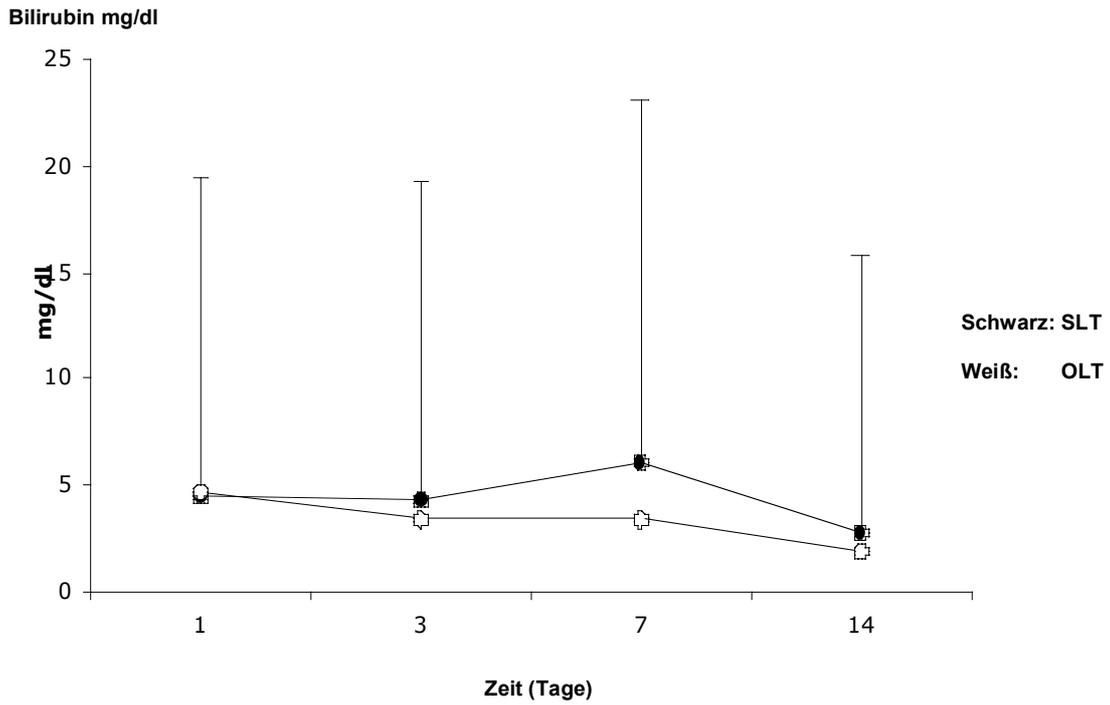


Abb. 12: Bilirubinwerte im Kurzzeitverlauf

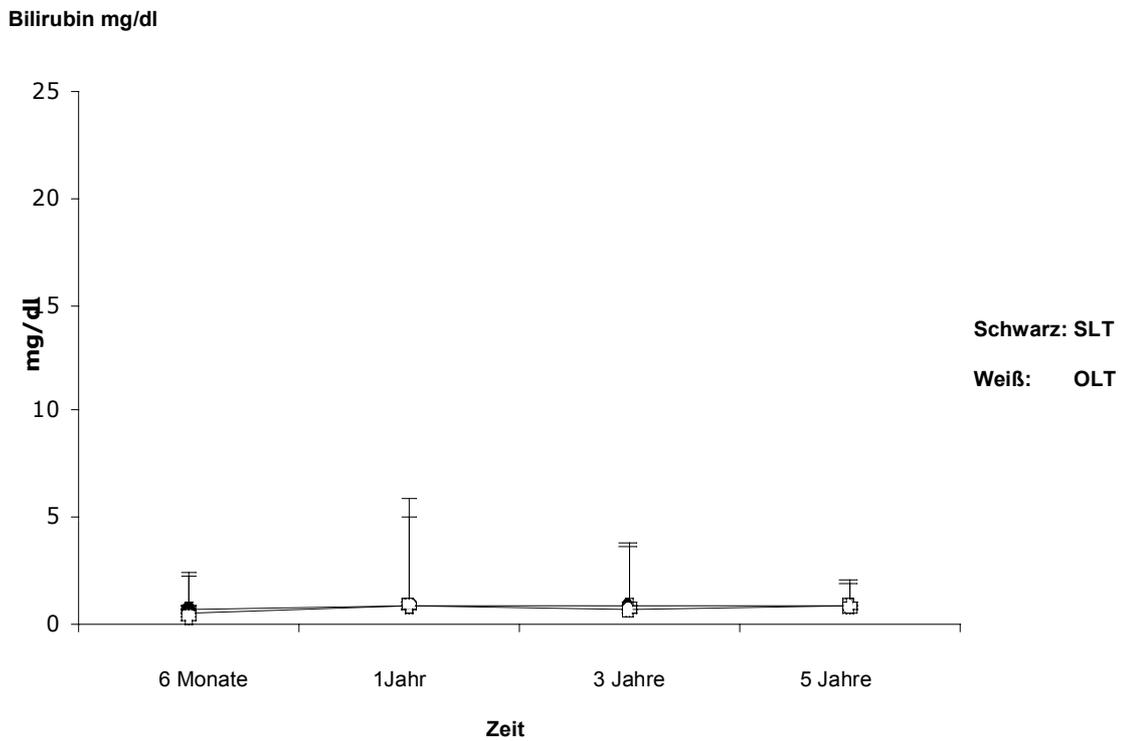


Abb. 13: Bilirubinwerte im Langzeitverlauf

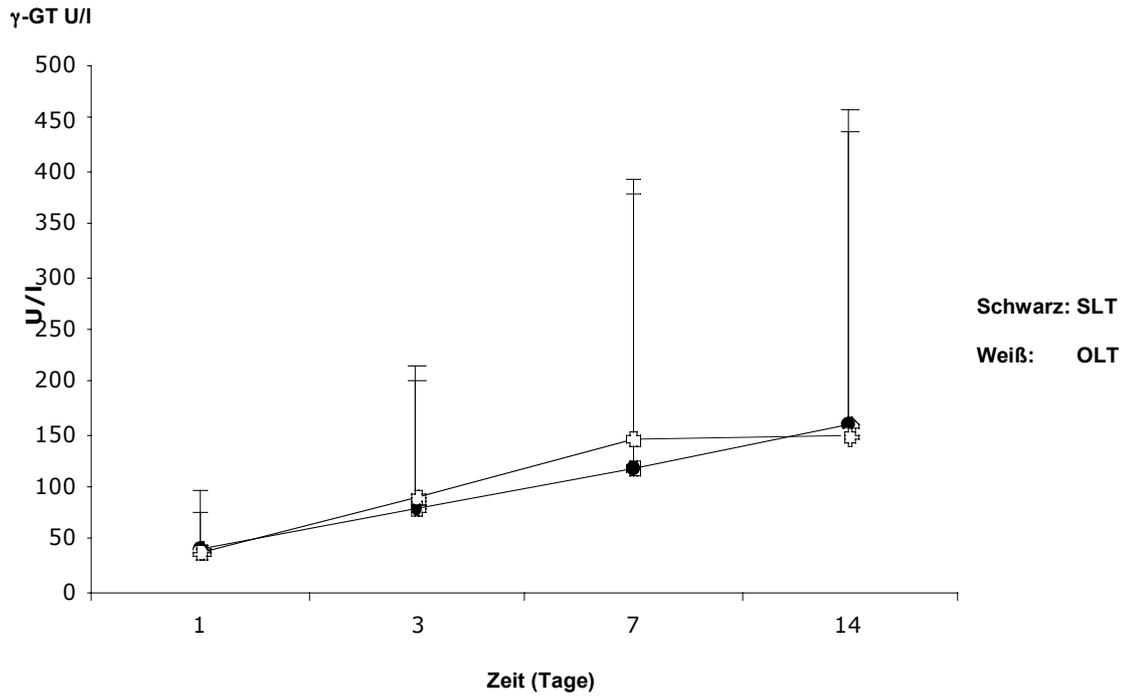


Abb. 14: γ -GT-Werte im Kurzzeitverlauf

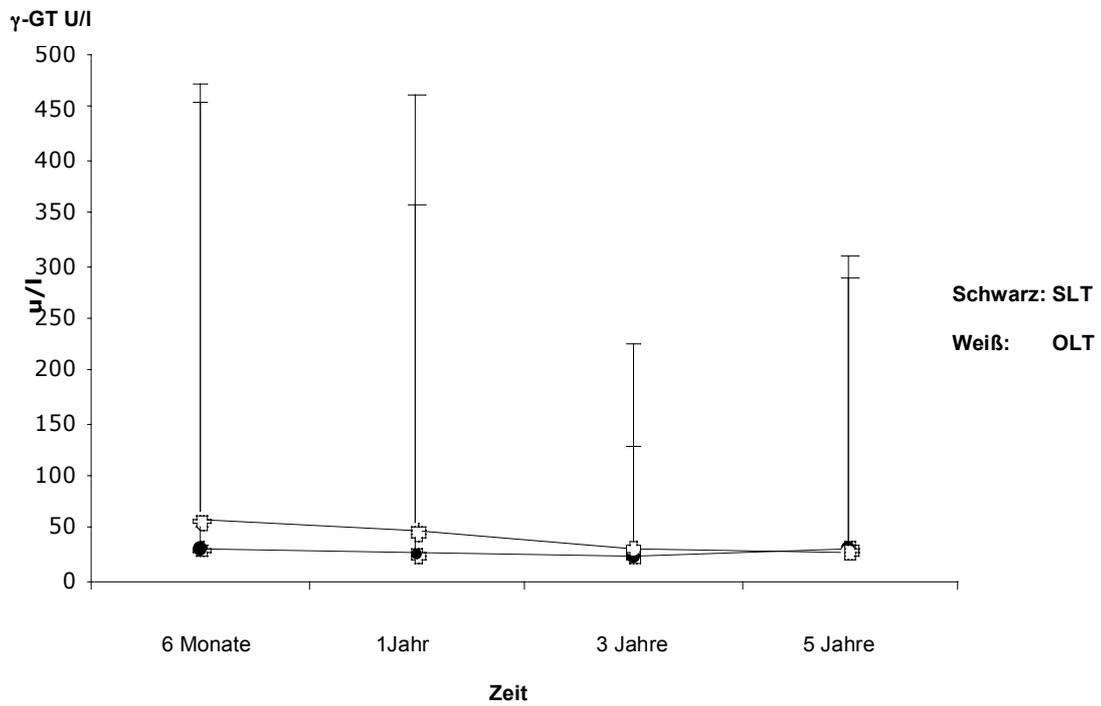


Abb. 15: γ -GT-Werte im Langzeitverlauf

5 Diskussion

5.1 Einführung

Die derzeitige Situation auf der Warteliste für eine Lebertransplantation ist weiterhin durch einen ausgeprägten Organmangel gekennzeichnet. Laut Eurotransplant umfasste die Warteliste vom 31.12.2006 in Deutschland 1799 Patienten, die auf eine Lebertransplantation warteten, vom 31.12. 2010 umfasst sie 2087 Patienten. (http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=year_2010.pdf) Im Jahr 2006 sind in Deutschland 918 Lebertransplantationen durchgeführt worden, im Jahr 2005 konnten 843 von 1572 Patienten auf der Warteliste transplantiert werden. Es besteht weiterhin ein dringender Bedarf an Spenderorganen (Rogiers u. Sieders 2008; Giacomoni et al. 2006; Cardillo et al. 2006; Gerling et al. 2004).

Die Split-Leber-Transplantation wird als standardisiertes Verfahren am UKE seit Anfang der 1990er Jahre eingesetzt. Der frühe Einsatz mit guten ersten postoperativen Ergebnissen förderte die Weiterentwicklung des Verfahrens und führte zu einer stetigen Verbesserung der chirurgischen Techniken. Somit kann am UKE auf ein großes Patientenkollektiv zurückgegriffen werden. Insgesamt liegen jedoch noch wenige Daten über den Langzeitverlauf von Patienten mit Split-Leber-Transplantation vor. Dieser Eingriff wird bislang nur in wenigen, spezialisierten Zentren durchgeführt. Die Anteil der als Split-Transplantation durchgeführten Lebertransplantationen lag zwischen 1988 und 2003 in Europa bei nur 4% was aufgrund der sich kontinuierlich verbessernden Ergebnisse schwer nachzuvollziehen ist. Das Verfahren der Split-Leber-Transplantation bei Erwachsenen wird häufig kritisiert, da die Patienten mit einer Split-Transplantation insgesamt schlechtere Ergebnisse zeigen würden. Häufige Kritikpunkte sind die reduzierte Größe des Organs, eine vermehrte biliäre Komplikationsrate, vermehrte vaskuläre Komplikationen wie im Besonderen eine häufigere Komplikationsrate durch eine Segment-IV-Minderfunktion, welche zu einer fibrotischen oder zirrhatischen Umwandlung führen könnte. Insgesamt wird häufig die Behauptung aufgestellt, die Patienten mit einer Split-

Leber hätten schlechtere Transplantatfunktionen und reduzierte Überlebenszeiten. Die bisherigen Studien weisen jedoch immer bessere Ergebnisse für die Empfänger auf und sind denen der orthotopen Lebertransplantation mindestens ebenbürtig (Hong et al. 2009; Sainz-Bariga et al. 2008; Pfitzmann et al. 2007; Corno et al. 2006; Cardillo et al. 2006; Spada et al. 2005; Gerling et al. 2004). Zu dem gleichen Ergebnis kommt auch diese Studie. Das Split-Transplantationsverfahren ist eine sichere und effektive Methode, auch für erwachsenen Empfänger, und kann zu einer Reduktion der Sterblichkeit der Patienten auf der Warteliste für eine Lebertransplantation führen.

5.2 Diskussion der Methodik

Da nur eine begrenzte Anzahl an Veröffentlichungen über den Langzeitverlauf von Split-Patienten vorliegt, war das Ziel dieser Studie, Daten bei einem möglichst großen Patientenkollektiv über den Langzeitverlauf zu erheben und objektiv mit Daten, die im Rahmen der konventionellen Vollorgantransplantation erhoben wurden, zu vergleichen.

Der Beobachtungszeitraum in der vorliegenden Studie umfasste bis zu 13 Jahre nach Split-Transplantation bei einer medianen Beobachtungsdauer von 36 Monaten. Trotz eingehender Recherche konnte keine weitere Studie gefunden werden, die ein so großes Patientenkollektiv über einen so langen Zeitraum retrospektiv untersucht hat. Bisher veröffentlichte Studien beziehen sich fast immer auf einen Zeitraum von einem Jahr bis maximal fünf Jahre (Margarit et al. 2003; Azoulay et al. 2001; Corno et al. 2006; Sampietro et al. 2005)

Eine sichere Vergleichbarkeit der Gruppen konnte durch die Anwendung einer Paarbildung erreicht werden. Die Bildung von Paaren ermöglichte die Aufstellung homogener, vergleichbarer Patientengruppen. Die Auswahl der Vergleichspartner erfolgte nach strengen, jeweils identischen Kriterien. Patienten, für die kein übereinstimmender Vergleichspartner gefunden wurde, fielen aus der Studie heraus.

Der Operationszeitpunkt war zur Berücksichtigung der chirurgischen Entwicklungen ein sehr wichtiges Paarbildungs-Kriterium. Für frühe Transplantationszeitpunkte besteht ein deutlich höheres Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko, wie in anderen Studien belegt wird. Nach 2000 wurde eine deutliche Abnahme der Komplikationshäufigkeiten festgestellt (Burroughs et al. 2006). Durch die Einteilung in drei Zeitkategorien (s. Kap. 3.2) wurde diese Entwicklung berücksichtigt. Durch den geförderten Einsatz von SLT zeigte sich am UKE ab 2000 eine gegenläufige Entwicklung in der Häufigkeit von SLT und Abnahme der orthotopen Lebertransplantation, was die Bildung der Paare aufgrund der geringeren Partnerauswahl erschwerte. Patienten, die aus der Studie fielen, weil sie die Paarbildungs-Kriterien nicht erfüllten, stammten größtenteils aus der späten Zeitperiode von 2001 bis 2005. Insgesamt war die Gruppe der OLT jedoch dreimal so groß wie die der SLT.

Die Auswertungen der Komplikationen erfolgte nach einem standardisiertem Schema, basierend auf der Clavien-Klassifikation (Clavien et al. 1994). Jede Komplikation wurde in einen festgelegten Schweregrad eingeteilt und katalogisiert. Hierdurch ließ sich eine objektive Sortierung und sehr genaue Vergleichbarkeit der Gruppen untereinander sowie auch mit Daten anderer Studien erreichen.

Ein Nachteil ist die Vorgabe des Datenmaterials in einer retrospektiven Studie, sodass der Untersucher auf die Vollständigkeit in den Patientenakten angewiesen ist.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

5.3.1 Patienten- und Organüberleben

In dieser Arbeit ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen Split-Transplantation und orthotoper Transplantation hinsichtlich Patienten- und Organüberleben nachweisen. Die 2- und 5-Jahres-Überlebensraten der Patienten sind mit 86,3% und 82,6% in der SLT-Gruppe und 78,4% und 75,6% in der OLT-Gruppe gut und vergleichbar mit Ergebnissen anderer aktueller Studien. Dieses trifft auch auf die Transplantatüberlebenszeiten zu, die mit 2-

und 5-Jahres-Transplantatüberlebensraten in der SLT-Gruppe mit 77,3% und 77,3%, und 71,9% und 65,8% in der OLT-Gruppe sehr gut ausfallen. In einer englischen Studie wird ein 3-Jahres-Patientenüberleben von 77,8% nach SLT und 85,7% nach OLT angegeben (Bonney et al. 2008). In einer Studie aus Italien mit 22 Split-Patienten wurde sogar ein identisches 5-Jahres-Patientenüberleben nach SLT und OLT von jeweils 94% ermittelt (Corno et al. 2006). Mehrere Studien mit kleineren Patientenkollektiven stützen diese Ergebnisse: In diesen Studien wurden 1-Jahres-Überlebensraten von 80 bis 100% festgestellt (Burroughs et al. 2006; Corno et al. 2006; Giacomoni et al. 2006; Gerling et al. 2004; Sampietro et al. 2005; Broering et al. 2004). Längere Beobachtungszeiträume sind zum Zeitpunkt dieser Studie selten beschrieben worden, wenige vorhandene Studien erbrachten mit einem 5-Jahres-Überleben von bis zu 94% ebenfalls sehr gute Ergebnisse (Hong et al. 2009, Corno et al. 2006; Sampietro et al. 2005). Jedoch ist das Patientenkollektiv in diesen Studien deutlich kleiner. Auch hinsichtlich des Organüberlebens sind nach SLT im Vergleich zur OLT in den vorhandenen Studien keine schlechteren Ergebnisse verzeichnet (Giacomoni et al. 2006; Spada et al. 2005; Testa et al. 2001).

Die häufigsten Todesursachen im 3-Monats-Verlauf waren Infektionen, drei SLT-Patienten und ein OLT-Patient verstarben an Multiorganversagen bei Sepsis. Insgesamt lässt sich jedoch keine spezifische und statistisch signifikante Häufung einer Todesursache in einer Gruppe finden. In anderen Studien ist das Multiorganversagen bei Sepsis als häufigste Ursache für das Versterben der Patienten nach Lebertransplantation im Kurzzeitverlauf angegeben (Yersiz et al. 2003; Rela et al. 1998).

Auffällig ist, dass zwei Patienten aus der OLT-Gruppe postoperativ an einer PNF verstorben sind, aus der SLT-Gruppe keiner. Risikofaktoren für eine PNF beim Empfänger sind eine Steatosis der Spenderleber, ein Z. n. Malignom des Spenders, ein Spenderalter über 60 Jahre und eine lange Intensivbehandlung (Avolio et al. 2009). Möglicherweise sind die zwei PNF-Fälle in der OLT-Gruppe auf einen oder mehrere oben genannte Risikofaktoren bei den Spendern zu-

rückzuführen. Ein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber der SLT-Gruppe bestand jedoch nicht.

Patienten mit UNOS-Status I hatten in beiden Gruppen erwartungsgemäß kürzere Überlebenszeiten. Das 3-Monats-Patienten- und Transplantatüberleben lag bei 50% bzw. 17% nach SLT und jeweils bei 60% nach OLT. Andere Studien beschreiben für Patienten mit UNOS-Status I ebenfalls schlechtere Überlebenszeiten, sowohl für Patienten mit orthotoper als auch für Patienten mit Split-Leber-Transplantation (Sampietro et al. 2005; Mirza et al. 1998; Yersiz et al. 2003).

Haupttodesursachen im Langzeitverlauf waren die Wiederkehr von Lebergrunderkrankungen, besonders Malignomrezidive, sowie De-novo-Malignome. Hierbei zeigte sich in der OLT-Gruppe eine deutlich höhere Rate an Malignomrezidiven (OLT-Gruppe: n = 6; SLT-Gruppe: n = 1). Infektionen mit septischem Verlauf waren mit je zwei Fällen pro Gruppe am zweithäufigsten für das Versterben der Patienten im Langzeitverlauf verantwortlich gewesen. Weitere Todesursachen wie kardiovaskuläre Erkrankungen, neurologische Erkrankungen und unbekannte Ursachen lieferten keinen Hinweis auf biliäre oder vaskuläre Komplikationen, die zum Tod geführt haben könnten.

Bei keinem der Patienten war das Versterben im Kurzzeit- sowie Langzeitverlauf mit dem chirurgischem Verfahren (Transplantation eines Split-Organes anstelle eines Vollorgans) in Verbindung zu bringen.

5.3.2 Retransplantation

Mit einem Organüberleben von 77,3% bzw. 77,3% im 2- und 5-Jahresverlauf nach SLT und 71,9% bzw. 65,8% nach OLT sind gleichwertige Ergebnisse erzielt worden, die darüber hinaus mit anderen Studien vergleichbar sind. Für kleinere Patientenkollektive ist das 1-Jahres-Transplantatüberleben mit 72–100% angegeben worden (Spada et al. 2005; Hong et al. 2009; Burroughs et al. 2006; Broering et al. 2004).

Die Auswertung der PNF-Inzidenz ergab mit 3 Ereignissen nach OLT versus 2 Ereignissen nach SLT kein häufigeres Auftreten einer PNF bei SLT. Damit zeigt

sich, dass die geringere Größe des Organs (80%) kein nachweisbarer Grund für ein häufigeres Auftreten der PNF ist. Die erforderliche Größe, mit der ein Organversagen verhindert und eine ausreichende Syntheseleistung gewährleistet werden kann, liegt bei 40–50% der Organgröße des Empfängers.

Vaskuläre Probleme bei der Rekonstruktion oder beim venösen Abfluss traten nicht auf. In zwei Fällen kam es bei Split-Patienten zu einer Arteria-hepatica-Thrombose. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Eine große Studie, in der die SLT als Risikofaktor für eine AHT untersucht wurde, konnte dies widerlegen (Silva et al. 2006). In der Studie wurden 1257 Lebertransplantationen auf Risikofaktoren für eine Arteria-hepatica-Thrombose untersucht: Eine Split-Leber oder größenreduzierte Leber bedeutete kein erhöhtes Risiko für die Arteria-hepatica-Thrombose.

Die weiteren Ursachen der Transplantatverluste zeigten weder im Kurzzeit- noch im Langzeitverlauf gesonderte Häufigkeiten. Hämorrhagischer Schock, chronische Abstoßung und HCV-Reinfektion sind nicht primär durch die Split-Prozedur selbst verursacht worden.

5.3.3 Transplantatfunktion

In der Split-Gruppe traten postoperativ deutlich höhere Transaminasenwerte auf. Diese normalisierten sich jedoch nach der ersten postoperativen Woche wieder und bedingten keine dauerhaften Nachteile. Die Erhöhung der Transaminasenwerte war eine Folge der Split-Prozedur (chirurgische Schnittfläche) und der anfänglichen Minderperfusion der Segmente I und IV. Die reduzierte Organgröße hatte keine dauerhaften Nachteile für die Funktion. Die Größe des Transplantates ist zwar entscheidend für die postoperative Funktion, bei einer entsprechenden Organgröße von ca. 80% ist jedoch eine ausreichende Versorgung gewährleistet, da die kritische Größe zur Gewährleistung einer ausreichenden Synthese bei 40–50% liegt (Broering et al. 2002). Besonders im Langzeitverlauf wurden keine spezifischen Komplikationen festgestellt, die eine fibrotische oder zirrhotische Umwandlung von Segment IV hätten hervorrufen können.

5.3.4 Biliäre Komplikationen

Die häufigsten biliären Komplikationen nach Lebertransplantation sind ein Galleleck und eine Gallengangsstenose. Die meisten biliären Komplikationen sind den Graden 2a und 2b zugeordnet. Solche Komplikationen sind prinzipiell lebensbedrohlich und erfordern eine interventionelle oder invasive Therapie, sie führen jedoch nicht zu dauerhaften oder progredienten Leberdysfunktionen. Bei einem Patienten aus der Split-Gruppe kam es infolge einer Gallengangsstenose zu einem Transplantatversagen bei „Vanishing bile duct Syndrom“, womit eine Retransplantation erforderlich wurde. Die anderen biliären Komplikationen blieben ohne Folgen für die Patienten und führten zu keiner schlechteren Transplantatfunktion.

Insgesamt war die biliäre Komplikationsrate in beiden Gruppen sehr niedrig: Im 3-Monats-Verlauf lag sie bei 11,4% in der SLT-Gruppe und bei 10% in der OLT-Gruppe. In vergleichbaren Studien wurden ähnliche Komplikationsraten beobachtet, diese variierten zwischen 11,5 und 22% nach SLT (Spada et al. 2005; Giacomoni et al. 2006). In einer Untersuchung mit jeweils 40 OLT- und SLT-Patienten lag die biliäre Komplikationsrate innerhalb der ersten drei postoperativen Monate bei 10% in der OLT-Gruppe und 12,5% in der SLT-Gruppe (Broering et al. 2004).

Zu biliären Komplikationen im Langzeitverlauf liegen kaum Vergleichsdaten vor. Die biliäre Komplikationsrate im Langzeitverlauf betrug in dieser Studie 8,5% in der SLT- und 10% in der OLT-Gruppe. Bemerkenswert ist die niedrigere Komplikationsrate nach SLT, die sich durch das störungsfreie biliäre System des rechtserweiterten Lappens nach Left-lateral-Splitting erklären lässt.

Jedoch waren fast alle biliären Komplikationen im Langzeitverlauf ohne statistische Signifikanz und nicht mit bleibenden negativen Auswirkungen für die Split-Patienten verbunden. Obwohl aufgrund der größeren Schnittfläche infolge der chirurgischen Teilung nach SLT eine erhöhte biliäre Komplikationsrate zu erwarten wäre, bestehen kaum Unterschiede in der Häufigkeit, bei insgesamt niedriger Inzidenz.

5.3.5 Vaskuläre Komplikationen

Vaskuläre Komplikationen waren insgesamt sehr selten. Eine Arteria-hepatica-Thrombose trat bei zwei Patienten der SLT-Gruppe auf und bei keinem Patienten der OLT-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Eine große Analyse von 1257 Lebertransplantationen ergab, dass die Transplantation einer Split-Leber keinen Risikofaktor für das Auftreten einer Arteria-hepatica-Thrombose darstellt (Silva et al. 2006). Probleme beim venösen Abfluss sind nicht aufgetreten, andere vaskuläre Komplikationen zeigten keine spezifische Häufung (Baccarani et al. 2005).

Postoperative Minderperfusionen von Segment IV nach SLT waren im Verlauf stets zügig regredient.

5.3.6 Komplikationen allgemein

Knapp die Hälfte aller Komplikationen fand bereits im Kurzzeitverlauf statt ($n = 229$ vs. $n = 239$), also während der ersten drei postoperativen Monate. Grad-1- und Grad-2-Komplikationen waren hierbei am häufigsten vertreten. Kein Patient war ohne Komplikation. Andere Studien beobachteten die höchste Komplikationsrate im 3-Monats-Verlauf (Sampietro et al. 2005). Der Langzeitverlauf in dieser Studie war durch das Vorherrschen von Komplikationen bestimmt, welche keinen dauerhaften Organschaden verursachten, also Grad-1- bis Grad-3a-Komplikationen. Fast alle Grad-3-Komplikationen sind (definitionsbedingt) im Langzeitverlauf aufgetreten. In vergleichbaren Studien zeigten sich ähnliche Ergebnisse, so auch in einer Studie mit einer großen Kohorte von 34 664 Patienten. (Burroughs et al. 2006).

Der einzige signifikante Unterschied betraf die Häufigkeit von akuten Abstoßungen im Langzeitverlauf (OLT-Gruppe: $n = 6$, SLT-Gruppe: $n = 0$; $p = 0,048$). Die akute Abstoßung führte nur bei einem der Patienten aus der OLT-Gruppe zu einer chronischen Abstoßung. Die anderen Patienten trugen keine dauerhaften Schäden davon. Es bestand insgesamt eine niedrige Inzidenz biliärer Komplikationen in der SLT-Gruppe von 8,5% über den gesamten Langzeit-Beobachtungszeitraum.

Die Häufigkeit chirurgischer Revisionen zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen.

Das Auftreten von Grad-3-Komplikationen ist schwer zu beeinflussen; z. T. spielt hierbei auch die Lebensführung der Patienten eine wichtige Rolle (z. B. Alkoholabusus oder Einnahme lebertoxischer Medikamente). Auch Nebenwirkungen von Immunsuppressiva können zu Grad-3-Komplikationen führen.

5.3.7 Fazit – Bedeutung für die Klinik

Die Ergebnisse dieser großen Studie zeigen deutlich, dass das Split-Leber-Transplantationsverfahren eine breitere Umsetzung erlangen sollte. Die Ergebnisse sind denen der Vollorgantransplantation ebenbürtig und ohne Nachteile für die SLT. Weitere vorhandene Studienergebnisse stützten diese These (Corno et al. 2006; Spada et al. 2005; Gerling et al. 2004; Sampietro et al. 2005; Rela et al. 1998; Giacomoni et al. 2006; Rogiers et al. 1996; Testa et al. 2001). Mithilfe dieses Verfahrens kann eine größere Anzahl an Patienten versorgt werden und damit eine Senkung der Mortalitätsrate auf der Warteliste erreicht werden, ohne dass ethische Bedenken bezüglich der qualitativen Versorgung bestehen. Die häufige Kritik am Split-Verfahren ist auf die schlechten Ergebnisse der Anfangsphase zurückzuführen, in der Patienten- und Transplantatüberleben noch deutlich schlechter ausfielen (Burroughs et al. 2006; Broelsch et al. 1990). Mittlerweile kann in mehreren spezialisierten Zentren auf ein großes Erfahrungsgut zurückgegriffen werden mit weit ausgereifter chirurgischer Technik, sodass eine breitere Anwendung stattfinden sollte.

Die Auswertungen der Komplikationen ergab keine Unterschiede in der Art oder Häufigkeit der aufgetreten Komplikationen. Eine Ausnahme bestand bei der akuten Abstoßung im Langzeitverlauf mit einem gehäufterem Auftreten in der OLT-Gruppe mit $n = 6$ versus $n = 0$ in der Split-Gruppe, mit einer statistischen Signifikanz von $p = 0,048$. Für fünf der Patienten war diese Komplikation ohne Folgen, ein Patient entwickelte eine chronische Abstoßung, welche zur Retransplantation führte. Insgesamt bestand eine niedrige Inzidenz von 8,5%. Biliäre, vaskuläre und metabolische Komplikationen ergaben keine signifikanten Unterschiede.

In der Zusammenschau aller Daten ist eine weitere Befürwortung der Leber-Teilsegment-Transplantation zu empfehlen. Jedoch ist die Umsetzung mit einem erhöhten chirurgischen Aufwand verbunden, welche neue Herausforderungen stellt. Ideal wäre es, wenn Splitting und Transplantation in einem Zentrum durchgeführt werden könnten, um eine Reduktion der Kaltischämiezeit zu erreichen.

Weitere optionale Transplantationsverfahren sind z. B. das Full-right- und Full-left-Verfahren. Diese kommen in einigen Zentren bereits häufiger zur Anwendung (Giacomoni et al. 2006; Belghiti et al. 2004). Die bisherigen Ergebnisse sind sehr gut und zeigen, dass dieses Verfahren etablierungswürdig ist. Es bedarf jedoch einer besonderen Selektion von Spendern und Empfängern und stellt für den Operateur eine große technische Herausforderung dar (Ramia et al. 2005; Rogiers et al. 1996).

6 Zusammenfassung

Trotz unzureichender Datenlage bezüglich des Langzeitverlaufs ist die Split-Leber-Transplantation eine anerkannte Prozedur geworden, um die Knappheit der verfügbaren Spenderorgane zu verringern. Bei der genannten Verfahren wird das Spenderorgan geteilt und der kleinere linkslaterale Leberlappen einem Kind und der rechtserweiterte Leberlappen einem Erwachsenen transplantiert. In der Pädiatrie ist das Transplantationsverfahren bereits fest etabliert. Obwohl hierdurch der Organpool für erwachsene Empfänger nicht reduziert wird, steht dieses Verfahren häufig in der Kritik, bei erwachsenen Empfänger schlechtere Ergebnisse zu liefern. Kritikpunkte sind anfängliche Leberdysfunktionen in Segment IV – Minderperfusion und häufigere biliäre oder vaskuläre Komplikationen aufgrund der größeren Schnittfläche nach der Organteilung. Am UKE konnten seit 1993 kontinuierlich bessere Ergebnisse bei der Leber-Segment-Transplantation erzielt werden, sodass heutzutage diese Form der Transplantation der herkömmlichen Vollorgantransplantation ebenbürtig ist.

In der vorliegenden retrospektiven Fall-Kontroll-Studie wurden 70 Patienten, die ein Split-Organ erhalten hatten, mit 70 Patienten, die ein Vollorgan erhalten hatten, verglichen. Es wurden zwei identische Vergleichsgruppen unter Paarbildung ausgebildet. Der Beobachtungsraum umfasste bis zu 13 Jahre postoperativ. Um eine Vergleichbarkeit innerhalb der beiden Gruppen zu schaffen, mussten folgende Kriterien bei der Paarbildung erfüllt werden: Indikation zur Transplantation, UNOS-Status, Empfängeralter, Spenderalter, Kaltischämiezeit und Zeitpunkt der Transplantation.

Die Schwerpunkte der Untersuchung betrafen insbesondere die Ursachen von Mortalität, Retransplantation und biliären Komplikationen. Die Analyse erbrachte keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit der Komplikationsraten bezogen auf das Patienten- und das Transplantatüberleben, weder im Kurzzeit- noch im Langzeitverlauf. Probleme, die häufig der Split-Prozedur zugesprochen werden, wie z. B. Leberdysfunktion, vaskuläre oder biliäre

Komplikationen, sind in der SLT-Gruppe nicht signifikant häufiger aufgetreten. Das 2- und 5-Jahres-Patientenüberleben betrug nach SLT 86,3% bzw. 82,6% und nach OLT 78,4% bzw. 75,6%. Das 2- und 5-Jahres-Transplantatüberleben betrug nach SLT 77,3% bzw. 77,3% und nach OLT 71,9% bzw. 65,8%. Biliäre Komplikationen traten im Kurzzeitverlauf bei 11,4% der SLT-Patienten auf und bei 10% der OLT-Patienten. Im Langzeitverlauf betrug die Komplikationsrate 8,5% nach SLT und 10% nach OLT. Somit sind die genannten Kritikpunkte in dieser Studie widerlegt worden.

Diese positiven Ergebnisse über den Kurzzeit- und Langzeitverlauf zeigen, dass das Left-lateral-Splitting eine hervorragende und sichere Methode ist, den Spenderpool zu erweitern, ohne dass Nachteile für die Empfänger der rechtserweiterten Leberlappen bestehen. Aufgrund der guten Ergebnisse dieser Studie kann die Förderung weiterer Leber-Segment-Transplantationstechniken befürwortet werden.

Literaturverzeichnis

www.eurotransplant.nl, Eurotransplant International Foundation – Homepage, Eurotransplant, Statistics per year in Eurotransplant, http://www.eurotransplant.org/files/statistics/year_2009.pdf,

http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=year_2010.pdf

Robert Koch Institut (2003) Organtransplantation und Organspende Gesundheitsbericht des Bundes Themenheft 17; 1437-5478

Adam R, McMaster P, O`Grady J, Castaing D, Klemnauer JL, Jamieson N, Neuhaus P, Lerut J, Salizzoni M, Pollard S, Muhlbacher F, Rogiers X, Valdecasas J, Berenguer J, Jaeck D, Gonzalez E (2003) Evolution of liver transplantation in Europa: Report of the European Liver Transplant Registry. Liver Transpl. 9(12):1231-43

Azoulay D, Astarcioglu I, Bismuth H, Castaing D, Majno P, Adam R, Johann M (1996) The Paul Brousse policy. Ann Surg 224:737-748

Azoulay D, Castaing D, Adam R, Savier E, Delvart V, Karam V, Ming BY, Dannaoui M, Krissat J, Bismuth H (2001) Split-liver transplantation for two adult recipients: feasibility and long-term outcomes. Ann Surg 233:565-574

Avolio AW, Frongillo F, Nicolotti N, Mule A, Vennarecci G, De Simone P, Agnes S (2009) Successful use of extended criteria donor grafts with low to moderate steatosis in patients with model for end-stage liver disease scores below 27. Transplant Proc 41:208-212

Baccarani U, Adani GL, Risaliti A, Sainz-Barriga M, Lornezin D, Chiarandini P, Montanaro D, Viale P, Della Rocca D, Bresadola F (2005) Long-term results of in situ split-liver transplantation. Transplant Proc 37:2592-2594

Belghiti J, Makuuchi M (2004) Technical progress in liver transplantation. HPB (Oxford) 6:67-68

Bismuth H, Morino M, Castaing D, Gillon MC, Descorps Declere A, Saliba F, Samuel D (1989) Emergency orthotopic liver transplantation in two patients using one donor liver. Br J Surg 76:722-724

Bonney GK, Aldouri A, Attia M, Lodge PA, Toogoo GJ, Pollard SG, Prasad R (2008) Outcomes in right liver lobe transplantation: a matched pair analysis. Transpl Int 22:588

Boozari B, Nashan b; Hecker H, Kubicka S, Klempnauer J, Strassburg C, Manns M, Gebel MJ (2007) The type of arterial anastomosis influences hemodynamics and overall survival in liver graft recipients. *Ultraschall med* 28:587-592

Böcker, Denk, Heitz (2008) Pathologie der transplantierten Leber. In: (Hrsg) Pathologie, 3. Aufl. Urban & Fischer, S 797

Broelsch CE, Edmond JC, Thistlewaite JR, Rouch DA, Whittington PF, Lichtor JL (1988) Liver transplantation with reduced size donor organs. *Transplantation* 45:519-523

Broelsch CE, Emond JC, Whittington PF, Thistlethwait JR, Baker AL, Lichtor JL (1990) Application of reduced-size liver transplants as split grafts, auxiliary orthotopic grafts, and living related segmental transplants. *Ann surg* 212:368-377

Broering DC, Mueller L, Ganschow R, Kim JS, AchillesEG, Schäfer H, Gundlach M, Fischer L, Sterneck M, Hillert C, Helmke K, Izbicki JR, Burdelski M, Rogiers X (2001) Is there still a need for living-related liver transplantation in children? *Ann Surg* 234:713-722

Broering DC, Topp S, Schäfer U, Fischer L, Gundlach M, Sterneck M, Schoder V, Pothmann W, Rogiers X (2002) Split liver transplantation and risk to the adult recipient: analysis using matched pairs. *J Am Coll Surg* 195:648-657

Broering DC, Kim JS, Mueller T, Fischer L, Ganschow R, Bica 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: lesson learned and outlook for the future. *Ann Surg* 240:1002-1012

Broering DC, Wilms C, Lenk C, Schulte am Esch J, Schönherr S, Mueller L, Kim J, Helmke K, Burdelski M, Rogiers X (2005) Technical refinements and results in full-right full-left splitting of the deceased donor liver. *Liver transplantation* 11:350-352

Brown RS Jr (2008) Live donors in liver transplantation. *Gastroenterology* 134:1802-1813

Burdelski M, Nolkemoer D, Ganschow R, Sturm E, Malago M, Rogiers X, Brölsch CE (1999) Liver transplantation in children: long-term outcome and quality of life. *Eur J Pediatr* 158 Suppl 2:S34-S42

Burroughs AK, Sabin CA, Rolles K, Delvart V, Karam V, Buckels J, O'Grady J, Castaing D, Klempnauer J, Jamieson N, Neuhaus P, Lerut J, De Ville de Goyet

J, Pollard S, Salizzoni M, Rogiers M, Muhlbacher M, Valdecasas JCG, Broelsch C, Jaeck D, Berenguer J, Gonzalez EM, Adam R (2006) 3-month mortality after first liver transplant in adults in Europe: predictive models for outcome. *Lancet* 367:225-232

Busuttil RW, Goss JA (1999) Split liver transplantation. *Ann Surg* 229:313-321

Cardillo M, De Fazio N, Pedotti P, De Feo T, Fassati LR, Mazzaferro V, Colledan M, Gridelli B, Caccamo L, DeCarlis L, Valente U, Andorno E, Cossolini M, Martini C, Antonucci A, Cillo U, Zanusi G, Baccarani U, Scalapogno M; NITp Liver Transplantation working group (2006) Split and whole liver transplantation outcomes: a comparative cohort study. *Liver Transpl* 12:402-410

Chung PHY, Wong KKY, Tam PKH, Chan KL, Ng KKC, Chan SC, Hui TWC, Yong BH, Fan ST, Lo CM (2009) Split graft liver transplant for paediatric patients in Hong Kong. *HK J Paediatric* 14:181-185

Clavien PA, Camargo CA Jr, Croxford R, Langer B, Levy GA, Greig PD (1994) Definition and classification of negative outcomes in solid organ transplantation. Application in liver transplantation. *Ann Surg* 220:109-120

Corno V, Torri E, Bertani A, Guizzetti M, Lucianetti A, Maldini G, Pinelli D, Zambelli M, Aluffi A, Alberti D, Spada M, Gridelli B, Torre G, Colledan M (2005) Early portal vein thrombosis after pediatric split liver transplantation with left lateral segment graft. *Transplant Proc* 37:1141-1142

Corno V, Colledan M, Dezza MC, Guizzetti M, Lucianetti A, Maldini G, Pinelli D, Giovanelli M, Zambelli M, Torre G, Strazzabosco M (2006) Extended right split-liver graft for primary transplantation in children and adults. *Transpl Int* 19:492-499

Denys A, Chevallier P, Doenz F, Qanadli SD, Sommacale D, Gillet M, Schnyder P, Bessoud B (2004) Interventional radiology in the management of complications after liver transplantation. *Eur Radiol* 14:431-439

Deshpande RR, Bowles MJ, Vilca-Melendez H et. al. (2002) Results of split liver transplantation in children. *Ann Surg* 236:248-253

De Ville de Goyet J (1995) Split-liver transplantation in Europe – 1988 to 1993. *Transplantation* 59:1371-1376

Duffy JP, Farmer DG, Busuttil RW (2007) A quarter century of liver transplantation at UCLA. *Clin Transpl* 165-170

Dunn SP, Haynes JH, Nicolette LA, Falkenstein K, Pierson A, Billmire DF, Vinocur CD, Weintraub W (1997) Split liver transplantation Benefits the recipients of the “leftover liver”. *J Ped Surg* 32:252-255

Emond JC, Whittington PF, Thistlethwaite JR, Cherqui D, Alonso EA, Woodle IS, Vogelbach P, Busse-Henry SM, Zucker AR, Broelsch E (1990) Transplantation of two patients with one liver. *Ann Surg* 212:14-22

Gangemi A, Tzetanov IG, Beatty E, Oberholzer J, Testa G, Sankary HN, Kaplan B, Benedetti E (2009) Lessons learned in pediatric small bowel and liver transplantation from living-related donors. *Transplantation* 87:1027-1030

Gawad KA, Topp S, Gundlach M, Malago M, Broering DC, Burdelski M, Rogiers X (2000) Sharing of split livers between centers is easily feasible. *Transplant Proc* 32:59

Gerling T, Karbe T, Kütemeier R, de Vries E, Lerut JP, Persijn GG, Hauss J (2004) The role of an organ exchange organization in increasing split-liver transplantation. *Clin Transpl* 83-90

Giacomoni A, Lauterio A, Slim A, Mangoni I, Pirotta V, Aseni P, De Gasperi A, De Carlis L (2006) In situ full right and full left split-liver transplantation for two adults recipients. *Am J Transplant* 6:406

Giacomoni A, Lauterio A, Donadon M, De Gasperi A, Belli L, Slim A, Dorobantu B, Mangoni I, De Carlis L (2008) Should we still offer split-liver transplantation for two adult recipients? A retrospective study of our experience. *Liver Transpl* 14:999-1006

Goss JA, Yersiz H, Shackelton CR, Sen P, Smith CV, Markowitz JS (1994) In situ splitting of the cadaveric risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 20:829-839

Greig PD, Woolf GM, Sinclair SB, Abecassis M, Strasberg SM, Taylor BR, Blendis LM, Superina RA, Glynn MFX, Langer B, Leczy GA (1993). Treatment of primary liver graft nonfunction with prostaglandin E1. *Transplantation* 48:447-453

Gridelli B, Spada M, Petz W, Bertani A, Lucianetti A, Colledan M, Altobelli M, Alberti D, Guizzetti M, Riva S, Melzi ML, Stroppa P, Torre G (2003) Split-liver transplantation eliminates the need for living-donor liver transplantation in children with end-stage cholestatic liver disease. *Transplantation* 75:1197-1203

Heaton N, Srinivasan P, Prachalias A, Rela M (2008) Overcoming the limitations of living donor and split liver transplantation: a proposal for adult recipients. *Liver Transpl* 14:932-934

Gütgemann A, Schriefers AK, Esser G, Lie TS, Paquet J, Käufer C (1969) Report of experience of homologous liver transplantation. *Dtsch Med Wochenschr.* 94(35):1713-7

- Gütgemann A, Schriefers AK, Esser G, Lie TS, Paquet J, Käufer C (1969) A case of homologous liver transplantation. *Ger Med Mon* 14 (11):525-8
- Hill MJ, Hughes M, Jie T, Cohen M, Lake J, Payne WD, Humar A (2009) Graft weight/recipient weight ratio: how well does it predict outcome after partial liver transplants? *Liver transpl* 15:1056-1062
- Hong JC, Yersiz H, Farmer DG, Duffy JP, Ghobrial RM, Nonthasoot B, Collins TE, Hiatt JR, Busuttil RW (2009) Longterm outcome for whole and segmental liver grafts in adult and pediatric liver transplant recipients: a 10-year comparative analysis of 2.988 cases. *J Am Coll Surg* 208:682-689
- Humar A, Beissel J, Crotteau S, Kandaswamy R, Lake J, Payne W (2008) Whole liver versus split liver versus living donor in the adult recipient: an analysis of outcomes by graft type. *Transplantation* 85:1420-1424
- Houssin D, Boillot O, Soubrane O, Couinaud C, Pitre J, Ozier Y, Devictor D, Bernard O, Chapis Y (1993) Controlled liver splitting for transplantation in two recipients: technique, results and perspectives. *Br J Surg* 80:75-80
- Kahl S, Kähler G, Dormann A (2007) *Interventionelle Endoskopie*. Urban & Fischer, Kap. 6.5 Postoperative biliäre Komplikationen, S 105-126
- Kalayoglu M, Álessandro AM, Knechtle SJ, Hoffmann RM, Pirsch JD, Judd RH, Armbrust M, Spaith E, Pilli G, Young CJ, Geffner SR, Odorico JS, Sollinger HW, Belzer FO (1996) Preliminary experience with split liver transplantation. *J Am Coll Surg* 182:381-387
- Kawasaki S, Makuuchi M, Matsunami H, Hashikura Y, Ikegami T, Kawarazaki H, Takayama T (1995) Living relates liver transplantation: a wider application
- Kinchi T, Kasahara M, Uryuhara K, Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, Egawa H, Fujita S, Hayashi M, Tanaka K (1999) Impact of graft size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. *Transplantation* 67:321-327
- Kim JS, Broering DC, Tustas RY, Fischer L, Ganschow R, Burdelski M, Rogiers X (2004) Split liver transplantation: past, present and future. *Pediatr Transpl* 8:644-648
- Kim JS, Groteluschen R, Mueller T, Ganschow R, Bicak T, Wilms C, Mueller L, Helmke K, Burdelski M, Rogiers X, Broering DC (2005) Pediatric transplantation: the Hamburg experience. *Transplantation* 79:1206-1209
- Lang H, Malago M, Testa G, Nossler S, Clauer C, Broelsch CE (2001) Donor risk in living-related liver transplantation – the surgeon’s point of view. *Psychother Psychosom Med Psychol* 51:447-451.

- Langnas AN, Marujo WC, Inagaki M, Stratta RJ, Wood RP, Shaw BW (1992) The results of reduced-size liver transplantation, including split livers, in patients with end-stage liver disease. *Transplantation* 53:387-391
- Liu CL, Fan ST (2006) Adult-to-adult live-donor liver transplantation: the current status. *Hepatobiliary Pancreat Surg* 13:110-116
- Margarit C, Asensio M, Iglesias J, Bilbao I, Ortega J, Lazaro JL, Escartin A, Segarra A, Murio JE (2003) Outcome of 28 split liver grafts. *Transplant Proc* 35:1812-1814
- Mehrabani A, Fonouni H, Müller SA, Schmidt J (2008) Current concepts in transplant surgery: liver transplantation today. *Langenbecks Arch Surg* 393:245-260
- Mejia A, Barshes N, Halff G, Goss J, Washburn WK (2007) Use of split liver allografts does not impair pediatric growth. *Liver Transpl* 13:145-148
- Miller CM, Gondolesi GE, Florman S, Matsumoto C, Munoz L, Yoshizumi T, Artis T, Fishbein TM, Sheiner PA, Kim-Schluger L, Schiano T, Schneider BL, Emre S, Schwartz ME (2001) One hundred nine living donor liver transplantation in adults and children: a single-center experience. *Ann Surg* 234:301-312
- Mirza DF, Achilleos O, Pirenne J, Buckels JA, McMaster P, Mayer AD (1998) Encouraging results of split-liver transplantation. *Br J Surg* 85:494-497
- Nashan B, Lück R, Becker T, Grannas G, Strassburg C, Schneider A, Melter M, Strassburg A, Klempnauer J (2002) Extension of the Donor Pool in liver transplantation: The Hannover experience 1996–2002. *Clinical Transplants*:221-228
- Nguyen TH, Melancon K, Lake J, Payne W, Humar A (2008) Do graft type or donor source affect acute rejection rates after liver transplant: a multivariate analysis. *Clin Transplant* 22:624-629
- Oswari H, Lynch SV, Fawcett J, Strong RW, Ee LC (2005) Outcomes of split versus reduced-size grafts in pediatric liver transplantation. *Gastroenterol Hepatol* 20:1850-1854
- Otte JB (2002) History of pediatric liver transplantation. Where are we coming from? Where do we stand? *Pediatr Transpl* 6:378-387
- Otte JB, De Ville de Goyet J, Alberti D, Ballardur P, De Hemptinne B (1990) The concept and technique of the split liver in clinical liver transplantation. *Surgery* 107:605-612

Pfister ED, Becker T, Lehner F, Baumann U (2011) Die Auswirkungen der Organallokation auf die Wartezeit zur Lebertransplantation bei Kindern und Jugendlichen – ein Überblick über die letzten 10 Jahre im Eurotransplantbereich. *Transplantationsmedizin* 2011, 23. Jahrgang

Pfitzmann R (2005) Die Lebertransplantation als Therapie des akuten und chronischen Leberversagens. *Habilitationsschrift*, Universität, <http://www.diss.fu-berlin.de/2005/135/>

Pfitzmann R, Benschmidt B, Langrehr JM, Schumacher G, Neuhaus R, Neuhaus P (2007) Trends and experiences in liver transplantation over 15 years. *Liver transpl* 13:248-257

Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, Hauss J, Bunzendahl H (1988) Transplantation of one donor liver to two recipients (splitting transplantation). A new method for further development of segmental liver transplantation. *Langenbecks Arch Chir* 373:127-130

Ramias JM, Mansilla A, Villar J, Cabrera MA, Garotte D, Ferron JA (2005) Split for two adults: what is the real feasibility? *Transplan Proc* 37:3855-3856

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* 85:881-883

Reyes J, Gerber D, Mazariegos GV, Casavilla A, Sindhi R, Bueno J, Madariaga J, Fung JJ (2000) Split-liver transplantation: a comparison of ex vivo and in situ techniques. *J Pediatr Surg* 35:283-290

Richtlinien für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation, Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG (Besonderer Teil Leber) Seite 13 von 27)

Rogiers X, Sieders E (2008) Split-liver transplantation: an underused resource in liver transplantation. *Transplantation* 86:493-499

Rogiers X, Sterneck M, Malago M, Schulte am Esch, Fischer L, Broelsch E (1994) Diagnose und Therapie der akuten und chronischen Abstoßungsreaktion der transplantierten Leber bei Standardimmunsuppression. *Chir Gastroenterol* 10:434-438

Rogiers X, Malago M, Gaward K, Kuhlencordt R, Froschle G, Sturm E, Sterneck M, Pothmann W, Schulte am Esch J, Burdelski M, Broelsch C (1996) One year of experience with extended application and modified techniques of split liver transplantation. *Transplantation* 61:1059-1061

Rogiers X, Malago M, Gaward K, Jauch K, Olausson M, Knoefel w, Gundlach M, Bassas A, Fischer L, Sterneck M, Burdelski M, Broelsch C (1996) In situ splitting of cadaveric livers. The ultimate expansion of a limited donor pool. *Ann surg* 224:331-339

Rogiers X, Bismuth H, Busuttil RW, Broering DC, Azoulay D (2002) Split liver transplantation. Steinkopff, Darmstadt

Sainz-Barriga M, Ricciardi S, Haentjes I, Colenbie L, Colle I, Van Vlierberghe H, de Hemptinne B, Troisi R (2008) Split liver transplantation with extended right grafts under patient-oriented allocation policy. Single center matches-pair outcome analysis. *Clin Transplant* 22:447-455

Sampietro R, Goffette P, Danse E, De Reyck C, Roggen F, Ciccarelli O, Mathys J, Reding R, De Ville de Goyet J, Lerut J (2005) Extension of the adult hepatic allograft pool using split liver transplantation. *Acta gastroenterology Belg* 68:369-375

Santori G, Andorno E, Morelli N, Antonucci A, Bottino G, Mondello R, Castiglione AG, Valente R, Ravazzoni F, Di Domenico S, Valente U. (2005) MELD score versus conventional UNOS Status in predicting short-term mortality after liver transplantation. *Transpl Int.* 2005 Jan;18(1):65-72.

Shirakata Y, Terajima H, Mashima S et al. (1995) The minimum Graft size for successful orthotopic partial liver transplantation in the canine model. *Transplant Proc* 27:545-546

Silva MA, Jambulinam SJ, Gunson BK, Mayer D, Buckels JAC, Mirza DF, Bramhall SR (2006) Hepatic artery thrombosis following orthotopic liver transplantation: A 10-year experience from a single centre in the United Kingdom. *Liver Transpl* 12:146-151

Soejima Y, Sugimachi K (2002) Domino and split liver transplantation: technical problems. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 103:423-427

Spada M, Cescon M, Aluffi A, Zambelli M, Guizzetti M, Lucianetti A, Pinelli D, Strazzabosco M, Gridelli B, Coledan M (2005) Use of extended right grafts from in situ split livers in adult liver transplantation : a comparison with whole-liver transplant. *Transplant Proc* 37:1164-1166

Starzl TE, Marchioro TL, von Kaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR (1963) Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 117:659-676

Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB (1968) Orthotopic homotransplantations of the human liver. *Ann Surg* 168:392-415

Starzl TE, Miller C, Broznick B et al. (1987) An improved technique for Multiple Organ harvesting. *Surg Gynecol Obstet* 165:343-348

Strasberg SM, Lowell JA, Howard TK (1999) Reducing the shortage of donor livers: what would it take to reliably split livers for transplantation into two adult recipients? *Transpl Surg* 5:437-450

Strong RW, Lynch SV, Ong TH, Matsunami H, Koido Y, Balderson GA (1990) Successful liver transplantation from a living donor to her son. *N Engl. J Med* 322: 1505

Testa G, Malago M, Broelsch CE (2001) From living related to in-situ split-liver transplantation: how to reduce waiting-list mortality. *Pediatr Transpl* 5:16-20

Walter J, Burdelski M, Bröring DC (2008) Chancen und Risiken der Leber-Lebendspende-Transplantation. *Dtsch Ärztebl* 105:101-107, S. 56/60

Wiesner R et al. (2001) MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl*; 7(7): 567–80

Wiesner R, Edwards E, Freeman R et al. (2003) The model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 124: 91–6

Yan J, Becker T, Neipp M, Peng CH, Lueck R, Lehner F, Li HW, Klempnauer J (2005) Surgical experience in splitting donor liver into left lateral and right extended lobes. *Gastroenterol* 11:4220-4224

Yersiz H, Renz JF, Hisatake GM, Farmer DG, Busuttil RW (2003) The conventional technique in in-situ-split-liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Surg* 10:11-15

Yersiz H, Renz JF, Farmer DG, Hisatake GM, McDiarmid SV, Busuttil RW (2003) Onehundred in situ split-liver transplantation: a single-center experience. *Ann Surg* 496-507

Yersiz H, Cameron AM, Carmody I, Zimmermann MA, Kelly BS, Ghobrial RM, Farmer DG, Busuttil RW (2006) Split liver transplantation. *Transplant proc* 38:602-603

Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. Dr. Bröring für die Überlassung des Themas und den fachlichen Rat bei der Erstellung dieser Arbeit. Ich danke Herrn Prof. Dr. Fischer für die freundliche Vertretung der Arbeit und seinen fachlichen Rat beim Abschluss der Arbeit.

Weiter geht mein Dank an Dr. Christian Wilms für die intensive Betreuung bei der Planung, Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit.

Den Koordinatoren des Transplantationszentrum, besonders Herrn Siebert, möchte ich für die Erstellung zahl- und umfangreicher Datenlisten danken.

Des Weiteren bedanke ich mich beim Institut für Mathematik und Datenverarbeitung in der Medizin für die Unterstützung bei der statistischen Datenauswertung.

Erklärung

Ich, Maren Kaptein, versichere ausdrücklich, dass ich die Dissertationsschrift „Rechtserweiterte Leber-Segment-Transplantation versus orthotope Lebertransplantation mit Untersuchung der Langzeitergebnissen bei Erwachsenen“ selbstständig 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.

Maren Kaptein