

# **Risikofaktoren für biliäre Komplikationen nach orthotoper Lebertransplantation**

**Eine retrospektive unizentrische Analyse**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Caroline Karlstetter**

aus München

2021

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. Tim R. Glowka

2. Gutachter: Prof. Dr. Jacob Nattermann

Tag der Mündlichen Prüfung: 16.08.2021

Aus der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie  
Direktor: Prof. Dr. med. Jörg C. Kalff

## Inhaltsverzeichnis

	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>5</b>
<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>8</b>
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>11</b>
2.1	Einschlusskriterien und Datenbank	11
2.2	Patientenaufnahme	12
2.2.1	Indikation für eine Lebertransplantation	13
2.2.2	Präoperative Evaluierung	16
2.2.3	Allokation von Spenderorganen	17
2.3	Operation	22
2.3.1	Hepatektomie und Implantation der Spenderleber	22
2.3.2	Postoperatives Management	24
2.4	Klassifikation von Komplikationen	25
2.5	Statistik	28
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>29</b>
3.1	Biliäre Komplikationen	29
3.1.1	Demographische Daten	29
3.1.2	Perioperative Daten	32
3.1.3	Postoperativer Verlauf	34
3.2	1-Jahres-Mortalität	37
3.2.1	Demographische Daten	37
3.2.2	Perioperative Daten	40
3.2.3	Postoperativer Verlauf	42
3.2.4	Risikofaktoren für 1-Jahres-Mortalität	45
3.2.5	Multivariatanalyse der präoperativen Risikofaktoren	47
3.3	3-Jahres-Mortalität	48
3.3.1	Demographische Daten	48
3.3.2	Perioperative Daten	51
3.3.3	Postoperativer Verlauf	54

3.3.4	Statistische Univariat- und Multivariatanalyse der präoperativen Risikofaktoren	56
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>57</b>
4.1	Risikofaktoren für biliäre Komplikationen	57
4.2	Risikofaktoren für die Mortalitätsrate im Zeitraum 1-Jahr postoperativ	63
4.3	Risikofaktoren für die Mortalitätsrate im Zeitraum 3-Jahre postoperativ	68
4.4	Limitation	69
4.5	Fazit	69
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>70</b>
<b>6.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>71</b>
<b>7.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>72</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>73</b>
<b>9.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>85</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AS	Anastomosenstenose
ASA	American Society of Anesthesiology
BDA	Biliodigestive Anastomose
BK	biliäre Komplikationen
BMI	Body-Mass-Index
CIT	Cold ischemia time (kalte Ischämiezeit)
CMV	Cytomegalie-Virus
CPR	Kardiopulmonale Reanimation
EK	Erythrozytenkonzentrat
ERCP	endoskopisch retrograde Cholangiographie
ET	Eurotransplant
FFP	Fresh Frozen Plasma
GG	Gallengang
h	Stunde
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HU	High urgency (hohe Dringlichkeit)
ICU	Intensiv Care Unit (Intensivstation)
INR-Wert	International Normalized Ratio

ITBL	Ischemic type biliary lesion
i.v.	intravenös
labMELD-Score	aus Laborwerten berechneter „Model for Endstage Liver Disease“
MELD-Score	Model for Endstage Liver Disease (Maß für Dringlichkeit einer Transplantation)
NAS	nicht-anastomotische Stenose
oLTX	orthotope Lebertransplantation
OP	Operation
P-Wert	probability value (Signifikanzwert)
PBC	Primär biliäre Zirrhose
ph-Wert	potentia hydrogenii (Konzentration der Wasserstoffionen in einer Lösung)
PNF	Primary non-function (primäres Transplantatversagen)
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PTCD	perkutane transhepatische Cholangiographie
Re-LTX	Retransplantation
TIPS	transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
TK	Thrombozytenkonzentrat
WIT	warme Ischämiezeit

Verwendete SI-Einheiten nach der physikalisch-technischen Bundesanstalt (PTB) in Braunschweig/Berlin:

kg	Kilogramm
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
$\mu$ l	Mikroliter
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
$\mu$ mol/l	Mikromol pro Liter
g/dl	Gramm pro Deziliter

## 1. Einleitung

Die Lebertransplantation ist die bevorzugte Therapie eines breiten Spektrums tödlicher Lebererkrankungen mit ausgezeichneten Langzeitergebnissen (Merion et al., 2005).

Durch ein verbessertes perioperatives Management, z. B. im Bereich der chirurgischen Operationstechnik, im anästhesiologischen und im postoperativen Komplikationsmanagement kam es zu einer deutlichen Reduktion der peri- und postoperativen Morbidität (Mora et al., 1992; Rayes et al., 2005; Starzl et al., 1989).

Dieser erfolgreichen Entwicklung stellt sich das Problem eines chronischen Organmangels gegenüber.

Die Allokation der Spenderorgane folgt Regeln, deren Grundsätze im Deutschen Transplantationsgesetz festgelegt sind. Anfang des Jahres 2019 stand eine mögliche Neuregelung der Organspende im Zentrum der Politik. Nach dem neuen Gesetzentwurf zur doppelten Widerspruchslösung von Bundesgesundheitsminister Jens Spahn gilt jede Person als Organ- oder Gewebespender, es sei denn, es liegt ein zu Lebzeiten erklärter Widerspruch oder ein der Organ- oder Gewebeentnahme entgegenstehender Wille vor (Bundesgesundheitsministerium, 2019). Mit der doppelten Widerspruchslösung werden die Bürgerinnen und Bürger daher angehalten, sich mit dem Thema Organ- oder Gewebeentnahme auseinanderzusetzen und dazu eine Entscheidung zu treffen. Anders als bei der bisherigen Entscheidungslösung führt eine nicht abgegebene Erklärung dazu, dass eine Organ- oder Gewebeentnahme zulässig ist, soweit die sonstigen Voraussetzungen hierfür erfüllt sind.

Bei der mit Spannung erwarteten Debatte hat der Bundestag am 16.01.2020 jedoch die Einführung der tiefgreifenderen Widerspruchsregelung abgelehnt (Deutscher Bundestag, 2019).

Etwa 868 Patienten standen in Deutschland (Stand Ende 2019) auf der Liste für eine Lebertransplantation, demgegenüber standen lediglich 776 transplantierte Lebern im Jahr 2019 (Eurotransplant, 2019).

2010 wurden in Deutschland 1271 potenzielle Spender notiert, bis 2017 fiel diese Zahl auf 769 Spender (Eurotransplant, 2017). Auch durch eine Veränderung der nationalen Richtlinien erholte sich diese Zahl bis 2019 nicht mehr und stagnierte im Jahr 2019 bei 899 (Eurotransplant, 2019). Dagegen gilt in einigen anderen Ländern, z. B. Spanien, die



Widerspruchslösung. Die Ergebnisse dieser Regelung sprechen für sich. Kommen in Deutschland im Jahr 2017 auf eine Million Einwohner 9,7 Spender, sind es in Spanien 46,9 Spender (IRODaT 2017). Der bestehende Organmangel führte zu einer Erweiterung der Kriterien für die Annahme eines Organs, sodass vermehrt nicht nur ideal geeignete, sondern auch so genannte marginale Organe, also Organe mit Transplantateigenschaften, von denen man annimmt, dass sie zu einer beeinträchtigten Transplantatfunktion oder zu einem schlechteren Transplantat- oder Empfängerüberleben führen, transplantiert werden. Die Ausweitung des limitierten Spenderpools durch die zunehmende Verwendung von Spenderlebern mit erweiterten Spenderkriterien, führt zu einer Reduktion der Wartelistenmortalität und einer potenziellen Zunahme des Risikos für das Patienten- und Transplantatüberleben (Schrem et al., 2012).

Schlitt et al. (Schlitt et al., 2011) haben festgestellt, dass mittlerweile 63 % der Organe mit einem Donor-Risk-Index von  $>1,5$  als suboptimal bezeichnet werden. Im Zusammenhang mit der alleinigen dringlichkeitsorientierten MELD-basierten Allokation und der damit verbundenen oft langen Transport- und Ischämiezeiten führt die demzufolge geringere Organqualität zu erhöhten Empfängerrisiken und folglich zu schlechteren Ergebnissen nach einer Lebertransplantation mit steigender Komplikationsrate und Morbidität (Verdonk et al., 2006b; Sundaram et al., 2011). Diese Problematik zeigt, dass zuverlässige prognostische Modelle, die relevante Spendervariablen kombinieren, für die Vorhersage des Patienten- und Transplantatüberlebens nach einer orthotopen Lebertransplantation (oLTX) nötig sind.

Ein besonderes Augenmerk wurde bei dieser Arbeit auf die sogenannte „Achillesferse der Lebertransplantation“, den biliären Komplikationen (BK), gelegt (Calne et al., 1977; Starzl et al., 1977). Trotz erzielter Fortschritte gelten BK weiterhin als ein schwerwiegendes klinisches Problem, da sie signifikant den Erfolg der oLTX beeinflussen und neben häufigen Krankenhausaufenthalten auch zu einem Transplantatverlust führen können (Sundaram et al., 2011). Eine endoskopische Therapie ist in den allermeisten Fällen wirksam, eine erneute Operation bleibt Sonderfällen vorbehalten (Lisotti et al., 2015). Neben der Untersuchung bereits bekannter Risikofaktoren war es das Ziel der vorliegenden Studie, bisher weniger untersuchte mögliche Risikofaktoren, wie die warme

Ischämiezeit, zu analysieren. Unsere Hypothese war, dass das zeitnahe Erkennen von BK mittels ERCP (endoskopisch retrograde Cholangiographie) nach oLTX und deren frühzeitige Behandlung das Komplikationsspektrum verringert und die Überlebenschancen der Patienten steigert.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Einschlusskriterien und Datenbank

Insgesamt gingen in unsere Studie 102 Patienten, die in dem Zeitraum von 2013-2018 in der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Bonn eine oLTX erhalten haben, ein.

Die Daten wurden retrospektiv erhoben und anonymisiert in eine Datenbank (Microsoft Excel 2013, Microsoft Corporation, Redmond Washington USA, [www.microsoft.com](http://www.microsoft.com)) eingetragen.

Neben demographischen Faktoren (Alter, Größe, Geschlecht und Gewicht inklusive des Body-Mass-Index (BMI) des Patienten) wurden der Krankenhausaufenthalt im Hinblick auf die Verweildauer (insgesamt und postoperativ) als auch der Status zum Überleben des Patienten betrachtet. Auch für die Operation relevante medizinische Faktoren wie die Blutgruppe (inkl. Rhesusfaktor), abdominale Voroperationen, ein einliegender transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS), Vorerkrankungen (organspezifisch eingeteilt in pulmonal/kardial/renal), ein vorbestehender Diabetes mellitus oder eine präoperative Blutung, beispielsweise bei Ösophagusvarizen, wurden erhoben.

Zu den präoperativ gesammelten Daten zählen neben der Diagnose für eine Operation (Zirrhose auf dem Boden eines chronischen Alkoholabusus, chronische Virushepatitis B oder C (HBV/HCV), kombinierte Virushepatitis B und D, kryptogene Leberzirrhose, entzündliche Erkrankungen wie eine primär sklerosierende Cholangitis (PSC)) ein bestehendes hepatozelluläres Karzinom (HCC) sowie dessen Behandlung.

Neben den transplantationsrelevanten Daten wie dem MELD-Score (MELD=Model for Endstage Liver Disease) (Wiesner et al., 2003) und dem Child-Turcotte-Pugh Score (Kok und Abraldes, 2019) wurden unter anderem genaue Angaben zu einer HU-Listung (HU=High Urgency), dem Cytomegalie-Virus (CMV)-Status (des Spenders sowie des Empfängers) als auch zu dem Gewicht der Spenderleber oder einer potenziellen Gefäßanomalie gemacht.

An operativen Daten wurden neben dem Transplantationsdatum die Operationsdauer mit genauen Angaben zur warmen und kalten Ischämiezeit sowie die Dauer der

anhepatischen Phase und der Cavaanastomosenzzeit (Beginn Cavaanastomose bis Reperfusion) erfasst. Die vom Operateur gewählte Art der Rekonstruktion des Venen- und des Gallengangsystems wurde ebenso wie die Anzahl perioperativ gegebener Transfusionen (EKs = Erythrozytenkonzentrate/TKs = Thrombozytenkonzentrate /FFPs = Fresh Frozen Plasma), der ASA-Score (ASA = American Society of Anesthesiology), die Menge des Blutverlustes sowie die Dauer des postoperativen Aufenthaltes auf einer Intensivstation inkl. Beatmungsdauer und Medikation (Immunsuppression) ermittelt.

Als Komplikation wurden folgende Parameter erfasst: eine nötige CPR (kardiopulmonale Reanimation) intraoperativ, Reoperationen, darauffolgende weitere chirurgische Eingriffe, Blutungen, Wundinfekte, Gefäßverschlüsse, Pneumonien, Langzeitbeatmungen, Abstoßungsreaktionen, primäres Transplantatversagen, sowie sonstige nicht chirurgische Komplikationen wie z. B. ein Pleuraerguss. Die Komplikationsschwere wurde dann nach Clavien-Dindo (Dindo et al., 2004) in fünf Grade klassifiziert.

Ein besonderes Augenmerk wurde auf die postoperativen Gallenwegsproblematiken gelegt. Hier wurden jegliche Komplikationen, die die Gallenwege betreffen (Stenosen, Strikturen oder andere Pathologien der Gallenwege), ermittelt. Der Bilirubinwert wurde im Zeitraum vom Operationsdatum bis 30 Tage postoperativ mit dem jeweils höchsten und niedrigsten Wert notiert. Abschließend wurden auch die durchgeführten Behandlungen wie eine ERCP, die PTCD (Perkutane transhepatische Cholangiographie) mit genauen Angaben zu Ursache und Zeitpunkt untersucht. Bezüglich des zeitlichen Auftretens wurden die Gallenwegskomplikationen zeitlich in frühes (< 12 Monate) und spätes (> 12 Monate) Auftreten unterteilt.

## 2.2 Patientenaufnahme

Die Überweisung der Patienten erfolgt meistens durch die Klinik für Innere Medizin I, selten vom niedergelassenen Gastroenterologen oder anderen Zuweisern. Nach Abschluss der Untersuchungen zur Transplantationsevaluation wird unter Berücksichtigung aller erhobenen Befunde und anhand der geltenden Richtlinien zur Organtransplantation der Bundesärztekammer (Deutsches Ärzteblatt, 2018) in der interdisziplinären Transplantationskonferenz über die Indikation für eine Leber-

transplantation entschieden. Sofern keine Kontraindikationen für eine Listung bestehen, erfolgt ein ausführliches Aufklärungsgespräch über Risiken und Aussichten der Transplantation, über die operative Vorgehensweise mit anschließend postoperativer Medikation und deren Nebenwirkungen, einschließlich der Notwendigkeit und Häufigkeit regelmäßiger Kontrolluntersuchungen nach erfolgter Transplantation. Anschließend wird der Patient auf die Transplantationswarteliste aufgenommen, d. h. bei Eurotransplant in Leiden (Niederlande) gemeldet. Die Zuteilung eines Organs erfolgt im Falle der Leber zentral durch Eurotransplant anhand des sog. MELD-Wertes nach international festgelegten Kriterien (siehe 2.2.3).

### 2.2.1 Indikationen zur Lebertransplantation

Eine Lebertransplantation kann laut Richtlinie der Bundesärztekammer gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 des Transplantationsgesetzes für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation (Deutsches Ärzteblatt, 2018) angezeigt sein bei nicht rückbildungsfähiger, fortschreitender, das Leben des Patienten gefährdender Lebererkrankung, wenn keine akzeptable Behandlungsalternative besteht und keine Kontraindikationen für eine Transplantation vorliegen. Daneben kommen als Indikation für eine Lebertransplantation auch solche genetischen Erkrankungen in Frage, bei denen der genetische Defekt wesentlich in der Leber lokalisiert ist und dieser durch eine Transplantation korrigiert werden kann. Patienten können in die Warteliste zur Lebertransplantation aufgenommen werden, wenn die Überlebenschance und/oder die Lebensqualität mit Transplantation größer ist als ohne. Die häufigsten Indikationsgruppen sind laut Bundesärztekammer (Deutsches Ärzteblatt, 2018) Leberzirrhose, Krebserkrankungen der Leber, genetische und metabolische Erkrankungen, cholestatische Lebererkrankungen und akutes Leberversagen.

Folgende Tabelle fasst die wichtigsten Indikationen für eine Lebertransplantation samt Ursache zusammen.

**Tab. 1:** Indikationen für eine Lebertransplantation modifiziert nach den Richtlinien der Bundesärztekammer (Deutsches Ärzteblatt, 2018)

Kategorie	Erkrankungen
<b>Akutes Leberversagen</b>	akute Virushepatitis (HCV/HBV) Intoxikationen (medikamentös) Halothan-Hepatitis kryptogene Lebererkrankungen
<b>Chronisches Leberversagen</b>	chronische HCV/HBV alkoholtoxisch Autoimmunhepatitis kryptogene Lebererkrankungen cholestatiche Lebererkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Primäre sklerosierende Cholangitis (PSC)</li> <li>- Primär biliäre Zirrhose (PBC)</li> <li>- Sekundär biliäre Zirrhose</li> <li>- Gallengangsatresie</li> </ul>
<b>Genetische/Metabolische Lebererkrankungen</b>	zum Beispiel: Alpha-1-Antitrypsin-Mangel Hämochromatose Tyrosinämie Zystenleber Morbus Wilson
<b>Neoplastische Erkrankungen</b>	hepatozelluläres Karzinom epitheloides Hämangioendotheliom Hepatoblastom, Lebermetastasen neuroendokriner Tumore

Neben einer akuten HBV-Infektion gilt eine toxische Leberschädigung, z.B. durch Paracetamol, als wichtigster Auslöser für ein akutes Leberversagen (Canbay et al., 2011). Zur prognostischen Einschätzung eines akuten Leberversagens wurden verschiedene Scores entwickelt. Einzug in die klinische Praxis haben hierbei in erster Linie der King's-College-Score (bei nicht viral induziertem Leberversagen) und die Clichy-Kriterien (bei viral induziertem Leberversagen) erlangt (Deutsches Ärzteblatt, 2018).

Beim King's-College-Score (O'Grady et al., 1989) wird zwischen Paracetamol- und nicht-Paracetamol-induziertem akutem Leberversagen unterschieden. Gemäß dieser Einteilung besteht ein nicht durch Paracetamol ausgelöstes Leberversagen mit schlechter Prognose, wenn

- der Quick-Wert  $< 7\%$  oder der International Normalized Ratio (INR)-Wert  $> 6,7$  ist, oder mindestens drei der folgenden Kriterien erfüllt sind:

- kryptogene Hepatitis, Halothan-Hepatitis oder medikamentös/toxisch
- Zeitraum von der Entstehung eines Ikterus bis zum hepatischen Koma  $> 7$  Tage
- Alter  $< 10$  Jahre oder  $> 40$  Jahre
- Quick  $< 15\%$  (INR  $> 4$ )
- Serumbilirubin  $> 300\ \mu\text{mol/l}$

Ein durch das Schmerzmittel (Paracetamol) ausgelöstes Leberversagen mit schlechter Prognose gilt dann, wenn infolge der Paracetamol-Einnahme

- der pH-Wert (potentia hydrogenii, Konzentration der Wasserstoffionen in einer Lösung) des arteriellen Blutes  $< 7,3$  ist,

oder die drei folgenden Bedingungen erfüllt sind:

- Quick-Wert  $< 7\%$  oder INR  $> 6,7$
- Kreatinin-Wert  $> 300\ \mu\text{mol/l}$
- hepatische Enzephalopathie Grad 3 oder 4

Bei Patienten mit einer viralen Hepatitis gelten nach den Clichy-Kriterien (Bernuau und Benhamou, 1993) folgende Bedingungen:

- hepatische Enzephalopathie Grad 3 und 4  
und
- Faktor V  $< 20\%$  bei Empfängern  $< 30$  Jahre
- Faktor V  $< 30\%$  bei Empfängern  $> 30$  Jahre

Gründe für ein chronisches Leberversagen können ähnlich wie bei einem akuten Leberversagen viraler Natur sein (HBV/HCV-Infektionen), wenn diese über einen längeren Zeitraum die Leber schädigen und zu einer Leberzirrhose führen. Eine Autoimmunhepatitis, kryptogene und cholestatische Lebererkrankungen, wie eine primäre sklerosierende Cholangitis (PSC), können auch Ursache für ein chronisches Leberversagen sein.

Aber auch andere toxische Schädigungen, wie zum Beispiel durch einen jahrelangen Alkoholmissbrauch, können ein chronisches Leberversagen verursachen. Für diese Patientengruppe sehen die Richtlinien der Bundesärztekammer (Deutsches Ärzteblatt, 2018) jedoch Einschränkungen vor. Patienten mit alkoholinduzierter Zirrhose müssen für mindestens sechs Monate eine völlige Alkoholabstinenz aufweisen, bevor sie gelistet werden können. Der Alkoholkonsum kann anhand des Laborparameters Ethylglucuronid im Urin retrospektiv bis zu drei Tage nachgewiesen werden. Als weitere Parameter dienen Ethylglucuronid im Haar und Carbohydrate-Deficient Transferrin. Bei Verdacht auf anhaltenden Alkoholkonsum wird der Patient als „nicht transplantabel“ eingestuft und eine neue Evaluierung ist nötig.

### 2.2.2 Präoperative Evaluierung der Patienten

Vor der Transplantation werden bei den Evaluierungsuntersuchungen neben einer gründlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung eine ausführliche bildgebende Diagnostik durchgeführt. Dazu zählt neben einer Röntgenaufnahme von Thorax, Brust- und Lendenwirbelsäule, einer Ösophago-Gastro-Duodenoskopie und einer transthorakalen Echokardiographie auch eine Sonographie vom Thorax und Abdomen.

Dazu kommen umfangreiche Laboruntersuchungen wie klinische Chemie, Proteinchemie, Hämatologie, Urinchemie, Endokrinologie, Virologie und Mikrobiologie. Ergänzt werden die Befunde durch konsiliarische Untersuchungen aus der Neurologie, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Anästhesie, Gynäkologie/Urologie, Psychiatrie und Zahnmedizin.



### 2.2.3 Allokation von Spenderorganen

Die Meldung zur Transplantation ist durch eine bundesweit einheitliche Warteliste bei Eurotransplant geregelt. Eurotransplant ist eine 1967 von Jon van Rood initiierte, rechtlich 1969 gegründete Stiftung mit Sitz in Leiden (Niederlande) und stellt eine Vermittlungsstelle für Organspenden in acht Staaten dar, darunter Belgien, die Niederlande, Luxemburg, Deutschland, Österreich, Slowenien, Kroatien und Ungarn (Eurotransplant, 2020).

Die Bundesärztekammer hat gemäß § 16 Abs. 1 S.1 Nrn. 2 und 5 des Transplantationsgesetzes die Richtlinien zur Organvermittlung klar definiert (Deutsches Ärzteblatt, 2018). Sie beruhen auf den Grundsätzen der Erfolgsaussicht, Dringlichkeit und Chancengleichheit.

Die Dringlichkeit kann an Hand des Child-Turcotte-Pugh-Scores und des MELD-Scores beurteilt werden.

**Tab. 2:** Allokation der Spenderorgane (EASL Journal of hepatology, 2016)

---

1. High Urgency
2. Kombinierte Organtransplantation
3. Elektiv nach MELD oder matchMELD

Bei Patienten in akut lebensbedrohlicher Situation (High Urgency, HU) droht ohne Transplantation der Tod in wenigen Tagen (Liu et al., 2003). Sie werden daher vorrangig vor allen anderen Patienten bei der Organzuteilung berücksichtigt.

Indikationen für eine Zuerkennung des HU-Status können sein:

- akutes Leberversagen
- akutes Transplantatversagen innerhalb von 14 Tagen nach einer Transplantation
- akute Dekompensation bei Morbus Wilson und Budd-Chiari-Syndrom
- lebensbedrohliches Lebertrauma und anhepatischer Zustand als Folge eines akuten Leberversagens mit toxischem Lebersyndrom

Innerhalb der HU-Patienten erfolgt die Organverteilung nach der Wartezeit.

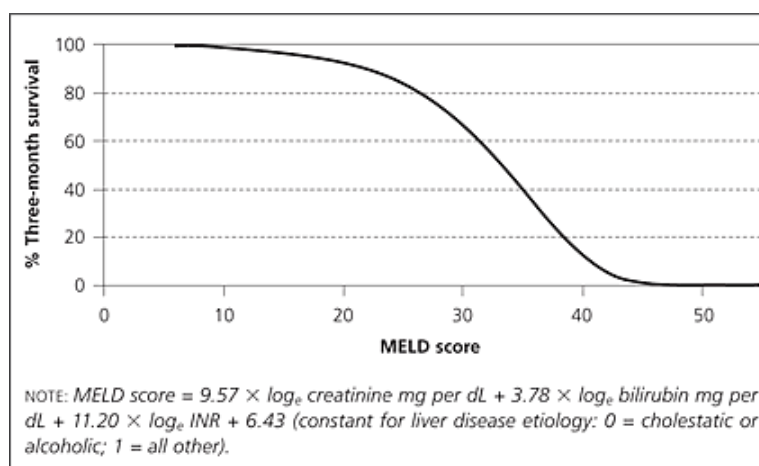
Anschließend folgen Patienten mit einer kombinierten Transplantation. Bei Patienten, bei denen eine Lebertransplantation in Kombination mit anderen nicht-renalen Organen geplant ist, besteht die Möglichkeit, einen Antrag auf ein Auditverfahren bei der Vermittlungsstelle zu stellen. Hierbei wird geprüft, ob im Einzelfall im Hinblick auf Indikation und Erfolgsaussicht eine vorrangige Allokation vor elektiven Transplantationen stattfinden kann (Deutsches Ärzteblatt, 2018).

Nun werden die elektiven Patienten nach der Dringlichkeit der Lebertransplantation anhand des MELD-Scores berücksichtigt.

Der MELD-Score wird aus den Laborwerten von Serumkreatinin, Serumbilirubin und Prothrombinzeit (International Normalized Ratio, INR) mit Hilfe der Formel

$$6,3 + [0,957 \times \ln (\text{Kreatinin}) + 0,378 \times \ln (\text{Bilirubin}) + 1,12 \times \ln (\text{INR}) + 0,643] \times 10$$

berechnet und als sogenannter labMELD bezeichnet (Wiesner et al., 2003). Aus der Höhe des MELD-Scores ergibt sich die 3 Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit ohne Transplantation. Abbildung 1 zeigt das Verhältnis des MELD-Scores (x-Achse) in Bezug auf die 3-Monatsüberlebenswahrscheinlichkeit (y-Achse). Es zeigt sich, dass bei zunehmendem MELD-Score die 3-Monatsüberlebenswahrscheinlichkeit sinkt. Bei einem Score von circa 45 nähert sich die 3-Monatswahrscheinlichkeit stark dem Wert null an.



**Abb. 1:** Geschätztes 3-Monats-Überleben in Abhängigkeit vom MELD-Score (Heidelbaugh und Bruderly, 2006)

In einigen Fällen reflektiert der labMELD nicht die klinische Situation der Patienten, weshalb bestimmten Indikationen ein MELD-Score zugewiesen wird, der sogenannte matchMELD. Dieser entspricht in Bezug auf Dringlichkeit und Erfolgsaussicht in etwa dem labMELD eines vergleichbar bedürftigen Patienten mit einer anderen Lebererkrankung. Für die Zuteilung eines solchen exceptional MELD müssen je nach Erkrankung des Patienten bestimmte Kriterien erfüllt sein, die sogenannten Standardkriterien („standard exceptions“), welche in Tabelle 3 aufgelistet sind.

Sollten diese Kriterien trotz dringender Indikation zur Transplantation nicht erfüllt sein, so folgt nach Antrag durch das Transplantationszentrum eine Prüfung durch Eurotransplant und im Einzelfall anschließend die Zuweisung eines exceptional MELD nach den sog. Nichtstandardausnahmen („non-standard exceptions“) (Jung et al., 2008).

Einen Überblick über die gegenwärtig geltenden Indikationen siehe Tabelle 3.

Dabei ist zu beachten, dass für die einzelnen Grunderkrankungen jeweils noch spezielle Einschlusskriterien gelten. Hierzu wird auf die Richtlinien der Bundesärztekammer (siehe Deutsches Ärzteblatt, 2018) verwiesen.

**Tab. 3:** matchMELD-Standardkriterien modifiziert nach den Richtlinien der Bundesärztekammer (Deutsches Ärzteblatt, 2018)

<b>Kategorie</b>	<b>Erkrankungen</b>
<b>Neoplastische Erkrankungen</b>	hepatozelluläres Karzinom nicht metastasierendes Hepatoblastom Cholangiokarzinom neuroendokrine Tumore hepatisches Hämangioendotheliom
<b>Genetische Erkrankungen</b>	adulte polyzystische Degeneration der Leber  primäre Hyperoxalurie Typ 1  zystische Fibrose (Mukoviszidose)  familiäre Amyloidotische Polyneuropathie  Harnstoffzyklusdefekte  Morbus Osler
<b>Cholestatische Erkrankungen</b>	primär sklerosierende Cholangitis (PSC)  biliäre Sepsis/ sekundär sklerosierende Cholangitis
<b>Pulmonale Komplikationen als Folge einer Lebererkrankung</b>	hepatopulmonales Syndrom  portopulmonale Hypertension
<b>Andere Sonderfälle</b>	biliäre Atresie  persistierende Dysfunktion (auch "small for size" Leber) mit Indikation zur Retransplantation

Während der MELD-Score sich auf drei objektive Serumparameter bezieht, gehen in den Child-Score die beiden subjektiv zu bewertenden Parameter Aszites und hepatische Enzephalopathie mit ein. Der MELD-Score ist nach aktueller Datenlage hinsichtlich der kurzfristigen Prognoseeinschätzung dem Child-Turcotte-Pugh-Score überlegen (Cholongitas et al., 2006).

Die Child-Turcotte-Pugh-Kriterien wurden 1964 erstmals von Charles Gardner Child und Jeremiah G. Turcotte publiziert, 1972 von Pugh modifiziert und dienen als hilfreiches Kriterium zur Einschätzung der Dringlichkeit der Transplantation. Es wird anhand von fünf Kriterien eine Gesamtpunktzahl erstellt, wobei jeweils 1-3 Punkte vergeben werden, so dass ein Score von 5 bis 15 erreicht werden kann. Anhand der Punktzahl erfolgt die Einteilung in die Child-Turcotte-Pugh-Stadien A bis C. Zu den Kriterien zählen neben den Laborparametern Albumin, Bilirubin und dem Gerinnungsparameter (Quickwert) auch die Ausprägung des Aszites und der Enzephalopathie (Kok und Abraldes, 2019).

Child A: 5-6 Punkte

Child B: 7-9 Punkte

Child C: 10-15 Punkte

**Tab. 4:** Kriterien der Child-Turcotte-Pugh-Klassifikation modifiziert nach (Kok und Abraldes, 2019)

	<b>1 Punkt</b>	<b>2 Punkte</b>	<b>3 Punkte</b>
<b>Gesamtbilirubin in mg/dl (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>	< 2 (< 34,2)	2–3 (34,2–51,3)	> 3 (> 51,3)
<b>Serumalbumin in g/dl</b>	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
<b>INR (Quick-Wert in %)</b>	< 1,7 (>70)	1,7-2,2 (40-70)	> 2,2 (< 40)
<b>Aszites</b>	Kein	Mäßig/therapierbar	Viel/therapierefraktär
<b>Hepatische Enzephalopathie</b>	Kein	Grad I-II	> Grad II

Anhand der Stadieneinteilung kann eine Prognose über die Überlebenswahrscheinlichkeit getroffen werden. Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten im Stadium A liegt bei 100 %, für Patienten im Stadium B bei 81 % und für Patienten im Stadium C bei 45 % (D'Amico et al., 2006).

## 2.3 Operation

Die orthotope Lebertransplantation mit einem postmortal gespendeten Vollorgan ist die ursprüngliche Transplantationstechnik, wie sie von Dr. Tom E. Starzl in den USA zum ersten Mal beschrieben und durchgeführt wurde, und stellt vor der Splitlebertransplantation und der Lebend-Leberspende die häufigste Transplantationstechnik in Deutschland dar (DSO, 2020).

### 2.3.1 Hepatektomie und Implantation

Die Spenderleber wird vor der Implantation in einer sogenannten „back-table“ Präparation vorbereitet. Diese Feinpräparation der Leber erfolgt am Nebentisch neben der Empfängeroperation in eisgekühlter Konservierungslösung. Alle Leitungsstrukturen werden auf Intaktheit und Dichtigkeit überprüft, überschüssiges Fett- und Bindegewebe entfernt, Gefäßabgänge übernäht und ggf. arterielle Gefäßrekonstruktionen durchgeführt. Am häufigsten betrifft dies etwa eine (akzessorische) rechte Leberarterie aus der Arteria mesenterica superior, die zum Beispiel mit der Arteria hepatica sinistra dann zur Vorbereitung der arteriellen Anastomose zu einem common-ostium rekonstruiert wird. Bei geplanter Implantation in Piggy-back-Technik wird die Vena cava unter Durchtrennung des Ligamentum venae cavae dorsal freipräpariert und infrahepatisch fortlaufend verschlossen. Anschließend wird die Leber noch gewogen und ein Abstrich aus der Konservierungslösung des inneren Beutels genommen. Nach abschließender Kontrolle wird die Spenderleber wieder in steriler 3-Beutel-Technik verpackt und bis zur Implantation auf Eis gelagert.

Bei der Hepatektomie der erkrankten Empfängerleber erfolgt nach querer Oberbauchlaparotomie die Mobilisation der Leber und das Anschlingen der Gefäße und der Gallengänge. Es folgt die Darstellung der suprahepatischen Vena cava mit den Einmündungen der Lebervenen, die Arteriae hepatica communis und propria sowie der Abgang der Arteria gastroduodenalis. Die Pfortader wird schließlich bis zur Bifurkation präpariert. Bei Transplantation mit Erhalt der Vena cava (= Piggy-back-Technik) ist ein venovenöser Bypass nicht erforderlich, da die Vena cava nicht komplett geklemmt wird und somit der Blutrückstrom aus der unteren Körperhälfte erhalten bleibt.

Je nach geplanter Implantationstechnik der Spenderleber erfolgt die anschließende Mobilisation der Leber im Retroperitoneum mit Vena cava (Cava-Ersatz) oder unter Isolierung der Vena cava von der Leber.

Nach Entfernung der erkrankten Leber werden die präparierten Gefäße in einer bestimmten Reihenfolge wieder angeschlossen. Dazu wird das Spenderorgan orthotop in den Situs eingebracht und anschließend wird die Vena cava inferior, gefolgt von Pfortader und Arteria hepatica, anastomosiert. Danach erfolgt nach erfolgreicher Organreperfusion zuletzt noch die Anlage der Gallenganganastomose.

In Bezug auf die Anastomose der Vena cava wird meist eine modifizierte Piggy-back-Technik angewendet, bei der die Vena cava tangential ausgeklemmt und eine laterolaterale Anastomose zwischen Spender- und Empfänger-Cava angelegt wird. Die Piggy-back-Anastomose wird zunächst nicht festgeknotet, um hierüber bei der Reperfusion die kaliumreiche Konservierungslösung aus der Spenderleber freizuspülen. Nach Flushen der Pfortader, um eventuelle Thromben zu evakuieren, erfolgt die terminoterminaler Pfortaderanastomose. Die Verknotung der fortlaufenden Naht über einen Platzhalter soll die spätere Lumenaufweitung des Gefäßes ermöglichen und so eine Stenosierung vermeiden. Liegen keine anatomischen Besonderheiten vor, wird die arterielle Anastomose idealerweise als terminoterminaler Anastomose zwischen dem common ostium der Arteria hepatica communis und der Arteria gastroduodenalis des Spenders und dem common ostium der Arteria hepatica communis und der Arteria gastroduodenalis des Empfängers angelegt.

Nach Reperfusion und Blutstillung wird der Galleabfluss wiederhergestellt. Für die Wahl der Gallenganganastomose spielen die Grunderkrankung des Empfängers, die Größe der Gallengänge und vorherige Eingriffe an den Gallengängen eine Rolle (Kochhar et al., 2013). Sie kann auf zwei verschiedene Arten angelegt werden. Einmal im Sinne einer Choledocho-Choledochostomie, wobei die Gallengänge von Spender und Empfänger miteinander anastomosiert werden. Dies gilt als technisch einfacher, erhält die Funktion des Sphinkter Oddi und ermöglicht später den endoskopischen Zugang zu den Gallenwegen. Diese Art der Anastomose wird auch vor allem auf Grund der geringeren Inzidenz von biliären Komplikationen (Thethy et al., 2004; Buis et al., 2007) gewählt. Sie kann entweder End-zu-End oder Seit-zu-Seit erfolgen.

Eine Alternative hierzu ist die biliodigestive Roux-Y Anastomose, eine chirurgisch angelegte Verbindung zwischen dem Gallengangsystem beziehungsweise der Gallenblase und dem Jejunum. Diese Form der Gallengangsrekonstruktion kommt meist bei Retransplantationen oder Erkrankungen der extrahepatischen Gallenwege zur Anwendung. Ein endoskopischer Zugang zu den Gallenwegen ist hierbei in der Regel später nur erschwert möglich.

### 2.3.2 Postoperatives Management

Die primäre Erstversorgung im Anschluss an die Lebertransplantation erfolgt auf einer Intensivpflegestation. Im Rahmen des klinischen Monitorings zur Überprüfung der Organfunktion erfolgen in den ersten Tagen routinemäßig umfangreiche Laboruntersuchungen, Sonographien des Abdomens und dopplersonographische Darstellungen der Lebergefäße. Je nach Verlauf können die Patienten ab dem dritten postoperativen Tag auf eine Normalstation verlegt werden, wo neben der postoperativen Pflege die Basismedikation eingestellt wird. Im Normalfall werden die Patienten im Mittel drei bis vier Wochen nach Transplantation entlassen und absolvieren in der Regel eine ebenfalls dreiwöchige Anschlussheilbehandlung in einer Rehabilitationsklinik. Anschließend begeben sich die Patienten in die ambulante Weiterbetreuung, kommen aber regelmäßig zu Kontrolluntersuchungen in die Transplantationsambulanz. Die Nachuntersuchungen erfolgen bis zum 6. Monat nach Transplantation wöchentlich, bis zum 12. Monat alle zwei Wochen, bis zum 2. Jahr nach Transplantation monatlich und schließlich alle zwei Monate.



Bei Symptomen wie Fieber, Durchfall, hellem Stuhlgang, Ikterus, Juckreiz, Ödemen, Blutungen oder anderen Krankheitszeichen sollte eine sofortige Kontaktaufnahme mit dem Transplantationszentrum erfolgen. Bei jeglichem Verdacht auf die Entwicklung einer biliären Komplikation (sowohl in stationärer als auch in ambulanter Pflege) wurde eine ERCP durchgeführt. Falls diese nicht möglich war, kam eine PTCD zum Einsatz.

Regelmäßiger Kontakt zum Hausarzt und jährliche Facharzt-Untersuchungen zur Prophylaxe der möglichen Nebenwirkungen der Immunsuppressiva bei den jeweiligen Fachärzten wird angeraten.

#### 2.4 Klassifikation von Komplikationen

Wesentliche Komplikationen nach einer Lebertransplantation sind Transplantatversagen, Nachblutungen, vaskuläre Komplikationen, Gallengangskomplikationen, Infektionen, Abstoßungen, Rezidive der Grunderkrankung, metabolische und kardiovaskuläre Ereignisse als Beispiele für internistische Komplikationen und chirurgische Komplikationen wie Perforationen, Abszesse oder oberflächliche Wundinfekte.

Zur Einteilung und besseren Übersicht verwendeten wir außerdem die Klassifikation nach Clavien und Dindo. Diese beinhaltet fünf Schweregrade, wobei Grad 3 und 4 nochmals in je eine Unterkategorie a und b aufgeteilt sind (Dindo et al., 2004).

##### Grad 1

Eine Komplikation Grad 1 umfasst jegliche Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit einer pharmakologischen Behandlung oder chirurgischer, radiologischer beziehungsweise endoskopischer Intervention. Erlaubte Behandlungsoptionen sind Medikamente wie: Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte oder Physiotherapie. Eingeschlossen sind auch Wundinfektionen, die am Patientenbett eröffnet werden.

##### Grad 2

Unter einer Komplikation Grad 2 versteht man die Notwendigkeit pharmakologischer Behandlungen mit anderen als bei Grad 1 erlaubten Medikamenten sowie die

Notwendigkeit von Bluttransfusionen und parenteraler Ernährung. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass eine nicht zum OP-Zeitpunkt angelegte Ernährungssonde einem Grad 3a entspricht.

### Grad 3

Grad 3 beinhaltet Interventionen von chirurgischer, radiologischer oder endoskopischer Art. Hierbei wird nochmals unterschieden, ob dies unter Verwendung einer Lokalanästhesie (3a) oder Allgemeinanästhesie (3b) erfolgt.

### Grad 4

Komplikationen dieser Gruppe implizieren lebensbedrohliche Komplikationen, die einen Aufenthalt auf einer Intensivstation notwendig machen. Unter Grad 4a werden Organversagen inklusive Anwendung einer Dialyse, unter Grad 4b multiples Organversagen zusammengefasst. Beide Unterteilungen schließen zentralnervöse Komplikationen, wie bspw. Hirnblutungen, ischämische Verschlüsse, sowie Subarachnoidalblutungen ein.

### Grad 5

Eine Komplikation Grad 5 ist definiert als das Versterben des Patienten.

Major Komplikation: Hierunter werden die Kategorien Grad 3-5 zusammengefasst.

Im Mittelpunkt der Aufmerksamkeit stehen bei dieser Arbeit Komplikationen im Bereich des Gallengangsystems. BK können in biliäre Stenosen, biliäre Leckagen oder biliäre Konkremente unterteilt werden. Sie unterscheiden sich in Ätiologie, zeitlichem und örtlichem Auftreten. Gallenwegsstenosen und Strikturen können an der Anastomose (Anastomosenstenosen, AS) oder außerhalb des Anastomosenbereichs (sog. nicht-anastomotische Stenosen (NAS), hepatopetal der Anastomose gelegen) auftreten. Zeitlich können die BK anhand ihres Auftretens in frühe (innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation) und späte BK (> 1 Jahr postoperativ) aufgeteilt werden.

Die Entstehung solcher BK folgt in der Regel aus einem Zusammenspiel verschiedener Risikofaktoren. Teillebertransplantation, eine Hepatikojejunostomie, unzureichende

Operationstechniken und die Ischämie gelten als Risikofaktoren für die Entstehung von Gallenleckagen (Roos et al., 2017; Seehofer et al., 2013). Eine T-Drainage zur Entlastung des Gallengangsystems wird als weiterer Risikofaktor diskutiert, kommt in Bonn jedoch nicht zum Einsatz.

Als wesentliche Faktoren bei der Entwicklung der anastomotischen Gallengangsstenosen gelten postoperative Gallenleckages, Geschlechterinkongruenz, eine verlängerte warme und kalte Ischämiezeit und analog zu den Gallenleckagen eine unzureichende Operationstechnik, die Ischämie und die Verwendung einer Hepatikojejunosotomie sowie eine Teillebertransplantation (Roos et al., 2017; Seehofer et al., 2013; Verdonk et al., 2006a).

Relevante Einflussfaktoren auf die Entwicklung von NAS haben neben der Ischämie eine ABO-Inkompatibilität, eine chronische Abstoßung, eine wiederkehrende PSC, ein erhöhtes Spenderalter und vor allem die Qualität des Spenderorgans (Seehofer et al., 2013; Verdonk et al., 2006a).

Klinisch können sich BK durch abdominelle Schmerzen, Fieber, Ikterus und galliger Flüssigkeit aus einliegenden Drainagen äußern. Laborchemisch können erhöhte Entzündungsparameter, erhöhte Leberenzyme sowie Transaminasen und Cholestaseparameter einen Hinweis auf BK geben (Villa und Harrison, 2015).

Für die Diagnose von Gallengangsstenosen und Strikturen stehen verschiedene technische Methoden zur Auswahl: Ultraschall, Computertomografie/Magnetresonanztomographie, die ERCP, die PTCD und die Magnetresonanz-Cholangiographie.

Die Therapie erfolgt standesgemäß bei uns mit Hilfe der Endoskopie, in seltenen Fällen ist eine chirurgische Intervention für Patienten in Erwägung zu ziehen, bei denen andere therapeutische Möglichkeiten nicht erfolgreich waren.

## 2.5 Statistik

Die Daten wurden allesamt mit Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corporation, Redmond Washington USA, [www.microsoft.com](http://www.microsoft.com)) und SPSS 24 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) erhoben und ausgewertet.

Kontinuierliche normalverteilte Werte wurden mit dem Student's t-Test ermittelt und durch den Mittelwert und die Standardabweichung wiedergegeben. Nicht normalverteilte kontinuierliche Werte wurden mittels dem Mann-Whitney U-Test analysiert und als Median plus Interquartilsabstand dargestellt.

Kategorische Variablen wurden mit dem  $\chi^2$ -Test nach Pearson oder dem Fisher's exact Test analysiert und als Verhältnis mit Prozentangaben dargestellt.

Die Faktoren, die in der univariaten Analyse einen P-Wert  $< 0,1$  aufweisen, wurden zusätzlich mit einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse untersucht. Dabei wurde das relative Risiko durch das geschätzte Quotenverhältnis innerhalb eines 95 %-Konfidenzintervalls dargestellt.

Ein P-Wert  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant gewertet.

### 3. Ergebnisse

In die Auswertung eingeschlossen wurden alle am Universitätsklinikum Bonn durchgeführten orthotopen Lebertransplantationen in einem Studienzeitraum von 2013 bis 2018. Insgesamt waren das 102 Lebertransplantationen. Die Daten stammen allesamt aus einer klinikinternen Lebertransplantationsdatenbank, in die seit 1998 alle Patienten prospektiv eingetragen werden, die in der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Bonn eine orthotope Lebertransplantation erhalten.

#### 3.1 Biliäre Komplikationen

43 der 102 untersuchten Patienten entwickelten BK nach einer Lebertransplantation (42 %).

Diese reichten von milden Formen, gekennzeichnet durch eine im Labor bestätigte jedoch symptomlose Cholestase, bis hin zu schwerwiegenden Fällen mit parenchymaler Dekompensation auf Grund biliärer Strikturen. Zur Diagnostik verwendeten wir bei 41 Patienten erfolgreich die endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP). In nur zwei Fällen konnte keine ERCP auf Grund der Anastomosenart (Roux-en-Y Anastomose) durchgeführt werden. Hier erfolgte dann stattdessen eine perkutane transhepatische Cholangiographie (PTCD).

##### 3.1.1 Demographische Daten

Die demographischen Charakteristika unserer Patientenkohorte zeigt Tabelle 5.

Das mediane Alter der untersuchten Patienten war in beiden Patientengruppen (mit Entwicklung von BK und ohne BK) miteinander vergleichbar (medianes Alter ohne BK 54 Jahre (45-63) vs. mit BK 58 Jahre (51-63);  $P=0,175$ ). In der Gruppe der untersuchten Patienten, die keine BK entwickelten, war der Anteil der männlichen Patienten 64 %, bei den Patienten mit BK 49 % ( $P= 0,380$ ).

In Bezug auf den BMI zeigte sich auch eine annähernd gleiche Verteilung (keine BK  $25,30 \pm 4,04$  vs. BK  $25,99 \pm 5,05$ ;  $P=0,45$ ).

Die der Zirrhose zugrundeliegende Erkrankung zeigt signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen: Während Alkohol (keine BK 29 % vs. BK 21 %;  $P=0,367$ ) und eine PSC (keine BK 17 % vs. BK 9 %;  $P=0,268$ ) annähernd gleich häufig die Ursachen sind, sind virale Hepatitiden in der Gruppe ohne BK signifikant häufiger (keine BK 37 % vs. BK 14 %;  $P=0,009$ ), wobei andere Ursachen deutlich häufiger in der Gruppe mit biliären Komplikationen vorkommen (keine BK 25 % vs. BK 58 %;  $P=0,001$ ).

Beide Vergleichsgruppen zeigten zudem keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Häufigkeit eines bestehenden HCCs (keine BK 29 % vs. BK 23 %;  $P=0,530$ ) oder bezüglich des labMeld-Scores (keine BK: 20 (9-32) vs. BK 28 (12-36);  $P=0,174$ ).

Weiterhin gab es keine wesentliche Differenz in Anbetracht auf den Erhalt eines HU-Transplantates (keine BK 14 % vs. BK 12 %;  $P=0,773$ ) oder auf die Stadieneinteilung nach dem Child-Turcotte-Pugh Score (Child A:  $P=0,530$ , Child B:  $P=0,520$  und Child C:  $P=0,243$ ).

Die Blutgruppe A zeigte sich als Risikofaktor bei der Entwicklung einer BK. 58 % der Patienten mit BK wiesen Blutgruppe A auf, bei den Patienten ohne BK waren es nur 31 % ( $P=0,005$ ). Auch vorausgegangene abdominale Voroperationen waren bei Patienten mit BK signifikant häufiger: 58 % der Patienten mit BK wiesen im Vergleich zu 37 % bei den Patienten ohne BK ( $P=0,037$ ) abdominale Voroperationen vor der Transplantation auf. Eine Retransplantation war in der Gruppe mit BK etwas häufiger (14 % vs. 8 %;  $P=0,520$ ). Andere Charakteristika wie ein einliegender TIPS (keine BK 17 % vs. BK 19 %;  $P=0,829$ ), der CMV-Status von Spender (keine BK 32 % vs. BK 42 %;  $P=0,348$ ) und Empfänger (keine BK 46 % vs. BK 40 %;  $P=0,482$ ) oder diverse Vorerkrankungen (kardial: keine BK 15 % vs. BK 26 %;  $P=0,195$ , pulmonal: keine BK 15 % vs. BK 23 %;  $P=0,305$  oder renal: keine BK 37 % vs. BK 51 %;  $P=0,162$ ) erwiesen sich nicht als statistisch signifikant unterschiedlich.

Beide Vergleichsgruppen zeigten zudem keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich eines bestehenden präoperativen Diabetes mellitus (keine BK 19 % vs. BK 30 %;  $P=0,173$ ).

**Tab. 5:** Demographische Daten: Unterscheidungsmerkmal BK

	<b>Keine biliären Komplikationen</b> n = 59	<b>Biliäre Komplikationen</b> n = 43	<b>P</b>
Alter	54 (45-63)	58 (51-63)	0,175
Geschlecht			0,380
männlich	38 (64 %)	21 (49 %)	
weiblich	21 (36 %)	19 (51 %)	
BMI	25,30 ± 4,04	25,99 ± 5,05	0,45
Ursache für die Zirrhose*			
Alkohol	17 (29 %)	9 (21 %)	0,367
Virushepatitis	22 (37 %)	6 (14 %)	<b>0,009</b>
Primäre sklerosierende Cholangitis	10 (17 %)	4 (9 %)	0,268
Andere	15 (25 %)	25 (58 %)	<b>0,001</b>
Hepatozelluläres Karzinom	17 (29 %)	10 (23 %)	0,530
labMELD	20 (9-32)	28 (12-36)	0,174
HU-Listung	8 (14 %)	5 (12 %)	0,773
Child-Turcotte-Pugh			
A	17 (29 %)	10 (23 %)	0,530
B	20 (34 %)	12 (28 %)	0,520
C	22 (37 %)	21 (49 %)	0,243
Blutgruppe			
0	25 (42 %)	12 (28 %)	0,133
A	18 (31 %)	25 (58 %)	<b>0,005</b>
Abdominale Voroperationen	22 (37 %)	25 (58 %)	<b>0,037</b>
Retransplantation	5 (8 %)	6 (14 %)	0,520
TIPS präoperativ	10 (17 %)	8 (19 %)	0,829
Vorerkrankungen			
Kardial	9 (15 %)	11 (26 %)	0,195
Pulmonal	9 (15 %)	10 (23 %)	0,305
Renal	22 (37 %)	22 (51 %)	0,162
Diabetes	11 (19 %)	13 (30 %)	0,173
CMV Spender positiv	19 (32 %)	18 (42 %)	0,348
CMV Empfänger positiv	27 (46 %)	17 (40 %)	0,482

Dargestellt sind Mittelwert ± Standardabweichung, die absolute Häufigkeit und der Anteil in % oder Median mit Interquartilenabstand, statistisch signifikante Werte sind fett dargestellt

TIPS: transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt, HU: hohe Dringlichkeit

\* Mehrfachnennungen möglich

### 3.1.2 Perioperative Daten

Tabelle 6 umfasst Daten zum perioperativen Verlauf und der Operationstechnik in Bezug auf die Entwicklung von BK.

Bei dem Gewicht des Spenderorganes (keine BK 1565 (1339-1918) g vs. BK 1550 (1300-1825) g;  $P=0,573$ ) und der Operationsdauer (keine BK 326 (280-384) min. vs. BK 312 (290-404) min.;  $P=0,995$ ) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Sowohl die warme (keine BK 40 (32-50) min. vs. BK 42 (32-49) min.;  $P=0,592$ ) als auch die kalte Ischämiezeit (keine BK 566 (499-622) min. vs. BK 560 (485-632) min.;  $P=0,860$ ) zeigten keine Differenz in beiden Gruppen. Die Technik der Gallenganganastomose (Choledocho-Choledochostomie keine BK 83 % vs. BK 91 %;  $P=0,268$ ) wie auch der V. Cava inf.-Anastomose (Mod. Belghiti keine BK 59 % vs. BK 70 %;  $P=0,279$ ) hatte keinen Einfluss auf die Häufigkeit von BK.

Eine CPR (keine BK 3 % vs. BK 2 %;  $P=1,000$ ) als auch eine Notwendigkeit der vaskulären Rekonstruktion (keine BK 24 % vs. BK 16 %;  $P=0,358$ ) während der Lebertransplantation hatten keinen signifikanten Unterschied erzielt.

Die Anzahl an möglichen positiven Abstrichen ergab sowohl beim Spender (keine BK 3 % vs. BK 5 %;  $P=1,000$ ) als auch beim Empfänger (keine BK 34 % vs. BK 35 %;  $P=0,918$ ) keine signifikante Differenz.

Im Bereich der Transfusionen unterteilt in EKs (keine BK 6 vs. BK 6;  $P=0,650$ ), FFPs (keine BK 8 vs. BK 6;  $P=0,817$ ) und TKs (keine BK 1 vs. BK 2;  $P=0,577$ ) ließen sich keine signifikanten Ergebnisse darstellen.

Auch ein Blutverlust (keine BK 1100 (593-4000) ml vs. BK 1500 (588-2725) ml;  $P=0,815$ ) spielte in Bezug auf die Entwicklung von BK keine signifikante Rolle.

BK führten zu einem signifikant verlängerten Krankenhausaufenthalt (keine BK 23 (16-42) Tage vs. BK 36 (22-75) Tage;  $P=0,034$ ), wohingegen jedoch ein prolongierter Aufenthalt auf der Intensivstation keine statistisch signifikante Auswirkung (keine BK 5 (3-13) Tage vs. BK 7 (3-38) Tage;  $P=0,159$ ) auf die Entwicklung von BK hatte.



**Tab. 6:** Perioperative Daten: Unterscheidungsmerkmal BK

	<b>Keine biliären Komplikationen</b> n = 59	<b>Biliäre Komplikationen</b> n = 43	<b>P</b>
Gewicht der Spenderleber (g)	1565 (1339-1918)	1550 (1300-1825)	0,573
Operationsdauer (min)	326 (280-384)	312 (290-404)	0,995
Kalte Ischämiezeit (min)	566 (499-622)	560 (485-632)	0,860
Anastomosenzeit (min)	37 (30-45)	38 (28-47)	0,707
Warme Ischämiezeit (min)	40 (32-50)	42 (32-49)	0,592
Choledocho-Choledochostomie	49 (83 %)	39 (91 %)	0,268
Modifizierte Belgithi-Anastomose	35 (59 %)	30 (70 %)	0,279
CPR intraoperativ	2 (3 %)	1 (2 %)	1,000
Vaskuläre Rekonstruktion	14 (24 %)	7 (16 %)	0,358
Mikrobiologischer Abstrich positiv			
Spender	2 (3 %)	2 (5 %)	1,000
Empfänger	20 (34 %)	15 (35 %)	0,918
Transfusionen			
EKs	6 (0-13)	6 (2-12)	0,650
FFPs	8 (2-16)	6 (4-16)	0,817
TKs	1 (0-4)	2 (0-3)	0,577
Blutverlust (ml)	1100 (593-4000)	1500 (588-2725)	0,815
Krankenhausaufenthalt perioperativ (Tage)	23 (16-42)	36 (22-75)	<b>0,034</b>
Aufenthalt Intensivstation perioperativ (Tage)	5 (3-13)	7 (3-38)	0,159

Dargestellt sind Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, die absolute Häufigkeit und der Anteil in % oder Median mit Interquartilenabstand, statistisch signifikante Werte sind fett dargestellt,

CPR: Kardiopulmonale Reanimation, EK: Erythrozytenkonzentrat, FFP: Gefrorenes Frischplasma, TK: Thrombozytenkonzentrat

### 3.1.3 Postoperativer Verlauf

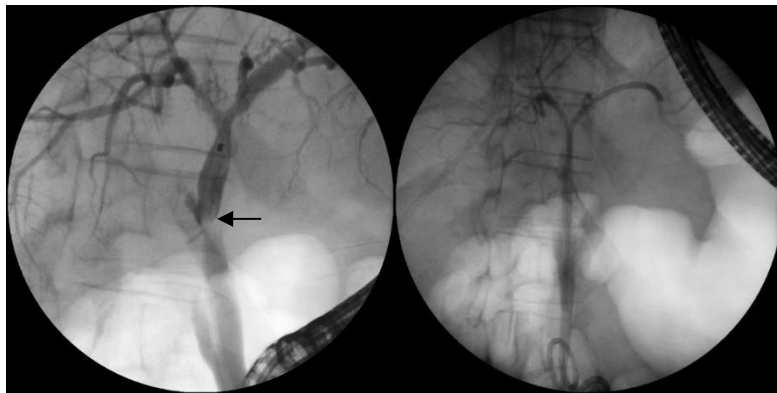
Tabelle 7 gibt einen Überblick über den postoperativen Verlauf.

Die Bilirubinal- und Peakwerte waren in den ersten 30 Tagen nach Transplantation signifikant unterschiedlich: Der Talwert war in der Gruppe ohne BK mit 0,78 (0,52-1,12) mg/dl signifikant geringer als in der Gruppe mit biliären Komplikationen (1,02 (0,67-1,96) mg/dl;  $P=0,015$ ). Gleiches gilt für den Peakwert (keine BK 8,25 (4,58-13,34) mg/dl vs. 10,98 (8,02-22,95) mg/dl;  $P=0,001$ ).

Biliäre Strikturen machten mit 95 % die häufigsten BK aus. Von diesen waren 46 % Anastomosenstrikturen.

In der ERCP zeigte sich beispielsweise beim positiven Befund einer Anastomosenstriktur dann das typische Bild eines erweiterten zentralen Gallengangsystems und Kontrastmittelaussparungen im Bereich der Anastomose (siehe Pfeil Abbildung 2).

Nach endoskopischer Ballondilatation der Anastomose und anschließender Implantation eines Stents konnte diese Striktur erfolgreich behandelt werden (siehe Abbildung 3).



**Abb. 2:** Durch ERCP erkennbare Einengung eines Gallengangs (Anastomosenstriktur) vor Intervention (siehe Pfeil) (Glowka et al., 2021)

**Abb. 3:** Nach erfolgreicher Dilatation dieser Striktur (derselbe Patient) durch eine ERCP mit anschließender Einlage eines Stents (Glowka et al., 2021)

Bei 49 % der BK handelte es sich um nicht-anastomotische Strikturen (siehe Abbildung 4). In Abbildung 4 zeigen sich im Gegensatz zu Abbildung 2 mehrere Stenosen, die sich nicht im Bereich der Anastomose, sondern meist zentral liegend befinden (siehe Pfeile).

Auch hier zeigen sich diese in der ERCP durch Kontrastmittelaussparungen und erweiterte Gallengänge.



**Abb. 4:** In der ERCP dargestellte Strikturen mehrerer Gallengänge (siehe Pfeile), die sich außerhalb der Anastomose befinden (Glowka et al., 2021)

Eine Galleleckage trat (teilweise zusätzlich) bei 16 % der Patienten auf. 86 % der BK traten im ersten Jahr nach Transplantation auf.

Postoperative Komplikationen wie eine postoperative Blutung (keine BK 20 % vs. BK 16 %;  $P=0,603$ ), oberflächliche Wundinfektionen (keine BK 14 % vs. BK 9 %;  $P=0,510$ ), tiefe (=subfasziale) Wundinfektionen (keine BK 5 % vs. BK 5 %;  $P=1,000$ ), ein thrombotischer Verschluss der Leberarterie (keine BK 2 % vs. BK 7 %;  $P=0,310$ ) und Pneumonien (keine BK 15 % vs. BK 30 %;  $P=0,069$ ) zeigten keinen signifikanten Unterschied. Revisionslaparotomien waren insgesamt häufig (keine BK 47 % vs. BK 35 %), aber ebenfalls ohne signifikanten Unterschied ( $P=0,514$ ).

Primäres Transplantatversagen (keine BK 3 % vs. BK 7 %;  $P=0,648$ ) und Abstoßungen (keine BK 8 % vs. BK 16 %;  $P=0,195$ ) waren in beiden Gruppen etwa gleich häufig, ebenso gab es keine Unterschiede in den immunsuppressiven Regimen.

81 % der Patienten mit BK hatten Majorkomplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation im Vergleich zu 56 % in der Gruppe ohne BK ( $P=0,007$ ).

**Tab. 7:** Komplikationen und immunsuppressive Medikation: Unterscheidungsmerkmal BK

	<b>Keine biliären Komplikationen</b> n = 59	<b>Biliäre Komplikationen</b> n = 43	<b>P</b>
Bilirubin (mg/dl) in den ersten 30 Tagen			
Minimum	0,78 (0,52-1,12)	1,02 (0,67-1,96)	<b>0,015</b>
Maximum	8,25 (4,58-13,34)	10,98 (8,02-22,95)	<b>0,001</b>
Gallengangstenose innerhalb außerhalb der Anastomose		41 (95 %) 20 (46 %) 21 (49%)	
Gallenleckage früh spät (>1 Jahr postoperativ)		7 (16%) 37 (86 %) 6 (14%)	
Postoperative Blutung	12 (20 %)	7 (16 %)	0,603
Postoperative oberflächliche Wundinfektion	8 (14 %)	4 (9 %)	0,510
Postoperative tiefe (subfasziale) Wundinfektion	3 (5 %)	2 (5 %)	1,000
Leberarterienthrombose	1 (2 %)	3 (7 %)	0,310
Primäres Transplantatversagen	2 (3 %)	3 (7 %)	0,648
Abstoßung	4 (8 %)	7 (16 %)	0,195
Pneumonie	9 (15 %)	13 (30 %)	0,069
Dindo-Clavien °3-5	33 (56 %)	35 (81 %)	<b>0,007</b>
Erneute Operationen	28 (47 %)	15 (35 %)	0,514
Immunsuppressiva*			
Tacrolimus	41 (69 %)	32 (74 %)	0,586
Ciclosporin	21 (36 %)	17 (40 %)	0,684
CellCept	22 (37 %)	23 (53 %)	0,104
Everolimus	17 (29 %)	11 (26 %)	0,718

Dargestellt sind Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, die absolute Häufigkeit und der Anteil in % oder Median mit Interquartilenabstand, statistisch signifikante Werte sind fett dargestellt,

\* Mehrfachnennungen möglich

### 3.2 1-Jahres-Mortalität

Um früh auftretende Einflussfaktoren innerhalb des ersten Jahres feststellen zu können, haben wir die Patienten in Hinblick auf die verschiedenen Risikofaktoren bezüglich der 1-Jahres-Mortalitätsrate untersucht. In unserer Studie ergab sich eine 1-Jahres-Mortalitätsrate von 12,7 %.

#### 3.2.1 Demographische Daten

Die demographischen Merkmale unserer Patientenkohorte zeigt Tabelle 8.

Das mediane Alter der untersuchten Patienten war in beiden Patientengruppen (Überlebende und verstorbene Patienten) miteinander vergleichbar (medianes Alter bei den Überlebenden 55 Jahre (46-63) vs. medianes Alter 59 Jahre (52-64) bei den Verstorbenen;  $P=0,239$ ).

In Bezug auf die Geschlechterverteilung war der Anteil der männlichen Patienten 62 % bei den Überlebenden, bei den Verstorbenen machte er 54 % aus ( $P=0,583$ ).

Alkohol (24 % bei den Überlebenden vs. 38 % bei den Verstorbenen;  $P=0,308$ ), eine PSC (14 % bei den Überlebenden vs. 15 % bei den Verstorbenen;  $P=1,000$ ) und andere Ursachen (38 % bei den Überlebenden vs. 46 % bei den Verstorbenen;  $P=0,583$ ) erwiesen sich nicht als signifikante Risikofaktoren. Hingegen sind virale Hepatitiden in der Gruppe der Verstorbenen signifikant seltener als in der Gruppe der Überlebenden (31 % vs. 0 %;  $P=0,017$ ). Kein Patient mit einer viralen Hepatitis als Ursache für die Leberzirrhose verstarb innerhalb des ersten Jahres nach der Lebertransplantation.

Es zeigte sich keine wesentliche statistisch signifikante Differenz in der Häufigkeit eines bestehenden HCC (28 % bei den Überlebenden vs. 15 % bei den Verstorbenen;  $P=0,505$ ) oder bezüglich des labMeld-Scores (20 (9-33) bei den Überlebenden vs. 32 (9-36) bei den Verstorbenen;  $P=0,31$ ).

Des Weiteren spielte weder der Erhalt eines HU-Transplantates (12 % bei den Überlebenden vs. 15 % bei den Verstorbenen;  $P=0,670$ ) noch die Stadieneinteilung nach

dem Child-Turcotte-Pugh Score (Child A:  $P=1,000$ , Child B:  $P=0,755$  und Child C:  $P=0,130$ ) eine signifikante Rolle.

Hinsichtlich der Blutgruppen zeigte sich eine ähnliche Verteilung der Blutgruppen 0 und A in beiden Verlaufgruppen (Blutgruppe 0: 36 % bei den Überlebenden vs. 38 % bei den Verstorbenen;  $P=1,000$ ), Blutgruppe A: 42 % bei den Überlebenden vs. 46 % bei den Verstorbenen;  $P=0,755$ ). Vorausgegangene abdominale Voroperationen hatten keinen wesentlichen Einfluss auf die 1-Jahres-Mortalität (44 % bei den Überlebenden vs. 62 % bei den Verstorbenen;  $P= 0,231$ ).

Eine Retransplantation zeigte sich als signifikanter Risikofaktor in Bezug auf die 1-Jahres-Mortalitätsrate. Auch hier erfolgte bei einem Drittel der Verstorbenen eine erneute Transplantation (8 % bei den Überlebenden vs. 31 % bei den Verstorbenen;  $P=0,032$ ). Patienten mit kardialen Vorerkrankungen hatten ein signifikant höheres Risiko, innerhalb des ersten Jahres zu versterben. 46 % der Verstorbenen wiesen kardiale Problematiken auf. Bei den Überlebenden machten diese nur 16 % aus ( $P=0,019$ ). Andere Vorerkrankungen, wie beispielweise pulmonale (19 % bei den Überlebenden vs. 15 % bei den Verstorbenen;  $P=1,000$ ) als auch renale (42 % bei den Überlebenden vs. 54 % bei den Verstorbenen;  $P= 0,404$ ) Beschwerden, zeigten jedoch keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die 1-Jahres-Mortalitätsrate. Auch ein diagnostizierter Diabetes mellitus hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Sterblichkeit (25 % bei den Überlebenden vs. 15 % bei den Verstorbenen;  $P=0,728$ ).

Hinsichtlich eines präoperativ einliegenden TIPS (17 % bei den Überlebenden vs. 23 % bei den Verstorbenen;  $P=0,696$ ) oder eines positiven CMV-Befundes sowohl des Spenders (36 % bei den Überlebenden vs. 38 % bei den Verstorbenen;  $P=1,000$ ) als auch des Empfängers (44 % bei den Überlebenden vs. 38 % bei den Verstorbenen;  $P=0,691$ ) konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in den beiden Verlaufgruppen festgestellt werden.

**Tab. 8:** Demographische Daten: Unterscheidungsmerkmal Mortalität

	<b>Exitus nein</b> n = 89	<b>Exitus ja</b> n = 13	<b>P</b>
Alter	55 (46-63)	59 (52-64)	0,239
Geschlecht			0,583
Männlich	55 (62 %)	7 (54 %)	
Weiblich	34 (38 %)	6 (46 %)	
Ursache für die Zirrhose*			
Alkohol	21 (24 %)	5 (38 %)	0,308
Virushepatitis	28 (31 %)	0 %	<b>0,017</b>
Primäre sklerosierende Cholangitis	12 (14 %)	2 (15 %)	1,000
Andere	34 (38 %)	6 (46 %)	0,583
Hepatozelluläres Karzinom	25 (28 %)	2 (15 %)	0,505
labMELD	20 (9-33)	32 (9-36)	0,31
HU-Listung	11 (12 %)	2 (15 %)	0,670
Child-Turcotte-Pugh			
A	24 (27 %)	3 (23 %)	1,000
B	30 (34 %)	2 (15 %)	0,755
C	35 (39 %)	8 (62 %)	0,130
Blutgruppe			
0	32 (36 %)	5 (38 %)	1,000
A	37 (42 %)	6 (46 %)	0,755
Abdominale Voroperationen	39 (44 %)	8 (62 %)	0,231
Retransplantation	7 (8 %)	4 (31 %)	<b>0,032</b>
TIPS präoperativ	15 (17 %)	3 (23 %)	0,696
Vorerkrankungen			
Kardial	14 (16 %)	6 (46 %)	<b>0,019</b>
Pulmonal	17 (19 %)	2 (15 %)	1,000
Renal	37 (42 %)	7 (54 %)	0,404
Diabetes	22 (25 %)	2 (15 %)	0,728
CMV Spender positiv	32 (36 %)	5 (38 %)	1,000
CMV Empfänger positiv	39 (44 %)	5 (38 %)	0,691

Dargestellt sind die absolute Häufigkeit und der Anteil in % oder Median mit Interquartilenabstand, statistisch signifikante Werte sind fett dargestellt,

TIPS: transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt, HU: hohe Dringlichkeit

\* Mehrfachnennungen möglich.

### 3.2.2 Perioperative Daten

Tabelle 9 stellt die Daten zum perioperativen Verlauf und der Operationstechnik in Bezug auf die 1-Jahres-Mortalitätsrate dar.

Ein niedrigeres Organgewicht erwies sich als einflussreicher Risikofaktor. In unserer Patientenkohorte lag das mittlere Organgewicht des Spenderorgans bei den verstorbenen Patienten unter dem Organgewicht der Überlebenden (1655 g  $\pm$  392 g bei den Überlebenden vs. 1357 g  $\pm$  261 g bei den Verstorbenen; P=0,002).

Eine verkürzte Dauer der kalten Ischämiezeit (574 (492,5-627) min. bei den Überlebenden vs. 518 (501-627,5) min. bei den Verstorbenen; P=0,440) blieb ohne statistische Signifikanz.

Im Bereich der Technik der Gallengangsanastomose (Choledocho-Choledochostomie 88 % bei den Überlebenden vs. 77 % bei den Verstorbenen; P=0,381) und der V. cava inf.-Anastomose (Mod. Belghiti 65 % bei den Überlebenden vs. 54 % bei den Verstorbenen; P=0,539) zeigte sich kein signifikanter Unterschied in beiden Verlaufsgruppen.

Eine CPR (2 % bei den Überlebenden vs. 8 % bei den Verstorbenen; P=0,339) als auch eine Notwendigkeit der vaskulären Rekonstruktion (21 % bei den Überlebenden vs. 15 % bei den Verstorbenen; P=1,000) während der Lebertransplantation führten zu keinem signifikanten Unterschied innerhalb der beiden Kohorten.

In Bezug auf die Anzahl an möglichen positiven mikrobiologischen Abstrichen zeigte sich eine annähernde gleiche Verteilung sowohl auf Seite des Spenders (36 % bei den Überlebenden vs. 38 % bei den Verstorbenen; P=1,000) als auch des Empfängers (44 % bei den Überlebenden vs. 38 % bei den Verstorbenen; P=0,691).

Im Hinblick auf die verabreichten Transfusionen unterteilt in EKs (5 bei den Überlebenden vs. 10 bei den Verstorbenen; P=0,554), FFPs (8 bei den Überlebenden vs. 12 bei den Verstorbenen; P=0,813) und TKs (1 bei den Überlebenden vs. 2 bei den Verstorbenen; P=0,464) ließen sich keine signifikanten Ergebnisse erzielen.

Auch ein Blutverlust (1100 (600-3200) ml bei den Überlebenden vs. 1900 (750-4375) ml bei den Verstorbenen; P=0,500) blieb ohne signifikante Relevanz.



Als weitere Einflussgröße ist der Aufenthalt auf der Intensivstation anzusehen. Ein verlängerter Aufenthalt auf der Intensivstation (5 (3-12,5) Tage bei den Überlebenden vs. 26 (8,5-181,5) Tage bei den Verstorbenen) führte zu einem signifikant höheren Mortalitätsrisiko ( $P=0,003$ ). Auch die Dauer des Krankenhausaufenthaltes (23 (18,5-44) Tage bei den Überlebenden vs. 62 (16,5-210,5) Tage bei den Verstorbenen;  $P=0,086$ ) war in der Gruppe der Verstorbenen verlängert, jedoch ohne statistische Signifikanz.

**Tab. 9:** Perioperative Daten: Unterscheidungsmerkmal Mortalität

	<b>Exitus nein</b> n = 89	<b>Exitus ja</b> n = 13	<b>P</b>
Gewicht der Spenderleber (g)	1655 ± 392	1357 ± 261	<b>0,002</b>
Kalte Ischämiezeit (min)	574 (492,5-627)	518 (501-627,5)	0,440
Choledocho-Choledochostomie	78 (88 %)	10 (77 %)	0,381
Modifizierte Belgithi-Anastomose	58 (65 %)	7 (54 %)	0,539
CPR intraoperativ	2 (2 %)	1 (8 %)	0,339
Vaskuläre Rekonstruktion	19 (21 %)	2 (15 %)	1,000
Mikrobiologischer Abstrich positiv			
Spender	32 (36 %)	5 (38 %)	1,000
Empfänger	39 (44 %)	5 (38 %)	0,691
Transfusionen			
EKs	5 (2-11)	10 (0,5-13,5)	0,554
FFPs	8 (3-16)	12 (3-16)	0,813
TKs	1 (0-3)	2 (0-4)	0,464
Blutverlust (ml)	1100 (600-3200)	1900 (750-4375)	0,500
Krankenhausaufenthalt (Tage)	23 (18,5-44)	62 (16,5-210,5)	0,086
Aufenthalt Intensivstation (Tage)	5 (3-12,5)	26 (8,5-181,5)	<b>0,003</b>

Dargestellt sind Mittelwert ± Standardabweichung, die absolute Häufigkeit und der Anteil in % oder Median mit Interquartilenabstand, statistisch signifikante Werte sind fett dargestellt,

CPR: Kardiopulmonale Reanimation, EK: Erythrozytenkonzentrat, FFP: Gefrorenes Frischplasma, TK: Thrombozytenkonzentrat

### 3.2.3 Postoperativer Verlauf

Tabelle 10 umfasst die Daten zum postoperativen Verlauf.

Der Bilirubinalwert zeigte in Bezug zur 1-Jahres-Mortalität in den ersten 30 Tagen nach Transplantation einen signifikanten Unterschied: Der Talwert war in der Gruppe der Überlebenden mit 0,86 (0,54-1,29) mg/dl signifikant geringer als in der Gruppe der Verstorbenen (1,07 (0,77-4,07) mg/dl;  $P=0,043$ ). Auch für den Peakwert gilt dies (9,1 (6,1-14,95) mg/dl bei den Überlebenden vs. 13,7 (5,4-24,55) mg/dl bei den Verstorbenen), jedoch ohne signifikante Relevanz ( $P=0,416$ ).

In Bezug auf die 1-Jahres-Mortalität konnten wir einen entscheidenden Einfluss von BK darstellen. Patienten, die eine Gallenleckage postoperativ entwickelten, verstarben signifikant häufiger (5 % bei den Überlebenden vs. 23 % bei den Verstorbenen;  $P=0,042$ ). Auch in der Gruppe der verstorbenen Patienten war der Anteil an Patienten mit einer Gallengangsstenose höher (38 % bei den Überlebenden vs. 54 % bei den Verstorbenen;  $P=0,283$ ).

Darüber hinaus stellte sich eine postoperative Blutung als signifikanter Risikofaktor dar. Die Mortalitätsrate war in der Gruppe der verstorbenen Patienten mit diesen Komplikationen erhöht (15 % bei den Überlebenden vs. 46 % bei den Verstorbenen;  $P=0,014$ ). Andere postoperative Komplikationen wie oberflächliche Wundinfektionen (14 % bei den Überlebenden vs. 0 % bei den Verstorbenen;  $P=0,355$ ), tiefe (=subfasziale) Wundinfektionen (6 % bei den Überlebenden vs. 0 % bei den Verstorbenen;  $P=1,000$ ), ein thrombotischer Verschluss der Leberarterie (3 % bei den Überlebenden vs. 15 % bei den Verstorbenen;  $P=0,121$ ) und Pneumonien (19 % bei den Überlebenden vs. 39 % bei den Verstorbenen;  $P=0,147$ ) erwiesen sich nicht als statistisch signifikant unterschiedlich. Auch die Anzahl an Abstoßungen in beiden Patientengruppen (10 % bei den Überlebenden vs. 15 % bei den Verstorbenen;  $P=0,629$ ) war annähernd gleich verteilt.

Zudem zeigte eine primäre Nichtfunktion des Organs ein erhöhtes Risiko in Bezug zur 1-Jahres-Mortalität. Das Risiko, innerhalb des ersten Jahres zu versterben, war signifikant höher (2 % bei den Überlebenden vs. 23 % bei den Verstorbenen) als unter regulärer

Organfunktion ( $P=0,014$ ). Auch Revisionslaparotomien traten in der Gruppe der Verstorbenen signifikant häufiger auf (27 % bei den Überlebenden vs. 62 % bei den Verstorbenen;  $P=0,022$ ).

Alle 13 verstorbenen Patienten gehörten den Majorkomplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation an ( $P=0,001$ ). Dahingegen wiesen diese Eigenschaft nur 56 % der Überlebenden auf. Die Einnahme verschiedener Immunsuppressiva stellte sich als signifikant unterschiedlich dar. Patienten, die Everolimus als Immunsuppressiva erhielten, verstarben seltener (31 % bei den Überlebenden vs. 0 % bei den Verstorbenen;  $P=0,017$ ). Andere Immunsuppressiva (Tacrolimus:  $P=0,340$ , Ciclosporin:  $P=0,545$  oder CellCept:  $P=0,299$ ) erwiesen sich nicht als statistisch relevant.

**Tab. 10:** Komplikationen und immunsuppressive Medikation: Unterscheidungsmerkmal Mortalität

	<b>Exitus nein</b> n = 89	<b>Exitus ja</b> n = 13	<b>P</b>
Bilirubin (mg/dl) in den ersten 30 Tagen			
Minimum	0,86 (0,54-1,29)	1,07 (0,77-4,07)	<b>0,043</b>
Maximum	9,1 (6,1-14,95)	13,7 (5,4-24,55)	0,416
Gallengangsstenose	34 (38 %)	7 (54 %)	0,283
Gallenleckage	4 (5 %)	3 (23 %)	<b>0,042</b>
Postoperative Blutung	13 (15 %)	6 (46 %)	<b>0,014</b>
Postoperative oberflächliche Wundinfektion	12 (14 %)	0 %	0,355
Postoperative tiefe (subfasziale) Wundinfektion	5 (6 %)	0 %	1,000
Gefäßverschluss	3 (3 %)	2 (15 %)	0,121
Primäre Nichtfunktion	2 (2 %)	3 (23 %)	<b>0,014</b>
Abstoßung	9 (10 %)	2 (15 %)	0,629
Pneumonie	17 (19 %)	5 (39 %)	0,147
Dindo-Clavien °3-5	50 (56 %)	13 (100 %)	<b>0,001</b>
Erneute Operationen	24 (27 %)	8 (62 %)	<b>0,022</b>
Immunsuppressiva *			
Tacrolimus	62 (70 %)	11 (85 %)	0,340
Ciclosporin	32 (36 %)	6 (46 %)	0,545
CellCept	41 (46 %)	4 (31 %)	0,299
Everolimus	28 (31 %)	0 %	<b>0,017</b>

Dargestellt sind Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, die absolute Häufigkeit und der Anteil in % oder Median mit Interquartilenabstand, statistisch signifikante Werte sind fett dargestellt, \* Mehrfachnennungen möglich

### 3.2.4 Risikofaktoren für 1-Jahres-Mortalität

Einen Überblick über Risikofaktoren bezüglich der 1-Jahres-Mortalität gibt Tabelle 11.

Es stellte sich heraus, dass eine Virushepatitis, die ursächlich für die Leberzirrhose verantwortlich war, zu einer signifikant geringen Mortalität im ersten postoperativen Jahr führte (31 % bei den Überlebenden vs. 0 % bei den Verstorbenen;  $P=0,017$ ).

In der Gruppe der Patienten mit Vorerkrankungen waren präoperativ bestehende kardiale Beschwerden verantwortlich für die höchste Mortalitätsrate. 46 % der Patienten, die im ersten Jahr verstarben, wiesen kardiale Vorerkrankungen auf ( $P=0,019$ ).

Darüber hinaus zeigte sich ein signifikanter Unterschied des Bilirubinalwertes der ersten 30 Tage postoperativ in Bezug zur 1-Jahres-Mortalität: Der Talwert war in der Gruppe der Überlebenden mit 0,86 (0,54-1,29) mg/dl signifikant geringer als in der Gruppe der Verstorbenen, wo er bei 1,07 (0,77-4,07) mg/dl lag ( $P=0,043$ ). Ähnlich dazu war auch das Organgewicht der Spenderleber signifikant unterschiedlich in beiden Verlaufsgruppen. Hier war das Gewicht der Spenderleber in der Gruppe der Verstorbenen signifikant geringer als bei den Überlebenden (1655 g  $\pm$  392 g bei den Überlebenden vs. 1357 g  $\pm$  261 g bei den Verstorbenen;  $P=0,002$ ).

Bezüglich weiterer postoperativer Komplikationen zeigten sich postoperative Blutungen (15 % bei den Überlebenden vs. 46 % bei den Verstorbenen;  $P=0,014$ ), BK (38 % bei den Überlebenden vs. 69 % bei den Verstorbenen;  $P=0,034$ ) und eine primäre Nichtfunktion des Organes (2 % vs. 23 %;  $P=0,014$ ) als signifikante Risikofaktoren, da diese bei einem Großteil der Patienten, die innerhalb des ersten Jahres verstorben sind, auftraten.

Die Patienten die sich noch weiteren Operationen innerhalb des ersten Jahres unterziehen mussten, wie beispielsweise einer Relaparotomie, wiesen ein deutlich höheres Risiko auf, innerhalb des ersten Jahres zu versterben (27 % bei den Überlebenden vs. 62 % bei den Verstorbenen;  $P=0,022$ ). Auch eine erneute Retransplantation wirkte sich signifikant negativ aus (8 % bei den Überlebenden vs. 31 % bei den Verstorbenen;  $P=0,032$ ). Im Zusammenhang dazu erwies sich auch ein verlängerter Aufenthalt auf der Intensivstation als signifikanter Einflussfaktor auf die 1-

Jahres-Mortalität (5 (3-13) Tage bei den Überlebenden vs. 26 (9-182) Tage bei den Verstorbenen; P=0,003).

**Tab. 11:** Risikofaktoren für 1-Jahres-Mortalität

	<b>Exitus nein</b> n = 89	<b>Exitus ja</b> n = 13	<b>P</b>
Ursache für die Zirrhose:			
Virushepatitis	28 (31 %)	0 (0 %)	<b>0,017</b>
Kardiale Vorerkrankungen	14 (16 %)	6 (46 %)	<b>0,019</b>
Retransplantation	7 (8 %)	4 (31 %)	<b>0,032</b>
Gewicht der Spenderleber (g)	1655 ± 392	1357 ± 261	<b>0,002</b>
Bilirubinwert-Minimum (mg/dl) in den ersten 30 Tagen	0,86 (0,54-1,29)	1,07 (0,77-4,07)	<b>0,043</b>
Aufenthalt Intensivstation (Tage)	5 (3-13)	26 (9-182)	<b>0,003</b>
Postoperative Blutungen	13 (15 %)	6 (46 %)	<b>0,014</b>
Biliäre Komplikationen	34 (38 %)	9 (69 %)	<b>0,034</b>
Primäre Nichtfunktion	2 (2 %)	3 (23 %)	<b>0,014</b>
Erneute Operationen	24 (27 %)	8 (62 %)	<b>0,022</b>

Dargestellt sind Mittelwert ± Standardabweichung, die absolute Häufigkeit und der Anteil in % oder Median mit Interquartilenabstand, statistisch signifikante Werte sind fett dargestellt

### 3.2.5 Multivariatanalyse der präoperativen Risikofaktoren

Als multivariate signifikante präoperative Risikofaktoren bestätigten sich präoperativ vorliegende kardiale Vorerkrankungen ( $P=0,020$ ) und eine Retransplantation ( $P=0,031$ ). Das Quotenverhältnis liegt für jeden aufgeführten Faktor über dem kritischen Wert von 1.

**Tab. 12:** Multivariate Analyse der Risikofaktoren 1-Jahres-Mortalität

	Quotenverhältnis	95 % Konfidenzintervall	P
Kardiale Vorerkrankungen	4,556	1,265 – 16,414	<b>0,020</b>
Retransplantation	5,153	1,165 – 22,785	<b>0,031</b>

Dargestellt sind das geschätzte Quotenverhältniss innerhalb eines 95 %-Konfidenzintervalls, statistisch signifikante Werte sind fett dargestellt

### 3.3 3-Jahres-Mortalität

#### 3.3.1 Demographische Daten

Tabelle 13 zeigt die erhobenen demographischen Daten in Anbetracht der 3-Jahres-Mortalitätsrate. Diese 3-Jahres-Mortalitätsrate in unserer Studie beträgt 17,6 %.

In Bezug auf die 3-Jahres-Mortalitätsrate zeigten sich zu Beginn gleichverteilte Werte bezogen auf das mediane Alter (medianes Alter 55 (46,25-63) Jahre bei den Überlebenden vs. mediane Alter 59 (52-64,25) Jahre bei den Verstorbenen;  $P=0,239$ ). Bei der Differenzierung der Geschlechterverteilung zeigte sich, dass der Anteil von Frauen und Männern bei den Verstorbenen gleichverteilt ist (50 % vs. 50 %). Bei den Überlebenden war jedoch der Anteil der männlichen Patienten fast doppelt so hoch wie bei den Frauen (63 % vs. 37 %). Jedoch erwiesen sich diese Werte nicht als statistisch signifikant ( $P=0,302$ ).

Analog zur 1-Jahres-Mortalität ließ sich auch ein statistischer Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der 3-Jahres-Mortalität und der Zirrhose zugrundeliegenden Erkrankung feststellen.

Alkohol (24 % bei den Überlebenden vs. 33 % bei den Verstorbenen;  $P=0,389$ ), eine PSC (12 % bei den Überlebenden vs. 22 % bei den Verstorbenen;  $P=0,248$ ) und andere Ursachen (38 % bei den Überlebenden vs. 44 % bei den Verstorbenen;  $P=0,608$ ) sind in beiden Gruppen annähernd gleich häufig als Ursache für eine Leberzirrhose verteilt. Hingegen sind virale Hepatitiden in der Gruppe der Verstorbenen signifikant seltener als in der Gruppe der Überlebenden (32 % vs. 6 %;  $P=0,021$ ). Nur ein Patient mit einer viralen Hepatitis als Ursache für die Leberzirrhose verstarb innerhalb der ersten drei Jahre nach der Lebertransplantation.

Andere Vorerkrankungen, wie ein präoperativ vorliegender HCC, zeigten keine statistisch signifikante Differenz (30 % bei den Überlebenden vs. 11 % bei den Verstorbenen;  $P=0,104$ ).

Zudem gab es keine wesentliche Differenz in Hinblick auf den labMeld-Score (20 (9-32,75) bei den Überlebenden vs. 31,5 (8,75-36,25) bei dem Verstorbenen;  $P=0,310$ ) oder den Erhalt eines HU-Transplantates (13 % bei den Überlebende vs. 11 % bei den Verstorbenen;  $P=0,819$ ).



Patienten, die einem Child-Turcotte-Pugh Stadium der Klasse C (siehe 2.2.3) zugeteilt worden sind, verstarben signifikant häufiger (37 % Überlebende vs. 67 % Verstorbene;  $P=0,020$ ). Für die anderen beiden Stadieneinteilungen (Child A:  $P=0,299$  oder Child B:  $P=0,138$ ) konnte dies nicht dargestellt werden.

Eine annähernd gleiche Verteilung zeigte sich auch im Bereich der Blutgruppen (Blutgruppe 0: 38 % bei den Überlebenden vs. 28 % bei den Verstorbenen;  $P=0,409$ , Blutgruppe A: 42 % bei den Überlebenden vs. 44 % bei den Verstorbenen;  $P=0,829$ ).

Vorausgegangene abdominale Voroperationen waren bei Patienten mit BK etwas häufiger: 67 % der Patienten mit BK wiesen abdominale Voroperationen vor der Transplantation im Vergleich zu 42 % bei den Patienten ohne BK auf ( $P=0,053$ ).

Eine Retransplantation zeigte sich als signifikanter Risikofaktor. Über ein Drittel der Verstorbenen musste sich einer erneuten Transplantation unterziehen (6 % bei den Überlebenden vs. 33 % bei den Verstorbenen;  $P=0,004$ ).

Kardiale (17 % bei den Überlebenden vs. 33 % bei den Verstorbenen;  $P=0,115$ ), pulmonale (19 % bei den Überlebenden vs. 17 % bei den Verstorbenen;  $P=0,814$ ) als auch renale (44 % bei den Überlebenden vs. 39 % bei den Verstorbenen;  $P=0,688$ ) Vorerkrankungen zeigten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die 3-Jahres-Mortalitätsrate. Ein diagnostizierter Diabetes mellitus hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Sterblichkeit (25 % bei den Überlebenden vs. 17 % bei den Verstorbenen;  $P=0,449$ ).

Ein präoperativer einliegender TIPS (17 % bei den Überlebenden vs. 22 % bei den Verstorbenen;  $P=0,518$ ) oder ein positiver CMV-Befund sowohl auf der Seite des Spenders (35 % bei den Überlebenden vs. 47 % bei den Verstorbenen;  $P=0,328$ ) als auch auf Seite des Empfängers (43 % bei den Überlebenden vs. 44 % bei den Verstorbenen;  $P=0,934$ ) erwiesen sich nicht statistisch signifikant unterschiedlich in den beiden Verlaufgruppen.

**Tab. 13:** Demographische Daten: Unterscheidungsmerkmal Mortalität

	Exitus nein n = 84	Exitus ja n = 18	P
Alter	55 (46,25-63)	59 (52-64,25)	0,239
Geschlecht			0,302
Männlich	53 (63 %)	9 (50 %)	
Weiblich	31 (37 %)	9 (50 %)	
Ursache für die Zirrhose*			
Alkohol	20 (24 %)	6 (33 %)	0,389
Virushepatitis	27 (32 %)	1 (6 %)	<b>0,021</b>
Primäre sklerosierende Cholangitis	10 (12 %)	4 (22 %)	0,248
Andere	32 (38 %)	8 (44 %)	0,608
Hepatozelluläres Karzinom	25 (30 %)	2 (11 %)	0,104
labMELD	20 (9-32,75)	31,5 (8,75-36,25)	0,310
HU-Listung	11 (13 %)	2 (11 %)	0,819
Child-Turcotte-Pugh			
A	24 (35 %)	3 (17 %)	0,299
B	29 (35 %)	3 (17 %)	0,138
C	31 (37 %)	12 (67 %)	<b>0,020</b>
Blutgruppe			
0	32 (38 %)	5 (28 %)	0,409
A	35 (42 %)	8 (44 %)	0,829
Abdominale Voroperationen	35 (42 %)	12 (67 %)	0,053
Retransplantation	5 (6 %)	6 (33 %)	<b>0,004</b>
TIPS präoperativ	14 (17 %)	4 (22 %)	0,518
Vorerkrankungen			
Kardial	14 (17 %)	6 (33 %)	0,115
Pulmonal	16 (19 %)	3 (17 %)	0,814
Renal	37 (44 %)	7 (39 %)	0,688
Diabetes	21 (25 %)	3 (17 %)	0,449
CMV Spender positiv	29 (35 %)	8 (47 %)	0,328
CMV Empfänger positiv	36 (43 %)	8 (44 %)	0,934

Dargestellt sind Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, die absolute Häufigkeit und der Anteil in % oder Median mit Interquartilenabstand, statistisch signifikante Werte sind fett dargestellt,

TIPS: transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt, HU: hohe Dringlichkeit

\* Mehrfachnennungen möglich

### 3.3.2 Perioperative Daten

Tabelle 14 erfasst die Daten zum perioperativen Verlauf und der Operationstechnik in Bezug auf die 3-Jahres-Mortalitätsrate.

Das Organgewicht erwies sich hierbei als Risikofaktor in Bezug auf die Sterblichkeitsrate. In unserer Studie war das mittlere Organgewicht des Spenderorgans bei den überlebenden Patienten höher als das Gewicht des Spenderorgans bei den Verstorbenen (1640 (1370-1915) g bei den Überlebenden vs. 1380 (1182-1510) g bei den Verstorbenen;  $P=0,008$ ).

Die Dauer der kalten Ischämiezeit (560 (487-628) min. bei den Überlebenden vs. 575 (512,25-631,25) min. bei den Verstorbenen;  $P=0,696$ ) und die der gesamten Operation (328 (287,50-402,75) min. bei den Überlebenden vs. 299,50 (271-356,75) min. bei den Verstorbenen;  $P=0,086$ ) war ohne Signifikanz.

Die Technik der Gallengangsanastomose (Choledocho-Choledochostomie 88 % bei den Überlebenden vs. 78 % bei den Verstorbenen;  $P=0,248$ ) wie auch der V. cava inf.-Anastomose (Mod. Belghiti 67 % bei den Überlebenden vs. 50 % bei den Verstorbenen;  $P=0,182$ ) hatten keinen Einfluss auf die Mortalitätsrate.

Zudem gab es keine wesentliche Differenz hinsichtlich einer CPR (1 % bei den Überlebenden vs. 11 % bei den Verstorbenen;  $P=0,080$ ) oder einer Notwendigkeit der vaskulären Rekonstruktion (21 % bei den Überlebenden vs. 17 % bei den Verstorbenen;  $P=0,650$ ) während der Lebertransplantation.

Die Anzahl an möglichen positiven Abstrichen ergab sowohl beim Spender (4 % bei den Überlebenden vs. 6 % bei den Verstorbenen;  $P=0,550$ ) als auch beim Empfänger (36 % bei den Überlebenden vs. 28 % bei den Verstorbenen;  $P=0,520$ ) keinen signifikanten Unterschied.

Im Bereich der Transfusionen unterteilt in EKs (6 bei den Überlebenden vs. 5 bei den Verstorbenen;  $P=0,930$ ), FFPs (7,5 bei den Überlebenden vs. 11 bei den Verstorbenen;  $P=0,874$ ) und TKs (2 bei den Überlebenden vs. 1 bei den Verstorbenen;  $P=0,989$ ) ließen sich keine signifikanten Ergebnisse darstellen.

Auch ein Blutverlust (1250 (600-3625) ml bei den Überlebenden vs. 1500 (625-2500) ml bei den Verstorbenen;  $P=0,952$ ) spielte in Bezug auf die Mortalitätsrate keine signifikante Rolle.

Ein direkter Zusammenhang in Bezug auf den Aufenthalt auf der Intensivstation konnte bestätigt werden. Ein verlängerter Aufenthalt auf der Intensivstation (5,5 (3-12,75) Tage bei den Überlebenden vs. 19 (3,75-171,25) Tage bei den Verstorbenen) führte zu einem signifikant höheren Mortalitätsrisiko ( $P=0,030$ ). Ein allgemein verlängerter Krankenhausaufenthalt in der Gruppe der verstorbenen Patienten (23 (19-43,75) Tage bei den Überlebenden vs. 43,50 (14-184,25) Tage bei den Verstorbenen;  $P=0,125$ ) blieb jedoch ohne statistische Signifikanz.

**Tab. 14:** Perioperative Daten: Unterscheidungsmerkmal Mortalität

	<b>Exitus nein</b> n = 84	<b>Exitus ja</b> n = 18	<b>P</b>
Gewicht der Spenderleber (g)	1640 (1370-1915)	1380 (1182-1510)	<b>0,008</b>
Operationsdauer (min)	328 (287,50-402,75)	299,50 (271-356,75)	0,086
Kalte Ischämiezeit (min)	560 (487-628)	575 (512,25-631,25)	0,696
Choledocho-Choledochostomie	74 (88 %)	14 (78 %)	0,248
Modifizierte Belgithi-Anastomose	56 (67 %)	9 (50 %)	0,182
CPR intraoperativ	1 (1 %)	2 (11 %)	0,080
Vaskuläre Rekonstruktion	18 (21 %)	3 (17 %)	0,650
Mikrobiologischer Abstrich positiv			
Spender	3 (4 %)	1 (6 %)	0,550
Empfänger	30 (36 %)	5 (28 %)	0,520
Transfusionen			
EKs	6 (2-11,75)	5 (0,75-12)	0,930
FFPs	7,5 (3-17,5)	11 (3,5-15,25)	0,874
TKs	2 (0-3)	1 (0-2,5)	0,989
Blutverlust (ml)	1250 (600-3625)	1500 (625-2500)	0,952
Krankenhausaufenthalt (Tage)	23 (19-43,75)	43,50 (14-184,25)	0,125
Aufenthalt Intensivstation (Tage)	5,5 (3-12,75)	19 (3,75-171,25)	<b>0,030</b>

Dargestellt sind Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, die absolute Häufigkeit und der Anteil in % oder Median mit Interquartilenabstand, statistisch signifikante Werte sind fett dargestellt,

CPR: Kardiopulmonale Reanimation, EK: Erythrozytenkonzentrat, FFP: Gefrorenes Frischplasma, TK: Thrombozytenkonzentrat

### 3.3.3 Postoperativer Verlauf

Analog zu den Ergebnissen in Bezug auf die 1-Jahres-Mortalität war auch im Bereich der 3-Jahres-Mortalität der Bilirubinalwert in den ersten 30 Tagen nach Transplantation signifikant unterschiedlich: Der Talwert war in der Gruppe der Überlebenden mit 0,84 (0,53-1,19) mg/dl signifikant geringer als in der Gruppe der Verstorbenen (1,39 (0,79-3,48) mg/dl;  $P=0,014$ ). Auch für den Peakwert gilt dies (9,07 (6,07-14,60) mg/dl bei den Überlebenden vs. 12,57 (5,67-21,21) mg/dl bei den Verstorbenen), jedoch ohne Signifikanz ( $P=0,311$ ).

Eine annähernd gleiche Verteilung ergab sich in dem Bereich der biliären Stenosen (40 % bei den Überlebenden vs. 44 % bei den Verstorbenen;  $P=0,714$ ). Patienten, die eine Gallenleckage postoperativ entwickelten, verstarben häufiger (5 % bei den Überlebenden vs. 17 % bei den Verstorbenen;  $P=0,070$ ).

Komplikationen wie eine postoperative Blutung (15 % bei den Überlebenden vs. 33 % bei den Verstorbenen;  $P=0,097$ ), oberflächliche Wundinfektionen (14 % bei den Überlebenden vs. 0 % bei den Verstorbenen;  $P=0,088$ ), tiefe (=subfasziale) Wundinfektionen (6 % bei den Überlebenden vs. 0 % bei den Verstorbenen;  $P=0,302$ ), ein thrombotischer Verschluss der Leberarterie (4 % bei den Überlebenden vs. 11 % bei den Verstorbenen;  $P=0,179$ ) und Pneumonien (18 % bei den Überlebenden vs. 39 % bei den Verstorbenen;  $P=0,062$ ) zeigten keinen signifikanten Unterschied.

Revisionslaparotomien traten insgesamt in der Gruppe der Verstorbenen häufiger auf (27 % bei den Überlebenden vs. 50 % bei den Verstorbenen), aber ebenfalls ohne signifikanten Unterschied ( $P=0,061$ ). Abstoßungen (11 % bei den Überlebenden vs. 11 % bei den Verstorbenen;  $P=0,961$ ) traten identisch oft in beiden Gruppen auf.

Als weiterer Risikofaktor für eine erhöhte Sterblichkeitsrate stellte sich eine primäre Nichtfunktion des Organs nach Transplantation dar. Das Risiko, an einer primären Nichtfunktion zu versterben, war signifikant höher (2 % bei den Überlebenden vs. 17 % bei den Verstorbenen) als unter regulärer Organfunktion ( $P=0,037$ ). Alle 18 verstorbenen Patienten gehörten den Majorkomplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation an ( $P=0,001$ ). Hingegen wiesen diese Eigenschaft nur circa 60 % der Überlebenden auf.

Auch die unterschiedliche Einnahme von Immunsuppressiva nahm eine signifikante Rolle ein. Patienten, die Everolimus als Immunsuppressiva erhielten, verstarben deutlich seltener (32 % bei den Überlebenden vs. 6 % bei den Verstorbenen; P=0,021).

Andere Immunsuppressiva (Tacrolimus: P=0,946, Ciclosporin: P=0,218 oder CellCept: P=1,000) erwiesen sich nicht als statistisch relevant.

**Tab. 15:** Komplikationen und immunsuppressive Medikation: Unterscheidungsmerkmal Mortalität

	Exitus nein n = 84	Exitus ja n = 18	P
Bilirubin (mg/dl) in den ersten 30 Tagen			
Minimum	0,84 (0,53-1,19)	1,39 (0,79-3,48)	<b>0,014</b>
Maximum	9,07 (6,07-14,60)	12,57 (5,67-21,21)	0,311
Gallengangstenose	33 (40 %)	8 (44 %)	0,714
Gallenleckage	4 (5 %)	3 (17 %)	0,070
Postoperative Blutung	13 (15 %)	6 (33 %)	0,097
Postoperative oberflächliche Wundinfektion	12 (14 %)	0 %	0,088
Postoperative tiefe (subfasziale) Wundinfektion	5 (6 %)	0 %	0,302
Gefäßverschluss	3 (4 %)	2 (11 %)	0,179
Primäre Nichtfunktion	2 (2 %)	3 (17 %)	<b>0,037</b>
Abstoßung	9 (11 %)	2 (11 %)	0,961
Pneumonie	15 (18 %)	7 (39 %)	0,062
Dindo-Clavien °3-5	50 (60 %)	18 (100 %)	<b>0,001</b>
Erneute Operationen	23 (27 %)	9 (50 %)	0,061
Immunsuppressiva *			
Tacrolimus	60 (71 %)	13 (72 %)	0,946
Ciclosporin	29 (35 %)	9 (50 %)	0,218
CellCept	37 (44 %)	8 (44 %)	1,000
Everolimus	27 (32 %)	1 (6 %)	<b>0,021</b>

Dargestellt sind Mittelwert ± Standardabweichung, die absolute Häufigkeit und der Anteil in % oder Median mit Interquartilenabstand, statistisch signifikante Werte sind fett dargestellt, \* Mehrfachnennungen möglich

### 3.3.4 Statistische Univariat- und Multivariatanalyse der präoperativen Risikofaktoren

Zur Identifikation verschiedener Einflussfaktoren auf die 3-Jahres-Mortalitätsrate führten wir zunächst eine Univariatanalyse durch. Statistisch signifikante Einflussfaktoren wurden genauer betrachtet und mittels Multivariatanalyse verifiziert.

Das Quotenverhältnis liegt für jeden aufgeführten Faktor über dem kritischen Wert von 1. Patienten mit einer Virushepatitis als Ursache für die Leberzirrhose verstarben seltener als Patienten, die an anderen Ursachen für eine Zirrhose erkrankt waren ( $P=0,021$ ).

Als multivariate signifikante präoperative Risikofaktoren ergaben sich weiterhin noch ein Child-Turcotte-Pugh Stadium C ( $P=0,047$ ) und eine Retransplantation ( $P=0,008$ ).

Abdominale Voroperationen zeigten mit einem P-Wert von 0,053 keinen signifikanten Einfluss.

**Tab. 16:** Präoperative Risikofaktoren in Bezug auf die 3-Jahres-Mortalität

	Quotenverhältnis	95 % Konfidenzintervall	P
<b>Univariat</b>			
Ursache für eine Zirrhose: andere als Virushepatitis	8,053	1,018 – 63,695	<b>0,021</b>
Child-Turcotte-Pugh C	3,419	1,166 – 10,024	<b>0,020</b>
Abdominale Voroperationen	2,8	0,959 – 8,177	0,053
Retransplantation	7,9	2,083 – 29,964	<b>0,004</b>
<b>Multivariat</b>			
Child-Turcotte-Pugh C	3,258	1,014 – 10,466	<b>0,047</b>
Retransplantation	6,814	1,658 – 28,004	<b>0,008</b>

Dargestellt sind das geschätzte Quotenverhältnis innerhalb eines 95 %-Konfidenzintervalls, statistisch signifikante Werte sind fett dargestellt



## 4. Diskussion

Die 1-Jahres-Überlebensrate nach einer Lebertransplantation wird im Report des europäischen Transplantationsregisters mit über 80 % und die 5-Jahres-Überlebensrate mit über 70 % angegeben, wobei die Überlebensraten durch Fortschritte in der Technik der Transplantation und Entwicklungen in der immunsuppressiven Therapie weiterhin verbessert werden können (Adam et al., 2012). BK nach Lebertransplantation bleiben trotz Verbesserung der chirurgischen Technik, des perioperativen Managements und der Immunsuppression eine wesentliche Ursache für Morbidität und Mortalität (Verdonk et al., 2006b).

Das Ziel dieser retrospektiven Studie war es, Risikofaktoren für die Entwicklung von Gallengangkomplikationen zu identifizieren und deren Einfluss auf die Mortalitätsrate nach erstmaliger Lebertransplantation bei postmortalen Organspende zu untersuchen. Hierfür wurden 102 Patienten retrospektiv anhand der elektronischen Patientenakten untersucht, die in den Jahren 2013 bis 2018 am Universitätsklinikum Bonn lebertransplantiert wurden.

Hierbei wurde der Fokus der Untersuchung auf die Fälle gelegt, bei denen eine biliäre Komplikation auftrat. In diesem Zeitraum wurde eine aggressive Diagnostik durch Endoskopie oder transkutane Punktion durchgeführt, die beim leisesten Verdacht auf eine biliäre Problematik initiiert wurde. Bei 43 Patienten (42 %) ließ sich so eine biliäre Komplikation diagnostizieren. Untersucht wurden demographische Faktoren, intra- und perioperative Eckdaten, genaue Angaben zur Operationsmethode sowie die postoperative Morbidität und Mortalität jeder Ausprägung.

### 4.1 Risikofaktoren für biliäre Komplikationen

42 % der von uns untersuchten Patienten entwickelten postoperativ BK. Dies ist mehr als die in Studien (Roos et al., 2017; Verdonk et al., 2006a; Wojcicki et al., 2008) häufig erwähnte Frequenz von 10-30 %. Diese vergleichsweise hohe Fallzahl lässt sich anhand unterschiedlicher Gründe erläutern:

Einerseits wurde bei jedem Patienten mit geringstem Verdacht auf BK eine ERCP (oder PTCD) durchgeführt. Dadurch konnten auch bei Patienten, die nur minimale Symptome

zeigten, BK diagnostiziert werden. Bei zum Beispiel marginal erhöhten Cholestaseparametern wurde bereits eine invasive Diagnostik initiiert. Diese milden Verlaufsformen wären sonst höchstwahrscheinlich unentdeckt geblieben. Mit der Endoskopie steht ein Verfahren zur Verfügung, mit dem BK sowohl diagnostiziert als auch behandelt werden können (Verdonk et al., 2006a). Die ERCP bietet die Möglichkeit einer Sphinkterotomie, der Ballondilatation, der Steinextraktion, der Platzierung von Stents (siehe Abbildung 3) sowie des Einbringens einer naso-biliären Drainage. Bei jeglichem Verdacht auf mögliche postoperativ auftretende BK wurden all unsere Patienten standesgemäß mittels einer ERCP in unserer gastroenterologischen Abteilung untersucht.

Auch die Einführung des MELD-Systems (siehe unter anderem unter Punkt 2.2.3) führte zu einem Anstieg in der Häufigkeit von BK (Kaltenborn et al., 2017; Sundaram et al., 2011). Das lässt sich vor allem durch die vermehrte Verwendung von sogenannten marginalen Organen erklären. Als Ursache wird hier der Organmangel angeführt (Sundaram et al., 2011; Verdonk et al., 2006b). Da wir keinen Vergleich mit eigenen Kohorten aus der prä-MELD-Ära durchführen können, verbleibt dies bei uns spekulativ. Ein anderer möglicher Grund für die vermehrte Häufigkeit von BK kann auch das zunehmende Bewusstsein für die wichtige Rolle von BK im Hinblick auf das postoperative Outcome nach einer Lebertransplantation und die gleichzeitigen Verbesserungen der Diagnoseverfahren in den letzten Jahren (Verdonk et al., 2006b) sein. Da es keine Vorkohorten in Bonn gibt, bei denen BK untersucht wurden, kann auch dies in Bonn angenommen, aber nicht bewiesen werden.

Aufgeteilt wurden die BK in unserer Studie in anastomotische Gallengangsstenosen (im Bereich der Gallenganganastomose), Gallengangsstenosen außerhalb des Anastomosenbereichs (sog. nicht-anastomotische Stenosen (NAS), hepatopetal der Anastomose gelegen) und Gallenleckagen. Außerdem wurden die BK anhand ihres zeitlichen Auftretens in frühe (innerhalb des ersten Jahrs nach Transplantation) und späte BK (> 1 Jahr postoperativ) aufgeteilt.

Vor allem NAS stellen eine besondere Herausforderung dar und können in bis zu 46 % der Fälle zu einem Transplantatverlust innerhalb der ersten zwei Jahre und in bis zu 22,2 % der Fälle zum Tode führen (Guichelaar et al., 2003). Insbesondere NAS, die innerhalb

des ersten Jahres auftreten, scheinen die schlechteste Prognose zu haben (Larghi et al., 2019; Verdonk et al., 2007). Daher führten wir in unserer Kohorte das oben erwähnte intensive Monitoring all unserer Patienten in Bezug auf Entwicklung von BK ein.

Bezüglich der Behandlungsquote der verschiedenen Gallenwegkomplikationen zeigen sich in der Literatur die besten Erfolgsaussichten bei einer Gallenleckage.

85-100 % der Gallenleckagen (Seehofer et al., 2013; Verdonk et al., 2006a) konnten erfolgreich behandelt werden. Die Therapie von AS hatte eine Erfolgsquote von 70- 90 % (Larghi et al., 2019; Roos et al., 2017; Sharma et al., 2008) und die NAS nur noch eine Quote von 50-75 % erfolgreicher Therapien (Roos et al., 2017; Sharma et al., 2008; Verdonk et al., 2006a). Mittlerweile wird ein Großteil der BK mittels ERCP behandelt, da sie sowohl als wenig invasiv als auch als effektiv und schonend gilt (Chang et al., 2016) und ein hohes Maß an Sensitivität und Spezifität von über 90 % aufweist (Larghi et al., 2019; Roos et al., 2017; Seehofer et al., 2013). Dagegen gilt die Magnetresonanztomographie im Vergleich zur ERCP als nicht-invasiv und somit bedeutend risikoärmer. Jedoch weist sie auch eine niedrige Sensitivität auf (Akbar et al., 2018), da im Gegensatz zur ERCP nicht die Möglichkeit einer therapeutischen Intervention, wie z. B. Gewinnung von histologischem Material oder eine therapeutische Steinentfernung, besteht.

Die PTCD wird bei Patienten angewandt, bei denen keine Therapie mittels ERCP möglich ist (Shin und Joh, 2016), oder bei Patienten mit einer Roux-en-Y Rekonstruktion (Roos et al., 2017; Seehofer et al., 2013). Sie bietet die Möglichkeit, Stents einzubringen und Stenosen zu bougieren. Auch Drainagen lassen sich platzieren und Gallenflüssigkeit nach außen (perkutane transhepatische Cholangiodrainage (PTCD)) oder innen (Yamakawa-Drainage) ableiten (Lisotti et al., 2015). Eine Leberbiopsie kann bei Patienten mit einer Abstoßung, einer wiederkehrenden Hepatitis-C Infektion oder einer CMV-Hepatitis hilfreich sein (Gopal et al., 2003; Seehofer et al., 2013).

Wir vermuten, dass ein frühzeitiges Erkennen und Behandeln der BK durch eine ERCP das postoperative Outcome verbessern kann. Hierfür wurde bei allen Patienten mit Verdacht auf das Bestehen einer Gallengangkomplikation standesgemäß eine ERCP durchgeführt.

Die Risikofaktoren für die Entwicklung solcher BK sind vielfältig.

Für die Entstehung von Galleleckagen spielt in verschiedenen Studien (Roos et al., 2017; Seehofer et al., 2013) neben einer Teillebertransplantation, welche bei uns nicht durchgeführt worden ist, da nur Vollorgane transplantiert worden sind, auch eine Hepatikojejunostomie eine Rolle.

Wie schon im Operationsteil beschrieben, ist das Standardverfahren zur Rekonstruktion der Gallenganganastomose die Choledocho-Choledochostomie (Buis et al., 2007; Thethy et al., 2004). Als Alternative gilt die Roux-Y-Hepatikojejunostomie, etwa bei Patienten mit zentralen Gallenwegsveränderungen im Rahmen einer PSC oder Retransplantation.

In unserer Studie konnten wir keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gallenganganastomosen feststellen. Die Technik der Gallenganganastomose (Choledocho-Choledochostomie keine BK 83 % vs. BK 91 %;  $P=0,268$ ) hatte bei unserer Patientenkohorte keinen Einfluss auf die Häufigkeit von BK. Andere Autoren (Kaltenborn et al., 2017) kamen zu demselben Ergebnis. Manche Autoren stellten sogar einen signifikanteren Zusammenhang zwischen der Entwicklung von BK und einer Choledocho-Choledochostomie fest (Sundaram et al., 2011).

Als weitere Risikofaktoren werden weiterhin eine unzureichende Operationstechnik und die Ischämie genannt (Roos et al., 2017; Seehofer et al., 2013). In dem von uns untersuchten Operationszeitraum waren immer zwei erfahrene Transplanteure im Einsatz, daher spielte eine mögliche unzureichende Operationstechnik im Hinblick auf die Entwicklung von BK bei uns eher keine Rolle.

Im Bereich der anastomotischen Gallengangsstenosen gelten postoperative Gallenleckages und Geschlechterinkongruenz als Risikofaktoren für deren Entwicklung (Roos et al., 2017, Seehofer et al., 2013, Verdonk et al., 2006a). Da bei uns das Geschlecht des Spenders nicht mit in die Auswertung eingeflossen ist, können wir diesen Punkt nicht bestätigen. Eine Galleleckage trat in unserer Kohorte bei 16 % der Patienten mit BK auf.

Auch eine verlängerte warme und kalte Ischämiezeit werden als führende Risikofaktoren bei der Entwicklung von anastomotischen Gallengangsstenosen diskutiert (Roos et al., 2017; Seehofer et al., 2013; Verdonk et al., 2006a). Die kalte Ischämiezeit gilt allgemein

als möglicher begünstigender Faktor für die Entwicklung von BK (Guichelaar et al., 2003; Heidenhain et al., 2010; Verdonk et al., 2006a).

Die Dauer der kalten Ischämiezeit erwies sich in unserer Studie als relativ niedrig (566 min bei Patienten ohne BK und 560 min bei Patienten mit BK) und stellte sich ohne nennenswerten Einfluss ( $P=0,860$ ) auf die Entwicklung von BK dar.

Wie schon bei der Entstehung von Gallenleckagen sind auch bei der Entstehung von anastomotischen Gallengangsstenosen eine unzureichende Operationstechnik, die Ischämie, eine Hepatikojejunosotomie sowie eine Teillebertransplantation von Bedeutung (Roos et al., 2017; Seehofer et al., 2013; Verdonk et al., 2006a).

Für BK, die außerhalb der Anastomose auftreten (NAS), werden in der Literatur die Ischämie und eine ABO-Inkompatibilität beschrieben (Seehofer et al., 2013; Verdonk et al., 2006a).

Eine ABO-Inkompatibilität ist ein bekannter und bereits beschriebener Risikofaktor für die Entwicklung von BK (Rull et al., 2001; Sanchez-Urdazpal et al., 1993). Alle Organe wurden in unserer Kohorte Blutgruppen-kompatibel transplantiert. Bisher nicht beschrieben als Risikofaktor für BK nach oLTX waren unterschiedliche Blutgruppen. Unterschiedliche ABO-Blutgruppen zeigten sich bisher als Risikofaktor in Bezug auf andere Erkrankungen wie beispielweise dem Pankreascarcinom (Li et al., 2018) oder einer Venenthrombose (Baudouy et al., 2015). Über die Hälfte unserer Patienten mit BK hatte die Blutgruppe A ( $P=0,005$ ). Schlussfolgernd ist ein Einfluss der Blutgruppe A auf die Entwicklung von BK nach oLTX möglich, denkbar sind immunologische Ursachen. Weitergehend wird noch eine wiederkehrende PSC als Risikofaktor für die Entwicklung von NAS genannt (Seehofer et al., 2013; Verdonk et al., 2006a).

Der in vielen Arbeiten genannte Risikofaktor PSC für BK nach oLTX (Guichelaar et al., 2003; Sankary et al., 1995) konnte in unserer Kohorte nicht bestätigt werden. Mit 9 % als Zirrhosegrund vs. 17 % bei Patienten ohne BK nach oLTX war die PSC sogar seltener in der Gruppe mit BK.

Auch eine beschriebene chronische Abstoßung (Seehofer et al., 2013; Verdonk et al., 2006a) machte in unserer Kohorte keinen Unterschied aus (keine BK 8 % vs. BK 16 %;  $P=0,195$ ).

Verschiedene Studien (Seehofer et al., 2013; Verdonk et al., 2006a) konnten noch ein erhöhtes Spenderalter und die Qualität des Spenderorgans als Risikofaktoren für NAS darstellen. Da bei uns sowohl das Alter des Spenders als auch keine genaueren Unterscheidungen in den Qualitäten der Spenderorgane mit in die Auswertung eingeflossen sind, können wir diese Punkte nicht bestätigen.

Auch die Indikation zur oLTX hat einen Einfluss auf die Entwicklung von BK. Wir konnten einen protektiven Effekt einer viralen Hepatitis als Ursache der Zirrhose auf die Entwicklung einer postoperativen BK feststellen. Während 14 % der Patienten mit BK bei viraler Zirrhose transplantiert wurden, hatten 37 % der Patienten ohne BK dies als Zirrhosegrund ( $P=0,009$ ). Auch andere Autoren (Guichelaar et al., 2003) konnten eine niedrigere Inzidenz von viraler Hepatitis bei Patienten mit BK, insbesondere NAS, feststellen.

Ein weiterer häufig aufgeführter Risikofaktor stellt eine Thrombose der Leberarterien dar (Stange et al., 2003). Wir konnten in unserer Studie feststellen, dass mehr Patienten mit einem Verschluss der Leberarterien (7 % vs. 2 %;  $P=0,310$ ) BK entwickelten. Dieser Faktor erwies sich jedoch ohne statistische Signifikanz. Eine Erklärung hierfür könnte in den geringen Patientenfällen liegen.

Ein zuvor nicht beschriebener Risikofaktor für die Entwicklung von BK in unserer Kohorte waren abdominale Voroperationen. Abdominal voroperierte Patienten entwickelten häufiger (58 % vs. 37 %;  $P=0,037$ ) BK. Weder die Dauer der Operationszeit (Patienten ohne Voroperationen 321 min vs. Patienten mit Voroperationen 322 min;  $P=0,83$ ) noch die kalte Ischämiezeit (Patienten ohne Voroperationen 550 min. vs. Patienten mit Voroperationen 578 min.;  $P=0,45$ ) oder die Häufigkeit einer Roux-Y-Hepaticojejunostomie lieferten eine offensichtliche Erklärung dafür. Die notwendige Adhäsiolyse mit größerer Wundfläche könnte hierfür die Ursache sein.

Viele der oben genannten Risikofaktoren sind nur sehr bedingt beeinflussbar, können aber eventuell als prognostische Marker herangezogen werden, um engmaschige Kontrollen nach oLTX anzuregen und eventuell frühzeitig eine invasive Diagnostik durch ERCP anzustoßen.

Als standardmäßig kontrollierte Laborparameter nach oLTX, die signifikant mit dem Risiko einer BK einhergingen, zeigten sich in unserer Studie der Minimal- und Maximalbilirubinwert innerhalb der ersten 30 Tage nach OP. Sowohl der Talwert in den ersten 30 Tagen (0,78 (0,52-1,12) versus 1,02 (0,67-1,96); P=0,015) als auch der Peakwert (8,25 (4,58-13,34) versus 10,98 (8,02-22,95); P=0,001) waren bei Patienten ohne BK im Gegensatz zu den Patienten mit BK signifikant erhöht. Auch dies kann den Behandlern in den ersten 30 Tagen helfen, Risikopatienten zu identifizieren.

Auch andere Autoren haben Laborwerte als Risikoparameter definiert: (Ma et al., 2019) konnten zeigen, dass ein hoher Albumin-Bilirubin-Wert das Risiko erhöht, nach oLTX Blutungen oder BK zu erleiden. Mit Hilfe des Albumin-Bilirubin-Wertes kann man alternativ zum Child-Turcotte-Pugh-Score eine Einschätzung der Leberfunktion bei Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom ermöglichen (Johnson et al., 2015). Er beruht auf den Albumin- und Bilirubinwerten und wird in drei Klassen angegeben. Errechnet wird er mit folgender Formel:

$$(\log_{10} \text{ Bilirubin } [\mu\text{mol/l}] \times 0,66) + (\text{Albumin } [\text{g/l}] \times -0,085)$$

Bei Grad 1 liegt der Albumin-Bilirubin-Wert unter  $-2,60$ , bei Grad 2 zwischen  $-2,60$  und  $-1,39$ , und bei Grad 3 liegt ein Wert von mehr als  $-1,39$  vor.

#### 4.2 Risikofaktoren für die Mortalität im Zeitraum 1-Jahr postoperativ

BK gehören zu den häufigsten Komplikationen nach einer Lebertransplantation und führen zu einem Anstieg der Mortalität, Morbidität und zu häufigen poststationären Aufenthalten (Sundaram et al., 2011). Zu Beginn der ersten Lebertransplantationen wurden hohe Raten an Sterblichkeit (24-30 %) und Morbidität (34-50 %) verzeichnet (Calne et al., 1977; Starzl et al., 1977). Auch wenn diese Zahlen in den letzten Jahren

zurückgegangen sind, werden immer noch Sterblichkeitsraten von 10-30 % in Bezug auf BK nach einer Lebertransplantation gemeldet (Roos et al., 2017; Verdonk et al., 2006a; Wojcicki et al., 2008). Auch wir konnten BK als Risikofaktor für eine erhöhte 1-Jahres-Mortalitätsrate darstellen (38 % Überlebende vs. 69 % Verstorbene mit BK;  $P=0,034$ ). Das betont nochmals die Wichtigkeit, BK zu reduzieren. Auch andere Studien (Lisotti et al., 2015) zeigten, dass das Auftreten von BK zu wiederkehrenden Krankenhausaufenthalten und sogar zu Transplantatversagen führen kann. Daher ist es besonders wichtig, diese frühzeitig zu erkennen, um so eine Verbesserung der postoperativen Lebensqualität und Überlebensrate zu erreichen (El-Meteini et al., 2010; Kato et al., 2009).

Es zeigte analog zu den Untersuchungen der BK ein protektiver Effekt einer viralen Hepatitis ( $P=0,017$ ). Patienten mit dieser Vorerkrankung hatten eine bessere Prognose (Sterberate 1-Jahreszeitraum: 0 %) als Patienten mit anderen Grunderkrankungen, wie beispielsweise Patienten mit einer alkoholbedingten Zirrhose (38 % der Verstorbenen). Das deckt sich auch mit den Berichten des europäischen Lebertransplantationsregisters. Eine virale Hepatitis ist bekannt für ausgezeichnete Patienten- und Transplantatüberlebenschancen. Nur Patienten mit Stoffwechselerkrankungen haben eine noch bessere Überlebenschance (Adam et al., 2003).

Kardiale Vorerkrankungen stellen in unserer Kohorte einen Risikofaktor für eine erhöhte Sterblichkeit innerhalb des ersten Jahres mit einer Odds-Ratio von 4,556 ( $P=0,020$ ) dar. Die Reduzierung der Auswirkungen von kardialen Vorerkrankungen ist eine der drei Strategien zur Optimierung der Überlebenschance nach oLTX, die in dem 10-Jahresfahrplan von 2016 (Charlton, 2016) beschrieben wurde. Diese Forderung lässt sich mit unseren Daten vereinbaren. Wir untersuchen alle Patienten auf der Warteliste genauestens auf kardiale Vorerkrankungen. Falls sich diese als nicht kurabel erweisen, z. B. bei einer therapieresistenten bestehenden pulmonalen Hypertension, scheidet die Patienten für eine Lebertransplantation aus. Auch eine Studie (Watt et al., 2010), die im Zeitraum von 1998-2001 236 Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen in Bezug auf die Lebertransplantation untersucht hat, kommt zu dem Ergebnis, dass eine effektive präoperative Voruntersuchung (beispielsweise mit Hilfe einer Echokardiographie) einen protektiven Effekt auf das postoperative Outcome hat. In unserer Uniklinik erfolgt



routinemäßig eine jährliche diagnostische Kontrolluntersuchung. Auch wenn die Herz-Kreislauf-Sterblichkeit bei älteren Menschen in den letzten Jahren rückläufige Tendenzen zeigte (Meinertz et al., 2018), liegt hier auch künftig ein wesentliches Potenzial für eine weitere Steigerung der Lebenserwartung nach einer Lebertransplantation.

Zu unserem Erstaunen war das Organgewicht der Spenderorgane niedriger bei den Patienten, die innerhalb der ersten Jahre verstorben sind, ohne dass sich ein signifikanter Unterschied im BMI der Patienten ergab (Gewicht Spenderleber bei den Überlebenden  $1655 \pm 392$  vs. bei den Verstorbenen  $1357 \pm 261$ ;  $P=0,002$ ). Von großer Bedeutung ist es, das Lebervolumen des Spenders richtig einzuschätzen, um das „Small-for-size-Syndrom“ zu verhindern. Darunter versteht man ein oftmals zu kleines Transplantat im Verhältnis zur Körpergröße des Empfängers („small-for-size“) und die damit einhergehende portale Hyperperfusion, die zu einer hämodynamischen wie auch funktionellen Überforderung der relativ zu kleinen Leber führt, welche dann in einem Organversagen münden kann. Die meisten Studien (Heinemann et al., 1999; Yoshizumi et al., 2008) schätzen das Lebervolumen an bereits verstorbenen Patienten ab.

Es gilt, sowohl eine Unterschätzung des Gewichtes, welches in einem oben beschriebenen „Small-for-Size-Syndrom“ enden könnte, als auch eine Überschätzung (Yoshizumi et al., 2008) wie beispielsweise bei der Berechnung von Heinemann et al. (Heinemann et al., 1999) zu vermeiden. Unter Berücksichtigung dieser Fakten empfiehlt es sich, das korrekte Organgewicht besser am oberen Limit des Schätzungsbereiches zu wählen.

Als mögliche Ursache für einen Transplantatverlust und somit einer potenziell höheren Mortalitätsrate, konnte in einer Studie (Paterno et al., 2019) die kalte Ischämiezeit (CIT) festgestellt werden. Eine CIT  $>4$  h führte hier zu einem schlechteren postoperativen Outcome mit einem verlängerten postoperativen Krankenhausaufenthalt und einer höheren Rate an primären Transplantatversagen (PNF) bei den Patienten. Wir konnten in unserer Analyse keinen statistischen Unterschied zwischen einer verlängerten CIT und der Mortalitätsrate ( $P=0,440$ ) in unserer Studie feststellen.

Als weiterer Risikofaktor in Bezug auf die 1-Jahres-Mortalität stellten sich postoperative Blutungen ( $P=0,014$ ) in unserer Analyse dar. Ursachen hierfür können unterschiedlicher

Natur sein. Zu den häufigsten in der Literatur (Liang et al., 2007; Schrem et al., 2016;) beschriebenen Risikofaktoren zählen die Operationstechnik und die Menge an transfundierten roten Blutkörperchen.

Auch andere Studien (Schrem et al., 2016) kamen zu der Erkenntnis, dass postoperative Blutungen zu einer erhöhten Notwendigkeit einer Revisionsoperation und dadurch auch zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität nach einer Lebertransplantation führen können. So gilt es, übermäßige Bluttransfusionen zu vermeiden, um so das Risiko einer Blutungskomplikation zu reduzieren.

Vergleichbar mit der Patientengruppe mit BK ergab sich auch in der Patientengruppe der Verstorbenen ein signifikant erhöhter Bilirubin-Minimalwert in den ersten 30 Tagen postoperativ. Auch in anderen Studien stellte sich ein erhöhter Bilirubinwert als Prädiktor für eine erhöhte Mortalitätsrate dar (Medeiros et al., 2004; Ma et al., 2019). Eine andere Studie (Niewiński et al., 2018) zeigte, dass sich neben dem Serumbilirubin auch andere Laborwerte, wie die Kreatininkonzentration und der INR-Wert, signifikant mit einer erhöhten postoperativen Intensivpflege vereinbaren lassen.

Fünf Patienten entwickelten nach der Lebertransplantation eine PNF ( $P=0,014$ ). Diese in der Frühphase auftretende Komplikation gehört zu einem der schwerwiegendsten und lebensbedrohlichen Zustände in der postoperativen Phase nach einer Lebertransplantation (Chen und Xu, 2014). Eine PNF manifestiert sich durch einen frühpostoperativ stark erhöhten und dann weiter ansteigenden Transaminasenwert, Hypoglykämie, hämodynamische Instabilität, hohe Lactatwerte und schließlich hepatisches Koma, wobei eine frühe Retransplantation (HU-Meldung) oftmals die einzige Therapie für solch eine PNF darstellt (Uemura et al., 2007). In einigen Studien (Uemura et al., 2007) werden mehrere Risikofaktoren für die Entwicklung einer PNF dargestellt. Dazu gehören neben einem weiblichen Geschlecht des Spenders ein erhöhtes Spender- sowie Empfängeralter, die Länge des Intensivaufenthaltes des Spenders, verlängerte Ischämie- und Operationszeiten, eine ABO-Inkompatibilität und eine Hypernatriämie. Auch bereits transplantierte Patienten haben ein deutlich höheres Risiko, eine PNF zu entwickeln. Die „United Network for Organ Sharing“, die Äquivalenz zu Eurotransplant in den USA, haben in ihrer Studie auch festgestellt, dass eine Retransplantation ein

unabhängiger Risikofaktor für eine PNF ist (Yoo et al., 2003). Auch andere Studien teilten diese Erkenntnis. Eine weitere Studie (Pokorny et al., 2000) konnte feststellen, dass Patienten mit initial gutem Transplantatvermögen ein deutlich höheres Transplantatüberleben aufweisen als Patienten mit einer anfänglich schlechteren Organfunktion. Andere Autoren (Ploeg et al., 1993) konnten in einer Studie den Zusammenhang zwischen einer PNF und einer initial schlechteren Funktion mit resultierendem erhöhten Transplantatversagen, einer erhöhten Retransplantationsrate und Mortalität innerhalb der ersten drei Monate nach oLTX nachweisen.

Auch ein verlängerter Aufenthalt auf der Intensivstation zeigte sich als signifikanter Risikofaktor. Patienten, die innerhalb des ersten Jahres verstarben, verbrachten im Durchschnitt 26 Tage auf der Intensivstation. Auch andere Studien (Niewiński et al., 2018) zeigten, dass ein verlängerter Aufenthalt auf der Intensivstation nicht nur mit einem allgemein verlängerten Krankenhausaufenthalt, sondern auch mit einer erhöhten Sterberate im Krankenhaus zusammenhängt und sich so negativ auf das Patienten- und Transplantatüberleben auswirkt.

Eine Retransplantation zeigte sich mit einer Odds-Ratio von 5,153 ( $P=0,031$ ) in unserer Kohorte sowohl als multivariater als auch als univariater Risikofaktor bezogen auf die 1-Jahres-Mortalitätsrate. Das steht im Einklang mit einer von europäischen Behörden bereits beschriebenen 1-Jahres-Mortalitätsrate von nur 53 % und einer 5-Jahres-Mortalitätsrate von 42 % in anderen Studien (Adam et al., 2003). Nicht nur Patienten mit einer Retransplantation, sondern auch Patienten, die sich anderen erneuten Operationen, wie zum Beispiel einer Revisionslaparotomie, unterziehen mussten, zeigten ein erhöhtes Risiko, innerhalb des ersten Jahres zu versterben ( $P=0,022$ ). Daraus lässt sich schließen, dass jegliche operative Eingriffe direkt nach der ersten oLTX einen größeren Einfluss auf das Outcome haben und daher nur mit einer strengen Indikationsstellung operiert werden sollte.

Als abschließender protektiver Faktor erwies sich in unserer Studie die Einnahme des Immunsuppressivums Everolimus. Kein Patient ( $P=0,017$ ), der dieses Immunsuppressivum erhielt, verstarb innerhalb des ersten Jahres. Allgemein stehen diese Gruppe von Medikamenten, die über die Hemmung einer Cytokin-

vermittelten Signaltransduktion den Zellstoffwechsel beeinflussen) für einen antiproliferativen Effekt und weniger posttransplantationsbedingte Komplikationen (Monaco, 2009; Tasdogan et al., 2019). Im Gegensatz zu alternativen Immunsuppressiva konnten weitere Autoren (Sterneck et al., 2016) auch einen positiven Effekt dieser Medikamentengruppe auf andere Organe, wie beispielsweise eine verbesserte Nierenfunktion, nachweisen. Daher ist ein protektiver Effekt auf die Leberfunktion denkbar.

#### 4.3 Risikofaktoren im Zeitraum 3-Jahre postoperativ

Im Hinblick auf die 3-Jahres-Mortalität konnten wir einige der aufgeführten Risikofaktoren der 1-Jahres-Mortalität bestätigen.

Wie schon bei der 1-Jahres-Mortalität zeigte sich auch bei Patienten über einen Zeitraum von 3 Jahren eine hervorragende Prognose der viralen Hepatitis als Ursache für die Leberzirrhose ( $P=0,021$ ). Nur ein Patient mit dieser Vorerkrankung verstarb im Gegensatz zu Patienten mit anderen Ursachen für eine Leberzirrhose, wo der Anteil bei 44 % der Verstorbenen liegt ( $P=0,608$ ).

Analog zur 1-Jahres-Mortalität konnten wir erneut das geringere Gewicht der Spenderleber ( $P=0,008$ ) bei den Verstorbenen als Risikofaktor bestätigen.

Ein verlängerter Aufenthalt auf der Intensivstation ( $P=0,030$ ), ein erhöhter Bilirubin-Minimalwert bei den Verstorbenen ( $P=0,014$ ) und das Auftreten einer PNF ( $0,037$ ) erwiesen sich auch in Bezug auf die 3-Jahres-Mortalität als einflussreiche Risikofaktoren. Im immunsuppressiven Bereich konnten wir abermals den protektiven Effekt von Everolimus ( $P=0,021$ ) aufzeigen. Eine Retransplantation zeigte sich in der Analyse sowohl als univariater ( $P=0,004$ ) als auch multivariater Risikofaktor ( $0,008$ ) mit einer Odds-Ratio von 7,9 (univariat) und 6,814 (multivariat).

Als einen neuen Risikofaktor konnten wir einen Child-Turcotte-Pugh Score C darstellen. Dieser Wert zeigte sich als signifikanter Faktor in der univariablen ( $P=0,020$ ) und multivariablen ( $P=0,047$ ) Auswertung in Bezug auf die 3-Jahres-Mortalitätsrate. Das bestätigt die Aussage der Kriterien nach Child-Turcotte-Pugh, in der das Child-C Kriterium für eine 1-Jahres-Überlebenschance von 35 % steht (siehe 2.2.3).

Auch nach der Komplikationsklassifikation modifiziert nach Clavien und Dindo (Dindo et al., 2004) besteht in unserer Studie für Patienten der Gruppe 3-5 (Major-Komplikationen) ein erhöhtes postoperatives Risiko ( $P=0,001$ ), innerhalb der ersten drei Jahre zu versterben. Dies deckt sich mit der Komplikationsdefinition, die ab Stufe drei einen Interventionsbedarf chirurgischer, endoskopischer oder radiologischer Art beinhaltet und ab Stufe 4 für lebensbedrohliche Komplikationen steht.

#### 4.4 Limitation

Ein Nachteil der vorliegenden Studie ist die retrospektive Auswertung prospektiv erhobener Daten, so dass die Aussagekraft hinter einer prospektiven, idealerweise noch randomisiert-kontrollierten Untersuchung zurückstehen muss. Auch wäre ein Vergleich mit historischen Daten aus dem Bonner Transplantationszentrum wünschenswert gewesen, diese lagen leider nicht in der notwendigen Quantität und Qualität vor.

#### 4.5 Fazit

BK sind weiterhin ein Hauptproblem nach oLTX.

Die vorliegende Studie hat wichtige Fakten aufgezeigt: Die Rate von BK ist höher als bisher angenommen, wenn alle Patienten aggressiv invasiv untersucht werden. Neben bekannten Risikofaktoren konnte unsere Studie weitere Risikofaktoren wie die Blutgruppe A und abdominale Voroperationen aufzeigen. Dies ist umso wichtiger, da BK das Risiko für Morbidität und Mortalität nach oLTX signifikant erhöhen. Weiterhin konnten wir feststellen, dass kardiale Vorerkrankungen signifikant das postoperative Outcome beeinflussen. Daher sollten Patienten auf der Warteliste regelmäßig kardial untersucht werden.

## 5. Zusammenfassung

Biliäre Komplikationen (BK) sind ein Hauptrisikofaktor für ein verschlechtertes Outcome nach orthotoper Lebertransplantation. Wir untersuchten 102 Patienten, die zwischen 2013 und 2018 am Bonner Transplantationszentrum Vollorgan-transplantiert wurden, im Hinblick auf Epidemiologie, Vorerkrankungen, Risikofaktoren und perioperative Charakteristika und deren Einfluss auf Morbidität und Mortalität. In diesem Zeitraum wurden alle Patienten mit Verdacht auf BK invasiv mittels endoskopisch-retrograder Cholangiopankreatikographie oder transkutaner radiologischer Punktion untersucht. 42 % der Patienten entwickelten im Verlauf BK. Als bedeutende Risikofaktoren zur Entwicklung von BK nach einer Lebertransplantation ergaben sich in unserer Studie die Blutgruppe A (31 % vs. 58 %;  $P=0,005$ ), abdominale Voroperationen (37 % vs. 58 %;  $P=0,037$ ) und die Ursache der Leberzirrhose (virale Hepatitis: 37 % ohne BK vs. 14 % mit BK;  $P=0,009$ ).

Es zeigten sich weder signifikante Unterschiede in den einzelnen Parametern der perioperativen Faktoren, vor allem nicht in Bezug auf die CIT ( $P=0,86$ ), noch im postoperativen Bereich der Patienten mit und ohne BK.

Als wichtige Risikofaktoren in Bezug auf die 1-Jahres-Mortalität erwiesen sich eine Leberzirrhose aus anderen Gründen als eine virale Hepatitis (virale Hepatitis 31 % bei den Überlebenden vs. 0 % der Verstorbenen;  $P=0,017$ ), kardiale Vorerkrankungen (16 % vs. 46 %;  $P=0,019$ ), eine Retransplantation (8 % vs. 31 %;  $P=0,032$ ) oder ein verringertes Spenderorgangewicht ( $1655 \text{ g} \pm 392$  vs.  $1357 \text{ g} \pm 261$ ;  $P=0,002$ ).

BK (38 % vs. 69 %;  $P=0,034$ ), postoperative Blutungen (15 % vs. 46 %;  $P=0,014$ ), eine PNF des Spenderorgans (2 % vs. 23 %;  $P=0,014$ ) und weitere operative Eingriffe (27 % vs. 62 %;  $P=0,022$ ) wirkten sich negativ auf den postoperativen Verlauf innerhalb des ersten Jahres aus, während ein erhöhter Bilirubinminimalwert in den ersten 30 Tagen postoperativ als guter Indikator in Bezug auf die Überlebensrate herangezogen werden kann ( $0,86 \text{ mg/dl}$  ( $0,54\text{-}1,29$ ) vs.  $1,07 \text{ mg/dl}$  ( $0,77\text{-}4,07$ );  $P=0,043$ ).

Abschließend ist festzuhalten, dass BK signifikant das postoperative Outcome nach einer Lebertransplantation beeinflussen und Patienten auf der Warteliste genauestens auf Anzeichen von kardialen Problematiken überwacht werden sollten.

## 6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Geschätztes 3-Monats-Überleben in Abhängigkeit vom MELD-Score	18
Abbildung 2: Durch ERCP erkennbare Einengung eines Gallengangs (Anastomosenstriktur) vor Intervention (siehe Pfeil)	34
Abbildung 3: Nach erfolgreicher Dilatation dieser Striktur (derselbe Patient) durch eine ERCP mit anschließender Einlage eines Stents	34
Abbildung 4: In der ERCP dargestellte Strikturen mehrerer Gallengänge (siehe Pfeile), die sich außerhalb der Anastomose befinden	35

## 7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Indikationen für eine Lebertransplantation modifiziert nach den Richtlinien der Bundesärztekammer	14
Tabelle 2:	Allokation der Spenderorgane	17
Tabelle 3:	matchMELD-Standardkriterien modifiziert nach den Richtlinien der Bundesärztekammer	20
Tabelle 4:	Kriterien der Child-Turcotte-Pugh-Klassifikation	21
Tabelle 5:	Demographische Daten: Unterscheidungsmerkmal BK	31
Tabelle 6:	Perioperative Daten: Unterscheidungsmerkmal BK	33
Tabelle 7:	Komplikationen und immunsuppressive Medikation: Unterscheidungsmerkmal BK	36
Tabelle 8:	Demographische Daten: Unterscheidungsmerkmal Mortalität	39
Tabelle 9:	Perioperative Daten: Unterscheidungsmerkmal Mortalität	41
Tabelle 10:	Komplikationen und immunsuppressive Medikation: Unterscheidungsmerkmal Mortalität	44
Tabelle 11:	Risikofaktoren für 1-Jahres-Mortalität	46
Tabelle 12:	Multivariate Analyse der Risikofaktoren 1-Jahres-Mortalität	47
Tabelle 13:	Demographische Daten: Unterscheidungsmerkmal Mortalität	50
Tabelle 14:	Perioperative Daten: Unterscheidungsmerkmal Mortalität	53
Tabelle 15:	Komplikationen und immunsuppressive Medikation: Unterscheidungsmerkmal Mortalität	55
Tabelle 16:	Präoperative Risikofaktoren in Bezug auf die 3-Jahres-Mortalitätsrate	56



## 8. 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 JC, Rodríguez FSJ, Burroughs A. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *Journal of hepatology*. 2012; 57: 675–688

Adam R, McMaster P, O'Grady JG, Castaing D, Klempnauer JL, Jamieson N, Neuhaus P, Lerut J, Salizzoni M, Pollard S, Muhlbacher F, Rogiers X, Garcia Valdecasas JC, Berenguer J, Jaeck D, Moreno Gonzalez E. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2003; 9: 1231–1243

Akbar A, Tran QT, Nair SP, Parikh S, Bilal M, Ismail M, Vanatta JM, Eason JD, Satapathy SK. Role of MRCP in Diagnosing Biliary Anastomotic Strictures After Liver Transplantation: A Single Tertiary Care Center Experience. *Transplantation direct*. 2018; 4: e347

Baudouy D, Mocerri P, Chiche O, Bouvier P, Schouver E-D, Cerboni P, Gibelin P, Ferrari E. B blood group: A strong risk factor for venous thromboembolism recurrence. *Thrombosis research*. 2015; 136: 107–111

Bernuau J, Benhamou JP. Classifying acute liver failure. *Lancet (London, England)*. 1993; 342: 252–253

Buis CI, Verdonk RC, van der Jagt EJ, van der Hilst CS, Slooff MJH, Haagsma EB, Porte RJ. Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation, part 1: Radiological features and risk factors for early vs. late presentation. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2007; 13: 708–718

Bundesgesundheitsministerium, 2019: Entwurf eines Gesetzes zur Regelung der doppelten Widerspruchslösung im Transplantationsgesetz. [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/O/Organspende/Organspende-Widerspruchsloesung\\_Groupenantrag\\_Spahn\\_et\\_al.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/O/Organspende/Organspende-Widerspruchsloesung_Groupenantrag_Spahn_et_al.pdf) (Zugriffsdatum: 28.12.2020)

Calne RY, McMaster P, Portmann B, Wall WJ, Williams R. Observations on preservation, bile drainage and rejection in 64 human orthotopic liver allografts. *Annals of surgery*. 1977; 186: 282–290

Canbay A, Tacke F, Hadem J, Trautwein C, Gerken G, Manns MP. Acute liver failure: a life-threatening disease. *Deutsches Arzteblatt international*. 2011; 108: 714–720

Chang JH, Lee I, Choi M-G, Han SW. Current diagnosis and treatment of benign biliary strictures after living donor liver transplantation. *World journal of gastroenterology*. 2016; 22: 1593–1606

Charlton MR. Roadmap for improving patient and graft survival in the next 10 years. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2016; 22: 71–78

Chen X-B, Xu M-Q. Primary graft dysfunction after liver transplantation. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2014; 13: 125–137

Cholongitas E, Marelli L, Shusang V, Senzolo M, Rolles K, Patch D, Burroughs AK. A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2006; 12: 1049–1061

D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. Journal of hepatology. 2006; 44: 217–231

Deutscher Bundestag, 2019: Entwurf eines Gesetzes zur Regelung der doppelten Widerspruchslösung im Transplantationsgesetz  
<https://www.bundestag.de/parlament/plenum/abstimmung/abstimmung?id=656>  
(Zugriffsdatum: 19.05.2020)

Deutsches Ärzteblatt, 2018: Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 Transplantationsgesetz.  
[https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/RiliOrgaWIOvLeberTx20190924.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/RiliOrgaWIOvLeberTx20190924.pdf) (Zugriffsdatum 28.12.2020)

Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Annals of surgery. 2004; 240: 205–213

DSO, 2020: Lebertransplantationen und Anmeldungen.  
[https://www.dso.de/DSO-Infografiken/LeberTX\\_Anmeldung\\_2019.png](https://www.dso.de/DSO-Infografiken/LeberTX_Anmeldung_2019.png)  
(Zugriffsdatum: 28.12.2020)

EASL Journal of hepatology. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. Journal of hepatology. 2016; 64: 433–485

El-Meteini M, Hamza A, Abdalaal A, Fathy M, Bahaa M, Mukhtar A, Abouelfetouh F, Mostafa I, Shaker M, Abdelwahab S, El-Dorry A, El-Monayeri M, Hobballah A, Sabry H. Biliary complications including single-donor mortality: experience of 207 adult-to-adult living donor liver transplantations with right liver grafts. *HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2010; 12: 109–114

Eurotransplant, 2017: Annual Report 2017.

<https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2019/12/Annual-Report-2017-HR.pdf>  
(Zugriffdatum: 03.11.2020)

Eurotransplant, 2019: Annual Report 2019.

<https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2020/06/Annual-Report-2019.pdf>  
(Zugriffdatum: 03.11.2020)

Eurotransplant, 2020: History and timeline - Eurotransplant.

<https://www.eurotransplant.org/about-eurotransplant/history-and-timeline/>  
(Zugriffdatum: 03.05.2020)

Glowka TR, Karlstetter C, Weismüller TJ, Vilz TO, Strassburg CP, Kalff JC, Manekeller S. Intensified Endoscopic Evaluation for Biliary Complications After Orthotopic Liver Transplantation. *Annals of transplantation*. 2021; 26: e928907

Gopal DV, Pfau PR, Lucey MR. Endoscopic Management of Biliary Complications After Orthotopic Liver Transplantation. *Current treatment options in gastroenterology*. 2003; 6: 509–515

Guichelaar MMJ, Benson JT, Malinchoc M, Krom RAF, Wiesner RH, Charlton MR. Risk factors for and clinical course of non-anastomotic biliary strictures after liver transplantation. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2003; 3: 885–890

Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and Chronic Liver Failure: Part II. Complications and Treatment. *American family physician*. 2006; 74: 767–776

Heidenhain C, Pratschke J, Puhl G, Neumann U, Pascher A, Veltzke-Schlieker W, Neuhaus P. Incidence of and risk factors for ischemic-type biliary lesions following orthotopic liver transplantation. *Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2010; 23: 14–22

Heinemann A, Wischhusen F, Püschel K, Rogiers X. Standard liver volume in the Caucasian population. *Liver transplantation and surgery: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 1999; 5: 366–368

IRODaT, 2018: IRODaT Newsletter 2017.

<https://www.irodat.org/img/database/pdf/IRODaT%20Newsletter%202017.pdf>

(Zuriffsdatum 26.01.2021)

Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, O'Beirne J, Fox R, Skowronska A, Palmer D, Yeo W, Mo F, Lai P, Iñarrairaegui M, Chan SL, Sangro B, Miksad R, Tada T, Kumada T, Toyoda H. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015; 33: 550–558

Jung GE, Encke J, Schmidt J, Rahmel A. Model for end-stage liver disease. Neue Grundlage der Allokation für die Lebertransplantation. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*. 2008; 79: 157–163

Kaltenborn A, Gutcke A, Gwiasda J, Klempnauer J, Schrem H. Biliary complications following liver transplantation: Single-center experience over three decades and recent risk factors. *World journal of hepatology*. 2017; 9: 147–154

Kato H, Kawamoto H, Tsutsumi K, Harada R, Fujii M, Hirao K, Kurihara N, Mizuno O, Ishida E, Ogawa T, Fukatsu H, Yamamoto K, Yagi T. Long-term outcomes of endoscopic management for biliary strictures after living donor liver transplantation with duct-to-duct reconstruction. *Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2009; 22: 914–921

Kochhar G, Parungao JM, Hanouneh IA, Parsi MA. Biliary complications following liver transplantation. *World journal of gastroenterology*. 2013; 19: 2841–2846

Kok B, Abraldes JG. Child-Pugh Classification: Time to Abandon? *Seminars in liver disease*. 2019; 39: 96–103

Larghi A, Tringali A, Rimbaş M, Barbaro F, Perri V, Rizzatti G, Gasbarrini A, Costamagna G. Endoscopic Management of Benign Biliary Strictures After Liver Transplantation. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2019; 25: 323–335

Li X, Xu H, Gao P. ABO Blood Group and Diabetes Mellitus Influence the Risk for Pancreatic Cancer in a Population from China. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2018; 24: 9392–9398

Liang TB, Bai XL, Li DL, Li JJ, Zheng SS. Early postoperative hemorrhage requiring urgent surgical reintervention after orthotopic liver transplantation. *Transplantation proceedings*. 2007; 39: 1549–1553

Lisotti A, Fusaroli P, Caletti G. Role of endoscopy in the conservative management of biliary complications after deceased donor liver transplantation. *World journal of hepatology*. 2015; 7: 2927–2932

Liu C-L, Fan S-T, Lo C-M, Wong J. Living-donor liver transplantation for high-urgency situations. *Transplantation*. 2003; 75: 33-36

Ma T, Li Q-S, Wang Y, Wang B, Wu Z, Lv Y, Wu R-Q. Value of pretransplant albumin-bilirubin score in predicting outcomes after liver transplantation. *World journal of gastroenterology*. 2019; 25: 1879–1889

Medeiros DM, Oliveira AC, Barros MFA, Cury RA, Sette H, Abdala E, Canedo LF, Makdissi FF, Andraus W, Martino RB, Rocha-Santos V, Figueira ERR, Machado MAC, Carrilho FJ, Cançado ELR, Bacchella T, Machado MCC. Early mortality in liver transplantation: bilirubin as predictor of outcome. *Transplantation proceedings*. 2004; 36: 931–932

Meinertz T, Fleck E, Heinemann M, Stang A, Stiller B. Rückgang der Sterblichkeit von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. *Public Health Forum*. 2018; 26: 216–219

Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2005; 5: 307–313

Monaco AP. The role of mTOR inhibitors in the management of posttransplant malignancy. *Transplantation*. 2009; 87: 157–163

Mora NP, Husberg BS, Gonwa TA, Goldstein R, Klintmalm GB. The impact of the different severe infections on the outcome of liver transplantation. A study of 150 patients. *Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 1992; 5 Suppl 1: 209-210

Niewiński G, Raszeja-Wyszomirska J, Głównyńska R, Figiel W, Zając K, Kornasiewicz O, Zieniewicz K, Grąt M. Risk Factors of Prolonged ICU Stay in Liver Transplant Recipients in a Single-Center Experience. *Transplantation proceedings*. 2018; 50: 2014–2017

O'Grady JG, Alexander GJM, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*. 1989; 97: 439–445

Paterno F, Guarrera JV, Wima K, Diwan T, Cuffy MC, Anwar N, Woodle ES, Shah S. Clinical Implications of Donor Warm and Cold Ischemia Time in Donor After Circulatory Death Liver Transplantation. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2019; 25: 1342–1352

Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, Sasaki T, Sollinger HW, Belzer FO, Kalayoglu M. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation-a multivariate analysis. *Transplantation*. 1993; 55: 807–813

Pokorny H, Gruenberger T, Soliman T, Rockenschaub S, Längle F, Steininger R. Organ survival after primary dysfunction of liver grafts in clinical orthotopic liver transplantation. *Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2000; 13: 154-157

Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, Schiller RA, Langrehr JM, Jonas S, Bengmark S, Neuhaus P. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation-a randomized, double-blind trial. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2005; 5: 125–130

Roos FJM, Poley J-W, Polak WG, Metselaar HJ. Biliary complications after liver transplantation; recent developments in etiology, diagnosis and endoscopic treatment. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*. 2017; 31: 227–235

Rull R, Garcia Valdecasas JC, Grande L, Fuster J, Lacy AM, González FX, Rimola A, Navasa M, Iglesias C, Visa J. Intrahepatic biliary lesions after orthotopic liver transplantation. *Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2001; 14: 129–134



Sanchez-Urdazpal L, Batts KP, Gores GJ, Moore SB, Sterioff S, Wiesner RH, Krom RA. Increased bile duct complications in liver transplantation across the ABO barrier. *Annals of surgery*. 1993; 218: 152–158

Sankary HN, McChesney L, Frye E, Cohn S, Foster P, Williams J. A simple modification in operative technique can reduce the incidence of nonanastomotic biliary strictures after orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 1995; 21: 63–69

Schlitt HJ, Loss M, Scherer MN, Becker T, Jauch K-W, Nashan B, Schmidt H, Settmacher U, Rogiers X, Neuhaus P, Strassburg C. Aktuelle Entwicklungen der Lebertransplantation in Deutschland: MELD-basierte Organallokation und "incentives" für Transplantationszentren. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2011; 49: 30–38

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

Schrem H, Reichert B, Frühauf N, Kleine M, Zachau L, Becker T, Lehner F, Bektas H, Klempnauer J. Erweiterte Spenderkriterien der Bundesärztekammer: Untersuchung zu ihrer Anwendbarkeit als prognostisches Modell für den frühen Verlauf nach Lebertransplantation. *Der Chirurg*. 2012; 83: 980–988

Seehofer D, Eurich D, Veltzke-Schlieker W, Neuhaus P. Biliary complications after liver transplantation: old problems and new challenges. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2013; 13: 253–265

Sharma S, Gurakar A, Jabbour N. Biliary strictures following liver transplantation: past, present and preventive strategies. *Liver Transplantation*. 2008; 14: 759–769

Shin M, Joh J-W. Advances in endoscopic management of biliary complications after living donor liver transplantation: Comprehensive review of the literature. *World journal of gastroenterology*. 2016; 22: 6173–6191

Stange BJ, Glanemann M, Nuessler NC, Settmacher U, Steinmüller T, Neuhaus P. Hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2003; 9: 612–620

Starzl TE, Demetris AJ, van Thiel D. Liver transplantation (1). *The New England journal of medicine*. 1989; 321: 1014–1022

Starzl TE, Putnam CW, Hansbrough JF, Porter KA, Reid HA. Biliary complications after liver transplantation: with special reference to the biliary cast syndrome and techniques of secondary duct repair. *Surgery*. 1977; 81: 212–221

Sterneck M, Kaiser GM, Heyne N, Richter N, Rauchfuss F, Pascher A, Schemmer P, Fischer L, Klein CG, Nadalin S, Lehner F, Settmacher U, Gotthardt D, Loss M, Ladenburger S, Wimmer P, Dworak M, Schlitt HJ. Long-term follow-up of five yr shows superior renal function with everolimus plus early calcineurin inhibitor withdrawal in the PROTECT randomized liver transplantation study. *Clinical transplantation*. 2016; 30: 741–748

Sundaram V, Jones DT, Shah NH, Vera ME de, Fontes P, Marsh JW, Humar A, Ahmad J. Posttransplant biliary complications in the pre- and post-model for end-stage liver disease era. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2011; 17: 428–435

Tasdogan BE, Ma M, Simsek C, Saberi B, Gurakar A. Update on Immunosuppression in Liver Transplantation. *Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology*. 2019; 9: 96–101

Thethy S, Thomson BN, Pleass H, Wigmore SJ, Madhavan K, Akyol M, Forsythe JL, James Garden O. Management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Clinical transplantation*. 2004; 18: 647–653

Uemura T, Randall HB, Sanchez EQ, Ikegami T, Narasimhan G, McKenna GJ, Chinnakotla S, Levy MF, Goldstein RM, Klintmalm GB. Liver retransplantation for primary nonfunction: analysis of a 20-year single-center experience. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2007; 13: 227–233

Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, Haagsma EB. Biliary complications after liver transplantation: a review. *Scandinavian journal of gastroenterology. Supplement*. 2006a; 89–101

Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, van der Jagt EJ, Limburg AJ, van den Berg AP, Slooff MJH, Peeters PMJG, Jong KP de, Kleibeuker JH, Haagsma EB. Anastomotic biliary strictures after liver transplantation: causes and consequences. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2006b; 12: 726–735

Verdonk RC, Buis CI, van der Jagt EJ, Gouw ASH, Limburg AJ, Slooff MJH, Kleibeuker JH, Porte RJ, Haagsma EB. Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation, part 2: Management, outcome, and risk factors for disease progression. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2007; 13: 725–732

Villa NA, Harrison ME. Management of Biliary Strictures After Liver Transplantation. *Gastroenterology & Hepatology*. 2015; 11: 316–328

Watt KDS, Coss E, Pedersen RA, Dierkhising R, Heimbach JK, Charlton MR. Pretransplant serum troponin levels are highly predictive of patient and graft survival following liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2010; 16: 990–998

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

Wojcicki M, Milkiewicz P, Silva M. Biliary tract complications after liver transplantation: a review. *Digestive surgery*. 2008; 25: 245–257

Yoo HY, Maheshwari A, Thuluvath PJ. Retransplantation of liver: primary graft nonfunction and hepatitis C virus are associated with worse outcome. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2003; 9: 897–904

Yoshizumi T, Taketomi A, Kayashima H, Yonemura Y, Harada N, Ijichi H, Soejima Y, Nishizaki T, Maehara Y. Estimation of standard liver volume for Japanese adults. *Transplantation proceedings*. 2008; 40: 1456–1460

## 9. Danksagung

Ohne die Unterstützung zahlreicher Personen und Institutionen hätte die vorliegende Dissertation in dieser Form nicht realisiert werden können. Für die vielfältig erfahrene Hilfe möchte ich mich an dieser Stelle sehr herzlich bedanken.

Insbesondere danke ich meinem Doktorvater PD Dr. med. Tim R. Glowka für die Überlassung des Themas dieser Dissertation sowie für seine Unterstützung und seinen fachlichen Rat.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mir sowohl während meines Studiums als auch bei dieser Dissertation immer unterstützend und motivierend zur Seite stand.