

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für Hepatobiliäre Chirurgie und Transplantationschirurgie

Direktor: Prof. Dr. med. Björn Nashan

Der Stellenwert der simultanen Leber-Nieren-Transplantation in der MELD-Ära

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin an der medizinischen
Fakultät der Universität Hamburg.

Vorgelegt von:

Philipp Martin Kaesemann

aus Würzburg

Hamburg 2012

(wird von der medizinischen Fakultät ausgefüllt)

Angenommen von der medizinischen Fakultät am:

Veröffentlicht mit Genehmigung der medizinischen Fakultät Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: PD Dr. med. Tung Yu Tsui

Prüfungsausschuss, 2. Gutachterin: Prof. Dr. med. Martina Sterneck

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter: Prof. Dr. med. Maximilian Bockhorn

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Ursachen irreversibler Leberschädigung	1
1.1.1	Akutes Leberversagen (ALF)	1
1.1.2	Chronisches Leberversagen/Leberzirrhose	2
1.2	Verlauf und Komplikationen	4
1.2.1	Akutes Nierenversagen (AKI), Hepatorenales Syndrom (HRS)	5
1.3	Therapie und Transplantation	8
1.3.1	Konservative Therapie	8
1.3.2	Transplantationsverfahren	9
1.3.3	Indikation und Warteliste	10
2	Material und Methoden	12
2.1	Patientenselektion, Matching und erhobene Daten	12
2.2	Verwendete Scoring-Systeme	14
2.3	Statistik	15
3	Ergebnisse	17
3.1	Deskriptive Statistik der Gruppen	17
3.1.1	Simultane Leber-Nieren-Transplantation (SLKT)	18
3.1.2	Alleinige orthotope Lebertransplantation mit hepatorenalem Syndrom (aOLT mit HRS)	23
3.1.3	Alleinige orthotope Lebertransplantation ohne hepatorenales Syndrom (aOLT ohne HRS)	29
3.2	Vergleichende Statistik der Gruppen	34
3.2.1	Patienten mit und ohne präexistentes hepatorenales Syndrom: Gesamtvergleich (SLKT + aOLT mit HRS vs. aOLT ohne HRS)	34
3.2.2	Patienten mit und ohne präexistentes hepatorenales Syndrom: Vergleich bei alleiniger Lebertransplantation (aOLT mit HRS vs. aOLT ohne HRS)	40
3.2.3	Patienten mit präexistentem hepatorenalem Syndrom: Vergleich der Operationsmethoden (SLKT vs. aOLT mit HRS)	47
3.2.4	Zusammenfassung	53
3.3	Risikofaktoren für postoperative Dialysepflicht	54
4	Diskussion	56
4.1	Voraussetzungen und Durchführung der Transplantationen	56
4.2	Postoperatives Outcome	59
5	Zusammenfassung	67
6	Abkürzungsverzeichnis	69

7	Literaturverzeichnis	70
8	Danksagung	78
9	Lebenslauf	79
10	Eidesstattliche Erklärung	80

1 Einleitung

Die Leber ist in vielerlei Hinsicht eines der wichtigsten Organe unseres Körpers. Als Metabolisierer endogener und exogener Substanzen, Speicherort für Glykogen und Syntheseorgan für Proteine der Blutgerinnung übernimmt sie essentielle Aufgaben. Ihr Stellenwert wird umso deutlicher bei Erkrankungen, die diese Funktionen beeinträchtigen.

Lebererkrankungen stellen nach wie vor eine fächerübergreifende Herausforderung dar. Innerhalb der Chirurgie hat sich ein eigenes Fach, die hepatobiliäre Chirurgie, spezialisiert und verselbstständigt. Die breite Aufmerksamkeit ist den verschiedenen Ätiologien und daraus folgenden Behandlungsstrategien der Lebererkrankungen geschuldet. Beispielhaft konzentriert sich diese Arbeit auf das akute Leberversagen (ALF) und die Leberzirrhose sowie deren Folgeerkrankungen und der Indikation zur Lebertransplantation sowie der kombinierten Leber- und Nierentransplantation.

1.1 Ursachen irreversibler Leberschädigung

Das akute Leberversagen ist als Ausfall der Leberfunktion bei Patienten ohne vorherige chronische Lebererkrankung definiert. Nach der "American Association for the Study of Liver Diseases" spricht man von einem akuten Leberversagen bei Nachweis einer Gerinnungsstörung ($\text{INR} > 1,5$) und einer hepatischen Enzephalopathie innerhalb von 6 Monaten [1]. Sie stellt mit ca. 150 Fällen pro Jahr eine in Deutschland relativ seltene Erkrankung dar [2].

1.1.1 Akutes Leberversagen (ALF)

Toxisches Leberversagen

Lebertoxische Medikamente sind in Deutschland der häufigste Auslöser des akuten Leberversagens. Nach einer multizentrischen Studie von Hadem et al. [2] entwickelten 40 - 52 % aller Patienten ein akutes Leberversagen aufgrund Medikamententoxizität. Die physiologische Verstoffwechslung der Medikamente ist durch die Biotransformation der Leber gewährleistet. Mit Hilfe des Cytochrom P450-Proteinkomplexes werden die Präparate in den Hepatocyten oxygeniert. Im zweiten Schritt werden über Transferasen Glycin-, Sulfat-, Schwefel-, Glucuronsäure- oder Alkylreste angehängt. Die dadurch wasserlöslichen Metaboliten werden im dritten Schritt über p-Glykoproteine bzw. MDR-Rezeptoren aus den Hepatozyten in die Gallekapillaren (Canaliculi biliferi) transportiert.

Pathophysiologisch lassen sich zwei Schädigungsmechanismen unterscheiden: direkt toxisch und idiosynkratisch.

Acetaminophen (Paracetamol) als häufigste Substanz, Tetrachlorwasserstoff, Phalloidin/ α -Amanitin (Knollenblätterpilz) und das emetische Toxin des *Bacillus cereus* wirken direkt cytotoxisch auf Hepatocyten. Die Toxine des Knollenblätterpilzes wirken bereits unmetabolisiert und schädigen das glatte endoplasmatische Retikulum, die Zellmembran und hemmen die RNA-Synthese im Zellkern. Acetaminophen und Tetrachlorwasserstoff entfalten ihre toxische Wirkung erst nach Metabolisierung. Bei der Verstoffwechslung von Acetaminophen entsteht ein toxischer Metabolit (N-acetyl-p-benzo-Quinonimin; NAPQI), der rasch mit dem Schwefelrest des Cysteins aus dem Glutathion konjugiert wird. Bei hohen Dosen erschöpft sich der Glutathion-Vorrat und der toxische Metabolit kumuliert. Er führt durch Lipidperoxidation der Zellmembranen zur Zellnekrose. Aus Tetrachlorwasserstoff entsteht über Oxygenierung durch CYP-450-Enzyme ein hochreaktives Trichlormethylradikal, welches ebenfalls die Zellmembran zerstört. Allen direkt toxischen Substanzen ist gemein, dass sie dosisabhängig und reproduzierbar zu Leberzellschäden führen.

Die Gruppe idiosynkratisch wirkender Medikamente ist ungleich größer und umfasst viele der täglich verschriebenen und eingenommenen Medikamente. Für bis zu 35 % der ALF-Fälle macht man diese Medikamente verantwortlich [2]. Wichtige Vertreter sind Isoniazid, Inhalationsnarkotika wie Halothan, Rifampicin, nicht-steroidale Antirheumatika, MAO-Hemmer, trizyklische Antidepressiva, Sulfonamide, Allopurinol und Phenprocoumon. Da die Leberschädigung dieser Medikamente dosisunabhängig und nicht reproduzierbar auftritt, ist die Vorhersagbarkeit ungewiss und der Pathomechanismus weitgehend unbekannt. Funde von präformierten Antikörpern nach Exposition sprechen für eine Hypersensitivität des Immunsystems gegenüber den Wirksubstanzen.

Virushepatitiden

Zweithäufigste Auslöser des akuten Leberversagens sind mit ca. 25 % akute Virushepatitiden [2]. Im Rahmen einer akuten Hepatitis-B-Infektion kommt es dabei am häufigsten zu einer fulminanten Hepatitis mit konsekutivem akutem Leberversagen (ca. 11 % aller ALF-Fälle). Pathophysiologisch führend ist eine überschießende Immunantwort. Koinfektionen mit Hepatitis-D führen deutlich häufiger zu akutem Leberversagen und verschlechtern die Prognose. Eine Hepatitis-A-Infektion ist für ca. 8 % aller ALF-Fälle ursächlich. Im Gegensatz zur Hepatitis-B-getriggerten Infektion wirkt das Hepatitis-A-Virus direkt cytotoxisch.

1.1.2 Chronisches Leberversagen/Leberzirrhose

Im Gegensatz zum akuten Leberversagen ist die Leberzirrhose ein zeitlich langsam voranschreitendes Krankheitsbild. Sie ist primär pathomorphologisch definiert. Pathogenetische Mechanismen sind:

- Zelltod
- Fibrose

- Durchblutungsstörungen
- Hyperplasie und Regeneration

Dabei kommt es durch kontinuierliche Schädigung zum Absterben der Hepatozyten. Der Dauerreiz absterbender Zellen führt zur Stimulation der Fibrosierung und verhindert eine Regeneration. Die Fibrosierung geht von den Ito-Zellen der Leber aus, die sich in Myofibroblasten umwandeln und vermehrt Kollagen synthetisieren. Dabei kommt es zu zunehmender Zerstörung der Lobärarchitektur und des Gefäßaufbaus durch Bildung portoportaler und portozentraler Septen und bindegeweblicher Areale. Die Umbauvorgänge gehen mit Änderungen der Perfusionssituation einher. Die Kapillare verdicken sich, was den Stoffaustausch zwischen Blut und Hepatozyt erschwert und ischämische Schäden begünstigt. In den Bindegewebssepten bilden sich Kanäle, die splanchnisches Blut direkt in die Systemzirkulation übertreten lassen. Beide Vorgänge zeichnen sich maßgeblich für die spätere Entwicklung der portalen Hypertonie und der hepatischen Enzephalopathie verantwortlich. Schließlich kommt es zu dem Versuch einer regenerativen Proliferation in Form von Regeneratknoten. Makroskopisch findet sich dieser Aspekt in der Nodulation der zirrhotischen Leber wieder. Man unterscheidet mikro- (Regeneratknötchen <3mm), makronoduläre (Regeneratknötchen 3mm - 3cm) und gemischtknötige Leberzirrhose, die ein Mischbild aus den beiden anderen Formen bietet.

Alkoholische Leberzirrhose

Die häufigste Form in Deutschland ist die ethyltoxische Leberzirrhose [3]. Man geht davon aus, dass ca. 50-70 % aller Zirrhosefälle alkoholinduziert sind [4]. Die Elimination des über die Magen- und Darmschleimhaut aufgenommenen Alkohols erfolgt in der Leber. In den Hepatocyten wird das Ethanol im ersten Schritt von der Alkoholdehydrogenase zu Acetaldehyd oxidiert. Im zweiten Schritt wandelt die Aldehyddehydrogenase das toxische Acetaldehyd in Acetat um. Über die Atmungskette der Mitochondrien kann das Acetat in mehreren weiteren Schritten zur Energiegewinnung genutzt werden. Hoher und chronischer Alkoholkonsum induziert einen weiteren Metabolisierungspfad über das MEOS-Enzymsystem (=mikrosomales Ethanoloxidierendes System). Hauptbestandteil dieses System stellt der Cytochrom-P450-Oxidase-Komplex 2E1 dar, der ebenfalls Ethanol zu Acetaldehyd oxidiert. Die pathophysiologischen und biochemischen Vorgänge, die zu einer alkoholinduzierten Leberschädigung führen sind trotz großen Forschungsfortschritten der letzten Zeit im Details weiterhin unklar. Es sind viele Faktoren und deren Kombinationen beteiligt. Grob zusammengefasst macht man oxidativen Stress und Lipidperoxidationsvorgänge verantwortlich. Chronischer Alkoholgenuß führt auf zellulärer Ebene zu Induktion der CYP-2E1-Oxidase, die als Nebensubstrat zum Ethanol vermehrt Sauerstoff zu ROS (reactive oxygen species) umwandelt. Hohe ROS-Konzentrationen führen zu Lipidperoxidation der Zellmembran und stellen einen Auslöser für die Apoptose der Hepatocyten dar [5]. Gleichzeitig bewirkt chronische Alkoholexposition eine Erhöhung von Endotoxinen im Serum, als deren Ursprung man Darmbakterien vermutet. Die Endotoxine aktivieren die Kupffer-Zellen der Leber, die über NF- κ B vermehrt TNF- α synthetisieren. Dieses Cytokin initiiert in vorgeschädigten und damit sen-

sitiven Zellen Apoptose über den TNF-Rezeptor [6]. Der ständige Zelluntergang und konsekutiv hohe Cytokinkonzentrationen führen über die oben beschriebenen Mechanismen zu zirrhotischem Umbau.

Chronische Hepatitiden

Zweithäufigster Auslöser für Leberzirrhose sind chronische Verlaufsformen der Infektionen mit Hepatitis B, C und D (ca. 45 %) [4]. Bei Patienten, die sich mit dem Hepatitis-B-Virus infizieren kommt es in ca. 65 % zu einem asymptomatischen Verlauf und in ca. 30 % zu einer akuten Hepatitis. Beide Verläufe führen zu einer Elimination des Virus und damit zur Ausheilung der Erkrankung. Nur in den restlichen 5 % der Fälle kommt es zu einer Viruspersistenz [7]. Ca. 70 % dieser Patienten sind klinisch gesunde Virusträger und ca. 30 % entwickeln eine symptomatische chronische Hepatitis B. Innerhalb der Patientengruppe mit chronischer Hepatitis B beträgt das Risiko einer Leberzirrhose dann 20 % pro 10 Jahre. Aufgrund der geringen Viruspersistenz (<5 %) kommt es im Rahmen einer Hepatitis-B-Infektion weniger häufig zu einer Leberzirrhose. Patienten mit Hepatitis C entwickeln dagegen deutlich häufiger eine Zirrhose im Krankheitsverlauf. Grund hierfür ist trotz geringerem Risiko für eine Zirrhoseentwicklung (ca 20 % pro 20 Jahre) der höhere Anteil an Viruspersistenz nach Infektion (ca. 50 - 70 %) [7].

Weitere seltene Ursachen

Die restlichen 5 % der Ursachen für eine Leberzirrhose verteilen sich auf unterschiedliche seltene Erkrankungen. Dabei sind aus dem autoimmunen Formenkreis die Autoimmunhepatitis, die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) und die primär biliäre Cholangitis (PBC) zu nennen. Unterschiedliche Stoffwechselerkrankungen können ebenfalls zu einer Leberzirrhose führen: Morbus Wilson (Kupferspeichererkrankung), α -Antitrypsinmangel (Retention des α -Proteaseinhibitors), Hämochromatose (hepatische Eisenablagerungen durch unregulierte Eisenresorption) und Mukoviszidose (Sekretionsstörung durch Chlorid-Transporterdefekt). Das seltene Budd-Chiari-Syndrom kann auch Auslöser sein. Hierbei kommt es durch einen meist thrombotischen Verschluss der Lebervenen zu einer posthepatischen Druckerhöhung mit konsekutiver Leberstauung.

1.2 Verlauf und Komplikationen

Die terminale Leberschädigung im Rahmen einer Leberzirrhose hat den Verlust wichtiger Leberfunktionen zur Folge.

Durch das Ersetzen von Hepatozyten durch Bindegewebe und die Veränderung der Gefäßarchitektur entstehen portocavale Shunts. Es kommt vermehrt zu Metabolisierungsproblemen endo- und exogener Substrate und Kumulation ZNS-toxischer Substanzen im Körper. Dabei führt die fehlende Eliminierung von Ammoniak zur

hepatischen Enzephalopathie. Klinisch manifestiert sich diese Zirrhosekomplikation durch progrediente Schläfrigkeit bis hin zum Koma, EEG-Veränderungen, Verlangsamung und Tremor. Therapieziel ist die Reduktion der Ammoniak-Resorption im Darm und die Symptomatik ist potentiell vollständig reversibel.

Die intrahepatische Gefäßstrukturänderung bedingt ein weiteres Problem. Ehemals elastische Kapillare werden durch Fibrosierung steif, was einen Anstieg des intrahepatischen intravasalen Widerstandes und damit des Pfortaderdrucks zur Folge hat. Ab 12 mmHg spricht man von portalem Hypertonus. Als Folge des Rückstaus bilden sich portocavale Kollateralen an anatomisch präformierten Lokalisationen. Häufigster klinischer Befund aufgrund dieser Kollateralbildung sind Ösophagus- bzw. Fundusvarizen.

Ein weiterer häufiger Befund zirrhotischer Patienten ist der durch Ascites geblähte Bauch. Zu diesem Phänomen freier Flüssigkeit im Peritoneum tragen zwei Faktoren bei: die eben beschriebene portale Hypertonie führt zu einem Anstieg des hydrostatischen Drucks in den Kapillaren und der Abfall der Lebersyntheseleistung zu einer Hypalbuminämie und daher einer Abnahme des kolloidosmotischen Drucks. Beides bedingt Transsudation intravasalen Volumens ins Peritoneum.

1.2.1 Akutes Nierenversagen (AKI), Hepatorenales Syndrom (HRS)

Die für diese Arbeit wichtigsten Komplikationen stellen jedoch die verschiedenen Formen der renalen Mitbeteiligung dar. Die Prävalenz des akuten Nierenversagens (AKI) bei Patienten mit manifester Leberzirrhose wird von Studien mit ca. 19 % angegeben [8]. Chronische Nierenschädigungen nehmen dagegen mit ca. 1 % eine untergeordnete Rolle ein [9].

Nach der Definition des "Acute Kidney Injury Network" (AKIN) spricht man von akutem Nierenversagen (AKI) bei abrupter Verschlechterung (innerhalb 48h) der Nierenfunktion und dadurch bedingter Abnahme der Urinmenge ($<0,5$ l innerhalb 6h) und einem Anstieg des Serumkreatinins (absolut: $\geq 0,3$ mg/dl bzw. relativ: ≥ 50 % des Ausgangswertes) [10]. Diese Verschlechterung kann bei Nierengesunden oder bei Patienten mit vorgeschädigter Nierenfunktion auftreten; dann spricht man von akut-auf-chronischer Nierenschädigung.

Einer akuten Nierenschädigung liegen unterschiedliche Pathologien zugrunde. Man unterscheidet:

- prärenale (68 %)
- intrarenale (32 %)
- postrenale (1 %)

Ursachen [8].

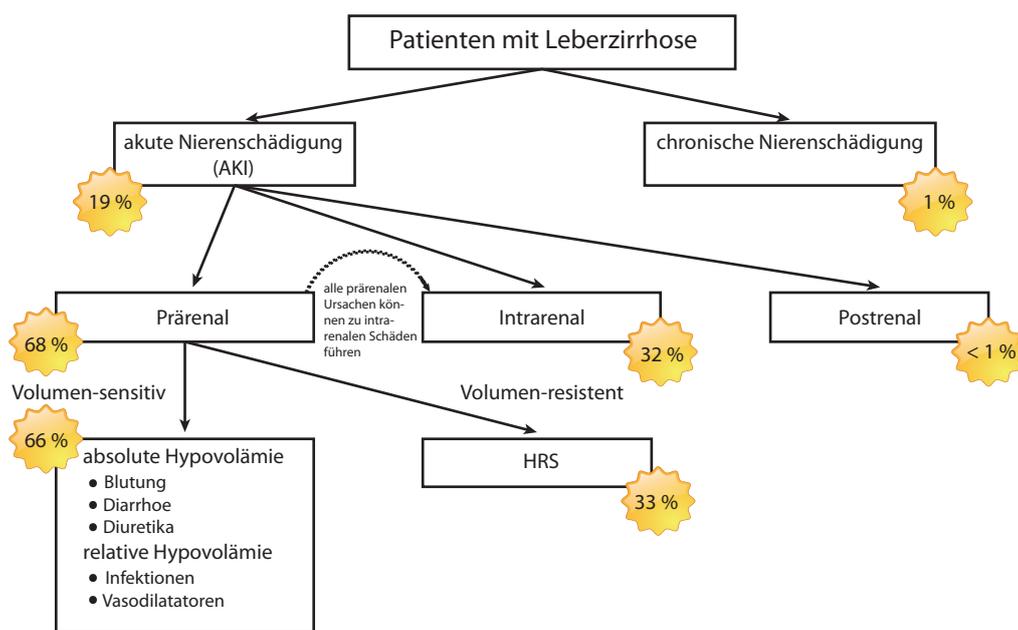


Abbildung 1.1: Prävalenz und Ätiologie der AKI

Prärenal ausgelöste Nierenschädigungen lassen sich noch weiter in "Volumen-sensitive" und "Volumen-resistente" Formen unterteilen.

Bei ersteren geht man davon aus, dass intravenöse Flüssigkeitsgaben das Krankheitsgeschehen verbessern und möglicherweise sogar ganz aufheben könnten. Mit zwei Dritteln der Fälle stellt dies die größere Gruppe dar. Zwei Auslöser spielen eine Rolle: absolute und relative Hypovolämie. Entzündungen wie die spontane bakterielle Peritonitis (SBP) bis hin zu Sepsis und schwerer Sepsis sind vorbeschriebene Komplikationen, die in kritisch kranken Patienten zu Vasodilatation und damit zu relativer Hypovolämie, verminderter renaler Perfusion, dadurch vermehrter Aktivität der vasostriktorischen Systeme (Renin-Aldosteron-System und sympathisches Nervensystem) und letztendlich zur Abnahme der glomerulären Filtrationsrate führen. Die Behandlung mit Vasodilatoren (ACE-Hemmer, Sartane, NSAIDs) stellt in Zirrhotikern ebenfalls einen häufigen Risikofaktor und Mitauslöser relativer Hypovolämie dar. Durch Varizen-/GI-Blutungen, Diarrhö (z.B. durch Lactulose-Therapie) und Diuretika-Therapie kann es durch Volumenverlust zu absoluter Hypovolämie kommen, deren pathophysiologischen Veränderungen denen einer relativen Hypovolämie gleichen.

Das hepatorenale Syndrom (HRS) ist die "Volumen-resistente" Form einer prärenalen Nierenschädigung. Ca. 17 % aller Patienten mit AKI und Zirrhose entwickeln im Verlauf ein HRS [8].

Am Beginn einer portalen Hypertonie kommt es zur intrahepatischen Widerstandserhöhung und der eigentlichen portalen Druckerhöhung. Vorerst bestehen noch keine großen Kollateralverbindungen, sodass man aufgrund des Rückstaus in der Lebervene von einem hypodynamen Kreislaufzustand im Splanchnikusgebiet ausgeht

("backward-flow-theory"). Mit dem Fortschreiten der Erkrankung und der verstärkten portocavalen Kollateralisierung erhöht sich der Blutfluss in den venösen splanchnischen Gefäßen deutlich. Nach der "forward-flow-theory" spricht man nun von einer hyperdynamischen Kreislagsituation [11].

Stickstoffmonoxid (NO) ist das zentrale Molekül der Entstehung des HRS. Verschiedene Mediatoren (VEGF, TNF- α , Adrenomedullin) induzieren eine verstärkte Expression des eNOS-Enzyms (endotheliale NO-Synthase) und damit eine erhöhte NO-Synthese im Endothel. Das gasförmige NO diffundiert aus den Endothelzellen in die darunterliegende Schicht glatter Muskelzellen und bewirkt dort cGMP-vermittelt (cyclisches Guanosinmonophosphat) eine Relaxation. Dieser Vorgang findet lokal begrenzt statt und beschränkt sich auf die peripheren und splanchnischen Gefäße. Dies hat eine verminderte Vorlast und einen Abfall des peripheren Gefäßwiderstandes zur Folge, der durch Aktivierung des RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System) und des sympathischen Nervensystems kompensiert werden soll. Die so ausgelöste arterielle Vasokonstriktion führt langfristig zu einer arteriellen Perfusionsminderung der Nieren und damit zu einer Abnahme der glomerulären Filtrationsleistung [12].

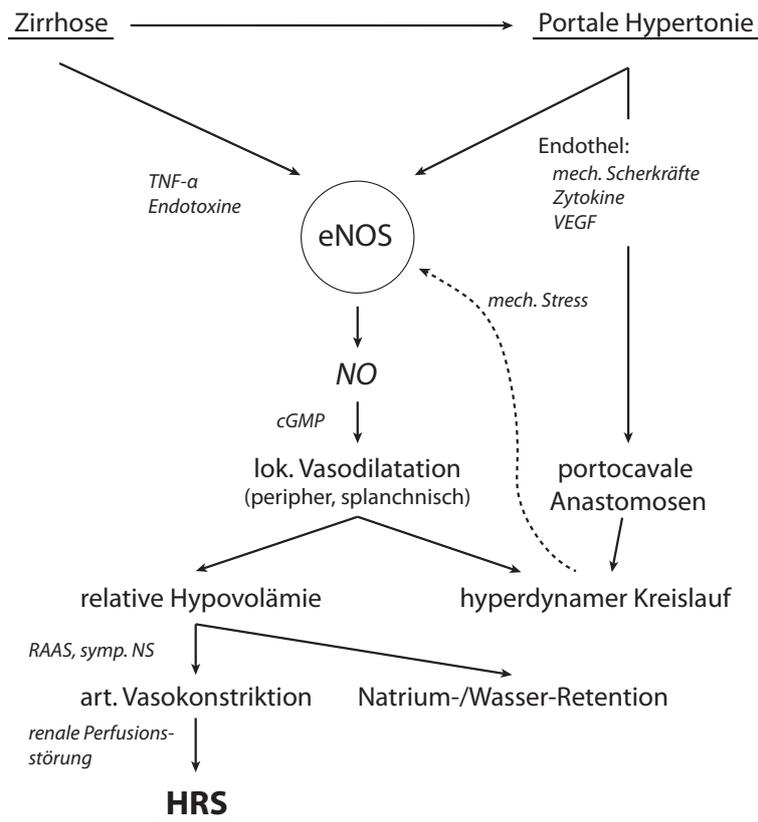


Abbildung 1.2: Pathophysiologie des HRS

Um das HRS von anderen prärenalen Ursachen einer Nierenschädigung abgrenzen zu können wurden 2005 neue Kriterien veröffentlicht.

HRS Diagnosekriterien 2005^[13]

- Zirrhose mit Ascites
- Serum-Kreatinin $>1,5$ mg/dl
- Kein Absinken des Serum-Kreatinins ($<1,5$ mg/dl) 2 Tage nach Absetzen von Diuretika und Plasmaexpansion mit Albumin (1 g/kg KG)
- Kein Schockereignis
- Keine kürzliche Behandlung mit Vasodilatoren oder nephrotoxischen Medikamenten
- Keine Nierenparenchymerkrankung

Im Verlauf lassen sich zwei Formen des hepatorenalen Syndroms unterscheiden. Der Typ 2 des HRS ist durch ein langsames Fortschreiten der Nierenfunktionsstörung und therapierefraktären Ascites charakterisiert. Beim Typ 1 des HRS kommt es zu einem fulminanten Nierenversagen mit Anstieg des Serum-Kreatinins $>2,5$ mg/dl bzw. >50 % oder einem Absinken der renalen Clearance >20 ml/min innerhalb von zwei Wochen.

Ein prinzipielles Problem der Diagnostik und vor allem der Verlaufsabschätzung der sekundären Nierenerkrankung lässt sich aber auch durch die Diagnosekriterien nicht lösen. Pathophysiologisch besteht ein enger Zusammenhang zwischen prärenal- und intrarenaler Nierenschädigung. Vasokonstriktorische Episoden jeglichen Auslösers können zu intrarenaler Schädigung führen. Akute Tubulusnekrosen (ATN) sind die Folge. Geht man beim HRS noch von einem prinzipiell vollständig reversiblen Geschehen aus, so verschiebt die akute Tubulusnekrose die mögliche Wiederherstellbarkeit der Nierenfunktion. Hierbei ist es zu strukturellen Schädigungen des Nierengewebes mit sekundärer Fibrosierung gekommen, sodass möglicherweise eine residuelle Funktionsbeeinträchtigung zurückbleibt. Versuche mittels Natriumkonzentration des Urins und fraktionierter Natrium-Exkretion das HRS von einer ATN abzugrenzen haben sich als schwierig erwiesen [13, 14]. Bei Patienten ohne zirrhotische Grunderkrankung verspricht die Bestimmung des Interleukin-18 im Urin gute Ergebnisse. Bisher steht eine Evaluation für Patienten mit Zirrhose aus [15].

1.3 Therapie und Transplantation

1.3.1 Konservative Therapie

Stellt man nach Anwendung obiger Kriterien und Ausschluss anderer Ursachen einer AKI die Diagnose eines HRS, so ergeben sich mehrere abgestufte Behandlungsmöglichkeiten. In mehreren Studien wurde die Gabe von Vasokonstriktoren (Terlipressin) in Kombination mit Albumin positiv evaluiert [16, 17]. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung der glomerulären Filtrationsrate (GFR), der Retentionswerte, des mittleren arteriellen Drucks (MAP) und des Überlebens. Alternative und schlechter

untersuchte Präparate stellen Noradrenalin und die Kombination aus Octreotide + Midodrine dar [18]. Diese Ergebnisse ließen sich in "randomized-controlled studies" wiederholen, sowohl für Patienten mit HRS Typ 1 [19] als auch für Patienten mit HRS Typ 2 [20].

Falls Patienten auf eine Therapie mit Vasokonstriktoren nicht ansprechen, bleibt die Option eines Dialyseverfahrens. In der aktuellen Praxis wird die Dialyse als Überbrückungstherapie bis zu einer Transplantation genutzt. Bisher fehlen allerdings valide Daten über den optimalen Zeitpunkt des Dialysebeginns, sowie zum Prognosegewinn einer solchen Therapie. Schwere Hyperkaliämie, metabolische Azidose und Volumenüberladung stellen wie auch bei anderen Nierenfunktionsbeeinträchtigungen Indikationen zur Dialysetherapie dar.

1.3.2 Transplantationsverfahren

Die einzige kausale Therapiemöglichkeit sowohl eines HRS als auch der zugrundeliegenden Lebererkrankung stellt eine Transplantation dar.

Seit der ersten Lebertransplantation Mitte der siebziger Jahre hat dieser Eingriff diverse Entwicklungen sowohl in der operativen Technik als auch im perioperativen Management erfahren und ist heute aufgrund sehr guter Überlebensraten eine etablierte Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit irreversibler Leberschädigung. Die Implantation der Spenderleber wird orthotop durchgeführt und verlangt daher die zuvorige Entfernung der Empfängerleber. Dabei existieren zwei unterschiedliche Verfahren, die sich vor allem im Umgang mit der V. cava inferior unterscheiden.

Bei der "End-zu-End"-Anastomosetechnik wird die V. porta geklemmt und von der V. cava inferior abgesetzt und die V. cava inferior unter- und oberhalb der Leber vollständig abgeklemmt, mit der Empfängerleber entfernt und durch die V. cava inferior der Spenderleber ersetzt. Die Unterbrechung des venösen Rückflusses zum Herz aus der kompletten unteren Extremität verursacht deutliche hämodynamische Veränderungen wie eine Verminderung des Herzzeitvolumens, einen Anstieg des systemischen Widerstandes, eine Hyperperfusion des Splanchnicusgebietes durch portalen Rückstau sowie eine Hypoperfusion der Niere. Mittels eines sogenannten venovenösen Bypasses von der V. porta und der V. iliaca communis in zum Beispiel die V. axillaris kann der venöse Rückfluss aufrecht erhalten werden.

Eine alternative Operationstechnik stellt die sogenannte "piggyback"-Anastomosetechnik dar bei der V. porta temporär mit der V. cava inferior end-zu-seit anastomosiert wird und die V. cava inferior mittels seit-zu-seit Anastomose mit der Spenderhohlvene verbunden wird. Der Vorteil dieser Technik besteht in dem zu keiner Zeit kompromittierten Rückfluss aufgrund der nicht geklemmten V. cava inferior des Empfängers [21]. Auf einen venovenösen Bypass kann bei der Anwendung dieser Operationstechnik zumeist verzichtet werden. Seit der ersten erfolgreichen simultanen Leber-/Nierentransplantation 1984 hat sich auch diese Operation als technisch sichere Behandlungsoption für Patienten mit gleichzeitiger irreversibler Leber- und Nierenschädigung etabliert. Eine orthotope Implantation der Leber und eine zeitlich anschließende heterotope Implantation der Niere in der Fossa iliaca ist heute Standard.

1.3.3 Indikation und Warteliste

Ab einem bestimmten Schweregrad stellen zirrhotische Lebererkrankungen jeglicher Ätiologie Indikationen zur Aufnahme auf die Transplantationswarteliste dar. Bei akutem Leberversagen erfolgt die Aufnahme auf die Warteliste, wenn der Patient alle Befunde der "King's-College-Kriterien" erfüllt [22].

Im Jahr 2006 hat in Deutschland der MELD-Score ("Model of end stage liver disease") den Child-Pugh-Score als Instrument zur Schwereabschätzung chronischer Lebererkrankungen abgelöst [23]. Patienten mit einem hohen Score haben ein kalkuliertes höheres Risiko früher an ihrer Erkrankung zu versterben und werden daher auf der Warteliste für ein Organ höher gelistet. In die Berechnung des MELD-Scores fließen der INR, das Serum-Bilirubin und das Serum-Kreatinin nach folgender Formel ein:

$$MELD = 3,78 \cdot \ln(\text{Bilirubin}(mg/dl)) + 11,2 \cdot \ln(INR) + 9,57 \cdot \ln(\text{Kreatinin}(mg/dl)) + 6,43$$

Dabei werden Werte $<1,0$ automatisch mit $1,0$ berechnet und Kreatinin-Wert $>4,0$ auf $4,0$ begrenzt. Bei Patienten unter Dialysebehandlung wird ein maximaler Kreatininwert von $4,0$ mg/dl angenommen. Maximalwert ist ein MELD-Score von 40 . Je nach Höhe des berechneten MELD-Scores bestehen verschiedene Vorgaben in welchem Zeitraum der Score neu zu erfassen ist [24]:

Aktualisierungen des MELD-Scores					
HU*	Rezertifizierung	nach	7	Laborwerte	nicht älter
	Tagen			als 48h	
MELD ≥ 25	Rezertifizierung	nach	7	Laborwerte	nicht älter
	Tagen			als 48h	
MELD 18 - 24	Rezertifizierung	nach	1	Laborwerte	nicht älter
	Monat			als 7d	
MELD 11 - 18	Rezertifizierung	nach	3	Laborwerte	nicht älter
	Monaten			als 14d	
MELD ≤ 10	Rezertifizierung	nach	12	Laborwerte	nicht älter
	Monaten			als 30d	

*HU = "high-urgency"

Seit der Einführung des MELD-Systems und der Erhebung des Serum-Kreatinins beeinflusst auch die Nierenfunktion die Verteilung der Transplantationslebern. Grundsätzlich wurde durch das MELD-System vieles verbessert, unter anderem die Mortalität der Patienten auf der Warteliste trotz einem schwerer erkrankten Patientenkollektiv. Kritisiert wurde jedoch, dass durch den Einfluss der Nierenerkrankung auf die Organverteilung Patienten mit vergleichsweise leichter Lebererkrankung und renaler Schädigung früher einer Lebertransplantation unterzogen werden könnten als Patienten mit vergleichsweise schwerer Lebererkrankung ohne Nierenschädigung [25]. Ein weiteres Phänomen seit Einführung des MELD-Systems ist der deutliche Anstieg an kombinierten Leber-Nieren-Transplantationen (SLKT). Daten aus den USA zufolge erhöhte sich die Anzahl dieser Operationen von durchschnittlich 110 Fälle/Jahr vor

2005 auf über 300 Fälle/Jahr ab 2006 [26]. Grundüberlegung hierbei dürften Daten aus vielen Studien der letzten Jahre sein, in denen renale Schädigungen unabhängiger Risikofaktor für eine schlechte Prognose nach orthotoper Lebertransplantation ("alone orthotopic liver-transplantation", aOLT) darstellen [27]. In Kenntnis der komplexen und teilweise potentiell reversiblen Nierenschädigung und der Knappheit an Nierenspendern existiert seit einiger Zeit eine Kontroverse, ob im Rahmen einer SLKT transplantierte Nieren nicht besser an primär nierentransplantationspflichtige Patienten zu verteilen seien [28].

Diesem Problem haben sich in neuerer Zeit mehrere Studien angenommen und versucht unabhängige Risikofaktoren für ein schlechtes "outcome" nach Transplantation zu ermitteln. In Kenntnis der Risikofaktoren ließen sich dann auch Indikationen für eine SLKT finden und bestehende Evaluationsalgorithmen optimieren.

Burra et al. [29] propagierten hohe präoperative Serum-Kreatininwerte, HCV-Status und Geschlecht als unabhängige Risikofaktoren für eine schlechte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ein Jahr nach aOLT. Nach Sharma et al. [30] ist eine niedrige GFR zum Transplantationszeitpunkt mit einer niedrigen postoperativen GFR und einer signifikanten Überlebensreduktion verknüpft. Eine aktuellere Studie von Northup et al. [31] identifizierte eine Dialysedauer >90 Tage vor Transplantation als Prädiktor für eine ausbleibende Erholung der Nierenfunktion. Nach Empfehlung der Autoren stellt nur eine Dialysebehandlung, die länger als diesen Zeitraum benötigt wird, eine Indikation zur SLKT dar.

Diese Arbeit präsentiert und analysiert den klinischen Verlauf von Patienten nach kombinierter Leber-Nieren-Transplantation (SLKT) im gematchten Vergleich mit Patienten, die nur eine Leber transplantiert bekamen (aOLT).

Primärer Endpunkt der Analyse sind die Häufigkeit und der Verlauf der Dialysepflicht sowie die Mortalität innerhalb eines Jahres nach Transplantation. Sekundärer Endpunkt ist die Identifikation von Risikofaktoren für eine postoperative Dialysepflicht. Aus diesen Endpunkten soll versucht werden zu beantworten, wie sich das "outcome" der beiden Gruppen unterscheidet.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenselektion, Matching und erhobene Daten

In dieser retrospektiven Arbeit wurden Patienten eingeschlossen, die ab dem Januar 2003 bis März 2010 im Zentrum für hepatobiliäre Chirurgie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf eine simultane Leber-Nieren-Transplantation (SLKT) erhielten.

Aus dem initialen Kollektiv von 29 Patienten wurden ausgeschlossen:

- Patienten <18 Jahre
- Patienten mit Retransplantationen (n=9)
- Patienten mit prim. Hyperoxalurie Typ1 (n=4)
- Patienten mit polycystischer Leber- und Nierendegeneration (n=4)
- Patienten mit Amyloidose (n=1)

Die verbleibenden Fälle wurden mit Patienten nach alleiniger orthotoper Lebertransplantation (aOLT) "gematcht". Erstrangige Kriterien hierfür waren:

- Jahr der Transplantation
- MELD-Score (+/- 3 Punkte)
- Nierenfunktion (mit/ohne HRS, Kreatinin $\geq 1,5$ mmol/l)

Danach wurde versucht die passenden Fälle auch nach Alter, Geschlecht und Lebergrunderkrankung zu gruppieren.

Für jeden Patienten aus der Gruppe SLKT wurden zwei Patienten mit aOLT mit einem korrespondierenden MELD-Score und einer vorbestehenden Nierenschädigung (Gruppe aOLT mit HRS) gesucht und ein Patient mit aOLT mit einem korrespondierendem MELD-Score ohne vorbestehende Nierenschädigung (Gruppe aOLT ohne HRS). In die Untersuchung gingen so insgesamt 11 Patienten in die Gruppe SLKT, 11 Patienten in die Gruppe aOLT ohne HRS und 22 Patienten in die Gruppe aOLT mit HRS ein.

Für Patienten, die vor der Einführung des MELD-Scores im Jahr 2006 eingeschlossen wurden (n=12, 3 in SLKT, 3 in aOLT ohne HRS, 6 in aOLT mit HRS), wurde auf Basis der zuletzt erhobenen präoperativen Laborwerte ein entsprechender MELD-Score nachberechnet.

Von allen Patienten wurden folgende Daten erhoben:

Personendaten	Geschlecht, Alter, BMI, Zeitpunkt der Transplantation
Präoperativer Status	MELD-Score, Lebergrunderkrankung, Laborwerte, Nebenerkrankungen (inkl. Diabetes), CMV-Status, präoperative Dialyse
Donordaten	Alter, Geschlecht, BMI, Graftgewicht
Intraoperative Daten	Operationsart, Operationsdauer, Operationstechnik, Ischämiezeiten, Transfusionen, Komplikationen
Postoperative Daten	Intensivaufenthaltsdauer, postoperative Dialyse, ZVD-Verlauf, Intensivscores, Laborwerte, Immunsuppression, Komplikationen, Mortalität

Die bei jedem Patienten für die Analyse ausgewählten Laborwerte waren:

- Nierenwerte und Elektrolyte:
Serum-Kreatinin, GFR, Serum-Natrium, Serum-Kalium, Harnstoff-N
- Leberwerte:
GOT, GPT, GLDH, GGT, Alkalische Phosphatase, Bilirubin, Albumin, INR, Faktor V, Cholinesterase
- Hämatologie: Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl
- Sonstiges: Serum-Glucose, Lipase, postoperative Immunsuppressionsspiegel

Diese Werte wurden für alle Patienten einmalig präoperativ und dann postoperativ an Tag 1,3,5,7,14 und 30 erhoben. Ab Tag 14 wurde eine Abweichung vom Erhebungstag von maximal +/- 5 Tagen und ab Tag 30 von maximal +/- 10 Tagen toleriert. Die Werte für die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurden nach der MDRD-Formel berechnet [32].

Die Variablen Transfusionsbedarf und Operationsdauer wurden getrennt für die jeweilige Operation (SLKT und aOLT) kategorisiert. Wir definierten einen mittleren Transfusionsbedarf als innerhalb der einfachen Standardabweichung vom Mittelwert liegend. Ein niedriger bzw. hoher Transfusionsbedarf lag bei Unterschreiten bzw. bei Überschreiten der einfachen Standardabweichung vom Mittelwert vor.

Bei multimorbidem Kollektiv fand der Diabetes mellitus als Risikofaktor für eine diabetische Nephropathie und kardiovaskuläre Erkrankungen wie arterieller Hypertonus, Hyperthyreose und strukturelle Herzerkrankungen Berücksichtigung. Die Komorbidität der Patienten wurde in "keine Nebenerkrankungen", "<3 Nebenerkrankungen" und ">3 Nebenerkrankungen" gruppiert. Dies erleichterte die Kategorisierung in relativ "gesunde", "kranke" und "multimorbide" Patienten. Diabetes mellitus erhielt in der obigen Kategorisierung aufgrund seines Gewichts als potentieller Einflussfaktor auf die Nierenfunktion eine Sonderstellung und wurde daher einzeln aufgeführt.

Mehrere Patienten im vorliegenden Kollektiv nahmen an einer multizentrischen Studie zur immunsuppressiven Therapie nach Transplantation teil. Die überwiegende Anzahl dieser Patienten war für die PROTECT-Studie eingeschlossen [33]. Nach

dem Studienprotokoll wurden alle Patienten primär auf einen Calcineurininhibitor (Ciclosporin A oder Tacrolimus) eingestellt und erhielten eine Induktionstherapie mit einem IL2-Inhibitor (Basiliximab). Im weiteren Verlauf wurden die Teilnehmer dann auf einen Arm mit Weiterführung der CNI-Therapie oder einen Arm mit Wechsel auf Everolimus randomisiert. Im hier vorliegendem Patientenkollektiv finden sich sechs Probanden im konventionellen und zwei im Wechselarm.

2.2 Verwendete Scoring-Systeme

Im postoperativen Verlauf wurden zwei unterschiedliche Intensivscores erhoben. Bei Aufnahme auf die Intensivstation nach Operation wurde der "Simplified acute physiology score II" (SAPS-II-Score) [34] einmalig innerhalb der ersten 24h erhoben. In die Berechnung des Scores gingen Alter, Herzfrequenz, Blutdruck, Körpertemperatur, Sauerstoffpartialdruck bei Beatmung, Urinausscheidung, die Glasgow-Coma-Scale, chronische Erkrankungen (AIDS, metastasierender oder hämatogener Tumor), Art der Aufnahme (chirurgisch, internistisch) sowie einige Laborwerte (Bilirubin, Elektrolyte, Leukozyten) ein. Die verwendeten Punktwerte für diesen Score wurden vom Aufnahmesystem der Intensivstation elektronisch berechnet.

Der zweite verwendete Score war der "Sepsis-related organ failure assessment"-Score (SOFA-Score) [35]. Für diesen Score wurde aus den Werten des Patienten eine Tagespunktzahl errechnet. In die Kalkulation flossen Sauerstoffpartialdruck, Thrombozytenanzahl, Serum-Bilirubin, Serum-Kreatinin, mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) und die Glasgow-Coma-Scale (GCS) ein. Jedes Element des Scores repräsentierte die Funktion eines Organsystems: Lunge, Gerinnungssystem, Leber, Nieren, Herz und ZNS. Die Bestimmung adäquater Werte und damit die Aussagekraft für die Glasgow-Coma-Scale bei sedierten Patienten nach Transplantation war problematisch und wurde deshalb nur in wenigen Fällen durchgeführt und dokumentiert. Daher erhielt ein sedierter Patient unabhängig von Narkosetiefe den niedrigsten GCS-Wert bei der Ermittlung der SOFA-Punkte. Nach Extubation und Beendigung der Sedierung konnte auf die Untersucherprotokolle zurückgegriffen werden.

Aus den Tageswerten wurden, wie von Ferreira et al. [36] vorgestellt, der Mittelwert aller Tageswerte (=meanSOFA) und der maximale Tageswert (=maxSOFA) bestimmt. Der Mittelwert ermöglichte eine Aussage über die durchschnittliche Schwere eines Organversagens des Patienten, während der maximale SOFA-Wert den kritischen Punkt in der postoperativen Behandlung beschrieb. Mittels beider Parameter konnte eine Abschätzung der postoperativen Morbidität versucht werden.

Der Nachbeobachtungszeitraum für das Kollektiv erstreckte sich über ein Jahr nach Transplantation. Sofern innerhalb dieses Zeitraums ein stationärer Aufenthalt mit Durchführung einer invasiven Diagnostik oder Therapie notwendig wurde, so wurde dies als Komplikation gewertet. Die Analyse konzentrierte sich hierbei auf direkt mit der Transplantation zusammenhängende Ereignisse. Eine zeitliche Unterteilung definierte "Frühkomplikationen" als innerhalb von 90 Tagen nach Transplantation auftretende Ereignisse und alle Komplikationen danach als "Spätkomplikationen".

Außerdem wurde nach Art der benötigten Therapie der Komplikation in "chirurgische", "immunologische", "biliäre", "infektiöse" und "andere" Komplikationen unterschieden. Unter chirurgischen Komplikationen wurden alle operativen Eingriffe erfasst, welche eine Art der Narkose (Sedierung, Spinalanästhesie, Vollnarkose) außer einer Lokalanästhesie benötigten. Unter immunologischen Komplikationen wurde jeder Verdacht auf eine Abstoßungsreaktion, der eine Biopsie zur Folge hatte, sowie manifeste Transplantatorgandysfunktionen subsummiert. Die wegen Verdacht auf Transplantatabstoßung in Lokalanästhesie durchgeführten Biopsien wurden nicht als chirurgische, sondern als immunologische Komplikationen gewertet. Ebenfalls wurden alle Infektionen erfasst. Alle mit dem hepatopankreobiliären System zusammenhängende Komplikationen (Stenosen, Anastomoseninsuffizienzen) wurden als biliär eingruppiert. Unter "andere" Komplikationen finden sich zumeist schwere Beeinträchtigungen, z.B. respiratorische oder kardiale Ereignisse wie Intubation, Hirn-ödem oder Myokardinfarkt.

Zur Vergleichbarkeit der Schweregrade wurde die Clavien-Skala [37] benutzt.

Clavien-Klassifikaton der chirurgischen Komplikationen

Grad 1	Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne die Notwendigkeit einer Intervention (medikamentös, radiologisch, chirurgisch)
Grad 2	Leichte Komplikation, die einer medikamentösen Intervention, Bluttransfusion oder parenteralen Ernährung bedarf
Grad 3a	Komplikation, bei der eine chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention ohne Vollnarkose notwendig wird
Grad 3b	Komplikation, bei der eine chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention mit Vollnarkose notwendig wird
Grad 4	Lebensbedrohliche Komplikation, die eine intensivmedizinische Behandlung erfordert
Grad 5	Tod des Patienten

2.3 Statistik

Die statistischen Tests der kategorialen Daten wurden mit Hilfe des Fisher-Yates-Tests und dessen Verallgemeinerung für mehr als zwei Merkmale, dem Freeman-Halton-Test durchgeführt. Dabei wurde in jedem Fall die exakte Berechnungsmethode genutzt.

Alle stetigen Daten wurden empirisch auf Normalverteilung untersucht. Sofern diese nicht gegeben war, wurde ein Überführen in Normalverteilung mittels Logarithmierung versucht. Nur wenn diese nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte, wurden nicht-parametrische Tests (Mann-Whitney-U-Test, Kruskal-Wallis-H-Test) gewählt. In allen anderen Fällen wurde die Varianzhomogenität mittels Levenne-Test überprüft. Bei nicht vorliegender Varianzhomogenität konnte der Welch-Test als Variante

des T-Test gerechnet werden. Bei vorliegender Normalverteilung und Varianzhomogenität wurde der T-Test und die univariate Varianzanalyse (ANOVA) gewählt. Zur statistischen Evaluation von Tendenzen bei Messwiederholungen wurde die univariate Kovarianzanalyse durchgeführt (ANCOVA).

Zur Bestimmung von Risikofaktoren und deren "odds-ratio" (OD) wurde die binäre logistische Regression angewendet. Aufgrund des explorativen Charakters der Analyse wurde hierfür die rückwärts gerichtete "likelihood-ratio"-Methode benutzt. Die Prädiktoren wurden ab einem p-Wert $<0,05$ in das Modell aufgenommen.

Das gewählte Signifikanzniveau betrug für alle Tests $\alpha < 0,05$.

Alle Tests wurden mit PASW Statistics Version 19, IBM ausgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik der Gruppen

Insgesamt wurden seit dem Jahr 2003 in der Abteilung für hepatobiliäre Chirurgie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf 29 Patienten über 17 Jahre simultan transplantiert. Mit einer Häufigkeit von 55,2 % waren die Recipienten männlich und in 44,8 % weiblich. Das Alter zum Zeitpunkt der Transplantation betrug im Median 53 Jahre, der BMI 21,63 kg/m². Die Indikation zur simultanen Transplantation wurde bei fünf Patienten aufgrund von primärer Hyperoxalurie Typ I, bei vier Patienten aufgrund polycystischer Leber- und Nierendegeneration und bei einem Patienten aufgrund von Amyloidose gestellt. Diese Fälle wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen, da aufgrund des Krankheitsbildes in den allermeisten Fällen von einer obligaten Nierenbeteiligung auszugehen war und daher eine gutes "Patientenoutcome" zu erwarten wäre oder die Grunderkrankung durch eine Transplantation nicht kausal therapiert werden konnte.

		Anzahl	Gesamtanzahl als Spalten%	Maximum	Minimum	Median
Geschlecht	männlich	16	55,2%			
	weiblich	13	44,8%			
Alter		29		67	18	53
BMI		29		35,02	16,73	21,63
Lebererkrankung	alkoholische Leberzirrhose	10	34,5%			
	Hepatitis C	2	6,9%			
	Hepatitis B	2	6,9%			
	autoimmune Leberzirrhose	2	6,9%			
	primär biliäre Cholangitis	1	3,4%			
	primär sklerosierende Cholangitis	1	3,4%			
	Amyloidose	2	6,9%			
	Primäre Hyperoxalurie Typ I	5	17,2%			
	Polycystische Leber-/Nierendegeneration	4	13,8%			

Abbildung 3.1: Übersicht aller simultan transplantierten erwachsenen Patienten seit 2003

Neun Patienten erhielten vor der simultanen Transplantation bereits eine Transplantation. Insgesamt wurden diese neun Patienten fünfzehn Mal transplantiert. Die meisten (n=5, 55,5 %) hatten erst eine Vortransplantation bis hin zu einem Patient (11,1 %) mit bereits vier Vortransplantationen. Davon waren 66,7 % orthotope Lebervollorgantransplantationen und der Hauptgrund für eine Retransplantation stellte mit 66,7 % chronische Rejektion des Transplantatorgans dar.

		Anzahl	Anzahl (%)	Maximum	Minimum	Summe
Retransplantation	keine Retransplantation	20	69,0%			
	Retransplantation	9	31,0%			
Anzahl an Retransplantationen				4	1	15
				Anzahl	Anzahl der Tabellen (%)	
Art der Retransplantation		orthotope Lebertransplantation		10	66,7%	
		Split-Leber-Transplantation		3	20,0%	
		simultane Leber-/Nierentransplantation		1	6,7%	
		Nierentransplantation		1	6,7%	
Indikation zur Retransplantation		Rejektion des Transplantatorgans		10	66,7%	
		akutes Leberversagen		3	20,0%	
		akutes Nierenversagen		1	6,7%	
		Malignom		1	6,7%	

Abbildung 3.2: Indikationen und Technik der Retransplantationen

3.1.1 Simultane Leber-Nieren-Transplantation (SLKT)

Präoperative Daten

Die untersuchte Gruppe der simultan Transplantierten bestand aus 11 Patienten. Im Jahr 2003 wurden zwei (16,6 %), 2005 eine (8,3 %), 2006 eine (8,3 %), 2007 vier (33,3 %) und 2009 drei (25 %) kombinierte Leber-Nieren-Transplantationen durchgeführt.

SLKT

			Anzahl	Prozent[%]	Minimum	Maximum	Median
SLKT	Geschlecht	männlich	7	63,6%			
		weiblich	4	36,4%			
	Alter [Jahre]				44	65	54
	BMI [kg/m ²]				19,66	25,28	22,49
Lebererkrankung		alkoholische Leberzirrhose	7	63,6%			
		Hepatitis C	1	9,1%			
		Hepatitis B	2	18,2%			
		autoimmune Leberzirrhose	1	9,1%			
	MELD-Score [Punkte]				15	40	27
Aufnahme zur Transplantation		von Zuhause	4	36,4%			
		von Station	4	36,4%			
		von Intensiv	3	27,3%			
Chron. unabhängige Nebenerkrankungen		keine unabhängigen chron. Nebenerkrankungen	3	27,3%			
		weniger als 3 unabhängige chron. Nebenerkrankungen	6	54,5%			
		3 oder mehr unabhängige chron. Nebenerkrankungen	2	18,2%			
Diabetes		kein Diabetes	9	81,8%			
		Diabetes	2	18,2%			
CMV-Mismatch		kein CMV-Mismatch	9	81,8%			
		CMV-Mismatch	2	18,2%			

Abbildung 3.1.1: Übersicht der Gruppe SLKT

Das mediane Alter in dieser Gruppe betrug 54 Jahre. Der Älteste war 65 Jahre, der jüngste 44 Jahre alt. Die Mehrheit der Recipienten waren Männer mit 63,6 % und 36,4 % Frauen wurden simultan transplantiert.

Mit 63,6 % stellte die ethyltoxische Zirrhose die häufigste Ursache für eine Indikation zur SLKT dar. Hepatitis B (18,2 %) folgte als zweithäufigste Ursache. Die übrigen Fälle hatten mehrere Ursachen (Autoimmunhepatitis und Hepatitis C). In allen Fällen lag ein hepatorenales Syndrom vor.

Die meisten Recipienten wiesen neben ihrer Nierenbeteiligung weitere typische Komplikationen einer Leberzirrhose auf. Bei allen 11 Patienten ließ sich Ascites nachweisen und in 10 Fällen hatten sich Ösophagusvarizen entwickelt. Eine hepatische Encephalopathie war in vier Fällen in der Behandlungshistorie zu finden. Neben spezifischen Komplikationen der Lebererkrankung waren einige andere chronische Nebenerkrankungen präsent. In dieser Gruppe ergab die cardiale Anamnese arteriellen Hypertonus in 6 Fällen (54,5 %), Klappenvitien (n=1; 9,1 %), Herzinsuffizienz (n=3; 27,3 %) und Vorhofflimmern (n=3; 27,3 %). Diabetes war in 2 Fällen (18,2 %) vorbeschrieben.

Drei Patienten (27,3 %) aus dieser Gruppe hatten keine Vorerkrankungen, sechs (54,5 %) weniger als drei Vorerkrankungen und nur zwei (18,2 %) litten unter mehr als drei Vorerkrankungen.

Wichtiges Instrument zur Abschätzung der Krankheitsschwere der Lebererkrankungen stellte der an Eurotransplant gemeldete MELD-Score dar. Im Median betrug dieser 27 Punkte (Maximum 40, Minimum 15).

Neben dem MELD-Score wurden Laborwerte gesammelt, die innerhalb von zwei Tagen präoperativ bestimmt worden waren.

	Anzahl	Minimum	Maximum	Median
SLKT Serum-Kreatinin [mg/dl]	11	1,5	4,3	2,1
GFR [ml/min]	11	14,81	52,23	26,75
Natrium [mmol/l]	9	116	144	140
Kalium [mmol/l]	9	3,4	4,8	4,1
Harnstoff-N [mg/dl]	5	34	62	52
Bilirubin [mg/dl]	11	,4	19,6	3,0
GOT [U/l]	11	33	81	41
GPT [U/l]	11	14	73	21
GLDH [U/l]	5	0	11	0
GGT [U/l]	11	23	436	160
Alkal. Phosphatase [U/l]	5	118	308	295
Faktor V [U/ml]	4	29,0	52,0	30,5
Albumin [g/l]	10	24	75	29
INR	11	1,0	2,4	1,5
Hämoglobin [mg/dl]	11	7,8	10,4	9,7
Hämatokrit [%]	11	23	31	29
Leukozyten [/ml]	11	3	14	7
Thrombozyten [/ml]	11	21	224	66

Abbildung 3.1.2: Präoperative Laborwerte der Gruppe SLKT

Hier fiel der deutliche erhöhte Kreatininwert (Median 2,1 mg/dl) und der erhöhte Harnstoff-Wert auf. Ebenso waren Bilirubin (Median 3,0 mg/dl) und der INR (Median 1,5) erhöht.

Des Weiteren wurde ermittelt, woher die Patienten in die operative Vorbereitung übernommen wurden. Wenn sie innerhalb von 2 Tagen vor Transplantation in die Klinik aufgenommen wurden, waren sie der Kategorie "von Zuhause" zugehörig. Dies traf auf 4 Fälle (36,4 %) zu. In der Kategorie "von Station" fanden sich Patienten mit längerem präoperativem Aufenthalt auf einer peripheren Station wieder (n=4, 36,4 %) und wenige andere befanden sich in der Kategorie "von Intensiv" (n=3, 27,3 %).

Die eingeschränkte Nierenfunktion spiegelte sich auch in den erhobenen Dialyседaten wider.

			Anzahl	Prozent[%]	Minimum	Maximum	Median
SLKT	Dialyse vor Transplantation	keine Dialyse	6	54,5%			
		Dialyse	5	45,5%			
	Dauer der Dialyse vor Transplantation [d]				4	46	31

Abbildung 3.1.3: Präoperative Dialysehäufigkeit und -dauer der Gruppe SLKT

Etwas weniger als die Hälfte des Kollektivs von 11 Patienten wurde vor Transplantation dialysepflichtig. Drei dieser Patienten wurden länger als einen Monat dialysiert, während zwei Patienten erst in der unmittelbaren präoperativen Phase auf Intensivstation dialysiert werden mussten. Grundsätzlich stellte sich die Nierenfunktion in dieser Gruppe hochgradig eingeschränkt dar.

Intraoperative Daten

Bei den Operationsarten wurde unterschieden, welchen Teil einer Spenderleber ein Recipient erhielt. In der vorliegenden Gruppe wurde in allen Fällen eine Vollorgantransplantation (OLT) durchgeführt. Dabei wurde die Vena cava in 63,6 % der Fälle in "piggyback"-Technik anastomosiert und in 36,4 % in "End-zu-End"-Technik. Es fanden sich lange Ischämiezeiten von durchschnittlich >10h für die Leber und >15h für die Niere. Der Höchstwert der kalten Ischämiezeit der Niere (1520 min) war dadurch erklärbar, dass bei diesem Patient aufgrund intraoperativer Komplikationen während der Lebertransplantation das Einbringen der Niere auf den nächsten Tag verschoben werden musste. Ursächlich dafür war eine intra- und postoperative diffuse Blutungsneigung und eine "primary-none-function" der Transplantatleber. Es wurden im Durchschnitt 20 EK's, 35 FFP's und 4 TK's transfundiert, was im Vergleich mit den Daten aus der alleinigen Lebertransplantation in 81,8 % der Fälle einem mittleren Transfusionsbedarf entsprach.

			Anzahl	Prozent[%]	Minimum	Maximum	Median
SLKT	Transplantationsart	OLT	11	100,0%			
	Transplantationstechnik	piggyback	7	63,6%			
		end-zu-end	4	36,4%			
	Operationsdauer [min]				350	663	555
	Kalte Ischämiezeit (Leber) [min]				530	804	663
	Kalte Ischämiezeit (Niere) [min]				576	1520	957
	Erythrozytenkonzentrate (EK)				9	35	20
	Fresh frozen plasma (FFP)				17	50	35
	Thrombozytenkonzentrate (TK)				1	6	4
	Transfusionsbedarf	niedrig	1	9,1%			
		normal	9	81,8%			
		hoch	1	9,1%			
		keine Komplikationen	10	90,9%			
	perioperative Komplikationen	keine Komplikationen	10	90,9%			
Komplikationen		1	9,1%				

Abbildung 3.1.4: Intraoperative Daten der Gruppe SLKT

Postoperative Daten

Nach jeder kombinierten Leber-Nieren-Transplantation folgte eine Überwachung auf der anästhesiologischen Intensivstation. Die Liegezeit betrug im Median fünf Tage. Während dieser Zeit wurden die Patienten im Durchschnitt 2 Tage lang mit Katecholaminen intravenös therapiert und 51 Stunden (2 Tage und 3 Stunden) beatmet. Während des Intensivaufenthaltes wurde der SAPS-II- und der SOFA-Score erhoben.

		Anzahl	Minimum	Maximum	Median
SLKT	Dauer postoperativer KH-Aufenthalt [d]	11	13	76	26
	Dauer Intensivaufenthalt [d]	11	2	52	5
	Beatmungszeit [h]	11	12	1053	51
	Dauer Katecholamin-Therapie [d]	11	0	17	2
	SAPS II [Punkte]	9	23	66	42
	meanSOFA [Punkte]	9	7,00	16,69	9,80
	maxSOFA [Punkte]	9	10	20	15

Abbildung 3.1.5: Liegezeiten und Intensivscores der Gruppe SLKT

Der Höchstwert von 52 Tagen auf Intensivstation war mit der maximalen Anzahl an Frühkomplikationen (n=6) verbunden (s. Abbildung 3.1.7). Der Maximalwert bei postoperativem Krankenhausaufenthalt und Beatmungsdauer ergab sich aus dem selben Grund.

Im gesamten Nachbeobachtungszeitraum kam es zu insgesamt 54 Komplikationen. Durchschnittlich entfielen auf jeden Patienten 5 Komplikationen. 60 % der Ereignisse waren Frühkomplikationen und 40 % Spätkomplikationen. Bei Unterteilung nach Komplikationsart hatten 35,2 % immunologische, 24,1 % chirurgische, 16,7 % biliäre und infektiöse Ursachen und 7,3 % andere Ursachen. Bei Unterteilung nach Schweregrad nach der Clavien-Klassifikation waren die meisten Komplikationen Grad 2 (55,6 %).

Ein Patient hatte keine Frühkomplikation (Abb. 3.1.7, Pat. 10) und in keinem Fall ließen sich mehr als 6 Frühkomplikationen erheben. Der Fall mit der höchsten Anzahl an Komplikationen (Abb. 3.1.7, Pat. 6) zeigte in der Frühphase fünf Komplikationen

und in der Spätphase elf. Der größte Anteil dieser Komplikationen lag im leichten Bereich mit Clavien-Grad 2. In dieser Gruppe kam es zu drei bioptisch bestätigten akuten Abstoßungsreaktionen jeweils einmal Leber und Niere beim selben Patienten nach 10 Tagen und einmal der Transplantatleber nach 335 Tagen.

	Anzahl	Prozent [%]	Ereignisse pro Patient
SLKT Anzahl postoperativer Komplikationen	54		4,9
Frühkomplikationen	32	59,3%	2,9
Spätkomplikationen	22	40,7%	2,0
Immunologische Komplikationen	19	35,2%	
Chirurgische Komplikationen	13	24,1%	
Biliäre Komplikationen	9	16,7%	
Infektiöse Komplikationen	9	16,7%	
Andere Komplikationen	4	7,4%	
Grad 2	30	55,6%	
Grad 3a	9	16,7%	
Grad 3b	9	16,7%	
Grad 4a	2	3,7%	
Grad 4b	3	5,6%	
Grad 5	1	1,8%	

Abbildung 3.1.6: Postoperative Komplikationen der Gruppe SLKT

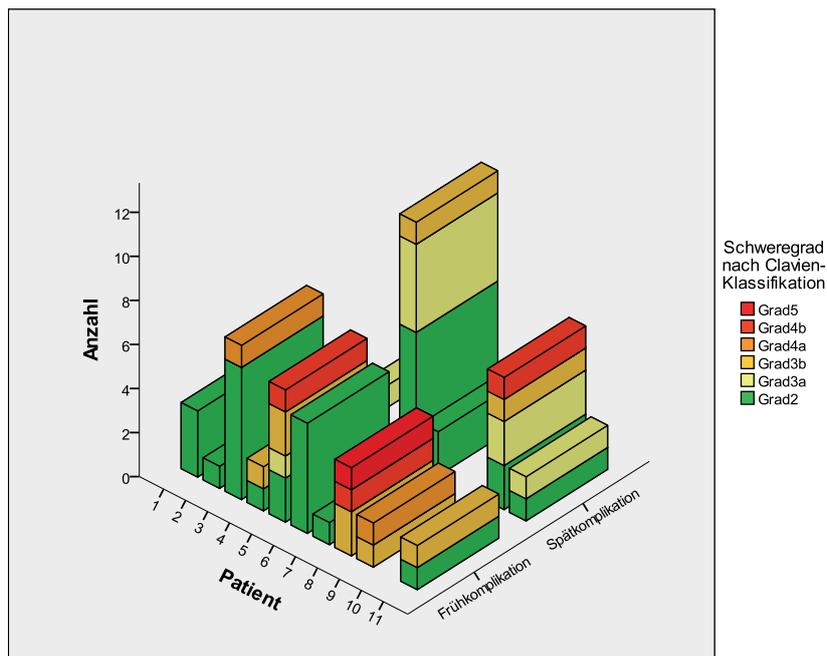


Abbildung 3.1.7: Übersicht der postoperativen Komplikationen nach Schweregrad und zeitlichem Auftreten der Gruppe SLKT

	Immunsuppression	Switch	Kommentar
Pat. No. 1,4,8,9	CsA+MMF+GC	-	
Pat. No. 2,7,10	CsA+GC	-	
Pat. No. 3,6	TC+MMF+GC	-	
Pat. No. 5	TC+MMF+GC	x	Wechsel auf CsA nach 3 Tagen
Pat. No. 11	CsA+GC	x	Wechsel auf EV nach 5 Tagen

Tabelle 3.1.1: Immunsuppression (CsA = Cyclosporin A; GC = Glucocorticoide; IL2 = Interleukin-2-Rezeptorantagonist; MMF = Mycophenolatmofetil; EV = Everolimus; TC = Tacrolimus)

Die postoperative Immunsuppressionstherapie basierte in 8 Fällen (72,7 %) auf Cyclosporin A. Es wurde vier Patienten in Kombination mit Mycophenolatmofetil (50 %) verabreicht. Zwei Patienten erhielten Cyclosporin A ohne Kombinationspräparat (18,1 %). Tacrolimus war dreimal (27,3 %) Basis der Immunsuppression und wurde immer mit Mofetilmycophenolat kombiniert.

In allen Fällen wurden zusätzlich Glucocorticoide eingenommen.

In dieser Gruppe benötigten 63,6 % aller Fälle postoperative Dialyse. Davon konnte bei vier Patienten (57,1 %) die Nierenersatztherapie innerhalb von 14 Tagen nach Transplantation wieder beendet werden. Nach 32 bzw. 47 Tagen war bei weiteren zwei Patienten (28,5 %) ein Auslassversuch erfolgreich. **Nur in einem Fall** verblieb der Patient über die gesamte Nachbeobachtungszeit von einem Jahr **terminal niereninsuffizient**. In dieser Gruppe betrug das **Transplantatüberleben der Leber 81,8 % und für die Niere 90,9 %** nach einem Jahr. Innerhalb der Gruppe **verstarben im Nachbeobachtungszeitraum zwei Patienten (18,2 %)**; ein Patient 11 Tage nach Transplantation aufgrund Lebertransplantatversagens mit überbrückender MARS-Therapie und therapierefraktärem Hirnödem und der andere nach 66 Tagen an Multiorganversagen. Die Kaplan-Meier-Kurven für Dialysepflicht finden sich in Kapitel 3.2.1 (Abb. 3.2.7) und 3.2.3 (Abb. 3.2.19).

3.1.2 Alleinige orthotope Lebertransplantation mit hepatorenalem Syndrom (aOLT mit HRS)

Präoperative Daten

In der größten Gruppe befanden sich 22 Patienten. Das Durchschnittsalter betrug 54 Jahre bei einem Höchstalter von 71 Jahren und einem Mindestalter von 42 Jahren. Der BMI bewegte sich mit 26,26 kg/m² über der Normgrenze. Es befanden sich deutlich mehr Männer (72,7 %) als Frauen (27,3 %) in dieser Gruppe.

Chronisch übermäßiger Alkoholkonsum war mit 50 % die häufigste Ursache einer Leberzirrhose innerhalb dieser Gruppe. In 22,7 % der Fälle kam es in Folge einer chronischen Hepatitis-C-Infektion zur terminalen Leberschädigung. Eine chronische Hepatitis-B-Infektion war in 18,2 % der Fälle zugrundeliegend, ein Patient litt an einem α 1-Antitrypsinmangel und in einem Fall kam es zu akutem Leberversagen.

Alle Patienten wiesen Ascites und ein hoher Prozentsatz (n=20, 90,9 %) zusätzliche Ösophagus-/Fundusvarizen auf. Bis zu drei unabhängige Nebenerkrankungen waren

in der überwiegenden Anzahl der Fälle (n=13, 59,1 %) vordiagnostiziert und drei Patienten waren multimorbide (13,6 %). Sechs Fälle (27,3 %) ohne unabhängige chronische Erkrankungen standen dem gegenüber. Erhöhte Blutdruckwerte im Sinne eines arteriellen Hypertonus war bei neun Patienten (40,9 %) vorbeschrieben. Cardiale Vorerkrankungen wie supraventrikuläre Tachykardien/Vorhofflimmern, Aorten- und Mitralklappen- und Rechtsherzinsuffizienz waren in Einzelfällen vorhanden. Jeweils ein Patient litt unter angeborener Hämophilie A und unter einer HIV-Infektion. Fünf Recipienten (22,7 %) waren Diabetiker.

			Anzahl	Prozent[%]	Minimum	Maximum	Median
aOLT mit HRS	Geschlecht	männlich	16	72,7%			
		weiblich	6	27,3%			
	Alter [Jahre]				42	71	54
	BMI [kg/m ²]				16,74	33,02	26,26
	Lebererkrankung	alkoholische Leberzirrhose	11	50,0%			
		Hepatitis C	5	22,7%			
		Hepatitis B	4	18,2%			
		alpha-Antitrypsinmangel	1	4,5%			
		akutes Leberversagen	1	4,5%			
	MELD-Score [Punkte]				15	40	26
	Aufnahme zur Transplantation	von Zuhause	5	22,7%			
		von Station	12	54,5%			
		von Intensiv	5	22,7%			
	Chron. unabhängige Nebenerkrankungen	keine unabhängigen chron. Nebenerkrankungen	6	27,3%			
		weniger als 3 unabhängige chron. Nebenerkrankungen	13	59,1%			
		3 oder mehr unabhängige chron. Nebenerkrankungen	3	13,6%			
	Diabetes	kein Diabetes	17	77,3%			
		Diabetes	5	22,7%			
	CMV-Mismatch	kein CMV-Mismatch	17	77,3%			
		CMV-Mismatch	5	22,7%			

Abbildung 3.1.8: Übersicht der Gruppe aOLT mit HRS

In dieser Gruppe betrug der mediane MELD-Score 26 Punkte (Maximum 40, Minimum 15).

Bei den präoperativen Laborwerten war das Serum-Kreatinin mit 2,4 mg/dl im Median deutlich erhöht, ebenso wie das Bilirubin (4,5 mg/dl) und der INR (1,6). Die Leberenzyme dieser Gruppe stellten sich leicht über der Normalgrenze dar. Die Syntheseleistung (Faktor V 49,5 U/ml) war um ca. 50 % vermindert.

		Anzahl	Minimum	Maximum	Median
aOLT mit HRS	Serum-Kreatinin [mg/dl]	22	1,5	7,8	2,4
	GFR [ml/min]	22	9,01	112,14	47,16
	Natrium [mmol/l]	20	114	157	132
	Kalium [mmol/l]	20	3,4	5,3	4,2
	Bilirubin [mg/dl]	22	1,2	36,1	4,5
	GOT [U/l]	22	25	3018	70
	GPT [U/l]	22	8	3083	44
	GLDH [U/l]	10	0	6	0
	GGT [U/l]	21	17	358	65
	Alkal. Phosphatase [U/l]	16	86	313	138
	Faktor V [U/ml]	9	30,9	74,4	49,5
	Albumin [g/l]	21	21	41	29
	INR	22	1,2	4,0	1,6
	Hämoglobin [mg/dl]	22	6,5	13,6	9,8
	Hämatokrit [%]	22	18	39	28
	Leukozyten [/ml]	22	2	16	7
	Thrombozyten [/ml]	22	13	161	68

Abbildung 3.1.9: Präoperative Laborwerte der Gruppe aOLT mit HRS

Trotz der schlechten Nierenfunktion mussten nur fünf Patienten (22,7 %) vor Transplantation dialysiert werden. Alle Fälle wurden im Krankenhaus vor der Operation entweder auf einer peripheren oder der Intensivstation dialysepflichtig und andialysiert. Im Median wurde die Dialysebehandlung vier Tage vor Transplantation begonnen.

			Anzahl	Prozent[%]	Minimum	Maximum	Median
aOLT mit HRS	Dialyse vor Transplantation	keine Dialyse	17	77,3%			
		Dialyse	5	22,7%			
Dauer der Dialyse vor Transplantation [d]					1	14	4

Abbildung 3.1.10: Präoperative Dialysehäufigkeit und -dauer der Gruppe aOLT mit HRS

Intraoperative Daten

Eine Vollorgantransplantation wurde bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten dieser Gruppe durchgeführt (81,8 %). Nur in vier Fällen wurde eine Teilleber transplantiert. Davon waren drei Operationen (13,6 %) rechts-erweiterte Splitleber-Transplantationen (Segmente I,V-VIII) und nur eine (4,5 %) eine reine rechtsseitige Splitleber-Transplantation (Segmente V-VIII). Die häufigste angewandte Anastomosentechnik war die "piggyback"-Technik (72,7 %). Das restliche Drittel wurde in "End-zu-End"-Technik durchgeführt.

Die mediane Operationsdauer betrug 6 Stunden und 20 Minuten, die kalte Ischämiezeit der Spenderlebern 10 Stunden und 39 Minuten. Drei Recipienten benötigten intraoperativ viele Blutersatzprodukte. Grund hierfür war in allen Fällen eine diffuse Blutungsneigung.

Insgesamt kam es bei 8 Operationen (36,3 %) zu intraoperativen Komplikationen. Über die Hälfte (n=5, 62,5 %) davon waren diffuse Blutungszwischenfälle. In zwei

dieser Fälle musste viel nachtransfundiert werden und da trotz dieser Maßnahmen keine suffiziente Gerinnung vorhanden war, die Operation abgebrochen und die Leber mittels Bauchtüchern "gepacked" werden. Es wurde ein temporärer Bauchverschluss angelegt und der Patient im Verlauf revidiert. Im einem anderen Fall von diffuser Blutungsneigung kam es zu bradykarden Episoden. Zwei Patienten mussten intraoperativ medikamentös und mechanisch reanimiert werden. Bei einer weiteren Transplantation kam es zu akzidentieller Perforation des Zwerchfells. Bei einem Patienten waren bei Reperfusion der Leber bradykarde Episoden dokumentiert. Keiner der Recipienten verstarb während einer Operation.

			Anzahl	Prozent[%]	Minimum	Maximum	Median
aOLT mit HRS	Transplantationsart	OLT	18	81,8%			
		SPLIT re. e.	3	13,6%			
		SPLIT re.	1	4,5%			
	Transplantationstechnik	piggyback	16	72,7%			
		end-zu-end	6	27,3%			
	Operationsdauer [min]				180	620	380
	Kalte Ischämiezeit (Leber) [min]				66	940	639
	Erythrozytenkonzentrate (EK)				2	75	13
	Fresh frozen plasma (FFP)				7	127	27
	Thrombozytenkonzentrate (TK)				0	9	3
	Transfusionsbedarf	niedrig	3	13,6%			
		normal	16	72,7%			
		hoch	3	13,6%			
	perioperative Komplikationen	keine Komplikationen	14	63,6%			
Komplikationen		8	36,4%				

Abbildung 3.1.11: Intraoperativen Daten der Gruppe aOLT mit HRS

Postoperative Daten

Die postoperativen Verläufe in dieser Gruppe gestalteten sich äußerst unterschiedlich. Die Hälfte (n=11) aller Patienten konnte innerhalb einer Woche wieder aus der Intensivstation auf eine Normalstation verlegt werden. Der kürzeste Intensiv-Aufenthalt war ein Tag. Die übrigen 11 Patienten konnten nach 8-45 Tagen wieder zurückverlegt werden. Nur ein Patient musste 3 Monate (das Doppelte des Zweitlängsten) auf Intensivstation behandelt werden. Im Median resultiert daraus eine Liegezeit von 4 Tagen. Der besagte Langzeitpatient war auch für die maximale Stundenanzahl (912 Stunden) beatmungspflichtig. Durchschnittlich waren die Recipienten 33 Stunden beatmet und 3 Tage auf Katecholaminunterstützung angewiesen.

		Anzahl	Minimum	Maximum	Median
aOLT mit HRS	Dauer postoperativer KH-Aufenthalt [d]	22	14	166	28
	Dauer Intensivaufenthalt [d]	22	1	92	4
	Beatmungszeit [h]	22	12	912	33
	Dauer Katecholamin-Therapie [d]	22	0	14	3
	SAPS II [Punkte]	19	17	52	32
	meanSOFA [Punkte]	19	4,77	14,56	9,50
	maxSOFA [Punkte]	19	8	21	15

Abbildung 3.1.12: Postoperative Intensivdaten der Gruppe aOLT mit HRS

Insgesamt kam es in der Gruppe zu 102 Komplikationen im postoperativen Verlauf. Jeder Patient entwickelte im Mittel 4,6 Komplikationen. Von der Gesamtzahl der Komplikationen fielen 65,7 % in die Kategorie Frühkomplikationen (<90 Tage) und die restlichen 34,3 % in die Kategorie Spätkomplikationen (>90 Tage). Nach Ursache eingeteilt, entfielen auf immunologische Komplikationen 21,6 %, auf chirurgische 20,6 %, auf biliäre 12,7 %, auf infektiöse 32,4 % und nochmal 12,7 % auf andere Komplikationen. Der größte Anteil (53,9 %) aller dokumentierten postoperativen Auffälligkeiten ließ sich dem Grad 2 zuteilen, gefolgt von Grad 3a (15,7 %), Grad 3b (20,6 %), Grad 4a (8,8 %) und Grad 4b (0,9 %). Ein Patient (Pat. 26) hatte keine postoperativen Komplikationen. Es trat keine bioptisch gesicherte Transplantatdysfunktion auf.

		Anzahl	Prozent [%]	Ereignisse pro Patient
aOLT mit HRS	Anzahl postoperativer Komplikationen	102		4,6
	Frühkomplikationen	68	66,7%	3,1
	Spätkomplikationen	34	33,3%	1,5
	Immunologische Komplikationen	22	21,6%	
	Chirurgische Komplikationen	21	20,6%	
	Biliäre Komplikationen	13	12,7%	
	Infektiöse Komplikationen	33	32,4%	
	Andere Komplikationen	14	13,7%	
	Grad 2	55	53,9%	
	Grad 3a	16	15,7%	
	Grad 3b	21	20,6%	
	Grad 4a	9	8,8%	
	Grad 4b	1	,9%	

Abbildung 3.1.13: Postoperative Komplikationen der Gruppe aOLT mit HRS

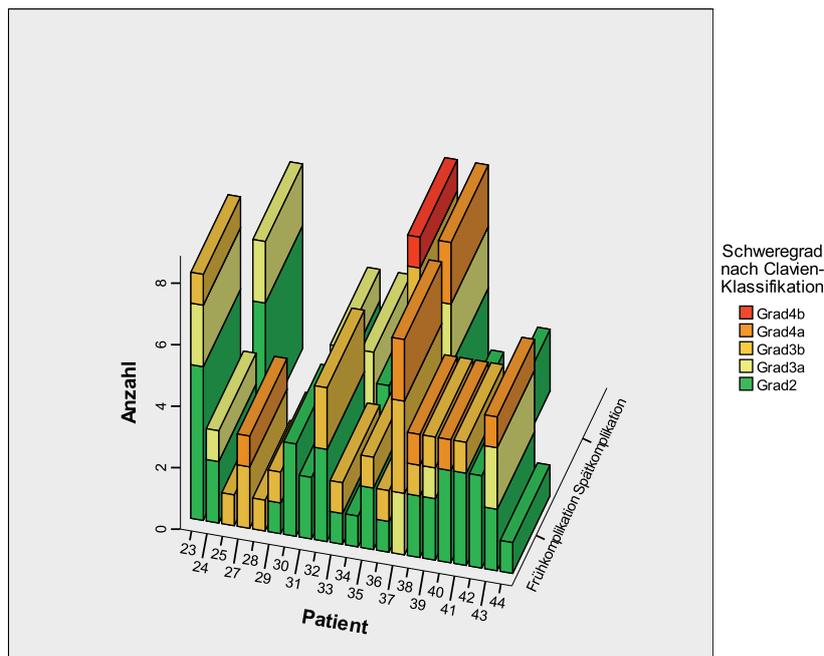


Abbildung 3.1.14: Übersicht der postoperativen Komplikationen nach Schweregrad und zeitlichem Auftreten

Eine Übersicht über die Immunsuppressionsschemata in der Gruppe aOLT mit HRS bietet Tabelle 3.1.2.

	Immunsuppression	Switch	Kommentar
Pat. No. 24,25,33,35	CsA+GC	-	
Pat. No. 26,27,34,36	CsA+MMF+GC	-	
Pat. No. 28,39	TC+MMF+GC	-	
Pat. No. 29,30,31,32	TC+IL2+GC	-	PROTECT-Studie
Pat. No. 38	CsA+IL2+GC	-	PROTECT-Studie
Pat. No. 41	TC+IL2+GC	x	PROTECT-Studie mit Switch zu EV
Pat. No. 37	CsA+IL2+GC	x	PROTECT-Studie mit Switch zu EV
Pat. No. 40,42,43	CsA+GC	x	Switch zu EV
Pat. No. 23, 44	CsA+MMF+GC	x	Switch zu TC

Tabelle 3.1.2: Immunsuppression (CsA = Cyclosporin A; GC = Glucocorticoide; IL2 = Interleukin-2-Rezeptorantagonist; MMF = Mycophenolatmofetil; EV = Everolimus; TC = Tacrolimus)

Insgesamt erhielten 8 Patienten Cyclosporin A als Basismedikament, vier davon in Kombination mit Mycophenolatmofetil und vier ohne. Zwei Patienten wurde Tacrolimus in Kombination mit MMF verabreicht. Im Rahmen der PROTECT-Studie finden sich Patienten aus einem Arm wieder, die weiterhin mit CNI-Inhibitoren (4x CsA, 2x TC) therapiert wurden und auch aus dem anderen Arm, bei denen der CNI-Inhibitor durch Everolimus ersetzt wurde. Bei drei Recipienten erfolgte die

Umstellung von CNI auf mTOR-Inhibitor außerhalb der genannten Studie. Alle Patienten erhielten eine dauerhafte Glucocorticoidtherapie.

Von den 22 Recipienten der Gruppe benötigte die Hälfte postoperative Nierenersatztherapie. Bei fünf der Patienten (45,5 %) war ein Auslassversuch innerhalb einer Woche, bei zwei (18,2 %) innerhalb zwei Wochen und schließlich bei weiteren zwei (18,2 %) nach 30 Tagen erfolgreich. Bei einem Patienten konnte die Dialyse erst nach 58 Tagen beendet werden. In den restlichen **zwei Fällen (18,2 %)** blieben die Recipienten bis zum Ende des 1-Jahres-Nachbeobachtungszeitraumes **dialysepflichtig**. Das **1-Jahrestransplantatüberleben betrug 100 %**. **Kein Patient verstarb während des Nachbeobachtungszeitraumes**. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Kapitel 3.2.2 (Abb. 3.2.13) und 3.2.3 (Abb. 3.2.19).

3.1.3 Alleinige orthotope Lebertransplantation ohne hepatorenales Syndrom (aOLT ohne HRS)

Präoperative Daten

In der Gruppe der Patienten, denen ausschließlich die Leber transplantiert wurde und bei denen kein hepatorenales Syndrom vorlag, war der Altersmedian 52 Jahre. Das Maximalalter betrug 74 Jahre, das Minimalalter 37 Jahren. 54,5 % der Recipienten waren Frauen, der Rest (45,5 %) Männer. Der BMI lag mit einem Median von 24 im Normalbereich.

			Anzahl	Prozent[%]	Minimum	Maximum	Median
aOLT ohne HRS	Geschlecht	männlich	5	45,5%			
		weiblich	6	54,5%			
	Alter [Jahre]				37	74	52
	BMI [kg/m ²]				21,48	27,99	24,28
	Lebererkrankung	alkoholische Leberzirrhose	4	36,4%			
		Hepatitis C	1	9,1%			
		Hepatitis B	2	18,2%			
		autoimmune Leberzirrhose	1	9,1%			
		akutes Leberversagen	1	9,1%			
		primär sklerosierende Cholangitis	1	9,1%			
		primär biliäre Cholangitis	1	9,1%			
		MELD-Score [Punkte]				13	40
	Aufnahme zur Transplantation	von Zuhause	6	54,5%			
		von Station	2	18,2%			
		von Intensiv	3	27,3%			
	Chron. unabhängige Nebenerkrankungen	keine unabhängigen chron. Nebenerkrankungen	2	18,2%			
		weniger als 3 unabhängige chron. Nebenerkrankungen	8	72,7%			
		3 oder mehr unabhängige chron. Nebenerkrankungen	1	9,1%			
	Diabetes	kein Diabetes	10	90,9%			
		Diabetes	1	9,1%			
	CMV-Mismatch	kein CMV-Mismatch	8	72,7%			
		CMV-Mismatch	3	27,3%			

Abbildung 3.1.15: Übersicht der Gruppe aOLT ohne HRS

In der vorliegenden Gruppe stellten sich die Ätiologien der Leberschädigung divergenter dar als in der Gruppe der simultan Transplantierten. Die ethyltoxische Zirrhose (36,4 %) war auch hier die häufigste Indikation zur Transplantation, gefolgt von Hepatitis-B-Infektionen (18,2 %). Mehrere seltene Ursachen wie autoimmune Leberzirrhose, akut toxisches Leberversagen, primär sklerosierende Cholangitis und primär biliäre Cholangitis (jeweils 9,1 %) kamen vor. Ein Fall von akut toxischem Leberversagen trat bei Isoniazid-Therapie bei vorbestehender Tuberkulose auf.

Begleitkomplikationen der Leberzirrhose waren auch hier präsent. Ascites war in neun Fällen vorgeschrieben (81,8 %), Ösophagusvarizen bei sechs Patienten (54,5 %). Auffallend war hier das Auftreten von Autoimmunerkrankungen bei jeweils drei unterschiedlichen Fällen, Sarkoidose, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Cardiovasculäre Erkrankungen wie arterielle Hypertonie (n=4, 36,3 %), Schilddrüsenerkrankungen (n=3, 27,2 %) und Herzinsuffizienz (n=1, 9,1 %) kamen vor. Die überwiegende Anzahl an Patienten (72,7 %) wies weniger als 3 unabhängige Nebenerkrankungen auf. Nur ein Patient (9,1 %) war an Diabetes mellitus erkrankt.

Auch in dieser Gruppe betrug der mediane MELD-Score 27 Punkte (Maximum 40, Minimum 13).

Passend zu einer normalen Nierenfunktion fanden sich im Labor niedrige Serum-Kreatinin- (Median 0,8 mg/dl) und Harnstoffwerte. Mit Ausnahme der bei fulminant toxischem Leberversagen massiv angestiegenen Transaminasen waren die sonstigen Leberenzyme im leicht erhöhten Bereich. Der INR (2,0), das Bilirubin (8,3 mg/dl) und der erniedrigte Faktor V (41,4 U/l) wiesen auf eine deutliche Leberschädigung hin.

		Anzahl	Minimum	Maximum	Median
aOLT ohne HRS	Serum-Kreatinin [mg/dl]	11	,5	1,5	,8
	GFR [ml/min]	11	42,56	139,96	80,06
	Natrium [mmol/l]	8	121	142	132
	Kalium [mmol/l]	8	3,0	7,4	4,1
	Bilirubin [mg/dl]	11	2,2	33,5	8,3
	GOT [U/l]	11	44	1214	72
	GPT [U/l]	11	15	1580	63
	GLDH [U/l]	6	0	18	0
	GGT [U/l]	10	22	153	61
	Alkal. Phosphatase [U/l]	6	98	282	145
	Faktor V [U/ml]	6	13,0	89,4	41,4
	Albumin [g/l]	11	24	35	30
	INR	11	1,2	5,5	2,0
	Hämoglobin [mg/dl]	11	8,4	11,4	9,9
	Hämatokrit [%]	11	23	34	29
	Leukozyten [/ml]	11	4	14	7
	Thrombozyten [/ml]	11	35	498	126

Abbildung 3.1.16: Präoperative Laborwerte der Gruppe aOLT ohne HRS

Aufgrund der normalen Nierenfunktion bestand in keinem Fall präoperative Dialysepflicht.

Intraoperative Daten

Die Eingriffe dieser Gruppe waren in der überwiegenden Anzahl (72,7 %) Vollorgantransplantationen und nur selten (27,3 %) erweiterte Splitlebertransplantationen. Die "piggyback"-Anastomosetechnik wurde in 82,8 % und die "End-zu-End"-Technik in 18,2 % der Fälle durchgeführt. Die durchschnittliche Operationsdauer betrug etwas über 6 Stunden und 13 Minuten und die kalte Ischämiezeit ca. 11 Stunden. Der Transfusionsbedarf war niedrig bis durchschnittlich. Bei zwei Eingriffen (18,2 %) kam es zu intraoperativen Komplikationen in Form diffuser Blutungsneigung.

			Anzahl	Prozent[%]	Minimum	Maximum	Median
aOLT ohne HRS	Transplantationsart	OLT	8	72,7%			
		SPLIT re. e.	3	27,3%			
	Transplantationstechnik	piggyback	9	81,8%			
		end-zu-end	2	18,2%			
	Operationsdauer [min]				205	630	375
	Kalte Ischämiezeit (Leber) [min]				489	1062	674
	Erythrozytenkonzentrate (EK)				3	24	17
	Fresh frozen plasma (FFP)				13	50	32
	Thrombozytenkonzentrate (TK)				0	5	2
	Transfusionsbedarf	niedrig	1	9,1%			
		normal	10	90,9%			
		hoch	0	,0%			
	perioperative Komplikationen	keine Komplikationen	9	81,8%			
		Komplikationen	2	18,2%			

Abbildung 3.1.17: Intraoperative Daten der Gruppe aOLT ohne HRS

Postoperative Daten

In dieser Gruppe erfolgte ebenfalls in allen Fällen eine postoperative Überwachung auf der Intensivstation. Der Aufenthalt dauerte im Median 5 Tage und der gesamte postoperative Krankenhausaufenthalt 26 Tage. In zwei Fällen war ein prolongierter Aufenthalt auf Intensivstation mit 30 bzw. 43 Tagen notwendig. Während dieser Zeit wurde die Katecholamintherapie über 8 bzw. 16 Tage durchgeführt. Beide Patienten mussten über mehr als 20 Tage beatmet werden. Dem gegenüber fanden sich Werte von Recipienten, die nur einen Tag auf Intensivstation verblieben und nach wenigen Stunden extubiert werden konnten.

		Anzahl	Minimum	Maximum	Median
aOLT ohne HRS	Dauer postoperativer KH-Aufenthalt [d]	11	13	86	26
	Dauer Intensivaufenthalt [d]	11	1	43	5
	Beatmungszeit [h]	11	9	510	30
	Dauer Katecholamin-Therapie [d]	11	0	16	1
	SAPS II [Punkte]	9	9	54	27
	meanSOFA [Punkte]	9	5,33	12,20	7,17
	maxSOFA [Punkte]	9	7	17	13

Abbildung 3.1.18: Postoperative Intensivdaten der Gruppe aOLT ohne HRS

Auch hier fand sich ein Zusammenhang zwischen prolongiertem Intensivaufenthalt und postoperativen Komplikationen. Die oben erwähnten Fälle mit langem Aufenthalt wiesen die Maximalanzahl an 7 postoperativen Komplikationen auf. Im Mittel entfielen auf jeden Patienten 3,3 Komplikationen, insgesamt kam es zu 36 Komplikationen, davon 25 (69,4 %) innerhalb der ersten 90 Tage nach Operation und 11 (30,6 %) nach 90 Tagen nach der Transplantation. Die Komplikationen waren am häufigsten infektiöser und biliärer Natur (beide 25 %), seltener chirurgische (22,2 %), immunologische (16,7 %) oder sonstiger Ursachen (13,9 %). Die Hälfte aller Ereignisse waren leichtgradig (Grad 2). Auch in dieser Gruppe gab es kein biopsich gesichertes Transplantatversagen.

	Anzahl	Prozent [%]	Ereignisse pro Patient
aOLT ohne HRS	36		3,3
Anzahl postoperativer Komplikationen			
Frühkomplikationen	25	69,4%	2,3
Spätkomplikationen	11	30,6%	1,0
Immunologische Komplikationen	6	16,7%	
Chirurgische Komplikationen	8	22,2%	
Biliäre Komplikationen	9	25,0%	
Infektiöse Komplikationen	9	25,0%	
Andere Komplikationen	5	13,9%	
Grad 2	18	50,0%	
Grad 3a	9	25,0%	
Grad 3b	8	22,2%	
Grad 4a	1	2,8%	

Abbildung 3.1.19: Postoperative Komplikationen der Gruppe aOLT ohne HRS

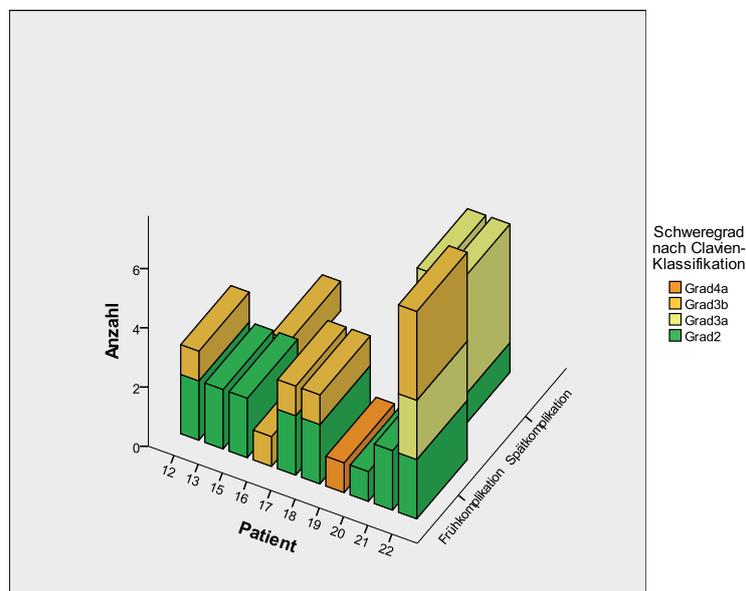


Abbildung 3.1.20: Postoperative Komplikationen nach Schweregrad und Zeitpunkt

Abgesehen von einem Patienten (Abb. 3.1.20, Pat. 14), der ein Jahr lang komplikationsfrei blieb, mussten die Übrigen in dieser Gruppe innerhalb der ersten 90 Tage

erneut stationär behandelt werden. Wenn Komplikationen auftraten waren sie in der Regel früh (<90 Tage) und einem geringen Schweregrad zugehörig.

	Immunsuppression	Switch	Kommentar
Pat. No. 14,19	CsA+GC	-	
Pat. No. 13,21	TC+GC	-	
Pat. No. 22	CsA+MMF+GC	-	
Pat. No. 17,20	TC+MMF+GC	-	
Pat. No. 16,18	TC+IL2+GC	-	PROTECT-Studie
Pat. No. 15	TC+MMF	-	MARSILEA-Studie
Pat. No. 12	CsA+GC	x	Switch zu TC

Tabelle 3.1.3: Immunsuppression (CsA = Cyclosporin A; GC = Glucocorticoide; IL2 = Interleukin-2-Rezeptorantagonist; MMF = Mycophenolatmofetil; EV = Everolimus; TC = Tacrolimus)

Die Immunsuppression der Patienten der Gruppe aOLT ohne HRS wurde in vier Fällen als Kombination eines CNI-Inhibitors plus Glucocorticoide durchgeführt (2 CsA, 2 TC). In drei Fällen wurde zusätzlich Mycophenolatmofetil hinzugegeben (1 CsA, 2 TC). Nach 24 Tagen wechselte man in einem Fall von Cyclosporin A zu Tacrolimus. Zwei Patienten wurden in PROTECT-Studie eingeschlossen und im CNI-Arm belassen. Ein Patient nahm an der MARSILEA-Studie teil und erhielt nur eine Bolusgabe von Glucocorticoiden, um dann mit MMF weiterbehandelt zu werden. Alle anderen erhielten eine Glucocorticoiddauertherapie.

Postoperativ benötigten zwei Patienten (18,2 %) eine Dialysetherapie. Nach 4 Tagen war in einem Fall ein Auslassversuch erfolgreich, im anderen 11 Tage nach der Operation. **Kein Patient benötigte innerhalb des 1-Jahres-Nachbeobachtungszeitraumes erneut eine Dialysebehandlung und es kam zu keinem Transplantatversagen. In einem Fall dieser Gruppe kam es zwei Monate nach Transplantation zu letalem Ausgang aufgrund Multiorganversagens.** Die Kaplan-Meier-Kurven für Dialyse und Mortalität finden sich in Kapitel 3.2.1 (Abb. 3.2.7) und 3.2.2 (Abb. 3.2.13).

3.2 Vergleichende Statistik der Gruppen

3.2.1 Patienten mit und ohne präexistentes hepatorenales Syndrom: Gesamtvergleich (SLKT + aOLT mit HRS vs. aOLT ohne HRS)

Präoperative Daten

	SLKT+aOLT mit HRS	aOLT ohne HRS	Signifikanz [p]
Alter [Jahre, Median]	54 (42-71)	52 (37-74)	0,406
Geschlecht [%]			0,169
Männlich	69,7	45,5	
Weiblich	30,3	54,5	
BMI [kg/m ² , Median]	25 (17-33)	24 (21-28)	0,328
Lebergrunderkrankungen [%]			0,225
Alk. Leberzirrhose	54,5	36,4	
Hepatitis C	18,2	9,1	
Hepatitis B	18,2	18,2	
Autoimmune Leberzirrhose	3	9,1	
α 1-Antitrypsinmangel	3	-	
Akutes Leberversagen	3	9,1	
PSC	-	9,1	
PBC	-	9,1	
Aufnahme [%]			0,885
von Zuhause	27,3	54,5	
von Station	48,5	18,2	
von Intensiv	24,2	27,3	
Nebenerkrankungen [%]			0,144
keine	27,3	18,2	
<3	57,6	72,7	
\geq 3	15,2	9,1	
Diabetes [%]	21,2	9,1	0,656
Präoperative Dialyse [%]	30,3	-	0,046

Tabelle 3.2.1: Übersicht Vergleich nach präoperativer Nierenfunktion

Beim Vergleich der Personendaten der beiden Gruppen fiel auf, dass die Patienten ohne Nierenvorschädigung häufiger weiblich waren. Alter und BMI unterschieden sich dagegen nur geringfügig. Die Patienten der Gruppe mit Nierenvorschädigung wiesen häufiger eine Alkoholische Leberzirrhose vor, während bei der Gruppe ohne Nierenvorschädigung häufiger autoimmune Formen der Lebergrunderkrankung zu finden waren.

Zur Beurteilung der Morbidität der Patienten ließen sich neben dem MELD-Score das Vorkommen chronischer Vorerkrankungen und der Aufnahmezustand vor dem Eingriff heranziehen. Aus der Übersicht wird deutlich, dass die Patienten der Gruppe

ohne Nierenvorschädigung häufiger von Zuhause zum Eingriff aufgenommen wurden, obwohl sie nur geringfügig weniger chronische Nebenerkrankungen vorwiesen. Es fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Häufigkeit von Diabetes und CMV-Mismatch.

Von den erhobenen präoperativen Laborwerten sind hier nur die mit statistisch signifikantem Unterschied aufgeführt.

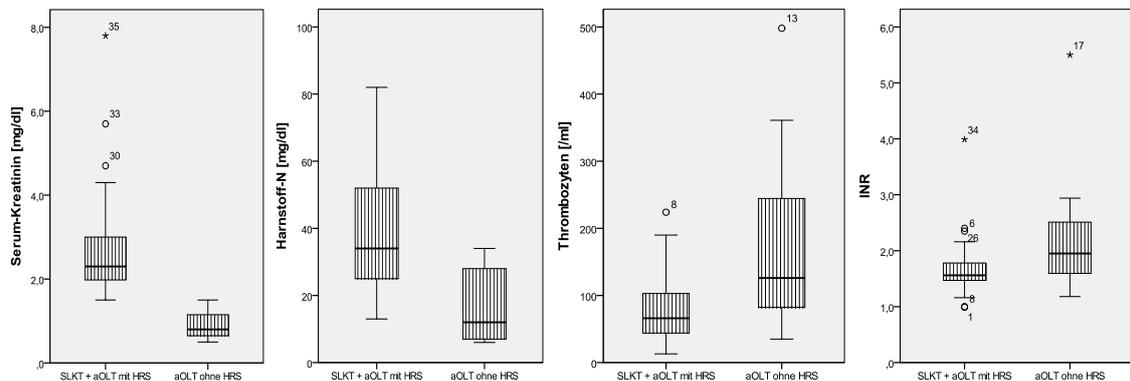


Abbildung 3.2.1: Übersicht der Unterschiede in den präoperativen Laborwerten

Die Gruppe der Nierenvorgeschädigten wies dabei eine niedrigere Thrombozytenzahl und höhere Kreatinin- und Harnstoff-N-Werte auf. Bei den Patienten ohne Nierenfunktionseinschränkung wurden höhere INR-Werte gemessen. (alle Mann-Whitney-U-Test; Thrombozyten: $p=0,024$, Kreatinin: $p<0,001$, Harnstoff-N: $p=0,002$, INR: $p=0,044$)

Wie aufgrund der Gruppenzuteilung nicht anders zu erwarten, war der Anteil der präoperativ dialysepflichtigen Patienten in der Gruppe der Nierenvorgeschädigten hoch. In der anderen Gruppe benötigte kein Patient präoperative Nierenersatztherapie.

Donordaten

Beim Vergleich der jeweiligen Donordaten waren Alter, Geschlecht und das Verhältnis von Spenderorganengewicht zu Empfängerkörpergewicht sehr ähnlich. Der durchschnittliche Donor-BMI der Gruppe mit Nierenfunktionseinschränkungen war jedoch signifikant höher (T-Test für unabhängige Stichproben: $p=0,036$).

Intraoperative Daten

Eine Split-Leber-Transplantation wurde häufiger in der Gruppe der Nierengesunden durchgeführt, dafür erhielten die Patienten der anderen Gruppe häufiger ein Vollorgan. Die favorisierte Anastomosetechnik war in beiden Gruppen die "piggyback"-Technik. Die kalte Ischämiezeit (KIZ) der Leber lag in beiden Gruppen im Mittel nah

	SLKT+aOLT mit HRS	aOLT ohne HRS	Signifikanz [p]
Transplantationsart [%]			0,373
OLT	87,9	72,7	
SPLIT re. erweitert	9,1	27,3	
SPLIT re.	3	-	
Transplantationstechnik [%]			0,698
piggyback	69,7	81,8	
end-zu-end	30,3	18,2	
Kalte Ischämiezeit [Min., Median]	659 (66-940)	674 (489-1062)	0,109
Erythrozytenkonzentrate [Anzahl, Median]	14 (2-75)	17 (3-24)	0,846
Fresh-frozen-plasma [Anzahl, Median]	33 (7-127)	32 (13-50)	0,857
Thrombozytenkonzentrate [Anzahl, Median]	3 (0-9)	2 (0-5)	0,060

Tabelle 3.2.2: Intraoperativer Vergleich nach Nierenfunktion

beieinander. In allen drei Gruppen unterschieden sich die verabreichten Transfusionspräparate (Erythrozytenkonzentrate (EK), "fresh-frozen-plasma" (FFP), Thrombozytenkonzentrate (TK)) nur wenig und daher auch nicht signifikant voneinander. In der Gruppe der Nierenvorgeschädigten fällt allerdings auf, dass es häufiger Patienten gab, deren Transfusionsbedarf nach oben ausreißt.

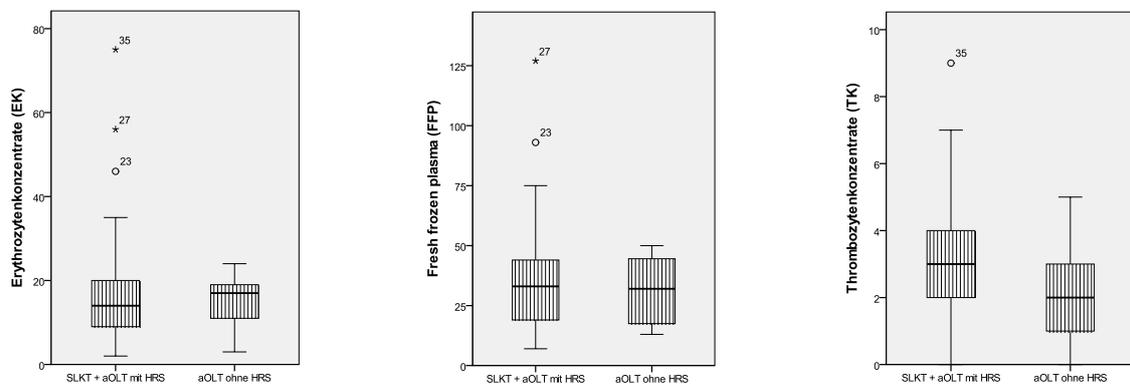


Abbildung 3.2.2: Übersicht über die verabreichten Transfusionspräparate

Aus Grafik 3.2.3 ist ersichtlich, dass es in beiden Gruppen prozentual gesehen ähnlich häufig zu intraoperativen Komplikationen kam. (Freeman-Halton-Test: $p=0,701$).

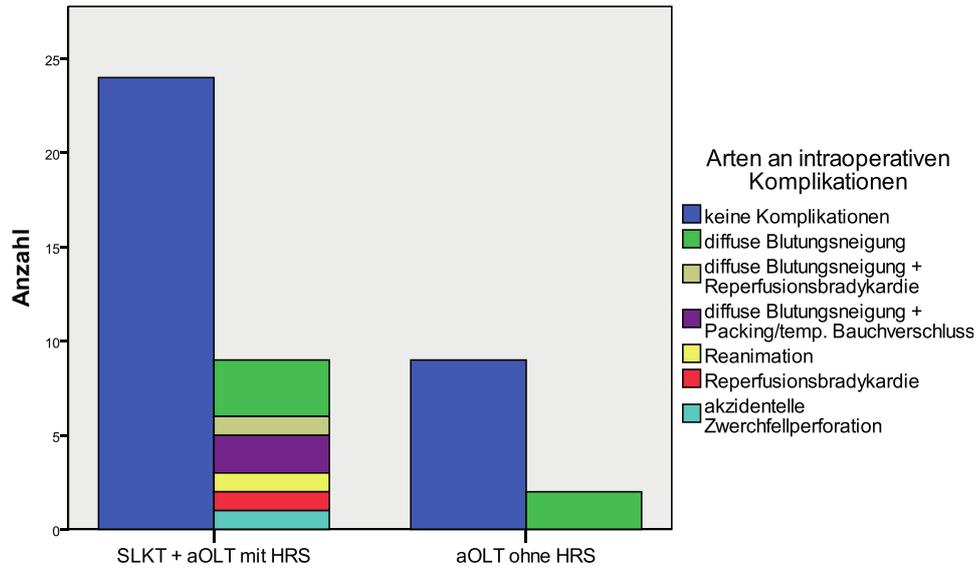


Abbildung 3.2.3: Übersicht der Häufigkeit und Art intraoperativer Komplikationen

Postoperative Daten

Wie bereits beschrieben fanden sich innerhalb beider Gruppen starke interindividuelle Unterschiede bei den postoperativen Aufenthalten. Dies wird in Grafik 3.2.4 durch die vielen Ausreißer deutlich.

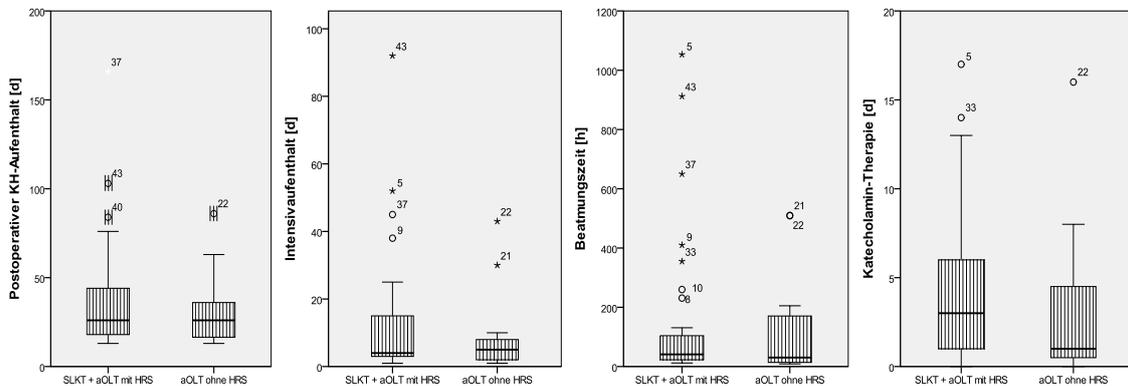


Abbildung 3.2.4: Übersicht der postoperativen Aufenthalte

Zwischen den beiden Gruppen zeigten sich weder hinsichtlich postoperativem Krankenhausaufenthalt (KKH-LOS) noch postoperativem Intensivaufenthalt (ICU-LOS) signifikante Unterschiede (KKH-LOS: Mann-Whitney-U-Test: $p=0,499$; ICU-LOS: Mann-Whitney-U-Test: $p=0,393$).

Ähnlich verhielt es sich mit den auf Intensivstation erfolgten Prozeduren (Beatmung, Kreislaufunterstützung). Auch hier fanden sich sehr viele Ausreißer vor allem

in der Gruppe der Nierenvorgeschädigten. Trotzdem waren die Zwischengruppenunterschiede nicht signifikant (Beatmungsdauer: Mann-Whitney-U-Test: $p=0,499$; Katecholamintherapiedauer: Mann-Whitney-U-Test: $p=0,226$).

	SLKT+aOLT mit HRS	aOLT ohne HRS	Signifikanz [p]
SAPS II-Score [Pkt., Median]	33 (17-66)	27 (9-54)	0,063
meanSOFA [Pkt., Median]	9,5 (4,7-16,7)	7,2 (5,3-12,2)	0,039
maxSOFA [Pkt., Median]	15 (8-21)	13 (7-17)	0,096

Tabelle 3.2.3: Vergleich Intensivscores nach Nierenfunktion

Hinsichtlich der erhobenen Intensiv-Scores fanden sich beim SAPS-II-Score und beim maximalen SOFA-Score (maxSOFA) keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Im Trend lagen die Mittelwerte der Gruppe mit Nierenvorschädigung höher als die Werte der anderen Gruppe. Dies wurde durch die signifikant höheren durchschnittlichen SOFA-Wert (meanSOFA) dieser Gruppe bestätigt.

Während des Intensivaufenthaltes wurden die Werte des zentralen Venendrucks (ZVD) kontinuierlich überwacht. Die folgende Grafik zeigt die erhobenen Werte für die erste postoperative Woche. Dabei wurde unterschieden, ob die Patienten zum Messzeitpunkt Dialysetherapie benötigten oder nicht.

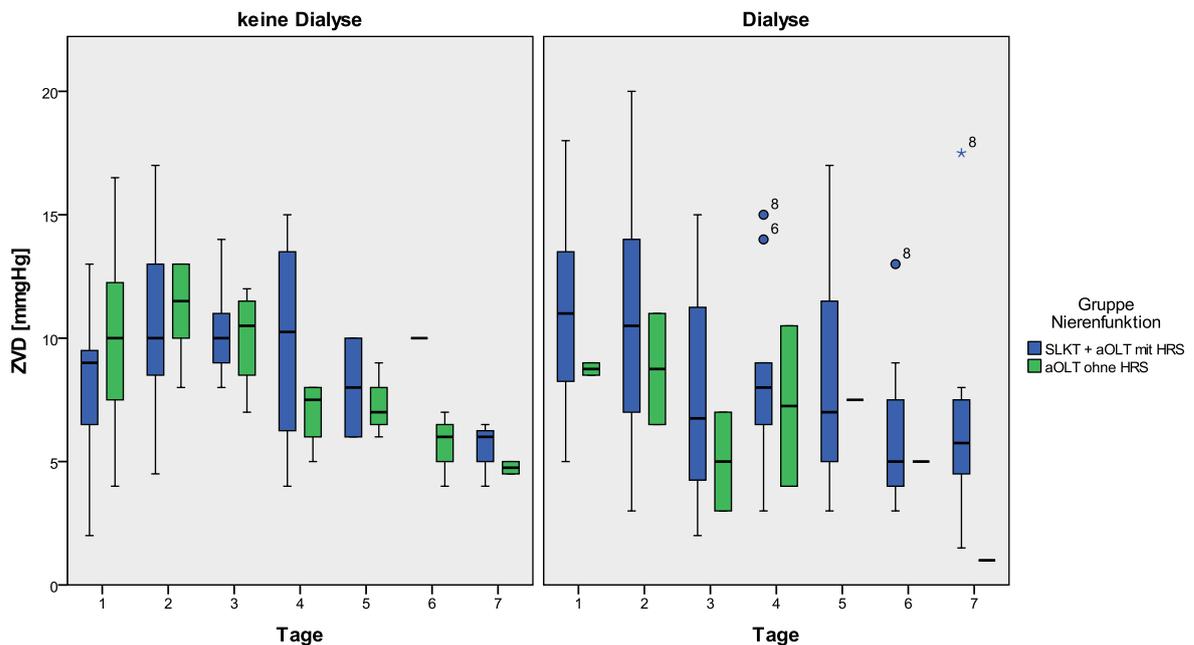


Abbildung 3.2.5: Übersicht der ZVD-Werte getrennt nach Dialyse

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen waren weder hierfür, noch beim Vergleich der Werte unter Dialyse mit den Werten ohne Dialyse zu finden. Ebenfalls fand sich keine signifikante Wechselwirkung (WW) zwischen Gruppe und Dialyse. (Lineares gemischtes Modell: Gruppe: $p=0,709$; Dialyse: $p=0,506$; WW: $p=0,509$).

Im postoperativen Verlauf war die Wahl und Dosierung der jeweiligen Immunsuppressiva für die Nierenfunktion von Bedeutung. Dabei wurde den Patienten mit Nierenvorschädigung häufiger Cyclosporin A als Tacrolimus als Basismedikament verabreicht. In dieser Gruppe war außerdem der Anteil der Kombinationen mit anderen spezifischen Immunsuppressiva wie Mycophenolatmofetil und Everolimus im Trend höher. Die Wirkspiegel der Basistherapeutika schwankten erwartungsgemäß am Therapiebeginn stark, normalisierten sich jedoch nach einem Monat in fast allen Fällen. Auch hier ergaben sich keine signifikanten Zwischengruppenunterschiede für die Wirkspiegelunterschiede (Cyclosporin A: ANCOVA: $p=0,982$; Tacrolimus: ANCOVA: $p=0,742$).

	SLKT+aOLT mit HRS	aOLT ohne HRS	Signifikanz [p]
CN-Inhibitor [%]			0,278
Cyclosporin A	69,7	45,5	
Tacrolimus	30,3	54,5	
IL2-Induktionstherapie [%]	21,2	18,2	0,874
Sparing-Regime (MMF) [%]	45,5	36,4	0,731
Einsatz von Everolimus [%]	18,2	-	0,311

Tabelle 3.2.4: Vergleich Immunsuppressiva

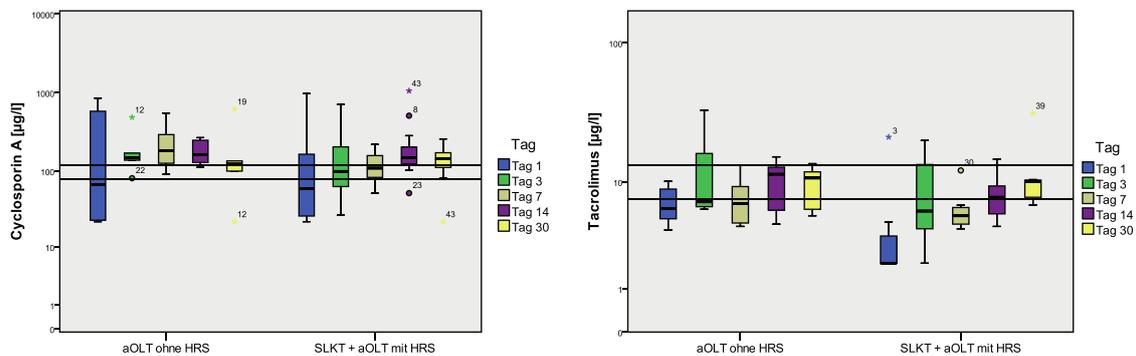


Abbildung 3.2.6: Übersicht der Immunsuppressiva und ihrer Wirkspiegel (CsA = Cyclosporin A; GC = Glucocorticoide; IL2 = Interleukin-2-Rezeptorantagonist; MMF = Mycophenolat mofetil; EV = Everolimus; TC = Tacrolimus)

Im Behandlungsverlauf kam es in beiden Gruppen ähnlich häufig zu Komplikationen. Die aufgetretenen Komplikationen unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen weder in Zeitpunkt des Auftretens, der Schweregrade, noch in der Art der Komplikation signifikant voneinander (Zeitpunkt: Fisher-Yates-Test: $p=0,698$; Art: Freeman-Halton-Test: $p=0,499$; Schweregrad: Freeman-Halton-Test: $p=0,703$).

Letztlich verblieb noch der Vergleich der eigentlichen Endpunktmerkmale. Hier zeigte sich eine im Trend protrahierte Erholung der Nierenfunktion in der Gruppe der Nierenvorgeschädigten Patienten, während in der andere Gruppe die Dialysetherapie selten angewandt und rasch beendet werden konnte. Die Unterschiede erreichten jedoch keine Signifikanz (Log-Rank-Test: $p=0,242$). Es ließen sich auch keine signifikanten Unterschiede bei der postoperativen Mortalität errechnen (Log-Rank-Test: $p=0,808$).

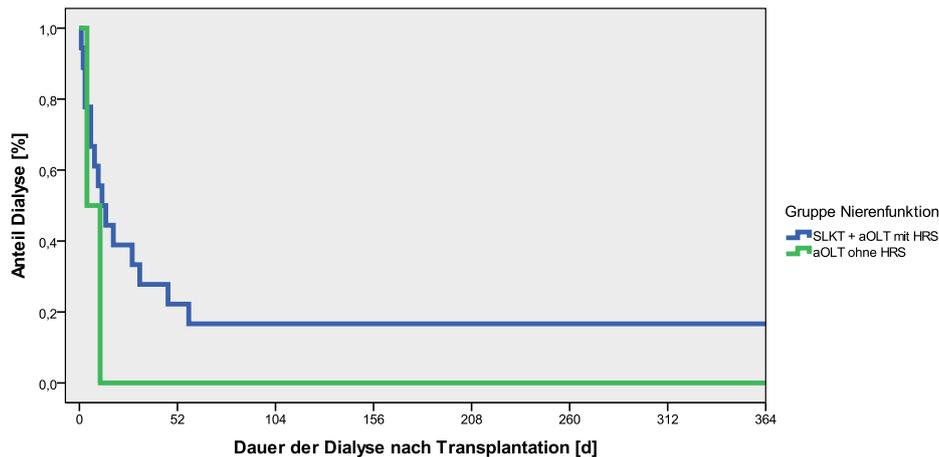


Abbildung 3.2.7: Verlauf der postoperativen Dialyse im Nachbeobachtungszeitraum

3.2.2 Patienten mit und ohne präexistentes hepatorenales Syndrom: Vergleich bei alleiniger Lebertransplantation (aOLT mit HRS vs. aOLT ohne HRS)

Präoperative Daten

Das durchschnittliche Alter der beiden Gruppen unterschied sich nicht wesentlich voneinander, jedoch fanden sich in der Gruppe der Nierenvorgeschädigten häufiger männliche Patienten und der BMI dieser Gruppe lag signifikant höher.

Ähnlich wie im vorherigen Gruppenvergleich trat in der Gruppe der Nierenvorgeschädigten die alkoholische Leberzirrhose häufiger auf, während autoimmunologische Ursachen in der Gruppe der Nierengesunden stärker ausgeprägt waren. Insgesamt verteilten sich die Ursachen in der Gruppe der Nierengesunden auf mehr seltenere Ursachen, während in der anderen Gruppe die alkoholische Leberzirrhose und die Hepatitiden dominierten. Die Unterschiede ließen sich jedoch nicht statistisch sichern.

Die Patienten mit Nierenvorschädigung wiesen häufiger keine chronischen Nebenerkrankungen auf, der Anteil der Fälle mit mehr als 3 chronischen Nebenerkrankungen war jedoch höher als in der Vergleichsgruppe. Die Patienten ohne Nierenvorschädigung kamen meist von Zuhause ins Krankenhaus, während der überwiegende Anteil der Patienten mit Nierenerkrankung bereits zuvor im Krankenhaus war.

	aOLT mit HRS	aOLT ohne HRS	Signifikanz [p]
Alter [Jahre, Median]	54 (42-71)	52 (37-74)	0,474
Geschlecht [%]			0,146
Männlich	72,7	45,5	
Weiblich	27,3	54,5	
BMI [kg/m ² , Median]	26,3 (16,7-33)	24 (21-28)	0,044
Lebergrunderkrankungen [%]			0,743
Alk. Leberzirrhose	50	36,4	
Hepatitis C	22,7	9,1	
Hepatitis B	18,2	18,2	
Autoimmune Leberzirrhose	-	9,1	
α 1-Antitrypsinmangel	4,5	-	
Akutes Leberversagen	4,5	9,1	
PSC	-	9,1	
PBC	-	9,1	
Aufnahme [%]			0,113
von Zuhause	22,7	54,5	
von Station	54,5	18,2	
von Intensiv	22,7	27,3	
Nebenerkrankungen [%]			0,865
keine	27,3	18,2	
<3	59,1	72,7	
\geq 3	13,6	9,1	
Diabetes [%]	22,7	9,1	0,637
Präoperative Dialyse [%]	22,7	-	0,143

Tabelle 3.2.5: Übersicht Vergleich ohne Nierentransplantation

Für das Auftreten von Diabetes mellitus und eines CMV-Missmatchs in den beiden Gruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

Die bereits im obigen Gruppenvergleich gezeigten signifikanten Unterschiede in den erhobenen Laborwerten fanden sich auch in diesem Gruppenvergleich wieder. Die Retentionsparameter Kreatinin und Harnstoff-N waren in der Gruppe der Nierenvorgeschädigten höher, während die Thrombozytenzahl niedriger gemessen wurde (alle Mann-Whitney-U-Test: Kreatinin: **p<0,001**; Harnstoff-N: **p=0,009**; Thrombozyten: **p=0,021**). Einzig die zuvor signifikant höheren INR-Werte der Gruppe der Nierengesunden erreichten in diesem Vergleich keine Signifikanz mehr.

Wie bei der Gruppenzuteilung nicht anders zu erwarten benötigte kein Patient in der Gruppe der Nierengesunden präoperative Nierenersatztherapie. Der Unterschied zur Gruppe der Nierenvorgeschädigten war allerdings aufgrund der kleinen Fallzahl nicht signifikant (Fisher-Yates-Test: **p=0,143**).

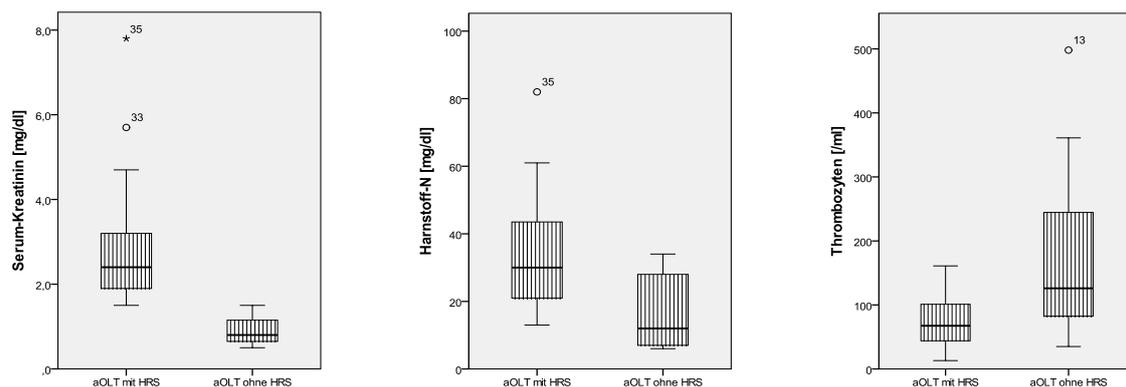


Abbildung 3.2.8: Übersicht der Unterschiede in den präoperativen Laborwerten

Donordaten

Hinsichtlich der Donordaten unterschieden sich die beiden Gruppen nur im Merkmal Donor-BMI signifikant voneinander. Der Donor-BMI der Gruppe der Nierenvorgeschädigten lag etwas höher als der der anderen Gruppe (Mann-Whitney-U-Test: $p=0,006$). In den Merkmalen Alter, Geschlecht und Spenderorgangewicht-Empfängerkörpergewicht-Ratio waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant (Alter: Mann-Whitney-U-Test: $p=0,735$; Geschlecht: Fisher-Yates-Test: $p=0,721$; Organgewicht-Körpergewicht-Ratio: Mann-Whitney-U-Test: $p=0,461$).

Intraoperative Daten

	aOLT mit HRS	aOLT ohne HRS	Signifikanz [p]
Transplantationsart [%]			0,593
OLT	81,8	72,7	
SPLIT re. erweitert	13,6	27,3	
SPLIT re.	4,5	-	
Transplantationstechnik [%]			0,687
piggyback	72,7	81,8	
end-zu-end	27,3	18,2	
Kalte Ischämiezeit [Min., Median]	639 (66-940)	674 (489-1062)	0,064
Erythrozytenkonzentrate [Anzahl, Median]	13 (2-75)	17 (3-24)	0,604
Fresh-frozen-plasma [Anzahl, Median]	27 (7-127)	32 (13-50)	0,785
Thrombozytenkonzentrate [Anzahl, Median]	3 (0-9)	2 (0-5)	0,134

Tabelle 3.2.6: Intraoperativer Vergleich ohne Nierentransplantation

Die Vollorganimplantation war in beiden Gruppen die häufigste Transplantationsart

und wurde zumeist in "piggyback"-Anastomosetechnik durchgeführt. Wie im vorherigen Gruppenvergleich unterschieden sich die verabreichten Transfusionen (Erythrozytenkonzentrate (EK), "fresh-frozen-plasma" (FFP), Thrombozytenkonzentrate (TK)) in diesem Vergleich wenig und nicht signifikant voneinander. Ebenfalls fanden sich in der Gruppe der Nierenvorgeschädigten häufiger Ausreißer. Die kalten Ischämiezeiten (KIZ) für die Leber waren für die Patienten ohne Nierenvorschädigung in der Tendenz höher als für die Patienten mit Nierenvorschädigung. Dieser Unterschied erreichte knapp keine Signifikanz.

Hinsichtlich der intraoperativen Komplikationen kam es wie im vorherigen Gruppenvergleich in der Gruppe der Nierenvorgeschädigten häufiger zu Vorfällen. Aber auch dieser Unterschied war nicht signifikant (Fisher-Yates-Test: $p=0,430$).

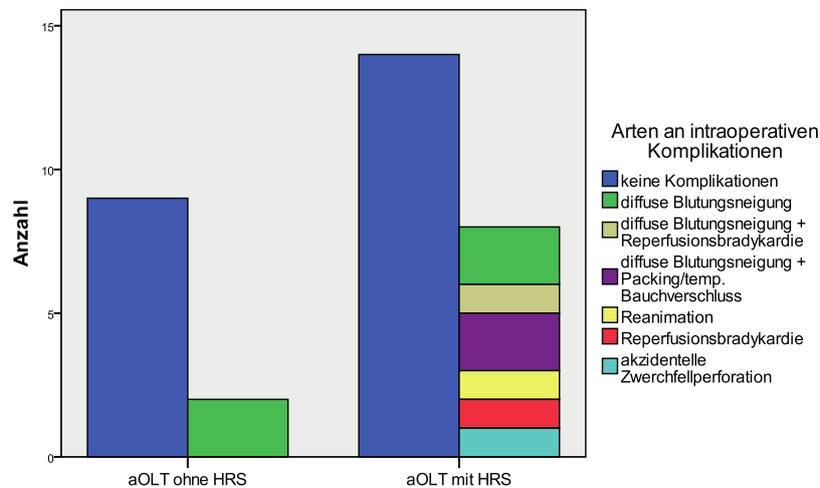


Abbildung 3.2.9: Übersicht der kalten Ischämiezeiten und der intraoperativen Komplikationen

Postoperative Daten

Wie bereits im obigen Vergleich beschrieben, fanden sich auch hier deutliche interindividuelle Unterschiede im postoperativen Krankenhaus- (KKH-LOS) und Intensivaufenthalt (ICU-LOS). Trotzdem lag der Hauptanteil der Patienten in beiden Gruppen im Bereich bis 42 Tage für den postoperativen Krankenhausaufenthalt und bis zu knapp 2 Wochen für den Intensivaufenthalt. Statistisch valide Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben sich für beide Merkmale nicht (KKH-LOS: Mann-Whitney-U-Test: $p=0,540$; ICU-LOS: Mann-Whitney-U-Test: $p=0,502$).

Bei den Intensivmaßnahmen im postoperativen Verlauf boten beide Gruppen ein ähnliches Bild. Es fanden sich auch hier häufiger Ausreißer in der Gruppe der Nierenvorgeschädigten, der Vergleich der Gruppenunterschiede ergab allerdings keine signifikanten Ergebnisse (Beatmung: Mann-Whitney-U-Test: $p=0,658$; Katecholamintherapie: Mann-Whitney-U-Test: $p=0,327$).

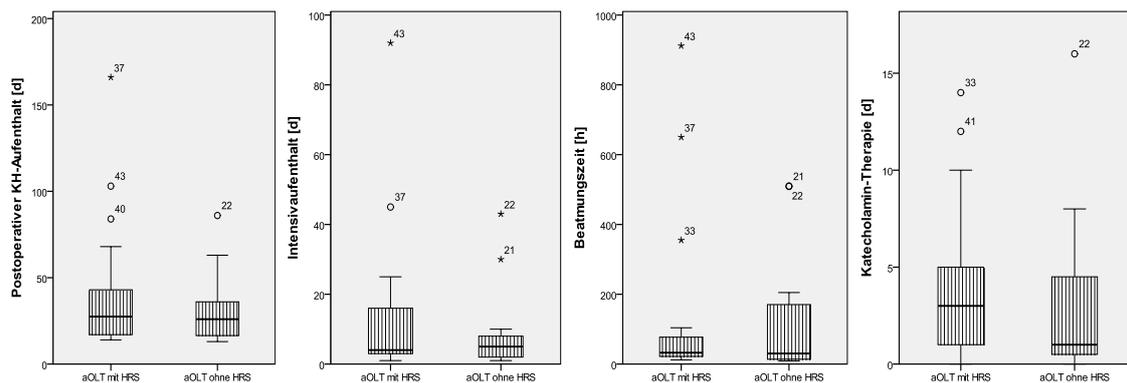


Abbildung 3.2.10: Übersicht der postoperativen Aufenthalte

Die Gruppe der Nierenvorgeschädigten erreichte tendenziell die höheren Punktwerte in den verschiedenen Intensivscores. Statistisch signifikante Unterschiede in SAPS-II-Werten, durchschnittlichen (meanSOFA) und maximalen (maxSOFA) SOFA-Werten sowie im SOFA-Verlauf ließen sich nicht berechnen.

	aOLT mit HRS	aOLT ohne HRS	Signifikanz [p]
SAPS II-Score [Pkt., Median]	32 (17-52)	27 (9-54)	0,327
meanSOFA [Pkt., Median]	9,5 (4,8-14,6)	7,2 (5,3-12,2)	0,074
maxSOFA [Pkt., Median]	15 (8-21)	13 (7-17)	0,192

Tabelle 3.2.7: Vergleich Intensivscores ohne Nierentransplantation

Die Grafik 3.2.11 gibt eine Übersicht über die ZVD-Werte der beiden Gruppen getrennt nach Dialyse innerhalb der ersten postoperativen Woche. Tendenziell wurden dabei in der Gruppe der Nierenvorgeschädigten höhere Werte gemessen und die Messwerte der Patienten unter Dialysetherapie erschienen tendenziell niedriger. Beide Unterschiede sowie eine eventuelle Wechselwirkung (WW) zwischen Gruppe und Dialyse waren jedoch nicht statistisch signifikant (Lineares gemischtes Modell: Gruppe: $p=1,000$; Dialyse: $p=1,000$; WW: $p=1,000$).

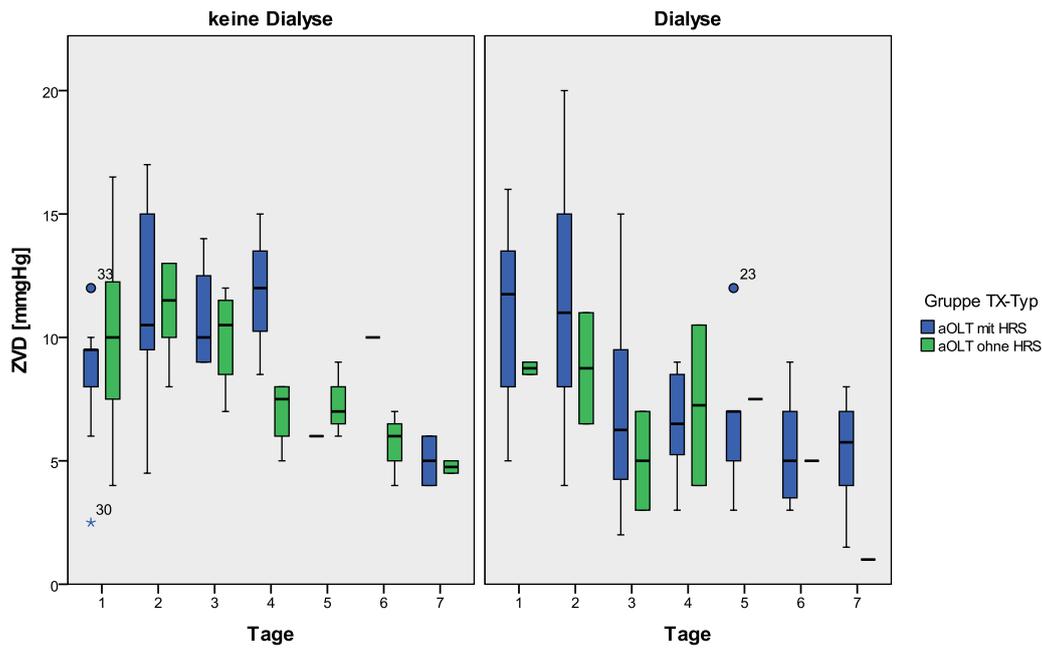


Abbildung 3.2.11: Übersicht des ZVD-Verlaufs

Die gewählten Immunsuppressionstherapeutika unterschieden sich in den beiden Gruppen nur unwesentlich voneinander.

	aOLT mit HRS	aOLT ohne HRS	Signifikanz [p]
CN-Inhibitor [%]			0,270
Cyclosporin A	68,2	45,5	
Tacrolimus	31,8	54,5	
IL2-Induktionstherapie [%]	31,8	18,2	0,681
Sparing-Regime (MMF) [%]	36,4	36,4	1,000
Einsatz von Everolimus [%]	22,7	-	0,143

Tabelle 3.2.8: Vergleich Immunsuppressiva

In der Gruppe der Nierenvorgeschädigten wurde tendenziell häufiger Cyclosporin, eine Induktionstherapie mit IL2-Inhibitorein und Everolimus eingesetzt. In beiden Gruppen wurde gleich häufig MMF zur Dosisreduktion des CN-Inhibitors verwendet. Die Wirkspiegel für Cyclosporin A (CsA) lagen in beiden Gruppen jeweils nur knapp über der oberen Referenzgrenze, für Tacrolimus (TC) zumeist unter bzw. im Referenzbereich (CsA: ANCOVA: $p=0,942$; TC: ANCOVA: $p=0,948$).

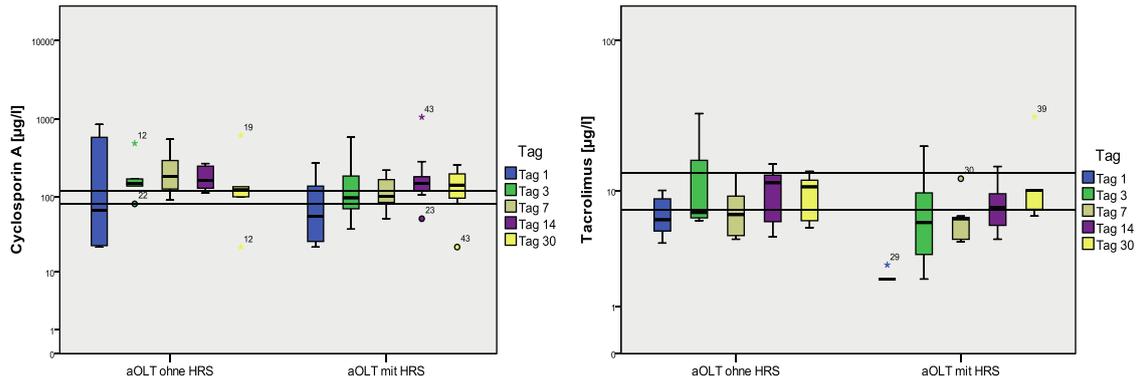


Abbildung 3.2.12: Übersicht der Immunsuppressiva und ihrer Wirkspiegel (CsA = Cyclosporin A; GC = Glucocorticoide; IL2 = Interleukin-2-Rezeptorantagonist; MMF = Mycophenolatmofetil; EV = Everolimus; TC = Tacrolimus)

Im postoperativen Verlauf kamen im Mittel in beiden Gruppen ähnlich viele Komplikationen auf einen Patienten. Tendenziell fanden sich etwas mehr Ereignisse in der Gruppe der Nierenvorgeschädigten, der Unterschied war allerdings nicht signifikant. Ebenso ließen sich keine signifikanten Unterschiede für den Zeitpunkt des Auftretens, der Art und der Schweregrade finden (Zeitpunkt: Fisher-Yates-Test: $p=0,838$; Art: Freeman-Halton-Test: $p=0,623$; Schweregrad: Freeman-Halton-Test: $p=0,619$).

Die letzte Grafik des Kapitels illustriert den Verlauf der postoperativen Dialyse innerhalb eines Jahres nach Transplantation. Hier zeigt sich im Trend eine verzögerte Erholung der Nierenfunktion in der Gruppe der Patienten mit Nierenvorschädigung (aOLT mit HRS), dieser Unterschied ist jedoch genauso wie bei der Mortalität nicht signifikant (Dialyse: Log-Rank-Test: $p=0,526$; Mortalität: Fisher-Yates-Test: $p=0,333$).

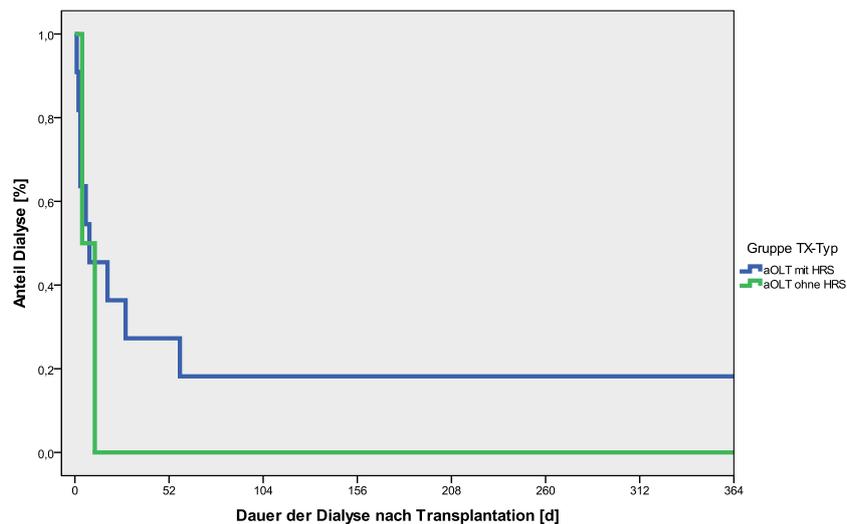


Abbildung 3.2.13: Verlauf der postoperativen Dialyse im Nachbeobachtungszeitraum

3.2.3 Patienten mit präexistendem hepatorenalem Syndrom: Vergleich der Operationsmethoden (SLKT vs. aOLT mit HRS)

Präoperative Daten

Im letzten Vergleich stehen sich die Patienten mit Nierenvorschädigung gegenüber, denen im Verlauf die Indikation entweder zu einer simultanen oder alleinigen Transplantation gestellt wurde.

Bei Betrachtung der Patientendaten fanden sich keine signifikanten Unterschiede für Alter und Geschlecht, wohl aber für den BMI. Dabei war der BMI der Patienten höher, die im Verlauf eine alleinige Lebertransplantation erhielten. In der Gruppe der simultan Transplantierten war die alkoholische Leberzirrhose häufiger Ursache des Leberfunktionsauffalls als in der Vergleichsgruppe. Dort traten chronische Hepatitiden häufiger auf. In beiden Gruppen fanden sich nur selten autoimmunologische Erkrankungen.

	SLKT	aOLT mit HRS	Signifikanz [p]
Alter [Jahre, Median]	54 (44-65)	54 (42-71)	0,919
Geschlecht [%]			0,696
Männlich	63,6	72,7	
Weiblich	36,4	27,3	
BMI [kg/m ² , Median]	22,5 (19,7-25,3)	26,3 (16,7-33)	0,006
Lebergrunderkrankungen [%]			0,322
Alk. Leberzirrhose	63,6	50	
Hepatitis C	9,1	22,7	
Hepatitis B	18,2	18,2	
Autoimmune Leberzirrhose	9,1	-	
α 1-Antitrypsinmangel	-	4,5	
Akutes Leberversagen	-	4,5	
Aufnahme [%]			0,633
von Zuhause	36,4	22,7	
von Station	36,4	54,5	
von Intensiv	27,3	22,7	
Nebenerkrankungen [%]			1,000
keine	27,3	27,3	
<3	54,5	59,1	
\geq 3	18,2	13,6	
Diabetes [%]	18,2	22,7	1,000
Präoperative Dialyse [%]	45,5	22,7	0,240

Tabelle 3.2.9: Übersicht Vergleich nach Transplantationsmethode

Beim Vergleiche der Nebenerkrankungen der beiden Gruppen war visuell und statistisch kein Unterschied feststellbar. Hinsichtlich der Aufnahme zur Transplantation

war der Prozentsatz der von Zuhause aufgenommenen in der Gruppe der simultan Transplantierten höher. Dafür waren weniger Patienten zuvor stationär. In der Gruppe der simultan Transplantierten waren zwei Patienten an Diabetes mellitus erkrankt und in zwei Fällen bestand ein CMV-Mismatch. In der Vergleichsgruppe waren es jeweils fünf Fälle.

Auch hier sind wieder nur die signifikant unterschiedlichen Laborparameter der beiden Gruppen aufgeführt.

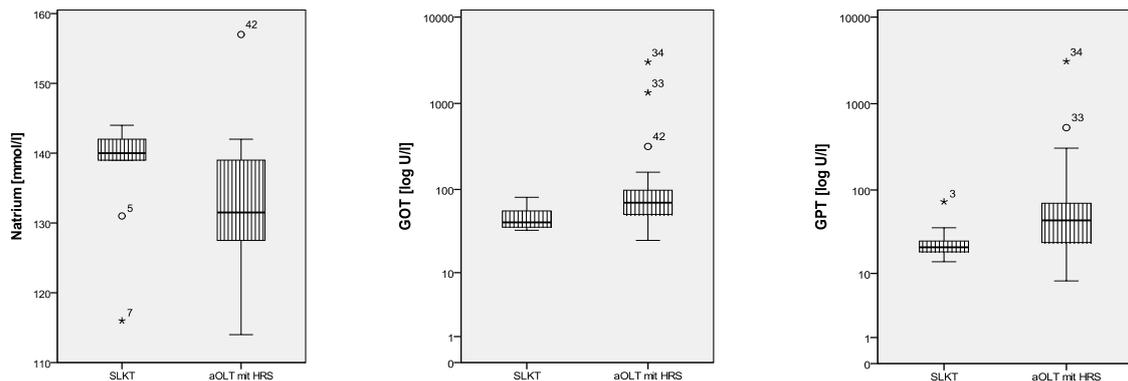


Abbildung 3.2.14: Übersicht der präoperativen Laborwerte

Die Gruppe der simultan Transplantierten wies höhere Serum-Natriumwerte auf, in der Vergleichsgruppe der rein Lebertransplantierten fanden sich dagegen höhere Transaminasenwerte (alle Mann-Whitney-U-Test: Natrium: $p=0,029$; GOT: $p=0,005$; GPT: $p=0,013$).

Interessanterweise unterschieden sich die beiden Gruppen in der Häufigkeit der präoperativen Dialysetherapie nicht voneinander (Fisher-Yates-Test: $p=0,240$), dafür benötigte die Gruppe der simultan Transplantierten signifikant häufiger eine präoperative Dialyse länger als 30 Tage (Fisher-Yates-Test: $p=0,030$).

Donordaten

Beim Vergleich der Donormerkmale war einzig das Verhältnis von Spenderorgangewicht zu Empfängerkörpergewicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen. Die Recipienten der simultanen Transplantation wiesen ein höheres Verhältnis auf. Donoralter, -geschlecht und -BMI waren in beiden Gruppen ähnlich. (Donororgangewicht-Empfängerkörpergewicht-Ratio: Mann-Whitney-U-Test: $p=0,035$).

Intraoperative Daten

Während in der Gruppe der simultan Transplantierten keine einzige Split-Leber-Transplantation durchgeführt wurde, gab es einige wenige Fälle einer einfachen und

einer erweiterten Split-Leber-Transplantation in der Vergleichsgruppe. In beiden Gruppen wurde die "piggyback"-Technik ähnlich häufig eingesetzt.

	SLKT	aOLT mit HRS	Signifikanz [p]
Transplantationsart [%]			0,690
OLT	100	81,8	
SPLIT re. erweitert	-	13,6	
SPLIT re.	-	4,5	
Transplantationstechnik [%]			696
piggyback	63,6	72,7	
end-zu-end	36,4	27,3	
Kalte Ischämiezeit [Min., Median]	663 (530-804)	639 (66-940)	0,227
Erythrozytenkonzentrate [Anzahl, Median]	20 (9-35)	13 (2-75)	0,083
Fresh-frozen-plasma [Anzahl, Median]	35 (17-50)	27 (7-127)	0,229
Thrombozytenkonzentrate [Anzahl, Median]	4 (1-6)	3 (0-9)	0,530

Tabelle 3.2.10: Intraoperativer Vergleich nach Transplantationsmethode

Tendenziell benötigten die Recipienten einer simultanen Transplantation mehr Transfusionen, allerdings fanden sich in der Vergleichsgruppe häufiger Ausreißer, die sehr hohen Transfusionsbedarf benötigten. Daher unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant voneinander. Die kalte Ischämiezeit (KIZ) der Leber lag in beiden Gruppen in einem ähnlichen Bereich. In der Gruppe der simultan Transplantierten kam es deutlich seltener zu intraoperativen Komplikationen. (KIZ: T-Test für unabhängige Stichproben: $p=0,227$; Komplikationen: Fisher-Yates-Test: $p=0,212$).

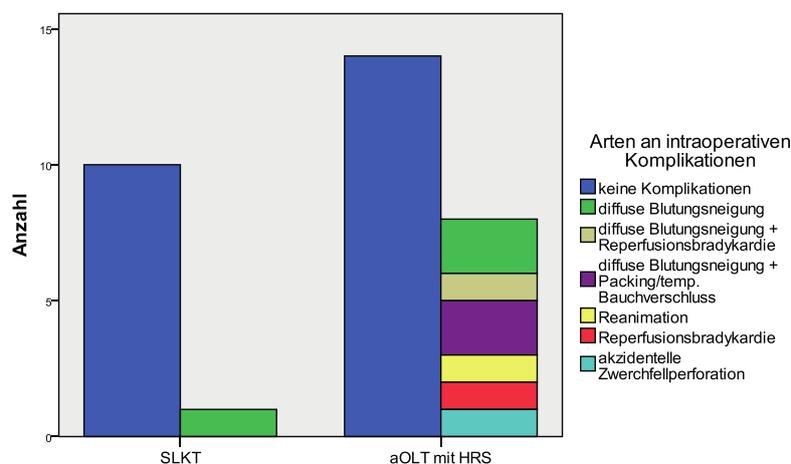


Abbildung 3.2.15: Übersicht der kalten Ischämiezeiten und der intraoperativen Komplikationen

Postoperative Daten

Die postoperativen Aufenthalte im Krankenhaus (KKH-LOS) und auf der Intensivstation (ICU-LOS) gestalteten sich bei beiden Gruppen ähnlich. Auch in diesem Gruppenvergleich zeigten sich sowohl in der einen als auch der anderen Gruppe einige Ausreißer, letztendlich konnte kein signifikanter Gruppenunterschied berechnet werden (KKH-LOS: Mann-Whitney-U-Test: $p=0,947$; ICU-LOS: Mann-Whitney-U-Test: $p=0,977$).

Die Beatmungsdauer der simultan Transplantierten war tendenziell länger als die der Vergleichsgruppe. Für die Dauer der Katecholamintherapie ließ sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied kalkulieren (Beatmung: Mann-Whitney-U-Test: $p=0,169$; Katecholamintherapie: Mann-Whitney-U-Test: $p=0,770$).

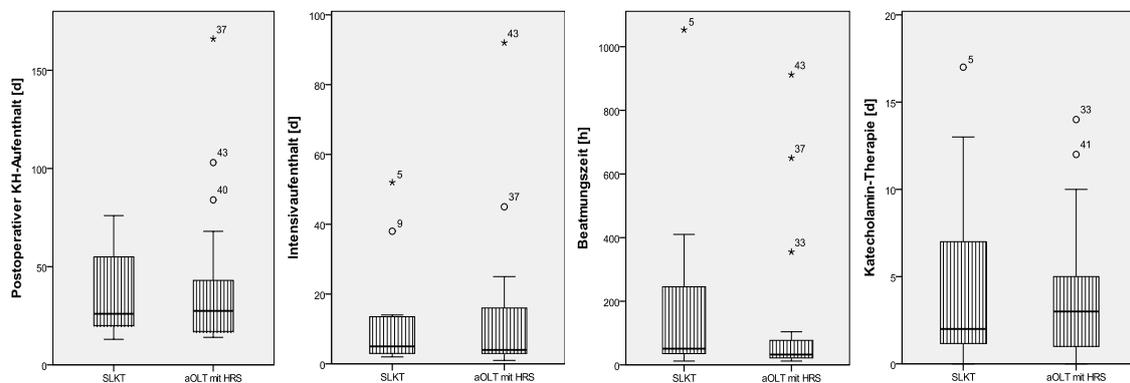


Abbildung 3.2.16: Übersicht der Aufenthalte nach Operation

Sowohl die durchschnittlichen (meanSOFA) als auch die maximalen (maxSOFA) SOFA-Werte lagen in beiden Vergleichsgruppen nah beieinander. Daher ergaben sich für diese Merkmale keine signifikanten Unterschiede. In der Tendenz lagen die SAPS-II-Wert in der Gruppe der Patienten mit simultaner Transplantation höher als in der Vergleichsgruppe.

	SLKT	aOLT mit HRS	Signifikanz [p]
SAPS II-Score [Pkt., Median]	42 (23-66)	32 (17-52)	0,076
meanSOFA [Pkt., Median]	9,8 (7-16,7)	9,5 (4,8-14,6)	0,766
maxSOFA [Pkt., Median]	15 (10-20)	15 (8-21)	0,554

Tabelle 3.2.11: Vergleich Intensivscores nach Transplantationsmethode

Die Grafik 3.2.17 illustriert den Verlauf des zentralen Venendruckes beider Gruppen innerhalb der ersten postoperativen Woche getrennt nach Dialyse. Hierbei fällt besonders ins Auge, dass die ZVD-Werte unter Dialyse tendenziell höher erscheinen als ohne Dialyse und dass die Gruppe der simultan Transplantierten unter Dialyse kontinuierlich hohe Werte aufwies. Die statistische Auswertung ergab keine signifikanten Ergebnisse beim Gruppenvergleich und beim Merkmalsvergleich Dialyse, jedoch

fand sich eine signifikante Wechselwirkung (WW) zwischen Gruppe und Dialyse (Gemischtes lineares Modell: Gruppe: $p=0,977$; Dialyse: $p=0,258$; WW: $p=0,030$). Die Wechselwirkung war dahingehend zu interpretieren, dass für die Patienten mit simultaner Transplantation unter Dialyse signifikant höhere ZVD-Werte gemessen wurden als für alle anderen Patienten.

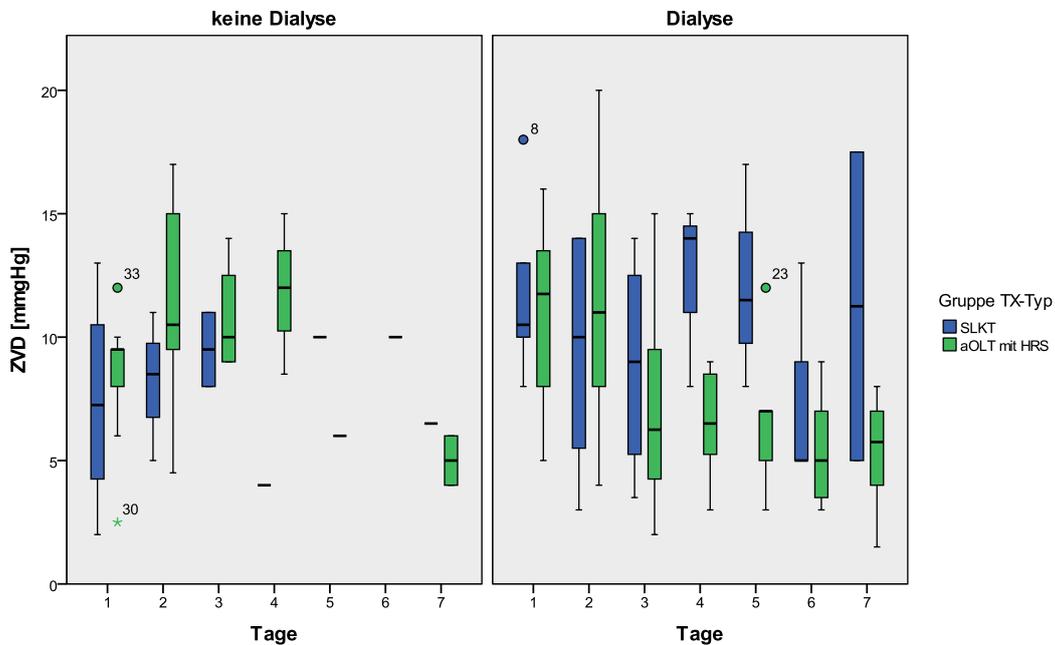


Abbildung 3.2.17: Übersicht des ZVD-Verlaufs innerhalb der ersten postoperativen Woche

Bei Betrachtung der Kombinationen der Immunsuppression der beiden Gruppen fiel auf, dass in der Gruppe der alleinigen Lebertransplantation häufiger eine Induktionstherapie mit IL2-Inhibitoren im Rahmen der PROTECT-Studie durchgeführt wurde. In der SLKT-Gruppe wurde hingegen deutlich häufiger MMF als Kombinationstherapeutikum angewendet.

	SLKT	aOLT mit HRS	Signifikanz [p]
CN-Inhibitor [%]			1,000
Cyclosporin A	72,7	68,2	
Tacrolimus	27,3	31,8	
IL2-Induktionstherapie [%]	-	31,8	0,067
Sparing-Regime (MMF) [%]	63,6	36,4	0,637
Einsatz von Everolimus [%]	9,1	22,7	0,266

Tabelle 3.2.12: Vergleich Immunsuppressiva

Die Wirkspiegel der CN-Inhibitoren (Cyclosporin A (CsA) und Tacrolimus (TC)) unterschieden sich nicht signifikant voneinander (beide ANCOVA: CsA: $p=0,996$; TC: $p=0,689$).

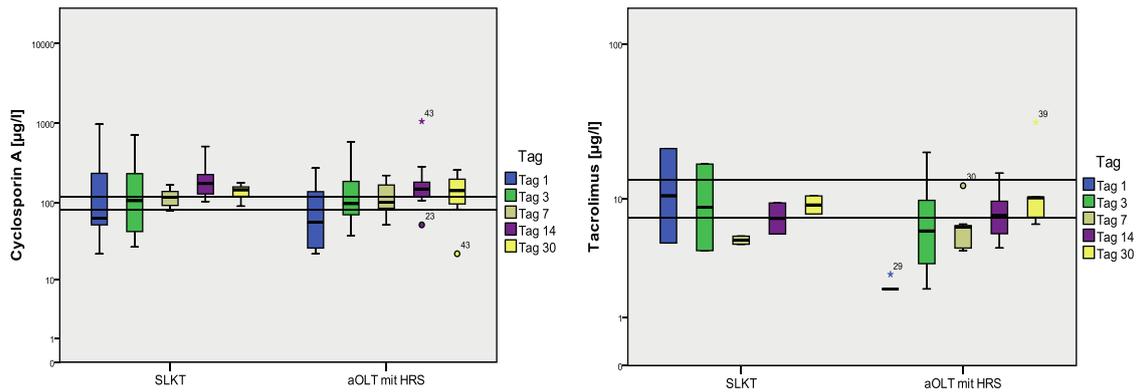


Abbildung 3.2.18: Übersicht der gewählten Immunsuppressiva und ihrer Wirkspiegel
 (CsA = Cyclosporin A; GC = Glucocorticoide; IL2 = Interleukin-2-Rezeptorantagonist;
 MMF = Mycophenolatmofetil; EV = Everolimus; TC = Tacrolimus)

Die postoperativen Komplikationen kamen in beiden Gruppen fast identisch häufig vor und unterschieden sich weder in Schweregrad, noch Zeitpunkt, noch Art der Komplikation (Zeitpunkt: Fisher-Yates-Test: $p=0,535$; Art: Freeman-Halton-Test: $p=0,859$; Schweregrad: Freeman-Halton-Test: $p=0,519$).

Die letzte Übersicht illustriert die Häufigkeit der postoperativen Dialysetherapie. In beiden Gruppen war der Verlauf ähnlich, sodass sich kein signifikanter Unterschied zwischen den simultan Transplantierten und den lebertransplantierten Recipienten errechnen ließ. Ebenso ergab sich für die Mortalität kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Dialyse: Log-Rank-Test: $p=0,743$; Mortalität: Fisher-Yates-Test: $p=0,104$).

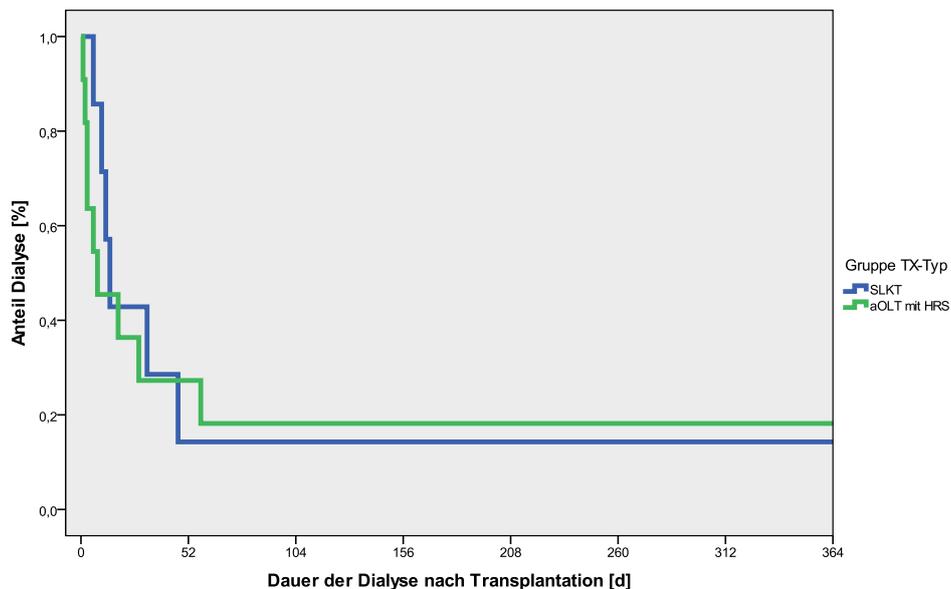


Abbildung 3.2.19: Verlauf der postoperativen Dialyse im Nachbeobachtungszeitraum

3.2.4 Zusammenfassung

Die Tabelle (Tab. 3.2.13) bietet einen Überblick der drei Gruppenvergleiche. Dabei sind zur besseren Übersicht nur die Merkmale mit signifikanten p-Werten aufgeführt.

	SLKT+aOLT mit HRS vs. aOLT ohne HRS	aOLT mit HRS vs. aOLT ohne HRS	SLKT vs. aOLT mit HRS
Präoperative Daten			
BMI	0,328	0,044	0,006
präoperative Dialyse	0,046	0,143	0,240
präoperative Dialyse <30d	0,561	X	0,030
Kreatinin	< 0,001	< 0,001	0,527
Natrium	0,555	0,950	0,029
Harnstoff-N	0,002	0,009	0,063
GOT	0,189	0,800	0,005
GPT	0,151	0,554	0,013
INR	0,044	0,126	0,087
Thrombozyten	0,024	0,021	0,432
Organgewicht/Rec-KG-Ratio	0,992	0,461	0,035
Intraoperative Daten			
Operationsdauer	0,467	0,668	0,001
Postoperative Daten			
meanSOFA	0,039	0,074	0,766

Tabelle 3.2.13: Übersicht der Gruppenvergleiche (X = kein Vergleich möglich)

In den ersten beiden Spalten wurden die Patienten jeweils nach präexistentem Nierenschaden versus nicht-präexistentem Nierenschaden verglichen. Im ersten Vergleich betrug die Fallzahl der Gruppen 33 versus 11 Patienten und im zweiten Vergleich 22 versus 11 Patienten. Signifikant höhere Nierenretentionsparameter (Kreatinin, Harnstoff-N) und signifikant niedrigere Thrombozyten fanden sich in beiden Vergleichen für die Gruppe mit präexistentem Nierenschaden. Sie mussten auch häufiger präoperativ dialysiert werden, was jedoch nur im ersten Gruppenvergleich Signifikanz erreicht. Selbiges galt für die INR-Wert, die für diese Patienten niedriger waren als für jene ohne präoperativen Nierenschaden. Im postoperativen Verlauf wiesen die Patienten mit Nierenschädigung im ersten Gruppenvergleich signifikant höhere meanSOFA-Wert auf.

Im dritten Vergleich wurden die beiden Operationsmethoden (simultane Transplantation vs. alleinige Lebertransplantation) verglichen. Dabei zeigte sich, dass die Patienten mit alleiniger Lebertransplantation signifikant höhere BMI-Werte und signifikant höhere Leberenzym-Werte (GOT,GPT) aufwiesen. Die Recipienten einer simultanen Transplantation benötigten signifikant häufiger präoperative Dialyse die

länger als 30 Tage durchgeführt werden musste, wiesen signifikant höhere Serum-Natrium-Werte und ein höheres Organgewicht-Empfängerkörpergewicht-Ratio auf. Konsequenterweise war die Eingriffsdauer der simultanen Transplantation signifikant länger. Hinsichtlich postoperativer Merkmale ließen sich keine signifikanten Unterschiede finden.

3.3 Risikofaktoren für postoperative Dialysepflicht

Primäre Endpunkte der Arbeit waren die postoperative Mortalität und die postoperative Nierenfunktion der Transplantierten.

Um innerhalb unseres Kollektivs Aussagen über Risikofaktoren für eine beeinträchtigte postoperative Nierenfunktion machen zu können, wurden verschiedene Prädiktoren mittels logistischer binärer Regression untersucht. Dabei wurden die in das Modell eingeschlossenen Faktoren für alle anderen adjustiert und bei fehlender Signifikanz aus dem Modell eliminiert. Die im binären Regressionsmodell getesteten präoperativen Faktoren waren:

- Alter, Geschlecht, BMI, CMV-Mismatch
- präoperative Dialyse (unabhängig von der Dauer / Dauer >30 Tage)
- Diabetes
- Donoralter, Donorgeschlecht, Donor-BMI, Donororgangewicht/Recipientkörpergewicht-Ratio
- Transplantationsart, Transplantationstechnik, Operationsdauer, Kalte Ischämiezeit (Leber), Transfusionsbedarf, Auftreten intraoperativer Komplikationen

Das finale Regressionsmodell erklärte 77,3 % der Richtigen (Nagelkerkes $R^2=0,556$) bei $p < 0,001$ ($\chi^2=23,6$). Nach Ausschluss aller nicht signifikanten Prädiktoren blieben im Model übrig:

Binäre logistische Regression								
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
Diabetes	2,556	1,190	4,614	1	,032	12,883	1,251	132,707
präoperative Dialyse	2,458	1,066	5,311	1	,021	11,680	1,444	94,454
Transplantationstechnik	2,799	1,085	6,654	1	,010	16,431	1,959	137,831
perioperative Komplikationen	1,972	1,034	3,636	1	,057	7,188	,947	54,573
Konstante	-5,220	1,677	9,691	1	,002	,005		

Abbildung 3.3.1: Risikofaktoren für postoperative Dialysepflicht, Ergebnisse der binären logistischen Regression

Dabei erhöhte das Vorliegen eines Diabetes das Risiko für eine postoperative Dialyse um den Faktor 11,8, präoperative Dialysepflicht das Risiko um den Faktor 10,7 und eine Durchführung der Transplantation in "End-zu-End"-Technik ging mit einem

15,4fach erhöhten Risiko einher. Das Auftreten intraoperativer Komplikationen verfehlte das geforderte Signifikanzniveau nur knapp, weshalb es hier mit aufgeführt ist.

4 Diskussion

Von 2003 bis 2010 wurden im Zentrum für Transplantationsmedizin im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf insgesamt 29 erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) simultan leber- und nierentransplantiert. Im gleichen Zeitraum wurde dieser Eingriff in Deutschland nach den Daten von Eurotransplant bei insgesamt 253 Kindern und Erwachsenen durchgeführt [38].

Seit 2003 konnte ein deutlicher jährlicher Anstieg der simultanen Transplantationen im Eurotransplant-Raum und damit auch am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf verzeichnet werden. Ursächlich hierfür war zunächst die Einführung des MELD-Scores im Jahr 2006 und der damit steigenden Anzahl von nierengeschädigten Patienten auf der Warteliste [26]. Aus dem signifikanten Zusammenhang von eingeschränkter postoperativer Nierenfunktion mit schlechtem Überleben [39] [40] [41], sowie aus Studienergebnissen, die die simultane Leber-/Nierentransplantation als ähnlich sichere und prognostisch gleichwertige Prozedur zur alleinigen Lebertransplantation darstellten [42], erklärte sich der Anstieg der simultanen Transplantationen. Vor allem für gleichzeitige "end-stage" Leber- und Nierenerkrankungen konnte früh eine eindeutige Indikation für den simultanen Eingriff gestellt werden. Mehrere Studien konnten gute Ergebnisse für die postoperative Nierenfunktion und damit für die zusätzliche Transplantation einer Niere bei Patienten mit primärer Hyperoxalurie [43], polycystischer Leber- und Nierendegeneration [44] [45] sowie Amyloidose [46] zeigen.

Für Patienten mit terminaler Leberzirrhose und konsekutiver Entwicklung eines hepatorenalen Syndroms (HRS) war die Indikationsstellung dagegen nach wie vor uneinheitlich. Bereits Jeyarajah et al. [47] konnten zeigen, dass Patienten mit hepatorenalem Syndrom durch simultane Leber- und Nierentransplantation kein besseres "outcome" aufwiesen als Patienten nach alleiniger Lebertransplantation. Daher stellte sich bei Patienten mit Leberzirrhose und deutlich eingeschränkter präoperativer Nierenfunktion weiterhin die Frage nach dem Benefit der simultanen Leber-/Nierentransplantation und nach möglichen Prognose- und Risikofaktoren.

4.1 Voraussetzungen und Durchführung der Transplantationen

In unserer Gruppe der nierenvorgeschädigten Patienten (SLKT + OLT mit HRS) betrug der mittlere Serum-Kreatininwert 2,7 (+/- 1,3) mg/dl. 30,3 % der Patienten benötigten präoperative Dialysetherapie mit einer durchschnittlichen Dauer von 16 (+/- 17) Tagen. Der mittlere MELD-Score der Patienten war 27 (+/- 8) Punkte. In einer "single-center"-Studie von Shusterman et al. [48] wurden 29 Patienten mit Nierenschädigung (AKI und HRS) nach orthotoper Lebertransplantation untersucht. 55 % der Patienten benötigten präoperative Dialysetherapie mit einer durchschnittliche Dauer von ca. 45 Tagen. In einer ähnlichen Studie von Marik et al. [49] über

den Verlauf nach orthotoper Lebertransplantation von 28 Patienten mit HRS zeigten sich ähnliche Zahlen. Dort wurden präoperative Serum-Kreatininwerte von 2,7 (+/- 0,9) mg/dl, ein MELD-Score von 29 (+/- 8) Punkten und eine präoperative Dialysehäufigkeit von 42 % der Fälle mit persistierendem HRS beschrieben. Cimsit et al. [50] publizierten in einer aktuellen "single-center"-Studie von diesem Jahr ebenfalls ähnliche Zahlen. Der durchschnittliche MELD-Score für die Gruppe der simultan Transplantierten (n=18) betrug dort 31,2 (+/- 11,6) Punkte und 44,4 % der Patienten wurden präoperativ dialysiert. In diese Studie wurden auch Recipienten mit polycystischer Nieren-/Leberdegeneration und anderen seltenen Ursachen mit eingeschlossen. Damit sind die Daten der vorliegenden Arbeit mit denen aus der Literatur vergleichbar.

Die in dieser Arbeit beschriebenen Transplantationen, unabhängig von der Art (simultane bzw. reine Lebertransplantation), wurden in der überwiegenden Zahl der Fälle (72,7 %) in "piggyback"-Anastomosetechnik durchgeführt. In vergleichbaren Studien wie zum Beispiel bei Moreno-Gonzalez et al. [51] über simultane Leber-/Nierentransplantation bei 16 Patienten fanden sich sehr ähnliche Zahlen (75 % in "piggyback"-Technik). Die intraoperativ benötigte Anzahl an Transfusionen in unserem Kollektiv, insbesondere der Erythrozytenkonzentrate, waren sowohl bei simultanen als auch alleinigen Transplantation mit im Median 20 bzw. 14 Konzentraten relativ hoch. In der eben bereits erwähnten Studie von Moreno-Gonzalez wurden im Mittel 17,3 (+/- 14,9) "packed red blood cells" während der simultanen Transplantationen verabreicht. Bei Tenza et al. [52] war der Transfusionsbedarf an "red packed blood cells" im Mittel 10,3 (+/- 9,5) Stück für die alleinigen Lebertransplantationen.

In der Gruppe aOLT mit HRS kam es in 36,4 % der Fälle zu schwerwiegenden intraoperativen Komplikationen, d. h. jeder dritte Patient war davon betroffen. Tenza et al. [52] beschrieben vergleichbar hohe Zahlen für intraoperative Komplikationen bei Lebertransplantationen (31 %). In unserer Gruppe aOLT ohne HRS war der Prozentsatz mit 18,2 % nur halb so hoch und in unserer Gruppe SLKT betrug er gar nur ein Viertel davon (9,1 %). Die Erklärung für diese Unterschiede ist in der präoperativen Erkrankungsschwere zweier Organsysteme zu sehen. In dieser Gruppe sind zwei Drittel aller Patienten vor Transplantation bereits längere Zeit hospitalisiert. Der präoperative Laborstatus zeigte über den Referenzbereich hinaus erhöhte Nieren- und Leberwerte. Zwar war der MELD-Score für diese Patienten im Median gleich hoch, aber die Fälle wiesen nicht nur eine deutlich Vorschädigung der Leber (aOLT ohne HRS) oder der Niere (SLKT) auf, sondern beide Organe waren funktionseingeschränkt. Diese Multiorganmorbidity stellte bei großen Eingriffen wie den Transplantationen ein Risiko für intraoperative Zwischenfälle dar. Erfreulicherweise verstarb trotz der Komplikationen keiner unserer Patienten während eines Eingriffs.

Die drei Gruppen wurden in zwei Kombination statistisch untersucht:

1. zwei Vergleiche mit dem Fokus auf die präoperative Nierenfunktion (SLKT und aOLT mit HRS versus aOLT ohne HRS (Kap. 3.2.1) und der Vergleich der Gruppe aOLT mit HRS versus aOLT ohne HRS (Kap. 3.2.2)).

2. ein Vergleich mit dem Fokus auf die Transplantationsart (SLKT versus aOLT mit HRS (Kap. 3.2.3)).

Für die präoperativen Daten ergaben sich in den Gruppenvergleichen signifikant unterschiedliche Ergebnisse bei folgenden Variablen: BMI, Kreatinin, Harnstoff, Natrium, Thrombozyten, INR, GOT, GPT, Dialyse (vgl. Tabelle 3.2.13)

Ad 1.

Hinsichtlich des BMI's wiesen die Patienten der Gruppe aOLT mit HRS die höchsten Werte auf, während die Gruppe SLKT den niedrigsten Mittelwert hatte. Eine mögliche Erklärung dieser Differenz könnte im häufigeren Auftreten von Ascites innerhalb der Gruppe der Lebertransplantierten liegen. Die Patienten mit simultaner Transplantation wurden dagegen präoperativ am häufigsten dialysiert, was bei längerer Dauer zu einer Kachexie geführt haben könnte.

Die Gruppenzuteilung in nierenvorgeschädigte und nierengesunde Fälle erklärt mehrere signifikante Unterschiede beim Vergleich der beiden Gruppen. Konsequenterweise benötigten die nierenvorgeschädigten Patienten häufiger präoperative Dialysetherapie und die Nierenretentionsparameter wie Kreatinin und Harnstoff-N waren im Serum erhöht. Aufgrund der gehäuften Nierenersatztherapie war auch die Thrombozytenzahl der Nierenvorgeschädigten signifikant niedriger.

Im Vergleich SLKT + aOLT mit HRS versus aOLT ohne HRS fanden sich bei den Patienten mit intakter Nierenfunktion (aOLT ohne HRS) signifikant höhere INR-Werte. Eine mögliche Erklärung dafür ist wieder die Gruppenzuteilung. Initial wurden jedem Patient der Gruppe SLKT drei Kontrollpatienten zugewiesen. Der MELD-Score dieser Fälle sollte dabei möglichst ähnlich hoch sein. Dies bedeutet für die Patienten der Gruppe aOLT ohne HRS, also ohne Nierenschädigung und damit mit niedrigen Serum-Kreatininwerten, dass mindestens einer der beiden anderen Werte (Bilirubin oder INR) zur Berechnung des MELD-Score hoch bzw. höher als in der Gruppe SLKT sein musste. Im vorliegenden Fall war das der INR. Im Vergleich der später nur Lebertransplantierten (aOLT mit HRS vs. aOLT ohne HRS) fand sich kein signifikanter Unterschied bei den INR-Werten.

Ad 2.

Die Gegenüberstellung der beiden Operationsmethoden (SLKT vs. aOLT) (Kap. 3.2.3) lieferte für andere Merkmale signifikant unterschiedliche Ergebnisse. Die Werte des BMI für die beiden Gruppen (SLKT vs. aOLT mit HRS) unterschieden sich deutlich, wahrscheinlich aus den bereits oben genannten Gründen. Die präoperative Dialysetherapie musste für die Patienten mit simultaner Transplantation nicht signifikant häufiger, jedoch signifikant länger durchgeführt werden. Die präoperativ erhobenen Leberenzymwerte (GOT, GPT) waren für die Gruppe SLKT dagegen im Mittel signifikant niedriger als für die Vergleichsgruppe. Dies deutet darauf hin, dass die Recipienten einer späteren simultanen Transplantation eine schwerere Nierenschädigung aber eine leichtere Leberfunktionsbeeinträchtigung vorwiesen.

Die in den jeweiligen Gruppen durchgeführten Eingriffe unterschieden sich in fast allen untersuchten Merkmalen in beiden Gruppenvergleichen nicht signifikant voneinander. Die bevorzugte Anastomosetechnik für die Vene cava war wie erwähnt die "piggyback"-Technik und der Transfusionsbedarf war ähnlich hoch. Einzig die

Dauer der Operationen war aufgrund der zusätzlichen Implantation der Niere in der Gruppe der simultan Transplantierten signifikant länger.

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass die meisten signifikanten Unterschiede bezüglich prä- und intraoperativer Merkmale der Zuteilung zu den jeweiligen Gruppen geschuldet waren.

4.2 Postoperatives Outcome

Betrachtet man die postoperativen Daten, so wird deutlich, dass die Recipienten lange postoperative Krankenhaus- und Intensivstationsaufenthalte benötigten. Im Median lagen die Patienten nach simultaner Transplantation 5 Tage und nach alleiniger Lebertransplantation 4 Tage auf der Intensivstation. Der postoperative Krankenhausaufenthalt betrug für beide Gruppen im Median 26 Tage. Bei Mehrabi et al. [53] fanden sich für die kombinierten Transplantationen mit 6 Tage Intensivaufenthalt und 30 Tagen postoperativem Krankenhausaufenthalt sehr ähnliche Zahlen. In einer retrospektiven Studie über den Zusammenhang zwischen MELD-Score und Intensivaufenthalt bei orthotoper Lebertransplantation beschrieben Oberkofler et al. [54] eine mediane Intensivaufenthaltsdauer von ebenfalls 4 Tagen.

Kaum ein Patient kam ohne medikamentöse Kreislaufunterstützung oder invasive Beatmung in der unmittelbaren Phase nach dem Eingriff aus. Dabei konnte die Katecholamintherapie für Recipienten einer simultanen und alleinigen Transplantation zumeist innerhalb der ersten beiden postoperativen Tage eingestellt werden, während die Beatmung im Median zwei Tage und drei Stunden (51 Stunden) bzw. einen Tag und sechs Stunden (30 Stunden) durchgeführt werden musste. Bisher ließ sich in den Medline gelisteten Arbeiten nur Veröffentlichungen über Beatmungsdauer bei alleiniger Lebertransplantation finden. Tenza et al. [52] berichteten eine durchschnittliche Beatmungsdauer auf Intensivstation von 19,8 Stunden nach aOLT. In der genannten Arbeit fanden sich keine Angaben zum MELD-Score der Recipienten, sodass ein Rückschluss auf die Erkrankungsschwere der eingeschlossenen Fälle nicht möglich war. Für simultane Transplantationen fanden sich keine Daten zu Beatmung oder Katecholaminunterstützung.

Die während des Intensivaufenthaltes aufgezeichneten ZVD-Werte waren in den ersten drei bis vier postoperativen Tagen mit Durchschnittswerten um die 10 mmHg in allen Gruppen relativ hoch. Im Trend sanken die Werte für die Gruppen mit Lebertransplantation (aOLT mit HRS und aOLT ohne HRS) innerhalb der ersten postoperativen Woche auf Mittelwerte um 5 mmHg. Für die Gruppe der simultan Transplantierten wurden ebenfalls innerhalb der ersten sieben Tage höhere Werte (8-10 mmHg) gemessen, die auch im Verlauf konstant hoch blieben. Die erhobenen Werte sind mit ZVD-Messwerten aus einer Studie von Al-Hamoudi et al. [55] vergleichbar. Beim Vergleich von lebertransplantierten Patienten ohne Nierenbeteiligung aufgrund alkoholischer oder viraler Zirrhose zeigten sich ZVD-Werte von 10-13 mmHg innerhalb der ersten 24h postoperativ. Auch Costa et al. [56] konnten in einer aktuellen Studie einen Mittelwert von 9-10 mmHg über die ersten postoperativen 48h erheben.

Dabei spielte es keine Rolle, ob die Patienten im gleichen Zeitraum eine Dialysetherapie erhielten. Die Messwerte waren unter Dialysetherapie nicht signifikant unterschiedlich. Im Gegenteil waren die ZVD-Werte der Gruppe SLKT signifikant höher als in der Gruppe aOLT mit HRS bei fast gleicher Anzahl an dialysierten Patienten, sofern man nur die Patienten unter Dialysetherapie betrachtet.

Wir konnten in unserer Arbeit keinen Hinweis auf eine renale Schädigung durch zu niedrige postoperative ZVD-Werte finden. In der Tendenz waren die erhobenen Werte eher im oberen Empfehlungsbereich, auch unter Dialysetherapie. Die Analyse der ZVD-Werte und Transaminasewerte (GOT/GPT) zeigte jedoch einen signifikanten, positiven Zusammenhang der beiden Parameter ($r=0,312$; $p<0,01$). In dem einen Fall von "early-non-function" eines Lebertransplantates konnten über mehrere Tage hohe ZVD-Werte gemessen werden. Ob hierbei die hohen ZVD-Werte oder andere Ursachen für die Leberschädigung verantwortlich waren, kann daraus jedoch nicht beantwortet werden.

Seit einiger Zeit bestehen einige kontroverse Erfahrungen mit der intraoperativen "low-CVP"-Methode bei Lebertransplantationen. Massicotte et al. [57] konnten in einer retrospektiven Studie zeigen, dass ein niedriger zentralvenöser Druck während einer Lebertransplantation signifikant niedrigeren Blutverlust und damit geringeren Transfusionsbedarf bedingt. In der genannten Veröffentlichung wurde jedoch nicht auf die Nierenfunktion eingegangen. Schroeder et al. [58] empfahlen allerdings in einer ähnlichen Studie eindeutig den Verzicht einer "low-CVP"-Methode bei Lebertransplantationen, weil sie darunter eine erhöhte Rate an postoperativem Nierenversagen konstatierten. Für das postoperative Handling des Kreislaufs nach orthotoper Lebertransplantation wird seit längerem ein ZVD-Wert von 3 bis maximal 7 mmHg empfohlen [59].

Für Nierentransplantationen gibt es ebenfalls seit einiger Zeit die Empfehlung zu eher hohem intraoperativem ZVD-Management. Carlier et al. [60] konnten schon früh zeigen, dass eine hohe Flüssigkeitsgabe während der Transplantation einen positiven Effekt auf die postoperative Nierenfunktion hat. In einer Studie aus dem Jahr 2010 von Bacchi et al. [61] konnte nachgewiesen werden, dass die unmittelbare Funktionsaufnahme der Niere nach Transplantation mit hohen ZVD-Werten (>10 mmHg) intra- und postoperativ zusammenhängt.

In der Literatur fanden sich bisher keine expliziten Empfehlungen zum postoperativen Management nach kombinierter Leber-/Nierentransplantation. Die besondere Herausforderung in dieser Situation besteht darin, das Flüssigkeitsmanagement derart zu gestalten, dass weder die Leber durch zu hohe Perfusion geschädigt noch die Niere durch zu niedrige Perfusion in ihrer Funktion beeinträchtigt wird. Der postoperative ZVD-Wert, sofern als Parameter für die intravasale Volumensituation genutzt, sollte daher in den bereits vorbeschriebenen Grenzen von 4-10 mmHg gehalten werden und einer längerfristigen Erhöhung sollte aktiv begegnet werden. Bei spärlicher Datenlage sind allerdings weitere Arbeiten zu dieser Frage nötig

Die errechneten Intensivscores (SAPS-II und SOFA) erreichten im Durchschnitt hohe Werte. Der SAPS-II-Score für die Gruppe aOLT mit HRS betrug im Mittel 32,7 Punkte und für die Gruppe aOLT ohne HRS 28,6 Punkte. Diese Werte stimmten weitgehend mit denen aus einer Arbeit von Umbro et al. [62] überein, der für Patienten mit akutem Nierenversagen nach Lebertransplantation einen durchschnitt-

lichen SAPS-II-Score von 35 Punkten und für Patienten ohne Nierenversagen 28,5 Punkte publizierte. Biagioni et al. [63] veröffentlichten in ihrer Vergleichsarbeit zwischen Lebertransplantierten und Patienten mit notfallmäßigen Bauchoperationen einen durchschnittlichen SAPS-II-Wert von 31 Punkten für die Gruppe der Lebertransplantierten. Auch diese Angabe deckt sich mit den in unserer Arbeit gefundenen Werten. Der durchschnittliche SAPS-II-Score der simultan Transplantierten von 41,6 Punkten ergab sich aus der schlechten postoperativen Nierenfunktion dieser Patienten. Der in die Berechnung einfließende hohe Harnstoff-Wert und die geringe Urinausscheidung trugen wesentlich zu dem hohen Durchschnittswert bei.

Für den SOFA-Score wurden wie von Ferreira et al. [36] vorgeschlagen ein maximaler (maxSOFA) und durchschnittlicher SOFA-Wert (meanSOFA) für jeden Patienten errechnet. Dabei war der meanSOFA der nieren vorgeschädigten Patienten (SLKT + aOLT mit HRS) mit 9,9 Punkten signifikant höher als der Wert der Nierengesunden (aOLT ohne HRS) mit 8,1 Punkten. Der durchschnittliche maxSOFA war für alle drei Gruppen (SLKT 15,7 Punkte, aOLT mit HRS 14,8 Punkte und aOLT ohne HRS 12,7 Punkte) im Vergleich zu einer Arbeit von Moreno et al. [64] über den Zusammenhang von maxSOFA zur Mortalität auf Intensivstation hoch. Dort wurde ein durchschnittlicher maxSOFA von 8,2 Punkten beschrieben.

In der zuvor zitierten Arbeit von Ferreira et al. gab es den stärksten Zusammenhang zwischen meanSOFA und Mortalität. In dem errechneten Korrelationsmodell bedeutete ein meanSOFA von $>5,1$ Punkten eine Mortalitätswahrscheinlichkeit von $>80\%$ während des Intensivaufenthaltes. Nach dem Modell von Moreno et al. bestünde bei den Punktwerten von ca. 15 bzw. 13 Punkten für die jeweiligen Gruppen eine Intensivmortalitätswahrscheinlichkeit von 78 bzw. $>80\%$.

Dies war jedoch in dieser Arbeit nicht der Fall. Eine Erklärung hierfür bietet die Tatsache, dass in den beiden zitierten Arbeiten Patienten unabhängig von ihrer eigentlichen Grunderkrankung und der Behandlung bzw. Operation auf die Intensivstation eingeschlossen wurden. Bei einem Score zur Detektion von Organversagen ist es leicht vorstellbar, dass die durchschnittlichen Punktwerte von Patienten nach irreversiblen Organ- bzw. Multiorganversagen wie in unserer Arbeit deutlich höher sein mussten.

Bisher gibt es eine einzige Arbeit von Wong et al. [65] über den Zusammenhang des SOFA-Scores mit der kurzfristigen Sterblichkeit nach orthotoper Lebertransplantation. Darin konnten die Autoren die beste Korrelation für den SOFA-Score nach einer Woche nach Transplantation mit der 3-Monats- und 1-Jahres-Mortalität aufzeigen. In unserer Arbeit erschien der Versuch einer solchen Korrelation bei sehr wenigen Todesfällen als nicht aussichtsreich.

In der vorliegenden Arbeit fanden sich keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen hohen Immunsuppressivaspiegeln und schlechter Nierenfunktion (Korrelationskoeffizienten: Kreatinin \leftrightarrow Cyclosporin A: $r=-0,043$ / Kreatinin \leftrightarrow Tacrolimus: $r=-0,12$), sowie keinen Zusammenhang zwischen Immunsuppressivaspiegeln und Dialysehäufigkeit oder -dauer.

Eine ursächliche Beteiligung der Calcineurininhibitoren (CNI) an der schlechten Nierenfunktion der Patienten im Rahmen von akuter CNI-Nephrotoxizität innerhalb des ersten Monats nach Transplantation konnte nicht ausgeschlossen werden, da keine Ergebnisse über eventuelle Nierenbiopsien nach Transplantation vorliegen. Es ist

allerdings bekannt, dass CN-Inhibitoren über mehrere Mechanismen (Schädigung der Arteriolen, der Tubuli und thrombotische Mikroangiopathien) bereits nach kurzer Anwendungszeit Funktionsschädigungen der Niere auslösen können [66]. Es gilt weiterhin zu berücksichtigen, dass aufgrund des kurzen Zeitraums der Spiegelerhebungen (30 Tage postoperativ) keine Aussagen über sich im Verlauf entwickelnde chronische CNI-Schäden gemacht werden konnten.

Ein weiterer Aspekt des möglicherweise geringen Einflusses der Immunsuppressiva auf die Nierenfunktion stellte die individuelle Therapie und der Einsatz von CNI-sparenden Schemata dar. Bei Patienten mit vorgeschädigter Nierenfunktion (SLKT + aOLT mit HRS) wurde in 84,8 % der Fälle entweder eine Induktion mit IL2-Rezeptorantikörper oder eine CNI-Dosisreduktion durch Kombination mit Mycophenolatmofetil oder Everolimus oder sogar beides durchgeführt. In der Gruppe ohne Niereneinschränkung wurde nur in 45,5 % der Fälle eine Induktion bzw. Kombinationstherapie angewandt. Ein Benefit für die Nierenfunktion durch Dosisreduktion des Calcineurininhibitors in Kombination mit Mycophenolat wurde bereits häufig in der Literatur beschrieben. Biselli et al. [67] konnten eine 53 % verbesserte GFR-Rate bis zu 2 Jahren nach Lebertransplantation nachweisen. In der großen randomisiert-kontrollierten "ReSpECT"-Studie konnten Neuberger et al. [68] eine signifikant niedrigere Reduktion der glomerulären Filtrationsrate durch Einsatz von IL2-Rezeptorantikörpern, Mycophenolatmofetil und reduzierter Tacrolimusdosis zeigen.

Im Folgejahr nach Transplantation kam es insgesamt zu 193 im Krankenhaus behandelten Komplikationen. Dabei traten die meisten Komplikationen mit 5 Fällen pro Patient in der Gruppe SLKT auf. Wie bereits erwähnt, ergaben sich die meisten Komplikationen innerhalb der ersten 90 Tage nach Operation und waren am häufigsten infektiöser Ursache. Wir konnten weder für Patienten mit bzw. ohne Nierenvorschädigung noch für die Art der Transplantation signifikante Unterschiede für Zeitpunkt, Art und Schweregrad der postoperativen Komplikationen errechnen. Jedoch ließ sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen intraoperativen Komplikationen und postoperativen chirurgischen Interventionen feststellen (Punktbiseriale Korrelation: $r=0,338$; $p=0,025$). Dies deutet darauf hin, dass die intraoperative Blutungsneigung als häufigste Komplikation während der Eingriffe postoperativ zu häufigen Revisionsoperationen bei intraabdominellen Hämatomen führte. Auch Kappa et al. [69] konnten in ihrer Studie einen solchen Zusammenhang zwischen intraoperativen Blutungen und frühen postoperativen Reinterventionen nach orthotoper Lebertransplantation beschreiben.

Der hohen Anzahl an immunologischen Komplikationen lag der klinische Verdacht einer akuten Organabstoßung mit konsekutiver Biopsie zugrunde. Nur in drei Fällen (2xLeber, 1xLeber und Niere), ausschließlich in der Gruppe SLKT, kam es zu definitivem "Graftversagen". Zwei dieser Fälle waren allerdings als "primary-" bzw. "early-graft-nonfunction" zu werten. Somit verblieb eine Häufigkeit für 1-Jahres-Transplantatüberleben in der Gruppe SLKT von 81,8 % für die Leber und 90,9 % für die Niere. Bezogen auf die Gesamtzahl aller Patienten ergibt sich ein Transplantatüberleben von 96,7 %.

Als spezielle postoperative Komplikation benötigten insgesamt 45,5 % (n=20) aller

Patienten eine Dialysetherapie, davon 63,6 % in Gruppe SLKT, 50 % in Gruppe aOLT mit HRS und 18,2 % in Gruppe aOLT ohne HRS. Im Verlauf konnte bei 60 % (n=12) die Dialysetherapie innerhalb der ersten 14 Tage beendet werden. Bei weiteren fünf Recipienten (25 %) war ein Auslassversuch dann innerhalb von 60 Tagen erfolgreich. Letztlich mussten drei Patienten (15 %) nach einem Jahr immer noch dialysiert werden, davon einer in der Gruppe SLKT (9 %) und zwei in der Gruppe aOLT mit HRS (9 %).

Die Inzidenz für akutes Nierenversagen mit Dialysepflicht nach Lebertransplantation wurde in der Literatur unterschiedlich beschrieben. Faenza et al. [70] beschrieben die Häufigkeit für postoperative Dialysetherapie bei 240 Lebertransplantierten mit 8,3 %. In dieser Studie fanden sich allerdings keine Informationen über die Nierenfunktion vor Transplantation. Eine höhere Inzidenz von 29 % für postoperative Dialyse fand sich bei Biagioni [63] in der Gruppe der Patienten nach orthotoper Lebertransplantation. Auch hier handelte es sich bezüglich der Leber- und Nierenerkrankungen um eine heterogene Population. Eine diesbezüglich schärfere Selektion trafen Marik et al. [49], die die Inzidenz für postoperative Dialyse bei Patienten nach Lebertransplantation mit HRS mit 63 % angaben. Diese Einschätzung deckt sich deutlich besser mit der in unserer Arbeit erhobenen Häufigkeit.

Für Patienten nach simultaner Leber-/Nierentransplantation ergab sich eine Inzidenz von 25 % für postoperative Dialysetherapie in einer Studie von Baccaro et al. [71]. In diese Arbeit wurden insgesamt 20 Patienten mit SLKT eingeschlossen und das Auftreten der Dialysepflicht innerhalb von 6 Monaten nach Transplantation beobachtet. In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2009 über insgesamt 673 Patienten nach simultaner Leber-/Nierentransplantation beschrieben Mehrabi et al. [53] die Häufigkeit für postoperative Dialysetherapie ebenfalls mit 26 %. Dabei wird allerdings keine konkrete zeitliche Vorgabe gegeben, innerhalb welchen Zeitraumes die Dialysepflicht aufgetreten sein muss, es wird einzig recht unscharf vom "postoperativen Zeitraum" gesprochen. Beide Autoren machen keine Aussage über die Dauer der Dialysetherapie. Somit besteht eine eingeschränkte Vergleichbarkeit der Daten. Herauszuheben ist, dass die dauerhafte Dialysepflicht (>1 Jahr) in der vorliegenden Arbeit für alle Patienten 15 % bzw. in der Gruppe der simultan Transplantierten nur 9 % beträgt.

Eine Ursache für den hohen Prozentsatz der nur kurzfristig Dialysepflichtigen nach SLKT könnte eine "delayed-graft-function" des Nierentransplantats sein. Es existieren eine Vielzahl an Definitionen und Diagnosemöglichkeiten [72], zumeist versteht man unter "delayed-graft-function" der Transplantatniere eine multifaktorielle strukturelle Organschädigung, die eine Dialysetherapie innerhalb von 7 Tagen nach Transplantation nötig macht [73]. Yarlagadda et al. bemerken zu Recht, dass diese Definition nach der Dialyse ungenau ist, da die Indikation zur Dialysetherapie nach wie vor klinisch gestellt wird und von der individuellen Einschätzung des Behandelnden abhängig ist. Nur ist in der klinischen Praxis eine Nierenbiopsie zum Nachweis der strukturellen Veränderungen zumeist nicht durchführbar. Außerdem zeigte die Auswertung der postoperativen ZVD-Werte in der vorliegenden Arbeit erhöhte Werte, sodass möglicherweise die Indikation zur Dialysetherapie durch die behandelnden Ärzte im Rahmen einer Hypervolämie großzügig gestellt wurde.

Somit sind mögliche Erklärungen für die vergleichsweise hohe Anzahl an kurzzeitig

dialysierten Patienten nach Transplantation in der vorliegenden Arbeit einerseits eine mögliche "delayed-graft-function", eine großzügige Indikationstellung der Behandler zur Dialysetherapie sowie eine statistische Überschätzung begünstigt durch die kleine Fallzahl.

Nur beim Vergleich hinsichtlich präoperativer Nierenfunktion (Nierenvorgeschädigte vs. Nicht-Nierenvorgeschädigte) ermittelten wir eine signifikant erhöhte Häufigkeit für postoperative Dialysetherapie bei Patienten mit Nierenvorschädigung. Für den Vergleich der Operationsmethoden (simultan vs. ausschließlich Leber) konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit für postoperative Nierenersatztherapie berechnet werden.

Im 1-Jahres-follow-up-Zeitraum verstarben insgesamt 3 Patienten (6,82 %). In der Gruppe der simultan Transplantierten kam es zu zwei (1-Jahres-Überlebensrate 81,8 %) und in der Gruppe aOLT ohne HRS zu einem Todesfall. Die 1-Jahres-Überlebensrate für die Patienten nach orthotoper Lebertransplantation betrug folglich 96,9 %. Für Patienten nach simultaner Transplantation konnten Ruiz et al. [74] in ihrer Studie mit 82 % eine ebenfalls hohe 1-Jahres-Überlebensrate feststellen. Zand et al. [75] gaben in ihrer Studie über die Mortalität nach orthotoper Lebertransplantation ohne perioperative Hämodialyse eine 1-Jahres-Überlebensrate von 91 % an.

Insgesamt ergab der Vergleich der Operationsmethoden keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der postoperativen Dialysetherapie und der Mortalität.

Diese Ergebnisse lassen sich auf mehrere Arten interpretieren:

1. In Wahrheit kein Unterschied im "outcome"

Die vorliegenden Daten legen nahe, dass die Art der Transplantation (simultan vs. ausschließlich Leber) keinen Unterschied hinsichtlich der postoperativen Dialysepflichtigkeit und postoperativen Mortalität zeigt. Ein statistisch nicht feststellbarer Unterschied bedeutet jedoch nicht, dass man von Gleichwertigkeit der Transplantationsmethoden ausgehen kann. Für die zwei Parameter (postoperative Dialyse und Mortalität) wurde daher eine Äquivalenzhypothese aufgestellt, die besagt, dass Gleichheit der Methoden angenommen werden darf, wenn sich der Unterschied der Häufigkeiten innerhalb zuvor festgesetzter Grenzen bewegt. Dafür wurden Grenzwerte aus der Biostatistik entlehnt, die eine Äquivalenz annehmen, wenn sich die Differenz innerhalb von 80 - 120 % des Konfidenzintervalls der Differenz bewegt. Für die postoperative Dialysetherapie ergibt sich eine Häufigkeit von 63,6 % innerhalb der Gruppe SLKT und von 50 % innerhalb der Gruppe aOLT mit HRS. Die Differenz beträgt 13,6 % mit einem Konfidenzintervall von [-21,7 % ; 48,9 %]. Die für Gleichheit geforderten Grenzwerte für das Konfidenzintervall von [10,9 % ; 16,3 %] werden aufgrund der niedrigen Fallzahl deutlich verfehlt. Somit lässt sich der fehlende Unterschied im outcome nur aus den Trends der Daten ableiten. Bei noch geringerer Mortalitätshäufigkeit in unserer Patientengruppe kann auch hierfür kein sich innerhalb des Grenzbereichs bewegendes Konfidenzintervall berechnet werden.

2. Zu niedrige statistische Power

Der in Wahrheit vorhandene Unterschied im "outcome" zwischen simultan und singulär Transplantierten ist klein und daher bei einer Fallzahl von insgesamt 44 Patienten mit jeweils Gruppen von 11-22 Personen statistisch nicht nachzuweisen. Diese Einschränkung lässt sich nur durch Studien mit größeren Fallzahlen verbessern.

Eine der Grundüberlegungen für die Durchführung der simultanen Leber-/Nierentransplantation ist das häufig beobachtete Auftreten von postoperativem Nierenversagen und Dialysepflicht nach Lebertransplantation [25] und die damit zusammenhängende hohe Mortalität im Verlauf [75]. Durch die zeitgleiche Transplantation einer Niere hoffte man dieses Problem vermeiden zu können. Weitere positive Aspekte einer simultanen Transplantation waren die niedrigere Rate an Abstoßungsreaktionen und das längere Graft-Überleben, die auf einer immunoprotektive Wirkung der Leber und einer HLA-Übereinstimmung der beiden Organe bei dem selben Donor beruhen dürften [76].

Tatsächlich konnten Locke et al. [28] in einer wegweisenden Studie basierend auf den Daten des "United network for organ sharing" (UNOS) zeigen, dass trotz steigender Transplantatorganqualität und sinkendem Donor-Risk-Index das Überleben von Patienten nach simultaner Leber-/Nierentransplantation nicht signifikant besser war als das von "gematchten" Patienten nach alleiniger Lebertransplantation. Ähnliche Ergebnisse fanden sich bei Gonwa et al. [27] basierend auf UNOS-Daten, die ähnliche Überlebensraten für alleinige Lebertransplantationen mit Serum-Kreatinin $<2,0$ mg/dl und simultan Transplantierte präsentierten.

Auch die Ergebnisse unserer Arbeit konnten keinen Benefit für ein Überleben oder eine Reduktion der Dialysehäufigkeit zeigen. Bei sehr kleinen Unterschieden beziehungsweise im Trend gleichen Ergebnissen der Operationsmethoden stellt sich die Frage, welche Patienten von einer simultanen Transplantation profitieren könnten. Hierbei sind die Risikofaktoren für eine postoperative Dialysetherapie wegweisend zur Indikationsfindung. In unserer Arbeit konnten wir vorbestehenden Diabetes mellitus, präoperative Dialysepflicht sowie "End-zu-End"-Anastomosetechnik als unabhängige Risikofaktoren für postoperative Dialysepflicht identifizieren. In der Literatur präsentierte Eason et al. [77] die Indikationen für eine simultane Transplantation auf Basis der Empfehlungen eines "Consensus meetings" der "American Society of Transplant Surgeons", der "American Society of Transplantation", des "United Network for Organ Sharing" und der "American Society of Nephrology". Neben der obligaten "end-stage"-Lebererkrankung wurde bei chronische Niereninsuffizienz eine GFR <30 ml/min oder in der Nierenbiopsie >30 % Glomerulosklerose oder Fibrose beziehungsweise bei akuter Niereninsuffizienz oder hepatorenalem Syndrom mit Serum-Kreatinin $>2,0$ mg/dl eine Dialysepflicht >8 Wochen gefordert. In einer neueren Studie von 2010 von Northup et al. [31] wurde eine simultane Transplantation bei einer präoperativen Dialysedauer >90 Tage empfohlen.

Obwohl präexistenter Diabetes mellitus kein Prädiktor für eine postoperative Dialysetherapie darstellte, rieten die oben genannten Autoren [77] des "Consensus meetings" zu einer Berücksichtigung bei der Indikationsstellung zur simultanen Transplantation.

Folglich benötigen Patienten, bei denen sich die Frage nach einer simultanen Transplantation stellt, eine umfassende Diagnostik. Der bisher zumeist allein zur Allokation herangezogene MELD-Score berücksichtigt zwar die Nierenfunktion und eine Dialysepflicht, wird den von den zitierten Autoren im letzten Abschnitt geforderten Kriterien nicht gerecht. Vor allem der zeitliche Verlauf, sowie die strukturellen Ursachen und damit die mögliche Reversibilität findet im MELD-Score keine Berücksichtigung. Daher empfahlen Davis et al. [25] und Papafragkakis et al. [78] ein sorgfältiges stufenweises "Assessment" der Nierenfunktion. Die Bestimmung des Serum-Kreatinins und die Durchführung eines Urin-Status diene als erster Anhalt für die Funktion der Niere. Ab grenzwertig erhöhten Serum-Kreatininwerten ($>0,8$ mg/dl) oder deutlicher Erythrozyt-, Leukozyturie oder signifikanter Proteinurie sollte eine weiterführende Diagnostik wie eine GFR-Bestimmung mittels Iothalamat, eine Bildgebung (Sonographie, CT, MRT) zur morphologischen Darstellung und zur Nierenperfusionsmessung und die Messung der fraktionellen Natriumexkretion durchgeführt werden. Sofern die erhobenen Befunde eine primäre Nierenerkrankung nahelegten, konnte über eine Nierenbiopsie nachgedacht werden. Bei schwerer Koagulationsstörung (INR $>1,5$; Thrombozyten $<50.000/\mu\text{l}$) sollte anstatt einer perkutanen eine transjuguläre Biopsie mit vertretbaren Komplikationsraten gewählt werden [79] [80].

Erst nach dieser erweiterten präoperativen Diagnostik sollte über die Transplantationsstrategie entschieden werden. Hierfür bieten sich zwei Möglichkeiten an. Es kann primär eine simultane Leber-/Nierentransplantation angestrebt werden, für die sich im Vergleich zu einer alleinigen Lebertransplantation ein ähnlich gutes "outcome" zeigen ließ. Dies wird unter anderem mit einem immunoprotektiven Effekt der Transplantatniere auf die Transplantatleber [76] sowie der Besserung Dosisierungsmöglichkeit der Immunsuppression bei wieder verbesserter Nierenfunktion nach Transplantation zurückgeführt [84]. Obwohl das "outcome" im Vergleich zur alleinigen Lebertransplantation nicht schlechter ist, konnte es trotz Einsatz eines zusätzlichen Spenderorgans (Niere) nicht signifikant verbessert werden [28]. Daher bietet die sequentielle Leber-/Nierentransplantation (KALT= "kidney-after-liver-transplantation") eine Alternative. Dies findet auch seit Dezember 2010 Niederschlag in den Leitlinien der Bundesärztekammer, indem lebertransplantierten Patienten 500 Punkte auf der Warteliste zur Nierentransplantation gutgeschrieben werden [85]. In der bereits zitierten Studie von Martins et al. aus dem Jahr 2012 konnten die Autoren nach Auswertung der amerikanischen UNOS-Datenbank mit 2300 simultanen und 1700 sequentiellen Transplantationen jedoch ein schlechteres "outcome" für Patienten nach sequentieller als nach simultaner Transplantation zeigen.

Im Rahmen der hier vorgestellten Daten sowie mehrerer Studien erscheint es sinnvoll, die Indikation zur simultanen Transplantation zurückhaltend zu stellen und vor allem bei Patienten mit potentiell reversibler Nierenfunktionsstörung die Möglichkeit einer sequentiellen Transplantation zu berücksichtigen. Der MELD-Score bleibt hierbei mit der Berücksichtigung der Nierenfunktion ein wichtiger Parameter zur Allokation für Lebertransplantationen, sollte jedoch aufgrund der genannten Limitationen in Zusammenschau mit weiterer Nierendiagnostik zur Indikationsstellung für simultane oder sequentielle Leber-/Nierentransplantationen herangezogen werden.

5 Zusammenfassung

Einleitung: Im Jahr 2006 wurde in Deutschland von der Bundesärztekammer der MELD-Score als System für die Vergabe von Spenderorganen an Patienten mit schweren Lebererkrankungen eingeführt. Eine wesentliche Neuerung war die starke Gewichtung der Nierenfunktion, da zuvor gezeigt werden konnte, dass das Überleben nach alleinigen Lebertransplantationen (aOLT) signifikant von der Nierenfunktion anhängt. Um die Nierenfunktion zu verbessern und damit die Mortalität der Recipienten reduzieren zu können, kam es zu einem deutlichen Anstieg an simultanen Leber- und Nierentransplantationen (SLKT) auch an der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf. Für Patienten mit hepatorenalem Syndrom und geplanter Lebertransplantation bestehen bei potentieller Reversibilität der Nierenfunktionseinschränkung jedoch keine klare Richtlinien für die Indikation zu einer simultanen Transplantation. Ziel der Arbeit war es, durch Auswertung der postoperativen Nierenfunktion und der postoperativen Mortalität, Aussagen zur Indikation und präoperativen Selektion für eine simultane Transplantation treffen zu können.

Material und Methoden: Es wurden die prä-, intra- und postoperativen Daten von erwachsenen (Alter ≥ 18 Jahre) leber- und nierentransplantierten Patienten im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf im Zeitraum von 2003 bis 2010 analysiert. Insgesamt wurden drei Gruppen gebildet: Patienten mit präoperativer Nierenschädigung und simultaner Transplantation (SLKT, n=11), Patienten mit präoperativer Nierenschädigung und alleiniger Lebertransplantation (aOLT mit HRS, n=22) und Patienten ohne präoperativer Nierenschädigung und alleiniger Lebertransplantation (aOLT ohne HRS, n=11). Es wurden die präoperativ gematchten Basisdaten verglichen. Matching-Kriterien waren Jahr der Transplantation, MELD-Score ± 3 Punkte, Alter, Geschlecht und Lebergrunderkrankung. Intraoperativ wurden die Operationstechnik, Transfusionsbedarf und Komplikationsraten ausgewertet. Postoperativ wurden Liegezeiten, frühe und späte Komplikationen, Immunsuppression, Dialyseverlauf und Sterblichkeit der beschriebenen Gruppen verglichen. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug 1 Jahr.

Ergebnisse: Von der gesamten Kohorte benötigten 45,5 % der Patienten eine postoperative Dialysebehandlung. Diese konnte innerhalb von sieben Tagen bei 35 % und innerhalb von 14 Tagen bei 60 % beendet werden. Insgesamt waren nur noch 15 % der Patienten nach einem Jahr weiter dialysepflichtig. In der Gruppe SLKT waren nach einem Jahr "follow-up" noch 9,1 % der Patienten dialysepflichtig, in der Gruppe aOLT mit HRS ebenfalls 9,1 % und in der Gruppe aOLT ohne HRS benötigte kein Patient so lange eine Dialyse. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 81,8 % (SLKT), 100 % (aOLT mit HRS) und 90,9 % (aOLT ohne HRS). Für beide Endpunkte ließ sich für die ausgewertete Patientenzahl kein signifikanter Unterschied errechnen. In einer multivariaten Regressionsanalyse zeigten sich präoperative Dialysepflicht, Diabetes mellitus und "end-zu-end"-Cavastomie als Risikofaktoren für eine postoperative Dialysepflicht.

Schlussfolgerung: Aus der Auswertung der Patientendaten ist kein signifikanter

Vorteil für eine simultane kombinierte Transplantation hinsichtlich der Dialysehäufigkeit und -dauer sowie der Sterblichkeit abzuleiten. Dies spricht für eine sequentielle Leber-/Nierentransplantation, da sich die Nierenfunktion nach alleiniger Lebertransplantation ähnlich gut erholt wie bei simultaner Transplantation und Subgruppen existieren, die keine Transplantatniere benötigen. Bei Patienten mit präoperativ biotisch gesicherter struktureller Nierenschädigung, Diabetes mellitus oder langfristiger präoperativer Dialyse hingegen zeigt die Literatur einen Überlebensvorteil für eine primäre simultane Transplantation. Somit erscheint der MELD-Score allein als nicht ausreichend um Patienten mit HRS für eine alleinige Lebertransplantation, eine simultane Leber-/Nierentransplantation oder sequentielle Nierentransplantation zu selektieren.

6 Abkürzungsverzeichnis

ALF - Acute liver failure

AKI - Acute renal injury

aOLT - Alone orthotopic liver transplantation

ATN - Akute Tubulusnekrose

BMI - Body mass index

CMV - Cytomegalievirus

CsA - Cyclosporin A

EK - Erythrozytenkonzentrat

FFP - Fresh frozen Plasma

GCS - Glasgow coma scale

GFR - Glomeruläre Filtrationsrate

HRS - Hepatorenales Syndrom

ICU - Intensive care unit

KIZ - Kalte Ischämiezeit

LOS - Length of stay

MAP - Mean arterial pressure

MELD-Score - Model of end stage liver disease-Score

MMF - Mycophenolatmofetil

SAPS-Score - Simplified acute physiology-Score

SLKT - Simultaneous liver-kidney transplantation

SOFA-Score - Sepsis-related organ failure assessment-Score

Tc - Tacrolimus

TK - Thrombozytenkonzentrat

ZVD - Zentral-venöser Druck

7 Literaturverzeichnis

- [1] J. Polson, W. M. Lee, and American Association for the Study of Liver Disease, "AASLD position paper: The management of acute liver failure.," *Hepatology*, vol. 41, pp. 1179–1197, May 2005.
- [2] J. Hadem, F. Tacke, T. Bruns, J. Langgartner, P. Strnad, G. U. Denk, P. Fikatas, M. P. Manns, W. P. Hofmann, G. Gerken, F. Grünhage, A. Umgelter, C. Trautwein, A. Canbay, and A. L. F. S. G. Germany, "Etiologies and outcomes of acute liver failure in Germany.," *Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 10, pp. 664–9.e2, Jun 2012.
- [3] J. Neuberger, K.-H. Schulz, C. Day, W. Fleig, G. A. Berlakovich, M. Berenguer, G.-P. Pageaux, M. Lucey, Y. Horsmans, A. Burroughs, and K. Hockerstedt, "Transplantation for alcoholic liver disease.," *J Hepatol*, vol. 36, pp. 130–137, Jan 2002.
- [4] G. Herold, *Innere Medizin - Eine vorlesungsorientierte Darstellung*. 2012.
- [5] A. A. Caro and A. I. Cederbaum, "Oxidative stress, toxicology, and pharmacology of CYP2E1.," *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, vol. 44, pp. 27–42, 2004.
- [6] R. G. Thurman, "II. Alcoholic liver injury involves activation of kupffer cells by endotoxin.," *Am J Physiol*, vol. 275, pp. 605–611, Oct 1998.
- [7] M. Dietel, N. Suttorp, and M. Zeitz, *Harrisons Innere Medizin*. ABW Wissenschaftsverlag, 17. ed., 2008.
- [8] G. Garcia-Tsao, C. R. Parikh, and A. Viola, "Acute kidney injury in cirrhosis.," *Hepatology*, vol. 48, pp. 2064–2077, Dec 2008.
- [9] J.-M. Péron, C. Bureau, L. Gonzalez, F. Garcia-Ricard, O. de Soyres, E. Dupuis, L. Alric, J. Pourrat, and J.-P. Vinel, "Treatment of hepatorenal syndrome as defined by the international ascites club by albumin and furosemide infusion according to the central venous pressure: A prospective pilot study.," *Am J Gastroenterol*, vol. 100, pp. 2702–2707, Dec 2005.
- [10] R. L. Mehta, J. A. Kellum, S. V. Shah, B. A. Molitoris, C. Ronco, D. G. Warnock, A. Levin, and A. K. I. Network, "Acute kidney injury network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury.," *Crit Care*, vol. 11, no. 2, p. R31, 2007.
- [11] Y. Iwakiri and R. J. Groszmann, "The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule.," *Hepatology*, vol. 43, pp. S121–S131, Feb 2006.
- [12] Y. Iwakiri, "The molecules: Mechanisms of arterial vasodilatation observed in the splanchnic and systemic circulation in portal hypertension.," *J Clin Gastroenterol*, vol. 41 Suppl 3, pp. S288–S294, 2007.

- [13] F. Salerno, A. Gerbes, P. Ginès, F. Wong, and V. Arroyo, “Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis.,” *Postgrad Med J*, vol. 84, pp. 662–670, Dec 2008.
- [14] P. Ginès and R. W. Schrier, “Renal failure in cirrhosis.,” *N Engl J Med*, vol. 361, pp. 1279–1290, Sep 2009.
- [15] C. R. Parikh, A. Jani, V. Y. Melnikov, S. Faubel, and C. L. Edelstein, “Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis.,” *Am J Kidney Dis*, vol. 43, pp. 405–414, Mar 2004.
- [16] R. Ortega, P. Ginès, J. Uriz, A. Cárdenas, B. Calahorra, D. D. L. Heras, M. Guevara, R. Bataller, W. Jiménez, V. Arroyo, and J. Rodés, “Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study.,” *Hepatology*, vol. 36, pp. 941–948, Oct 2002.
- [17] A. Sanyal, T. D. Boyer, and P. Teuber, “Prognostic factors for hepatorenal syndrome (HRS): reversal in patients with type 1 HRS enrolled in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial,” *Hepatology*, vol. 46 (suppl 1), p. 564, 2007.
- [18] E. Esrailian, E. R. Pantangco, N. L. Kyulo, K.-Q. Hu, and B. A. Runyon, “Octreotide/Midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome.,” *Dig Dis Sci*, vol. 52, pp. 742–748, Mar 2007.
- [19] A. J. Sanyal, T. Boyer, G. Garcia-Tsao, F. Regenstein, L. Rossaro, B. Appenrodt, A. Blei, V. Gülberg, S. Sigal, P. Teuber, and T. S. Group, “A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome.,” *Gastroenterology*, vol. 134, pp. 1360–1368, May 2008.
- [20] M. Martín-Llahí, M.-N. Pépin, M. Guevara, F. Díaz, A. Torre, A. Monescillo, G. Soriano, C. Terra, E. Fábrega, V. Arroyo, J. Rodés, P. Ginès, and T. A. H. R. S. Investigators, “Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study.,” *Gastroenterology*, vol. 134, pp. 1352–1359, May 2008.
- [21] G. K. Klintmalm and R. W. Busuttil, *Transplantation of the Liver, Chapter 39 - The Recipient Hepatectomy and Grafting*. A Saunders Title, Second ed., 2005.
- [22] J. G. O’Grady, G. J. Alexander, K. M. Hayllar, and R. Williams, “Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure.,” *Gastroenterology*, vol. 97, pp. 439–445, Aug 1989.
- [23] P. S. Kamath, R. H. Wiesner, M. Malinchoc, W. Kremers, T. M. Therneau, C. L. Kosberg, G. D’Amico, E. R. Dickson, and W. R. Kim, “A model to predict survival in patients with end-stage liver disease.,” *Hepatology*, vol. 33, pp. 464–470, Feb 2001.

- [24] Bundesärztekammer, “Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 und 5 TPG: Regeln zur Aufnahme in die Warteliste und zur Organvermittlung,” *Richtlinien*, pp. 39–60, 2009.
- [25] C. L. Davis, “Simultaneous liver-kidney transplantation: Evaluation to decision making,” *American Journal of Transplantation*, vol. 7, pp. 1702–1709, 2007.
- [26] C. L. Davis, “Impact of pretransplant renal failure: when is listing for kidney-liver indicated?,” *Liver Transplantation*, vol. 11, pp. 35–44, Nov 2005.
- [27] T. A. Gonwa, M. A. McBride, K. Anderson, M. L. Mai, H. Wadei, and N. Ahsan, “Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplant (OLT) in the US: Where will MELD lead us?,” *Am J Transplant*, vol. 6, pp. 2651–2659, Nov 2006.
- [28] J. E. Locke, D. S. Warren, A. L. Singer, D. L. Segev, C. E. Simpkins, W. R. Maley, R. A. Montgomery, G. Danovitch, and A. M. Cameron, “Declining outcomes in simultaneous liver-kidney transplantation in the MELD era: Ineffective usage of renal allografts.,” *Transplantation*, vol. 85, pp. 935–942, Apr 2008.
- [29] P. Burra, M. Senzolo, A. Masier, H. Prestele, R. Jones, D. Samuel, and F. Vilamil, “Factors influencing renal function after liver transplantation. Results from the MOST, an international observational study.,” *Dig Liver Dis*, vol. 41, pp. 350–356, May 2009.
- [30] P. Sharma, K. Welch, R. Eikstadt, J. A. Marrero, R. J. Fontana, and A. S. Lok, “Renal outcomes after liver transplantation in the model for end-stage liver disease era.,” *Liver Transpl*, vol. 15, pp. 1142–1148, Sep 2009.
- [31] P. G. Northup, C. K. Argo, M. R. Bakhru, T. M. Schmitt, C. L. Berg, and M. H. Rosner, “Pretransplant predictors of recovery of renal function after liver transplantation.,” *Liver Transpl*, vol. 16, pp. 440–446, Apr 2010.
- [32] A. S. Levey, J. Coresh, T. Greene, J. Marsh, L. A. Stevens, J. W. Kusek, F. V. Lente, and C. K. D. E. Collaboration, “Expressing the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values.,” *Clin Chem*, vol. 53, pp. 766–772, Apr 2007.
- [33] L. Fischer, J. Klempnauer, S. Beckebaum, H. J. Metselaar, P. Neuhaus, P. Schemmer, U. Settmacher, N. Heyne, P.-A. Clavien, F. Muehlbacher, I. Morard, H. Wolters, W. Vogel, T. Becker, M. Sterneck, F. Lehner, C. Klein, G. Kazemier, A. Pascher, J. Schmidt, F. Rauchfuss, A. Schnitzbauer, S. Nadalin, M. Hack, S. Ladenburger, and H. J. Schlitt, “A randomized, controlled study to assess the conversion from calcineurin-inhibitors to everolimus after liver transplantation—protect.,” *Am J Transplant*, vol. 12, pp. 1855–1865, Jul 2012.
- [34] J. R. L. Gall, S. Lemeshow, and F. Saulnier, “A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study.,” *JAMA*, vol. 270, no. 24, pp. 2957–2963, 1993.

- [35] J. L. Vincent, R. Moreno, J. Takala, S. Willatts, A. D. Mendonça, H. Bruining, C. K. Reinhart, P. M. Suter, and L. G. Thijs, “The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure.,” *Intensive Care Med*, vol. 22, pp. 707–710, Jul 1996.
- [36] F. L. Ferreira, D. P. Bota, A. Bross, C. Mélot, and J. L. Vincent, “Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients.,” *JAMA*, vol. 286, pp. 1754–1758, Oct 2001.
- [37] D. Dindo, N. Demartines, and P.-A. Clavien, “Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey.,” *Ann Surg*, vol. 240, pp. 205–213, Aug 2004.
- [38] Eurotransplant, “Yearly statistics,” [Stand 27.11.2011]. <http://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=yearlystats>.
- [39] S. Nair, S. Verma, and P. J. Thuluvath, “Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation.,” *Hepatology*, vol. 35, pp. 1179–1185, May 2002.
- [40] K. V. N. Menon, S. L. Nyberg, W. S. Harmsen, N. F. DeSouza, C. B. Rosen, R. A. F. Krom, and R. H. Wiesner, “MELD and other factors associated with survival after liver transplantation.,” *Am J Transplant*, vol. 4, pp. 819–825, May 2004.
- [41] N. M. Desai, K. C. Mange, M. D. Crawford, P. L. Abt, A. M. Frank, J. W. Markmann, E. Velidedeoglu, W. C. Chapman, and J. F. Markmann, “Predicting outcome after liver transplantation: utility of the model for end-stage liver disease and a newly derived discrimination function.,” *Transplantation*, vol. 77, pp. 99–106, Jan 2004.
- [42] G. K. Dube and D. J. Cohen, “Simultaneous liver and kidney transplantation.,” *Curr Opin Nephrol Hypertens*, vol. 16, pp. 547–553, Nov 2007.
- [43] N. V. Jamieson and E. P. T. S. Group, “A 20-year experience of combined liver/kidney transplantation for primary hyperoxaluria (PH1): the European PH1 transplant registry experience 1984-2004.,” *Am J Nephrol*, vol. 25, no. 3, pp. 282–289, 2005.
- [44] T. Ueno, Y. M. Barri, G. J. Netto, A. Martin, N. Onaca, E. Q. Sanchez, S. Chinakotla, H. B. Randall, S. Dawson, M. F. Levy, R. M. Goldstein, and G. B. Klintmalm, “Liver and kidney transplantation for polycystic liver and kidney-renal function and outcome.,” *Transplantation*, vol. 82, pp. 501–507, Aug 2006.
- [45] G. I. Kirchner, K. Rifai, T. Cantz, B. Nashan, C. Terkamp, T. Becker, C. Strassburg, H. Barg-Hock, S. Wagner, R. Lück, J. Klempnauer, and M. P. Manns, “Outcome and quality of life in patients with polycystic liver disease after liver or combined liver-kidney transplantation.,” *Liver Transpl*, vol. 12, pp. 1268–1277, Aug 2006.
- [46] L. Lobato, A. Ventura, I. Beirão, H. P. Miranda, R. Seca, A. C. Henriques, M. Teixeira, A. M. Sarmiento, and M. C. Pereira, “End-stage renal disease in

- familial amyloidosis ATTR Val30Met: a definitive indication to combined liver-kidney transplantation.,” *Transplant Proc*, vol. 35, pp. 1116–1120, May 2003.
- [47] D. R. Jeyarajah, T. A. Gonwa, M. McBride, G. Testa, O. Abbasoglu, B. S. Husberg, M. F. Levy, R. M. Goldstein, and G. B. Klintmalm, “Hepatorenal syndrome: combined liver kidney transplants versus isolated liver transplant.,” *Transplantation*, vol. 64, pp. 1760–1765, Dec 1997.
- [48] B. Shusterman, G. Mchedishvili, and M. H. Rosner, “Outcomes for hepatorenal syndrome and acute kidney injury in patients undergoing liver transplantation: a single-center experience.,” *Transplant Proc*, vol. 39, pp. 1496–1500, Jun 2007.
- [49] P. E. Marik, K. Wood, and T. E. Starzl, “The course of type 1 hepato-renal syndrome post liver transplantation.,” *Nephrol Dial Transplant*, vol. 21, pp. 478–482, Feb 2006.
- [50] B. Cimsit, M. Schilsky, M. Moini, K. Cartiera, A. Arvelakis, S. Kulkarni, R. Formica, C. Caldwell, T. Taddei, W. Asch, and S. Emre, “Combined liver kidney transplantation: critical analysis of a single-center experience.,” *Transplant Proc*, vol. 43, pp. 901–904, Apr 2011.
- [51] E. Moreno-Gonzalez, J. C. Meneu-Diaz, I. Garcia, F. P. Cerdá, M. Abradelo, C. Jimenez, C. Loinaz, R. Gomez, A. Gimeno, and A. Moreno, “Simultaneous liver-kidney transplantation for adult recipients with irreversible end-stage renal disease.,” *Arch Surg*, vol. 139, pp. 1189–1193, Nov 2004.
- [52] E. Tenza, C. G. Bernardo, D. Escudero, J. Otero, B. Quindós, A. Miyar, L. Vázquez, F. Taboada, M. Rodríguez, L. González-Diéguez, I. González-Pinto, and L. Barneo, “Liver transplantation complications in the intensive care unit and at 6 months.,” *Transplant Proc*, vol. 41, pp. 1050–1053, Apr 2009.
- [53] A. Mehrabi, H. Fonouni, E. Ayoub, N. N. Rahbari, S. A. Müller, C. Morath, J. Seckinger, M. Sadeghi, M. Golriz, M. Esmailzadeh, N. Hillebrand, J. Weitz, M. Zeier, M. W. Büchler, J. Schmidt, and B. M. Schmied, “A single center experience of combined liver kidney transplantation.,” *Clin Transplant*, vol. 23 Suppl 21, pp. 102–114, Dec 2009.
- [54] C. E. Oberkofler, P. Dutkowski, R. Stocker, R. A. Schuepbach, J. F. Stover, P.-A. Clavien, and M. Béchir, “Model of end stage liver disease (MELD) score greater than 23 predicts length of stay in the ICU but not mortality in liver transplant recipients.,” *Crit Care*, vol. 14, no. 3, p. R117, 2010.
- [55] W. K. Al-Hamoudi, S. Alqahtani, P. Tandon, M. Ma, and S. S. Lee, “Hemodynamics in the immediate post-transplantation period in alcoholic and viral cirrhosis.,” *World J Gastroenterol*, vol. 16, pp. 608–612, Feb 2010.
- [56] M. G. Costa, L. Girardi, L. Pompei, P. Chiarandini, A. D. Flaviis, M. Lugano, S. Mattelig, G. Tripi, L. Vetrugno, U. Baccarani, L. Scudeller, and G. D. Rocca, “Perioperative intra- and extravascular volume in liver transplant recipients.,” *Transplant Proc*, vol. 43, pp. 1098–1102, May 2011.

- [57] L. Massicotte, S. Lenis, L. Thibeault, M.-P. Sassine, R. F. Seal, and A. Roy, “Effect of low central venous pressure and phlebotomy on blood product transfusion requirements during liver transplantations.,” *Liver Transpl*, vol. 12, pp. 117–123, Jan 2006.
- [58] R. A. Schroeder, B. H. Collins, E. Tuttle-Newhall, K. Robertson, J. Plotkin, L. B. Johnson, and P. C. Kuo, “Intraoperative fluid management during orthotopic liver transplantation.,” *J Cardiothorac Vasc Anesth*, vol. 18, pp. 438–441, Aug 2004.
- [59] G. K. Klintmalm and R. W. Busuttill, *Transplantation of the liver, Chapter 56 - Postoperative Intensive Care Unit Management: Adult Liver Transplant Recipients*. Saunders Elsevier, second ed., 2005.
- [60] M. Carlier, J. P. Squifflet, Y. Pirson, B. Gribomont, and G. P. Alexandre, “Maximal hydration during anesthesia increases pulmonary arterial pressures and improves early function of human renal transplants.,” *Transplantation*, vol. 34, pp. 201–204, Oct 1982.
- [61] G. Bacchi, A. Buscaroli, M. Fusari, L. Neri, M. L. Cappuccilli, E. Carretta, and S. Stefoni, “The influence of intraoperative central venous pressure on delayed graft function in renal transplantation: a single-center experience.,” *Transplant Proc*, vol. 42, pp. 3387–3391, Nov 2010.
- [62] I. Umbro, F. Tinti, M. Mordenti, M. Rossi, S. Ianni, F. Pugliese, F. Ruberto, S. G. Corradini, I. Nofroni, L. Poli, P. B. Berloco, and A. P. Mitterhofer, “Model for end-stage liver disease score versus simplified acute physiology score criteria in acute renal failure after liver transplantation.,” *Transplant Proc*, vol. 43, pp. 1139–1141, May 2011.
- [63] E. Biagioni, I. Cavazzuti, S. Busani, D. Trevisan, L. Zavatti, E. Ferrari, and G. Massimo, “Acute renal failure and renal replacement therapy in the postoperative period of orthotopic liver transplant patients versus nonelective abdominal surgery patients.,” *Transplant Proc*, vol. 43, pp. 1145–1147, May 2011.
- [64] R. Moreno, J. L. Vincent, R. Matos, A. Mendonça, F. Cantraine, L. Thijs, J. Takala, C. Sprung, M. Antonelli, H. Bruining, and S. Willatts, “The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM.,” *Intensive Care Med*, vol. 25, pp. 686–696, Jul 1999.
- [65] C.-S. Wong, W.-C. Lee, C.-C. Jenq, Y.-C. Tian, M.-Y. Chang, C.-Y. Lin, J.-T. Fang, C.-W. Yang, M.-H. Tsai, H.-C. Shih, and Y.-C. Chen, “Scoring short-term mortality after liver transplantation.,” *Liver Transpl*, vol. 16, pp. 138–146, Feb 2010.
- [66] M. Naesens, D. R. J. Kuypers, and M. Sarwal, “Calcineurin inhibitor nephrotoxicity.,” *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 4, pp. 481–508, Feb 2009.
- [67] M. Biselli, G. Vitale, A. Gramenzi, A. Riili, S. Berardi, C. Cammà, A. Scuteri, M. C. Morelli, G. L. Grazi, A. D. Pinna, P. Andreone, and M. Bernardi, “Two yr

- mycophenolate mofetil plus low-dose calcineurin inhibitor for renal dysfunction after liver transplant.,” *Clin Transplant*, vol. 23, no. 2, pp. 191–198, 2009.
- [68] J. M. Neuberger, R. D. Mamelok, P. Neuhaus, J. Pirenne, D. Samuel, H. Isoniemi, L. Rostaing, A. Rimola, S. Marshall, A. D. Mayer, and R. C. T. S. Group, “Delayed introduction of reduced-dose tacrolimus, and renal function in liver transplantation: the ‘ReSpECT’ study.,” *Am J Transplant*, vol. 9, pp. 327–336, Feb 2009.
- [69] S. F. Kappa, D. L. Gorden, M. A. Davidson, J. K. Wright, and O. D. Guillaumondegui, “Intraoperative blood loss predicts hemorrhage-related reoperation after orthotopic liver transplantation.,” *Am Surg*, vol. 76, pp. 969–973, Sep 2010.
- [70] S. Faenza, A. Santoro, E. Mancini, S. Pareschi, A. Siniscalchi, C. Zanzani, and A. D. Pinna, “Acute renal failure requiring renal replacement therapy after orthotopic liver transplantation.,” *Transplant Proc*, vol. 38, pp. 1141–1142, May 2006.
- [71] M. E. Baccaro, M. N. Pépin, M. Guevara, J. Colmenero, J. V. Torregrosa, M. Martín-Llahí, E. Solá, N. Esforzado, J. Fuster, J. M. Campistol, V. Arroyo, M. Navasa, J. García-Valdecasas, and P. Ginès, “Combined liver-kidney transplantation in patients with cirrhosis and chronic kidney disease.,” *Nephrol Dial Transplant*, vol. 25, pp. 2356–2363, Jul 2010.
- [72] S. G. Yarlagadda, S. G. Coca, A. X. Garg, M. Doshi, E. Poggio, R. J. Marcus, and C. R. Parikh, “Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review.,” *Nephrol Dial Transplant*, vol. 23, pp. 2995–3003, Sep 2008.
- [73] A. Siedlecki, W. Irish, and D. C. Brennan, “Delayed graft function in the kidney transplant.,” *Am J Transplant*, vol. 11, pp. 2279–2296, Nov 2011.
- [74] R. Ruiz, L. W. Jennings, P. Kim, K. Tomiyama, S. Chinnakotla, B. V. Fischbach, R. M. Goldstein, M. F. Levy, G. J. McKenna, L. B. Melton, N. Onaca, H. B. Randall, E. Q. Sanchez, B. M. Susskind, and G. B. Klintmalm, “Indications for combined liver and kidney transplantation: propositions after a 23-yr experience.,” *Clin Transplant*, vol. 24, pp. 807–811, Nov 2010.
- [75] M. S. Zand, M. S. Orloff, P. Abt, S. Patel, G. Tsoufas, R. Kashyap, A. Jain, S. Safadjou, and A. Bozorgzadeh, “High mortality in orthotopic liver transplant recipients who require hemodialysis.,” *Clin Transplant*, vol. 25, no. 2, pp. 213–221, 2011.
- [76] N. Simpson, Y. W. Cho, J. C. Cicciarelli, R. R. Selby, and T.-L. Fong, “Comparison of renal allograft outcomes in combined liver-kidney transplantation versus subsequent kidney transplantation in liver transplant recipients: Analysis of UNOS database.,” *Transplantation*, vol. 82, pp. 1298–1303, Nov 2006.
- [77] J. D. Eason, T. A. Gonwa, C. L. Davis, R. S. Sung, D. Gerber, and R. D. Bloom, “Proceedings of consensus conference on simultaneous liver kidney transplantation (SLK).,” *Am J Transplant*, vol. 8, pp. 2243–2251, Nov 2008.

- [78] H. Papafragkakis, P. Martin, and E. Akalin, “Combined liver and kidney transplantation.,” *Curr Opin Organ Transplant*, vol. 15, pp. 263–268, Jun 2010.
- [79] P. Jouët, A. Meyrier, F. Mal, P. Callard, C. Guettier, D. Stordeur, J. C. Trinchet, and M. Beaugrand, “Transjugular renal biopsy in the treatment of patients with cirrhosis and renal abnormalities.,” *Hepatology*, vol. 24, pp. 1143–1147, Nov 1996.
- [80] R. Sam, D. J. Leehey, M. M. Picken, M. A. Borge, E. M. Yetter, T. S. Ing, and D. H. V. Thiel, “Transjugular renal biopsy in patients with liver disease.,” *Am J Kidney Dis*, vol. 37, pp. 1144–1151, Jun 2001.
- [81] J. B. Cabezuelo, P. Ramirez, F. Acosta, D. Torres, T. Sansano, J. A. Pons, M. Bru, M. Montoya, A. Rios, F. S. Bueno, R. Robles, and P. Parrilla, “Does the standard vs piggyback surgical technique affect the development of early acute renal failure after orthotopic liver transplantation?,” *Transplant Proc*, vol. 35, pp. 1913–1914, Aug 2003.
- [82] J. P. Lerut, G. Molle, M. Donataccio, M. D. Kock, O. Ciccarelli, P. F. Laterre, V. V. Leeuw, P. Bourlier, J. de Ville de Goyet, R. Reding, P. Gibbs, and J. B. Otte, “Cavocaval liver transplantation without venovenous bypass and without temporary portocaval shunting: the ideal technique for adult liver grafting?,” *Transpl Int*, vol. 10, no. 3, pp. 171–179, 1997.
- [83] T. Restuccia, R. Ortega, M. Guevara, P. Ginès, C. Alessandria, O. Ozdogan, M. Navasa, A. Rimola, J. C. Garcia-Valdecasas, V. Arroyo, and J. Rodés, “Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study.,” *J Hepatol*, vol. 40, pp. 140–146, Jan 2004.
- [84] E. F. Martin, J. Huang, Q. Xiang, J. P. Klein, J. Bajaj, and K. Saeian, “Recipient survival and graft survival are not diminished by simultaneous liver-kidney transplantation: an analysis of the united network for organ sharing database.,” *Liver Transpl*, vol. 18, pp. 914–929, Aug 2012.
- [85] Bundesärztekammer, “Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG: Besonderer Teil Niere,” 2010.

8 Danksagung

Ich danke Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Tung Yu Tsui für die Möglichkeit diese Arbeit mit ihm durchführen zu dürfen.

Mein Dank gebührt weiterhin Herrn Dr. med. Daniel Frings, Abteilung für Intensivmedizin für die gute fachliche Beratung zur intensivmedizinischen Betreuung transplantierter Patienten, Herrn Dipl. Ing. Siegbert Scheibner für Einführung in die Datenbanken der Transplantationkoordination sowie Herrn Jan F. Kersten für die Beratung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und vor allem meinem Vater bedanken, ohne deren uneingeschränkte Unterstützung ich nie so weit gekommen wäre.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Philipp Martin Kaesemann
Geburtsdatum: 08. Nov. 1985
Geburtsort: Würzburg
Familienstand: ledig

Beruflicher Werdegang

seit 2013 Weiterbildung zum Facharzt für Innere Medizin
Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart

Studium und Ausbildung

2008 - 2012 2. Abschnitt des Humanmedizinstudiums, Universität Hamburg
Abschluss: Staatsexamen
2006 - 2008 1. Abschnitt des Humanmedizinstudiums,
Simmelweis-Universität, Budapest
Abschluss: Physikum
2005 Franziskaner-Gymnasium Kreuzburg, Großkrotzenburg
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Praktika

2011 - 2012 Praktisches Jahr:
• Innere Medizin, Regio-Klinikum Pinneberg
• Viszeral-, Herz- und Unfallchirurgie, Kantonsspital Luzern
• Anästhesie und Intensivmedizin, Schön Klinikum Eilbek
2008 - 2010 Famulaturen:
• Anästhesie und Intensivmedizin,
St. Vinzenz-Krankenhaus, Hanau
• Interventionelle und diagnostische Radiologie,
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
• Medizinische Klinik III (IMC, Intensiv),
Klinikum Stadt Hanau
• Internistische Notaufnahme,
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
2005 - 2006 Pflegepraktika:
• Medizinische Klinik, Intensivmedizin,
St. Vinzenz-Krankenhaus, Hanau
• Allgemein Chirurgie,
Juliusspital, Würzburg
2005 Institut für Biochemie II, Universitätsklinik Frankfurt/Main

10 Eidesstattliche Erklärung

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

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

Unterschrift: