

# Bewertung der Behandlungseffekte

## Einführung

Die Effektivität einer Behandlung in klinischen Studien anhand biomedizinischer Kriterien wie Überlebens- und Funktionsraten zu belegen, galt bislang als ausreichend, um ihre Einführung und Verbreitung im klinischen Alltag zu begründen. Dabei wurde oft vernachlässigt, daß sich die unter Studienbedingungen erreichten Ergebnisse in einer breiten Anwendung nicht unbedingt reproduzieren lassen - im angloamerikanischen Schrifttum wird diese Differenz durch die Unterscheidung von *efficacy* und *effectiveness* berücksichtigt.

Die Sicherung einer optimalen Behandlungsqualität beruht daher nicht nur auf der Berücksichtigung von Leitlinien und Standards des diagnostischen und therapeutischen Prozederes. Notwendig ist außerdem eine kontinuierliche Beobachtung der Behandlungsverläufe und der erreichten Ergebnisse. Dies schließt die Indikationsstellung und die stationäre und ambulante klinische Versorgung ein. Ein solches Qualitätssicherungsprogramm beinhaltet:

- Die zuverlässige Dokumentation aller für die Bewertung des Krankheits- und Behandlungsverlaufs wesentlichen Parameter (Monitoring);
- Die Auswertung der Daten im Sinne einer internen (kliniksbezogenen) und externen (im Vergleich mehrerer Behandlungsstätten) Evaluation der Versorgungsqualität;
- Die Bewertung der Ergebnisqualität nicht nur anhand von Daten zu Morbidität und Mortalität sondern auch durch den Patienten selbst (Lebensqualität);
- Die Überprüfung und Weiterentwicklung von Leitlinien und Standards der Indikation und des diagnostischen und therapeutischen Prozedere.

Am Beispiel der Patientenversorgung nach Nieren- und Lebertransplantationen wurden auf der Grundlage einer EDV-gestützten Dokumentation klinischer Parameter (Diagnose, Krankheitsstadien, Behandlungsverlauf) in einer prospektiven Längsschnittuntersuchung die Fallstruktur, Parameter der Prozeßqualität und Indikatoren der Ergebnisqualität untersucht. Die Diskussion der Resultate lieferte wichtige Anhaltspunkte für Richtlinien der Indikationsstellung, das therapeutische Procedere und die Bewertung des Behandlungserfolges.

Dies soll an ausgewählten Beispielen verdeutlicht werden. Eine Langzeitbeobachtung an großen Populationen ist notwendig, um zufällige Einflüsse, Verzerrungen und Mitursachen von denjenigen Faktoren trennen zu können, die Handlungsbedarf im Hinblick auf die Sicherung der Versorgungsqualität anzeigen.

Die im Bereich der medizinischen Versorgung fallbezogen und standardisiert erhobenen klinischen Parameter wurden für die Gesamtpopulation und für den Behandlungsverlauf an ausgewählten Beispielen beschrieben und anhand statistischer Analysen auf ihre diskriminative und prädiktive Aussagefähigkeit geprüft. Damit wurde die Auswahl der für die klinische Bewertung des Behandlungsprogramms relevanten Parameter begründet. Ebenso wurden Veränderungen der Lebensqualität der Patienten in die Bewertung einbezogen.

## Definition der Ergebniskriterien

### Medizinische Parameter

Bei der Erfassung wesentlicher Leistungsmerkmale und der Identifikation der für die Versorgungsqualität relevanten Parameter im Bereich der Nieren- und Lebertransplantation stand das Behandlungsziel, die bestmögliche Wiederherstellung der Organfunktion durch den allogenen Organersatz, im Vordergrund. Auf der Grundlage der Ergebnisse wurde außerdem ein Verfahrensvorschlag für ein *Qualitätsmonitoring* in der Routineversorgung erarbeitet.

Eine ausführliche Literaturanalyse zeigte, daß sich die meisten Studien über Nieren- und Lebertransplantationen am Behandlungsergebnis und potentiellen Prädiktoren orientieren. Im wesentlichen wurden Daten zu Morbidität und Mortalität, seltener auch zur Zufriedenheit und zur Lebensqualität der behandelten Patienten veröffentlicht. Studien, die explizit zu Fragen der Versorgungsqualität bei diesen Therapieverfahren Stellung nehmen, sind bislang nicht bekannt geworden.

Im Rahmen der Studie wurden zunächst alle Faktoren, von denen man einen Einfluß auf die Ergebnisqualität aber auch auf den Ablauf des Behandlungsprozesses vermutete (z.B. das Krankheitsstadium, die Art der Immunsuppression) in die Erfassung einbezogen. Das auf der Basis der Literaturanalyse entwickelte Dokumentationssystem ermöglichte eine vollständige patientenbezogene Erfassung der Krankheits- und Behandlungsdaten während der ambulanten und stationären Versorgung prä-, peri- und post-transplantationem. Sie lassen sich in vier wesentliche Gruppen aufteilen:

**1. Variablen zur Identifikation des Patienten und Basisdaten.** Hierunter fallen Stammdaten, wie z.B. die Identifikationsnummer, das Datum der Transplantation etc.; neben der Zuordnung von Daten aus verschiedenen Quellen erlauben sie eine Überprüfung der Vollständigkeit der Dokumentation selbst.

**2. Variablen zur Fallstruktur.** Sie beschreiben die Ausgangssituation, d.h. Faktoren, die potentiell und interventionsunabhängig das Behandlungsergebnis beeinflussen können, und die in ihrer Ausprägung lediglich durch die Selektion der Patienten bestimmt werden (z.B. Alter, Grund- und Begleiterkrankungen sowie deren Stadien). Verteilungen der Ausprägungen dieser Variablen in Patientengruppen sind damit von der evtl. auch zentrumsspezifischen Indikationsstellung für die betrachtete therapeutische Maßnahme abhängig.

**3. Parameter zur Beschreibung der Prozeßqualität.** Sie geben Anhalt über die regelrechte und adäquate Durchführung von Maßnahmen im Rahmen des gesamten Prozeßablaufs (z.B. OP-Zeit, das Auftreten und die Behandlung von Komplikationen, Serumspiegel immunsuppressiv wirksamer Medikamente etc.). Prozeßparameter bilden nicht den Erfüllungsgrad des Behandlungsziels ab, sondern lediglich den "Weg zum Ziel".

**4. Parameter zur Beschreibung der Ergebnisqualität.** Sie geben Aufschluß über die Folgen der Intervention. Überlebens- und Funktionsraten sind zwar übergeordnete, aber lediglich grob orientierende Parameter. Im Behandlungsverlauf auftretende Komplikationen (z.B. Infektionen), lassen in ihrer Häufigkeit und in ihrem Management Aussagen zur Prozeßqualität zu, und helfen, das Behandlungsergebnis bei dem einzelnen Patienten zu differenzieren. Fragen zur Lebensqualität sollten bei der Beurteilung des Behandlungserfolges ebenso berücksichtigt werden wie weitergehende soziale, und ökonomische Aspekte.

### **Auswahl und Erfassung**

Einzelne Variablen ließen sich nicht in jedem Fall ausschließlich einer der oben genannten Kategorien zuordnen. Abhängig von der Fragestellung in der Analyse wurden sie sowohl als Indikatoren der Prozeßqualität als auch als Einflußfaktoren des übergeordneten Behandlungsergebnisses betrachtet. Die Gliederung dient damit in erster Line der Übersichtlichkeit und ist nicht als zwangsläufige und allgemeingültige Klassifikation anzusehen.

Im Rahmen einer qualitätssichernden Maßnahme müssen Variablen aus allen der vier genannten Gruppen erfaßt werden. Unabdingbare Voraussetzung für die Gesamtbeurteilung der Intervention ist die Operationalisierung übergeordneter Ergebnisse neben der Dokumentation von Basisvariablen und Variablen zur Fallstruktur. Indikatoren der Prozeßqualität erscheinen vor allem dann bedeutungsvoll, wenn sich für sie ein Einfluß auf die Ergebnisqualität nachweisen läßt.

Fallstrukturvariablen sind unabhängig von der Intervention. Sie haben neben dem Einfluß auf das Behandlungsergebnis auch eine Bedeutung für den spontanen Krankheitsverlauf. Bei einer entsprechend günstigen Fallstruktur ist auch ein günstiges Interventionsergebnis zu erwarten - dies muß dann aber in Relation zum spontanen Krankheitsverlauf bewertet werden.

Dies ist insbesondere für die Beurteilung der Ergebnisse nach Lebertransplantationen bedeutsam, da allgemein diskutiert wird, die Indikation zunehmend elektiver zu gestalten, um nicht das vollständige Organversagen mit klinischer Dekompensation während einer oft ungenau bestimmbareren Wartezeit zu riskieren.

Bedingt durch die therapeutische Alternative der Dialyse stellt eine Nierentransplantation ohne das Vorliegen einer terminalen Niereninsuffizienz eine Rarität dar. Ein systematischer Vergleich der Prognose von nicht-transplantierten leberkranken Patienten in unterschiedlichen Erkrankungsstadien mit der Prognose von transplantierten Patienten ist grundsätzlich problematisch und war nicht in das Konzept der Studie integriert.

### **Basisdaten, Identifikationsvariablen**

*Identifikationsnummer.* Grundsätzlich erhält jeder Patient, der an der MHH behandelt wird, eine zehnstellige Identifikationsnummer (ID), wobei die ersten 6 Stellen das Geburtsdatum repräsentieren und die verbleibenden 4 Stellen fortlaufend vergeben werden. Anhand dieser zehnstelligen ID ist eine eindeutige patientenbezogene Zuordnung aller MHH-internen Befunde möglich. Diese MHH-ID wurde in die studieninterne Dokumentation übernommen.

*Datum.* In einer längsschnittlichen Untersuchung ist eine zeitliche Zuordnung der erhobenen Daten erforderlich. Diese erfolgte im Rahmen der Studie i.d.R. über die Angabe des Tagesdatums. Als kleinstes Zeitfenster für die Erfassung wurden Tagesintervalle festgelegt, d.h. innerhalb von 24 h wurde ein bestimmter Meßwert bzw. eine Variable maximal einmal registriert. Bei mehreren Werten einer Variable wurde der für den Verlauf jeweils ungünstigste Wert berücksichtigt. Zeitliche Bezugsvariable war das Datum der Transplantation. Aus Transplantationsdatum und Erhebungsdatum ließ sich für die einzelnen Erhebungswerte der Bestimmungszeitpunkt relativ zum Transplantationszeitpunkt berechnen.

### *Fallstrukturvariablen*

- Soziodemographische Charakteristika
- Alter und Geschlecht
- Sozialstatus, gemessen an einer repräsentativen Variable (Ausbildung)

### *Krankheits- und Behandlungsverlauf vor Transplantation*

- Grunderkrankung, z.B. hypertensive oder diabetische Nephropathie, chronisch aktive Hepatitis B

- Erste Dialyse bzw. Erstdiagnose der Erkrankung, Dauer der Dialyse vor Transplantation
- Vorangegangene Transplantation oder andere Operationen

#### *Risikofaktoren, Begleiterkrankungen*

- Körpergröße und Gewicht (BMI)
- Folge- und Begleiterkrankungen, z.B. KHK, Pfortaderthrombose, hepatorenales Syndrom etc.
- Klinische Parameter des Krankheitsstadiums, z.B. Child-Pugh Klassifikation der Leberinsuffizienz

#### **Prozeßvariablen**

- Prozedere bei der Indikation und Patientenmanagement auf der Warteliste
- Zeitraum zwischen Aufnahme auf die Warteliste und Transplantation
- Organqualität und Management der Organentnahme
- Kalte und warme Ischämiezeit, abhängig von Transport- Organisations- und Operationszeiten
- Alter des Spenders (< 10 oder > 60 Jahre), Größe und Gewicht
- Anomalien in der Transplantatanatomie (z.B. akzessorische Gefäße)
- Grad der immunologischen Übereinstimmung (Blutgruppe und HLA der Klassen 1 (A und B) und 2 (DR) - Mismatch am HLA-DR-locus)
- Antikörperstatus des Empfängers (Sensibilisierung für HLA-Antigene durch Bluttransfusionen vor Transplantation, präformierte Antikörper)

#### *Behandlungsdauer und besondere Maßnahmen*

- Stationäre Verweildauer und Anteil Intensivpflege
- Beatmung, Dialyse und andere besondere Behandlungsmaßnahmen

#### *Operatives Vorgehen*

- Gesamt-OP-Zeit unter Berücksichtigung von Besonderheiten: z.B. venovenöser Bypass, Besonderheiten bei Gefäß- und Gallenganganastomosen, z.B. eine Hepatico-Jejunostomie
- Anzahl der verwendeten Blutkonserven (intra- und postoperativ)

*Komplikationen.* Aus der Beobachtung der im Behandlungsverlauf auftretenden Komplikationen lassen sich Rückschlüsse im Hinblick auf die Behandlungsqualität ziehen.

#### *Operative Komplikationen*

- Nach Nierentransplantation: Blutung, Urinleck oder Ureter-Obstruktion, thromboembolische Komplikationen (A. bzw. V. renalis)

- Nach Lebertransplantation: Hämatothorax, Hämoperitoneum, intra- und extrahepatisches Hämatom, Galleleck mit Choleperitoneum oder Gallengangstenose, Cholangitis und intraabdominaler Abszeß, andere Ursachen einer Peritonitis; Pankreatitis, Ileus; A.hepatica-Thrombose (Anastomosenenge), Ruptur und Arteriitis; V.porta-Thrombose (Stenose), Thrombose der Lebervenen

#### *Immunologische Komplikationen und Infektionen*

- Abstoßungsreaktionen (Immunsuppression)
- Opportunistische Infektionen: bakterielle Infektionen (Enterokokken, Staphylokokken, Pseudomonas) und Sepsis, lokale und generalisierte virale Infektionen (CMV, EBV und HSV), Pilzinfektionen (Candidose u.a.)
- Hepatitis B und Hepatitis C Virus-Reinfektion

#### *Nebenwirkungen der immunsuppressiv wirksamen Medikamente*

- Nephrotoxizität
- Neurologische Störungen (Tremor, Sehstörungen, Lähmungen)
- Hypertonus, Sekundärer Diabetes mellitus, Cholestase
- Myelosuppression (Azathioprin, Antilymphozytenglobulin)
- Neoplasien (im Langzeitverlauf)
- Obere und untere gastrointestinale Blutungen (Magen-Darm-Ulcera)
- Intestinale Perforationen v.a. durch den Einsatz von Kortikoiden

#### *Sonstige*

- Niereninsuffizienz anderer Ursache (postoperatives ANV)
- Durchgangssyndrom u.a. neurologische Störungen, nicht durch die immunsuppressiv wirksamen Medikamente verursacht
- Hypertonus (nicht durch Cyclosporin A bedingt, sondern Zeichen der Transplantat-Dysfunktion, andere Medikamente, Nierenarterienstenose)
- Pulmonale und kardiale Komplikationen, Pneumonie, koronare Herzkrankheit Pleuraerguß und andere respiratorische Komplikationen (ARDS)
- Wiederauftreten der Grundkrankheit
- Osteoporose, sekundärer Hyperparathyreoidismus

#### **Ergebnisvariablen**

*Überlebensstatus.* Das wichtigste übergeordnete Ergebnis der Organtransplantation ist zunächst das Überleben. Dies gilt insbesondere deshalb, weil mit einer nicht unerheblichen Mortalität zu rechnen ist. Als Informationsquellen für die im prä- und poststationären Behandlungsverlauf auftretenden Todesfälle kamen zwei organisatorisch und personell getrennt arbeitende Stellen in Frage:

Das Transplantationsbüro<sup>i</sup>: Hier sind Informationen zum Überlebensstatus für gemeldete Organempfänger vorhanden, z.T. aber unvollständig, da das Transplantationsbüro davon abhängig ist, daß Todesfälle, die zwischen regulären Beobachtungsintervallen (4 Wochen - 1 Jahr) auftreten, gemeldet werden. Das gleiche gilt für die im poststationären Behandlungsverlauf auftretenden Todesfälle: Hier ist die Transplantationsambulanz der MHH zuständig<sup>ii</sup>.

Im Rahmen der Studie wurde der Überlebensstatus transplantierter Patienten möglichst vollständig anhand der beiden genannten Routinedatenquellen sowie der Informationen zu stationären Todesfällen rekonstruiert und durch eine Einzelfallanalyse ergänzt.

*Transplantatfunktion.* Klinisch chemische Parameter sind wichtige Indikatoren der Organfunktion bzw. der Zellschädigung (z.B. bei Abstoßungsreaktionen). In der Regel einfach und zeitnah zu erheben (z.B. in Laborgemeinschaften hausärztlicher Praxen) stellen sie bei gezielter Auswahl ein praktikables und kostengünstiges Instrument dar, mit dem der Behandlungsverlauf beobachtet werden kann.. Im Gegensatz zu rein klinischen Parametern (z.B. Ausprägungsgrad des Aszites oder Grad einer Enzephalopathie) handelt es sich um objektive Meßwerte, die eine unabhängige Interpretation verschiedener Untersucher zu verschiedenen Zeitpunkten erlauben. Dies läßt sie insbesondere für ein Monitoring im Rahmen qualitätssichernder Maßnahmen geeignet erscheinen.

## Ergebnisse nach Nierentransplantation

### Fallstruktur der Studienpopulation

In die Verlaufsbeobachtung wurden Patienten ab dem 18. Lebensjahr einbezogen, bei denen im Zeitraum vom 01.06.93 bis 30.09.94 eine Nierentransplantation

---

<sup>i</sup> Träger ist die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO). Primär ist das Büro für die Organisation der Wartelisten sowie für die Kontakte zu EUROTRANSPLANT, der internationalen Organisation für die Verteilung gespendeter Organe, zuständig.

<sup>ii</sup> Der Anteil der transplantierten Patienten, die sich auch postoperativ hier vorstellen, ist ausgesprochen hoch. Neben Informationen, die bei Kontrolluntersuchungen in der Ambulanz anfallen und routinemäßig in einem Klinikinformationssystem erfaßt werden, sind zusätzlich Serumspiegelbestimmungen der Immunsuppressiva registriert, die auch von extern behandelnden Ärzten in einem speziellen Labor der Ambulanz angefordert werden. Die Häufigkeit von Kontrolluntersuchungen variiert von Patient zu Patient in Abhängigkeit vom Gesundheitszustand, der Grunderkrankung und dem Behandlungsverlauf sowie den Betreuungsmöglichkeiten am Heimatort.

durchgeführt wurde (insgesamt 169) und bei denen Daten einer präoperativen Befragung zur Lebensqualität verfügbar waren (n = 138). Zur Charakterisierung der Fallstruktur wurden alle Daten analysiert, denen ein Einfluß auf das Behandlungsergebnis zugeschrieben wurde. Unterschiede zwischen der Patientengruppe mit länger als einem Jahr funktionierendem Transplantat und der Gruppe der Patienten mit einem Transplantatverlust innerhalb der ersten drei Monate nach der Transplantation konnten festgestellt werden.

**Tabelle 3.** Fallstruktur - Patienten vor einer Nierentransplantation

| Variable                            |                                 | Gesamt<br>(n=138) | Tx-Funktion länger<br>1 Jahr (n=110) | Tx-Verlust nach<br>max. 90d (n=15) |
|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| Empfängergeschlecht                 | Männlich                        | 56,5%             | 59,1%                                | 20%                                |
| Empfängeralter                      | [Jahre]                         | 48,3%             | 47,4%                                | 49,5%                              |
| Schulbildung                        | bis 8 Jahre                     | 45,4%             | 42,2%                                | 46,2%                              |
|                                     | 9-10 Jahre                      | 40,3%             | 41,3%                                | 15,4%                              |
|                                     | mehr als 10 Jahre               | 16,5 %            | 16,5%                                | 38,5%                              |
| Body-Mass-Index                     | [kg/m <sup>2</sup> ]            | 23,3              | 23,3                                 | 23,3                               |
| vorausgegangene Transplantation(en) | Anteil mit vorausgegangener NTx | 17,3%             | 16,0%                                | 26,7%                              |
| Grunddiagnose                       | Glomerulonephr.                 | 55,5%             | 56,9%                                | 53,3%                              |
|                                     | Pyelonephritis                  | 10,9%             | 11,0%                                | 6,7%                               |
|                                     | Nephrosclerose                  | 5,8%              | 5,5%                                 | 13,3%                              |
|                                     | Zystenniere                     | 9,5%              | 9,2%                                 | 20,0%                              |
|                                     | Diab. Nephropath.               | 2,9%              | 3,7%                                 | 0                                  |
|                                     | Analgetikaneph. r.              | 1,5%              | 1,8%                                 | 0                                  |
|                                     | Sonstige                        | 13,9%             | 11,9%                                | 6,7%                               |
| Dialyseart                          | % Haemodialyse                  | 93,8%             | 93,2%                                | 93,3%                              |
| Dialysedauer                        | [Jahre]                         | 5,3               | 5,2                                  | 5,4                                |
| Melddauer                           | [Jahre]                         | 4,3               | 4,3                                  | 4,7                                |
| Blutgruppe                          | (MW Melddauer)                  |                   |                                      |                                    |
| Empfänger / Spender                 | 0 (4,6 Jahre)                   | 37,7%/39,9%       | 39,1% / 41,8%                        | 20,0% / 20,0%                      |
|                                     | A (4,6 Jahre)                   | 43,5%/44,2%       | 40,9% / 41,8%                        | 66,7% / 66,7%                      |
|                                     | AB (2,2 Jahre)                  | 7,2%/6,5%         | 8,2% / 7,3%                          | 6,7% / 6,7%                        |
|                                     | B (3,6 Jahre)                   | 11,6%/9,4%        | 11,8% / 9,1%                         | 6,7% / 6,7%                        |



**Soziodemographische Charakteristika.** Auffällig war bei einem leichten Überhang der männlichen Patienten in der Gesamtgruppe<sup>i</sup> der Anteil von nur 20% männlicher Patienten in der Gruppe mit einem Transplantatverlust innerhalb der ersten 90 Tage. Unauffällig dagegen blieb das Durchschnittsalter der Patienten in beiden Gruppen: obwohl mit dem Geschlecht korreliert, zeigte es keine statistisch signifikanten Unterschiede, d.h. es muß hier ein vom Alter unabhängiger, geschlechtsgebundener Effekt vorliegen.

In ihrer Ausprägung wahrscheinlich zufällig aber grundsätzlich begründet ist diese Verteilung durch den erhöhten Sensibilisierungsgrad (höherer Anteil präformierter Antikörper gegen HLA-Antigene) bei Frauen als Folge von Schwangerschaften und häufigeren Bluttransfusionen, der mit einem höheren Risiko für Abstoßungsreaktionen verbunden ist. Dem entspricht auch der höhere Anteil Frauen unter den Patienten auf der Warteliste, die bereits eine Transplantation in der Vorgeschichte hatten (23% vs. 15%).

**Krankheits- und Behandlungsverlauf vor Transplantation.** Informationen zur Grunderkrankung, der Dialyseart, dem Datum der Erstdialyse und zu vorausgegangen Transplantationen der befragten Patienten konnten der Routedokumentation entnommen werden. Über 90% der Patienten wurden danach mit hämodialytischen Verfahren behandelt, weniger als 10% mit Peritonealdialyse. Die mittlere Dialysedauer der transplantierten Patienten betrug 5,3 Jahre.

Die mit Abstand häufigste Ursache der terminalen Niereninsuffizienz war eine Glomerulonephritis (n=77). Hier ließen sich keine Unterschiede im Hinblick auf das Transplantationsergebnis aufzeigen. Aus der Literatur ist ein Einfluß anderer Grunderkrankungen bekannt (z.B. Nephrosklerose bei einer hypertensiven oder diabetischen Nephropathie). Dies ließ sich in den eigenen Beobachtungen aufgrund der niedrigen Fallzahl nicht belegen. Der augenfällige Unterschied im Transplantationsergebnis bei der Diagnose der zystischen Nierenerkrankungen mag in den hier häufiger auftretenden Begleiterkrankungen (koronare Herzkrankheit) und dem häufigeren Auftreten bei Frauen eine Erklärung finden.

Als nicht auffällig erwies sich die Dauer der Dialyse vor Transplantation, während eine oder mehrere vorangegangene Nierentransplantationen (bei 17% der Patienten) eindeutig schlechtere Behandlungsergebnisse zur Folge hatten - das Risiko eines erneuten Transplantatverlusts war deutlich erhöht.

**Risikofaktoren, Begleiterkrankungen.** Der Body-Mass-Index (BMI) als Maßzahl für Übergewicht zeigte in den vorliegenden Ergebnissen übereinstimmende Mittelwerte in den betrachteten Subpopulationen. Unter Berücksichtigung gegen-

---

<sup>i</sup> Anteil der männlichen Patienten an der Gesamtzahl aller Dialysepatienten (Hämodialyse und Peritonealdialyse) in Deutschland (1996): 23.808 von 42.712 = 55,74%, Anteil der männlichen Patienten an der Gesamtzahl aller Dialysepatienten mit der Diagnose einer Glomerulonephritis: 7.037 von 10.146 = 69,36%, Anteil der männlichen Patienten an der Gesamtzahl aller Dialysepatienten mit der Diagnose "vaskuläre Nephropathie": 2.676 von 3.971 = 67,39%

sätzlicher Erfahrungen aus anderen Studien erscheint seine Erfassung auch in künftigen Erhebungen dennoch sinnvoll.

Die häufigste, aus anamnestischen Angaben erhobene Begleiterkrankung ist die im Rahmen der chronischen Niereninsuffizienz auftretende arterielle Hypertonie, gefolgt von der durch den Verlust der endokrinen renalen Funktion verursachten Anämie. Neben verschiedenen Krankheiten der Verdauungsorgane ist für die Abschätzung perioperativer Risiken das Wissen um eine ischämische Herzerkrankung in der Anamnese wesentlich. Bei der Beurteilung von Nebenwirkungen der immunsuppressiv wirksamen Medikamente, ist die Kenntnis einer vorbestehenden diabetischen Stoffwechsellage entscheidend.

Eine Überprüfung der Validität der Angaben am Beispiel der HCV-Infektion zeigte, daß die auf anamnestischen Daten beruhenden Diagnosen unvollständig waren: insgesamt fanden sich bei 16 Patienten HCV-Antikörper, so daß hier von einer bedeutsamen Fehlerquote bei der dokumentierten Prävalenz ausgegangen werden muß. Dies läßt sich auch für die Angaben zur renalen Anämie und Osteopathie vermuten. Bei der Wichtigkeit dieser Angaben für die Behandlungsführung bei dem Patienten ist also eine Erhebung primärer Daten im Hinblick auf relevante Begleiterkrankungen notwendig (z.B. EKG, Hepatitis-Serologie, etc...).

**Tabelle 4.** Begleiterkrankungen

| Diagnose                         | ICD-9-Code    | Häufigkeit |
|----------------------------------|---------------|------------|
| Hypertonie                       | 401.0 - 405.9 | 60         |
| Anämie                           | 285.0 - 285.9 | 33         |
| Krankheiten der Verdauungsorgane | 520.0 - 579.9 | 11         |
| Ischämische Herzkrankheit        | 410.0 - 414.9 | 8          |
| Hepatitis B und/oder C Infektion | 070.3 + 070.5 | 7          |
| Diabetes mellitus (zusätzlich)   | 250.0 - 250.9 | 5          |
| Renale Osteopathie               | 588.0         | 3          |
| Sonstige                         |               | 29         |

Ungeklärt und aller Wahrscheinlichkeit nach zufällig bleiben die beobachteten Unterschiede bei den Blutgruppen: In der Gruppe der Patienten mit Transplantatversagen innerhalb der ersten 90 Tage fanden sich nur 20% Patienten mit der Blutgruppe 0 aber 66,7% Patienten mit der Blutgruppe A; eine im Vergleich zur Verteilung in der Gesamtgruppe der Patienten (37,7% bzw. 43,5%) signifikante Veränderung, für die sich in der Literatur und aus unserer Erfahrung keine Erklärung finden läßt. Die Verteilung der übrigen, das Behandlungsergebnis beeinflussenden Merkmale (Anteil Retransplantationen und/oder Sensibilisierungsgrad, Spenderalter) war in beiden Patientengruppen gleich.

### Indikatoren der Prozeßqualität

Bei 106 der 138 Studienpatienten wurden sämtliche am Patienten durchgeführten medizinischen Leistungen und alle erhobenen Parameter (Ergebnisse klinischer, laborchemischer und apparativer Untersuchungen) über insgesamt 2.390 stationäre Behandlungstage dokumentiert<sup>1</sup>. Dieses mit einem erheblichen organisatorischen und personellen Aufwand verbundene Vorgehen wurde im Hinblick auf eine umfassende Leistungsbeschreibung als Grundlage der Kostenanalyse gewählt und ist für eine Anwendung im Rahmen der Effektivitätsbewertung oder für ein Qualitätssicherungsverfahren sicherlich ungeeignet. Die folgende Analyse der Daten von 74 Patienten mit mindestens 14 postoperativ vollständig dokumentierten Behandlungstagen (insgesamt 2.012 Tage, im Mittel 30 Tage pro Patient) sollte daher eine entsprechende Parameterauswahl begründen. Diese Untersuchung schließt 58 Fälle mit einer Transplantatfunktion länger als ein Jahr, neun Fälle mit Transplantatverlust innerhalb der ersten sechs Monate und sieben Todesfälle ohne vorherigen Transplantatverlust ein (Tabelle 5).

**Indikationsstellung und Management der Warteliste.** Beispielhaft wurde die durchschnittliche Meldedauer der transplantierten Patienten auf der Warteliste betrachtet. Sie beträgt für das untersuchte Kollektiv 4,3 Jahre und liegt damit über dem Durchschnitt der Wartezeiten der Gesamtheit der Patienten (etwa 900) auf der Warteliste (3,0 Jahre). Dies zeigt den Einsatz und die Wirksamkeit des Auswahlkriteriums der Wartezeit an.

### Organqualität und Management der Organentnahme

*Alter des Spenders.* Nach Literaturangaben findet sich bei einem Alter des Organspenders von über 60 Jahren eine signifikant schlechtere Funktionsrate, insbesondere in der Frühphase nach Transplantation (sogenannte INF-Rate = Initiale Nichtfunktion). Auch in dem hier beobachteten Kollektiv zeigt sich der Einfluß des Alters des Organspenders auf den Transplantationserfolg.

Unter Berücksichtigung des Mangels an Spenderorganen ergibt sich daraus zwar noch kein grundsätzliches Selektionskriterium, in jedem Fall aber muß der Einfluß dieses Faktors beobachtet und analysiert werden, um gegebenenfalls Leitlinien für die Auswahl des Organempfängers entwickeln zu können (Optimierungsstrategie).

*Kalte und warme Ischämiezeit.* Abhängig von Transport- Organisations- und Operationszeiten lag die hier dokumentierte Ischämiezeit der Transplantate im Mittel bei 1.442 Minuten und schwankte zwischen 65 (bei der Transplantation der Niere eines lebenden verwandten Spenders) und 2.925 Minuten. Untersuchungen an größeren Kollektiven (CTS-Studie) legten nahe, daß bei Ischämiezeiten unter 30 Stunden (1.800 min) keine Unterschiede in der Transplantatfunktion zu erwarten

---

<sup>i</sup> z.T. unvollständig, da die Patientenakten nach Verlegungen in andere Abteilungen (Innere Medizin) oder auswärtige Kliniken nicht immer zur Verfügung standen

sind, während darüber hinaus eine höhere Rate bereits initial nicht funktionierender Transplantate zu beobachten ist. In den hier analysierten Fällen läßt sich gemessen am mittelfristigen Behandlungsergebnis (Tx-Funktion länger als ein Jahr) kein signifikanter Unterschied nachweisen.

**Tabelle 5.** Indikatoren der Prozeßqualität

| Variable                                     |           | Gesamtgruppe        | Pat. mit Tx-Funktion > 1 Jahr | Pat. mit Tx-Verlust nach max. 90d |
|--|-----------|---------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
|  |           | n: MW (Min.-Max.)   | n: MW (Min.-Max.)             | n: MW (Min.-Max.)                 |
| Operationsdauer                              | [min]     | 102: 152 (50-360)   | 85: 150 (50-360)              | 8: 147 (60-230)                   |
| Anästhesiedauer                              | [min]     | 97: 204 (70-460)    | 81: 198 (70-410)              | 7: 251 (75-460)                   |
| Ischämiezeit                                 | [min]     | 102: 1442 (65-2925) | 85: 1425 (65-2925)            | 8: 1682 (995-2473)                |
| Stationäre VWD                               | [Tage]    | 74: 30 (15-74)      | 58: 28 (15-49)                | 9: 43 (21-74)                     |
| VWD ICU                                      | [Tage]    | 74: 3,2             | 58: 2,6                       | 9: 7,8                            |
| Melddauer                                    | [Jahre]   | 4,3                 | 4,3                           | 4,7                               |
| HLA-Typisierung:                             | HLA-A: 0  | 34,1%               | 33,6%                         | 40,0%                             |
|  | HLA-A: 1  | 52,2%               | 51,8%                         | 46,7%                             |
|  | HLA-A: 2  | 13,8%               | 14,6%                         | 13,3%                             |
| Häufigkeit von Spender-Empfänger-Differenzen | HLA-B: 0  | 31,2%               | 30,9%                         | 26,7%                             |
|  | HLA-B: 1  | 58,0%               | 58,2%                         | 53,3%                             |
|  | HLA-B: 2  | 10,9%               | 10,9%                         | 20,0%                             |
|  | HLA-DR: 0 | 51,1%               | 48,1%                         | 57,1%                             |
|  | HLA-DR: 1 | 45,1%               | 49,1%                         | 28,6%                             |
|  | HLA-DR: 2 | 3,8%                | 2,8%                          | 14,3%                             |
| Immunisierung                                | > 0%      | 16,7%               | 15,5%                         | 40,0%                             |
| Spendergeschl.                               | % männl.  | 55,1%               | 52,7%                         | 66,7%                             |
| Spenderalter                                 | [Jahre]   | 42,2                | 41,0                          | 51,1                              |

Weitere, zunächst aufgeführte Faktoren (s.o.) sind entweder bereits etablierte Selektionskriterien, so daß Auffälligkeiten bei den realisierten Transplantationen nicht beobachtet werden können (z.B. letztes S-Kreatinin vor der Organentnahme, Pathologica in der Transplantatbiopsie), entsprechen starken Schwankungen unterliegenden Verlaufsparemtern ohne prognostischen Wert im Hinblick auf die Transplantatfunktion (Dauer des Klinikaufenthaltes vor der Explantation, RR zum Zeitpunkt der Explantation) oder werden im Rahmen der durch sie beeinflussen, direkt im Zusammenhang mit der Behandlung stehenden Prozeßdaten diskutiert.

*HLA-Kompatibilität.* Der Grad der Übereinstimmung der Histokompatibilitätsantigene der Klassen 1 (A und B) und 2 (DR) wurde im Hinblick auf das Transplantationsergebnis anhand der Häufigkeit von Spender-Empfänger-Differenzen dokumentiert. Hier zeigte sich, daß eine Nicht-Übereinstimmung am HLA-DR-Locus (5 Fälle) mit einem erhöhten Risiko für einen Transplantatverlust innerhalb der ersten 90 Tage nach der Operation (2 Fälle) einherging. Dies entspricht den in der Literatur bekannten Angaben. Die Allokation eines Organs bedarf bei dieser Konstellation also einer besonderen Begründung. Ähnlich, aber nicht ganz so deutlich ausgeprägt, verhält es sich mit der Nicht-Übereinstimmung auf dem HLA-B-Locus (15 Fälle), die in 3 Fällen zu einem Transplantatversagen innerhalb der ersten 90 Tage führte, während Nicht-Übereinstimmungen auf dem HLA-A-Locus keinen Einfluß aufwiesen.

*Antikörperstatus des Empfängers.* Bei 16,7% aller Studienpatienten konnte eine Sensibilisierung für HLA-Antigene nachgewiesen werden. Der Anteil lag in der Subgruppe mit frühem Transplantatverlust mit 40% signifikant höher, womit dem Sensibilisierungsgrad in Übereinstimmung mit Literaturangaben eine prädiktive Bedeutung zukommt.

**Behandlungsdauer und besondere Maßnahmen (Beatmung, Dialyse).** Stationäre Verweildauer und Intensivpflegetage innerhalb der Gesamtverweildauer nach Nierentransplantation lagen im Mittel bei 30 (15-74) bzw. 3,2 Tagen und damit im Rahmen der durch die Transplantationspauschale vergüteten Grenzverweildauer (48 resp. 10 Tage). In der Gruppe der Patienten mit Transplantatverlust innerhalb der ersten sechs Monate nach Transplantation lag die mittlere Verweildauer mit 43 (21-74) Tagen zwar immer noch innerhalb der Grenzverweildauer, aber doch deutlich über der Gruppe mit positivem Ergebnis. An insgesamt 17 von 1.021 Behandlungstagen innerhalb der ersten zwei Wochen nach Transplantation (1,66%) wurden Patienten maschinell beatmet, an 78 Tagen (7,6%) eine Dialysebehandlung durchgeführt.

**Operatives Vorgehen.** Die Operationszeiten der beobachteten Nierentransplantationen lagen im Mittel bei 102 (50-360) Minuten. Sie scheinen unabhängig vom Transplantationsergebnis, d.h., die Operationsdauer beeinflussende Besonderheiten in der Anatomie des Transplantats (z.B. doppelte arterielle Versorgung oder doppelte Ureteranlage) oder Voroperationen des Empfängers, zeigten keinen eigenständigen Einfluß auf das Behandlungsergebnis.

## Komplikationen

*Operative Komplikationen.* Insgesamt wurden 5 Reoperationen innerhalb der ersten 14 Tage nach Nierentransplantation bei 74 Patienten registriert: 1x wegen Blutung, 1x wegen eines Urinlecks und 2x wegen eines Seroms. Zusätzlich wurde einmal ein Dialysehunt revidiert. Vaskuläre Komplikationen (Stenose und thromboembolischer Verschuß A. bzw. V. renalis) oder Ureter-Obstruktionen wurden

nicht beobachtet. Ein möglicher Zusammenhang mit operativen Besonderheiten (Retransplantation, Gefäßanomalien) ließ sich aufgrund der niedrigen Fallzahl nicht nachweisen.

Gravierende postoperative Komplikationen (Lungenoedem, Lungenembolie, Pneumonie, Herzinfarkt, Bein- und Beckenvenenthrombose, gastrointestinale Blutungen) wurden innerhalb der ersten 14 Behandlungstage nicht registriert, entsprechende Notfallinterventionen (Reanimation) waren nicht erforderlich.

*Immunologische Komplikationen und Infektionen.* Abstoßungsreaktionen stellen trotz der heute eingesetzten Immunsuppression eine häufige Ursache für den Transplantatverlust dar. Die frühe Diagnostik ist daher entscheidend, um rechtzeitig therapeutische Maßnahmen einleiten zu können. Wichtige Hinweise gibt das Ergebnis der histopathologischen Untersuchung einer Gewebeprobe. Innerhalb der ersten 14 Behandlungstage wurden insgesamt 27 Biopsien durchgeführt, davon waren 23 ohne pathologischen Befund (15% positiv).

Virale und bakterielle Infektionen sind die häufigste Komplikation im Behandlungsverlauf nach einer Organtransplantation und unter Immunsuppression. Solche opportunistischen Infektionen wie z.B. eine Viruspneumonie bei frischer oder reaktivierter CMV-Infektion und lokaler oder generalisierter Pilzbefall (Candidose) müssen bei unklaren Funktionsstörungen des Transplantats oder zusätzlichen Symptomen seitens des Patienten differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden. Wichtiger Parameter ist die Leukozytenzahl im Blut.

Erhöhte Leukozytenzahlen traten im postoperativen Verlauf bei mehr als einem Viertel der Patienten bis zum 14. postoperativen Tag auf. Unspezifische Reaktionen spielten hier die Hauptrolle aber auch bakterielle Infektionen (Enterokokken, Staphylokokken, selten Pseudomonas) kamen vor. Abhängig von der klinischen Symptomatik leiteten Urin-Status und Urin-Sediment-Untersuchungen sowie gegebenenfalls Antibiotogramme aus kulturell bearbeitetem Katheterurin das therapeutische Procedere. Unterschiede in den Patientengruppen (mit Transplantatverlust bzw. mit Funktionsdauer > 1Jahr) ließen sich in der Frühphase nicht nachweisen. Auffällig war der in den Tagen 50-90 deutlich erhöhte Anteil pathologisch erniedrigter Leukozytenzahlen (<3.500/ $\mu$ l) in der Gruppe der Patienten mit Transplantatverlust, bedingt durch immunsuppressiv wirksame Medikamente bei intensiver, aber hier letztlich erfolgloser Abstoßungsbehandlung.

Im Langzeitverlauf (mehr als 1½ Jahre nach Transplantation) wurden bei insgesamt 18 von 59 Patienten auffällige Leukozytenzahlen (>12.000/ $\mu$ l) beobachtet. Neben rezidivierenden Harnwegsinfekten (drei Fälle) fanden sich pulmonale Infektionen (drei Fälle) bei entsprechender Vorschädigung (COLD), Infektionen bei diabetischer Mikroangiopathie (Vorfußgangrän, postoperativ infizierte TEP des Kniegelenkes, je ein Fall), eine Gastroenteritis sowie Erhöhungen der Leukozytenzahl ohne klinische Infektionszeichen (neun Fälle).

Die regelmäßige Überwachung der Leukozytenzahlen und die Analyse eines bestimmten Wertes im Gesamtverlauf stellt also einen wichtigen Parameter der stationären und ambulanten Behandlungsführung dar. Die Bewertung kann nach fol-

genden Kategorien erfolgen und das nachzuschaltende diagnostische und therapeutische Procedere leiten:

- leichte, unbedenkliche reaktive Leukozytose;
- Hinweis auf behandlungsbedürftigen Harnwegsinfekt (Urinuntersuchung);
- Hinweis auf sonstigen behandlungsbedürftigen Infekt unter Immunsuppression (Anamnese, klinische Untersuchung, weitere Diagnostik).

*Nebenwirkungen der immunsuppressiv wirksamen Medikamente.* Der Einsatz der immunsuppressiv wirksamen Medikamente Cyclosporin, Prednisolon, Tacrolimus, Azathioprin, Antilymphozytenglobulin u.a. ist mit unterschiedlichen, v.a. langfristig bedeutsamen Nebenwirkungen verbunden, die u.U. präventive Maßnahmen erfordern. Akute Nebenwirkungen werden insbesondere in der Anfangsphase nach Transplantation beobachtet, in der die Serumspiegel z.B. des Cyclosporins, noch häufig außerhalb des therapeutischen Bereichs liegen (50% aller Bestimmungen).

**Tabelle 6.** Serum-Cyclosporin (ng/l) nach Nierentransplantation in Zeitintervallen

| Zeitintervall<br>(Tage post-OP) | Patienten mit<br>Bestimmungen<br>im Zeitintervall | Anzahl Be-<br>stimmungen je<br>Patient | Werte >200 bzw.<br><80 µg/l (therap.<br>Bereich) | Bei Patienten mit Tx-<br>Funktion > 1 Jahr |
|---------------------------------|---|--|--|--|
|                                 | N   | (MW)                                   | % / %  | n: % / %                                   |
| 0 – 7                           | 88  | 4,3:                                   | 23% / 28%  | 80: 24% / 27%                              |
| 8 – 14                          | 66  | 4,4:                                   | 26% / 6%   | 60: 27% / 5%                               |
| 15 – 30                         | 71  | 5,9:                                   | 15% / 6%   | 65: 15% / 6%                               |
| 31 – 89                         | 90  | 9,1:                                   | 7% / 14%   | 83: 7% / 14%                               |
| 90 – 182                        | 90  | 6,6:                                   | 2% / 14%   | 84: 2% / 14%                               |
| 183 – 364                       | 84  | 7,7:                                   | 2% / 18%   | 79: 1% / 17%                               |
| 365 – 547                       | 81  | 6,7:                                   | 2% / 14%   | 77: 2% / 14%                               |
| 548 – 730                       | 46  | 6,0:                                   | 4% / 11%   | 44: 4% / 12%                               |

Langfristige Nebenwirkungen wurden am deutlichsten am Beispiel des Anteils pathologischer S-Cholesterin-Werte (>6,5 mmol/l): 22% innerhalb der ersten zwei Wochen nach Transplantation, dann um 50%. Grenzwerte und entsprechende Behandlungsrichtlinien müssen innerhalb der betroffenen Fachdisziplinen diskutiert und in die Behandlungsführung aufgenommen werden.

Ähnlich verhielt sich dies mit dem Serum-Spiegel von Tacrolimus, wobei hier entsprechende Schwankungen noch sehr viel länger beobachtet wurden, die stabile Einstellung des Medikaments also sehr viel mehr Zeit in Anspruch nahm.

**Tabelle 7.** Serum-Cholesterin (mmol/l) nach Nierentransplantation in Zeitintervallen

| Zeitintervall (Tag post-OP) | Patienten mit Bestimmungen im Zeitintervall | Anzahl der Bestimmungen je Patient | Mittlerer Anteil Werte > 6,5 mmol/l | Bei Patienten mit Tx-Funktion > 1 Jahr (n=106) | Tx-Verlust nach max. 90d (n=15) |
|-----------------------------|---|------------------------------------|-------------------------------------|--|---------------------------------|
|                             | N   | (MW): S-Chol.                      | %                                   | n: %   | n: %                            |
| 0 – 7                       | 130   | 2,5: 5,3                           | 21%                                 | 103: 22%                                       | 15: 17%                         |
| 8 – 14                      | 105   | 1,5: 5,7                           | 23%                                 | 84: 22%  | 12: 25%                         |
| 15 – 30                     | 114   | 2,7: 6,3                           | 43%                                 | 88: 47%  | 13: 29%                         |
| 31 – 89                     | 104   | 3,1: 6,5                           | 44%                                 | 81: 45%  | 11: 25%                         |
| 90 - 182                    | 47  | 3,2: 6,3                           | 43%                                 | 34: 47%  |                                 |
| 183 – 364                   | 33  | 2,5: 6,7                           | 54%                                 | 26: 60%  |                                 |
| 365 – 547                   | 29  | 2,6: 6,6                           | 54%                                 | 26: 52%  |                                 |
| 548 – 730                   | 9   | n < 10                             | n < 10                              | n < 10   |                                 |

Beispielhaft lassen sich akute Nebenwirkungen der immunsuppressiv wirksamen Medikamente an ihrer Hepatotoxizität aufzeigen (S-GPT-Werte). Hier fand sich für alle Patienten bereits in der ersten Behandlungswoche ein Anteil von 16% pathologischer Bestimmungen, der in der zweiten Behandlungswoche auf 34% anstieg, um dann auf Werte zwischen 6 und 10%, entsprechend der Prävalenz chronischer Hepatitiden in der Population der Dialysepatienten auf der Warteliste, abzufallen. Erwartungsgemäß und deutlich höher waren die Anteile pathologischer Bestimmungen in der Gruppe der Patienten mit frühem Transplantatverlust bis zum 30. Behandlungstag.

Weitere wichtige Nebenwirkungen, v.a. bei Überdosierungen, betreffen die durch ein Monitoring nur schwer zu differenzierende Nephrotoxizität (differentialdiagnostische Bewertung unter Berücksichtigung des Ergebnisses einer Transplantatbiopsie erforderlich), neurologische Störungen (Tremor, Sehstörungen, Lähmungen), Blutbildungsstörungen (Myelosuppression durch Azathioprin und Antilymphozytenglobulin) sowie gastrointestinale Blutungen oder Perforationen (Prednisolon). Sonstige akute Komplikationen wie z.B. ein postoperatives Durchgangssyndrom oder andere neurologische Störungen nicht (direkt) durch die immunsuppressiv wirksamen Medikamente verursacht (z.B. apoplektischer Insult), wurden am eigenen Patientengut nicht beobachtet.

Im Langzeitverlauf berücksichtigt werden müssen die Auslösung bzw. Verstärkung eines arteriellen Hypertonus und eines Diabetes mellitus, Neoplasien, das Wiederauftreten der Grundkrankheit sowie die Osteoporose, sei es durch einen fortbestehenden sekundären Hyperparathyreoidismus oder durch die Immunsuppression (Bestimmungen von S-Calcium, S-Phosphat und S-Parathormon).



## Indikatoren der Ergebnisqualität

Als biomedizinische Indikatoren der Ergebnisqualität wurden Transplantatfunktionsraten und Patienten-Überlebensraten an verschiedenen Zeitpunkten definiert (Transplantatversagen bei definitiver Wiederaufnahme der Dialyse). Die Ergebnisse dokumentiert die Tabelle 6:

**Tabelle 8.** Indikatoren der Ergebnisqualität

| Tage post-Tx                               | 30  | 90  | 183 | 365 | 548 |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|
| Verstorben                                 | 0   | 2   | 5   | 8   | 10  |
| Tx-Funktionsverlust (incl. Verstorbene)    | 5   | 15  | 19  | 22  | 24  |
| Pat. Mit Tx-Funktion unter Beobachtung     | 133 | 123 | 119 | 116 | 77  |
| Transplantatfunktionsrate <sup>i</sup> (%) | 96  | 89  | 86  | 84  | 82  |

**Überlebensstatus.** Von insgesamt 138 Studienpatienten mit Nierentransplantation zwischen 6/93 und 9/94 waren 13 im Transplantationsbüro bzw. in der Ambulanz bis 24.11.95 als verstorben gemeldet. Von 14 Patienten lagen am Stichtag keine aktuellen Informationen vor. Eine daraufhin durchgeführte Abfrage (bei Haus- und Dialyseärzten der Patienten) ergab in 13 Fällen unauffällige Transplantatfunktion, ein Patient war verstorben. Die Einzelfallanalyse der in unserem Kollektiv bis 18 Monate nach der Transplantation beobachteten Todesfälle (14) ließ im Hinblick auf die Ursache folgende Gruppen unterscheiden (Tabelle 9):

- Stationäre Todesfälle im direkten Zusammenhang mit der Transplantation (4, 9 und 10)
- Stationäre Todesfälle im mittelbaren Zusammenhang mit der Transplantation (5, 6, 11)
- Poststationäre Todesfälle u.U. begünstigt durch die Transplantation (1, 2, 3, 7, und 8)
- Von der Transplantationsbehandlung unabhängige Todesfälle (12, 13 und 14)

Aus der Analyse der Todesfälle ließ sich Handlungsbedarf für die Patientenversorgung sowohl in der stationären wie auch in der ambulanten prä-, peri- und postoperativen Betreuung ableiten.

Bei den im stationären Behandlungsverlauf aufgetretenen Todesfällen handelte es sich im wesentlichen um Folgen der mit der Transplantation und der immunsuppressiven Behandlung verbundenen Belastung des Kreislaufs, die bei entsprechender Vorschädigung zu letal verlaufenden Komplikationen führen kann.

<sup>i</sup> Produkt-Limit-Methode unter Berücksichtigung aller Todesfälle

**Tabelle 9.** Todesfallanalyse nach Nierentransplantation

| Lfd.Nr. | Jahr-gang | NTx-Datum | Todesursache                                       | ICD10  | Todes datum | Tag nach NTx |
|---------|-----------|-----------|--|--------|-------------|--------------|
|         | 1921      | 28.07.93  | Myokardinfarkt                                     | I-22.9 | 01.09.94    | 400          |
|         | 1925      | 01.09.93  | Dickdarmkarzinom                                   | C-18.7 | 17.10.95    | 784          |
|         | 1931      | 22.12.93  | Myokardinfarkt                                     | I-22.9 | 04.07.95    | 559          |
|         | 1933      | 30.03.94  | Lungenembolie                                      | I-26.0 | 23.07.94    | 115          |
|         | 1933      | 08.08.93  | Perf. Sigmadivertikulitis                          | K-57.2 | 20.01.95    | 530          |
|         | 1935      | 30.09.93  | Sepsis   | A-41.9 | 15.02.94    | 138          |
|         | 1935      | 27.12.93  | Myokardinfarkt; Transplantat entfernt am 30.4.94   | I-22.9 | 27.07.95    | 154          |
|         | 1936      | 05.04.94  | Myokardinfarkt                                     | I-22.9 | 04.12.95    | 608          |
|         | 1939      | 17.10.93  | Lungenembolie                                      | I-26.0 | 28.12.93    | 72           |
|         | 1940      | 18.06.93  | Myokardinfarkt                                     | I-22.9 | 24.09.93    | 98           |
|         | 1946      | 03.06.94  | Mesenterialinfarkt, Sepsis                         | K-55.0 | 19.11.94    | 258          |
|         | 1956      | 03.07.93  | Subarachnoidalblutung                              | I-60.9 | 22.02.95    | 599          |
|         | 1964      | 25.02.94  | M. Crohn – Sepsis; Transplantat entfernt am 7.4.94 | K-50.8 | 26.06.95    | 41           |
|         | 1969      | 21.11.93  | Verkehrsunfall                                     | V-02.1 | 25.06.94    | 216          |

Auch im poststationären Verlauf stand dieser pathophysiologische Zusammenhang bei koronaren Herzerkrankungen im Vordergrund. Daneben traten drei Fälle einer durch die Immunsuppression zwar nicht verursachten, aber in ihrem Verlauf begünstigten Sepsis auf. Ähnlich ist auch der Fall 2 zu bewerten - ein direkter Zusammenhang der Immunsuppression mit der Genese des Sigmakarzinoms kann hier aufgrund des relativ kurzen Zeitintervalls nicht unterstellt werden, der weitere Verlauf der Erkrankung (rasche Metastasierung) ist aber sicherlich auch hier ungünstig beeinflusst worden. Nur in der Altersgruppe der unter 40-jährigen wurden von der Transplantation gänzlich unabhängige Todesfälle beobachtet.

*Transplantatfunktion.* Laborparameter lagen für den stationären und ambulanten Behandlungsverlauf von insgesamt 134 Patienten vor (bei 4 Patienten fehlten die Werte aufgrund einer fehlerhaften ID-Zuordnung).

*Filtrations- und Sekretionsfunktion.* Die S-Kreatininkonzentration ist von der glomerulären Filtrationsrate und (teilweise) von der tubulären Sekretionsleistung der Niere abhängig und stellt beim transplantierten Patienten ein zwar globales, aber sehr sensitives Maß der Transplantatfunktion dar. Differentialdiagnostisch müssen bei steigenden Werten und abhängig vom Zeitintervall nach der Transplantation Durchblutungsstörungen (Niereninfarkt und Tubulusnekrosen), Toxizität der immunsuppressiv wirksamen Medikamente (Cyclosporin A und Tacrolimus) und

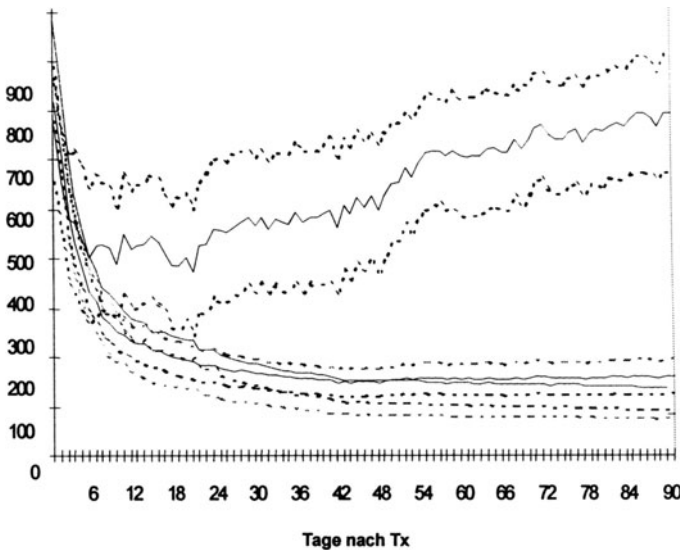
Abflußstörungen (Harnstauungsniere) berücksichtigt werden, bei zusätzlichen Symptomen, wie z.B. Fieber und/oder Leukozytose, auch Infektionen durch Bakterien oder Pilze, Cytomegalievirus (CMV) und *Pneumocystis carinii*, insbesondere nach einer vorangegangenen Abstoßungsbehandlung.

Die Verdachtsdiagnose wird durch weitere Untersuchungen gesichert: Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt, Kreatininclearance und Urinosmolalität, Urinstatus und -sediment gegebenenfalls Bakteriologie des Mittelstrahlurins, CMV-Antikörper, Sonographie der Transplantatniere (Hämatom, Lymphozele, Urinleck, Abszeß; Parenchymveränderungen, Ureterobstruktion und/oder vesikoureteraler Reflux, Papillennekrosen) und farbcodierte Duplex-Sonographie der versorgenden Gefäße (funktionelle oder anatomische Nierenarterienstenose, Aneurysmen, Nierenvenenthrombose), Transplantatbiopsie. Unter Umständen schließen sich weitergehende diagnostische Schritte an: Isotopenszintigramm ( $^{99m}\text{Tc}$ ), i.v. Urogramm, Miktionszystoureterogramm (MCU), Kontrastmittel-CT und/oder Magnetresonanztomographie (MRT), Angiographie.

Das S-Kreatinin ist einfach, standardisiert und kostengünstig auch in der ambulanten Versorgung zu bestimmen und stellt einen Schlüsselparameter der Verlaufsbeobachtung nach Nierentransplantation dar. Regelmäßige Bestimmungen standen für Tag 0-30 (stationärer Aufenthalt) fast täglich, bis Tag 90 etwa j.d. 4. Tag., bis Tag 180 etwa j.d. 12.Tag und bis Tag 364 etwa 1x/Monat zur Verfügung.

Damit war eine zeitnahe Beobachtung der Transplantatfunktion möglich. Anzeichen für Komplikationen gab neben dem Überschreiten von Grenzwerten ein ausgeprägtes Ansteigen der Werte innerhalb eines definierten Zeitraumes sowie entsprechende Schwankungen im Verlauf. Die Werte waren in der Population bis zum Ablauf von sechs Monaten nach Transplantation kontinuierlich rückläufig, um sich dann bei  $150\ \mu\text{mol/l}$ , entsprechend etwa dem doppelten des mittleren bevölkerungsbezogenen Normwertes, einzupendeln. Betrachtete man die Patienten, die ein Jahr nach Transplantation ein funktionierendes Transplantat hatten, gesondert, so fand sich das Einpendeln des Wertes schon drei Monate nach Transplantation auf einem leicht niedrigeren Niveau ( $130\text{-}140\ \mu\text{mol/l}$ ). Umgekehrt zeigten die Patienten mit Transplantatverlust innerhalb der ersten drei Monate vom ersten Tag an erhöhte Werte ( $> 500\ \mu\text{mol/l}$ ).

Obwohl die S-Kreatinin-Konzentration der am häufigsten bestimmte Parameter war, waren auch hier nicht von jedem Patienten Werte für jeden beliebigen Zeitpunkt vorhanden. In der folgenden Verlaufsdarstellung wurden daher fehlende Tageswerte durch die Fortschreibung der jeweils letzten verfügbaren Bestimmung ergänzt. Bei Patienten mit Transplantatversagen wurde der maximale Kreatininwert aus dem Zeitraum  $\pm 7$  Tage vor bzw. nach der Wiederaufnahme der Dialyse berücksichtigt. Auf diese Weise wurde eine Gegenüberstellung des Behandlungsverlaufs aller Patienten zu jedem Zeitpunkt möglich. Bereits um den 10. postoperativen Tag war eine signifikante Trennung des Standardfehlerbereichs der S-Kreatinin-Verläufe in der Patientengruppe mit Transplantatversagen innerhalb der ersten 90 Tage und der Gruppe der Patienten mit länger als 365 Tage funktionierendem Transplantat zu beobachten:



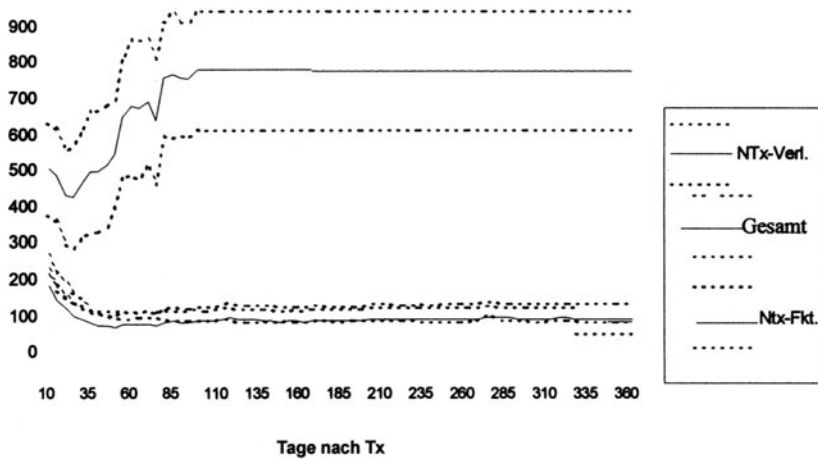
**Abb.2.** Mittelwerte ergänzter S-Kreatininspiegelbestimmungen Tag 0-90

An Kollektiven deutlicher und früher erkennbar wurden diese Unterschiede durch die Verwendung eines Index, der die oben erwähnte prognostische Bedeutung von Werteschwankungen berücksichtigt und im Gruppenvergleich verstärkt.

$$\text{Index}_d = \frac{1}{2} [\sum |S\text{-Kr}_{d-x} - S\text{-Kr}_{d-x-1}| + \sum S\text{-Kr}_{d-x} - S\text{-Kr}_{d-x-1}] \quad (\text{von } x=0 \text{ bis } x=8);$$

$S\text{-Kr}_d = S\text{-Kreatinin am Tag } d$

Stabile Verläufe mit konstanten Werten und kontinuierlich sinkende Kreatininspiegel erhielten so einen Indexwert = 0, bei steigendem S-Kreatinin entsprach der Indexwert dem beobachteten Kreatininanstieg im Zeitintervall, bei Schwankungen erhöhte sich der Indexwert um den halben Betrag der registrierten Differenzen. Die Berechnung erfolgte in überlappenden 10-Tages-Intervallen, wenn mindestens ein neuer Wert im Zeitintervall vorhanden war; ersatzweise wurde der vorherige Indexwert fortgeschrieben. Bei einem Transplantatversagen wurde der maximale Indexwert bis zu einem Intervall nach dem Transplantatversagen einbezogen. Deutlich wurde der bereits im ersten 10-Tages-Intervall signifikante Unterschied der Indexwerte in der Gruppe der Patienten mit Transplantatversagen innerhalb der ersten 90 Tage und der Gruppe der Patienten mit funktionierendem Transplantat über ein Jahr.



**Abb.3.** Kreatinin-Index nach Nierentransplantation (n=138)

Unabhängig von individuellen Behandlungsverläufen in denen das S-Kreatinin als Schlüssel-Parameter für die Überwachung und das rechtzeitige Erkennen möglicher Komplikationen dient, kann eine solche Analyse unter Berücksichtigung weiterer ergebnisrelevanter Faktoren einen sehr frühen Vergleich verschiedener Transplantationszentren, gemessen z.B. an den Resultaten eines Referenzzentrums oder an einem (flexiblen) nationalen Standard, erlauben.

*Andere Funktionsparameter.* Die Erythropoese kann als Maß der endokrinen Funktion des Nierentransplantats (Erythropoietin-Ausschüttung) gelten. Am Verlauf der Hämoglobin-Werte ließ sich der Therapieerfolg in dieser Hinsicht belegen: Nach anfänglichen 24% deutlich erniedrigter Hb-Werte sank der Anteil auf unter 2% nach drei Monaten mit einem funktionierenden Transplantat. Deutlich darüber und im Verlauf unbeeinflusst blieb dieser Anteil in der Gruppe der Patienten mit Transplantatverlust innerhalb der ersten drei Monate.

## Ergebnisse bei Lebertransplantationen

### Studienpopulation

In die Verlaufsbeobachtung der Studie wurden Patienten ab dem 18. Lebensjahr einbezogen, bei denen im Zeitraum vom 01.06.1993 bis 28.02.1995 eine Lebertransplantation ohne gleichzeitige Transplantation eines weiteren Organs durchgeführt wurde (n = 118). Bei 22 dieser Patienten wurde zwischen Tag 1 und Tag 286 nach der Erstoperation eine Retransplantation erforderlich (davon nur drei Fälle später als 14 Tage nach der Ersttransplantation; Median: 4,5 Tage), weitere drei Patienten mußten ein drittes Mal transplantiert werden.

**Tabelle 10.** Fallstrukturvariablen bei Patienten nach Lebertransplantation

| Variable                             |                      | Gesamtgruppe<br>(n=118) | Überlebende<br>(n=76) | Verstorbene<br>(n=42) |
|--------------------------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Empfängergeschlecht                  | Anteil männlich      | 52,5%                   | 54,0%                 | 50,0%                 |
| Empfängeralter                       | [Jahre]              | 45,9                    | 44,7                  | 48,1                  |
|                                      | Anteil < 30          | 15,5%                   | 14,5%                 | 17,5%                 |
|                                      | Anteil 30 - <45      | 29,3%                   | 35,5%                 | 17,5%                 |
|                                      | Anteil 45 - <60      | 43,1%                   | 43,4%                 | 42,5%                 |
|                                      | Anteil ≥60           | 12,1%                   | 6,6%                  | 22,5%                 |
| Schulbildung (n=72)                  | bis 8 Jahre          | 31,9%                   | 34,0%                 | 28,0%                 |
|                                      | 9-10 Jahre           | 31,9%                   | 36,2%                 | 24,0%                 |
|                                      | mehr als 10 Jahre    | 36,1%                   | 29,8%                 | 48,0%                 |
| High Urgency Tx                      | Anteil               | 17%                     | 18,4%                 | 14,3%                 |
| Grunddiagnose                        | Hepatitis            | 28%                     | 29%                   | 26%                   |
|                                      | PBC / PSC            | 17%                     | 20%                   | 12%                   |
|                                      | Tumoren              | 16%                     | 9%                    | 29%                   |
|                                      | Akutes Leberversagen | 11%                     | 12%                   | 10%                   |
|                                      | Sonstige             | 28%                     | 30%                   | 24%                   |
| BMI [kg/m <sup>2</sup> ]             | MW ±STDV             | 23,0 ±3,1               | 23,1 ±2,9             | 22,6 ±3,5             |
|                                      | Anteil <20           | 15,2%                   | 11,8%                 | 21,4%                 |
|                                      | Anteil ≥25           | 24,6%                   | 23,7%                 | 26,2%                 |
| Score der Leberfunktion <sup>i</sup> | Mittelwert           | 7,3                     | 7,1                   | 7,8                   |
|                                      | Anteil > 5           | 88%                     | 86%                   | 93%                   |
|                                      | Anteil > 6           | 76%                     | 70%                   | 89%                   |

<sup>i</sup> [Wertebereich 3-9], letzte verfügbare Bestimmung max. 182 Tage vor Tx (n=92)

Bei 20 der 118 Studienpatienten (17%) wurde in einem akut lebensbedrohlichen Zustand eine Notfalltransplantation durchgeführt. Diese Patienten waren vor ihrer Behandlung nicht auf der Warteliste gemeldet - entsprechend lagen für sie keine präoperativ erhobenen Parameter vor. Die Analyse der Daten erfolgte analog dem Vorgehen bei der Nierentransplantation.

## Fallstrukturvariablen

**Soziodemographische Charakteristika.** Zur Charakterisierung der Fallstruktur wurden Geschlecht, Alter, Sozialstatus, gemessen an der Variable "Schulbildung", der Body-Mass-Index (BMI), die Grunderkrankung und die Blutgruppe herangezogen. Bei gleicher Geschlechtsverteilung war im Hinblick auf das Alter ein deutlich besseres Ergebnis in der Gruppe der 30 bis unter 45-jährigen Patienten (in der Regel gutartige Erkrankungen, relativ kompensiertes Zirrhosestadium oder akutes Leberversagen) zu beobachten, während die Überlebensrate in der Gruppe der 60 und mehr Jahre alten Patienten (häufig nicht gutartige Neubildungen, i.d.R. als Folge einer chronischen Leberkrankheit, weit fortgeschrittene Krankheitsstadien) deutlich reduziert war.

In der Kategorie sonstiger Erkrankungen fanden sich vier Patienten mit einer fortgeschrittenen alkoholtoxischen Leberzirrhose, von denen drei im Beobachtungszeitraum verstorben sind. Unter den Patienten mit einem akuten Leberversagen (ALV) waren 4 Fälle mit einer fulminanten oder subakuten Hepatitis (1 Patient nach HAV-, 3 Patienten nach HBV-Infektion), 3 Fälle nach Medikamentenintoxikation, 3 Fälle eines akuten Budd-Chiari-Syndroms, 3 Fälle unklarer Ursache und 2 Fälle nach einer Knollenblätterpilzvergiftung. Ferner wurden folgende Erkrankungen durch eine Lebertransplantation behandelt: (Diagnosen histologisch bestätigt) kryptogene Zirrhosen (n=8), Autoimmunhepatitiden (n=5), (chronisches) Budd-Chiari-Syndrom (n=3), Haemochromatose (n=2), Leberechinococcose (n=1), Glycogenose (n=1), Hämangiomatose (n=1) und Karoli-Syndrom (n=1).

Die Schulbildung der Patienten als Maß für ihren sozialen Status ließ keinen gerichteten Einfluß im Hinblick auf die Überlebenswahrscheinlichkeit erkennen (hier standen Daten nur von 72 präoperativ befragten Patienten zur Verfügung). Ein augenfällig hoher Anteil von Patienten mit über 10 Jahren Schulbildung in der Gruppe der Verstorbenen war statistisch nicht signifikant.

**Risikofaktoren, Krankheitsstadium, Begleiterkrankungen.** Bestätigt wurden die Überlegungen zum Behandlungsrisiko durch eine entsprechende Tendenz der Verteilungen nach Grunderkrankung und des (präoperativen) BMI (höherer Anteil der Patienten mit BMI < 20 kg/m<sup>2</sup> in der Gruppe der Verstorbenen als Hinweis auf ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium). Dennoch ist der BMI nur ein grobes indirektes Maß des Stadiums der Leberinsuffizienz, Aszites und Oedeme können das Ausmaß der Kachexie verschleiern.

Aussagekräftiger ist hier ein einfacher und standardisiert zu erhebender Index aus bestimmten Parametern der Leberfunktion (Synthese- und Exkretionsleistung). Berücksichtigt wurden der Quick-Wert (%), das S-Albumin (g/l) und das S-Bilirubin ( $\mu\text{mol/l}$ ), modifiziert nach der auch klinische Parameter wie Aszites und Enzephalopathie einbeziehenden Child-Turcotte-Klassifikation.

Innerhalb festgelegter Grenzen wurde ein Punktwert zugeordnet<sup>i</sup>, der die Restfunktion des Organs anzeigte. Während die Mittelwerte der letzten verfügbaren Bestimmung vor der Transplantation sich nicht unterschieden, zeigte sich der Zusammenhang mit dem Transplantationsergebnis am Anteil der Patienten mit einem Score-Wert  $>6$  (d.h. mit pathologischen Werten in allen drei Parametern oder ausgeprägten Veränderungen in mindestens zwei Parametern) relativ deutlich: er betrug in der Gruppe der Verstorbenen 89%, in der Gruppe der Überlebenden 70%.

Begleiterkrankungen stehen i.d.R. im Zusammenhang mit der Grunderkrankung und sind in ihrer Zahl und Ausprägung ebenfalls ein indirektes Maß des Krankheitstadiums. Häufigste Folge der chronischen Leberkrankheit mit Zirrhose ist die portale Hypertension. In direktem Zusammenhang damit folgen Oesophagusvarizen, das Hyperspleniesyndrom bzw. die einfache Splenomegalie, die portocavale Enzephalopathie und schließlich die Pfortaderthrombose, letztere zwar insgesamt selten, aber vor allem deshalb bedeutsam, weil sie häufiger mit Komplikationen im postoperativen Verlauf verbunden ist, in einigen Transplantationszentren sogar als Ausschlußkriterium gilt.

In diesem Zusammenhang ist es ebenso wichtig, das Vorhandensein eines hepatorealen Syndroms zu berücksichtigen. Weitere Erkrankungen spielten - im Gegensatz zu den Patienten mit einem chronischen Nierenversagen - nur eine untergeordnete Rolle (Hypertonie und koronare Herzkrankheit,  $n=5$ ), andere werden als begleitende Symptome der Grunderkrankung (Cholangitiden bei PSC, Aszites) behandelt. Eine gesonderte Erfassung erscheint hier nicht notwendig.

Die Grunderkrankung des Patienten, ihre Folgen und die Restfunktion des Organs stellen Merkmale der Fallstruktur, Indikationskriterien und Risikofaktoren gleichzeitig dar. Die Indikation zur Lebertransplantation bewegt sich häufig an der Grenzlinie zwischen der Entscheidung für oder gegen die Durchführung eines solchen Eingriffes. Diese Linie läßt sich aufgrund der vielen und zu einem Teil auch nicht vorhersehbaren Variationen im Behandlungsverlauf auch nicht individuell und eindeutig festlegen, deutlich wurde aber, daß das Behandlungsergebnis entsprechend beeinflußt wird.

<sup>i</sup> Score der Leberfunktion (Synthese- und Exkretionsleistung), vereinfacht nach Child-Turcotte (Punktbewertung: 3 = gut kompensiert, 9 = dekompenziert):

| Punkte:                           | 1    | 2       | 3    |
|-----------------------------------|------|---------|------|
| S-Albumin (g/l)                   | > 35 | 28-35   | < 28 |
| S-Bilirubin ( $\mu\text{mol/l}$ ) | < 34 | 34-51   | > 51 |
| Quick-Wert (%)                    | > 70 | 40 – 70 | < 40 |



**Tabelle 11.** Wichtige Begleiterkrankungen bei Patienten vor Lebertransplantation

| Diagnose                               | ICD-9-Code       | Häufigkeit | Diagnose                 | ICD-9-Code | Häufigkeit |
|--|------------------|------------|--------------------------|------------|------------|
| Portale Hypertension                   | 572.3            | 51         | Diabetes mellitus        | 250        | 7          |
| Oesophagusvarizen                      | 456.0-456.2      | 48         | Pfortaderthrombose       | 452.0      | 5          |
| Hyperspleniesyndrom<br>+ Splenomegalie | 289.4 +<br>789.2 | 24         | Hepatorenales<br>Syndrom | 572.4      | 4          |
| Enzephalopathie                        | 572.2            | 11         | Sonstige                 |            | 23         |

**Krankheits- und Behandlungsverlauf vor Transplantation.** Bei den Patienten unserer Stichprobe war die relativ hohe Operationsprävalenz auch für nicht in einem direkten Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehende Eingriffe (Tonsillektomie, Hernienverschluß, Appendektomie, Hysterektomie) auffällig, v.a. aber für die in der Anamnese der PBC typischen Cholezystektomie.

Eine biliodigestive Anastomose (bei PSC) und die Anlage eines intraabdominalen venösen (portocavalen) Shunts stellen hingegen chirurgische Maßnahmen zur Verbesserung der Situation bei noch ausreichender Restfunktion der Eigenleber dar. Operationen an der Leber selbst dienten meist dem Versuch der Resektion einer bösartigen Neubildung (hepatozelluläre Karzinome), zwei Patienten hatten eine Transplantation, die länger als ein Jahr zurück lag. Bei "anderen Operationen in der Bauchregion" handelte es sich um explorative Laparotomien (Tab. 12).

### Prozeßvariablen

Bei 70 der 118 Studienpatienten wurden an 2.767 stationären Behandlungstagen (im Mittel 40) alle am Patienten durchgeführten medizinischen Leistungen und Ergebnisse klinischer, laborchemischer und apparativer Untersuchungen erfaßt. Eine vollständige Dokumentation von mindestens 21 Verlaufstagen bzw. bis zum Versterben des Patienten lag für insgesamt 1.318 Behandlungstage vor (für den Zeitraum der Tage 1-90 nach der Transplantation insgesamt 2.573 dokumentierte Behandlungstage). Die Untersuchung schloß 47 Fälle mit einem funktionierenden Transplantat und 19 Todesfälle ein. Sie bildeten die Referenzgruppe für die folgende Analyse der Daten, die eine Auswahl wesentlicher Parameter für die Beobachtung des Behandlungsverlaufs begründen soll (Tabelle 13).

**Tabelle 12.** Operative Eingriffe bei Patienten vor Lebertransplantation

| Art des Eingriffes   | IKPM-Code | n  |
|--|-----------|----|
| Operationen an endokrinen Drüsen                                   | 5-06-5-07 | 1  |
| Operationen an den Augen   | 5-08-5-16 | 2  |
| Operationen an den Ohren   | 5-18-5-20 | 1  |
| Operationen an Gaumen und Rachenmandeln                            | 5-28      | 21 |
| Operationen an Lunge und Bronchus                                  | 5-32-5-34 | 3  |
| Operationen am Herzen  | 5-35-5-37 | 1  |
| Operationen an den Blutgefäßen, davon                              | 5-38-5-39 | 5  |
| Anlegen eines intraabdominalen venösen Shuntes                     | 5-391     | 2  |
| Splenektomie   | 5-413     | 2  |
| Inzision, Excision und Resektion am Magen                          | 5-43      | 2  |
| Incision, Excision, Resektion und Anastomose an Dünn- und Dickdarm | 5-45      | 2  |
| Andere Operationen an Dünn- und Dickdarm                           | 5-46      | 1  |
| Operationen an der Appendix  | 5-47      | 18 |
| Operationen am Rektum  | 5-48      | 1  |
| Operationen an der Leber, davon                                    | 5-50      | 7  |
| Lokale Excision und Destruktion von erkranktem Gewebe der Leber    | 5-501     | 2  |
| Anatomische Leberresektion   | 5-502     | 3  |
| Lebertransplantation   | 5-504     | 2  |
| Operationen an Gallenblase und Gallenwegen, davon                  | 5-51      | 12 |
| Cholezystektomie   | 5-511     | 10 |
| Biliodigestive Anastomose  | 5-512     | 2  |
| Operationen am Pankreas  | 5-52      | 1  |
| Verschuß abdominaler Hernien                                       | 5-53      | 9  |
| Andere Operationen in der Bauchregion                              | 5-54      | 9  |
| Operationen an den Harnorganen                                     | 5-55-5-59 | 2  |
| Operationen an den männlichen Geschlechtsorganen                   | 5-60-5-64 | 3  |
| Operationen an den weiblichen Geschlechtsorganen                   | 5-65-5-71 | 10 |
| Geburtshilfliche Operationen                                       | 5-72-5-75 | 5  |
| Operationen an den Bewegungsorganen                                | 5-78-5-86 | 7  |
| Operationen an der Mamma   | 5-87-5-88 | 2  |
| Sonstige   |           | 4  |

**Tabelle 13.** Indikatoren der Prozeßqualität bei Lebertransplantationen

| Variable                            |                       | Gesamtgruppe<br>(n=118) | Überlebende<br>(n=76)  | Verstorbene<br>(n=42) |
|-------------------------------------|-----------------------|-------------------------|------------------------|-----------------------|
|                                     |                       | n: MW (Min.-Max.)       | n: MW (Min.-Max.)      | n: MW (Min.-Max.)     |
| Wartezeit                           | [Tage]                | 118: 132 (2-420)        | -                      | -                     |
| Ischämiezeit                        | [min]                 | 61: 544 (125-1071)      | 44: 525 (125-1071)     | 17: 593 (229-920)     |
| Operationsdauer                     | [min]                 | 65: 402 (165-630)       | 46: 397 (165-630)      | 19: 415 (230-580)     |
| Blutverbrauch bei Tx                | [Beutel]              | 58: 10,7 (2-29)         | 40: 9,8 (2-29)         | 18: 12,8 (2-22)       |
| Blutverbrauch bis 7 Tage nach Tx    |                       | 66: 4,2 (0-22)          | 47: 3,4 (0-17)         | 19: 6,2 (0-22)        |
| Stationäre VWD nach Tx (n=118)      | n: [Tage]<br>>63Tage  | 118: 48 (3-229)<br>22%  | 76: 48 (19-229)<br>20% | 42: 49 (3-215)<br>26% |
| <i>nach Altersgruppen:</i>          |                       |                         |                        |                       |
| < 30J (n=18)                        |                       | 17%                     |                        |                       |
| 30-45J (n=34)                       |                       | 21%                     |                        |                       |
| 45-60J (n=50)                       |                       | 24%                     |                        |                       |
| ≥60J (n=14)                         |                       | 29%                     |                        |                       |
| <i>nach Diagnose:</i>               |                       |                         |                        |                       |
| Hepatitis (n=33)                    |                       | 21%                     |                        |                       |
| PBC / PSC (n=20)                    |                       | 20%                     |                        |                       |
| Tumoren (n=19)                      |                       | 12%                     |                        |                       |
| ALV (n=13)                          |                       | 46%                     |                        |                       |
| Sonstige (n=33)                     |                       | 18%                     |                        |                       |
| Tage auf der Intensivstation (n=64) | [Tage]<br>>24Tage     | 22 (3-113)<br>28%       | 18 (3-79)<br>21%       | 33 (4-113)<br>47%     |
| Spendergeschlecht                   | männlich              | 63,6%                   | 68,4%                  | 54,8%                 |
| Spenderalter                        | [Jahre]<br>> 60 Jahre | 35,6<br>5,1%            | 33,8<br>3,9%           | 38,9<br>7,1%          |

**Indikation und Management der Warteliste.** Die durchschnittliche Meldedauer der transplantierten Patienten auf der Warteliste des Transplantationszentrums Hannover betrug für das untersuchte Kollektiv 132 Tage mit einer großen Varianz (2-420 Tage) in Abhängigkeit von der Blutgruppe (AB mit den kürzesten Wartezeiten) und der Grunderkrankung (elektive Indikationsstellung bei einer Patientin mit monströser Zystenleber und Blutgruppe 0). Während des Studienzeitraumes waren vier Patienten, die nicht rechtzeitig behandelt werden konnten, auf der Warteliste verstorben.

## Organqualität und Management der Organentnahme

*Alter des Spenders.* Nach Literaturangaben findet sich, wie auch bei der Nierentransplantation, bei einem Alter des Organspenders von über 60 Jahren eine signifikant schlechtere Funktionsrate, insbesondere in der Frühphase nach Transplantation (sogenannte INF-Rate = Initiale Nicht-Funktion). In dem hier beobachteten Kollektiv betrug der Anteil der Empfänger von Organen über 60-jähriger Spender 5,1% im Gesamtkollektiv, 3,9% bei den Überlebenden und 7,1% bei den Verstorbenen. Aufgrund der geringen Fallzahlen läßt sich hieraus kein Trend ableiten, weitere Beobachtungen sind notwendig, um Leitlinien für die Selektion möglicher Organspender und die Auswahl des Organempfängers entwickeln zu können.

*Kalte und warme Ischämiezeit.* Abhängig von Transport- Organisations- und Operationszeiten liegt die hier dokumentierte Ischämiezeit der Transplantate im Mittel bei 544 Minuten und schwankt zwischen 125 (nach Organentnahme in der MHH selbst) und 1.071 Minuten. Literaturangaben zufolge sind keine Unterschiede in der Transplantatfunktion zu erwarten, wenn die Ischämiezeit unter zehn Stunden beträgt. Diese Grenze wurde hier zwar nur im Mittel eingehalten, dennoch zeigte der Gruppenvergleich keine auffälligen (signifikanten) Unterschiede.

*Sonstige.* Weitere, zunächst in der Auswahlliste aufgeführte Faktoren, sind, wie schon bei der Nierentransplantation diskutiert, bereits etablierte Selektionskriterien, so daß Auffälligkeiten bei den realisierten Transplantationen nicht beobachtet werden konnten (z.B. letzte S-Transaminasen vor der Organentnahme, Pathologica in der Transplantatbiopsie), sie entsprechen starken Schwankungen unterliegenden Verlaufsparemtern ohne prognostischen Wert im Hinblick auf die Transplantatfunktion (Dauer des Klinikaufenthaltes vor der Explantation, RR zum Zeitpunkt der Explantation) oder sie werden im Zusammenhang mit den durch sie beeinflussten Prozeßdaten diskutiert. Die HLA-Kompatibilität spielt bei der Lebertransplantation für die Zuordnung des Transplantats keine Rolle. In fünf Notfällen mußten blutgruppeninkompatible Organübertragungen vorgenommen werden, drei dieser Patienten haben überlebt.

**Behandlungsdauer und besondere Maßnahmen (Beatmung, Dialyse).** Die stationäre Verweildauer nach Lebertransplantation lag im Mittel bei 48 (13-229) Tagen. 78% aller Fälle konnten innerhalb der im Rahmen der Fallpauschale festgelegten Grenzverweildauer (64 Tage) behandelt werden. Der durchschnittliche Aufenthalt auf der Intensivstation (22 Tage) blieb ebenfalls in den Grenzen des durch die Fallpauschale abgedeckten Zeitraums (24 Tage): 72% der Patienten konnten innerhalb dieser Zeitspanne verlegt werden (oder verstarben). Komplizierte, und letztlich erfolglose Behandlungsverläufe bestimmten durch einen entsprechend längeren Intensivverlauf die Ausprägung des Mittelwertes: Die mittlere Aufenthaltsdauer lag hier bei 33 (4-113) Tagen, 47% der Patienten verbrachten mehr als 24 Tage auf der Intensivstation. Ein Zusammenhang mit der Grunderkrankung oder dem Alter ließ sich an unserem Kollektiv nicht nachweisen.

**Operatives Vorgehen.** Die Operationszeiten der dokumentierten Transplantationen lagen im Mittel bei 402 (165-630) Minuten. Die Variation wurde dabei im wesentlichen vom Status des Empfängers (Voroperationen, Ausprägung des Umgehungskreislaufs z.B. bei Pfortaderthrombose, Größe und Blutungsneigung der Eigenleber z.B. bei der Hämangiomatose), d.h. der für die Explantation der Eigenleber notwendigen Zeit sowie dem Einsatz eines extrakorporalen venösen Bypass bestimmt. Anatomische Besonderheiten bei Gefäß- und Gallengangsanaestomosen hatten keinen relevanten Einfluß auf die Operationsdauer. Sie zeigte auch insgesamt keine Auswirkungen auf das spätere Transplantationsergebnis. Die Anzahl verabreichter Blutkonserven innerhalb der ersten sieben Behandlungstage ließ erwartungsgemäß einen Unterschied in den nach Überlebensstatus getrennten Patientengruppen erkennen.

### Komplikationen

*Operative Komplikationen.* An operativen und behandlungsassoziierten Komplikationen wurden beobachtet: Hämatothorax, intra- und extrahepatisches Hämatom, Galleleck mit Choleperitoneum, Gallenwegsobstruktion und Cholangitis, Pankreatitis, Thrombose der A.hepatica und Ruptur der Milzarterie. Ein intraabdominaler Abszeß, andere Peritonitisformen oder Fistelbildung, ein Ileus, eine Arteriitis, eine Pfortaderthrombose oder Thrombose der Lebervenen wurden nicht registriert. Abgesehen von den bereits erwähnten Retransplantationen wurden insgesamt 16 Reoperationen innerhalb der ersten 21 Tage nach Lebertransplantation bei 66 Patienten durchgeführt. Anlaß waren vor allem Blutungs- und Gallenwegskomplikationen. Zusätzlich wurde dreimal ein Tracheostoma bei Langzeitbeatmung angelegt. Ein möglicher Zusammenhang mit operativen Besonderheiten ließ sich aufgrund der niedrigen Fallzahl nicht nachweisen. Gravierende Probleme im postoperativen Verlauf wurden vor allem durch infektiöse Komplikationen verursacht.

*Immunologische Komplikationen und Infektionen.* Abstoßungsreaktionen stellen auch bei der Lebertransplantation eine bedeutsame Ursache für den Transplantatverlust dar. Auch hier ist die frühe Diagnostik entscheidend, um rechtzeitig therapeutische Maßnahmen einleiten zu können. Wichtige Hinweise gibt das Ergebnis der histopathologischen Untersuchung einer Gewebeprobe. An den beobachteten Fällen wurden innerhalb der ersten 21 Behandlungstage insgesamt 41 Biopsien durchgeführt, davon waren 36 ohne pathologischen Befund.

Virale und bakterielle Infektionen bis hin zur Sepsis waren die häufigsten Komplikation im Behandlungsverlauf. Erhöhte Leukozytenzahlen ( $>12$  Tsd/ $\mu$ l) traten im postoperativen Verlauf bei mehr als der Hälfte der Bestimmungen zwischen dem 8. und 14. postoperativen Tag auf. Neben unspezifischen Reaktionen spielten bakterielle Infektionen (Enterokokken, Staphylokokken, selten Pseudomonas), Virusinfekte (HSV-Pneumonie, frische oder reaktivierte CMV-Infektionen), sowie ein lokaler oder generalisierter Pilzbefall (Candida) eine Rolle.

Abhängig von der klinischen Symptomatik leiteten Antibiogramme aus Blutkulturen das therapeutische Procedere. Unterschiede in den Patientengruppen

(Verstorbene bzw. Überlebende > 300 Tage) ließen sich in der Frühphase nicht nachweisen zeigten aber signifikante Unterschiede nach dem 14. Behandlungstag. Dies gilt ebenso für pathologisch erniedrigte Leukozytenzahlen (<3,5 Tsd/ $\mu$ l). Wie auch bei der Nierentransplantation handelt es sich im wesentlichen um Folgen der immunsuppressiv wirksamen Medikamente bei intensiver, aber letztlich erfolgloser Abstoßungsbehandlung. Im Langzeitverlauf (mehr als ein Jahr nach Transplantation) werden auffällige Leukozytenzahlen nur noch selten beobachtet, bei fast 10% der Patienten persistieren aber Werte unterhalb des Normbereichs.

**Tabelle 14.** Leukozytenzahl (Tsd/ $\mu$ l) im Vollblut nach LTx in Zeitintervallen

| Zeitintervall<br>(Tage post-Tx) | Patienten mit Bestimmung im Intervall (n zu Beginn des Zeitintervalls) | mittlere Anzahl von Bestimmungen je Patient | Anteil Best. >12Tsd / <3,5Tsd. | Überlebende > 300 Tage (n=74) | Verstorbene (nach max. 90 Tagen) n=24 |
|---------------------------------|--|---|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|
|                                 | n  | k   | %> / %<                        | n: %> / %<                    | n: %> / %<                            |
| 0 – 7                           | 97 (112)   | 7,7   | 37 / 4                         | 64: 40 / 5                    | 22: 29 / 4                            |
| 8 – 14                          | 96 (112)   | 6,8   | 54 / 1                         | 63: 56 / 1                    | 21: 57 / 1                            |
| 15 – 30                         | 95 (109)   | 13,3  | 31 / 6                         | 64: 29 / 5                    | 19: 40 / 1                            |
| 31 – 89                         | 83 (97)  | 20,2  | 15 / 14                        | 62: 12 / 13                   | 8: 40 / 20                            |
| 90 - 182                        | 76 (88)  | 8,1   | 4 / 9                          | 65: 4 / 8                     |                                       |
| 183 - 364                       | 76 (82)  | 6,1   | 6 / 8                          | 69: 5 / 8                     |                                       |
| 365 - 547                       | 52 (69)  | 3,2   | 2 / 9                          | 52: 2 / 9                     |                                       |

Die regelmäßige Überwachung der Leukozytenzahlen und die Analyse eines bestimmten Wertes im Gesamtverlauf stellt auch hier einen wichtigen Parameter vor allem der stationären Behandlungsführung nach der zweiten Woche dar. Analog zu den bei der Nierentransplantation aufgestellten Kriterien kann die Bewertung nach etwa folgenden Kategorien erfolgen und das diagnostische und therapeutische Procedere leiten:

- unbedenkliche, reaktive Leukozytose, durch Kortikosteroide stimuliert
- Hinweis auf behandlungsbedürftigen Infekt unter Immunsuppression vor allem bei entsprechender Disposition, z.B. nach Anlage einer Hepaticojejunostomie (Anamnese, klinische Untersuchung, weitere Diagnostik, insbesondere mikrobiologische Untersuchungen).

Eine Besonderheit bei der Lebertransplantation stellt die Infektion des Transplantats bei Hepatitis B (mit/ohne HDV) bzw. Hepatitis-C Virusträgern dar. Sie ist bei letzteren die Regel (Anti-HCV-Ak und HCV-RNA positiv), die Serumtransaminasen GOT und GPT können bei Werten zwischen 30 U/l und 100 U/l dauerhaft erhöht bleiben, die Patienten entwickeln aber nach unseren Beobachtungen und allgemeinen Literaturangaben unter Immunsuppression keine Transplantatzirrhose.

Anders ist dies bei der Hepatitis-B Virusinfektion - ohne therapeutische Maßnahmen führt die Infektion des Transplantats in einem hohen Prozentsatz und mit rascher Progredienz zur Zirrhose. Nach europäischem Konsens ist die Behandlung der aktiven Hepatitis-B-Infektion (HBsAg +) durch eine Transplantation den Zentren vorbehalten, denen im Rahmen klinischer Studien entsprechende Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (z.B. Nucleosidanaloga).

Auffällig waren in unserem Patientenkollektiv ferner neu aufgetretene Hepatitis-B-Infektionen nach einer Transplantation aus anderer Ursache (n=3) und bei sicher (mehrfach) negativem Serostatus vor der Transplantation (HBsAg, anti-HBs-Ak, anti-HBc-Ak und HBV-DNA negativ). In einem Fall war die Übertragung durch einen HBs-Ag negativen, aber anti-HBc-Ak positiven Spender zu erklären. Der bei ihm als Zustand nach HBV-Infektion zu wertende Serostatus bedeutete nicht die Abwesenheit des Virus. Unter Immunsuppression ist es dann zu einer Reaktivierung der Infektion gekommen. Theoretisch gab es für die anderen beiden Fälle, in denen die Spender ebenfalls einen negativen Serostatus aufwiesen, die Möglichkeit einer Infektion durch verabreichte Blutkonserven (selten, aber möglich) oder andere Infektionswege unabhängig von der Behandlung. Als Konsequenz aus diesen Beobachtungen werden alle Patienten an unserem Zentrum vor der Transplantation gegen HBV-Infektionen geimpft.

*Nebenwirkungen der immunsuppressiv wirksamen Medikamente.* Der Einsatz der immunsuppressiv wirksamen Medikamente Cyclosporin, Prednisolon, Tacrolimus, Azathioprin, Antilymphozytenglobulin etc. ist auch bei der Lebertransplantation mit unterschiedlichen, z.T erst im Langzeitverlauf relevanten Nebenwirkungen verbunden. Unter Berücksichtigung der Folgen eines abstoßungsbedingten Transplantatversagens tritt ihre Bedeutung während der Frühphase der Behandlung in den Hintergrund. Daten aus dem ambulanten Behandlungsverlauf zeigten, mit Ausnahme des schwieriger einstellbaren Tacrolimusspiegels im Zeitintervall des 90.-180. Behandlungstages, eine relative Stabilität der gemessenen Werte innerhalb des therapeutischen Bereichs. Entsprechend wurden Toleranzgrenzen für Abweichungen formuliert.

Indirekt ließen sich Nebenwirkungen der immunsuppressiv wirksamen Medikamente an ihrer Nephrotoxizität aufzeigen (S-Kreatinin-Werte). Abzüglich der Fälle mit einem hepatorenenalen Syndrom (n=4) fand sich für alle Patienten bis zum 14. Behandlungstag ein Anteil pathologischer Bestimmungen ( $> 175 \mu\text{mol/l}$  bzw.  $2 \text{ mg/dl}$ ) von 35%, der auch im Langzeitverlauf noch bei 18% lag. Deutlich höher und außerdem steigend war dieser Anteil bei den Verstorbenen, wobei hier allerdings auch andere Ursachen der Niereninsuffizienz eingeschlossen wurden (inkl. Multiorganversagen als letzte Todesursache). Eine differentialdiagnostische Bewertung unter Berücksichtigung sonstiger Komplikationen im Behandlungsverlauf war daher erforderlich. Im Langzeitverlauf berücksichtigt werden müssen, wie auch nach Nierentransplantation die Auslösung bzw. Verstärkung eines arteriellen Hypertonus, eines Diabetes mellitus und bösartiger Neubildungen.

**Tabelle 15.** Kreatinin im Serum nach LTx in Zeitintervallen

| Zeitintervall<br>(Tage post<br>Tx) | Patienten mit<br>Bestimmung im<br>Intervall (n zu<br>Beginn des Zeit-<br>intervalls) | Mittlere An-<br>zahl von<br>Bestimmun-<br>gen je Pati-<br>ent | MW der inivi-<br>duellen Inter-<br>vallmittelwerte<br>/ Anteil<br>>120µmol/l | Überlebende<br>>300 Tage<br>(n=74) | Verstorbene<br>(nach max. 90<br>Tagen) n=24 |
|------------------------------------|--|---|--|------------------------------------|---|
|                                    | N  | k   | MW / %   | n: MW / %                          | n: MW / %                                   |
| 0 – 7                              | 112 (112)  | 7,3   | 123 / 35   | 74: 122 / 32                       | 24: 133 / 47                                |
| 8 – 14                             | 109 (112)  | 5,8   | 122 / 35   | 73: 115 / 30                       | 22: 150 / 51                                |
| 15 – 30                            | 107 (109)  | 10,7  | 115 / 29   | 74: 108 / 25                       | 19: 142 / 45                                |
| 31 – 89                            | 88 (97)  | 18,1  | 106 / 21   | 67: 103 / 19                       | 8: 148 / 48                                 |
| 90 - 182                           | 76 (88)  | 9,0   | 106 / 23   | 64: 103 / 22                       |   |
| 183 – 364                          | 78 (82)  | 7,4   | 121 / 31   | 71: 109 / 27                       |   |
| 365 – 547                          | 57 (69)  | 3,1   | 101 / 18   | 57: 101 / 18                       |   |

## Ergebnisvariablen

**Überlebensstatus.** Bei 118 Patienten nach Lebertransplantation zwischen 6/93 und 2/95 wurden bis zum Stichtag (20.12.95) insgesamt 42 Todesfälle registriert: 32 im stationären Behandlungsverlauf nach der Transplantation, 10 weitere Fälle unter 83 Patienten, die zur Nachbetreuung im Datensatz der Transplantationsambulanz erfaßt waren. Um eine größtmögliche Fallzahl zu erreichen, wurden Transplantationen bis Februar 1995 berücksichtigt. Deshalb waren nicht für alle 118 Patienten Beobachtungszeiten von einem Jahr bzw. 18 Monaten möglich: 111 Patienten wurden ein Jahr beobachtet, in 89 Fällen lag der Transplantationszeitpunkt am Stichtag mehr als 548 Tage zurück.

**Tabelle 16.** Überlebensstatus nach Lebertransplantation (n = 118)

| Zeitpunkt (Tage nach LTx):             | 14  | 30  | 90  | 183 | 365 | 548 |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Anzahl zum genannten Zeitpunkt:        |     |     |     |     |     |     |
| - zensierte Beobachtungen              | 0   | 0   | 0   | 0   | 7   | 29  |
| - verstorben                           | 5   | 18  | 27  | 33  | 40  | 42  |
| - Pat. mit Re-Tx                       | 19  | 19  | 20  | 21  | 22  | 22  |
| - überlebende Patienten                | 113 | 100 | 91  | 85  | 71  | 47  |
| Überlebensrate (Produkt-Limit-Methode) | 96% | 85% | 77% | 72% | 66% | 64% |



**Tabelle 17.** Todesfallanalyse nach Lebertransplantation

| Lfd.-Nr. | Jahrgang | LTx_Dat    | T_Ursache                          | T_Datum    | LTx_d |
|----------|----------|------------|------------------------------------|------------|-------|
| 1.       | 1925     | 31.03.1994 | Herz-Kreislauf-Versagen            | 27.09.1994 | 180   |
| 2.       | 1928     | 28.02.1995 | Pneumonie, Multiorganversagen      | 03.04.1995 | 34    |
| 3.       | 1932     | 23.12.1993 | Bakterielle Sepsis                 | 10.01.1994 | 18    |
| 4.       | 1932     | 13.01.1994 | Pilzsepsis                         | 04.02.1994 | 22    |
| 5.       | 1932     | 28.12.1994 | Multiorganversagen                 | 02.03.1995 | 64    |
| 6.       | 1932     | 07.10.1993 | Pilzsepsis                         | 15.02.1994 | 113   |
| 7.       | 1933     | 21.07.1993 | CCC-Rezidiv                        | 02.09.1994 | 408   |
| 8.       | 1933     | 05.09.1994 | Nekrot. Pankreatitis nach ERCP     | 29.06.1995 | 297   |
| 9.       | 1933     | 25.09.1994 | Pilzsepsis                         | 10.11.1994 | 46    |
| 10.      | 1934     | 07.07.1994 | Bakterielle Sepsis                 | 30.07.1994 | 23    |
| 11.      | 1934     | 28.09.1994 | HCC-Metastasen                     | 02.04.1995 | 186   |
| 12.      | 1936     | 06.07.1993 | CCC-Rezidiv                        | 29.12.1993 | 176   |
| 13.      | 1938     | 06.10.1994 | Virusinfektion, Hirntod            | 21.10.1994 | 15    |
| 14.      | 1938     | 01.04.1995 | Bakterielle Sepsis, Lungenversagen | 13.05.1995 | 427   |
| 15.      | 1938     | 02.09.1994 | Bakterielle Sepsis                 | 09.09.1994 | 7     |
| 16.      | 1941     | 19.07.1993 | Pilzsepsis                         | 05.08.1993 | 17    |
| 17.      | 1941     | 27.09.1994 | Hämorrhagie, Pilzinfektion         | 23.10.1994 | 26    |
| 18.      | 1942     | 18.09.1994 | Akute Abstoßung, MOV               | 21.09.1994 | 3     |
| 19.      | 1943     | 04.02.1995 | Blutungskomplikation               | 01.03.1995 | 25    |
| 20.      | 1943     | 29.11.1994 | Bakterielle Sepsis                 | 30.11.1994 | 137   |
| 21.      | 1944     | 02.03.1994 | Bakterielle Sepsis                 | 04.04.1994 | 33    |
| 22.      | 1945     | 06.09.1993 | Bakterielle Sepsis                 | 22.09.1993 | 16    |
| 23.      | 1945     | 14.07.1993 | Salmonellensepsis                  |            | 376   |
| 24.      | 1946     | 08.08.1994 | Bakterielle Sepsis, Lungenversagen | 01.09.1994 | 24    |
| 25.      | 1946     | 17.05.1994 | Pilzsepsis                         | 30.07.1994 | 74    |
| 26.      | 1947     | 08.02.1994 | Herz-Kreislauf-Versagen            | 22.03.1994 | 42    |
| 27.      | 1948     | 24.05.1994 | Herz-Kreislauf-Versagen            | 24.08.1994 | 92    |
| 28.      | 1949     | 29.07.1994 | Hirninfrakt                        | 06.05.1995 | 281   |
| 29.      | 1949     | 07.10.1994 | Herz-Kreislauf-Versagen            |            | 293   |
| 30.      | 1950     | 30.06.1993 | Gastrointestinale Blutung          | 13.07.1993 | 13    |
| 31.      | 1950     | 09.08.1994 | Bakt. Sepsis, hämorrh. Schock      | 19.08.1994 | 10    |
| 32.      | 1950     | 30.07.1994 | Hirntod                            | 15.08.1994 | 16    |
| 33.      | 1951     | 12.03.1994 | Chronische Abstoßung               | 03.10.1994 | 205   |
| 34.      | 1955     | 31.05.1994 | Akute Abstoßung                    | 08.06.1994 | 8     |
| 35.      | 1952     | 06.09.1993 | Viraler Infekt                     | 22.11.1993 | 77    |
| 36.      | 1964     | 11.03.1994 | Bakterielle Sepsis                 | 11.07.1994 | 122   |
| 37.      | 1964     | 23.07.1994 | HCC-Rezidiv                        | 28.05.1995 | 309   |
| 38.      | 1965     | 12.08.1994 | Bakterielle Sepsis                 | 07.09.1994 | 26    |
| 39.      | 1966     | 18.12.1993 | Bakterielle Sepsis                 | 29.01.1994 | 23    |
| 40.      | 1968     | 05.11.1993 | Bakterielle Sepsis                 | 03.01.1994 | 59    |
| 41.      | 1970     | 02.12.1994 | Pilzsepsis                         | 27.08.1995 | 286   |
| 42.      | 1976     | 17.02.1995 | Bakterielle Sepsis                 | 07.03.1995 | 18    |

18 der insgesamt 40 während des ersten Jahres registrierten Todesfälle (45%) entfielen auf die ersten 30 postoperativen Tage, 27 (entsprechend 67,5%) auf die ersten 90 Tage. Die Überlebensraten reduzierten sich von Tag 30 bis Tag 365 von 85% auf 66%. Häufigste Todesursache waren letztlich in ein Multiorganversagen mündende septische Infektionen durch Bakterien (*E.coli*, *Staph.aureus*, koagulase-negative Staphylokokken, *Bacteroides*, Pneumokokken und *P.aeruginosa*, n=18), *Candida* (n=7) oder den Cytomegalie-Virus (n=2). Zwei Drittel dieser Fälle traten in den ersten drei Behandlungsmonaten auf. Daneben waren v.a. bei älteren Patienten Herz-Kreislauf-Versagen (n=5) sowie eine rasch progrediente Metastasierung bösartiger Neubildungen (hepatozelluläre und cholangiozelluläre Karzinome) für den Tod verantwortlich (n=4). An sonstigen Ursachen (n=6) wurden eine gastrointestinale Blutung, ein hämorrhagischer Schock mit Verbrauchskoagulopathie, ein ausgedehnter Hirninfarkt unklarer Ursache, ein Hirntod sowie zwei Fälle akuter und ein Fall chronischer Abstoßungsreaktionen beobachtet (siehe Tabelle 15).

**Transplantatfunktion.** Laborwerte lagen für den stationären und ambulanten Behandlungsverlauf von insgesamt 112 Patienten vor (fehlerhafte ID-Zuordnung in 6 Fällen). Die Analyse der Laborparameter gliederte sich in drei Gruppen:

- Parameter, die Störungen der Integrität der Hepatozyten repräsentieren (S-GPT)
- Parameter, die eine Cholestase und/oder cholangitische Reaktion anzeigen ( $\gamma$ -GT, S-AP) und mit einer Störung der Sekretionsfunktion verbunden sind (S-Bilirubin)
- Parameter der Organsyntheseleistung (Quick-Wert, Serum-Albumin und Serum-Cholinesterase)

*Entzündungsparameter.* Die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT = Aspartat-Aminotransferase, AST) im Serum zeigt, ebenso wie die Glutamat-Oxalazetat-Transaminase (GOT = Alanin-Aminotransferase, ALT), Störungen der Zellintegrität der Hepatozyten, also eine erhöhte Permeabilität der Zellmembran an. Die Sensitivität der Transaminasenbestimmung ist hoch, normale Transaminasen schließen eine akute Hepatitis gleich welcher Ursache aus. Die Spezifität eines Transaminasenanstiegs für Lebererkrankungen ist gering: Auch toxische Zellschädigungen (Alkohol, Medikamente) führen zu einem Transaminasenanstieg, dabei ist die GOT aber in der Regel stärker erhöht als die GPT, bei viralen Hepatitiden verhält sich dies umgekehrt.

In unserem Kollektiv wurde eine nahezu stetige Abnahme der Mittelwerte in der Gruppe der Überlebenden und in der Gruppe der Verstorbenen beobachtet - im Hinblick auf das Überleben erlaubte dieser Parameter also keine Differenzierung. Mehr als ein Jahr nach der Transplantation lag der Intervallmittelwert noch bei 46% der Patienten (n=57) über dem bevölkerungsbezogenen Normalbereich.

**Tabelle 18.** Serum-GPT nach LTx in Zeitintervallen

| Zeitintervall<br>(Tage post<br>Tx) | Pat. mit Be-<br>stimmung im<br>Intervall (n zu<br>Beginn des<br>Zeit-intervalls) | mittlere<br>Anzahl von<br>Bestimmun-<br>gen je Pat. | MW d. individu-<br>ellen Inter-<br>vallmittelwerte<br>/ Anteil >22 U/l | Überlebende ><br>300 Tage<br>(n=74) | Verstorbene<br>nach max. 90<br>Tagen (n=24) |
|------------------------------------|--|---|--|-------------------------------------|---|
|                                    | n  | k   | MW / %   | n: MW                               | n: MW                                       |
| 0 – 7                              | 112 (112)  | 7,9   | 457 / 98%  | 74: 465 / 97%                       | 24: 536 / 99%                               |
| 8 – 14                             | 112 (112)  | 6,8   | 135 / 91%  | 74: 101 / 91%                       | 24: 227 / 95%                               |
| 15 - 30                            | 109 (109)  | 13,1  | 66 / 77%   | 74: 55 / 74%                        | 21: 96 / 83%                                |
| 31 - 89                            | 95 (97)  | 20,6  | 57 / 67%   | 72: 58 / 66%                        | 9: 49 / 67%                                 |
| 90 - 182                           | 84 (88)  | 8,8   | 41 / 56%   | 71: 37 / 54%                        |   |
| 183 - 364                          | 78 (82)  | 7,2   | 60 / 49%   | 71: 53 / 46%                        |   |
| 365 - 547                          | 57 (69)  | 2,7   | 42 / 46%   | 57: 42 / 46%                        |   |

*Sekretionsleistung, Cholestase/Cholangitis.* Die  $\gamma$ -Glutamyltranspeptidase ( $\gamma$ -GT) ist in den Membranen der Gallenkanalikuli und des endoplasmatischen Retikulums lokalisiert. Bei Cholestase wird das Enzym von den Membranen abgelöst und vermehrt synthetisiert - ihre Aktivität im Serum steigt an. Die Spezifität der  $\gamma$ -GT ist wegen ihres Vorkommens in anderen Organen (Niere, Pankreas) nicht sehr hoch. Der Aktivitätsanstieg tritt auch bei Störungen der Zellintegrität auf und ist nicht cholestasespezifisch. Die Sensitivität der  $\gamma$ -GT ist jedoch ausgeprägt: Ein Aktivitätsanstieg ist der sensibelste Indikator einer hepatobiliären Erkrankung, besonders früh und ausgeprägt bei alkoholtoxischer Schädigung der Leber.

Bei unseren Patienten fand sich nach einem vorübergehenden Anstieg der Mittelwerte auf ein Maximum von 152 U/l im Zeitintervall 15-30 Tage nach Transplantation in der Gruppe der Überlebenden, kennzeichnend für eine Störung der Sekretionsfunktion und/oder eine cholangitische Begleitreaktion postoperativ, eine stetige Abnahme. Mehr als ein Jahr nach der Transplantation wiesen aber noch 46% der Patienten einen über dem Normbereich liegenden Mittelwert auf. Nach einer biliodigestiven Anastomose (i.d.R. nach Transplantation bei PSC) fand sich im gesamten Behandlungsverlauf ein unter dem der anderen Patienten liegender Mittelwert. In der Gruppe der Verstorbenen fand sich im Zeitintervall der Tage 31-89 post transplantationem (n=8) ein anhaltender Anstieg der Mittelwerte.

Die Hyperbilirubinämie ist diagnostisch vieldeutig, ihre Spezifität für Lebererkrankungen entsprechend gering. Auch die Sensitivität ist nicht hoch, da bei normaler Bilirubinproduktion die Ausscheidungskapazität nur zur Hälfte beansprucht wird. In Verbindung mit anderen Parametern ist sie allerdings differentialdiagnostisch aufschlußreich.

**Tabelle 19.** Serum-gamma-GT nach LTx in Zeitintervallen

| Zeitintervall<br>(Tage post Tx) | Pat. mit Bestimmung im Intervall<br>(n zu Beginn des Zeitintervalls) | mittlere Anzahl von Bestimmungen je Pat. | MW d. individuellen Intervallmittelwerte / Anteil >28 U/l | PSC* / Sonst.** | Überlebende >300 Tage (n=74) | Verstorbene nach max. 90 Tagen (n=24) |
|---------------------------------|--|--|---|-----------------|------------------------------|---------------------------------------|
|                                 | N  | k  | MW / %  | MW / MW         | n: MW / %                    | n: MW / %                             |
| 0 - 7                           | 109 (112)  | 6,0                                      | 78 / 71   | 110 / 74        | 72: 75 / 72                  | 23: 74 / 67                           |
| 8 - 14                          | 108 (112)  | 5,3                                      | 149 / 92  | 156 / 149       | 73: 148 / 95                 | 22: 127 / 86                          |
| 15 - 30                         | 107 (109)  | 9,7                                      | 173 / 92  | 144 / 177       | 74: 152 / 94                 | 19: 161 / 79                          |
| 31 - 89                         | 94 (97)  | 15,4                                     | 158 / 84  | 127 / 162       | 72: 139 / 80                 | 8: 216 / 100                          |
| 90 - 182                        | 84 (88)  | 7,1                                      | 103 / 61  | 98 / 104        | 71: 86 / 56                  |                                       |
| 183 - 364                       | 78 (82)  | 5,8                                      | 90 / 55   | 85 / 90         | 71: 77 / 51                  |                                       |
| 365 - 547                       | 54 (69)  | 2,4                                      | 72 / 46   | 48 / 78         | 54: 72 / 46                  |                                       |

\*Pat. mit PSC und/oder Hepaticojejunostomie (n=13); \*\*übrige Patienten (n=105)

Parallel zum Verlauf der Werte der Serum- $\gamma$ -GT fand sich auch hier ein Anstieg postoperativ als Zeichen einer zunächst gestörten Sekretionsfunktion mit einem Maximum bereits im Zeitintervall der Tage 8-14 und einer dann nahezu stetigen Abnahme. Mehr als ein Jahr nach Transplantation hatten noch 30% der Patienten Werte über dem bevölkerungsbezogenen Normalbereich. Bei Patienten mit biliodigestiver Anastomose zeigte sich im Langzeitverlauf kein signifikanter Unterschied. In der Gruppe der Verstorbenen fand sich von Beginn an ein höherer Mittelwert mit einem anhaltenden Anstieg.

Die Alkalische Phosphatase repräsentiert eine Gruppe von Isoenzymen, die im alkalischen Milieu Phosphatester spalten. Der Anstieg der Enzymaktivität im Serum bei Störungen der biliären Exkretion beruht nicht auf einer gestörten Ausscheidung sondern auf gesteigerter Synthese und verstärkter Ablösung des Enzyms von Zellmembranen (wahrscheinlich durch die Wirkung retinierter Gallensäuren). Ihre Spezifität ist ebenfalls nicht sehr hoch (Aktivität verschiedener Isoenzyme in Osteoblasten bei Knochenerkrankungen). Durch die Abgrenzung anderer Ursachen von einem cholestasebedingten Enzymanstieg wird die Sensitivität erhöht: Bei granulomatösen und infiltrativen Lebererkrankungen sowie Lebertumoren ist die Aktivität der AP bereits vor dem Auftreten des Ikterus häufig erhöht.

Nach Lebertransplantation fand sich zunächst ein Anstieg der Mittelwerte bis zur Periode des 30.-90. Behandlungstages, die dann stetig zurückgingen. Mehr als ein Jahr nach Transplantation hatten noch 23% der Patienten Werte über dem bevölkerungsbezogenen Normalbereich. Auch hier zeigten sich bei Patienten mit biliodigestiver Anastomose im Langzeitverlauf keine signifikanten Unterschiede und ähnlich dem Verlauf des S-Bilirubins fand sich in der Gruppe der Verstorbenen ein von Beginn an höherer Mittelwert mit anhaltendem Anstieg.

*Organsyntheseleistung.* Die meisten *Gerinnungsfaktoren* sind wegen ihrer leberspezifischen Synthese und ihrer kurzen Halbwertszeit im Plasma als diagnostische Parameter der hepatischen Syntheseleistung geeignet. Die Prothrombinzeit nach Quick ist von den Faktoren I, II, V, VII und X abhängig. Die Synthese der Faktoren II, VII und X ist Vitamin-K-abhängig, eine verlängerte Prothrombinzeit (niedriger Quick-Wert) kann deshalb durch eingeschränkte Syntheseleistung oder durch verminderte Vitamin-K-Resorption bedingt sein. Die Spezifität der Prothrombinzeit ist nach Ausschluß von Vitamin-K-Mangel, angeborenen Gerinnungsdefekten und erhöhtem Verbrauch von Gerinnungsfaktoren höher als die der Albuminkonzentration und der Cholinesteraseaktivität. Bei schweren akuten Lebererkrankungen wird ihr eine prognostische Bedeutung zugemessen.

Als Zeichen der rasch einsetzenden Transplantatfunktion fand sich der Mittelwert aller Bestimmungen für die Gesamtgruppe der Patienten bereits nach dem 8. Behandlungstag im Normbereich, drei Monate nach Transplantation hatten in der Gruppe der Überlebenden nur noch 7% aller Patienten Werte darunter. Entsprechend blieben die Mittelwerte der Bestimmungen aller Zeitintervalle für die Verstorbenen (70% der Fälle) unterhalb der Norm.

Die Aktivität der *Cholinesterase* im Serum ist ebenfalls ein Parameter der Syntheseleistung der Leber, bei allerdings geringer Spezifität, da Mangelernährung, chronische Infektionen und Tumoren ebenfalls eine Verminderung verursachen können. Nach einem Abfall der Mittelwerte im Behandlungsverlauf kam es zu einem stetigen Anstieg nach dem 30. Behandlungstag. In der Gruppe der Verstorbenen hielt der Abwärtstrend allerdings an: über 80% der Patienten blieben unterhalb der Norm. Vergleichbar mit der Entwicklung beim Quick-Wert hatten ein Jahr nach Transplantation nur noch 7% aller Patienten Werte unterhalb des Normbereichs.

*Serum-Albumin* wird ausschließlich in der Leber synthetisiert. Die Plasmahalbwertszeit ist relativ lang (20 Tage). Bei Albuminverlust kann die Syntheserate der Leber gesteigert werden, akute Lebererkrankungen führen deswegen nicht zu einer Hypalbuminämie. Die Spezifität bei einer chronischen Lebererkrankung ist nicht besonders hoch: Tumoren, chronische Entzündungen, Mangelernährung, sowie Albuminverlust über Niere oder Darm führen ebenfalls zu einem Eiweißmangel. Hinweis auf eine chronische Leberkrankheit ergibt die Verbindung mit einer Hypergammaglobulinämie. Auch die Sensitivität der Hypalbuminämie ist wegen der Reservekapazität der Leber und der langen Plasmahalbwertszeit nicht sehr hoch, dennoch wird ihr prognostische Bedeutung bei chronischen Lebererkrankungen beigemessen.

Entsprechend der geringeren Spezifität und Sensitivität reagierte dieser Parameter mit einer gewissen Verzögerung und blieb bis zum 30. Behandlungstag für mehr als 80% aller Patienten pathologisch erniedrigt. Erst danach wurden ergebnisrelevante Unterschiede deutlich. Mehr als ein Jahr nach Transplantation zeigten noch 20% der Patienten Werte unterhalb des bevölkerungsbezogenen Normbereichs.

*Funktionsscore.* In Anlehnung an den in der Literatur erwähnten und mehreren klinischen Studien eingesetzten Child-Pugh-Score, wurde aus den genannten Daten ein Leberfunktionsscore aus Serum-Bilirubin, S-Quick-Wert und S-Albumin bestimmt. Entsprechend den Erläuterungen zeigte der Score höhere Spezifität und Sensitivität für ergebnisrelevante Störungen der Transplantatfunktion als die Einzelparameter: Einem stetigen Abfall des Anteils pathologischer individueller Intervallmittelwerte in der Gruppe der Überlebenden stand ein gleichbleibend hohes (>7 Punkte) Niveau bei fast allen verstorbenen Patienten gegenüber.

**Tabelle 20.** Leber-Funktions-Score nach LTx in Zeitintervallen

| Zeitintervall<br>(Tage post-Tx) | Pat. mit Bestimmung im Intervall<br>(n-gesamt zu Beginn des Zeitintervalls) | mittlere Anzahl von Bestimmungen je Pat. | MW d. individuellen Intervallmittelwerte / Anteil >5 | Überlebende >300 Tage<br>(n=74) | Verstorbene nach max. 90 Tagen (n=24) |
|---------------------------------|---|--|--|---------------------------------|---------------------------------------|
|                                 | n   | k  | MW / %   | n: MW / %                       | n: MW / %                             |
| 0 – 7                           | 97 (112)  | 5,5                                      | 7,0 / 86   | 64: 6,8 / 81                    | 22: 7,6 / 94                          |
| 8 – 14                          | 91 (112)  | 4,5                                      | 6,3 / 70   | 60: 5,8 / 61                    | 20: 7,2 / 94                          |
| 15 – 30                         | 95 (109)  | 6,5                                      | 5,7 / 57   | 65: 5,2 / 43                    | 18: 7,1 / 93                          |
| 31 – 89                         | 81 (97)   | 10,2                                     | 4,7 / 28   | 62: 4,4 / 21                    | 6: 7,4 / 93                           |
| 90 - 182                        | 75 (88)   | 4,5                                      | 3,6 / 6  | 64: 3,5 / 5                     |                                       |
| 183 - 364                       | 72 (82)   | 2,8                                      | 3,7 / 9  | 65: 3,4 / 4                     |                                       |
| 365 - 547                       | 38 (69)   | 2,1                                      | 3,3 / 4  | 38: 3,3 / 4                     |                                       |

Wertebereich: 3-9 (geringe/keine Funktionseinschränkung - maximale Funktionseinschränkung)<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Score der Leberfunktion (Synthese- und Exkretionsleistung), vereinfacht nach Child-Turcotte: Punkte jeweils 1,2 oder 3: S-Albumin (g/l) >35, 28-35, <28; S-Bilirubin (µmol/l) <34, 34-51, >51; Quick-Wert (%) >70, 40 - 70, <40.