

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Viszerale Transplantationschirurgie

Prof. Dr. med. Lutz Fischer

Etablierung erweiterter Benchmark-Kategorien für postoperative Komplikationen bei Lebertransplantationen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Marzieh Javadi Far
aus Ahvaz/Iran

Hamburg 2019

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 13.02.2020**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Jun Li

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Florian Brinkert

Inhaltsverzeichnis

0. Arbeitshypothese und Fragestellung	3
1. Einleitung	4
1.1. Allgemeine Informationen zu Lebertransplantationen	4
1.2. Aktuelle Patienten- und Transplantatüberlebensrate nach einer LTX.....	4
1.3. Komplikationen nach der Lebertransplantation	5
1.4. Clavien-Dindo-Klassifikation.....	14
1.5. Limitationen des Benchmarkings von Komplikationen nach LTX.....	15
1.6. Ziele der Arbeit	18
2. Patienten und Methoden.....	20
2.1. Studiendesign und Patientenkollektiv.....	20
2.2. Einschluss-und Ausschlusskriterien	20
2.3. Zusammensetzung der Benchmark-Kohorte.....	21
2.4. Datenerfassung und Statistik	22
3. Ergebnisse	24
3.1. Analyse des Patientenkollektivs	24
3.1.1. Prä-operative Parameter	24
3.1.2. Neu definierte Benchmark Kategorien.....	29
3.1.2.1. Chirurgische Komplikationen	30
3.1.2.2. Transplantatbedingte Komplikationen.....	32
3.1.2.3. Remote-Infektionen.....	33
3.1.2.4. Akute Abstoßung.....	33
3.1.2.5. Immunsuppressionsbedingte Komplikationen.....	34
3.1.2.6. Andere organbedingte Komplikationen	35
3.1.2.7. Zusammenfassung der Auswertung des Patientenkollektivs hinsichtlich der neu definierten Kategorien von Komplikationsursachen....	38
3.2. Benchmark- Analyse	41
3.2.1. Benchmark Kohorte	41
3.2.2. Vergleich der Benchmark Kohorte mit Risikopatienten (MELD-Score \geq 20)	45
3.2.3. Vergleich der Benchmark Kohorte mit HCC-Patienten	49
4. Diskussion	53
4.1. Analyse etablierter Benchmark Endpunkte	53
4.2. Patienten- und Organüberleben	54
4.3 Postoperative Komplikationen.....	54
4.3.1. Chirurgisch bedingte Komplikationen	55

4.3.2. Remote Infektionen.....	56
4.3.3. Akute Abstoßung	57
4.4. Peri- und postoperative Komplikationen bei Risikopatienten mit MELD-Score ≥ 20	58
4.5. Postoperative Komplikationen bei HCC-Patienten.....	60
4.6. Limitationen der Studie.....	63
4.7. Benchmarking und die Bedeutung für die Klinik.....	64
5. Zusammenfassung.....	67
6. Abkürzungsverzeichnis	70
7. Literaturverzeichnis	73
8. Danksagung.....	87
9. Lebenslauf	88
10. Eidesstattliche Versicherung	89

0. Arbeitshypothese und Fragestellung

Die Erfassung von postoperativen Komplikationen stellt einen wichtigen Bestandteil bei der Evaluation operativer Therapieverfahren dar, da Komplikationen für die betroffenen Patienten mit negativen Konsequenzen und mit erheblichen Kosten für die behandelnde chirurgische Abteilung verbunden sind.

Zur Erfassung und Senkung der Komplikationsrate nach einer Lebertransplantation (LTx) wurde von Rossler et al. im Jahr 2016 und Muller et al. im Jahr 2018 ein einheitliches Benchmarking System vorgeschlagen (Rossler et al. 2016, Muller et al. 2018). Darin werden postoperative Komplikationen hauptsächlich mittels der Clavien-Dindo Klassifikation, d.h. anhand der therapeutischen Maßnahmen, graduiert. Somit können die Ursachen der Komplikationen nicht zurückverfolgt werden. Darüber hinaus wird der Vergleich zwischen verschiedenen Zentren erschwert, wenn beispielsweise in verschiedenen Zentren bei gleicher Komplikationsursache verschiedene therapeutische Maßnahmen ergriffen werden, oder nur die schwerste Komplikation pro Patient erfasst wird.

Um künftig die Komplikationsursachen zwischen verschiedenen Zentren vergleichen zu können und die Komplikationsraten zu senken, war es das Ziel der vorliegenden Arbeit, eine standardisierte Erfassung und Klassifikation der Komplikationsursachen nach einer Lebertransplantation zu etablieren und in das Benchmarking System zu integrieren.

Dazu wurde ein eigenes Patientenkollektiv hinsichtlich allgemeiner Charakteristika (Indikationen, Alter, MELD-Score, BAR-Score), einiger etablierter Benchmark-Endpunkte (OP-Zeit, intraoperative Transfusionen, postoperative Dialyse, Klinikaufenthaltsdauer, intensiv Aufenthalt und Mortalität), sowie hinsichtlich häufig auftretender Komplikationsursachen auswertet und mittels standardisierter Clavien-Dindo-Klassifikation graduiert.

Um die neue Kategorisierung von Komplikationsursachen und deren Einsatz als Endpunkte im Benchmarking zu prüfen, wurde aus dem Patientenkollektiv eine Benchmark-Kohorte definiert und mit zwei Gruppen von Risikopatienten (Patienten mit MELD-Score ≥ 20 , sowie Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom (HCC)) verglichen.

1. Einleitung

1.1. Allgemeine Informationen zu Lebertransplantationen

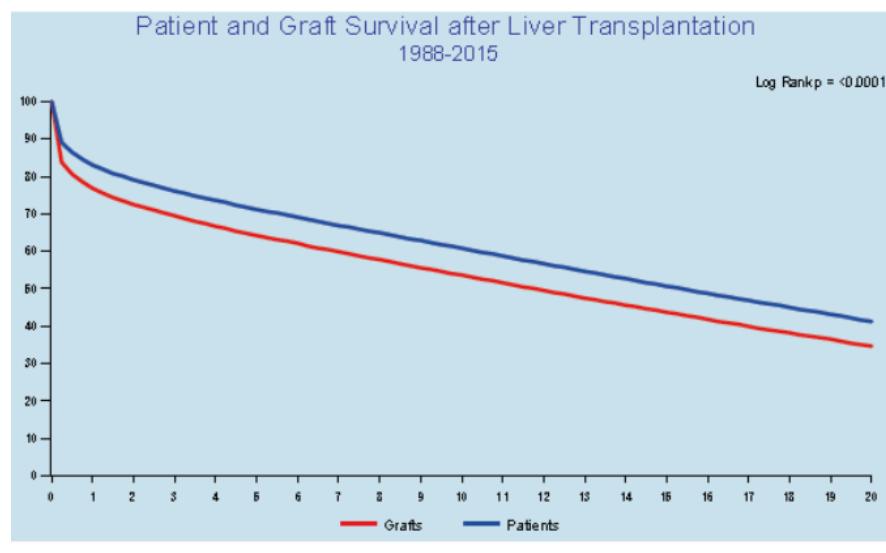
Jährlich werden weltweit über 30000 Lebertransplantationen vorgenommen (Carmona 2019). Seit Anfang der achtziger Jahre konnte dabei die 1-Jahres-Überlebensrate erheblich gesteigert werden. Mehrere Faktoren, wie die Entwicklung und Einführung von Immunsuppressiva wie Cyclosporin A und Tacrolimus, die Verfeinerung der chirurgischen Technik, die Entwicklungen neuer Organkonservierungsmethoden, sowie Weiterentwicklungen des peri- und postoperativen Managements trugen dazu bei, dass die Lebertransplantation heutzutage als ein Standardverfahren bei terminalen Lebererkrankungen gilt (Agopian et al. 2013, Figiel et al. 2016, Ling et al. 2017).

1.2. Aktuelle Patienten- und Transplantatüberlebensrate nach einer LTX

Abbildung 1 gibt einen Überblick über die Patienten- und Transplantatüberlebensrate in Europa in den Jahren von 1988 bis 2015. Die im ELTR (European Liver Transplant Registry) ermittelten durchschnittlichen 1-, 5- und 10- Jahres-Überlebensraten von Patienten betragen 83 %, 71 % und 61 % (Pascher et al. 2013, Overall indication and results - European Liver Transplant Registry - ELTR, 2018).

Die durchschnittliche 1-Jahres-Überlebensrate liegt in Deutschland bei 75 % bis 80 % und damit deutlich niedriger als in den USA oder Großbritannien (~ 90 %) (Seehofer et al. 2013, Tacke et al. 2016). In Deutschland wurde in den letzten Jahren eine Abnahme der Überlebensraten nach einer Lebertransplantation und steigende Retransplantationsraten festgestellt. Zu den Ursachen gehören eine Zunahme der Spenderorgane mit erweiterten Spenderkriterien und die Priorisierung der Allokation nach medizinischer Dringlichkeit mit einer steigenden Anzahl sehr kranker Empfänger mit hohem Model for End stage liver disease (MELD-Score). Der MELD-Score wird aus den Laborwerten von Serumkreatinin, Serumbilirubin und INR (International Normalized Ratio) berechnet und dient so

zur Abschätzung der Mortalität von Patienten im Endstadium einer Leberzirrhose. (Bruix et al. 2016, Seehofer et al. 2013).



Survival%

Population	1yr	3 yrs	5 yrs	8 yrs	10 yrs	12 yrs	14 yrs	16 yrs	18 yrs	20 yrs
Graft	77%	69%	64%	58%	54%	50%	46%	42%	38%	35%
Patients	83%	76%	71%	65%	61%	57%	53%	49%	45%	41%

Abb. 1: Patienten- und Transplantatüberlebensrate in Europa von 1988 bis 2015.

Oben: Das Diagramm zeigt die Überlebensraten (in %) von Patienten (blau) und Transplantaten (rot) bis zu 20 Jahren an. Unten: Die Tabelle führt prozentuale Überlebensraten für selektierte Zeitpunkte auf. Quelle: "Overall indication and results - European Liver Transplant Registry" - ELTR, 2018).

1.3. Komplikationen nach der Lebertransplantation

Obwohl im Laufe der Jahre in technologischer, medizinischer und chirurgischer Hinsicht große Fortschritte gemacht wurden, handelt es sich bei der Lebertransplantation weiterhin um einen komplexen Prozess, der von einer signifikanten Morbidität begleitet ist (Bruns et al. 2014). Dabei werden Früh- und Spätkomplikationen unterschieden. Zu den frühen Komplikationen zählen das primäre Funktionsversagen, Blutungen, Thrombosen, akute Abstoßungen sowie Gallenwegskomplikationen (siehe Abb. 2). Im langfristigen Verlauf beeinträchtigen chronische Abstoßungen, Gallenwegsstrukturen sowie Nebenwirkungen der immunsuppressiven Medikation u.a. kardio-vaskuläre und metabolische

Nebenwirkungen, Nephro- und Neurotoxizität sowie erhöhte Raten an opportunistischen Infektionen und Malignomen die Prognose (Pascher et al. 2013, Wiesner et al. 2003).

Abbildung 2 gibt einen Überblick über Früh- und Spätkomplikationen und deren Inzidenz nach einer Lebertransplantation. (Germani et al. 2012, Pappas et al. 2010, Pascher et al. 2013).

Frühkomplikationen (1.–6. Monat)	
Art der Komplikation	Relevanz/Häufigkeit
primäre Nichtfunktion	Inzidenz etwa 5–10 %
Leberarterien-/Pfortaderthrombose	Inzidenz etwa 3 % (Erwachsene) – 8 % (Kinder)
akute zelluläre Rejektion	Inzidenz etwa 20–60 % innerhalb eines Jahres
Gallengangskomplikationen – Galleleckagen – Gallengangstenosen – Papillendysfunktion	Inzidenz etwa 10–15 %
Nierenfunktionsstörung (akuter Nierenschaden: Anstieg des Serumkreatinins um das 2-fache, Oligurie, Anurie)	Inzidenz etwa 30–60 %
Infektionen – viral (Verdacht auf Viren der Herpesgruppe) – bakteriell – mykotisch	– Inzidenz der CMV-Infektion: etwa 30–40 % – Inzidenz der CMV-Erkrankung: etwa 10–20 % – kumulative Inzidenz invasiver mykotischer Infekte nach einem Jahr etwa 8 %
Spätkomplikationen (ab 6. Monat)	
Art der Komplikation	Relevanz/Häufigkeit
Krankheitsrezidiv	– HBV – Rezidivrate etwa 5–10 %, – HCV – Rezidivrate 100 % mit akzelerierten Verläufen in 30–40 %, – HCC – Rezidivrate etwa 20–25 % nach 5 Jahren
chronische Niereninsuffizienz (Def: GFR < 30 mL/min, Dialysepflichtigkeit, Nierentransplantation)	kumulative 5-Jahresinzidenz etwa 24 %
De-novo-Diabetes-mellitus	Inzidenz bis zu 26 %
Adipositas	Inzidenz bis zu 50 % nach LTx
kardiovaskuläre Komplikationen	Mortalitätsursache nach LTx in etwa 10 %
Ischemic type biliary lesions (ITBL) – chronische, nicht ischämiebedingte Gallengangsschäden mit meist multiplen Strikturen	Inzidenz bis zu 20 %
Malignomentwicklung	Verdoppelung des Risikos gegenüber der Normalbevölkerung; Mortalitätsursache nach LTx bei etwa 22 % der Patienten

CMV, Zytomegalie-Virus; HBV, Hepatitis-B-Virus; HCV, Hepatitis-C-Virus; HCC, hepatzelluläres Karzinom;
LTx, Lebertransplantation; GFR, glomeruläre Filtrationsrate

Abb. 2: Früh- und Spätkomplikationen nach einer Lebertransplantation (Pascher et al. 2013)

Frühe und späte Komplikationen bei der Lebertransplantation können verschiedenste Ursachen haben. Auf Grundlage der langjährigen Erfahrung am Universitätsklinikum Eppendorf und dem aktuellen Stand der Fachliteratur wurden die postoperativen Komplikationen nach LTX in folgende Kategorien eingeteilt:

Chirurgisch-bedingte Komplikationen

Als chirurgische Komplikationen gelten Ereignisse, die durch die Operationstechnik während der Transplantation ausgelöst werden.

Biliäre Komplikationen

Komplikationen der Gallenwege werden in der Literatur bei etwa 30 % aller Lebertransplantationen berichtet (Rentsch et al. 2015). Sie sind damit die häufigste Komplikation nach einer LTX und resultieren in einer signifikanten Morbidität, Mortalität und in der Notwendigkeit einer Retransplantation (Coelho et al. 2017). Das Spektrum biliarer Komplikationen nach einer Lebertransplantation umfasst Gallelecks, Stenosen sowie Obstruktionen durch „biliary cast“ und Konkremente (Rentsch et al. 2015). Die Komplikationen bedürfen einer endoskopischen oder gegebenenfalls chirurgischen Intervention (Coelho et al. 2017, Kahl et al. 2007).

Vaskuläre Komplikationen

Vaskuläre Komplikationen nach der Lebertransplantation können sowohl die A. hepatica (HA) als auch die V. portae (PV) oder die V. cava betreffen. Thrombosen der Leberarterien sind mit bis zu 5 % die häufigsten Komplikationen, während Verschlüsse und Anastomosenstenosen im Bereich der unteren Hohlvene sehr selten sind (Weiser et al. 2014). Komplikationen der A. hepatica schließen Thrombosen, Stenosen und Aneurysmen mit ein und sind eine typische Komplikation der frühen postoperativen Phase (Nüssler et al. 2003, Weiser et al. 2014). Zudem kann in der Frühphase nach der Transplantation eine schlechte portalvenöse Durchblutung zum Transplantatversagen führen; hierfür sind auch Anastomosenstenosen und -thrombosen die häufigsten Ursachen. Thrombotische Verschlüsse oder Ausflussbehinderung durch eine Invagination (Kinking) an der Anastomose der V. cava gehören zu den seltenen Komplikationen nach einer Lebertransplantation (Weiser et al. 2014; Rentsch et al. 2015).

Surgical Site Infection (SSI)

Die Infektion der Operationsstelle (Wundinfektion) ist eine der häufigsten bakteriellen Infektionen nach LTX und treten bei insgesamt 10 % bis 37 % der Empfänger auf (Anesi et al. 2018).

Wundinfektionen werden nach der Center-for-Disease-Definition (CDC-Definition) des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance von nosokomialen Infektionen des Robert-Koch-Instituts in die Stufen A1 bis A3 eingeteilt (Horan et al. 1992, Lawson et al. 2013), wenn die Infektion innerhalb von 30 bzw. 90 Tagen postoperativ auftritt. Diese Einteilung lautet wie folgt:

1. A 1 – oberflächliche Wundinfektion
2. A 2 – tiefe Wundinfektion (erfasst Faszienschicht und Muskelgewebe)
3. A3 – Infektion von Organen und Körperhöhlen im Operationsgebiet

Die Behandlung von Infektionen der Operationsstelle besteht aus einer Kombination von chirurgischem Debridement und einer antimikrobiellen Therapie.

Andere chirurgisch bedingte Ursachen

Zu den anderen chirurgisch bedingten Ursachen gehören die allgemein operationsbedingten Komplikationen wie Fasziendehiszenz, Dünndarmerperforation, Narbenhernien etc. Sie führen oft zu invasiven Therapien wie Reoperationen.

Transplantatbedingte Komplikationen

Primäre Nichtfunktion des Transplantats (PNF)

Charakteristisch für eine primäre Nichtfunktion sind das Vorliegen einer Laktatazidose, eine Hypoglykämie und die Notwendigkeit einer regelmäßigen Substitution mit Gerinnungsfaktoren. Als Ursachen einer PNF kommen beispielsweise eine Leberarterienthrombose oder eine lange kalte Ischämiezeit (z. B. > 18 Stunden) und marginale Spenderkriterien in Betracht. Bei einer PNF ist stets eine Retransplantation notwendig (Schumpelick et al. 2011).

Primäre Dysfunktion des Transplantats (PDF)

Eine schwerwiegende primäre Transplantatfunktionsstörung innerhalb von drei Monaten nach der Lebertransplantation ist charakterisiert durch (Schumpelick et al. 2011):

- Hyperbilirubinämie > 10 mg/dl, ohne Abstoßung oder Gallengangsbstruktion,
- Gallengangsschämie oder ITBL, keine Stenose der Gallenwege dokumentiert durch endoskopisch-retrograde Cholangiographie (ERC),
- International normalized ratio (INR) > 1,5

Ischemic Type Biliary Lesions (ITBL)

ITBL ist eine radiologische Diagnose, die durch intrahepatische Strikturen und Dilatationen auf einem Cholangiogramm charakterisiert ist, wobei keine Leberarterienthrombose vorliegt. Mehrere Risikofaktoren für ITBL wurden identifiziert, was stark auf einen multifaktoriellen Ursprung hindeutet. Die Hauptkategorien von Risikofaktoren für ITBL schließen ein Ischämie-bedingte Verletzung, eine immunologisch induzierte Verletzung und eine durch Gallensalze induzierte zytotoxische Schädigung ein (Buis et al. 2006). Die klinische Präsentation von Patienten mit ITBL ist oft nicht spezifisch; Symptome können Fieber, abdominelle Beschwerden und erhöhte Cholestase auf Leberfunktionstests sein (Buis et al. 2006).

Die Behandlung beginnt mit der Linderung der Symptome der Cholestase und Dilatation bzw. Stenting durch endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) oder perkutan transhepatische Cholangiodrainage (PTCD) (Zhang et al. 2014).

Akute Abstoßung

Trotz Verbesserungen in der immunsuppressiven Therapie bleibt die Abstoßung von Lebertransplantaten eine wichtige Ursache für Morbidität und späten Transplantatverlust bei Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterziehen. Die Abstoßung tritt am häufigsten zwischen 5 und 21 Tagen nach der Transplantation auf. Sie kann aber auch früher oder erst mehrere Jahre später

aufreten, wobei es im letzten Fall am häufigsten nach Unterbrechung der immunsuppressiven Therapie zur Abstoßung kommt (Eyraud et al. 2016).

Die Folgen einer akuten zellulären Abstoßung sind variabel. Während sie zu Glucocorticoid-resistenten Abstoßung und Transplantatverlust prädisponieren können, haben die meisten Episoden keine langfristigen Nebenwirkungen. Darüber hinaus löst sich die akute zelluläre Abstoßung, die durch Leberbiopsie ohne biochemische Dysfunktion identifiziert wird, oft ohne Erhöhung der Immunsuppression (Eyraud et al. 2016). Anhand der subtilen klinischen Merkmale oder ihrer Abwesenheit erfolgt die Diagnose einer akuten, zellulären Abstoßung auf eine Leberbiopsie und histologische Befunde hin. (Thurairajah et al. 2013).

Die Diagnose sollte stets durch eine Leberbiopsie bestätigt werden bevor die Behandlung der Abstoßung eingeleitet wird. In der Histologie zeigen sich typischerweise eine portale Entzündung, eine Gallengangsläsion und eine Endothelitis. Mindestens zwei dieser drei Merkmale müssen für eine Diagnose vorhanden sein (Eyraud et al. 2016, Thurairajah et al. 2013).

Komplikationen durch Remote-Infektionen

Nach der Transplantation werden Infektionen, die vom Organspender durch die Transplantation übertragen wurden, in nosokomiale Infektionen und im häuslichen Umfeld des Patienten erworbene Infektionen unterschieden (Schrem et al. 2009). Darüber hinaus ist bei transplantierten, immunsupprimierten Patienten mit der Reaktivierung latenter klinisch inapparenter Infektionen zu rechnen. Zudem kommt die Übertragung des EBV (Epstein-Barr-Virus) und anderer Viren vom Spender als Ursache für Remote-Infektionen infrage (Schrem et al. 2009).

Immunsuppressionsbedingte Komplikationen

Zur Immunsuppression nach einer Lebertransplantation stehen verschiedene Protokolle zu Verfügung. Intraoperativ und in den ersten Tagen nach der Organtransplantation erfolgt eine sogenannte Induktionstherapie, bei der Steroide meistens in Kombination mit z. B. Antithymozytenglobulin, Basiliximab oder Alemtuzumab zum Einsatz kommen. In der Induktionstherapie wird die

Wirksamkeit der Immunsuppression durch die Kombination von Medikamenten aus verschiedenen Wirkstoffgruppen deutlich verbessert. Außerdem kann bei gleichbleibendem immunsuppressivem Effekt die Dosierung der Einzelsubstanzen verringert und damit das Risiko der Nebenwirkungen deutlich reduziert werden. Im Rahmen der Erhaltungstherapie bzw. Basisimmunsuppression, die lebenslang eingenommen werden muss, kommt oft eine Tripeltherapie zum Einsatz. Diese setzt sich aus Calcineurininhibitoren (Tacrolimus, Cyclosporin A), Mycophenolat-Mofetil (MMF) oder mammalian Target of Rapamycin (m-TOR)-Inhibitoren wie z. B. (Sirolimus, Everolimus) und Steroiden zusammen (Taylo et al. 2005, Schrem et al. 2009, Michels et al. 2011).

Die Medikation mit Calcineurin-Inhibitoren ist mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden. Am häufigsten tritt die dosisabhängige und nur im Frühstadium (teilweise) reversible Nephrotoxizität bis hin zur Dialysepflichtigkeit auf. Darüber hinaus gehören Bluthochdruck, Neurotoxizität, metabolische Anomalien einschließlich Hyperglykämie, Elektrolytstörungen, Hirsutismus, Gingivahyperplasie und Hyperlipidämie zu den häufigsten möglichen Folgen einer Dauertherapie (Moini et al. 2015). Tacrolimus-basierte Therapieregime werden gegenüber Cyclosporin in den meisten Zentren wegen ihrer größeren Wirksamkeit und ihres geringeren kardio-vaskulären Nebenwirkungsprofils bevorzugt (Moini et al. 2015). Tacrolimus ist zudem mit weniger Störungen des Lipidstoffwechsels assoziiert. Darüber hinaus spielen Hirsutismus und Gingivahyperplasie als Nebenwirkungen keine relevante Rolle, während die diabetogene Potenz von Tacrolimus höher als die von Cyclosporin A zu sein scheint (Neurohr et al. 2010). Knochenmarkstoxizität und gastrointestinale Beschwerden stellen die häufigsten Nebenwirkungen von MMF dar und bedingen in der Praxis in vielen Fällen eine Reduktion oder sogar ein zeitweises Beenden der Therapie. Insbesondere früh nach der Transplantation kommt es bei gleichzeitiger Zytomegalievirus-Reaktivierung und entsprechender antiviraler Behandlung fast regelhaft zu einer Leukopenie, sodass eine Verminderung der MMF-Dosis zu einer unerwünschten Verminderung der immunsuppressiven Therapie zwingt (Neurohr et al. 2010, Moini et al. 2015).

mTOR-Inhibitoren bewirken einen Stillstand des zur Zellvermehrung notwendigen Zellzyklus. Lymphozyten sind dadurch in der Zellteilung und Verstärkung der Immunantwort eingeschränkt. Mögliche Nebenwirkungen sind z. B. Anämie,

Wundheilungsstörungen, Hyperlipidämie und Proteinurie (Neurohr et al. 2010, Moini et al. 2015).

Glucocorticoide gehören zu den ältesten Immunsuppressiva bei Transplantationen. Trotz zahlreicher Nebenwirkungen sind sie wegen ihrer entzündungshemmenden und unspezifischen immunsuppressiven Wirkung noch immer häufig Bestandteil der meisten immunsuppressiven Regime bei Transplantationen. Allerdings können sie schwere Nebenwirkungen hervorrufen, insbesondere eine Hemmung der unspezifischen Immunabwehr und dadurch lebensbedrohliche Infektionen durch Bakterien, Viren oder Pilze. Des Weiteren können Gewichtszunahme, Hypertonie, Diabetes mellitus, Osteoporose, Katarakt, Myopathie und gastrointestinale Blutungen auftreten. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, dass höhere Dosen von Steroiden das Risiko eines Wiederauftretens der Erkrankung bei LTX-Patienten mit chronischer Virushepatitis erhöhen (Moini et al. 2015). In jüngerer Zeit wurden Antikörpertherapien mit Corticosteroiden kombiniert oder verwendet, um "steroidfreie" Therapien zu ermöglichen.

Andere organbedingte Komplikationen

Weitere mögliche organbedingten Komplikationen können neurologischen, kardialen, pulmonalen oder nephrologischen Ursprungs sein.

Neurologische Komplikationen

Bis zu 42 % der LTX - Patienten leiden unter schweren postoperativen neurologischen Komplikationen, die signifikant mit längerem Krankenhausaufenthalt, Morbidität und Mortalität verbunden sind (Derle et al. 2015). Im Allgemeinen entwickeln sich neurologische Komplikationen früh, so dass über 80 % innerhalb von 30 Tagen nach der Lebertransplantation auftreten (Wu et al. 2016). Diffuse Enzephalopathie, Krampfanfälle, cerebro-vaskuläre Störungen, neuromuskuläre Krankheit, Infektion des Zentralnervensystems und zentrale pontine Myelinolyse gehören zu den wichtigsten neurologischen Komplikationen. Die Ätiologie ist oft mit immunsuppressiver Neurotoxizität und opportunistischen Infektionen verbunden (Derle et al. 2015, Živković et al. 2013). Eine verzögerte Allotransplantatfunktion kann die hepatische Enzephalopathie auslösen und die Neurotoxizität von Calcineurininhibitoren manifestiert sich

typischerweise in Tremor, Kopfschmerzen und Enzephalopathie. Die Reduktion von neurotoxischen Immunsuppressiva oder die Umstellung auf eine alternative Medikation führt in der Regel zu einer klinischen Besserung (Živković et al. 2013)

Kardiale- und Pulmonale Komplikationen

Nach einer Lebertransplantation können bei 25% bis 70% der Patienten eine Reihe kardio-pulmonaler Komplikationen auftreten (Liu et al. 2011). Extreme Anforderungen an das kardiale System in der Anfangsphase der Transplantation sind meist durch Blutverlust bedingt. Die Reduktion der Vorlast kann zu einem Abfall des Herzzeitvolumens und einer Tachykardie führen. Kardiovaskuläre Ereignisse nach einer LTX lassen sich in vier Hauptkategorien unterteilen: koronare Herzkrankheiten (KHK), periphere Gefäßerkrankungen (insbesondere Schlaganfall), Herzinsuffizienz und Arrhythmie (Liu et al. 2011, Sehgal et al. 2016) Schlechte klinische Bedingungen im Zusammenhang mit Zirrhose im Endstadium, vorbestehende pulmonale Anomalien und hohe Komorbiditätsraten bei Patienten mit hohem MELD-Score gehören allesamt zu den bekannten Faktoren, die das Risiko von Lungenkomplikationen nach einer Lebertransplantation erhöhen (Feltracco 2013). Viele intraoperative und postoperative Ereignisse wie Flüssigkeitsüberlastung, massive Transfusion von Blutprodukten, hämodynamische Instabilität, unerwartete Gerinnungsstörungen, Nierenfunktionsstörungen und schwerwiegende Nebenwirkungen des Reperfusionssyndroms sind weitere Faktoren, die zu postoperativen pulmonalen Störungen führen können. Pulmonale Komplikationen nach LTX können als infektiös oder nicht infektiös eingestuft werden. Pleuraerguss, Atelektase, Lungenödem, Atemnotsyndrom und Pneumonie können bei Lebertransplantationspatienten zur frühen Morbidität und Mortalität beitragen (Feltracco 2013)

Nephrologische Komplikationen

Sowohl akute als auch chronische Nierenfunktionsstörungen entwickeln sich häufig nach der Lebertransplantation und können das postoperative Überleben des Patienten ernsthaft gefährden (Weber et al. 2012). Die Einführung des MELD-Systems hat dazu geführt, dass viele Patienten bereits vor dem Zeitpunkt der Transplantation Anzeichen einer Nierenfunktionsstörung zeigen, was wiederum

das Risiko eines akuten postoperativen Nierenversagens erhöht (Horvatits et al. 2017). Zudem ist die Behandlung mit Calcineurin-Inhibitoren offensichtlich der stärkste Faktor für die Entwicklung einer akuten und chronischen Nephrotoxizität. (Ojo et al. 2003, Horvatits et al. 2017).

1.4. Clavien-Dindo-Klassifikation

Ein Mittel zur Graduierung der postoperativen Komplikationen ist die Clavien Dindo Klassifikation. Dabei wird nicht die Komplikation an sich bewertet, sondern die Art der Therapie, die zur Korrektur der Komplikation erforderlich ist (Clavien et al. 1992). Mittels dieser Klassifikation können standardisierte und reproduzierbare Daten über Post-LTX-Komplikationen erhalten, und eine subjektive Interpretation weitgehend minimiert werden.

Die Klassifikation von Clavien wurde 2004 durch Dindo et al. modifiziert (Dindo et al. 2004). In der modifizierten Klassifikation von Clavien erfolgt eine Graduierung der Komplikationen (Grad I – V) entsprechend dem Schweregrad einer Komplikation (siehe Tab. 1). Demnach erfordert eine Komplikation bei der Klassifizierung in Grad I lediglich einen geringen therapeutischen Aufwand, während die lebensbedrohliche Grad-IV-Komplikation die Behandlung auf der Intensivstation notwendig macht und einen hohen therapeutischen Einsatz benötigt (siehe Tab. 1).

Tab. 1: Clavien-Dindo-Klassifikation für Komplikationen (Dindo et al. 2004)

Grad I	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit pharmakologischer Behandlung oder chirurgischer, radiologischer, endoskopischer Intervention. Erlaubte Behandlungsoptionen: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte; Physiotherapie. In diese Gruppe fallen auch Wundinfektionen, die am Patientenbett eröffnet werden.
Grad II	Notwendigkeit pharmakologischer Behandlung mit anderen als bei Grad I erlaubten Medikamenten
Grad III	Notwendigkeit chirurgischer, radiologischer oder endoskopischer Intervention a) in Lokalanästhesie b) in Allgemeinnarkose
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikation (inklusive zentralnervöser Komplikationen), die Behandlung auf der Intensivstation notwendig macht a) Versagen eines Organsystems (z. B. Dialyse) b) Multiorganversagen
Grad V	Tod des Patienten

1.5. Limitationen des Benchmarkings von Komplikationen nach LTX

In vergleichenden Analysen werden festgelegte Referenzwerte als „Benchmarks“ bezeichnet. „Benchmarking“, ein in der Wirtschaft fest etablierter Begriff, bedeutet entsprechend, die Durchführung einer vergleichenden Analyse von erhobenen Daten mit festgelegten Referenzwerten. In der Chirurgie dient das Benchmarking als neues Konzept in der Qualitätskontrolle um einerseits die Ergebnisse der vorgenommenen Eingriffe zu messen und zu verbessern, und andererseits um den Wettbewerb unter nationalen und internationalen Zentren anzuregen.

In diesem Sinne haben Rossler et al. im Jahr 2016 und Muller et al. im Jahr 2018 das Konzept des Benchmarkings erstmals auf Lebertransplantationen übertragen und ein einheitliches System vorgeschlagen (Rossler et al. 2016, Muller et al. 2018). In einer Studie von Muller et al. wurden erstmals die bestmöglichen Ergebnisse einer LTX quantifiziert und Benchmarks bei Ideal-LTX-Patienten definiert. Dazu wurden weltweit 17 Zentren ausgewählt, die während eines 5-

jährigen Studienzeitraums (2010–2015) mindestens 50 LTX pro Jahr durchgeführt haben und über eine prospektiv gesammelte und geprüfte Datenbank verfügen (siehe Abb. 3). Eines von 11 der in Europa ausgewählten Zentren war die Klinik für Hepatobiliäre Chirurgie und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, und die Daten der vorliegenden Arbeit sind in die Studie mit eingeflossen.

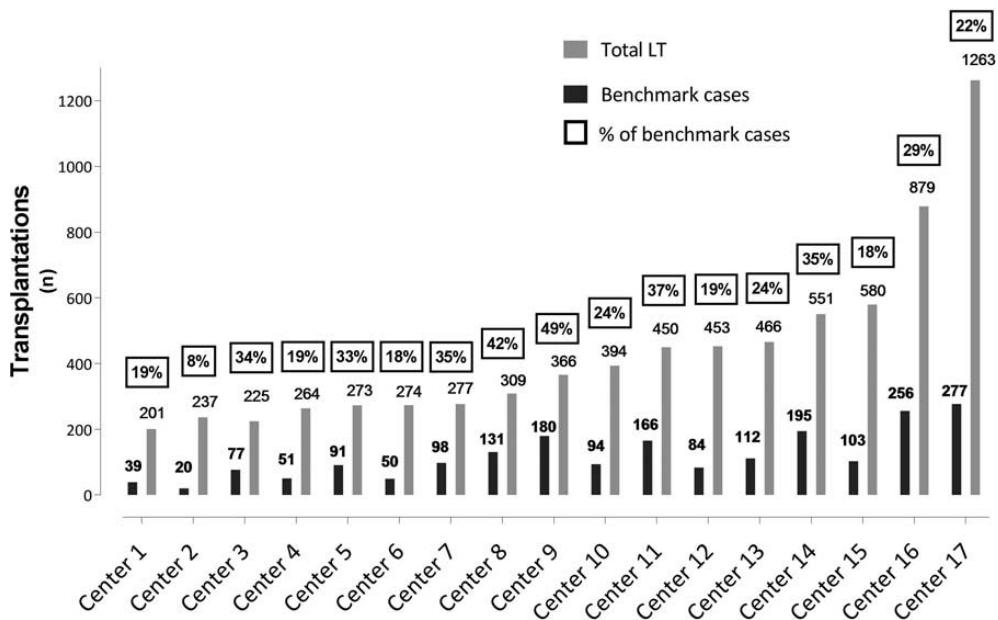


Abb. 3 Verteilung der LTX-Benchmark-Fälle zwischen 17 Zentren (Muller et al. 2018).

Für die Benchmark-Patienten-Kohorte wurden unter Berücksichtigung des MELD-Scores, welcher die Sterblichkeit auf der Warteliste prognostiziert, und des BAR-Scores (Balancing of Risk), welcher unter Berücksichtigung von sechs Prädiktoren (Spenderalter, Empfänger-MELD-Score, Empfängeralter, Re-Transplantationsstatus, Bedarf an mechanischer Beatmung, kalte Ischämiezeit) die post-LTX Mortalität prognostiziert (Dutkowski et al. 2011, Dutkowski et al. 2015), Niedrigrisikofälle ausgewählt. Weitere gut etablierte Risikofaktoren wurden als Ausschlusskriterien herangezogen. (Foley et al. 2005, Ghabril et al. 2016, Levesque et al. 2017, Muller et al. 2018).

Des Weiteren wurden von Muller et al. 13 relevante Endpunkte für den intra- und postoperativen Verlauf, basierend auf ihrer klinischen Relevanz und Reproduzierbarkeit, für das komplexe Lebertransplantationsverfahren identifiziert, und jeweils Benchmark-Cutoffs definiert (Muller et al. 2018) (siehe Abb. 4).

Als Benchmark-Cutoff wurde die 75. Perzentile aller zentrums-spezifischen

Mediane der jeweiligen Parameter festgelegt (Abb. 4).

Perioperative Course					
	Morbidity and Mortality	Discharge	3 months	6 months	1 year
OP duration		≤6 hours			
Intraoperative blood transfusions		≤3U RBC			
Renal replacement therapy		≤8%			
ICU stay		≤4 days			
Hospital stay		≤18 days			
Any complication	≤80%	≤90%	≤90%	≤94%	
≤Grade II complication	≤69%	≤81%	≤83%	≤83%	
≥Grade III complication	≤42%	≤54%	≤58%	≤59%	
Biliary complications	≤12%	≤18%	≤20%	≤28%	
Hepatic artery thrombosis (HAT)*	≤4.1%	≤4.4%	≤4.4%	≤4.4%	
CCI® points	≤29.6	≤34.5	≤37.2	≤42.1	
Graft-loss	≤4%	≤6%	≤9%	≤11%	
Mortality	≤2%	≤4%	≤7%	≤9%	

*HAT are commonly divided into two distinct entities based on the time of occurrence after LT. The benchmark cutoffs for early HAT occurring within the first 30 days and for late HAT occurring thereafter are ≤4.1% and ≤1%, respectively.

Abb. 4 : Benchmark-Cutoffs in der Lebertransplantation (Muller et al. 2018)

Die Komplikationen nach einer Lebertransplantation wurden nach Clavien-Dindo klassifiziert und lediglich biliäre Komplikationen und Thrombosen der Arteria Hepatica wurden als separate Krankheitsbilder erfasst (Abb. 4). Alle anderen Komplikationen wurden in die Kategorien „jede Komplikation“, „≤Grad II Komplikation“ und „≥Grad III Komplikation“ eingeteilt. Diese sehr allgemeine Erfassung von Komplikationen mittels der Clavien-Dindo Klassifikation hat folgende Limitationen:

1. Nach Clavien-Dindo werden Komplikationen anhand der jeweiligen therapeutischen Maßnahmen klassifiziert, so dass unterschiedlichste Krankheitsbilder in gleiche Kategorien fallen und die tatsächliche Morbidität von Ereignissen kein führender Parameter ist.
2. Die Klassifikation derselben Komplikationen kann in verschiedenen Zentren, je nach therapeutischer Maßnahme, unterschiedlich erfolgen.
3. Patienten, die mehrere Komplikationen desselben Grades aufweisen werden möglicherweise nicht erfasst.
4. In vielen Studien wird nur der höchste Grad an Komplikationen berichtet, da die vollständige Tabellierung mehrerer Komplikationen unübersichtlich ist, so dass Ereignisse von geringerem Schweregrad möglicherweise nicht berücksichtigt werden, was wiederum zu einer Unterschätzung der wahren postoperativen

Gesamtmorbidität führt (Sugawara et al. 2007). 5. Vergleiche von Patienten mit mehr als einer Komplikation sind aufgrund der oben genannten Punkte schwierig. Auch der von Slankamenac et al. 2013 entwickelte "Comprehensive Complication Index (CCI)", der alle nach Schweregrad gewichteten Komplikationen in einer einzigen Formel integriert und von Muller et al. als separater Endpunkt im Benchmarking zu Einsatz kommt, kann kein detailliertes Bild von postoperativen Komplikationen nach LTX liefern.

1.6. Ziele der Arbeit

Vor dem Hintergrund der oben beschriebenen Limitationen der Clavien-Dindo Klassifikation im Benchmarking, war es das Ziel dieser Arbeit eine standardisierte Erfassung und Klassifikation der Gesamtkomplikationen nach einer Lebertransplantation zu entwickeln. Um potentielle Komplikationen weiter aufzuschlüsseln und damit die Benchmark-Gruppe besser evaluieren zu können wurden in der vorliegenden Arbeit, zusätzlich zu den in der Studie Muller et al definierten Endpunkten, weitere Kriterien von postoperative Komplikationen an einem eigenen Patientenkollektiv ausgewertet.

Dazu wurden im Einzelnen folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. Auswertung eines eigenen Patientenkollektivs hinsichtlich allgemeiner Charakteristika (Indikationen, Alter, MELD-Score, BAR-Score) sowie hinsichtlich einiger etablierter Benchmark-Endpunkte (OP-Zeit, intraoperative Transfusionen, postoperative Dialyse, Klinikaufenthaltsdauer, intensiv Aufenthalt und Mortalität). Darüber hinaus sollten postoperative LTX-Komplikationen unter Berücksichtigung der oben aufgeführten häufig auftretenden Krankheitsbilder in folgende neue Kategorien eingeteilt, auswertet und mittels standardisierter Clavien-Dindo-Klassifikation graduiert werden:

- Chirurgische Komplikationen
- Transplantatbedingte Komplikationen
- Akute Abstoßung
- Remote Infektionen
- Immunsuppressionsbedingte Komplikationen
- Andere organbedingte Komplikationen

2. Überprüfung der neuen Kategorisierung von Komplikationsursachen als separate Endpunkte im Benchmarking. Dazu sollte eine Benchmark-Kohorte definiert und mit zwei Gruppen von Risikopatienten, (Patienten mit MELD-Score \geq 20, sowie Patienten mit Hepatozelluläres Karzinom (HCC)) verglichen werden.

2. Patienten und Methoden

2.1. Studiendesign und Patientenkollektiv

Die folgende Studie wurde als retrospektive Registerstudie konzipiert. Der Studienzeitraum erstreckte sich vom 01.01.2010 bis zum 31.12.2014. Die aufgenommenen Patienten erhielten im genannten Zeitraum ein primäres Vollorgan-Lebertransplantat an der Klinik für Hepatobiliäre Chirurgie und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf und sind dort präoperativ und ein Jahr lang postoperativ betreut worden. Die Auswertung der Komplikationen beschränkt sich auf den Tag 0 postoperativ bis Tag 90 postoperativ. Dabei wurden alle behandlungsbedürftigen Komplikationen erfasst und nach Komplikationsursachen und der Clavien-Dindo-Klassifikation graduiert. Zur Definition einer Benchmark-Kohorte wurden die auftretenden Komplikationen innerhalb der ersten drei postoperativen Monate nach Komplikationsursachen aufgelistet und kategorisiert.

2.2. Einschluss-und Ausschlusskriterien

Alle Patienten (≥ 18 Jahre), die an der Klinik für Hepatobiliäre Chirurgie und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf evaluiert und sich einer postmortalen Spenderlebertransplantation unterzogen haben, wurden in die Studie aufgenommen.

Patienten bei denen während der LTX Sondersituationen und technische Schwierigkeiten auftraten, wie z. B. Pfortaderthrombose, die sich negativ auf den Ausgang der LTX auswirkten, wurden ausgeschlossen (Bechstein et al. 2005, Pappas et al. 2010, Muller et al. 2018). Die Ausschlusskriterien sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tab. 2: Ausschlusskriterien

- Transplantatempfänger, die sich einer Retransplantation unterzogen haben
- Transplantatempfänger mit Multiorgan-Transplantationen
- Transplantatempfänger mit Split-LTX
- Transplantatempfänger mit Domino-Transplantaten
- Transplantatempfänger mit MELD-Score ≥ 30
- Transplantatempfänger mit Intubation vor der Transplantation
- Transplantatempfänger mit akutem Leberversagen
- Transplantatempfänger mit vollständiger oder teilweiser Pfortaderthrombose
- Transplantatempfänger mit vorherigen großen abdominalchirurgischen Eingriffen

2.3. Zusammensetzung der Benchmark-Kohorte

Für die Benchmark Kohorte wurden Niedrigrisikofälle anhand des MELD-Score und dem BAR-Score ausgewählt. So wurden nur Patienten mit einem BAR-Score von ≤ 9 , und einem MELD-Score ≤ 20 , welche ein ideales Spender-Empfänger-Match (Dutkowski et al. 2011, Dutkowski et al. 2012, Dutkowski et al. 2015, Muller et al. 2018) und ein verringertes Mortalitätsrisiko aufweisen (Wiesner et al. 2003, Muller et al. 2018), in die Benchmark-Kohorte aufgenommen.

In der vorliegenden Arbeit wurden die folgenden Komplikationen nach der Clavien-Dindo Klassifikation graduiert und als Endpunkte für eine neu definierte Benchmark Kohorte herangezogen:

- Chirurgische Komplikationen
- Transplantatbedingte Komplikationen
- Abstoßung
- Remote Infektionen
- Immunsuppressionsbedingte Komplikationen
- Andere organbedingte Komplikationen

2.4. Datenerfassung und Statistik

Die zur Bearbeitung der Fragestellung erforderlichen Patientendaten des Gesamtkollektivs wurden aus den im Soarian® Health Archive (Siemens AG) archivierten Patientenakten und unter Einbeziehung der Hausarztberichte extrahiert. Alle so erfassten relevanten Patientendaten wurden standardisiert in eine Datenbank eingegeben. Nach den Vorschriften des Datenschutzgesetzes des Universitätsklinikums Eppendorf wurden die personenbezogenen Daten (Patientendaten, Beschäftigungs- und sonstige Daten) so verändert, dass ein Rückschluss auf eine bestimmte natürliche Person nicht mehr möglich ist.

Folgende Parameter gingen in die Patientendokumentation für diese Studie ein:

Präoperative Patientendaten:

Tab. 3: Präoperative Patientendaten

Präoperative Patientendaten
Alter zum Zeitpunkt der Transplantation
Geschlecht
Indikation zur LTX
MELD-Score

Operative Daten:

Tab. 4: Operative Daten

Operative Daten
Bluttransfusionen Menge der intraoperativen
OP-Dauer

Postoperative Daten:

Tab. 5: Postoperative Daten

Postoperative Daten
Dauer des Aufenthalts des Empfängers auf der Intensivstation
Anzahl der Dialyse
Postoperative Komplikationen
Gesamttage des stationären Aufenthalts

Die Datenbank wurde in Microsoft Office Excel 2010 erstellt. Alle Daten wurden mit dem Programm SPSS 21.0 ausgewertet. Die Graphen wurden mit dem Programm Microsoft Excel 2011® erstellt. Die Analyse kategorialer Variablen erfolgte mit dem χ^2 -Test. Bei binären Variablen wurde der t-Test angewandt. Ein p-Wert von < 0.05 entspricht statistischer Signifikanz.

3. Ergebnisse

Von insgesamt 394 aufgenommenen Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2010 bis zum 31.12.2014 eine Lebertransplantation in der Klinik für Hepatobiliäre Chirurgie und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf erhielten, wurden 121 Patienten nach den in „Patienten und Methoden“ genannten Kriterien in diese Studie aufgenommen. Die Daten wurden bis einschließlich 90 Tage postoperativ erhoben.

3.1. Analyse des Patientenkollektivs

Im ersten Teil der Studie wurde das Patientenkollektiv hinsichtlich prä-operativer Parameter und der im Einleitungsteil beschriebenen etablierten und neu definierten Benchmark- Kategorien ausgewertet.

3.1.1. Prä-operative Parameter

Spendercharakteristika

Der Median des Spenderalters lag bei 58 Jahren (18 – 85 Jahre), wobei 48 Frauen und 73 Männer erfasst wurden. Bei 59 Spendern wurde eine Makrosteatose der Transplantatleber festgestellt (siehe Tab. 6).

Tab. 6: Spendercharakteristika/Makrosteatose

Spendercharakteristika	Anzahl
Patienten	n= 121
Geschlecht m/w	73/48
Alter (in Jahren)	58 (18 – 85)
Makrosteatose	n= 59 20% (5 % –80 %)

Empfängercharakteristika präoperativ

Der Median des Empfängeralters lag bei 57 (18 – 71) Jahren. Unter den Patienten waren 89 Männer und 32 Frauen (siehe Tab. 7).

Tab. 7: Empfängercharakteristika präoperativ

Organempfänger	Anzahl
Patienten	121
Geschlecht m/w	32/89
Alter (in Jahren)	57 (18 – 71)

Indikationen

Tabelle 8 zeigt die Grunderkrankungen, welche bei den Empfängern vorlagen. Pro Patient können mehrere Indikationen vorhanden sein.

Tab. 8: Transplantationsindikationen

Grunderkrankung	Anzahl n= 121
Hepatozelluläres Karzinom	51
Hepatitis C - Zirrhose	28
Hepatitis B - Zirrhose	7
Äthyltoxische Zirrhose	42
Primär sklerosierende Cholangitis	12
Primäre / Sekundär Biliäre Zirrhose	2/1
Kryptogen	8
Cholangiozelluläres Karzinom	1
Autoimmun Liver disease	4
Andere	7

Model for End-Stage Liver Disease (MELD)

Der Median aller 121 Patienten lag bei einem lab. MELD-Score von 13 (6 – 29). Davon zeigten 95 (79 %) der Patienten einen lab. MELD-Score unter 20 während bei 23 (21 %) Patienten der MELD-Score bei über 20 lag (siehe Abb. 5).

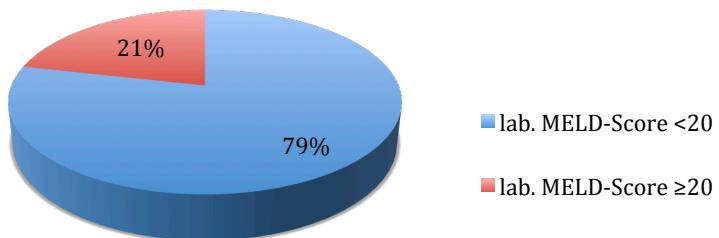


Abb. 5: Lab. MELD-Score Empfänger, präoperativ

Operationsbezogene Parameter

An operativen und perioperativen Daten wurden die Operationsdauer sowie die Anzahl transfundierter Blutkonserven erhoben (siehe Tab. 9). Dabei betrug die OP Zeit im Mittel 292 Minuten, und 103 der 121 Patienten benötigten während der OP durchschnittlich 4 Bluttransfusionen.

Tab. 9: Transplantationsverfahren und -daten

Operationsparameter	Wert
OP-Zeit (in min.)	292 (252 – 330)
Transfusionsbedürftige Pat. intraop. (Anzahl/Prozent)	103 (85 %)
Anzahl von Bluttransfusionen intraop. pro Patient	4 (1 – 8)

Postoperativer Aufenthalt

Alle Patienten wurden nach der Transplantation auf die Intensivstation verlegt. Der Durchschnitt des postoperativen Aufenthalts auf der Intensivstation betrug sechs Tage. Die 121 Patienten wurden im Durchschnitt nach 24 Tagen entlassen (siehe Tab. 10).

Tab. 10: Postoperativer Aufenthalt der Empfänger

Krankenhausaufenthalt	Min.	Max.	Wert
Gesamter stationärer Aufenthalt (Tage)	1	228	24 (17 – 38)
Intensivstation (Tage)	1	122	6 (3 – 12)

90-Tage-Mortalität (Grad V)

Der Beobachtungszeitraum der Patienten betrug drei Monate post transplantationem. Innerhalb dieses Beobachtungszeitraums verstarben 12 Patienten, was einer 90-Tage-Mortalität von 10% entspricht. Haupttodesursache waren dabei Infektionen mit einem Anteil von 67% (8/12), darunter in erster Linie die Sepsis (4/12). Insgesamt konnte in 33% (4/12) der Todesfälle die führende Todesursache mit einer gestörten Transplantatfunktion in Verbindung gebracht werden (Tabelle 11).

Tab. 11: Todesursachen innerhalb der ersten 3 postop. Monate

Pat. Nr.	Tod am Tag	Todesursache	Alter	Geschlecht	Grunderkrankung	lab. MELD-Score
1	1	PNF	62	w	HCC	24
2	5	PNF	62	m	HCC	6
3	10	Sepsis mit Aspergillen und Enterococcus faecium	53	m	Idiopathische Autoimmunerkrankung	18
4	12	Sepsis bei Zustand nach Dünndarmperforation	65	m	Cholangiozelluläres Karzinom	8
5	14	Unklares Krankheitsbild mit PDF	62	m	Äthyltoxische Zirrhose	13
6	14	Pneumonie	60	m	HCC	6
7	16	Pilzperitonitis	55	w	Hepatitis C	27
8	35	Sepsis und Peritonitis mit Pseudomonas bei Gallen-Leck	47	m	PSC	22
9	36	Pneumonie und Peritonitis	44	m	Äthyltoxische Zirrhose	26
10	58	Sepsis durch Candida und Enterococcus faecium	50	m	PSC	25
11	59	PDF mit toxischem Schocksyndrom sowie Hepatopathie	68	m	HCC	24
12	66	Nosokomiale Pneumonie	70	m	HCC	6

Postoperative Morbidität

Innerhalb der drei postoperativen Monate traten bei dem zu untersuchenden Patientenkollektiv insgesamt 354 Komplikationen auf. Fast alle Patienten (92 %) wiesen mindestens eine Komplikation auf, und 85 % der Patienten entwickelten mehr als eine Komplikation. Die Komplikationen wurden nach Clavien-Dindo klassifiziert. Insgesamt traten 49% (n = 173/354) milde Komplikationen (\leq Grad II) und 51% (n=181/354) schwergradige Komplikationen (\geq Grad III) (Tab. 12, Abb. 6).

Tab. 12: Clavien-Dindo-Klassifikation und Häufigkeit von Komplikationen innerhalb der ersten drei postoperativen Monate (POM)

Clavien-Dindo Klassifikation	POM 0-3 Anzahl/Prozent	
Grad I	9/354	3 %
Grad II	164/354	46 %
Grad IIIa	41/354	12 %
Grad IIIb	86/354	24 %
Grad IVa/b	42/354	12%

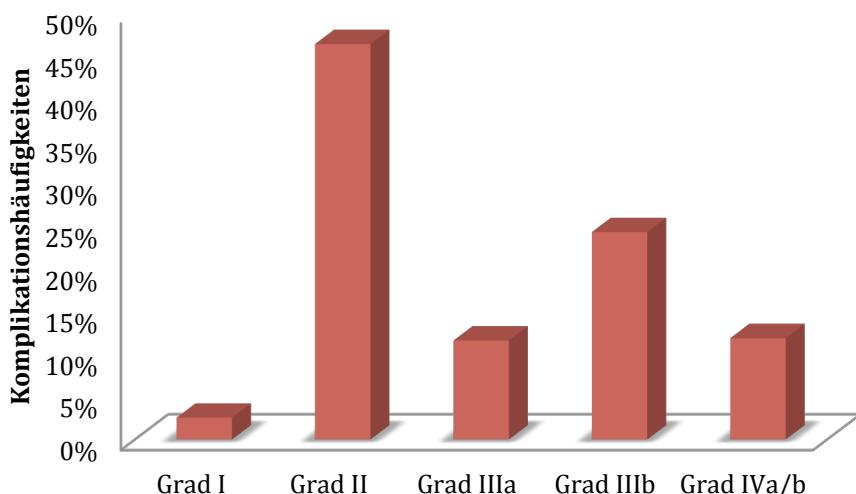


Abb. 6: Komplikationsaufteilung nach der Clavien-Dindo-Klassifikation innerhalb der ersten 3 postoperativen Monate

3.1.2. Neu definierte Benchmark Kategorien

Da in der vorliegenden Arbeit „Chirurgische Komplikationen“, „Transplantatbedingte Komplikationen“, „Akute Abstoßung“, „Remote Infektionen“, sowie „Immunsuppressionsbedingte Komplikationen und „Andere organbedingte Komplikationen“, als neu definierte Benchmark Kategorien herangezogen werden

sollten, wurde das Patientenkollektiv im nächsten Schritt hinsichtlich der entsprechenden Krankheitsbilder ausgewertet und nach Clavien-Dindo klassifiziert.

3.1.2.1. Chirurgische Komplikationen

Innerhalb der ersten drei postoperativen Monate traten insgesamt 109 chirurgisch bedingte Komplikationen bei 71 (59%) Patienten auf. Diese können unterteilt werden in „Biliäre Komplikationen“, „Gefäßkomplikationen“, „Surgical Site Infection“ und „Andere chirurgisch bedingte Komplikationen“. Im Folgenden wird die Auswertung dieser Kategorien dargelegt.

Biliäre Komplikationen

27 Biliäre Komplikationen, wie Gallelecks bzw. Gallengangstenosen (GG-Stenose), sind insgesamt bei 24 (20%) Patienten innerhalb der ersten 3 postop. Monate aufgetreten (Tab. 13). Diese Komplikationen wurden durch ERCP unter Sedierung (Grad IIIb) oder unter Lokalanästhesie (Grad IIIa) durch PTCD-Verfahren mit Stentanlage und Ballondilatation behandelt.

Tab. 13: Biliäre Komplikationen bei 24 Patienten innerhalb der ersten 3 postop. Monate

Komplikation	Anzahl	I	II	IIIa	IIIb	IVa/b	V
Galleleck	10		1	3	6		
GG-Stenose	17			11	6		

n gesamt = 27

Vaskuläre Komplikationen

Die insgesamt 36 aufgetretenen Gefäßkomplikationen bei 33 (27%) Patienten (Tab. 14) wurden wie folgt behandelt:

- HA-Thrombosen und PV-Thrombosen: Reoperation (Grad IIIb)
- HA-Stenosen: Reoperation (Grad IIIb)
- PV-Thrombose: Angiografie mit Ballondilatation (Grad IIIa)

- Blutungen: operative Revision (Grad IIIb), Anlage Sonnenberg-Katheter (SBK) (Grad IIIa), Erythrozyten-Konzentrattransfusion (Grad II)

Tab. 14: Gefäßkomplikationen bei 33 Patienten innerhalb der ersten 3 postop. Monate

Komplikation	Anzahl	I	II	IIIa	IIIb	IVa/b	V
HA-Thrombose	1				1		
PA-Thrombose	4				4		
HA-Stenose	3				3		
PV-Stenose	1			1			
Blutung	27		1	2	24		

n gesamt = 36

Surgical Site Infection (SSI)

Bei 17 (14%) Patienten wurde eine SSI festgestellt. Davon waren fünf Fälle mit Stufe A1 und zwölf Fälle mit Stufe A3 zu verzeichnen (Tab. 15). Diese Komplikationen wurden durch Antiseptika und Antibiose mit Wiederöffnung der Wunde (Grad II), SBK-Drainage (Grad IIIa) oder durch die Reoperation (Grad IIIb) behandelt. Ein Patient starb an einer Peritonitis.

Tab. 15: Surgical Site Infection bei 17 Patienten innerhalb der ersten 3 postop. Monate

Komplikation	Anzahl	I	II	IIIa	IIIb	IVa/b	V
A1	5		5				
A2							
A3	12		1	3	7		1

n gesamt = 17

Andere chirurgisch bedingte Komplikationen

Komplikationen denen andere als die oben beschriebenen chirurgischen Ursachen zugrunde lagen, traten bei insgesamt 29 von 121 Patienten auf (24%) (Tab.16). Bei Fasziendehiszenz und Dünndarmperforationen und Appendizitis erfolgte die Behandlung operativ (Grad IIIb). Wundheilungsstörungen ohne Nachweis von

Infektionserregern gehören zu den Grad I Komplikationen, die durch Spülen der Wunde mit sterilem Kochsalzwasser, Vakuumtherapie oder Verbandwechsel behandelt wurden.

Tab. 16: Andere chirurgische Komplikationen bei 29 Patienten innerhalb der ersten 3 postop. Monate

Komplikation	Anzahl	I	II	IIIa	IIIb	IVa/b	V
Fasziendehiszenz	12				12		
Dünndarmperforation	5				5		
Wundheilungsstörung	7	7					
Mechanischer Ileus	2				2		
Appendizitis	3				3		

n gesamt = 29

3.1.2.2. Transplantatbedingte Komplikationen

Insgesamt traten 18 (15%) transplantatbedingte Komplikationen innerhalb der ersten drei postoperativen Monate auf (Tab.17). Diese wurden je nach Krankheitsbild wie folgt behandelt und entsprechend klassifiziert:

- PDF: Substitution von Blut und Gerinnungsfaktoren/Intensivstation (Grad IV)
- PNF: Retransplantation (Grad IV),
- ITBL: MRCP und Antibiose (Grad II), ERCP- und PTCD-Verfahren (Grad IIIa)

Bei vier Patienten hat Leberversagen zum Tod geführt (Grad V).

Tab. 17: Transplantatbedingte Komplikationen bei 18 Patienten innerhalb der ersten 3 postop. Monate

Komplikation	Anzahl	I	II	IIIa	IIIb	IVa/b	V
PDF	2						2
PNF	3					1	2
ITBL	13		5	8			

n gesamt = 18

3.1.2.3. *Remote-Infektionen*

Remote-Infektionen waren mit 81 Fällen die zweithäufigste Komplikation, die bei 62 Patienten (51%) (Tab. 18) in den ersten drei postoperativen Monaten auftrat. Sie wurden wie folgt behandelt und klassifiziert:

- Harnweginfektionen (HWI), Kolitis,: Behandlung mit Antibiotika (Grad II)
- CMV-Infektionen: Behandlung mit antivirale Therapie (Grad II)
- Herpes Zoster: antivirale Therapie (Grad II)
- Pneumonie: Behandlung mit Antibiotika (Grad II), Intubation/Intensivstation (Grad IV)
- Sepsis: Behandlung mit Antibiotika (Grad II), operativ (Grad IIIb)

Tab. 18: Remote-Infektionen bei 62 Patienten innerhalb der ersten 3 postop. Monate

Komplikation	Anzahl	I	II	IIIa	IIIb	IVa/b	V
CMV-Infektion	13		13				
Herpes Zoster/Herpes	1		1				
HWI	27		27				
Pneumonie	22		14			5	3
Sepsis	15		4		7		4
Colitis	3		3				

n gesamt = 81

3.1.2.4. *Akute Abstoßung*

Das Patientenkollektiv wies 30 akute Abstoßungen auf (25%), welche mit einer Umstellung der Immunsuppressiva oder eine Steroidstoßtherapie behandelt wurden (Grad II) (Tab. 19). Bei 19 der 30 Patienten wurde eine Biopsie gewonnen und die Abstoßungsreaktion histologisch bestätigt.

Tab. 19: Akute Abstoßung bei 30 Patienten innerhalb der ersten 3 postop. Monate

Komplikation	Anzahl	I	II	IIIa	IIIb	IVa/b	V
Akute Abstoßung	30		30				

n gesamt = 30

3.1.2.5. *Immunsuppressionsbedingte Komplikationen*

Bei dieser Kategorie an Komplikationen wurden nur diejenigen registriert, bei denen eine Kausalität zwischen den aufgetretenen Komplikationen und der Gabe von Immunsuppressiva festgestellt werden konnte. Immunsuppressionsbedingte Komplikationen traten 35-mal auf und machten damit 10% der gesamten Kompilationen aus (Tab. 20). Diese wurden wie folgt behandelt:

- Hämatologische Störungen: medikamentös, Transfusion, Substitution, Immunsuppressiva pausiert/umgestellt (Grad II)
- Diarrhoe: Medikamentenumstellung (Grad II)
- Blutdruckerhöhung, Exanthem, Guillain-Barré-Syndrom, Osteoporose: medikamentöse Therapie, Immunsuppressiva pausiert/umgestellt (Grad II)
- Übelkeit: Antiemetika (Grad I)
- Ödem: Medikamentenumstellung, Diuretika (Grad II)
- Diabetes: Insulingabe (Grad II)

Tab. 20: Immunsuppressionsbedingte Komplikationen innerhalb bei 35 Patienten der ersten 3 postop. Monate

Komplikation	Anzahl	I	II	IIIa	IIIb	IVa/b	V
Hämatologisch Panzytopenie, Thrombozytopenie)	(Anämie, Leukopenie,	19		19			
Diarrhoe	3		3				
Blutdruckerhöhung	3		3				
Exanthem	2		2				
Guillain-Barré-Syndrom	2		2				
Osteoporose	1		1				
Übelkeit	1	1					
Ödem	3		3				
Diabetes	1		1				

n gesamt = 35

3.1.2.6. Andere organbedingte Komplikationen

Die Kategorie der „Anderen organbedingten Komplikationen“ wurde in neurologische, kardiale, pulmonale, sowie nephrologische Krankheitsbilder unterteilt und entsprechend ausgewertet.

Neurologische Komplikationen

Neurologische Komplikationen wurden nur berücksichtigt, sofern sichergestellt war, dass Patienten keine präoperativen neurologischen Vorerkrankungen aufwiesen. Bei allen 11 neurologischen Komplikationen (10%) waren medikamentöse Behandlungen mit Antiepileptika/Antikonsultiva erforderlich (Grad II) (Tab. 21).

Tab. 21: Neurologisch Komplikationen bei 11 Patienten innerhalb der ersten 3 postop.

Komplikation	Anzahl	Monate					V
		I	II	IIIa	IIIb	IVa/b	
Krampfanfall	5		5				
PRES (Posterior reversible encephalopathy syndrome)	4		4				
Toxische Enzephalopathie	1		1				
Vigilanzänderung	1		1				

n gesamt = 11

Kardiale Komplikationen

Kardiale Komplikationen waren bei 9 Patienten (7%) zu verzeichnen und wurden wie folgt behandelt (Tab. 22):

- Vorhofflimmern: medikamentös mit Antiarrhythmika (Grad II), bei einem Fall durch Schrittmacher-Implantation (Grad IIIb)
- KHK (koronare Herzkrankheit): Stentimplantation (Grad IIIa)
- Perikarderguss: Drainage unter Lokalanästhesie (Grad IIIa), operativ (Grad IIIb)
- Herzrhythmusstörung: medikamentös mit Antiarrhythmika (Grad II)

Tab. 22: Kardiale Komplikationen bei 9 Patienten innerhalb der ersten 3 postop. Monate

Komplikation	Anzahl	I	II	IIIa	IIIb	IVa/b	V
Vorhofflimmern	4		3		1		
KHK	1			1			
Perikarderguss	2			1	1		
Herzrhythmusstörung	2		2				

n gesamt = 9

Pulmonale Komplikationen

Folgende Behandlungen wurden bei insgesamt 19 (16%) aufgetretenen pulmonalen Komplikationen in den ersten drei postoperativen Monaten durchgeführt (Tab. 23):

- Pleuraerguss: Pleurapunktion und Drainage unter Lokalanästhesie (Grad IIIa), Operation (Grad IIIb)
- Respiratorische Insuffizienz: Beatmung auf Intensivstation (Grad IV)
- Lungenödem: Intubation/Intensivstation (Grad IV)
- Lungenembolie: medikamentös und Umstellung der Antikoagulation (Grad II)
- Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): Beatmungsverfahren/Intensivstation (Grad IV)

Tab. 23: Pulmonale Komplikationen bei 19 Patienten innerhalb der ersten 3 postop. Monate

Komplikation	Anzahl	I	II	IIIa	IIIb	IVa/b	V
Pleuraerguss	15			11	4		
Respiratorische Insuff.	1					1	
Lungenödem	1					1	
Lungenembolie	1		1				
ARDS	1					1	

n gesamt = 19

Nephrologische Komplikationen

Die Anzahl der nephrologischen Komplikationen in den ersten drei postoperativen Monaten betrug 42 (35%) (Tab. 24). Auch hier wurden nur Fälle berücksichtigt, die nachweislich ohne präoperative, nephrologische Vorerkrankungen aufgetreten sind. Folgende Behandlungsmethoden kamen zum Einsatz:

- Akutes Nierenversagen (ANV): Dialyse (Grad IV), intravenöse Flüssigkeitssubstitution (Grad I), medikamentös (Grad II)
- Chronische Niereninsuffizienz: Dialyse (Grad IV), medikamentös (Grad II)
- Proteinurie: medikamentös (Grad II)

Tab. 24: Nephrologische Komplikationen bei 42 Patienten innerhalb der ersten 3 postop. Monate

Komplikation	Anzahl	I	II	IIIa	IIIb	IVa/b	V
ANV	35	1	6			28	
Chronische Niereninsuff.	6		1			5	
Proteinurie	1		1				

n gesamt =42

3.1.2.7. Zusammenfassung der Auswertung des Patientenkollektivs hinsichtlich der neu definierten Kategorien von Komplikationsursachen

Zusammenfassend zeigt sich, dass chirurgisch bedingte Komplikationen mit einem Anteil von 31% (n = 109/354) am häufigsten auftraten, gefolgt von Remote-Infektionen mit 23 % (n = 81/354) und anderen organbedingten Komplikationen mit 23 % (n = 81/354). Immunsuppressionsbedingte Komplikationen, akute Abstoßung sowie transplantatbedingte Komplikationen waren jeweils mit 10 % (n = 35/354), 8 % (n = 30/354) und 5% (n=18/354) vertreten (Tab. 25, Abb. 7).

Tab. 25: Häufigkeit der Komplikationsursachen der neu definierten Benchmark Kategorien innerhalb der ersten 3 postop. Monate

Komplikation	Komplikationsanzahl / Prozent	Komplikationsanzahl pro Patient / Prozent
Chirurgisch bedingt	109/354 31%	71/121 58%
Transplantatbedingt	18/354 5%	18/121 15%
Akute Abstoßung	30/354 8%	30/121 25%
Remote-Infektionen	81/354 23%	62/121 51%
Immunsuppressionsbedingt	35/354 10%	35/121 30%
Andere organbedingt	81/354 23%	81/121 67%

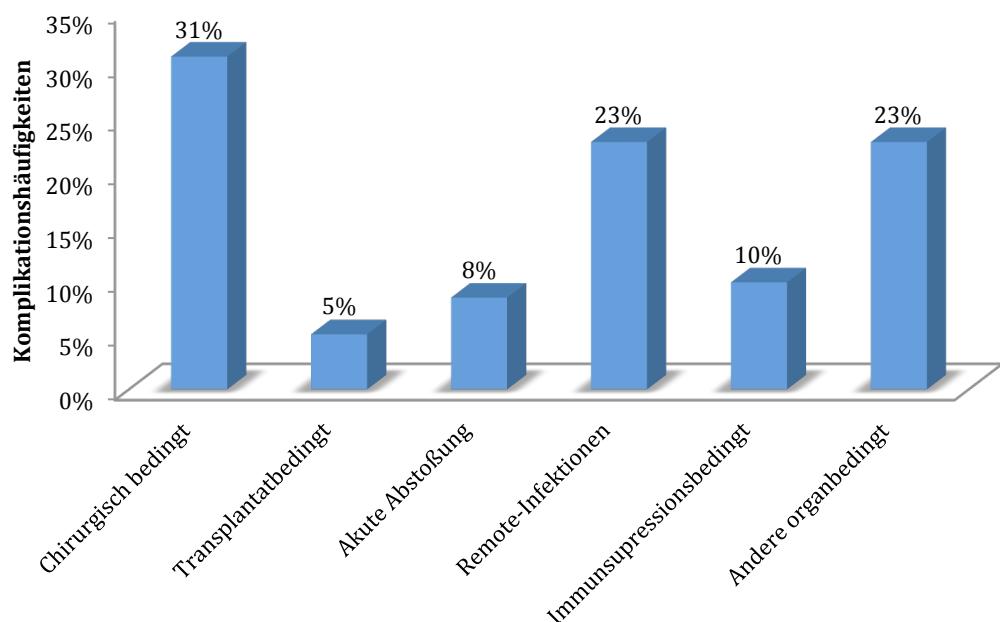


Abb. 7: Prozentualen Häufigkeit der neu definierter Benchmark Kategorien für Komplikationsursachen innerhalb der ersten 3 postop. Monate

Unter den 181 klinisch relevanten schwergradigen Komplikationen (\geq Grad III), die eine Intervention erforderten waren chirurgisch bedingte Komplikationen mit 52% am häufigsten vertreten waren. Die Mehrzahl der schwergradigen chirurgischen Komplikationen innerhalb der ersten drei postoperativen Monate war auf vaskuläre (19%) und biliäre (14 %) Komplikationen zurückzuführen, wobei 75% der vaskulären Komplikationen postoperative Blutungen waren, die häufig eine Reoperation erforderten. Bei den restlichen Kategorien waren „Andere organbedingte Komplikationen“ mit 30% (n = 55), Remote-Infektionen mit 10% (n = 19), sowie transplantatbedingte Komplikationen mit 7 % (n = 13) vertreten (Tab. 26).

**Tab. 26: Häufigkeit der Komplikationsursachen \geq Grad III der neu definierten Benchmark
Kategorien innerhalb der ersten 3 postop. Monate**

Komplikationen \geq Grad III	Anzahl Patienten
Chirurgisch gesamt	94 (52%)
Chirurgisch: Vaskulär	35 (19%)
Chirurgisch: Biliär	26 (14%)
Chirurgisch SSI	11 (6%)
Andere chirurgische Komplikationen	22 (12%)
Transplantatbedingt	13 (7%)
Akute Abstoßung	0 (0%)
Remote-Infektionen	19 (10%)
Immunsuppressionsbedingt	0 (0%)
Andere organbedingte Ursachen	55 (30%)

n gesamt=181 (inklusive Todesfälle)

3.2. Benchmark- Analyse

Im zweiten Teil der Arbeit wurden die neu definierten und in 3.1.3. nach Clavien-Dindo klassifizierten Benchmark-Kategorien in einer Benchmark- Analyse erstmals zusätzlich zu etablierten Benchmark-Kategorien eingesetzt und ausgewertet.

Dazu wurde zunächst eine Benchmark Kohorte zusammengestellt und charakterisiert und diese anschließend mit einer Risikopatienten Kohorte und einer HCC-Kohorte verglichen.

3.2.1. Benchmark Kohorte

Zusammenstellung

Um „ideale“ LTX-Fälle zu definieren, wurden der MELD- und der BAR-Score berücksichtigt. Es wurden nur Patienten mit einem MELD-Score ≤ 20 und einem BAR-Score ≤ 9 ausgewählt (Muller et al. 2018), sowie Patienten mit etablierten Risikofaktoren wie z. B. Retransplantation, akutem Leberversagen und Pfortaderthrombose ausgeschlossen. 94 Patienten erfüllten diese Kriterien und wurden in die Benchmark Kohorte aufgenommen (Tab. 27).

Tab. 27: Patientenverteilung nach dem BAR- und dem MELD-Score

Patientenkollektiv	Anzahl Patienten
BAR-Score ≤ 9 und MELD-Score ≤ 20	94
BAR-Score ≥ 10	21
BAR-Score ≤ 9 und MELD-Score ≥ 20	6

n gesamt = 121

Charakterisierung der Benchmark-Kohorte nach etablierten Benchmark Kategorien

Für die jeweiligen Kategorien und Parameter der Benchmark-Kohorte wurde der prozentuale Anteil der jeweiligen Komplikationen, sowie der Median- bzw. der IQR Wert berechnet (Benchmark-Werte). Dabei ist jeder Parameter, auch bei mehrfachem Auftreten, pro Patient nur einfach in die Berechnung eingeflossen.

Tabelle 28 zeigt die Benchmark-Werte für peri- und postoperative Parameter bei Patienten der Benchmark Kohorte.. Für die Operationszeit betrug der Median \leq 5 h, für den Bluttransfusionenbedarf \leq 4, für eine postoperative Hämodialyse \leq 19 % der Patienten. Die Benchmark- Werte für Intensiv- und stationäre Aufenthalte liegen bei \leq 5 bzw. \leq 23.

Tab. 28: Benchmark -Werte für peri- und postoperative Parameter

Peri- und postoperative Parameter	Benchmark-Werte
OP-Zeit (in min.)	293 (256-334)
Inzidenz der Transfusion	78% (73/94)
Anzahl von Bluttransfusionen intraop. bei 73 Pat.	4 (1-7)
Dialyse postop.	18/94 (19%)
Intensivaufenthalt	5 (3-9)
Gesamtstationärer Aufenthalt	23 (16-34)
Transplantatverlust	3/94 (3%)

n gesamt = 94

Bei den Patienten der Benchmark-Kohorte wurden Morbidität und Mortalität innerhalb der ersten drei Monate nach Clavien-Dindo klassifiziert. Dabei wurden die Komplikationen pro Patient, auch bei mehrfachem Auftreten, nur einmal nach deren Schweregrad berechnet. Das bedeutet, dass z. B. bei einem Patienten mit zweimal aufgetretenen Grad-II-Komplikationen nur einmal Grad II berechnet wurde. Tabelle 29 zeigt die Verteilung der Schweregrade der aufgetretenen Komplikationen.

Tab. 29: Benchmark-Werte für den Schweregrad der Morbidität nach der Clavien-Dindo-Klassifikation innerhalb von 0 – 3 postop. Monaten*

Clavien-Dindo Klassifikation	Anzahl der Patienten (absolut)	Anteil der Patienten (Prozent = Benchmark Wert)
Patienten ohne Komplikation	9/94	10%
Grad I	8/94	8%
Grad II	58/94	62%
Grad IIIa	29/94	31%
Grad IIIb	40/94	42%
Grad IVa/b	24/94	25%
Grad V (Mortalität)	7/94	7%
Grad II≤	61/94	65%
Grad III≥	60/94	64%

Benchmark-Kohorte: n = 94 Patienten

*Mehrere Komplikation pro Patient möglich.

Aus Tabelle 29 geht hervor, dass die 90-Tage-Mortalität der Benchmark Kohorte 7 % beträgt.

Weiterhin fällt auf, dass ≤ 65 % (n = 61) der Patienten innerhalb der ersten postoperativen Monate milde Komplikationen (≤ Grad II) entwickelten, während fast 64 % (n = 60) eine schwere Komplikation erlitten, die eine Intervention erforderte (≥ Grad III).

Charakterisierung der Benchmark-Kohorte hinsichtlich der Ursachen von Komplikationen

Tabelle 30 zeigt die Aufteilung von Komplikationen nach deren Ursachen innerhalb der ersten drei Monate bei den Benchmark-Fällen.

Tab. 30: Komplikationsverteilung nach Ursachen bei Benchmark Kohorte innerhalb von 0 – 3 postop. Monate*

Komplikationskategorie	Anzahl der Patienten (absolut)	Anteil der Patienten (Prozent = Benchmark Wert-)
Chirurgisch bedingt	52/94	55%
Transplantatbedingt	14/94	15%
Akute Abstoßung	24/94	25%
Remote-Infektionen	42/94	45%
Immunsuppressionsbedingt	23/94	24%
Andere organbedingt	40/94	42%

Benchmark-Kohorte: n = 94 Patienten

*Mehrere Komplikation pro Patient möglich

Der Benchmark-Wert für chirurgische Komplikationen beträgt $\leq 55\%$ (n = 52), gefolgt von Remote-Infektionen mit $\leq 45\%$ (n = 42), „Anderen organbedingten Ursachen“ mit $\leq 42\%$ (n = 40), immunsuppressionsbedingten Komplikationen mit $\leq 24\%$ (n = 23) und transplantatbedingten Komplikationen mit $\leq 15\%$ (n = 14).

Da nephrologische Komplikationen nach einer LTX eine wichtige Rolle spielen, wurden diese zusätzlich zu den oben genannten Kategorien, separat betrachtet. Der Benchmark-Wert für nephrologische Komplikationen beträgt $\leq 25\%$ (n = 24) (Tab. 31).

Tab. 31: Nephrologiscche Komplikationen bei Benchmark Kohorte innerhalb von 0 – 3 postop. Monate.

Komplikationskategorie	Anzahl der Patienten (absolut)	Anteil der Patienten (Prozent = Benchmark Wert)
Nephrologische Komplikationen	24/94	25%

Benchmark-Kohorte: n = 94 Patienten

3.2.2. Vergleich der Benchmark Kohorte mit Risikopatienten (MELD-Score ≥ 20)

Um die neu definierten Benchmark-Kategorien weiter zu untersuchen wurden die Benchmark-Werte mit den prozentualen Anteilen von Komplikationen, sowie den Median- bzw. IQR-Werten einer Kohorte bestehend aus Risikopatienten verglichen. Als Risikopatienten wurden Patienten mit einem MELD-Score ≥ 20 eingestuft. Insgesamt wurden 23 Risikopatienten in dem zu untersuchenden Patientenkollektiv identifiziert.

Die peri- und postoperativen Parameter der Risikopatienten Kohorte, sowie der Vergleich mit den Benchmark -Werten sind Tabelle 32 zu entnehmen. Fast alle Werte der Risikopatienten liegen oberhalb der Benchmark-Werte für peri- und postoperative Parameter, wobei für den Intensivaufenthalt mit durchschnittlich 13 Tagen vs. 5 Tagen ($p = 0,003$), der postoperativen Dialyse mit 57% vs. 19% der Patienten ($p = 0,001$) und der Transfusionsinzidenz mit 100% vs. 78% ($p = 0,012$) signifikanten Unterschiede festgestellt werden konnten.

Tab. 32: Vergleich von Risikopatienten mit Patienten der Benchmark Kohorte hinsichtlich der peri- und postoperative Parameter

peri- und postoperative Parameter	Risikopatienten	Benchmark Kohorte	p-Wert
OP-Zeit (in min.)	283 (248-320)	293 (256-334)	0,538
Inzidenz der Transfusion	100%*	78%	0,012
Anzahl von Bluttransfusionen intraop. bei 23 Pat.	6 * (4-9)	4 (1-7)	0,086
Dialyse postop.	12/21 (57 %)*	18/94 (19%)	0,001
Intensivaufenthalt	13 (7-32)*	5 (3-9)	0,003
Gesamtstationärer Aufenthalt	39 (24-54)*	23 (16-34)	0,158
Transplantatverlust	2/23 (9%)*	3/94 (3%)	0,254

Risikopatienten n = 23

* Wert liegt oberhalb des Benchmark-Wertes

Postoperativ aufgetretene Komplikationen wurden bei Risikopatienten nach deren Schweregrad mit der Benchmark Kohorte verglichen und aufgelistet (siehe Tab.

33) bzw. grafisch dargestellt (Abb. 8). Auch hier liegen fast alle Werte oberhalb der Benchmark-Werte. Auffällig sind bei den Risikopatienten vor allem die signifikanten Anstiege von Grad-IV- (57% vs.25%/ p = 0,004), und Grad-III \geq -Komplikationen (83% vs.64%/ p = 0,050), sowie der Mortalität (Grad-V/ 26% vs. 7%/ p = 0,011) im Vergleich zu der Benchmark-Kohorte.

Tab. 33: Vergleich des von Risikopatienten mit Patienten der Benchmark Kohorte hinsichtlich des Schweregrads der Morbidität nach Clavien-Dindo-Klassifikation innerhalb von 0 – 3 postop. Monaten

Clavien-Dindo Klassifikation	Risikopatienten	Benchmark Kohorte	p-Wert
Pat. mit Komplikation	23/23 (100%)*	90%	0,125
Grad I	2/23 (9%)*	8%	0,978
Grad II	17/23 (74%)*	62%	0,278
Grad IIIa	6/23 (26%)	31%	0,658
Grad IIIb	13/23 (57%)*	42%	0,150
Grad IVa/b	13/23 (57%)*	25%	0,004
Grad V (Mortalität)	6/23 (26%)*	7%	0,011
Grad II \leq	17/23 (74%)*	65%	0,400
Grad III \geq	19/23 (83%)*	64 %	0,050

Risikopatienten n = 23

*Wert liegt oberhalb des Benchmark-Wertes

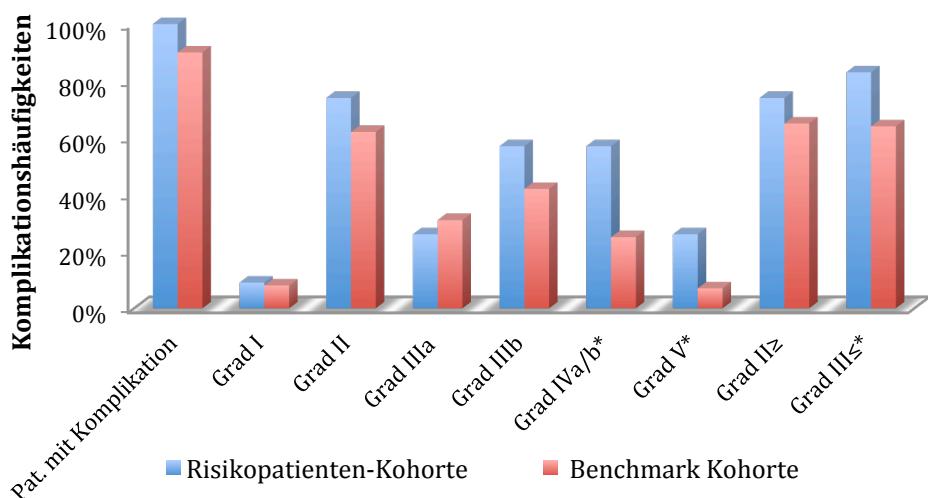


Abb. 8: Vergleich von Risikopatienten und Patienten der Benchmark Kohorte hinsichtlich des Schweregrads der Morbidität

Gesamtheit aufgetretenen Komplikationen innerhalb 0-3 postop. Monate. Klassifikation nach Clavien Dindo. Statistik: t-Test * $p<0,05$

Die Werte der Risikopatienten in den neu definierten Benchmark Kategorien lagen alle oberhalb der Benchmark-Werte (Tab.34, Abb. 9). Hohe signifikante Unterschiede waren insbesondere hinsichtlich der postoperativen Remote-Infektionen (83% vs.45%/ $p = 0,001$), der „Anderen organbedingte Komplikationen“ (78% vs.42%/ $p = 0,002$), sowie der separat betrachteten nephrologischen Komplikationen (61% vs.25%/ $p = 0,001$) zu beobachten.

Tab. 34: Vergleich der Risikopatienten mit Patienten der Benchmark Kohorte hinsichtlich der Komplikationsverteilung nach Ursachen innerhalb von 0 – 3 postop. Monaten

Komplikationskategorie	Risikopatienten	Benchmark Kohorte	p-Wert
Chirurgisch bedingt	17/23 (74 %)*	55%	0,231
Transplantatbedingt	4/23 (17%)*	15%	0,667
Akute Abstoßung	6/23 (26%)*	25%	0,537
Remote-Infektionen	19/23 (83%)*	45%	0,001
Immunsuppressionsbedingt	11/23 (48%)*	38%	0,408
Andere organbedingt	18/23 (78%)*	42%	0,002
Nephrologische Komplikationen	14/23 (61%)*	25%	0,001

Risikopatienten n = 23

*Wert liegt oberhalb des Benchmark-Wertes

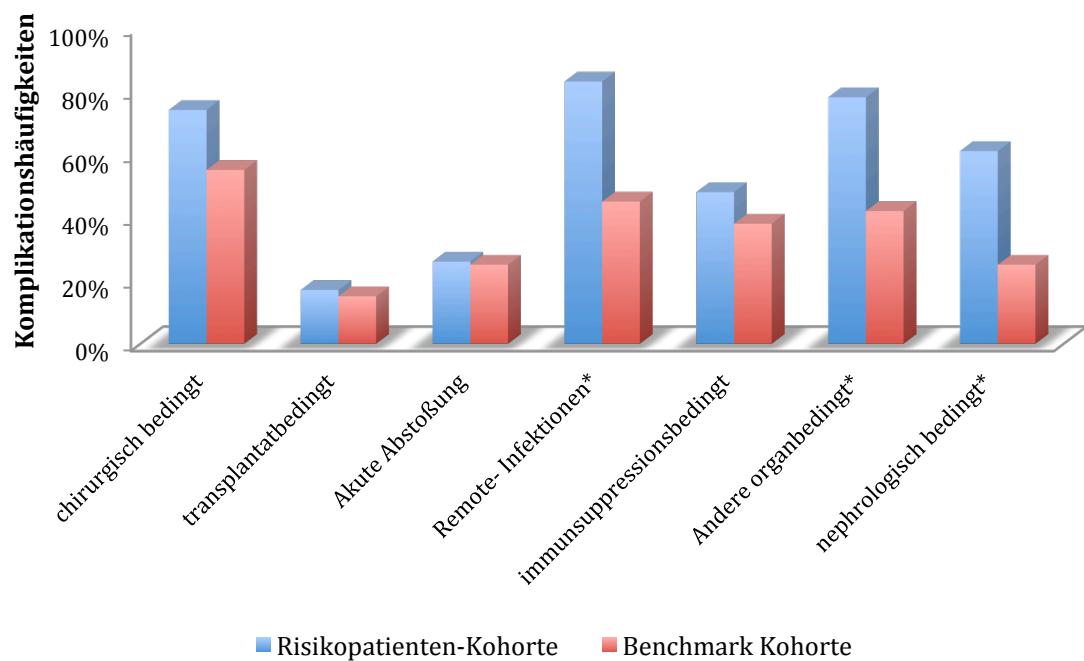


Abb. 9 Vergleich von Risikopatienten und Patienten der Benchmark Kohorte hinsichtlich der Komplikationsverteilung nach Ursachen

Komplikationen definiert nach deren Ursache (neu definierte Benchmark Kriterien) innerhalb 0-3 postop. Monate. Klassifikation nach Clavien Dindo. Statistik: t-Test *p<0,05

3.2.3. Vergleich der Benchmark Kohorte mit HCC-Patienten

Um die neu definierten Benchmark Kategorien weiter zu validieren, wurde die Benchmark Kohorte im nächsten Schritt mit HCC Patienten verglichen. Bei insgesamt 51 von 121 Patienten war HCC die Indikation zu einer LTX. 41 der 51 HCC-Patienten zeigten einen BAR-Score ≤ 9 und gehörten damit zugleich der Benchmark-Kohorte an.

Tabelle 35 zeigt den Vergleich von peri- und postoperative Parametern zwischen HCC Patienten und den Patienten der Benchmark Kohorte. Die Werte der HCC Patienten für OP Zeit und Transplantatverlust lagen hierbei oberhalb der Benchmark-Werte. Abgesehen von der postoperativen Dialyse wurden keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der HCC-Patienten mit der Benchmark Kohorte festgestellt.

Tab. 35: Vergleich von HCC-Patienten mit Patienten der Benchmark Kohorte hinsichtlich peri- und postoperativer Parameter

peri- und postoperative Parameter	HCC-Patienten	Benchmark -Kohorte	p-Wert
OP-Zeit (in min.)	298 (151-380)*	293 (256-334)	0,813
Inzidenz der Transfusion	76,5% (39/51)	78% (73/94)	0,870
Anzahl von Bluttransfusionen intraop. bei 39 Pat.	3 (1-22)	4 (1-7)	0,896
Dialyse postop.	6/51 (12 %)	18/94	0,256
Intensivaufenthalt	5 (1-68)	5 (3-9)	0,829
Gesamtstationärer Aufenthalt	20 (1-228)	23 (16-34)	0,835
Transplantatverlust	3/51 (6%)*	3/94 (3%)	0,425

HCC Patienten n= 51

* Wert liegt oberhalb des Benchmark-Wertes

Die Tabellen 36 und Abbildung 10 zeigen den Vergleich von HCC Patienten mit Patienten der Benchmark Kohorte hinsichtlich des Schweregrads der Komplikationen.

Hierbei lagen für HCC Patienten lediglich Grad II und Grad V Komplikationen mit 65 % bzw. 10 % außerhalb der Benchmark-Werte, es konnten jedoch keine

signifikante Unterschiede beim Vergleich der HCC-Patienten mit der Benchmark Kohorte festgestellt werden.

Tab. 36: Vergleich von HCC-Patienten mit Patienten der Benchmark Kohorte hinsichtlich des Schweregrads der Morbidität nach der Clavien-Dindo-Klassifikation innerhalb von 0 – 3 postop. Monaten

Clavien-Dindo Klassifikation	HCC-Patienten	Benchmark Kohorte	p-Wert
Pat. mit Komplikation	44/51(86%)	90%	0,450
Grad I	3/51 (6%)	8%	0,571
Grad II	33/51 (65%)*	62%	0,614
Grad IIIa	15/51 (29%)	31%	0,858
Grad IIIb	17/51 (33%)	42%	0,281
Grad IVa/b	9/51 (18%)	25%	0,283
Grad V (Mortalität)	5/51 (10%)*	3%	0,626
Grad II≤	35/51 (67%)*	65%	0,653
Grad III≥	26/51 (51%)	64 %	0,134

HCC Patienten n= 51

* Wert liegt oberhalb des Benchmark-Wertes

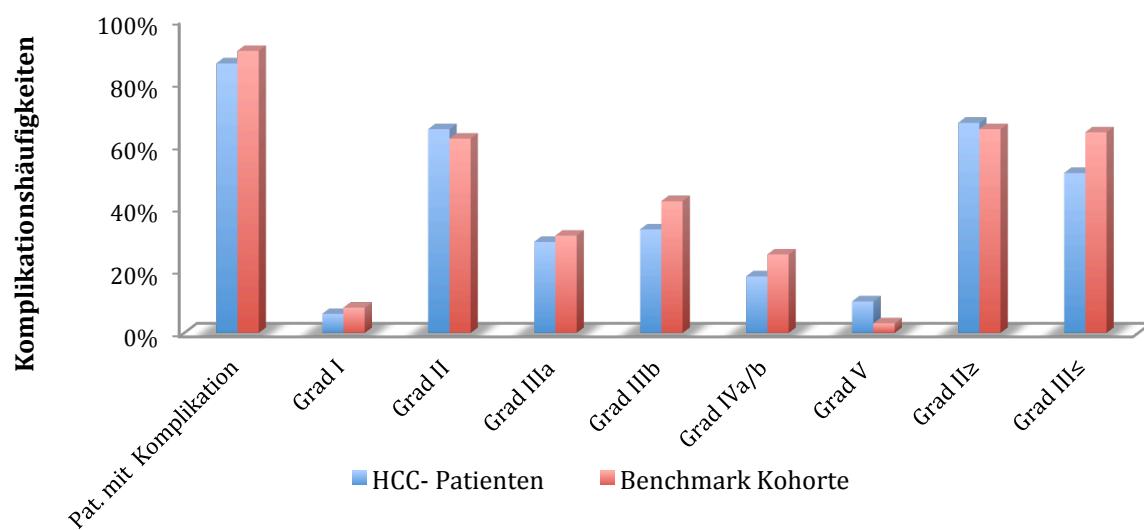


Abb. 10: Vergleich von HCC Patienten mit Patienten der Benchmark Kohorte hinsichtlich des Schweregrads der Morbidität nach der Clavien-Dindo-Klassifikation innerhalb von 0 – 3 postop. Monaten

Gesamtheit aufgetretenen Komplikationen innerhalb 0-3 postop. Monate. Klassifikation nach Clavien Dindo. Statistik: t-Test *p<0,05

Desweiteren wurden die HCC Patienten mit den Patienten der Benchmark Kohorte hinsichtlich der neu definierten Benchmark Kategorien für verschiedene Komplikationsursachen verglichen (Tab. 37, Abb. 11). Hierbei fällt auf, dass lediglich transplantatbedingte Komplikationen oberhalb des Benchmark Wertes liegen.

Tab. 37: Vergleich von HCC Patienten mit Patienten der Benchmark Kohorte hinsichtlich der Komplikationsverteilung nach Ursachen innerhalb von 0 – 3 postop. Monaten

Komplikationskategorie	HCC-Patienten	Benchmark Kohorte	p-Wert
Chirurgisch bedingt	26/51 (51%)	55 %	0,620
Transplantatbedingt	10/51 (20%)*	15 %	0,376
Akute Abstoßung	9/51(18%)	25%	0,245
Remote-Infektionen	22/51 (43%)	45 %	0,859
Immunsuppressionsbedingt	17/51 (33%)	38 %	0,557
Andere organbedingt	15/51 (29%)	42 %	0,121
Nephrologische Komplikationen	7/51 (14%)	25 %	0,110

HCC Patienten n = 51

* Wert liegt oberhalb des Benchmark-Wertes

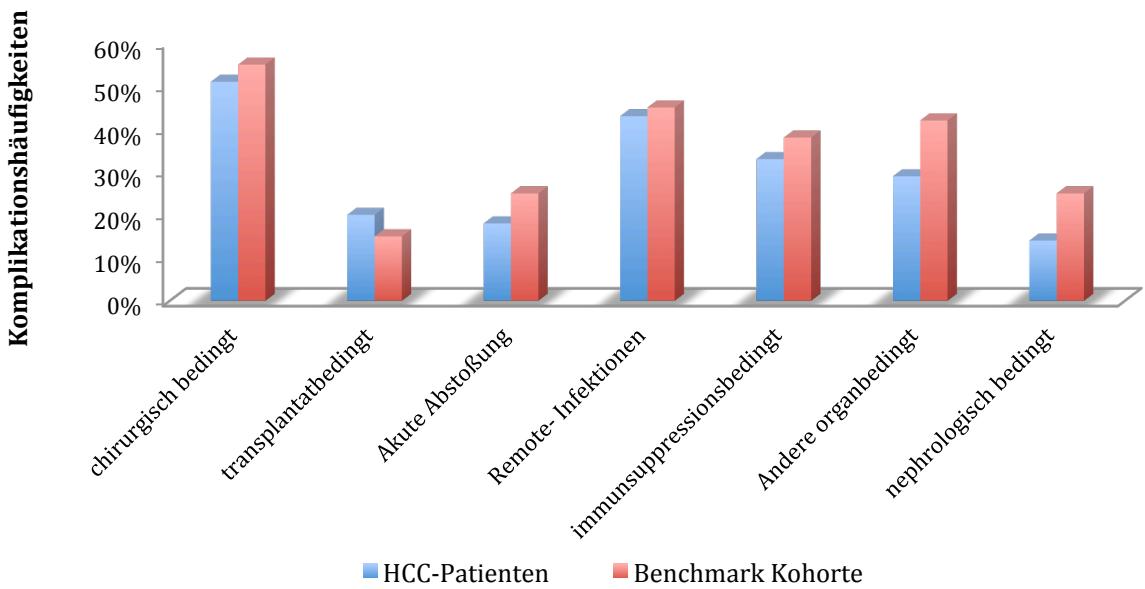


Abb. 11: Vergleich von HCC Patienten und Patienten der Benchmark Kohorte hinsichtlich der Komplikationsverteilung nach Ursachen

Komplikationen definiert nach deren Ursache (neu definierte Benchmark Kriterien) innerhalb 0-3 postop. Monate. Klassifikation nach Clavien Dindo. Statistik: t-Test * $p<0,05$

Insgesamt traten bei Patienten mit HCC weniger Komplikationen auf als bei Benchmark-Fällen. Lediglich transplantatbedingte Komplikationen wurden bei HCC-Patienten häufiger beobachtet (20 % (n = 10/51) vs. 15 % (n = 14/94)). Bei 3 von insgesamt 5 Todesfällen bei HCC-Patienten waren transplantatbedingte Komplikationen und Transplantatverlust die Todesursache.

4. Diskussion

In dem von Muller und Rossler vorgeschlagenen Benchmarking System für Lebertransplantationen werden Komplikationen mittels der Clavien-Dindo Klassifikation anhand therapeutischer Maßnahmen erfasst (Rossler et al. 2016, Muller et al., 2018). Um Komplikationsraten zu senken, einen besseren Vergleich zwischen Patientengruppen zu ermöglichen und Risikogruppen präziser analysieren zu können, ist es jedoch wichtig, die Komplikationen anhand deren Ursachen zu erfassen und, falls systemisch relevant, als zusätzliche, separate Endpunkte im Benchmarking System heranzuziehen.

Auch in dem in der vorliegenden Studie analysierten Patientenkollektiv zeigte sich, dass $181 \geq$ Grad III Komplikationen unterschiedlichste Ursachen zugrunde lagen. Unsere Ergebnisse lassen darauf schließen, dass folgende neue Aufteilung an Komplikationen im Benchmarking erfasst werden sollte: „Chirurgisch bedingte Komplikationen“, „Transplantatbedingte Komplikationen“, „Akute Abstoßung“, „Remote Infektionen“, sowie „Immunsuppressionsbedingte Komplikationen“, und „Andere organbedingte Komplikationen“.

4.1. Analyse etablierter Benchmark Endpunkte

Das gesamte Patientenkollektiv beinhaltete 121 Patienten und wurde zunächst hinsichtlich etablierter Benchmark Endpunkte untersucht.

Dabei zeigte sich, dass das untersuchte Patientenkollektiv für die meisten Kategorien oberhalb der von Muller et al. definierten Benchmark Cut-off Werte lag, wobei Dialyse ($\leq 27\%$ vs. $\leq 8\%$), Mortalität ($\leq 10\%$ vs. $\leq 2\%$), und gesamtstationärer Aufenthalt (≤ 24 Tage vs. ≤ 18 Tage), sowie \geq Grad III Komplikationen ($\leq 51\%$ vs. $\leq 42\%$). außerhalb definierter Benchmark Cut-off Werte lagen. OP Zeit, Transplantatverlust und Grad II \leq Komplikationen lagen leicht unterhalb der definierten Benchmark Cut-off Werte.

4.2. Patienten- und Organüberleben

In der vorliegenden Studie wurde bei einer LTX-Kohorte mit 121 Patienten eine Reihe von klinisch relevanten Endpunkten gewählt, die eine 3-Monats-Überlebensrate von 90% offenbaren. Diese Überlebensrate entspricht den Überlebensraten, die in den meisten nationalen und regionalen Registern dokumentiert wurden (Meirelles et al. 2015, Adam et al. 2012, Pfitzmann et al. 2008, Hurst 2012). Das höchste Mortalitätsrisiko für primär lebertransplantierte Patienten besteht innerhalb der ersten postoperativen Monate (Hamdy Gad und Shoreem 2016, Liu 2014, Lin et al. 2004). Diese zentrumsübergreifende Beobachtung lässt sich durch die deutlich erhöhten postoperativen Komplikationen während dieses Zeitraumes erklären. Auch in unserem Patientenkollektiv sind 12 Todesfälle innerhalb der ersten drei postoperativen Monate aufgetreten.

Analog zu anderen publizierten Studien waren in dieser Studie Infektionen unterschiedlicher Genese mit einem Anteil von 67 % (n=8/12) die Haupttodesursache (Freire et al. 2016, Pfitzmann et al. 2008, Hamdy Gad und Shoreem 2016). Dabei war die Sepsis die führende Todesursache (n= 4/12), eine Pneumonie wurde bei 3 Patienten als Todesursache ermittelt und ein Patient starb an einer Peritonitis.

4 von 12 Todesfällen konnten ursächlich mit dem Lebertransplantat in Verbindung gebracht werden. Analog zu anderen großen publizierten Studien (Rostved et al. 2016, Pfitzmann et al. 2008) waren bei diesen Patienten die initiale Nichtfunktion des Transplantats und die Transplantatdysfunktion die führende Todesursachen. Identifizierte Spenderrisikofaktoren umfassen Alter, kalte Ischämiezeit, Lebersteatose und Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation (Olthoff et al. 2010, Deschenes 2013, Avolio et al. 2009). Möglicherweise sind die vier PNF- und PDF-Fälle auf einen oder mehrere oben genannte Risikofaktoren bei den Spendern zurückzuführen.

4.3 Postoperative Komplikationen

Die postoperativen Komplikationen wurden in folgende Kategorien unterteilt: „Chirurgische Komplikationen“, „Transplantatbedingte Komplikationen“, „Akute Abstoßung“, „Remote Infektionen“, sowie „Immunsuppressionsbedingte

Komplikationen“, und „Andere organbedingte Komplikationen“. Die Mehrheit der Patienten (92 %) wies mindestens eine dieser Komplikationen auf.

4.3.1. Chirurgisch bedingte Komplikationen

Chirurgisch bedingten Komplikationen waren mit einem Anteil von 31 % am häufigsten vertreten. Dabei handelte es sich innerhalb der ersten drei postoperativen Monate meist um vaskuläre Komplikationen bei 33 von 121 Patienten gesamt (27 %), die oft eine Reoperation erforderten. Die Gesamt-Inzidenz von vaskulären Komplikationen bei Erwachsenen variiert weltweit stark zwischen den Transplantationszentren, beträgt aber in der Regel etwa 8 – 15 % (Pérez-Saborido et al. 2011). Diese Rate kann jedoch wenn Lebendspendelebertransplantationen mit berücksichtigt werden bis zu 20 % betragen (Hamdy Gad und Shoreem 2016, Khalaf 2010). Blutungen, Stenosen und Thrombosen können bei allen Gefäßanastomosen sowie bei Aneurysmen an der arteriellen Anastomose und vereinzelt an der Pfortader auftreten (Hamdy Gad und Shoreem 2016, Bonnet et al. 2010, Schwope et al. 2010). In den Studien von Orlandinia et al. (2014), Steinbrück et al. (2011) und Sevmis et al. (2011) hatten vaskuläre Komplikationen eine signifikanten negativen Einfluss auf das Operationsergebnis. Übermäßige intraoperative Blutungen stellen ein erhebliches Risiko für die Entwicklung postoperativer Komplikationen dar (Reichert et al. 2014, Andrassy et al. 2016). In der Lebertransplantation wird der Chirurg am häufigsten mit Patienten mit portaler Hypertension mit fragilen venösen Kollateralen und Koagulopathie konfrontiert (Schrem et al. 2016). Die Inzidenz von postoperativen intraabdominalen Blutungen mit der Notwendigkeit einer operativen Revision zur Kontrolle der Blutung oder zur Hämatomausräumung beträgt etwa 5 % bis 21 %, (Parikh et al. 2015, Li et al. 2014, Jung et al. 2012 Bispo et al. 2011), wobei in der vorliegenden Studie postoperative Blutungen welche die oben beschriebenen Maßnahmen nach sich zogen, mit einer Inzidenz von 22 % (n= 27/121) knapp darüber lagen. Neben der erhöhten Gesamtmortalität trägt die Reoperation bei Blutungen auch zur finanziellen Belastung der Lebertransplantation bei (Thompson et al. 2014, Andrassy et al. 2016, Azoulay 2002, Liang et al. 2007). Die Identifizierung von Prädiktoren, wie z.B. vaskulären Komplikationen, die zur frühen Mortalität nach LTX führen können, ermöglicht die aggressive Bewältigung solcher potenzieller Ereignisse und kann dazu beitragen, diese Tragödien zu

minimieren oder sogar zu verhindern (Azevedo et al. 2013, Hamdy Gad und Shoreem 2016, Freeman 2013).

4.3.2. Remote Infektionen

Infektionen sind die Todesursache bei über 15–25% aller Lebertransplantationsempfänger, im ersten Jahr nach der Transplantation sogar für mehr als die Hälfte aller Patienten und damit eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität (Pedersen et al. 2014). Damit übereinstimmend, waren in der vorliegenden Studie Infektionen die zweithäufigste Komplikation. Bei 14% (n= 17/121) Patienten konnten postoperativ SSI und bei 51% (n= 62/121) Patienten andere Infektionen beobachtet werden. Die in dieser Studie ermittelte SSI-Rate von 14% liegt im unteren Bereich im Vergleich zu den in anderen Studien dokumentieren Inzidenzen von 10–37% der Empfänger (Anesi et al. 2018).

Obwohl chirurgische Prophylaxe-Schemata nicht in allen Institutionen identisch sind, verwenden die meisten Zentren ein oder zwei antibakterielle Mittel, die sowohl Haut- als auch gastrointestinale Pathogene abdecken. Dennoch weisen Empfänger von Lebertransplantaten hohe SSI-Raten auf (Lin et al. 2018). Während oberflächliche Wundinfektionen in der Regel häufiger bei chirurgischen Patienten (3%) auftreten, haben Leberempfänger eine höhere Rate an Tiefeninfektionen, wie z.B. Abszesse (15%) (Viehman et al. 2016). Auch diese Studie bestätigt die höhere Rate an Tiefeninfektionen mit 9%, (n= 12/121) im Vergleich zu oberflächlichen Wundinfektionen mit 4% (n= 5/121). Risikofaktoren für SSI können Diabetes, Fettleber, vorherige Lebertransplantation oder ein hoher MELD-Score sowie chirurgische Faktoren wie längere Operationszeiten, hohe Transfusionsanforderungen oder biliodigestive Roux-en-Y-Gallenanastromose darstellen (Briegel et al. 1995).

Weiterhin waren in dieser Studie Pneumonien mit 18% (n= 22/121) vertreten. Pneumonie ist eine bekannte frühe Komplikation mit Inzidenzraten von 5–48% (Weiss et al. 2010). Sie ist mit einer erhöhten Verweildauer und Mortalität verbunden, insbesondere wenn multiresistente Erreger isoliert werden (Lübbert et al. 2014, Pirat et al. 2004). LTX-Patienten sind aufgrund der langen Operationsdauer, des häufigen Einsatzes der mechanischen Beatmung nach der Transplantation, der Immunsuppression, massiven Transfusionen und des

häufigen Ödems mit Flüssigkeitsüberlastung anfällig für Infektionen der Atemwege (Weiss et al. 2010, Ikegami et al., 2012a).

Analog zur vorliegender Studie 22% (n= 27/121) waren bei einer multizentrischen großen Kohorten Studie Harnwegsinfektionen eine der häufigsten Infektionen (die dritthäufigste Art der Infektion in der Frühphase und die zweithäufigste Infektion in der Spätphase) unter den Transplantatempfängern (Sun Juan et al. 2007). Weitere Studien zeigten, dass die Harnwegsinfektionen 6 Monaten nach der Transplantation die häufigste Quelle bakterieller Infektionen waren (Cervera et al. 2011). Risikofaktoren für HWI sind Alter, weibliches Geschlecht und Diabetes (Vidal et al. 2012).

In der vorliegenden Studie entwickelten 12% (n=15/121) der Patienten nach LTX eine Sepsis, was den Sepsis-Raten anderer Studien entspricht (Ikegami et al., 2012 b, Anesi et al. 2018, Donnelly et al. 2016). In der Studie von Nemes et al. wurden intraoperative Bluttransfusionen, postoperative Blutungen, Thrombosen der Leberarterien und Gallenlecks / Nekrose als unabhängige Risikofaktoren für eine Sepsis festgestellt (Nemes et al. 2005). Wang et al. haben festgestellt, dass die Entwicklung einer Sepsis mit einer höheren Dialyserate und einem schlechteren Gesamtüberleben verbunden war (Wang et al. 2018). Analog dazu weist das untersuchte Patientenkollektiv beim Vergleich von Sepsis Patienten mit Patienten ohne Sepsis eine erhöhte Rate an Nierenersatzverfahren (60% n=9 vs. 18%, n=19) und Mortalität (46%, n=7 vs. 5%, n=5) auf. Weiterhin sind die SSI-Rate (53%, n=8 vs. 9%, n=9), die Notwendigkeit einer chirurgische Intervention wegen postoperative Blutung (46%, n=7 vs. 19%, n=20) und biliären Komplikationen (46%, n=7 vs. 19%, n=20) bei diesen Patienten erhöht. Die Assoziation mehrere dieser Risikofaktoren könnten in dieser Studie zur Entwicklung der Sepsis geführt haben.

4.3.3. Akute Abstoßung

In der vorliegenden Studie wurde eine akute Abstoßung bei 25%(n=30/121) der LTX Patienten beobachtet. Diese Inzidenz stimmt mit der anderer Studien überein (Wang et al. 2012, García González et al. 2005). Auch in einer neuen Studie von Dogan et al. 2018 wurde eine Inzidenz von 20,5% berichtet (Dogan et al. 2018). Beim Vergleich unsere Ergebnisse mit einer früheren Studie von Wiesner et al.

aus dem Jahr 1998 fällt eine merklich höhere Abstoßungsrate von 65% auf (Wiesner et al. 1998). In dieser Studie wurden die meisten Patienten mit Immunosuppressiva Cyclosporin und Prednisolon mit oder ohne Azathioprin behandelt. Im Gegensatz dazu erhielten die meisten Patienten in der aktuellen Studie und in der Studie von Dogan et al. eine Immunsuppression auf Tacrolimus-Basis (Dogan et al. 2018). Mehrere Studien haben gezeigt, dass Immunsuppressionsschemata aus Tacrolimus mit MMF oder einem mTOR-Inhibitor im Vergleich zu Cyclosporin bei der Verhinderung der akuten Abstoßung sehr viel effektiver wirken (Haddad et al. 2005, Londoño et al. 2013, Beckebaum et al. 2013). Diese Beobachtungen erklären möglicherweise die niedrigere Abstoßungsrate in unserer Studie im Vergleich zu der früheren Studie (Wiesner et al. 1998).

4.4. Peri- und postoperative Komplikationen bei Risikopatienten mit MELD-Score ≥ 20

Um die neu zu etablierenden Benchmark Kategorien weiter zu untersuchen, wurde aus dem oben beschriebenen Patientenkollektiv 94 Patienten, mit einem MELD-Score ≤ 20 und einem BAR-Score ≤ 9 sowie ohne zusätzliche Risikofaktoren, ausgewählt und zu einer Benchmark-Kohorte zusammengefasst. Deren Benchmark -Werte wurden mit denen von Patienten die einen erhöhten MELD-Score (21 – 30) (=Risiko-Kohorte) aufwiesen, verglichen.

Dabei zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,011$) zwischen dem präoperativen höheren MELD-Score und der postoperativen Dreimonatsmortalität. Die Patienten der Risiko-Kohorte wiesen eine dreifach höhere Mortalität dreifach auf als die Benchmark-Fälle ($\leq 26\%$ vs. $\leq 7\%$). Auch die perioperativen Parameter wie intraoperative Bluttransfusionen (≤ 6 vs. ≤ 4), intensiv- bzw. gesamtstationärer Aufenthalt (≤ 5 vs. ≤ 13 ; ≤ 39 vs. ≤ 23) und die Morbidität nahmen in der Risiko-Kohorte deutlich zu.

Durch die Einführung neuer Komplikationskategorien lässt sich genau erfassen welche Komplikationen bei der Risiko-Kohorte zu erhöhter Morbidität und Mortalität beitrugen. Ein signifikanter Zusammenhang lässt sich bei der nahezu verdoppelten Anzahl von Remote-Infektionen ($p = 0,001$), nephrologischen Komplikationen ($p = 0,001$) und postoperativen Nierenersatzverfahren ($p = 0,001$)

feststellen. Diese Unterschiede können unter anderem durch das Auswahlkriterium „MELD-Score“ bedingt sein. Die Einrichtung des MELD-Scores, um Empfänger für Lebertransplantationen zu identifizieren, hat eine stark geschwächte und komplexe Empfängerpopulation erzeugt (Oberkofler et al. ,2010a). Einige Studien haben gezeigt, dass ein hoher MELD-Score vor der Transplantation als Prädiktor für postoperative Mortalität und Morbidität wirken könnte (Roth et al. 2017,Ling et al. 2017, Rostved et al. 2016, Lim et al. 2018, Avkan-Oguz Onaca et al. 2013). Bei der Studie von Oberkofler et al. 2010 korrelierte die Morbidität mit dem MELD-Score bei Patienten nach einer Lebertransplantation und zeigte einen MELD-Score über 23 als unabhängigen Risikofaktor für einen Aufenthalt von länger als zehn Tagen. Dies hatte aber keine negativen Auswirkungen auf die Mortalität (Oberkofler et al., 2010b). Auch Siniscalchi et al. 2009 berichteten über eine Korrelation von MELD-Score und postoperativen Komplikationen bei 242 Lebertransplantationen. Hierbei zeigten die Patienten mit komplizierten Verläufen nach LTX einen Mittelwert des MELD-Wertes von 22,80, während diejenigen ohne Komplikationen einen Mittelwert von 17,64 aufwiesen. Sowie bei vorliegender Studie ($p=0,003$) war in dieser Studie der MELD-Score signifikant mit dem Aufenthalt auf der Intensivstation und im Krankenhaus verbunden (Siniscalch et al. 2009). Analog zu vorliegender Studie ($p = 0,001$) war in einer neuen Studie von Lim et al. 2018 der hohe MELD-Score ein mit der Infektion assoziierter Risikofaktor (Lim et al. 2018).

Unsere Ergebnisse zeigen vor allem einen Zusammenhang zwischen einem höheren MELD-Score und postoperativen nephrologischen Komplikationen. Diese Komplikationen nahmen bei der Risiko-Kohorte deutlich zu ($p = 0,001$). Da der MELD-Score eine Schätzung der Nierenfunktion der Empfänger unter Verwendung von Serumkreatinin beinhaltet, hat die Implementierung des MELD-Scores die Spenderleberpriorisierung auf Transplantatkandidaten mit Nierenfunktionsstörung verschoben, so dass Patienten mit einem hohen MELD-Score in der Regel eine deutlich eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen oder sind sogar dialysepflichtig sind (Saxena et al. 2015). Eine Vielzahl an Publikationen konnte zeigen, dass die Nierenfunktion ein wichtiger prognostischer Parameter für das Überleben nach der Transplantation ist (Raeisi Shahraki et al. 2016, Tinti et al. 2012) und somit Patienten mit einem hohen MELD-Score und schlechter Nierenfunktion eine deutlich schlechtere Langzeitprognose nach

erfolgreicher Lebertransplantation haben (Weber et al. 2012). Es gibt starke Hinweise darauf, dass selbst eine leichte Niereninsuffizienz nach einer Transplantation zu längerem Krankenhausaufenthalt, mehr Infektionen und einer erhöhten Gesamtmortalität führen kann (Weber et al. 2012, Biancofiore et al. 2008). Auch bei vorliegender Studie war bei 58% (n=7) von insgesamt 12 Todesfälle eine postoperative Dialyse notwendig.

Analog zu der vorliegender Studie (100% vs. 78% ($p = 0,012$)) haben andere Studien einen größeren intraoperativen Blutverlust mit einem konsekutiv höheren Transfusionsbedarf bei Patienten mit einem hohen MELD-Score festgestellt. Massicotte et al. 2004 fanden heraus, dass der MELD-Score in einer univarianten Analyse mit der Bluttransfusion korrelierte (Massicotte et al. 2004). Auch Frasco et al. 2005 zeigten eine positive Assoziation zwischen MELD-Score und Transfusionsbedarf während der LTX (Frasco et al. 2005). Darüber hinaus sind allogene FFP (fresh frozen plasma)- und RBC-Transfusionen mit bekannten Nebenwirkungen assoziiert, die sich in einer erhöhten Inzidenz viraler und bakterieller Infektionen, der Aktivierung von Entzündungs- und Koagulationswegen und immunologischen Reaktionen äußern (Hernandez et al. 2015, Romero et al. 2011, Cherry et al. 2008, van Hoek et al. 2012, de Rougemont et al. 2009, Massicotte et al. 2005). Die vorliegende Studie ergab darüber hinaus, dass der erhöhte Bedarf an Bluttransfusionen bei der Risiko-Kohorte mit einem signifikant erhöhten Auftreten postoperativer Infektionen (83% vs. 45% / $p = 0,001$) korrelierte. Zusammenfassend sind die Unterschiede zwischen der Benchmark Kohorte und der Risiko-Kohorte hinsichtlich Komplikationen nach LTX möglicherweise dadurch zu erklären, dass die Patienten, die mit einem höherem MELD-Score transplantiert wurden aufgrund eines schlechten Allgemeinzustands den operativen Eingriff schlechter tolerieren konnten und in der Folge gehäuft postoperative Komplikationen entwickelten, die sich in einer verringerten Überlebensrate und einer höheren Morbidität äußerten. Dies kann sich in höheren Morbiditäts- und Transplantationskosten widerspiegeln (Foxton et al. 2010, Piñero et al. 2013).

4.5. Postoperative Komplikationen bei HCC-Patienten

In dieser Studie wurden die postoperativen Komplikationen bei Patienten mit HCC innerhalb der ersten drei postoperativen Monate erfasst. Dabei wurde festgestellt,

dass Patienten mit HCC insgesamt weniger Komplikationen aufwiesen als die Benchmark-Kohorte. Statistisch signifikante Unterschiede konnten bei den geringen Fallzahlen jedoch nicht festgestellt werden. Der Grund dafür könnte der Exceptional-MELD-Score bei HCC-Patienten sein, der eingeführt wurde, da bei HCC-Patienten das Risiko, die kommenden 90 Tage nicht zu überleben, nur unzureichend über die drei genannten Laborwerte (MELD-Wert) erfasst wird. Daher wird HCC Patienten ein sogenannter Match-MELD zugewiesen, der einem MELD-Score entspricht, wie er hinsichtlich der Dringlichkeit und Erfolgsaussicht für vergleichbare Patienten mit anderen Lebererkrankungen berechnet wurde (Mazzaferro et al. 1996, Schlitt et al. 2011). Nach Vergabe eines initialen Exceptional-MELD erfolgt alle 90 Tage eine Höherstufung des Punktwertes. Der MELD-Score steigt also in regelmäßigen Abständen an, ohne dass eine Verschlechterung der Leberfunktion vorliegen muss. Somit können mehr HCC-Patienten mit stabiler Organfunktion aufgrund der Möglichkeit des Exceptional-MELD für die Lebertransplantation gelistet werden (Schlitt et al. 2011). Dadurch lässt sich erklären, weshalb HCC-Patienten trotz erhöhtem MELD-Score weniger postoperative Komplikationen aufwiesen.

Des Weiteren können HCC Patienten, die sich mit Ausnahme ihrer Lebererkrankung präoperativ oft in einem stabilen gesundheitlichen Zustand befinden, die Lebertransplantation und die daraus resultierenden Komplikationen besser tolerieren. In unserem Patientenkollektiv beträgt der Median des Lab-MELD-Scores bei HCC-Patienten 10 während er für Patienten der Benchmark-Kohorte bei 12 liegt. Wie bereits im letzten Abschnitt beschrieben, kann der erhöhte MELD-Score mit vermehrten postoperative Komplikationen wie beispielsweise nephrologische Komplikationen, postoperative Infektionen und ein höherer intraoperativer Transfusionsbedarf korrelieren, die wiederum mit längerem Aufenthalt auf der Intensivstation und im Krankenhaus verbunden sind (Siniscalchi et al. 2009).

Lediglich transplantatbedingte Komplikationen wurden bei HCC-Patienten häufiger beobachtet als bei Patienten der Benchmark-Kohorte (20 % (n = 10/51) vs. 15 % (n = 14/94)). Auch bei 3 von insgesamt 5 Todesfällen unter den HCC-Patienten waren transplantatbedingte Komplikationen und Transplantatverlust die Todesursache. Der Grund hierfür könnte an dem System der Organverteilung liegen. Die Erweiterung des Spenderpools hat seit Einführung des MELD-Scores

zu einer Abnahme der Organqualität aufgrund erweiterter Spenderkriterien (ECD) geführt. Diese sind umstritten, da viele Kategorien des idealen Spenders (Lebertransplantation in voller Größe aus einer Spende nach Hirntod, jünger als 40 Jahre alt, verstorben wegen Trauma, mit einer kurzen Intensivstation und keine Infektionskrankheiten (Ghinolfi et al. 2017, Feng et al. 2006, Pezzati et al. 2015)), in den ECD nicht erfüllt sind (Ältere Spender (> 60 Jahre), Makrovesikularsteatose > 30 %, Spende nach Herztod, Spender mit Malignomen oder Infektionen, Hypernatriämie, hämodynamische Instabilität, verlängerte kalte Ischämiezeit, Lebertransplantationen und Lebendspendelebertransplantationen (Ghinolfi et al. 2014). Solche Transplantate sind möglicherweise mit einem höheren Risiko für medizinische und chirurgische Komplikationen, primäre Nichtfunktion, verzögerte Transplantatfunktion, Malignome und Übertragung von Infektionskrankheiten und mit einer schlechteren Prognose nach LT assoziiert. Vor allem das Alter ist verantwortlich für bekannte anatomische Veränderungen in der Leber. Der Leberblutfluss wird mit zunehmendem Alter reduziert. Dies gilt auch für die synthetische und regenerative Kapazität, die zu einer progressiv erhöhten Anfälligkeit für Ischämie/Reperfusionsverletzungen führt (Ghinolfi et al. 2014, Feng et al. 2006, Schmucker 2005). Auch die makrovesikuläre Steatose ist mit einem höheren Risiko für PDF verbunden (De Gregorio et al. 2017). Aus diesen Gründen wird ihre Verwendung nicht allgemein durchgeführt (Ghinolfi et al. 2014). Ihre Verwendung kann bei Patienten mit hepatzellulärem Karzinom in Betracht gezogen werden, die normalerweise eine stabile Lebererkrankung haben und eine marginale Transplantation besser tolerieren können (Cascales Campos et al. 2010). Im Gegensatz zu HCC-Patienten werden bei Patienten mit einem höheren MELD-Score, die sich in einem präoperativ stark beeinträchtigten körperlichen Gesamtzustand befinden, möglichst keine Organe mit erweiterten Spenderkriterien verwendet.

In Übereinstimmung mit den obigen Ausführungen zeigt unsere Studie, dass bei HCC-Patienten transplantatbedingte Komplikationen wie PNF, PDF und ITBL häufiger auftraten als bei Patienten der Benchmark-Kohorte.

Problematisch bei der Auswertung der HCC Patienten Kohorte könnte die hohe Anzahl von HCC-Patienten in der Benchmark-Kohorte sein, wie sie auch in der Studie von Muller et al. auftrat (Muller et al. 2018), da dieses zu einer systematischen Verzerrungen der Ergebnisse führen kann. Dass Patienten beiden

Kohorten zugeteilt wurden, liegt in den Auswahlkriterien für die Benchmark-Kohorte begründet. Wie bereits erwähnt, wurden zusätzlich zum BAR-Score von < 9 nur Patienten mit einem MED-Score ≤ 20 ausgewählt, um die risikoärmste Patienten-Kohorte für LTX zu identifizieren. Da HCC-Patienten häufig einen niedrigen Lab-MELD-Score aufweisen und aufgrund der Möglichkeit des Exceptional-MELD für die Lebertransplantation gelistet werden (Schlitt et al. 2011), werden viele von ihnen der Benchmark Kohorte zugeteilt, was zu einem Selektionsbias führen könnte, der entsteht, wenn eine Studienpopulation keine Zufallsauswahl aus der Zielpopulation ist, für die eine Aussage getroffen werden soll. Auch in der vorliegenden Studie könnte es aufgrund des Studiendesigns und der daraus resultierenden großen Anzahl von HCC-Patienten in der Benchmark-Kohorte zu einer verzerrten Erfassung der Fälle und der Ergebnisse gekommen sein, die weitgehend von HCC-Patienten beeinflusst wurden und für unsere Zielpopulation nicht repräsentativ sein könnten.

Da der MELD-Score bereits eine Komponente der Faktoren ist, die im BAR-Score-System einkalkuliert werden, stellt sich für zukünftige Studien die Frage, ob es notwendig ist, den MELD-Score ≤ 20 als eigenständigen Faktor bei der Auswahl der Benchmark-Fälle heranzuziehen.

Möglicherweise kann die Eliminierung dieses Faktors zu einer realistischeren Benchmark-Patienten-Liste mit postoperativen Komplikationen nach der Lebertransplantation führen, die einerseits eine größere Patientenkollekte und eine größere Anzahl von vielfältigeren LTX-Indikationen beinhaltet und andererseits eine verzerrte Erfassung der Fälle unwahrscheinlicher macht.

4.6. Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie weist Limitierungen auf, die bei möglichen Schlussfolgerungen in Betracht gezogen werden sollten. Erstens wurde die Studie an einem einzigen Zentrum durchgeführt, was die Generalisierbarkeit der Studienergebnisse einschränken könnte. Zweitens wurden viele Patienten, z. B. Patienten mit MELD-Score > 30, von der endgültigen Analyse ausgeschlossen, was zu einem Selektionsbias führen und die Signifikanz der Benchmark-Fälle infrage stellen kann. Auch die hohe Anzahl von HCC-Patienten kann als mögliches Selektionsbias angesehen werden. Drittens handelt es sich um eine

retrospektive Studie, die ebenso die Limitation eines Selektionsbias hat, und es somit nicht komplett auszuschließen ist, dass einige Komplikationen nicht mit in die Auswertung eingeschlossen wurden. Dennoch gibt die Arbeit einen Anhaltspunkt, welche Morbiditäts- und Mortalitätswerte im Idealfall nach einer LTX erreicht werden können, und dass selbst unter diesen optimalen Voraussetzungen Komplikationen auftreten können.

4.7. Benchmarking und die Bedeutung für die Klinik

Die Benchmark-Analyse sollte durch internes und externes Benchmarking klinischen Zentren ermöglichen, ihre Prozesse zu bewerten, aktuelle Leistungen zu messen, aus erhobenen Daten eine Verbesserung der Versorgung abzuleiten und zu implementieren sowie anschließend die sich daraus ergebenden Veränderungen der Ergebnisse zu erfassen. So kann eine kontinuierliche Verlaufsbeobachtung anhand einer standardisierten Erhebung von einzelnen wenigen Qualitätsindikatoren erfolgen.

Trotz der vielen Vorteile des Benchmarkings sollten jedoch mögliche Nachteile nicht außer Acht gelassen werden. Beim internen Benchmarking besteht z. B. das Risiko, dass Schwächen in den Prozessabläufen nicht erkannt werden bzw. die eigene Leistungsfähigkeit falsch eingeschätzt wird. Der gewünschte Anstoß zur Veränderung bleibt dann aus.

Ein weiterer Nachteil des Benchmarkings ist die Gefahr von Selbstgefälligkeit. So besteht die Möglichkeit, dass Zentren feststellen, dass die bestmöglichen Ergebnisse bereits erreicht wurden. Obwohl es gut ist, die Nummer eins zu sein, besteht die Gefahr, dass sich diese Zentren auf ihren Lorbeeren ausruhen, und den Spielraum für weitere Verbesserungen übersehen.

Des Weiteren würden durch das Benchmarking System anhand der Clavien Dindo Klassifikation Kliniken, die überwiegend Hochrisikopatienten behandeln, automatisch schlechtere Werte erreichen. Ein solcher Wettbewerb der Zahlen könnte Kliniken dazu verleiten, sich auf leichtere Fälle zu konzentrieren. Das Nachsehen hätten dann die Patienten, die gute Chirurgen am dringendsten benötigen.

Schließlich könnten viele Kliniken den Fehler machen, Benchmarking als eigenständige Aktivität durchzuführen, ohne dass damit ein Änderungsplan einhergeht.

Trotz all seiner oben genannten Nachteile stellt das Benchmarking mittels der Clavien Dindo Klassifikation aufgrund seiner Einfachheit, Reproduzierbarkeit und logische Architektur ein überzeugendes Werkzeug für die Qualitätsbewertung bei Operationen dar (Hruza et al. 2010, Clavien et al. 2017). Aus unserer Sicht kann das Clavien-Dindo-System kombiniert mit den in dieser Studie vorgeschlagenen Kategorien von Komplikationsursachen bei dem Benchmarking der richtige Weg für die Meldung von Komplikationen sein, da es sich um ein unkompliziertes System handelt, das von Chirurgen verwendet werden und bei Entlassungsberichten in der Leberchirurgie routinemäßig zum Einsatz kommen kann.

Ebenso könnte das oben empfohlene Benchmarking System Eingang in die monatliche Morbiditäts- und Mortalitätsdiskussion finden und zur Meldung negativer Ergebnisse herangezogen werden. Junior-Ärzte, die Entlassungsberichte zusammenfassen und den Großteil der Dokumentationen bereitstellen, können durch dieses System mit einer besseren Ergebnisberichterstattung vertraut gemacht werden.

Darüber hinaus sollte die transplantationschirurgische Gemeinschaft weitere Anstrengungen unternehmen, um das empfohlene Benchmarking System weiter zu stärken da es im Rahmen der Transplantationschirurgie zu einer besseren Berichterstattung beitragen kann.

In Zukunft sollten analog zu den verschiedenen Behandlungsrichtlinien für Chirurgen möglicherweise Verfahrensrichtlinien definiert werden, die festlegen, wie eine bestimmte Operation durchgeführt werden muss, wobei eine standardisierte Kategorisierung aller Schritte und Fakten, die als Fehler betrachtet werden, mit aufzunehmen wäre. Dies würde die Analyse der individuellen Leistung eines Chirurgen nach Intra- und Interstep-Fehlern fördern (Rassweiler et al. 2008). Das Clavien-Dindo System stellt lediglich einen ersten Schritt in diese Richtung dar.

Bei Verfahrensrichtlinien sollten die Analyse und Auswertung von Vorfällen ohne Konsequenzen eine wichtige Rolle spielen. Obwohl Fehler in der chirurgischen Praxis nicht ausgeschlossen werden können, sind sie vermeidbar. Die Erfassung

von unerwünschten Ereignissen liegt zwischen 65 % und 90 % (Rassweiler et al. 2012). Die Prävention sollte alle Schritte des Fehlerprozesses umfassen und die Korrektur auf individueller und systemischer Ebene angehen. Eine offene, schuldfreie Kultur, in der jeder verantwortungsvoll mitwirkt und beiträgt, ist wichtig. Zum Beispiel muss eine Situation vermieden werden, in der ein Mitarbeiter bemerkt, dass der Chirurg dabei ist, einen chirurgischen Fehler zu machen, es aber nicht wagt, die Information zu kommunizieren.

Die Ergebnisse dieser Studie unterstreichen, dass die der Erfassung der Überlebensrate per se kein Ersatz für die Bewertungen von Morbidität und Komplikationen nach einer Lebertransplantation sind. Es ist vielmehr notwendig verschiedene Kategorien an Komplikationen zu betrachten und zu analysieren und damit zu deren Verringerung beizutragen um so die Lebensqualität und die Gesundheitskosten auch bei Lebertransplantatempfängern positiv zu beeinflussen.

5. Zusammenfassung

Die Komplikationen nach einer Lebertransplantation sind vielfältig und mit hohen Kosten verbunden, sodass deren systematische Messung und Qualitätskontrollen, wie Benchmarking, zunehmend an Bedeutung gewinnen. Obwohl erste Benchmarking- Ansätze mögliche Komplikationen nach einer LTX berücksichtigen, gibt es bislang kein einheitliches Bewertungsschema der Gesamtkomplikationen nach einer LTX. Vor diesem Hintergrund sollten in dieser Studie verschiedene postoperative Komplikationsarten erfasst, nach der Clavien-Dindo-Klassifikation bewertet und nach deren Ursachen neu kategorisiert werden. Dazu wurde ein Patientenkollektiv (n=121) mit primären Vollorganlebertransplantationen herangezogen, und dessen Daten präoperativ bis drei Monate postoperativ ausgewertet. Das Patientenkollektiv wies eine 90-Tage-Mortalität von 10% auf, welche hauptsächlich auf Sepsis und Pneumonien zurückzuführen war. Weiterhin zeigte sich, dass $181 \geq$ Grad III Komplikationen unterschiedlichste Ursachen zugrunde lagen. Darüber hinaus wurden in dieser Studie zwei Risikogruppen, 1. eine Risiko-Kohorte mit erhöhtem MELD-Score, sowie 2. eine Patienten Kohorte mit HCC, im Vergleich mit einer Benchmark-Kohorte ($MELD\text{-Score} \leq 20$, BAR-Score ≤ 9), hinsichtlich der von uns vorgeschlagenen neuen Kategorisierung von Komplikationsursachen, überprüft. Dabei zeigte sich, dass in der Risiko-Kohorte die meisten Endpunkte und die Gesamt morbidität deutlich oberhalb der Benchmark-Werte lagen. Unsere neue Komplikationsaufteilung ermöglichte die Identifizierung eines signifikant höheren Anteils an Remote-Infektionen und nephrologischen Komplikationen insbesondere der postoperativen Dialyse, welche möglicherweise mit einer erhöhten Morbidität einherging. Bei Patienten mit HCC traten, verglichen mit der Benchmark-Kohorte, insgesamt weniger Komplikationen auf. Zwar waren transplantatbedingte Komplikationen sowie die Mortalitätsrate tendenziell erhöht, insgesamt konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Aufgrund unserer Ergebnisse schlagen wir vor, folgende neue Kategorien an Komplikationen in die Benchmark Analyse mit aufzunehmen: 1. Chirurgisch bedingte Komplikationen, 2. Transplantatbedingte Komplikationen, 3. Akute Abstoßung, 4. Remote Infektionen, 5. Immunsuppressionsbedingte Komplikationen, 6. Andere organbedingte Komplikationen, und deren

Dokumentation und Evaluation in den Klinikalltag zu integrieren, um deren Auftreten nach einer LTX zu verringern und zu vermeiden.

Summary

Liver transplantation may entail various complications which are often associated with high costs. Therefore systematic recording of complications and installation of quality control systems such as benchmarking is increasingly important. Although first approaches of setting up a benchmark system in liver transplantation are taking into account some of the most common complications, a standardized evaluation system for all complications that may occur after LT, has not been established so far. Therefore, in the present study, we aimed to record various types of post-operative complications, assess them via the Clavien-Dindo grading system, and to categorize them depending on their respective sources. To this end, data of a patient cohort ($n=121$) with primary full liver transplantation were collected during a time period that ranged from pre-operative time points up to three months post-operation. The cohort showed a 90-day-mortality rate of 10%, which was mainly due to sepsis and pneumonia. Moreover, $181 \geq \text{Grad III}$ complications could be attributed to various sources. To test the suggested new system of categorizing complications depending on their sources, two risk cohorts, 1. a risk group due to elevated MELD score levels and 2. a patient cohort with HCC, were assessed in comparison to a benchmark cohort ($\text{MELD-Score} \leq 20$, $\text{BAR-Score} \leq 9$). It was shown that in the risk group most end points and the overall morbidity were clearly above benchmark values. Our novel complication classification system enabled identification of a significant higher ratio of remote infections and nephrologic complications, especially regarding post-operative dialysis, which may be correlated with increased morbidity. Patients with HCC showed overall less complications compared to the benchmark cohort. Although graft-dependent complications as well as the mortality rate were slightly increased, these trends were not significant. Due to our results we suggest to include the following new categories of complications in the benchmark analysis: 1. Surgery-dependent complications, 2. Graft-dependent complications, 3. Acute rejection, 4. Remote infections, 5. Immunosuppression-dependent complications, 6. Organ-dependent complication, and to integrate the documentation and evaluation of each complication category in the clinic routine in order to decrease and to avoid their development after liver transplantation.

6. Abkürzungsverzeichnis

ANV	Akutes Nierenversagen
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
BAR-Score	Balance of Risk-Score
CCI	Comprehensive Complication Index
CDC-Definition	Center for Disease-Definition
CMV	Cytomegalie-Virus
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECD	Expanded Criteria Donor
ELTR	European Liver Transplant Registry
ERC	endoskopisch-retrograde Cholangiographie
ERCP	endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
FFP	fresh frozen plasma
GG-Stenose	Gallengangstenose
HA	Arteria hepatica
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HWI	Harnweginfektionen

INR	International normalized ratio
IQR	Interquartilsabstand
ITBL	Ischemic Type Biliary Lesion
KHK	koronare Herzkrankheit
LTX	Lebertransplantation
LDLT	Living donor liver transplantation
MELD-Score	Model for Endstage Liver Disease
MMF	Mycophenolat-Mofetil
m-TOR-	mammalian Target of Rapamycin
PDF	Primary Dysfunction
PNF	Primary non-function
POM	postoperative Monate
PRES	Posterior reversible encephalopathy syndrome
PTCD	Perkutane transhepatische Cholangiodrainage
PV	Vena portae
RBC	Red Blood Cell
SBK	Sonnenberg-Katheter

SSI

Surgical site infection

7. Literaturverzeichnis

Adam, R., Karam, V., Delvart, V., O'Grady, J., Mirza, D., Klempnauer, J., Castaing, D., Neuhaus, P., Jamieson, N., Salizzoni, M., Pollard, S., Lerut, J., Paul, A., Garcia-Valdecasas, J., Rodríguez, F. and Burroughs, A. (2012). Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *Journal of Hepatology*, 57(3), S.675-688.

Agopian, V., Petrowsky, H., Kaldas, F., Zarrinpar, A., Farmer, D., Yersiz, H., Holt, C., Harlander-Locke, M., Hong, J., Rana, A., Venick, R., McDiarmid, S., Goldstein, L., Durazo, F., Saab, S., Han, S., Xia, V., Hiatt, J. and Busuttil, R. (2013). The Evolution of Liver Transplantation During 3 Decades. *Annals of Surgery*, 258(3), S.409-421.

Andrassy, J., Wolf, S., Hoffmann, V., Rentsch, M., Stangl, M., Thomas, M., Pratschke, S., Frey, L., Gerbes, A., Meiser, B., Angele, M., Werner, J. and Guba, M. (2016). Rescue management of early complications after liver transplantation—key for the long-term success. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 401(3), S.389-396.

Anesi, J., Blumberg, E. and Abbo, L. (2018). Perioperative Antibiotic Prophylaxis to Prevent Surgical Site Infections in Solid Organ Transplantation. *Transplantation*, 102(1), S.21-34.

Angele, M., Khandoga, A., Rentsch, M. and Werner, J. (2015). *Komplikationsmanagement in der Chirurgie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S.252-258.

Avkan-Oguz, V., Ozkardesler, S., Unek, T., Ozbilgin, M., Akan, M., Firuzan, E., Kose, H., Astarcioglu, I. and Karademir, S. (2013). Risk Factors for Early Bacterial Infections in Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings*, 45(3), S.993-997.

Avolio, A., Frongillo, F., Nicolotti, N., Mulè, A., Vennarecci, G., De Simone, P. and Agnes, S. (2009). Successful Use of Extended Criteria Donor Grafts With Low to Moderate Steatosis in Patients With Model for End-Stage Liver Disease Scores Below 27. *Transplantation Proceedings*, 41(1), S.208-212.

Azevedo, L., Stucchi, R., Ataíde, E. and Boin, I. (2013). Assessment of Causes of Early Death After Twenty Years of Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings*, 45(3), S.1116-1118.

Azoulay, D., Linhares, M., Huguet, E., Delvart, V., Castaing, D., Adam, R., Ichai, P., Saliba, F., Lemoine, A., Samuel, D. and Bismuth, H. (2002). Decision for Retransplantation of the Liver. *Annals of Surgery*, 236(6), S.713-721.

Beckebaum, S., Cicinnati, V., Radtke, A. and Kabar, I. (2013). Calcineurin inhibitors in liver transplantation - still champions or threatened by serious competitors?. *Liver International*, 33(5), S.656-665.

Bellut, D., Burkhardt, J., Schultze, D., Ginsberg, H., Regli, L. and Sarnthein, J. (2017). Validating a therapy-oriented complication grading system in lumbar spine surgery: a prospective population-based study. *Scientific Reports*, 7(1).

Biancofiore, G. and Davis, C. (2008). Renal dysfunction in the perioperative liver transplant period. *Current Opinion in Organ Transplantation*, 13(3), S.291-297.

Bispo, M., Marcelino, P., Marques, H., Martins, A., Perdigoto, R., Aguiar, M., Mourão, L. and Barroso, E. (2011). Domino versus deceased donor liver transplantation: Association with early graft function and perioperative bleeding. *Liver Transplantation*, 17(3), S.270-278.

Bonnet, S., Sauvanet, A., Bruno, O., Sommacale, D., Francoz, C., Dondero, F., Durand, F. and Belghiti, J. (2010). Long-term survival after portal vein arterialization for portal vein thrombosis in orthotopic liver transplantation. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 34(1), S.23-28.

Briegel, J., Forst, H., Spill, B., Haas, A., Grabein, B., Haller, M., Kilger, E., Jauch, K., Maag, K., Ruckdeschel, G. and Peter, K. (1995). Risk factors for systemic fungal infections in liver transplant recipients. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 14(5), S.375-382.

Bruix, J., Reig, M. and Sherman, M. (2016). Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, 150(4), S.835-853.

Bruns, H., Lozanovski, V., Schultze, D., Hillebrand, N., Hinz, U., Büchler, M. and Schemmer, P. (2014). Prediction of Postoperative Mortality in Liver Transplantation in the Era of MELD-Based Liver Allocation: A Multivariate Analysis. *PLoS ONE*, 9(6), S.e98782.

Buis, C., Hoekstra, H., Verdonk, R. and Porte, R. (2006). Causes and consequences of ischemic-type biliary lesions after liver transplantation. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, 13(6), S.517-524.

Carmona, M. (2019). 2016 Activity data Report - GODT. [online] GODT. Abgerufen am von: <http://www.transplant-observatory.org/download/2016-activity-data-report/> [Zugegriffen 16 Juni 2019].

Cascales Campos, P., Romero, P., Gonzalez, R., Zambudio, A., Martinez Frutos, I., de la Peña, J., Bueno, F., Robles Campos, R., Miras, M., Pons Miñano, J., Sanmartin Monzo, A., Domingo, J., Bixquert Montagud, V. and Parrilla Paricio, P. (2010). Improving the Waiting List by Using 75-Year-

Old Donors for Recipients With Hepatocellular Carcinoma. *Transplantation Proceedings*, 42(2), S.627-630.

Cervera, C., Fernández-Ruiz, M., Valledor, A., Linares, L., Antón, A., Ángeles Marcos, M., Sanclemente, G., Hoyo, I., Cofán, F., Ricart, M., Pérez-Villa, F., Navasa, M., Pumarola, T. and Moreno, A. (2011). Epidemiology and risk factors for late infection in solid organ transplant recipients. *Transplant Infectious Disease*, 13(6), S.598-607.

Cherry, T., Steciuk, M., Reddy, V. and Marques, M. (2008). Transfusion-Related Acute Lung Injury. *American Journal of Clinical Pathology*, 129(2), S.287-297.

Clavien, P., Barkun, J., de Oliveira, M., Vauthey, J., Dindo, D., Schulick, R., de Santibañes, E., Pekolj, J., Slankamenac, K., Bassi, C., Graf, R., Vonlanthen, R., Padbury, R., Cameron, J. and Makuuchi, M. (2009). The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications. *Annals of Surgery*, 250(2), S.187-196.

Clavien, P., Sanabria, J. and Strasberg, S. (1992). Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery*, (111), S.518–526.

Clavien, P., Vetter, D., Staiger, R., Slankamenac, K., Mehra, T., Graf, R. and Puhan, M. (2017). The Comprehensive Complication Index (CCI®). *Annals of Surgery*, 265(6), S.1045-1050.

Coelho, J., leite, L., molena, A., freitas, A. and Matias, J. (2017). Biliary complications after liver transplantation. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, 30(2), S.127-131.

De Gregorio, L., Bugeaud, E., Galliano, G., Bohorquez, H., Bruce, D., Carmody, I., Cohen, A., Seal, J., Sonnier, D., Mathur, A. and Loss, G. (2017). Impact of Total Graft Steatotic Mass in Liver Transplant Outcomes. *Am J Transplant*, (17), S.suppl 3.

De Rougemont, O., Dutkowski, P., Weber, M. and Clavien, P. (2009). Abdominal drains in liver transplantation: Useful tool or useless dogma? A matched case-control study. *Liver Transplantation*, 15(1), S.96-101.

Derle, E., Kibaroğlu, S., Öcal, R., Kırnır, M., Can, U., Benli, S. and Haberal, M. (2015). Neurologic Complications After Liver Transplant: Experience at a Single Center. *Experimental and Clinical Transplantation*, 13(Supplement 1), S.327-330.

Deschenes, M. (2013). Early allograft dysfunction: Causes, recognition, and management. *Liver Transplantation*, 19(S2), S.S6-S8.

Dindo, D., Demartines, N. and Clavien, P. (2004). Classification of Surgical Complications. *Annals of Surgery*, 240(2), S.205-213.

- Dogan, N., Hüsing-Kabar, A., Schmidt, H., Cincinnati, V., Beckebaum, S. and Kabar, I. (2018). Acute allograft rejection in liver transplant recipients: Incidence, risk factors, treatment success, and impact on graft failure. *Journal of International Medical Research*, 46(9), S.3979-3990.
- Donnelly, J., Locke, J., MacLennan, P., McGwin, G., Mannon, R., Safford, M., Baddley, J., Muntner, P. and Wang, H. (2016). Inpatient Mortality Among Solid Organ Transplant Recipients Hospitalized for Sepsis and Severe Sepsis. *Clinical Infectious Diseases*, 63(2), S.186-194.
- Dutkowski, P., Linecker, M., DeOliveira, M., Müllhaupt, B. and Clavien, P. (2015). Challenges to Liver Transplantation and Strategies to Improve Outcomes. *Gastroenterology*, 148(2), S.307-323.
- Dutkowski, P., Oberkofler, C., Béchir, M., Müllhaupt, B., Geier, A., Raptis, D. and Clavien, P. (2011). The model for end-stage liver disease allocation system for liver transplantation saves lives, but increases morbidity and cost: a prospective outcome analysis. *Liver Transplantation*, 17(6), S.674-684.
- Dutkowski, P., Oberkofler, C., Slankamenac, K., Puhan, M., Schadde, E., Müllhaupt, B., Geier, A. and Clavien, P. (2011). Are There Better Guidelines for Allocation in Liver Transplantation?. *Annals of Surgery*, 254(5), S.745-754.
- Dutkowski, P., Schlegel, A., Slankamenac, K., Oberkofler, C., Adam, R., Burroughs, A., Schadde, E., Müllhaupt, B. and Clavien, P. (2012). The Use of Fatty Liver Grafts in Modern Allocation Systems. *Annals of Surgery*, 256(5), S.861-869.
- European Liver Transplant Registry - ELTR. (2018). [online] Eltr.org. Abgerufen am von: <http://www.eltr.org/Overall-indication-and-results.html>. [Zugegriffen 9 Sep. 2018].
- Eyraud, D., Lepere, V., Savier, E. and Coriat, P. (2016). *Liver, Rejection and Tolerance*. [ebook] Journal of Gastroenterology and Hepatology Research, S.1880-1887.
- Feltracco, P. (2013). Early respiratory complications after liver transplantation. *World Journal of Gastroenterology*, 19(48), S.9271.
- Feng, S., Goodrich, N., Bragg-Gresham, J., Dykstra, D., Punch, J., DebRoy, M., Greenstein, S. and Merion, R. (2006). Characteristics Associated with Liver Graft Failure: The Concept of a Donor Risk Index. *American Journal of Transplantation*, 6(4), S.783-790.
- Figiel, W., Grąt, M., Wronka, K., Patkowski, W., Krasnodębski, M., Masior, Ł., Stypułkowski, J., Grąt, K. and Krawczyk, M. (2016). Reoperations for Intraabdominal Bleeding Following Deceased Donor Liver Transplantation. *Polish Journal of Surgery*, 88(4).

Foley, D., Fernandez, L., Leverson, G., Chin, L., Krieger, N., Cooper, J., Shames, B., Becker, Y., Odorico, J., Knechtle, S., Sollinger, H., Kalayoglu, M. and D. Alessandro, A. (2005). Donation After Cardiac Death. *Annals of Surgery*, 242(5), S.724-731.

Foxton, M., Al-Freah, M., Portal, A., Sizer, E., Bernal, W., Auzinger, G., Rela, M., Wendon, J., Heaton, N., O'Grady, J. and Heneghan, M. (2010). Increased MELD score at the time of liver transplant results in prolonged hospitalization and overall intensive care unit costs. *Liver Transplantation*, S.NA-NA.

Frasco, P., Poterack, K., Hentz, J. and Mulligan, D. (2005). A Comparison of Transfusion Requirements Between Living Donation and Cadaveric Donation Liver Transplantation: Relationship to Model of End-Stage Liver Disease Score and Baseline Coagulation Status. *Anesthesia & Analgesia*, 101(1), S.30-37.

Freeman, R. (2013). Deceased donor risk factors influencing liver transplant outcome. *Transplant International*, 26(5), S.463-470.

Freire, M., Pierotti, L., Oshiro, I., Bonazzi, P., Oliveira, L., Machado, A., Van Der Heijden, I., Rossi, F., Costa, S., D'Albuquerque, L. and Abdala, E. (2016). Carbapenem-resistantAcinetobacter baumanniiacquired before liver transplantation: Impact on recipient outcomes. *Liver Transplantation*, 22(5), S.615-626.

García González, M., Pera Madrazo, C., Bernardos Rodríguez, Á., Gómez Gutiérrez, M., Herrero, J., Mir Pallardó, J., Ortiz de Urbina, J. and Parrilla Paricio, P. (2005). An open, randomized, multicenter clinical trial of oral tacrolimus in liver allograft transplantation: A comparison of dual vs. triple drug therapy. *Liver Transplantation*, 11(5), S.515-524.

Germani, G., Theocharidou, E., Adam, R., Karam, V., Wendon, J., O'Grady, J., Burra, P., Senzolo, M., Mirza, D., Castaing, D., Klempnauer, J., Pollard, S., Paul, A., Belghiti, J., Tsochatzis, E. and Burroughs, A. (2012). Liver transplantation for acute liver failure in Europe: Outcomes over 20years from the ELTR database. *Journal of Hepatology*, 57(2), S.288-296.

Ghabril, M., Agarwal, S., Lacerda, M., Chalasani, N., Kwo, P. and Tector, A. (2016). Portal Vein Thrombosis Is a Risk Factor for Poor Early Outcomes After Liver Transplantation. *Transplantation*, 100(1), S.126-133.

Ghinolfi, D., Marti, J., De Simone, P., Lai, Q., Pezzati, D., Coletti, L., Tartaglia, D., Catalano, G., Tincani, G., Carrai, P., Campani, D., Miccoli, M., Biancofiore, G. and Filipponi, F. (2014). Use of Octogenarian Donors for Liver Transplantation: A Survival Analysis. *American Journal of Transplantation*, 14(9), S.2062-2071.

Ghinolfi, D., Rreka, E., Pezzati, D., Filippioni, F. and De Simone, P. (2017). Perfusion machines and hepatocellular carcinoma: a good match between a marginal organ and an advanced disease?. *Translational Gastroenterology and Hepatology*, S.87-87.

Haddad, E., McAlister, V., Renouf, E., Malthaner, R., Kjaer, M. and Gluud, L. (2005). Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*.

Hamdy Gad, E. and Shoreem, H. (2016). Early (<6 months) Mortality after Adult to Adult Living Donor Liver Transplantation, Single Centre Experience: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Liver: Disease & Transplantation*, 05(01).

Hernandez, M., Martin, P. and Simkins, J. (2015). Infectious Complications After Liver Transplantation. *Gastroenterology & Hepatology*, 11(11), S.741-753.

Horan, T., Gaynes, R., Martone, W., Jarvis, W. and Emori, T. (1992). CDC Definitions of Nosocomial Surgical Site Infections, 1992: A Modification of CDC Definitions of Surgical Wound Infections. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 13(10), S.606-608.

Horvatits, T., Pischke, S., Proske, V., Fischer, L., Scheidat, S., Thaiss, F., Fuhrmann, V., Lohse, A., Nashan, B. and Sterneck, M. (2017). Outcome and natural course of renal dysfunction in liver transplant recipients with severely impaired kidney function prior to transplantation. *United European Gastroenterology Journal*, 6(1), S.104-111.

Hruza, M., Weiß, H., Pini, G., Goezen, A., Schulze, M., Teber, D. and Rassweiler, J. (2010). Complications in 2200 Consecutive Laparoscopic Radical Prostatectomies: Standardised Evaluation and Analysis of Learning Curves. *European Urology*, 58(5), S.733-741.

Hurst, J. (2012). A modern Cosmas and Damian: Sir Roy Calne and Thomas Starzl receive the 2012 Lasker~DeBakey Clinical Medical Research Award. *Journal of Clinical Investigation*, 122(10), S.3378-3382.

Ikegami, T., Shirabe, K., Matono, R., Yoshizumi, T., Soejima, Y., Uchiyama, H., Kayashima, H., Morita, K. and Maehara, Y. (2012 a). Etiologies, risk factors, and outcomes of bacterial pneumonia after living donor liver transplantation. *Liver Transplantation*, 18(9), S.1060-1068.

Ikegami, T., Shirabe, K., Yoshiya, S., Yoshizumi, T., Ninomiya, M., Uchiyama, H., Soejima, Y. and Maehara, Y. (2012 b). Bacterial Sepsis after Living Donor Liver Transplantation: The Impact of Early Enteral Nutrition. *Journal of the American College of Surgeons*, 214(3), S.288-295.

Jung, J., Hwang, S., Namgoong, J., Yoon, S., Park, C., Park, Y., Lee, H., Park, H., Park, G., Jung, D., Song, G., Ha, T., Ahn, C., Kim, K., Moon, D., Ko, G., Sung, K. and Lee, S. (2012). Incidence

and Management of Postoperative Abdominal Bleeding After Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings*, 44(3), S.765-768.

Kahl, S., Kähler, G. and Dormann, A. (2007). *Interventionelle Endoskopie*. München: Elsevier, Urban & Fischer, S.105-126.

Khalaf, H. (2010). Vascular Complications After Deceased and Living Donor Liver Transplantation: A Single-Center Experience. *Transplantation Proceedings*, 42(3), S.865-870.

Kim, S. (2014). Bacterial infection after liver transplantation. *World Journal of Gastroenterology*, 20(20), S.6211.

Lawson, E., Hall, B. and Ko, C. (2013). Risk Factors for Superficial vs Deep/Organ-Space Surgical Site Infections. *JAMA Surgery*, 148(9), S.849.

Levesque, E., Winter, A., Noorah, Z., Daurès, J., Landais, P., Feray, C. and Azoulay, D. (2017). Impact of acute-on-chronic liver failure on 90-day mortality following a first liver transplantation. *Liver International*, 37(5), S.684-693.

Li, C., Wen, T. and Yun, L. (2014). Risk factors for abdominal bleeding after living-donor liver transplan. *Experimental and Clinical Transplantation*, 12(5), S.424-428.

Liang, T., Bai, X., Li, D., Li, J. and Zheng, S. (2007). Early Postoperative Hemorrhage Requiring Urgent Surgical Reintervention After Orthotopic Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings*, 39(5), S.1549-1553.

Lim, S., Kim, E., Lee, T., Choi, B., Park, Y., Yang, K., Ryu, J., Chu, C. and Lee, S. (2018). Predictors of postoperative infectious complications in liver transplant recipients: experience of 185 consecutive cases. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 33(4), S.798-806.

Lin, C., Chuang, F., Wang, C., Chen, Y., Chen, C., Liu, Y., Cheng, Y., Lee, C. and Jawan, B. (2004). Early postoperative complications in recipients of living donor liver transplantation. *Transplantation Proceedings*, 36(8), S.2338-2341.

Lin, M., Mah, A. and Wright, A. (2018). Infectious complications of liver transplantation. *AME Medical Journal*, 3, S.5-5.

Ling, Q., Dai, H., Zhuang, R., Shen, T., Wang, W., Xu, X. and Zheng, S. (2017). Predicting short-term survival after liver transplantation on eight score systems: a national report from China Liver Transplant Registry. *Scientific Reports*, 7(1).

Liu, H. and Lee, S. (2011). Predicting cardiovascular complications after liver transplantation: 007 to the rescue?. *Liver Transplantation*, 17(1), S.7-9.

Liu, C. (2014). Pretransplant predictors of early mortality of liver transplantation. *Journal of the Chinese Medical Association*, 77(1), S.1-2.

Londoño, M., Rimola, A., O'Grady, J. and Sanchez-Fueyo, A. (2013). Immunosuppression minimization vs. complete drug withdrawal in liver transplantation. *Journal of Hepatology*, 59(4), S.872-879.

Lübbert, C., Rodloff, A., Laudi, S., Simon, P., Busch, T., Mössner, J., Bartels, M. and Kaisers, U. (2014). Lessons learned from excess mortality associated with Klebsiella pneumoniae carbapenemase 2-producing *K. pneumoniae* in liver transplant recipients. *Liver Transplantation*, 20(6), S.736-738.

Massicotte, L., Lenis, S., Thibeault, L., Sassine, M., Seal, R. and Roy, A. (2005). Effect of low central venous pressure and phlebotomy on blood product transfusion requirements during liver transplants. *Liver Transplantation*, 12(1), S.117-123.

Massicotte, L., Sassine, M., Lenis, S. and Roy, A. (2004). Transfusion Predictors in Liver Transplant. *Anesthesia & Analgesia*, S.1245-1251.

Mazzaferro, V., Regalia, E., Doci, R., Andreola, S., Pulvirenti, A., Bozzetti, F., Montalto, F., Ammatuna, M., Morabito, A. and Gennari, L. (1996). Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *New England Journal of Medicine*, 334(11), S.693-700.

Meirelles Júnior, R., Salvalaggio, P., Rezende, M., Evangelista, A., Guardia, B., Matiolo, C., Neves, D., Pandullo, F., Felga, G., Alves, J., Curvelo, L., Diaz, L., Rusi, M., Viveiros, M., Almeida, M., Pedroso, P., Rocco, R. and Meira Filho, S. (2015). Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (São Paulo)*, 13(1), S.149-152.

Michels, G. and Kochanek, M. (2011). *Repetitorium Internistische Intensivmedizin*. 3rd Aufl. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, S.781-782.

Moini, M., Schilsky, M. and Schilsky, E. (2015). Review on immunosuppression in liver transplantation. *World Journal of Hepatology*, 7(10), S.1355-1368.

Muller, X., Marcon, F., Sapisochin, G., Marquez, M., Dondero, F., Rayar, M., Doyle, M., Callans, L., Li, J., Nowak, G., Allard, M., Jochmans, I., Jacskon, K., Beltrame, M., van Reeën, M., Iesari, S., Cucchetti, A., Sharma, H., Staiger, R., Raptis, D., Petrowsky, H., de Oliveira, M., Hernandez-Alejandro, R., Pinna, A., Lerut, J., Polak, W., de Santibañes, E., de Santibañes, M., Cameron, A.,

Pirenne, J., Cherqui, D., Adam, R., Ericzon, B., Nashan, B., Olthoff, K., Shaked, A., Chapman, W., Boudjema, K., Soubrane, O., Paugam-Burtz, C., Greig, P., Grant, D., Carvalheiro, A., Muiesan, P., Dutkowski, P., Puhan, M. and Clavien, P. (2018). Defining Benchmarks in Liver Transplantation. *Annals of Surgery*, 267(3), S.419-425.

Myatt, A., Palit, V., Burgess, N., Biyani, C. and Joyce, A. (2012). The Uro-Clavien–Dindo system—Will the limitations of the Clavien–Dindo system for grading complications of urological surgery allow modification of the classification to encourage national adoption within the UK?. *British Journal of Medical and Surgical Urology*, 5(2), S.54-60.

Nemes, B., Sárváry, E., Sótónyi, P., Gerlei, Z., Doros, A., Gálffy, Z., Fehérvári, I., Fazakas, J., Járav, J. and Kóbori, L. (2005). Factors in Association With Sepsis After Liver Transplantation: The Hungarian Experience. *Transplantation Proceedings*, 37(5), S.2227-2228.

Neurohr, C. and Behr, J. (2010). Immunsuppression und Infektionsprophylaxe nach Lungentransplantation. *Pneumologie*, 65(02), S.94-102.

Nüssler, N., Settmacher, U., Haase, R., Stange, B., Heise, M. and Neuhaus, P. (2003). Diagnosis and treatment of arterial steal syndromes in liver transplant recipients. *Liver Transplantation*, 9(6), S.596-602.

Oberkofler, C., Dutkowski, P., Stocker, R., Schuepbach, R., Stover, J., Clavien, P. and Béchir, M. (2010a). 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. *Critical Care*, 14(3), S.R117.

Oberkofler, C., Stocker, R., Raptis, D., Stover, J., Schuepbach, R., Müllhaupt, B., Dutkowski, P., Clavien, P. and Béchir, M. (2010b). Same quality - higher price? The paradox of allocation: the first national single center analysis after the implementation of the new Swiss transplantation law: the ICU view. *Clinical Transplantation*, 25(6), S.921-928.

Ojo, A., Held, P., Port, F., Wolfe, R., Leichtman, A., Young, E., Arndorfer, J., Christensen, L. and Merion, R. (2003). Chronic Renal Failure after Transplantation of a Nonrenal Organ. *New England Journal of Medicine*, 349(10), S.931-940.

O'Leary, J., Lepe, R. and Davis, G. (2008). Indications for Liver Transplantation. *Gastroenterology*, 134(6), S.1764-1776.

Olthoff, K., Kulik, L., Samstein, B., Kaminski, M., Abecassis, M., Emond, J., Shaked, A. and Christie, J. (2010). Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transplantation*, 16(8), S.943-949.

Orlandini, M., Feier, F., Jaeger, B., Kieling, C., Vieira, S. and Zanotelli, M. (2014). Frequency of and factors associated with vascular complications after pediatric liver transplantation. *Jornal de Pediatria (Versão em Português)*, 90(2), S.169-175.

Overall indication and results - European Liver Transplant Registry - ELTR. (2018). [online] Eltr.org. Abgerufen am von: <http://www.eltr.org/Overall-indication-and-results.html> [Zugegriffen 9 Sep. 2018].

Pappas, P., Alexander, B., Andes, D., Hadley, S., Kauffman, C., Freifeld, A., Anaissie, E., Brumble, L., Herwaldt, L., Ito, J., Kontoyiannis, D., Lyon, G., Marr, K., Morrison, V., Park, B., Patterson, T., Perl, T., Oster, R., Schuster, M., Walker, R., Walsh, T., Wannemuehler, K. and Chiller, T. (2010). Invasive Fungal Infections among Organ Transplant Recipients: Results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clinical Infectious Diseases*, 50(8), S.1101-1111.

Parikh, A., Washburn, K., Matsuoka, L., Pandit, U., Kim, J., Almeda, J., Mora-Esteves, C., Halff, G., Genyk, Y., Holland, B., Wilson, D., Sher, L. and Koneru, B. (2015). A multicenter study of 30 days complications after deceased donor liver transplantation in the model for end-stage liver disease score era. *Liver Transplantation*, 21(9), S.1160-1168.

Pascher, A., Nebrig, M. and Neuhaus, P. (2013). Irreversible Liver Failure. *Deutsches Aerzteblatt Online*, 110(10), S.167-173.

Pérez-Saborido, B., Pacheco-Sánchez, D., Barrera-Rebollo, A., Asensio-Díaz, E., Pinto-Fuentes, P., Sarmentero-Prieto, J., Rodríguez-Vielba, P., Martínez-Díaz, R., Gonzalo-Martín, M., Rodríguez, M., Calero-Aguilar, H., Pintado-Garrido, R., García-Pajares, F. and Anta-Román, A. (2011). Incidence, Management, and Results of Vascular Complications After Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings*, 43(3), S.749-750.

Pedersen, M. and Seetharam, A. (2014). Infections After Orthotopic Liver Transplantation. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 4(4), S.347-360.

Pezzati, D. (2015). Strategies to optimize the use of marginal donors in liver transplantation. *World Journal of Hepatology*, 7(26), S.2636-2647.

Pfitzmann, R., Nüssler, N., Hippler-Benscheidt, M., Neuhaus, R. and Neuhaus, P. (2008). Long-term results after liver transplantation. *Transplant International*, 21(3), S.234-246.

Piñero, F., Marciano, S., Villamil, A., Bandi, J., Casciato, P., Galdame, O., Giannasi, S., de Santibañes, E. and Gadano, A. (2013). Sicker Patients for Liver Transplantation: Meld, Meld

Sodium, and Integrated Meld's Prognostic Accuracy in the Assessment of Posttransplantation Events at a Single Center from Argentina. *ISRN Transplantation*, 2013, S.1-7.

Pirat, A., Özgur, S., Torgay, A., Candan, S., Zeyneloglu, P. and Arslan, G. (2004). Risk factors for postoperative respiratory complications in adult liver transplant recipients. *Transplantation Proceedings*, 36(1), S.218-220.

Raeisi Shahraki, H., Pourahmad, S. and Ayatollahi, S. (2016). Identifying the Prognosis Factors in Death after Liver Transplantation via Adaptive LASSO in Iran. *Journal of Environmental and Public Health*, 2016, S.1-6.

Rassweiler, J., Rassweiler, M. and Michel, M. (2012). Classification of Complications: Is the Clavien-Dindo Classification the Gold Standard?. *European Urology*, 62(2), S.256-258.

Reichert, B., Kaltenborn, A., Becker, T., Schiffer, M., Klempnauer, J. and Schrem, H. (2014). Massive blood transfusion after the first cut in liver transplantation predicts renal outcome and survival. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 399(4), S.429-440.

Romero, F. (2011). Infections in liver transplant recipients. *World Journal of Hepatology*, 3(4), S.83-92.

Rossler, F., Sapisochin, G., Song, G., Lin, Y., Simpson, M., Hasegawa, K., Laurenzi, A., Sánchez Cabús, S., Nunez, M., Gatti, A., Beltrame, M., Slankamenac, K., Greig, P., Lee, S., Chen, C., Grant, D., Pomfret, E., Kokudo, N., Cherqui, D., Olthoff, K., Shaked, A., García-Valdecasas, J., Lerut, J., Troisi, R., De Santibanes, M., Petrowsky, H., Puhan, M. and Clavien, P. (2016). Defining Benchmarks for Major Liver Surgery. *Annals of Surgery*, 264(3), S.492-500.

Rostved, A., Lundgren, J., Hillingsø, J., Peters, L., Mocroft, A. and Rasmussen, A. (2016). MELD score measured day 10 after orthotopic liver transplantation predicts death and re-transplantation within the first year. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 51(11), S.1360-1366.

Roth, J., Chrobak, C., Schädelin, S. and Hug, B. (2017). MELD score as a predictor of mortality, length of hospital stay, and disease burden. *Medicine*, 96(24), S.e7155.

San Juan, R., Aguado, J., Lumbreras, C., Díaz-Pedroche, C., López-Medrano, F., Lizasoain, M., Gavalda, J., Montejano, M., Moreno, A., Gurguí, M. and Torre-Cisneros, J. (2007). Incidence, Clinical Characteristics and Risk Factors of Late Infection in Solid Organ Transplant Recipients: Data from the RESITRA Study Group. *American Journal of Transplantation*, 7(4), S.964-971.

Saxena, V. and Lai, J. (2015). Kidney Failure and Liver Allocation: Current Practices and Potential Improvements. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 22(5), S.391-398.

Schlitt, H. and A.Farkas, S. (2011). *HCC und Lebertransplantation*. [online] Deutsche-leberstiftung.de. Abgerufen am von: <http://www.deutsche-leberstiftung.de/intranet/informationen-zu-lebererkrankungen/tumor/hcc/DLS-HNJ-Nr01-2011-S-6-7-NETZ.pdf> [Zugegriffen 11 Sep. 2018].

Schmucker, D. (2005). Age-related changes in liver structure and function: Implications for disease ?. *Experimental Gerontology*, 40(8-9), S.650-659.

Schrem, H., Barg-Hock, H., Strassburg, C., Schwarz, A. and Klempnauer, J. (2009). Aftercare for Patients with Transplanted Organs. *Deutsches Aerzteblatt Online*, 106(9), S.148-156.

Schrem, H., Klußmann, A., Focken, M., Emmanouilidis, N., Oldhafer, F., Klempnauer, J. and Kaltenborn, A. (2016). Post-Operative Hemorrhage After Liver Transplantation: Risk Factors and Long-Term Outcome. *Annals of Transplantation*, 21, S.46-55.

Schumpelick, V. (2011). *Gastroenterologische Chirurgie*. 3rd Aufl. Heidelberg: Springer, S.794-799.

Schwope, R., Margolis, D., Raman, S. and Kadell, B. (2010). Portal Vein Aneurysms: A Case Series with Literature Review. *Journal of Radiology Case Reports*, 4(6), S.28-38.

Seehofer, D., Schöning, W. and Neuhaus, P. (2013). Lebertransplantation mit postmortalen Organen. *Der Chirurg*, 84(5), S.391-397.

Sehgal, L., Srivastava, P., Pandey, C. and Jha, A. (2016). Preoperative cardiovascular investigations in liver transplant candidate: An update. *Indian Journal of Anaesthesia*, 60(1), S.12.

Sevmis, S., Karakayali, H., Tutar, N., Boyvat, F., Ozcay, F., Torgay, A. and Haberal, M. (2011). Management of Early Hepatic Arterial Thrombosis After Pediatric Living-Donor Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings*, 43(2), S.605-608.

Siniscalchi, A., Cucchetti, A., Toccaceli, L., Spiritoso, R., Tommasoni, E., Spedicato, S., Dante, A., Riganello, L., Zanoni, A., Cimatti, M., Pierucci, E., Bernardi, E., Miklosova, Z., Pinna, A. and Faenza, S. (2009). Pretransplant Model for End-Stage Liver Disease Score as a Predictor of Postoperative Complications After Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings*, 41(4), S.1240-1242.

Slankamenac, K., Graf, R., Barkun, J., Puhan, M. and Clavien, P. (2013). The Comprehensive Complication Index. *Annals of Surgery*, 258(1), S.1-7.

Slankamenac, K., Nederlof, N., Pessaux, P., de Jonge, J., Wijnhoven, B., Breitenstein, S., Oberkofler, C., Graf, R., Puhan, M. and Clavien, P. (2014). The Comprehensive Complication Index. *Annals of Surgery*, 260(5), S.757-763.

Steinbrück, K., Enne, M., Fernandes, R., Martinho, J., Balbi, E., Agoglia, L., Roma, J. and Pacheco-Moreira, L. (2011). Vascular Complications After Living Donor Liver Transplantation: A Brazilian, Single-Center Experience. *Transplantation Proceedings*, 43(1), S.196-198.

Sugawara, Y., Tamura, S. and Makuchi, M. (2007). Systematic grading of surgical complications in live liver donors. *Liver Transplantation*, 13(6), S.781-782.

Tacke, F., Kroy, D., Barreiros, A. and Neumann, U. (2016). Liver transplantation in Germany. *Liver Transplantation*, 22(8), S.1136-1142.

Thompson, M., Redden, D., Glueckert, L., Smith, A., Crawford, J., Jones, K., Eckhoff, D., Gray, S., White, J., Bloomer, J. and DuBay, D. (2014). Risk Factors Associated with Reoperation for Bleeding following Liver Transplantation. *HPB Surgery*, 2014, S.1-8.

Thurairajah, P., Carbone, M., Bridgestock, H., Thomas, P., Hebbar, S., Gunson, B., Shah, T. and Neuberger, J. (2013). Late Acute Liver Allograft Rejection; A Study of Its Natural History and Graft Survival in the Current Era. *Transplantation Journal*, 95(7), S.955-959.

Tinti, F., Mitterhofer, A. and Muijesan, P. (2012). role of immunosuppression, renal dysfunction and cardiovascular risk factors. *Minerva Chirurgica*, 67(1), S.1-13.

Vidal, E., Torre-Cisneros, J., Blanes, M., Montejo, M., Cervera, C., Aguado, J., Len, O., Carratalá, J., Cordero, E., Bou, G., Muñoz, P., Ramos, A., Gurguí, M., Borrell, N. and Fortún, J. (2012). Bacterial urinary tract infection after solid organ transplantation in the RESITRA cohort. *Transplant Infectious Disease*, 14(6), S.595-603.

Viehman, J., Clancy, C., Clarke, L., Shields, R., Silveira, F., Kwak, E., Vergidis, P., Hughes, C., Humar, A. and Nguyen, M. (2016). Surgical Site Infections After Liver Transplantation. *Transplantation*, 100(10), S.2107-2114.

Wang, Y., Wu, T., Wu, T., Lee, C., Chou, H., Chan, K. and Lee, W. (2012). The Risk Factors to Predict Acute Rejection in Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings*, 44(2), S.526-528.

Wang, Y., Gu, Y., Huang, F., Liu, D., Zhang, Z., Zhou, N., Liang, J., Lu, C., Yuan, D. and Hei, Z. (2018). Risk Factors for Sepsis Based on Sepsis-3 Criteria after Orthotopic Liver Transplantation. *Mediators of Inflammation*, 2018, S.1-8.

Wang, W., Babu, S., Wang, L., Chen, Y., Tian, B. and He, H. (2018). Use of Clavien Dindo classification in evaluating complications following pancreaticoduodenectomy in 1,056 cases: A retrospective analysis from one single institution. *Oncology Letters*.

Weber, M., Ibrahim, H. and Lake, J. (2012). Renal dysfunction in liver transplant recipients: Evaluation of the critical issues. *Liver Transplantation*, 18(11), S.1290-1301.

Weiser, H. and Birth, M. (2014). *Viszeralchirurgische sonographie*. Berlin: Springer, S.566-569.

Weiss, E., Dahmani, S., Bert, F., Janny, S., Sommacale, D., Dondero, F., Francoz, C., Belghiti, J., Mantz, J. and Paugam-Burtz, C. (2010). Early-onset pneumonia after liver transplantation: Microbiological findings and therapeutic consequences. *Liver Transplantation*, 16(10), S.1178-1185.

Wiesner, R., Edwards, E., Freeman, R., Harper, A., Kim, R., Kamath, P., Kremers, W., Lake, J., Howard, T., Merion, R., Wolfe, R. and Krom, R. (2003). Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*, 124(1), S.91-96.

Wiesner, R., Demetris, A., Belle, S., Seaberg, E., Lake, J., Zetterman, R., Everhart, J. and Detre, K. (1998). Acute hepatic allograft rejection: Incidence, risk factors, and impact on outcome. *Hepatology*, 28(3), S.638-645.

Wu, S., Chen, T., Feng, A., Fan, H., Hsieh, C. and Chung, K. (2016). Comprehensive risk assessment for early neurologic complications after liver transplantation. *World Journal of Gastroenterology*, 22(24), S.5548-5557.

Zhang, Y., Qu, E., Ren, J., Zhang, Q., Zheng, R., Yang, Y. and Chen, G. (2014). New Diagnosis and Therapy Model for Ischemic-Type Biliary Lesions following Liver Transplantation—A Retrospective Cohort Study. *PLoS ONE*, 9(9), S.e105795.

Živković, S. (2013). Neurologic complications after liver transplantation. *World Journal of Hepatology*, 5(8), S.409-416.

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Dabei gilt mein besonderer Dank meinem Doktorvater, Herrn Privat-Dozent Dr. med. Jun Li für die Überlassung des Themas und für die stets gewährte Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Ich bedanke mich ganz herzlich bei Frau Dr. K. Minnich für ihre stetige Unterstützung, ihre schnellen Rückmeldungen und das geduldige Korrekturlesen. Ohne ihre umfassende und freundliche Betreuung hätte ich diese Arbeit nicht zu Ende geführt.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, die mich immer wieder bestärkt haben und an mich glauben.

9. Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

10. Eidesstattliche Versicherung

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

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

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:Marzieh Javadi Far.....