

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. Norbert Senninger-

**Zentrumsangebote bei der Lebertransplantation: Sinnvoller Einsatz
der „Organe zweiter Klasse“**

INAUGURAL – DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Böckmann, Nicolas Daniel
aus Osnabrück
2015

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-
Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Heiner H. Wolters

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Vito Cicinnati

Tag der mündlichen Prüfung: 17.12.2015

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. Norbert Senninger-
Referent: Prof. Dr. med. Heiner H. Wolters
Koreferent: Prof. Dr. med. Vito Cicinnati

ZUSAMMENFASSUNG

Zentrumsangebote bei der Lebertransplantation: Sinnvoller Einsatz der „Organe zweiter Klasse“

Böckmann, Nicolas Daniel

Spenderlebern, die von mehr als drei Transplantationszentren zur Transplantation für einen speziellen Patienten abgelehnt wurden, werden durch Eurotransplant in einem gesonderten Verteilungsverfahren vergeben. Der Einsatz dieser sog. Zentrumsangebote wurde bisher erst in wenigen Studien untersucht. In Zeiten eines zunehmenden Mangels an Spenderorganen, der eine bestmögliche Nutzung aller vorhandenen Organe nötig macht, sind profunde Kenntnisse über einen sinnvollen Einsatz der Zentrumsangebote von besonderer Bedeutung. Daher erfolgte in der vorliegenden Arbeit eine Analyse von Lebertransplantationen mit Zentrumsangeboten in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Münster. Eine retrospektive Auswertung aller Lebertransplantationen der Jahre 2007 bis 2010 ergab eine Anzahl von 40 Patienten, denen in diesem Zeitraum ein Zentrumsangebot transplantiert worden war. Als Vergleichsgruppe dienten 82 Patienten, die im gleichen Zeitraum ein Standardorgan erhalten hatten. Die Auswertung des Outcome der Transplantationen ergab keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf postoperative Komplikationen und Überlebensraten zwischen den beiden Patientengruppen. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass das Outcome bei der Verwendung von Zentrumsangeboten unabhängig davon war, ob diese Organe aus medizinischen oder logistischen Gründen durch das beschleunigte Vermittlungsverfahren vermittelt worden waren. Die gewonnenen Ergebnisse machen deutlich, dass der Einsatz von Zentrumsangeboten bei der Lebertransplantation gerechtfertigt ist.

Tag der mündlichen Prüfung: 17.12.2015

ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

Zentrumsangebote bei der Lebertransplantation: Sinnvoller Einsatz der „Organe zweiter Klasse“

in der:

Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Münster

unter der Anleitung von:

Herrn Prof. Dr. med. Heiner H. Wolters

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Hamburg, 17.12.2015

Nicolas Daniel Böckmann

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Die Leber	1
1.1.1. Anatomie und Funktion	1
1.1.2. Pathologien der Leber	2
1.2. Lebertransplantation	3
1.2.1. Historisches.....	3
1.2.2. Chirurgische Technik.....	4
1.2.3. Indikationen zur Lebertransplantation	5
1.2.4. Epidemiologie in Deutschland.....	6
1.2.5. Strategien zur Vergrößerung des Organpools	8
1.3. Organallokation	10
1.3.1. Allgemeiner Ablauf des Allokationsverfahrens	10
1.3.2. Standardallokation über den MELD-Score.....	12
1.3.2.1. labMELD.....	13
1.3.2.2. exceptional MELD durch Standard Exceptions/Non-Standard Exceptions.....	14
1.3.2.3. Organzuteilung	15
1.3.3. Beschleunigtes Vermittlungsverfahren („rescue allocation“)	15
1.4. Zielsetzung dieser Arbeit	17
2. Patienten und Methoden	19
2.1. Datengrundlage	19
2.2. Patientenkollektiv	19
2.3. Auswahl relevanter Daten	20
2.3.1. Spender-assoziierte Daten.....	20
2.3.2. Empfänger-assoziierte Daten	21
2.3.3. Postoperativer Verlauf und Outcome.....	22
2.5. Statistik	23
3. Ergebnisse	24
3.1. Organqualität und klinischer Zustand der Empfänger	25
3.1.1. Zentrumsallokation vs. Standardallokation.....	25
3.1.1.1. Spenderdaten	25

3.1.1.2. Empfängerdaten.....	30
3.1.2. Zentrumsallokation logistisch vs. Zentrumsallokation medizinisch	33
3.1.2.1. Spenderdaten	33
3.1.2.2. Empfängerdaten.....	39
3.2. Postoperativer Verlauf und Outcome	41
3.2.1. Zentrumsallokation vs. Standardallokation.....	41
3.2.2. Zentrumsallokation logistisch vs. Zentrumsallokation medizinisch	45
4. Diskussion.....	50
4.1. Zentrumsallokation vs. Standardallokation.....	50
4.1.1. Organspender	53
4.1.2. Organempfänger	55
4.1.3. Outcome der Lebertransplantationen	57
4.2. Zentrumsallokation logistisch vs. Zentrumsallokation medizinisch	60
4.3. Limitationen	62
5. Zusammenfassung.....	63
<i>Literaturverzeichnis.....</i>	<i>65</i>
<i>Verwendete Abkürzungen</i>	<i>73</i>
<i>Abbildungsverzeichnis.....</i>	<i>76</i>
<i>Tabellenverzeichnis</i>	<i>78</i>
<i>Danksagung.....</i>	<i>80</i>
<i>Lebenslauf.....</i>	<i>81</i>

1. Einleitung

1.1. Die Leber

1.1.1. Anatomie und Funktion

Die Leber ist das größte parenchymatöse Organ des menschlichen Körpers. Sie wiegt ungefähr 1,5 kg und befindet sich im rechten Oberbauch unterhalb des Zwerchfells, mit dem sie im Bereich der Area nuda verwachsen ist. Anhand des Verlaufs des Lig. falciforme hepatis auf der Leberoberfläche erfolgt die anatomische Einteilung der Leber in einen rechten und einen linken Leberlappen. Funktionell wird die Leber nach C. Couinaud anhand der Aufteilung der Pfortaderäste in acht Lebersegmente unterteilt. Dabei bilden die Segmente II-IV den linken Leberlappen und die Segmente V-VIII den rechten Leberlappen. Das Segment I liegt zentral zwischen der Bifurkation der Pfortader und der V. cava inferior, bezieht portalvenöses Blut aus dem linken und rechten Pfortaderast und drainiert über separate Venen direkt in die V. cava inferior (11). An der Unterseite der Leber befindet sich die Leberpforte, welche die Eintrittsstelle für die Pfortader und die Leberarterie bildet und als Austrittsstelle für die Gallengänge fungiert. Die Blutversorgung der Leber erfolgt zu ca. 25 % aus der A. hepatica und zu ca. 75 % aus der V. portae. Das Blut vermischt sich in den Lebersinusoiden und gelangt über die Lebervenen schließlich in die V. cava inferior.

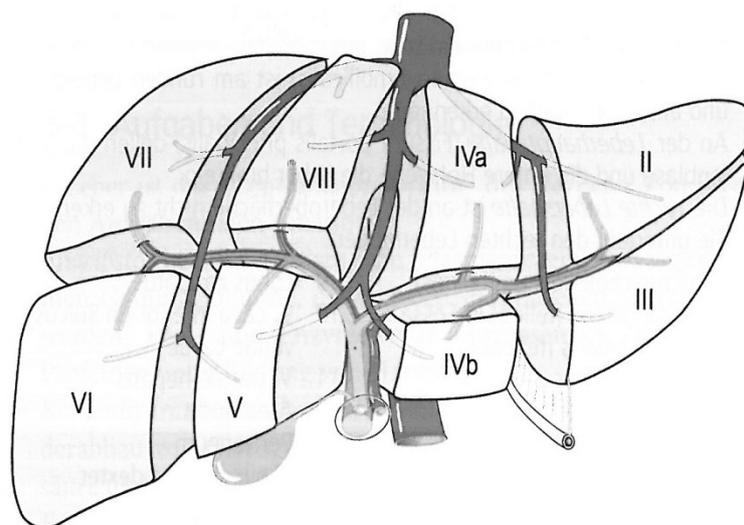


Abbildung 1: Segmenteinteilung der Leber nach Couinaud; aus: (25)

Als lebenswichtiges Organ übernimmt die Leber zahlreiche Aufgaben im menschlichen Organismus. In ihrer Funktion als größte exokrine Drüse dient sie der Produktion der Gallenflüssigkeit, die vor allem eine essenzielle Rolle bei der Verdauung von Lipiden und der Ausscheidung schwer wasserlöslicher Substanzen spielt. Verschiedene Plasmaproteine, wie z. B. Albumin und einige Gerinnungsfaktoren, werden ebenfalls in der Leber synthetisiert. Außerdem erfüllt die Leber wichtige Aufgaben im Rahmen des Kohlenhydrat-, Protein- und Fettstoffwechsels. So fungiert sie u. a. als Speicherorgan für Glykogen, Fette und verschiedene Vitamine. Schließlich dient sie der Entgiftung des Körpers von schädlichen Stoffwechselendprodukten und exogen zugeführten Schadstoffen durch die Biotransformation (7,45).

1.1.2. Pathologien der Leber

Erkrankungen der Leber sind vielfältig. Eine grobe Einteilung lässt sich in die Kategorien Infektionen, Autoimmunerkrankungen, Speicherkrankheiten, medikamentös-toxische Reaktionen, vaskulär bedingte Erkrankungen und Tumoren vornehmen. Bei den Infektionskrankheiten stehen vor allem die viralen Hepatitiden A, B, C und D durch hepatotrope Viren im Vordergrund. Aufgrund einer hohen Rate an chronischen Verläufen sind hier insbesondere die Infektionen mit Hepatitis B- und Hepatitis C-Viren von Bedeutung. Eine autoimmune Genese findet sich bei der Autoimmunhepatitis (AIH), die v. a. Frauen betrifft, sowie bei den cholestatischen Erkrankungen primär biliäre Zirrhose (PBC) und primär sklerosierende Cholangitis (PSC). Zu den Speicherkrankheiten zählen zum Beispiel die nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) sowie die erblich bedingten Erkrankungen Hämochromatose, Morbus Wilson und α_1 -Antitrypsinmangel. Leberschäden durch toxische Substanzen sind häufig durch Alkohol oder Medikamente bedingt. Zu den vaskulären Lebererkrankungen zählen beispielsweise das Budd-Chiari-Syndrom, das zu einer venösen Abflussstörung führt, sowie die Pfortaderthrombose. Bei den Tumoren der Leber lassen sich benigne Formen, wie z. B. das Leberzelladenom oder die fokale noduläre Hyperplasie (FNH), von malignen Tumoren wie dem hepatozellulären Karzinom (HCC) oder dem intrahepatischen cholangiozellulären Karzinom (CCC) unterscheiden.

Das charakteristische einer Vielzahl an Lebererkrankungen besteht darin, dass sie in Form einer gemeinsamen Endstrecke in das Krankheitsbild der Leberzirrhose münden. Diese ist durch einen bindegewebigen Umbau des Leberparenchyms gekennzeichnet, der zu einem Untergang der Hepatozyten und schließlich zum Funktionsverlust der Leber führt. Ab einer bestimmten Stufe ist dieser Umbauvorgang unumkehrbar und die Leberfunktion damit irreversibel geschädigt. Bei solchen „End-Stage“-Lebererkrankungen kann durch medikamentös-konservative Therapien keine Heilung erzielt werden. Einen kurativen Ansatz stellt in diesen Fällen nur eine komplette Entfernung der Leber mit Ersatz durch eine Spenderleber dar (66).

1.2. Lebertransplantation

1.2.1. Historisches

Die Möglichkeit „End-Stage“-Lebererkrankungen mittels Transplantation eines gesunden Organs zu behandeln, gehört zweifellos zu den großen Errungenschaften der modernen Medizin. Gerade die Transplantation eines so komplexen Organs wie der Leber schien lange Zeit ein undenkbares Unterfangen zu sein. Am 1. März 1963 jedoch gelang es dem amerikanischen Chirurgen Thomas E. Starzl in Denver, die weltweit erste Lebertransplantation am Menschen durchzuführen. Allerdings verstarb der Patient, ein Kind im Alter von drei Jahren, welches an einer Gallengangsatresie litt, noch während der OP an einem massiven Blutverlust (76). Dennoch markierte dies den Durchbruch auf dem Gebiet der Transplantationschirurgie der Leber und in den Jahren 1967 und 1968 führte Starzl schließlich die ersten klinisch erfolgreichen Lebertransplantationen der Geschichte mit Überlebenszeiten von mehreren Monaten durch (77). Zwei Jahre später, im Juni 1969, wurde die erste Lebertransplantation in Deutschland durch Alfred Gütgemann am Universitätsklinikum Bonn durchgeführt (40).

Seitdem hat sich die Lebertransplantation zu einem etablierten Therapieverfahren in der Behandlung der terminalen Leberinsuffizienz entwickelt (2). Diese Entwicklung ist der kontinuierlichen Verbesserung in verschiedenen Teilbereichen der Transplantationsmedizin zu verdanken. Zunächst sind hier Weiterentwicklungen der

chirurgischen Techniken zu erwähnen, die zu einer Abnahme postoperativer, chirurgisch bedingter Komplikationen geführt haben (37,38,42,79,80). Die Entwicklung und Anwendung neuer, potenter Immunsuppressiva zur Verhinderung einer Abstoßungsreaktion ermöglichte schließlich auch die Erfolge im Langzeitverlauf nach Lebertransplantationen (10,30,35,41,78).

1.2.2. Chirurgische Technik

Das Standardverfahren der Lebertransplantation besteht aus dem orthotopen Ersatz der gesamten erkrankten Leber. Dies bedeutet, dass die Spenderleber nach Entfernung der Leber des Empfängers an gleicher Stelle implantiert wird. Das operative Vorgehen beginnt dabei nach einer queren Oberbauchlaparotomie mit Erweiterung in Richtung Xiphoid zunächst mit der Hepatektomie beim Empfänger. Beim Standardverfahren erfolgt diese unter Mitnahme der retrohepatischen V. cava mit anschließender Anlage eines veno-venösen Shunts zur Erleichterung der Drainage des Blutes aus der unteren Körperhälfte. Danach erfolgt die Implantation der Spenderleber nach Präparation des Organs auf dem sog. „backtable“, wo alle Gefäße und der Gallengang zur Implantation vorbereitet werden. Zunächst wird die V. cava inferior supra- und infrahepatisch End-zu-End anastomosiert. Es folgt dann die End-zu-End-Anastomosierung der Pfortader. Daran schließt sich die Anastomose der A. hepatica, je nach anatomischen Gegebenheiten in unterschiedlicher Technik (z. B. End-zu-End, aortohepatischer Bypass), an. Schließlich wird die Anastomose des Gallengangs End-zu-End oder Seit-zu-Seit angelegt und fakultativ eine T-Drainage eingelegt. Diese dient der Verbesserung des Galleabflusses und erlaubt außerdem eine Kontrolle der Galleproduktion. Bei Erkrankungen der extrahepatischen Gallenwege (z. B. PSC, Gallengangsatresie) müssen diese weitestgehend mitentfernt und eine biliodigestive Anastomose angelegt werden. Eine Alternative zur streng orthotopen Transplantation stellt die sog. Piggy-Back-Technik dar, bei der die retrohepatische V. cava inferior des Empfängers erhalten bleibt (siehe Abbildung 2). Bei diesem Verfahren erfolgt eine infradiaphragmale Anastomose zwischen der suprahepatischen V. cava der Spenderleber und den vereinigten Lebervenen bzw. der V. cava des Empfängers (9).

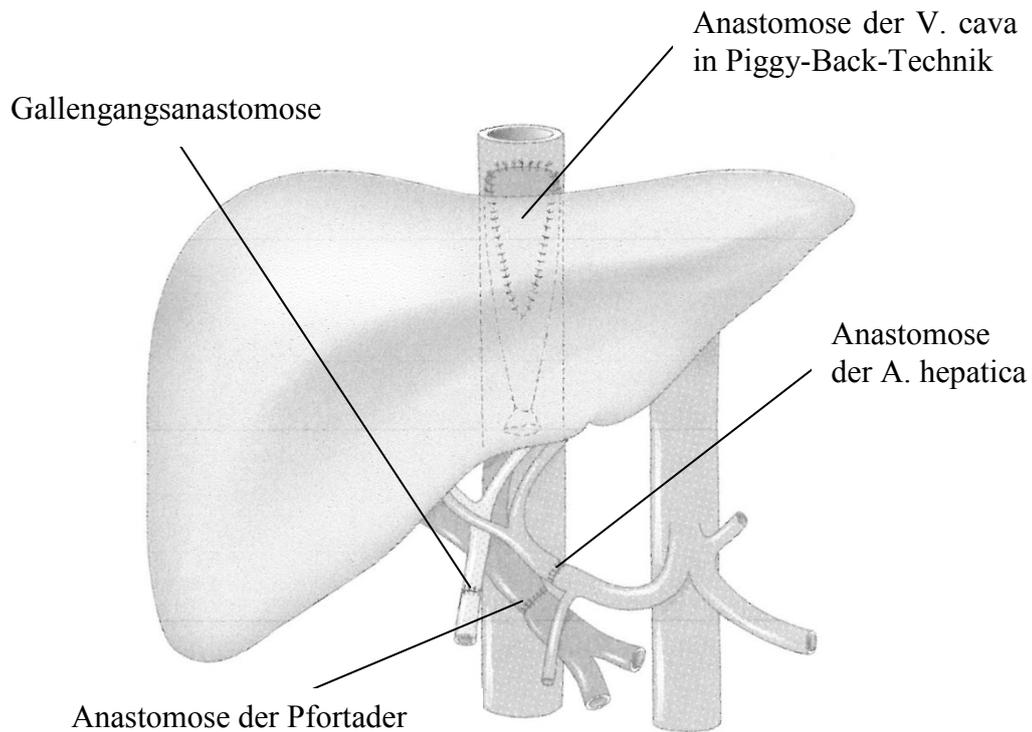


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Lebertransplantation in Piggy-Back-Technik mitsamt der Anastomosenverhältnisse; aus: (48), A.=Arteria, V.=Vena

1.2.3. Indikationen zur Lebertransplantation

Das folgende Diagramm zeigt die häufigsten Indikationen zur Lebertransplantation, die im Jahr 2010 in Deutschland zu einer Neuanmeldung auf der Warteliste geführt haben, mitsamt den entsprechenden Häufigkeiten an. Die weitaus häufigste Indikation zur Lebertransplantation stellte die alkoholbedingte Leberzirrhose dar, gefolgt vom hepatozellulären Karzinom und anderen Formen der Leberzirrhose, insbesondere Hepatitis C-bedingt (3).

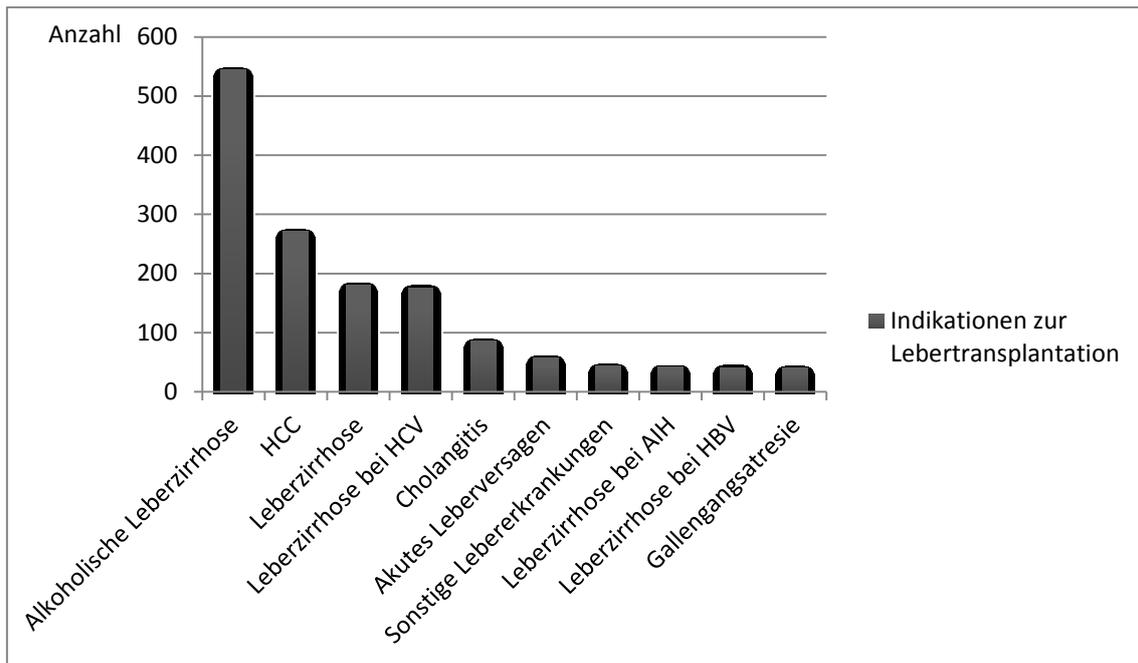


Abbildung 3: Indikationen zur Lebertransplantation in Deutschland 2010 (bei Neuanmeldung auf der Warteliste); HCC=Hepatozelluläres Karzinom, HCV=Hepatitis C-Virusinfektion, AIH=Autoimmunhepatitis, HBV=Hepatitis B-Virusinfektion; Daten aus: (3)

1.2.4. Epidemiologie in Deutschland

Seit Einführung der Lebertransplantation in Deutschland sind bis zum Jahr 2010 insgesamt mehr als 17000 Lebern transplantiert worden. Dabei hat die Zahl der pro Jahr transplantierten Lebern fast kontinuierlich zugenommen. Während 2001 noch 757 Lebertransplantationen durchgeführt wurden, hat sich diese Zahl mit 1283 Lebertransplantationen im Jahr 2010 nahezu verdoppelt. Hierunter fallen alle in diesem Jahr in Deutschland durchgeführten Lebertransplantationen inklusive Transplantationen nach Lebersplit und Lebendspende. Die gespendeten Lebern stammten hierbei zum Großteil aus Deutschland, aber auch aus anderen Mitgliedsstaaten von Eurotransplant (ET). Im Vergleich zu 1180 Lebertransplantationen in 2009 entsprach dies einer Steigerung von 8,6 % (3). Der überwiegende Teil der transplantierten Lebern (n=1187) stammte von hirntoten Spendern, denen nach Feststellung des Hirntodes und nach entsprechender Einwilligung Organe zur Spende entnommen worden waren. Diese Spenderlebern wurden zum Großteil im Rahmen einer kompletten Lebertransplantation

verpflanzt (n=1048). In 102 Fällen wurde eine Splitleber-Transplantation durchgeführt. Bei 37 Patienten erfolgte eine kombinierte Transplantation der Leber und mindestens eines weiteren Organs. 96 Lebertransplantationen wurden im Rahmen einer Lebendspende realisiert, wobei in fünf Fällen eine sog. Dominotransplantation durchgeführt wurde. Die restlichen 91 Lebertransplantationen erfolgten nach vorangegangener Teilleber-Lebendspende, was einem Anteil von 7 % an allen Lebertransplantationen entsprach (4).

Ein entscheidendes Problem im Rahmen des Organspendewesens besteht in der Knappheit verfügbarer Spenderorgane. So wurden im Jahr 2010 in Deutschland 1271 hirntote Organspender registriert, von denen 1077 ihre Leber zur Spende frei gaben. Gleichzeitig betrug die Zahl der Patienten, die allein in Deutschland auf der Warteliste für eine Leber neu angemeldet wurden, jedoch 1846 (3). Somit erhöhte sich die Gesamtzahl der potenziellen Empfänger, die auf eine reine Lebertransplantation warteten, zum 31.12.2010 auf 2087 (4). Hinzu kommen noch die Patienten, bei denen eine kombinierte Transplantation der Leber und mindestens eines weiteren Organs indiziert ist. Hier zeigt sich deutlich das Dilemma zwischen einem stetig wachsenden Organbedarf auf der einen Seite und einer zu geringen Verfügbarkeit von Spenderorganen auf der anderen Seite. Dieses Ungleichgewicht führt dazu, dass viele Patienten teilweise mehrere Monate bis Jahre auf ein Organ warten müssen, und schlussendlich ein Teil von ihnen auf der Warteliste verstirbt. Allein im Jahr 2010 starben in Deutschland 463 Patienten auf der Leber-Warteliste, weil ihnen nicht rechtzeitig ein passendes Organ zugewiesen werden konnte (4).

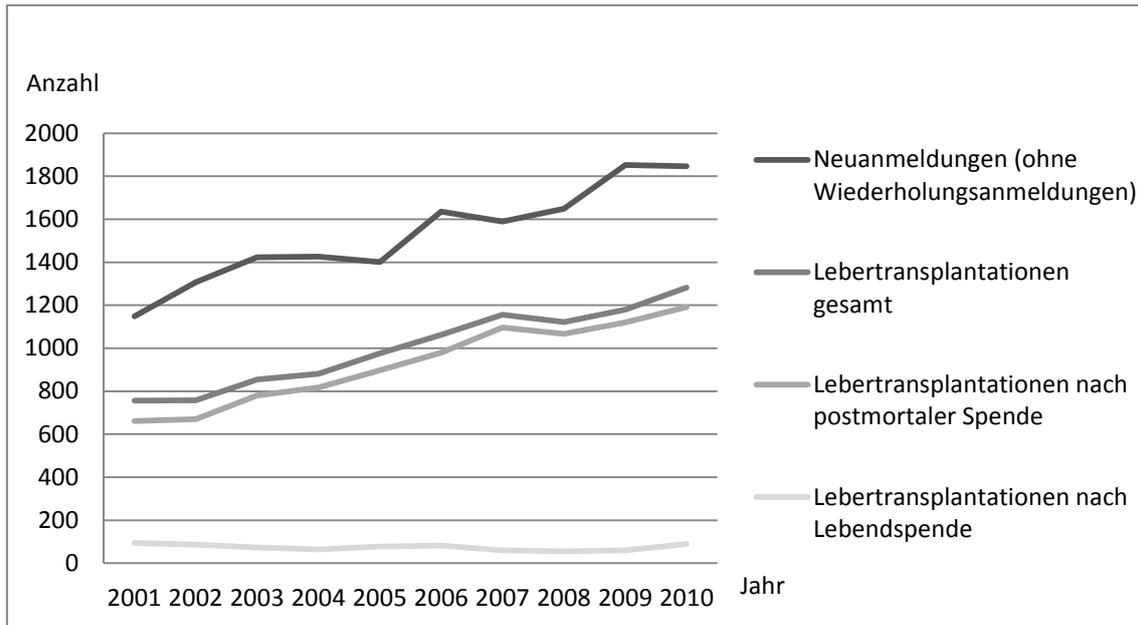


Abbildung 4: Lebertransplantationen in Deutschland; aus: (3)

1.2.5. Strategien zur Vergrößerung des Organpools

Um der Diskrepanz zwischen der großen Nachfrage nach Spenderorganen auf der einen Seite und dem begrenzten Organangebot auf der anderen Seite entgegenzuwirken, wurden u. a. neue Transplantationsverfahren entwickelt. Eines dieser Verfahren stellt die Split-Lebertransplantation dar, welche 1988 von Rudolf Pichlmayr erstmals durchgeführt wurde (61). Hierbei wird die Leber eines Organspenders in situ oder nach der Entnahme ex situ in zwei Teile gespalten, um sie anschließend zwei Empfängern zu transplantieren. Dieses Verfahren wird vor allem im Bereich pädiatrischer Lebertransplantationen durchgeführt, wobei der kleinere, linkslaterale Teil der Spenderleber einem Kind, und der größere, rechte Teil einem Erwachsenen transplantiert wird. Somit können von einer Spenderleber zwei Empfänger profitieren. Ein weiteres Verfahren ist die Leberlebendspende, bei der ein Teil der Leber eines lebenden Spenders auf den Empfänger übertragen wird. Dieses Vorgehen ist aufgrund der unabhängigen Versorgung der einzelnen Lebersegmente und des hohen Regenerationspotenzials der Leber möglich. Die Operationstechnik wurde von dem deutschen Chirurgen Christoph Broelsch 1989 zum ersten Mal erfolgreich angewandt und hat seitdem eine wachsende Verbreitung erfahren (15,57). Auch diese Technik

wurde zunächst vor allem bei Lebertransplantationen im Kindesalter angewandt, indem der linkslaterale Leberanteil eines Organspenders einem erkrankten Kind transplantiert wurde. Heutzutage profitieren jedoch auch vermehrt erwachsene Patienten, denen im Rahmen einer Lebendspende der größere rechte Leberlappen übertragen wird (51). Abschließend sei noch das Verfahren der Dominotransplantation der Leber erwähnt, welches in speziellen Situationen zur Anwendung kommt. So gibt es Stoffwechselerkrankungen der Leber (z. B. Familiäre Amyloidose), welche die Leberfunktion zwar nicht beeinträchtigen, durch Ablagerungen veränderter Proteine jedoch zu Schäden an anderen Organen führen. In fortgeschrittenen Krankheitsstadien kann dies zum Tod des Patienten führen. Wenn diese Patienten nun eine neue Leber transplantiert bekommen, besteht die Möglichkeit, die Amyloidose-Leber einem anderen Patienten zu übertragen. Dies ist z. B. bei älteren Tumorpatienten sinnvoll, da die durch die betroffene Leber zu erwartenden Schäden an anderen Organen erst mit einer Latenz von mehreren Jahren bis Jahrzehnten auftreten und der Patient bis dahin tumorfrei weiterleben kann (34,71,84).

Eine weitere Möglichkeit den vorhandenen Organpool besser zu nutzen besteht in der Akzeptanz von Spenderlebern, die erweiterte Spenderkriterien („extended donor criteria“, EDC) aufweisen. Hierunter versteht man bestimmte Bedingungen, die im Hinblick auf die Transplantation als suboptimal betrachtet werden, und daher zu einer eingeschränkten Vermittlungsfähigkeit dieser Organe führen. Nach den Richtlinien der Bundesärztekammer zur Lebertransplantation fallen hierunter im Allgemeinen folgende Spendercharakteristika: maligne Tumoren in der Anamnese, Drogenabhängigkeit, Virushepatitis (Hepatitis B/C), Sepsis mit positiver Blutkultur sowie Meningitis. Speziell für die Lebertransplantation gelten zusätzlich folgende erweiterte Spenderkriterien: Alter > 65 Jahre, Intensivtherapie (mit Beatmung) > 7 Tage, BMI > 30 kg/m², Fettleber (histologisch gesichert) > 40 %, letzter Natriumwert i. S. > 165 mmol/l, letzter Wert von GOT und GPT dreifach erhöht sowie letzter Bilirubinwert i. S. > 3 mg/dl (5).

Diese Organe werden in der Regel für elektive Patienten auf der Warteliste nur ungern akzeptiert, um die Risiken durch Vorerkrankungen gering zu halten. Für Patienten allerdings, bei denen aufgrund eines Tumorleidens die Wartezeit eine erhebliche Rolle spielt, kann das zusätzliche Risiko dieser Organe im Hinblick auf das Risiko eines

Tumorprogresses bei weiterer Wartezeit in speziellen Fällen in Kauf genommen werden.

1.3. Organallokation

1.3.1. Allgemeiner Ablauf des Allokationsverfahrens

Die Diskrepanz zwischen der Nachfrage nach Spenderorganen und dem Organangebot hat dazu geführt, dass eine Warteliste für Patienten, die eine neue Leber benötigen, eingerichtet wurde. Um in die Warteliste aufgenommen zu werden, müssen die entsprechenden Patienten durch ihren behandelnden Arzt in einem Transplantationszentrum vorgestellt werden. Dort erfolgt nach Evaluation der Indikation für eine Lebertransplantation entsprechend den Richtlinien der Bundesärztekammer die Aufnahme in die zentrumseigene Warteliste sowie die Registrierung bei der zentralen Vermittlungsstelle (5). Dies ist für Deutschland, die Benelux-Staaten, Österreich, Slowenien, Kroatien und Ungarn (Mitglied seit dem 01.07.2013) die Stiftung „Eurotransplant“ mit Sitz im niederländischen Leiden. Dort werden alle Patienten aus den Mitgliedsländern, bei denen eine Lebertransplantation indiziert ist, in einer zentralen Warteliste verwaltet. Der Zusammenschluss dieser Länder dient neben dem wissenschaftlichen Austausch vor allem dazu, dass die Chancen der Patienten auf der Warteliste auf ein passendes Spenderorgan steigen. Außerdem soll erreicht werden, dass möglichst wenige Organe mangels eines passenden Empfängers verloren gehen (1).

Die Meldung potenzieller Organspender erfolgt ebenfalls an Eurotransplant. In Deutschland übermittelt das den Spender behandelnde Krankenhaus die erforderlichen Daten zunächst an die „Deutsche Stiftung Organtransplantation“ (DSO). Diese fungiert als Koordinierungsstelle für die Organspende in Deutschland. Nach Überprüfung der durchgeführten Hirntoddiagnostik und der Feststellung des Einverständnisses des potenziellen Organspenders werden die Daten an Eurotransplant übermittelt (44). Hier findet schließlich der „match“, d. h. die Zuteilung des Organs an einen passenden Empfänger statt. Die Organallokation ist dabei strikt patientengerichtet, da das Organ einem ganz bestimmten Patienten auf der Warteliste zugewiesen wird. Sobald ein passender Empfänger identifiziert wurde, erfolgt die Benachrichtigung des betreffenden

Transplantationszentrums, welches in Absprache mit der DSO und dem Spenderkrankenhaus die Organentnahme, den Transport sowie die Transplantation organisiert (44). In Abbildung 5 ist der Ablauf des Allokationsverfahrens grafisch dargestellt.

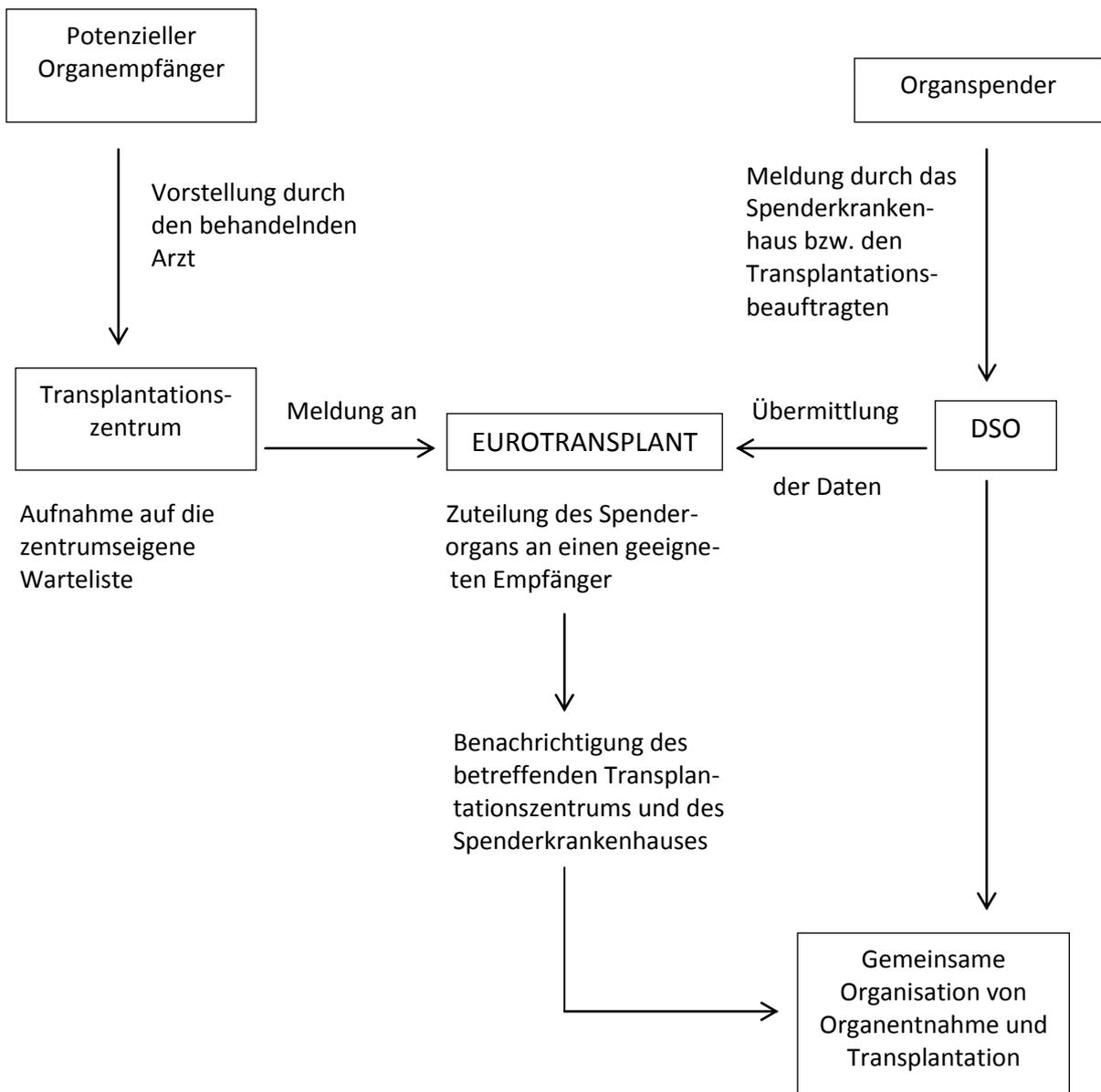


Abbildung 5: Ablauf des Allokationsverfahrens; DSO=Deutsche Stiftung Organtransplantation

1.3.2. Standardallokation über den MELD-Score

Beim Standardallokationsverfahren erfolgt die Organzuteilung durch Eurotransplant über den MELD-Score. Dieser Score war ursprünglich dazu entwickelt worden, die Prognose von Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose, bei denen die elektive Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) erfolgen sollte, zu bestimmen (52). Im Jahr 2002 erfolgte die Einführung des MELD-Score als Grundlage für die Allokation von Spenderlebern in den USA durch das UNOS („United Network for Organ Sharing“) (33). Seit Dezember 2006 wird der MELD-Score auch in einigen Staaten des Eurotransplant-Raums (u. a. in Deutschland) zur Allokation von Spenderlebern eingesetzt (46). Damit hat er die vorher praktizierte Organverteilung nach der Wartezeit und der klinischen Situation des Patienten inklusive der Laborwerte mit Einteilung in verschiedene T-Stadien abgelöst.

Der MELD-Score fungiert als Maß für die Dringlichkeit einer Lebertransplantation und gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit welcher ein Patient auf der Warteliste innerhalb von drei Monaten verstirbt (siehe Abbildung 6). Je höher der MELD-Score, desto höher ist dabei die Wahrscheinlichkeit, dass der Tod des Patienten innerhalb der nächsten drei Monate eintritt (47,83). Die Organzuteilung erfolgt also an die kränksten Patienten, bei denen die Dringlichkeit zur Transplantation am größten ist. Andere Faktoren, wie z. B. die Wartezeit spielen in dem neuen Vergabeverfahren nur noch eine untergeordnete Rolle.

Weitere Faktoren, die bei der Organvergabe berücksichtigt werden, sind das Spendergewicht, die Kompatibilität im AB0-System, das patientenspezifische Spenderprofil sowie die Spenderregion (6).

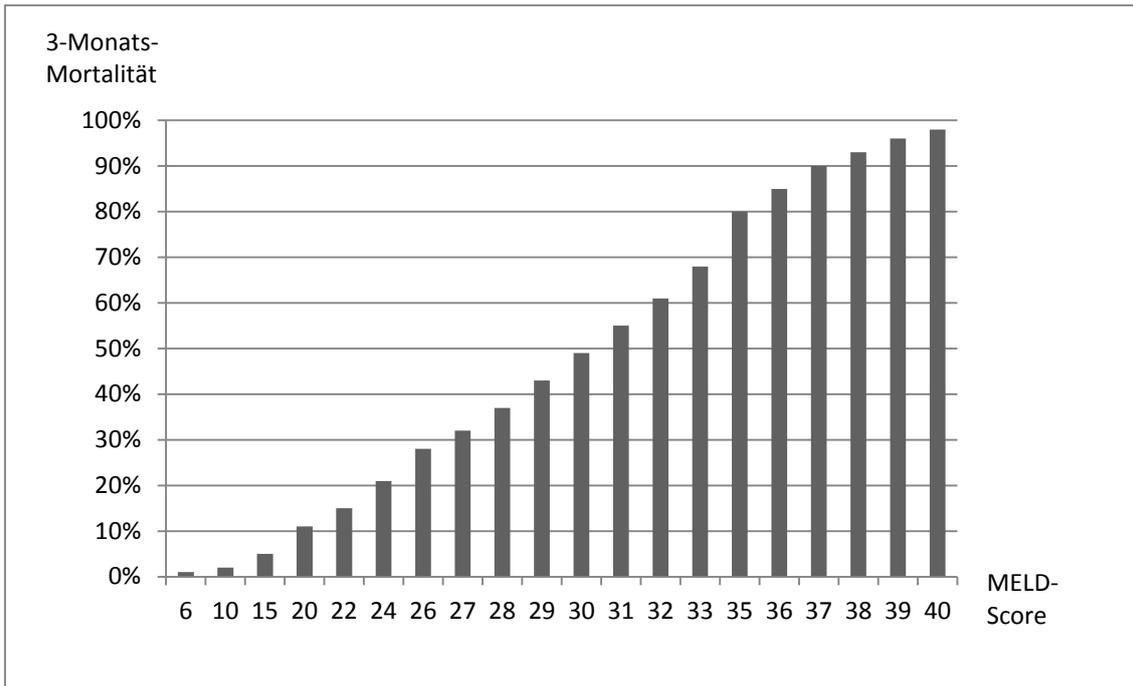


Abbildung 6: Zusammenhang zwischen MELD-Score und 3-Monats-Mortalität; MELD=model for end-stage liver disease; Daten aus: (46)

1.3.2.1. labMELD

Der MELD-Score errechnet sich aus den drei Laborparametern Serumkreatinin, Serumbilirubin und der International Normalized Ratio (INR) der Prothrombinzeit des potenziellen Empfängers. Dieser berechnete MELD-Score wird auch als labMELD bezeichnet.

Formel zur Berechnung des labMELD:

$$10 \times \{0,957 \times \ln\left(\text{Kreatinin} \frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right) + 0,378 \times \ln\left(\text{Bilirubin} \frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right) + 1,120 \times \ln(\text{INR}) + 0,643\} \quad (46)$$

Bei der Berechnung des labMELD ist zu beachten, dass Werte, die kleiner als 1 sind, auf 1,0 gesetzt werden. Der Serumkreatininwert ist auf maximal 4,0 mg/dl begrenzt. Dies bedeutet, dass bei Patienten mit einem höheren Kreatininwert, dieser zur Berechnung des MELD-Score auf 4,0 mg/dl gesetzt wird. Gleiches gilt für chronische Dialysepatienten, deren Kreatininwert unabhängig vom tatsächlich gemessenen Wert stets auf 4,0 mg/dl festgesetzt wird. Die so errechneten Werte werden schließlich auf ganze Zahlen gerundet und auf einen maximalen Wert von 40 begrenzt.

Je nach Höhe des labMELD muss dieser in regelmäßigen Abständen rezertifiziert werden, wobei bestimmte Voraussetzungen an die Aktualität der Laborwerte erfüllt sein müssen. Erfolgt während dieses Zeitraums keine Rezertifizierung wird der MELD-Score zurückgestuft (33,46).

1.3.2.2. exceptional MELD durch Standard Exceptions/Non-Standard Exceptions

In bestimmten Fällen wird die Dringlichkeit einer Transplantation durch den labMELD nicht exakt abgebildet. Dies trifft beispielsweise auf Patienten zu, die an einem hepatozellulären Karzinom oder an seltenen, meist genetisch bedingten Erkrankungen der Leber, leiden. Diese Patienten haben häufig aufgrund ihrer noch guten Leberfunktion mit relativ normwertigen Laborparametern nur geringe Chancen einen labMELD zu erreichen, der sie rechtzeitig zur Transplantation befähigt (46). In diesem Fall kann das Transplantationszentrum die Zuweisung eines sog. exceptional MELD beantragen. Dieser entspricht in Bezug auf Dringlichkeit und Erfolgsaussicht in etwa dem labMELD eines vergleichbar bedürftigen Patienten mit einer anderen Lebererkrankung mit schlechterer Leberfunktion bzw. Nierenfunktion. Für die Zuteilung eines solchen exceptional MELD müssen je nach Erkrankung des Patienten bestimmte Kriterien erfüllt sein, die sog. Standardkriterien („standard exceptions“, SE). Sollten diese Kriterien trotz dringender Indikation zur Transplantation nicht erfüllt sein, so folgt nach Antrag durch das Transplantationszentrum eine Prüfung durch Eurotransplant und im Einzelfall anschließend die Zuweisung eines exceptional MELD nach den sog. Nichtstandardausnahmen („non-standard exceptions“, NSE) (5,46).

1.3.2.3. Organzuteilung

Die Zuweisung einer angebotenen Spenderleber erfolgt schließlich an den Patienten auf der Warteliste, der den höchsten MELD-Score besitzt. Dabei ist es unerheblich, ob es sich dabei um einen labMELD oder einen exceptional MELD handelt. Die verschiedenen MELD-Scores werden gleichwertig berücksichtigt und es wird stets der höchste der verschiedenen Scores zur Allokation herangezogen. Falls mehrere Patienten einen gleich hohen MELD-Score haben, wird ein regionaler Empfänger in der Region des Organspenders bevorzugt, um die kalte Ischämiezeit möglichst kurz zu halten. Ansonsten erfolgt die Allokation bei gleichem MELD-Score nach der Wartezeit (5,46). Der bei der Organzuteilung ausschlaggebende MELD-Score wird auch als matchMELD bezeichnet (6).

Die Organvergabe anhand des MELD-Score erfolgt jedoch nur bei elektiven Lebertransplantationen und ersetzt damit die alten Dringlichkeitsstufen elektiver Transplantationen. Beibehalten wurde der „high urgency“-Status (HU), der Patienten mit einem akuten Leberversagen zuteilwird, denen ohne Transplantation innerhalb kürzester Zeit der Tod droht. Diese Patienten sowie solche, bei denen eine Kombinationstransplantation mit nicht-renalen Organen indiziert ist, werden weiterhin priorisiert behandelt und unabhängig vom MELD-Score transplantiert. Innerhalb der Gruppe der HU-Patienten erfolgt die Organzuteilung nach der Wartezeit in dieser Dringlichkeitsstufe (46).

1.3.3. Beschleunigtes Vermittlungsverfahren („rescue allocation“)

Bei einem Teil der gespendeten Lebern kann die Vermittlungsfähigkeit aus verschiedenen Gründen eingeschränkt sein. Hierfür können z. B. erweiterte Spenderkriterien oder Komplikationen im Rahmen der Organspende ursächlich sein. Um einen Organverlust zu verhindern, kann in diesen Fällen vom Standardallokationsverfahren abgewichen werden und ein sog. beschleunigtes Vermittlungsverfahren („rescue allocation offer“) eingeleitet werden. Hierbei erfolgt die Organallokation nicht mehr über den MELD-Score, sondern die Spenderlebern werden einzelnen Transplantationszentren direkt angeboten. Im Gegensatz zum Standardverfahren findet also keine patientengerichtete Allokation mehr statt. Die

Anwendung des beschleunigten Vermittlungsverfahrens ist in folgenden Situationen zulässig:

- 1) wenn aus logistischen bzw. organisatorischen Gründen der Verlust des Spenderorgans droht,
- 2) wenn das Angebot einer Spenderleber aus spender- bzw. organbedingten Gründen von drei Transplantationszentren hintereinander abgelehnt wurde,
- 3) wenn eine Kreislaufinstabilität des Spenders vorliegt. (5)

Somit kann die Organallokation im Rahmen des beschleunigten Vermittlungsverfahrens sowohl durch medizinische als auch durch organisatorische Probleme begründet sein. Die auf diese Weise zugewiesenen Organe werden zunächst innerhalb einer begrenzten Region angeboten. Dies dient dazu, die kalte Ischämiezeit möglichst kurz zu halten. Dabei wird das Spenderorgan einem oder mehreren regionalen Transplantationszentren angeboten und jenes Zentrum, welches als erstes das Organ akzeptiert, kann selbst einen für die Transplantation geeigneten Patienten von der zentrumseigenen Warteliste auswählen. Aufgrund dieses besonderen Verteilungsverfahrens werden diese Organe auch als sog. Zentrumsangebote bezeichnet, da jedes Transplantationszentrum selbst entscheiden kann, welcher Patient innerhalb des Zentrums für die Transplantation der angebotenen Leber am geeignetsten ist. Generell gilt eine Erklärungsfrist von maximal 30 Minuten, während derer das Spenderorgan angenommen werden muss. Erfolgt in diesem Zeitraum keine Rückmeldung durch das Transplantationszentrum, gilt das angebotene Organ als abgelehnt. Im Rahmen des beschleunigten Vermittlungsverfahrens ist das akzeptierende Transplantationszentrum somit nicht an die üblichen Regeln der Organzuweisung gebunden. Es kann in diesem besonderen Fall selbst entscheiden, welchem seiner zur Transplantation gelisteten Patienten das Organ transplantiert werden soll. Der Patient muss in diesem Fall allerdings seine Einwilligung dazu geben, dass er mit der Transplantation eines Zentrumsangebots einverstanden ist (5,64).

1.4. Zielsetzung dieser Arbeit

Die verschiedenen Verteilungsverfahren für Spenderlebern in der Eurotransplant-Region sind eng mit der Qualität der Organe verknüpft. Dies hängt damit zusammen, dass die Allokation durch das beschleunigte Vermittlungsverfahren nur in speziellen Situationen stattfindet, in denen die Qualität einer Spenderleber gefährdet oder schon bereits eingeschränkt ist, und somit ein Organverlust droht. Wie bereits beschrieben, kann dies z. B. durch organisatorische oder logistische Probleme bedingt sein, die die Gefahr einer verlängerten kalten Ischämiezeit bergen. Ebenso können jedoch auch medizinische Gründe, wie z. B. erweiterte Spenderkriterien, vorliegen, die zur Ablehnung eines solchen Organs durch andere Transplantationszentren führen. Wenn solche Kriterien vorliegen, werden diese Organe auch als sog. marginale Organe bzw. „extended donor criteria“-Lebern (EDC-Lebern) bezeichnet. Bezüglich des Outcome marginaler Spenderlebern gibt es in der Literatur uneinheitliche Ergebnisse. So konnten einige Studien zeigen, dass bestimmte Spenderfaktoren, wie z. B. hohes Alter, ein erhöhter Body Mass Index (BMI), ein erhöhter Natriumgehalt im Serum, eine starke Verfettung der Spenderleber oder ein verlängerter Aufenthalt auf der Intensivstation einen negativen Einfluss auf das Outcome nach Lebertransplantationen haben (17,22,29,59,62,65,81,82). Einzelne Studien anderer Autoren haben wiederum gezeigt, dass das Vorliegen von erweiterten Spenderkriterien nicht zwangsläufig zu einem schlechteren Ergebnis nach Lebertransplantationen führt (20,27,32,49,67,69,85).

Relativ unstrittig ist jedoch, dass eine verlängerte kalte Ischämiezeit einen unabhängigen Risikofaktor für ein schlechteres Outcome nach Transplantationen darstellt (36,55,75).

Die Besonderheit beim beschleunigten Vermittlungsverfahren besteht nun darin, dass hier neben marginalen Spenderlebern auch „gute“ Organe angeboten werden, die aus rein organisatorischen Gründen als Zentrumsangebote vermittelt werden. Dies erschwert die Beurteilung eines sinnvollen Einsatzes dieser Organgruppe bei der Lebertransplantation. Es stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, ob durch die Verwendung von Zentrumsangeboten ebenfalls zufriedenstellende Ergebnisse bei der Lebertransplantation erreicht werden können. Diese Fragestellung wurde bisher erst in einigen wenigen wissenschaftlichen Arbeiten untersucht. Dabei konnten teilweise widersprüchliche Erkenntnisse gewonnen werden. So kam auf der einen Seite eine groß

angelegte Studie von Eurotransplant aus dem Jahr 2012 zu dem Ergebnis, dass die Vergabe von Lebern als Zentrumsangebot einen unabhängigen Risikofaktor für ein schlechteres Outcome nach der Transplantation darstellt (12). Zudem zeigte sich in einer Arbeit von Máthé et al. aus Essen, dass die Vergabe als Zentrumsangebot einen Prediktor für das Auftreten einer primären Nichtfunktion darstellt (bei interessanterweise besserem Patientenüberleben für die Empfänger der Zentrumsangebote verglichen mit den Empfängern der Standardorgane) (54).

Dem gegenüber stehen allerdings einige Studien aus Deutschland, welche für die Empfänger von Zentrumsangeboten insgesamt ein vergleichbares Outcome wie bei der Transplantation von Standardorganen aufzeigten (24,56,70,72-74).

Aufgrund der widersprüchlichen Ergebnisse dieser wenigen Studien, die zum Teil auch noch erhebliche Limitationen aufweisen, wird deutlich, dass weitere Untersuchungen bezüglich des Einsatzes von Zentrumsangeboten bei der Lebertransplantation nötig sind. Die vorliegende Arbeit soll daher dazu beitragen, anhand einer umfassenden Analyse unseres Patientenkollektivs aus Münster weitere Erkenntnisse über einen sinnvollen Einsatz der Zentrumsangebote zu gewinnen. Zu diesem Zweck erfolgte eine retrospektive Analyse der Lebertransplantationen in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Münster aus den Jahren 2007 bis 2010. Dabei wurden die Ergebnisse der Transplantationen mit Zentrumsangeboten mit denen bei der Verwendung von Standardorganen verglichen. Dazu wurde zunächst die Qualität der jeweiligen Spenderorgane vergleichend geprüft. Dann wurde anhand postoperativer Komplikationen und der Überlebenszeit der Patienten untersucht, ob sich das Outcome zwischen den beiden Gruppen unterschied. Schließlich wurde eine Subgruppenanalyse innerhalb der Empfänger der Zentrumsangebote durchgeführt, um zu evaluieren, ob der Grund für die Vergabe als Zentrumsangebot (medizinische vs. logistische Gründe) einen Einfluss auf das Outcome dieser Patienten hatte.

Durch die vorliegende Arbeit möchten wir einen Beitrag zu einer differenzierteren Betrachtung der Zentrumsangebote als „Organe zweiter Klasse“ leisten und somit zu einer effizienteren Nutzung des bestehenden Organpools beitragen.

2. Patienten und Methoden

2.1. Datengrundlage

Die verwendeten Daten wurden aus den jeweiligen Patientenakten retrospektiv erhoben. Spenderdaten wurden aus der Datenbank von Eurotransplant ermittelt. Empfängerdaten wurden aus der elektronischen Patientenakte, dem Krankenhausverwaltungssystem „ORBIS“ sowie aus bereits mikroverfilmten Patientenakten aus dem Zentralarchiv des Universitätsklinikums Münster erhoben. Sämtliche Daten wurden elektronisch erfasst, gespeichert und verarbeitet.

2.2. Patientenkollektiv

Erfasst wurden alle Patienten, die sich im Zeitraum vom 01.01.2007 bis zum 31.12.2010 einer Lebertransplantation in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Münster unterzogen haben. Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen eine Re-Transplantation innerhalb dieses Zeitraums durchgeführt wurde, wenn die primäre Transplantation vor 2007 stattgefunden hatte. Somit ergab sich ein Kollektiv von 122 Patienten, bei denen in diesem Zeitraum eine primäre Lebertransplantation durchgeführt wurde. Dieses Patientenkollektiv wurde unter Berücksichtigung des jeweils angewendeten Allokationsverfahrens in zwei Gruppen unterteilt. In der einen Gruppe befinden sich Patienten, die ein sog. Zentrumsangebot im Rahmen des beschleunigten Vermittlungsverfahrens erhalten hatten (n=40). Die andere Gruppe setzt sich aus Patienten zusammen, denen ein Standardorgan zugeteilt worden war (n=82). Zwischen diesen beiden Gruppen erfolgte ein Vergleich in Bezug auf Spender- und Empfängerdaten sowie das Outcome der Lebertransplantationen.

Des Weiteren erfolgte eine Subgruppenanalyse innerhalb der Gruppe von Patienten, denen ein Zentrumsangebot transplantiert worden war. Das Unterscheidungskriterium innerhalb dieser Patientengruppe bildete hierbei der Grund für die Vergabe als Zentrumsangebot. Somit ergab sich jeweils eine Subgruppe, in der die Zentrumsangebote aus logistischen Gründen (n=10) bzw. aus medizinischen Gründen (n=30) als solche vermittelt worden waren. Auch zwischen diesen beiden Gruppen

wurde ein Vergleich der Spender- und Empfängerdaten sowie des Outcome der Transplantationen durchgeführt.

2.3. Auswahl relevanter Daten

Die Datenerhebung umfasste allgemeine Daten der Spender und Empfänger, wie z. B. Alter, Gewicht, Leberfunktion oder Grunderkrankung. Darüber hinaus wurden Daten zur Transplantation, primären Leberfunktion post OP, zu postoperativen Komplikationen und Langzeitergebnissen in der Nachsorge erhoben. Die Nachbeobachtung der Patienten in Bezug auf das Auftreten von Komplikationen und das Outcome erfolgte bis zum 01.03.2012.

2.3.1. Spender-assoziierte Daten

Bei den Spendern wurden folgende Daten erhoben:

1. Geschlecht
2. Alter
3. Body Mass Index
4. Kardiopulmonale Reanimation
5. Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation
6. Alkoholkonsum in der Anamnese
7. Verfettungsgrad der Spenderleber in der Nullbiopsie
8. Fibrose der Spenderleber in der Nullbiopsie
9. GOT im Serum
10. GPT im Serum
11. Bilirubin im Serum
12. Kreatinin im Serum
13. Natrium im Serum
14. Kalte Ischämiezeit

Der Großteil der oben aufgeführten Daten wurde durch das Spenderkrankenhaus erfasst und in Form eines sog. „donor report“ an Eurotransplant übermittelt. Somit erfolgte die Erhebung dieser Daten mit Hilfe jener Dokumente aus der Datenbank von Eurotransplant. Der Verfettungsgrad sowie eine mögliche Fibrose der Spenderlebern wurden anhand der sog. Nullbiopsie im Rahmen der Transplantationsoperation ermittelt. Diese erfolgte intraoperativ nach Implantation und Reperfusion der Spenderleber. Die Beurteilung der Biopsien erfolgte durch das Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Münster. Die kalte Ischämiezeit wurde im Rahmen der Transplantationsoperation dokumentiert und beschreibt den Zeitraum von der Explantation der Spenderleber bis zur Implantation, während derer das Organ blutleer und gekühlt konserviert wurde.

Darüber hinaus wurde erhoben, nach welchem Allokationsverfahren die jeweilige Spenderleber zugewiesen worden war. Beim beschleunigten Vermittlungsverfahren wurde zusätzlich dokumentiert, ob das Organ aus logistischen oder medizinischen Gründen durch dieses Verfahren vermittelt worden war.

2.3.2. Empfänger-assozierte Daten

Bei den Empfängern wurden folgende Daten erhoben:

1. Geschlecht
2. Alter
3. Body Mass Index
4. Diagnose
5. Hepatitis in der Anamnese
6. labMELD
7. exceptional MELD
8. Wartezeit

Unter dem Punkt „Diagnose“ wurde die Erkrankung erfasst, welche die Indikation zur Lebertransplantation darstellte. Sofern den Empfängern durch Eurotransplant ein exceptional MELD zugewiesen worden war, wurde dieser zusätzlich zum labMELD

erhoben. Die Wartezeit beschreibt die Zeitspanne von der Aufnahme des Patienten in die Warteliste von Eurotransplant bis zur Lebertransplantation.

2.3.3. Postoperativer Verlauf und Outcome

Das Auftreten folgender Komplikationen nach der Transplantationsoperation wurde erfasst:

1. Biliäre Komplikationen
2. Vaskuläre Komplikationen
3. Thrombose der A. hepatica (HAT)
4. Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation post OP
5. Nierenersatzverfahren bei postoperativer Niereninsuffizienz
6. Primäre Nichtfunktion (PNF)
7. Re-Transplantation innerhalb von 30 Tagen post Tx
8. Tod innerhalb von 30 Tagen post Tx

Unter den biliären Komplikationen wurden sämtliche mit dem Gallengang in Verbindung stehende Probleme erfasst. Hierzu gehörten beispielsweise eine Abflussbehinderung der Galle durch eine Gallengangsstenose oder eine Insuffizienz der Gallenganganastomose mit Galleleckage. Vaskuläre Komplikationen umfassten Insuffizienzen der Gefäßanastomosen oder Nachblutungen im Bereich des OP-Gebiets, welche eine Re-Operation nötig machten. Das Auftreten einer Thrombose der Leberarterie wurde unabhängig davon als eigenständige Komplikation erfasst.

Schließlich wurden folgende Parameter erhoben, um das Outcome im Langzeitverlauf nach der Transplantation zu charakterisieren:

1. Abstoßung im Beobachtungszeitraum
2. Re-Transplantation im Beobachtungszeitraum
3. Überlebenszeit
4. Tod im Beobachtungszeitraum

Der Beobachtungszeitraum umfasste jeweils den Zeitraum vom Tag der Transplantation bis zum 01.03.2012.

2.5. Statistik

Zur statistischen Analyse der gesammelten Daten wurde das Statistikprogramm „SPSS Statistics Version 20“ der Firma IBM eingesetzt. Es erfolgte eine statistische Beratung durch das Institut für Biometrie und Klinische Forschung des Universitätsklinikums Münster.

Bei den nominalen Variablen erfolgte eine Bestimmung der Häufigkeiten mit Angabe der jeweils gültigen Prozente. Für die metrischen Variablen wurden jeweils der Median sowie die „range“ (Minimum und Maximum) der Werte angegeben. Bei fehlenden Werten wurde die Anzahl der jeweils fehlenden Werte bzw. die Anzahl der vorliegenden Werte angegeben. Die ermittelten Werte der metrischen Variablen wurden auf eine Nachkommastelle gerundet. Bei den Variablen „Bilirubinwert“ und „Kreatininwert“ des Spenders wurde auf zwei Nachkommastellen gerundet.

Zur Bestimmung der p-Werte wurden der Exakt Test nach Fisher zum Vergleich kategorialer Variablen und der Mann-Whitney-U-Test beim Vergleich numerischer Variablen angewendet. Das Überleben der Patienten wurde mittels Kaplan-Meier-Kurven und Log-Rank-Test evaluiert. Als signifikant wurde bei allen statistischen Tests ein p-Wert $< 0,05$ angenommen.

Die Erstellung sämtlicher Diagramme erfolgte mit „Microsoft Excel 2010“ und „SPSS Statistics Version 20“.

3. Ergebnisse

Zwischen dem 01.01.2007 und dem 31.12.2010 wurde bei 122 Patienten eine primäre Lebertransplantation durchgeführt. Von diesen 122 Patienten erhielten 40 Patienten ein Zentrumsangebot im Rahmen des beschleunigten Vermittlungsverfahrens (Gruppe „Zentrumsallokation“). Die restlichen 82 Patienten bekamen ein Standardorgan zugewiesen (Gruppe „Standardallokation“). Bei den Zentrumsangeboten lagen bei 30 Patienten medizinische Gründe (Gruppe „Zentrumsallokation medizinisch“) und bei zehn Patienten organisatorische bzw. logistische Gründe (Gruppe „Zentrumsallokation logistisch“) für die Vergabe durch das beschleunigte Vermittlungsverfahren vor.

Patienten, bei denen in diesem Zeitraum ausschließlich eine Re-Transplantation durchgeführt wurde, wurden aus dem Kollektiv ausgeschlossen. Sämtliche transplantierte Spenderlebern stammten von hirntoten Organspendern. Split-Lebertransplantationen sowie Transplantationen im Rahmen einer Leberlebendspende wurden nicht durchgeführt. In zwei Fällen wurde die Transplantation als sog. Dominotransplantation realisiert. Bei elf Patienten erfolgte die Lebertransplantation in Kombination mit der Übertragung mindestens eines weiteren Organs.

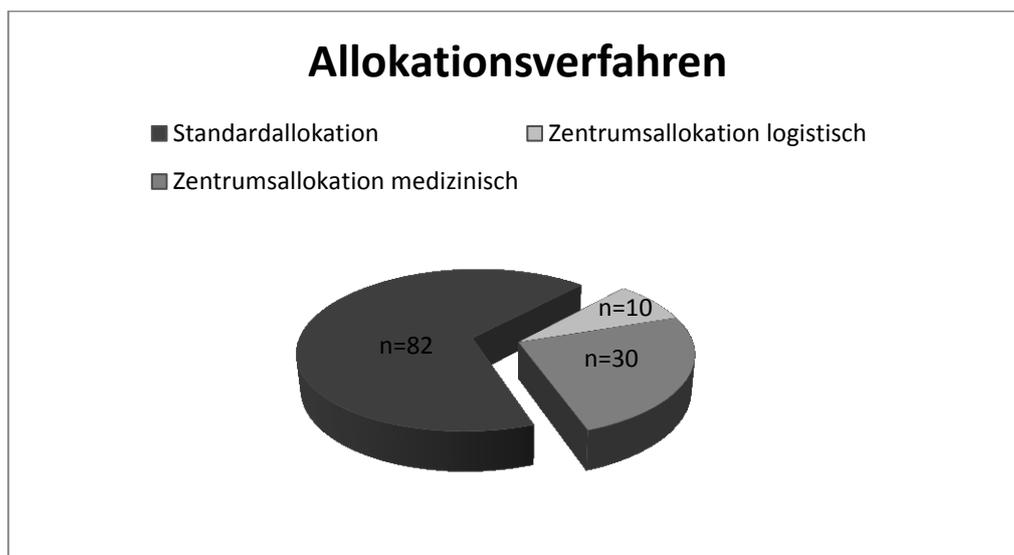


Abbildung 7: Anteil der Patienten am jeweiligen Allokationsverfahren

3.1. Organqualität und klinischer Zustand der Empfänger

Es folgt eine Gegenüberstellung der für die Transplantation relevanten Spender- und Empfängerdaten der jeweiligen Allokationsgruppen.

3.1.1. Zentrumsallokation vs. Standardallokation

3.1.1.1. Spenderdaten

Allgemeine Parameter

Aus Tabelle 1 wird ersichtlich, dass die Spender der Zentrumsangebote signifikant älter waren ($p=0,008$) und einen signifikant höheren BMI hatten ($p=0,005$) als die Spender der Vergleichsgruppe.

Tabelle 1: Allgemeine Parameter der Spender; kg=Kilogramm, m=Meter, \tilde{x} =Median

	Zentrumsallokation (n=40)	Standardallokation (n=82)	Signifikanz (p-Wert)
Geschlecht:			
männlich	62,5 % (n=25)	50 % (n=41)	0,246
weiblich	37,5 % (n=15)	50 % (n=41)	
Alter [Jahre]	\tilde{x} 58 [33 – 82]	\tilde{x} 50 [12 – 84]	0,008
Body Mass Index [kg/m ²]	\tilde{x} 26 [21,5 – 51,3]	\tilde{x} 24,8 [18,7 – 35,4]	0,005

Intensivmedizinische Maßnahmen und Ischämiezeit

Für keine der in Tabelle 2 dargestellten Variablen konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Allokationsgruppen nachgewiesen werden.

Tabelle 2: Intensivtherapie und Ischämiezeit; \tilde{x} =Median

	Zentrumsallokation (n=40)	Standardallokation (n=82)	Signifikanz (p-Wert)
Kardiopulmonale Reanimation	27,5 % (n=11)	26,8 % (n=22)	1,00
Intensivtherapie [Tage]	\tilde{x} 5 [2 – 19]	\tilde{x} 4 [0 – 23] (n=81)	0,111
Kalte Ischämiezeit [Minuten]	\tilde{x} 590,5 [335 – 1140]	\tilde{x} 580 [270 – 1020] (n=81)	0,401

Alkoholkonsum

Im Rahmen der Qualitätsbeurteilung der Spenderlebern erfolgte im „donor report“ von Eurotransplant eine Evaluation der Trinkgewohnheiten der Organspender mit Einteilung des Alkoholkonsums in verschiedene vorgegebene Kategorien. Die Abbildungen 8 und 9 zeigen die Verteilung der Spender beider Allokationsgruppen auf die verschiedenen Kategorien des Alkoholkonsums. Dabei konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden (siehe Tabelle 3).

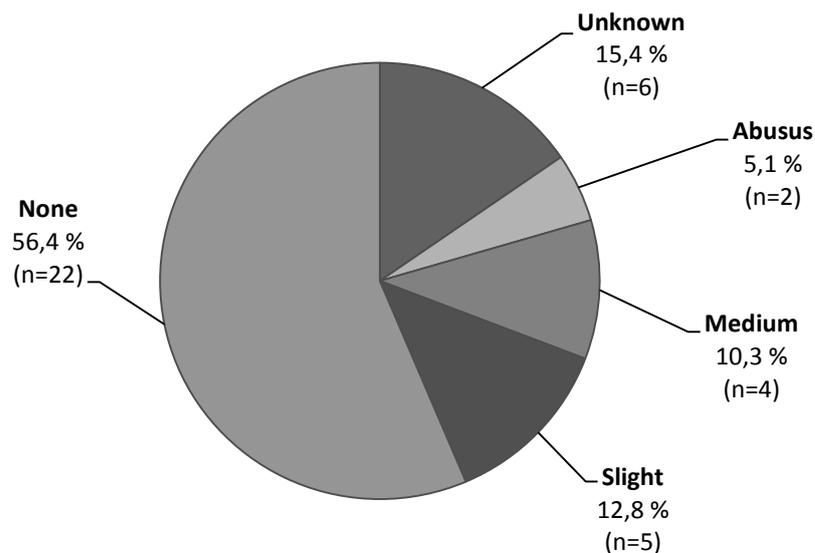


Abbildung 8: Alkoholkonsum der Spender der Gruppe „Zentrumsallokation“ (n=39)

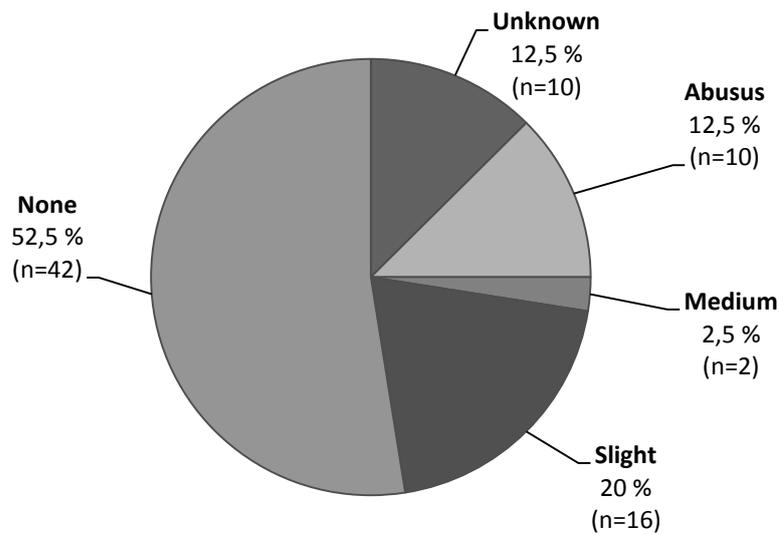


Abbildung 9: Alkoholkonsum der Spender der Gruppe „Standardallokation“ (n=80)

Tabelle 3: Ergebnisse der Signifikanztests hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Kategorien des Alkoholkonsums zwischen den Allokationsgruppen Zentrumsallokation vs. Standardallokation

	None	Slight	Medium	Abusus	Unknown
p-Wert	0,701	0,445	0,089	0,333	0,776

Nullbiopsie

Die Auswertung der Nullbiopsien ergab, dass die Zentrumsangebote häufiger eine Verfettung von mehr als 30 % aufwiesen, als dies bei den Standardorganen der Fall war (siehe Abbildung 10). Dem gegenüber war der Anteil der Standardorgane, die keine Verfettung aufwiesen, höher als bei den Zentrumsangeboten. In der statistischen Analyse ließen sich jedoch keine signifikanten Unterschiede in den einzelnen Kategorien zwischen beiden Gruppen feststellen (siehe Tabelle 4). Mit 17,5 % der Fälle waren die Zentrumsangebote allerdings signifikant häufiger von einer Fibrose betroffen als die Standardorgane (5,4 % der Fälle; $p=0,049$).

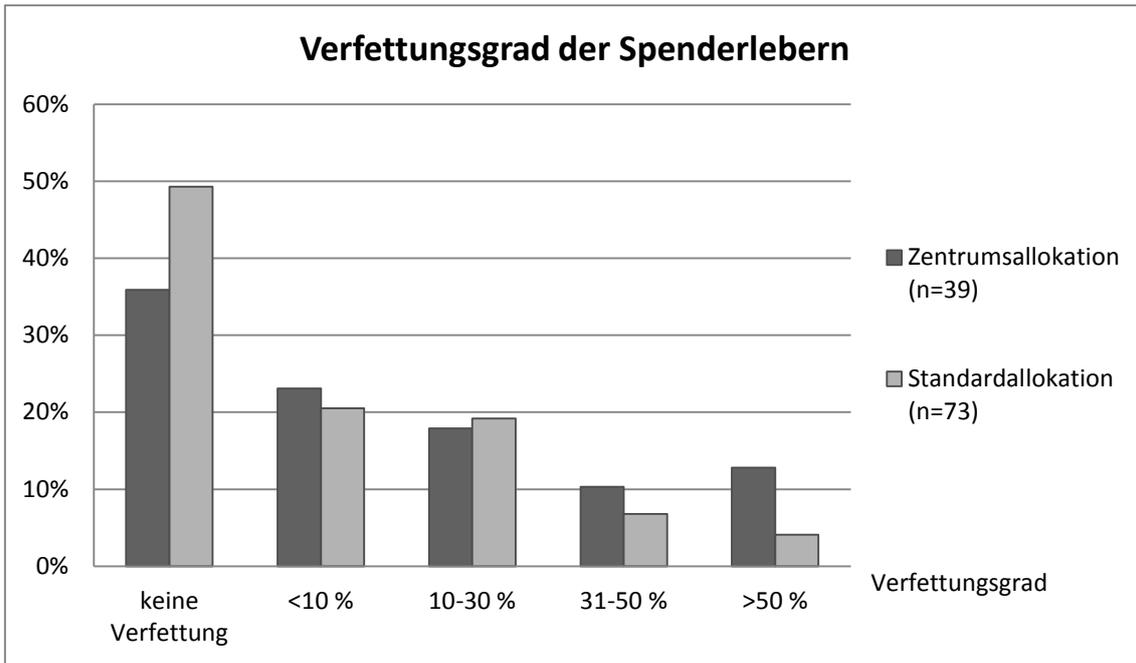


Abbildung 10: Verfettungsgrad der Spenderlebern in der Nullbiopsie

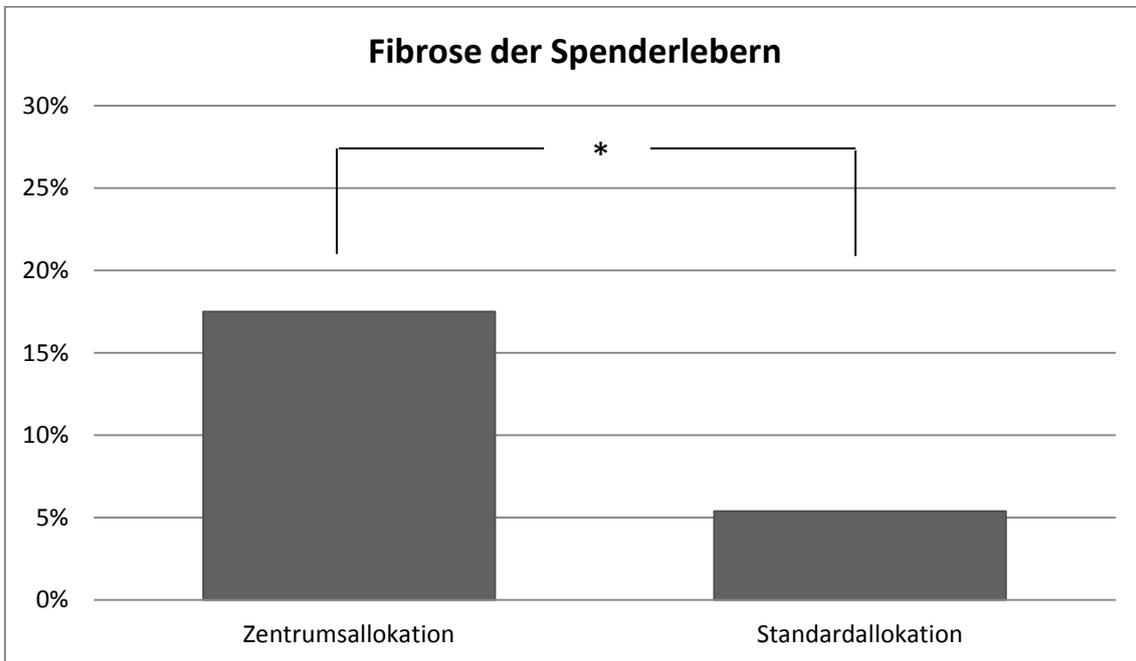


Abbildung 11: Häufigkeit einer Fibrose der Spenderlebern in der Nullbiopsie; Zentrumsallokation: n=40, Standardallokation: n=74; *: p=0,049

Tabelle 4: Ergebnisse der Signifikanztests hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung der einzelnen Verfettungsgrade in der Nullbiopsie zwischen den Allokationsgruppen Zentrums- vs. Standardallokation

	keine Verfettung	<10 %	10-30 %	31-50 %	>50 %
p-Wert	0,231	0,811	1,000	0,717	0,124

Laborparameter

Tabelle 5 stellt in Bezug auf die Lebertransplantation relevante Laborparameter der Organspender dar. Beim Kreatininwert konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Allokationsgruppen festgestellt werden. So wurden bei den Spendern der Zentrumsangebote signifikant höhere, aber dennoch normwertige Kreatininwerte gemessen, als dies bei den Spendern der Standardorgane der Fall war ($p=0,003$). In Abbildung 12 ist die Verteilung der Kreatininwerte für beide Gruppen in Form eines Boxplot-Diagramms grafisch dargestellt.

Tabelle 5: Laborparameter der Spender; GOT=Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT=Glutamat-Pyruvat-Transaminase, U=Unit, l=Liter, mg=Milligramm, dl=Deziliter, mmol=Millimol, \tilde{x} =Median

	Zentrumsallokation (n=40)	Standardallokation (n=82)	Signifikanz (p-Wert)
GOT [U/l]	\tilde{x} 56,5 [15 – 371]	\tilde{x} 49 [9 – 541] (n=81)	0,098
GPT [U/l]	\tilde{x} 40 [4 – 337]	\tilde{x} 33 [11 – 360] (n=81)	0,960
Bilirubin [mg/dl]	\tilde{x} 0,61 [0,13 – 4,49] (n=39)	\tilde{x} 0,55 [0,01 – 2,88] (n=77)	0,385
Kreatinin [mg/dl]	\tilde{x} 1,02 [0,3 – 4,49]	\tilde{x} 0,8 [0,01 – 4,59] (n=81)	0,003
Natrium [mmol/l]	\tilde{x} 150 [132 – 168]	\tilde{x} 147 [125 – 169] (n=81)	0,257

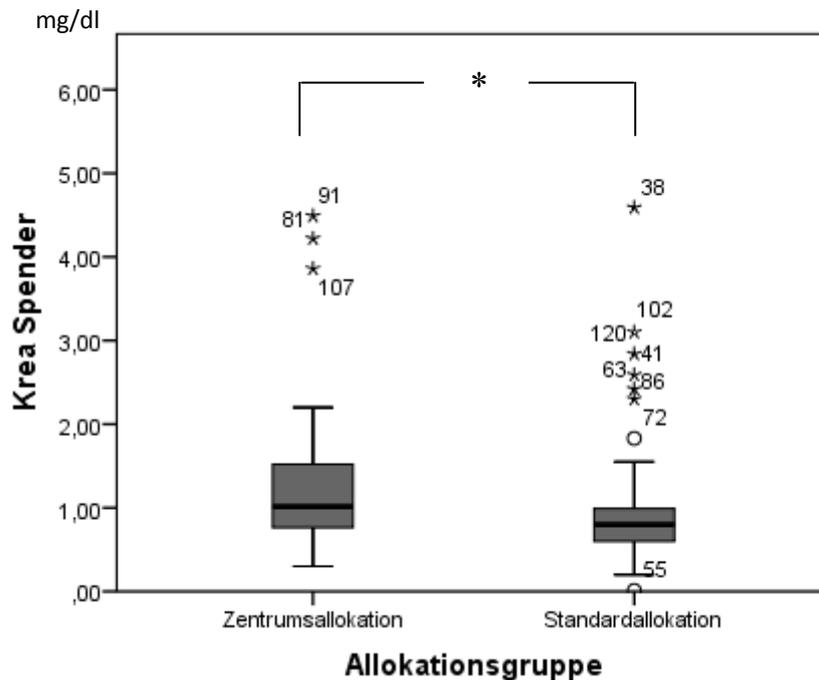


Abbildung 12: Verteilung der Kreatininwerte im Serum der Spender; Zentrumsallokation: n=40, Standardallokation: n=81, mg=Milligramm, dl=Deziliter, *: p=0,003

3.1.1.2. Empfängerdaten

Allgemeine Parameter

Bei den Empfängern der Zentrumsangebote ergaben sich signifikant höhere BMI-Werte als bei den Empfängern der Standardorgane (p=0,024).

Tabelle 6: Allgemeine Parameter der Empfänger; kg=Kilogramm, m=Meter, \tilde{x} =Median

	Zentrumsallokation (n=40)	Standardallokation (n=82)	Signifikanz (p-Wert)
Geschlecht:			
männlich	70 % (n=28)	59,8 % (n=49)	0,321
weiblich	30 % (n=12)	40,2 % (n=33)	
Alter [Jahre]	\tilde{x} 56,5 [23 – 72]	\tilde{x} 54,5 [21 – 71]	0,359
Body Mass Index [kg/m ²]	\tilde{x} 27,7 [17,9 – 45]	\tilde{x} 24,2 [17,3 – 35,5]	0,024

Indikationen zur Transplantation

Die Abbildungen 13 und 14 stellen die Häufigkeiten der einzelnen Indikationen zur Lebertransplantation für beide Allokationsgruppen dar. Bei den Empfängern der Zentrumsangebote war das hepatozelluläre Karzinom mit einem Anteil von 50 % die häufigste Transplantationsindikation. In der Gruppe der Empfänger der Standardorgane wurden die meisten Transplantationen aufgrund der Indikationsgruppe „Sonstige Lebererkrankungen“ (wie z. B. PBC, PSC, AIH, Morbus Wilson oder akutes Leberversagen) durchgeführt. Somit erhielten in der Gruppe der Empfänger der Zentrumsangebote signifikant mehr Patienten aufgrund der Diagnose HCC ein Spenderorgan als dies bei den Empfängern der Standardorgane der Fall war ($p < 0,001$, siehe Tabelle 7). Bei Letzteren lagen wiederum signifikant häufiger sonstige Lebererkrankungen als Transplantationsindikation vor ($p = 0,019$, siehe Tabelle 7).

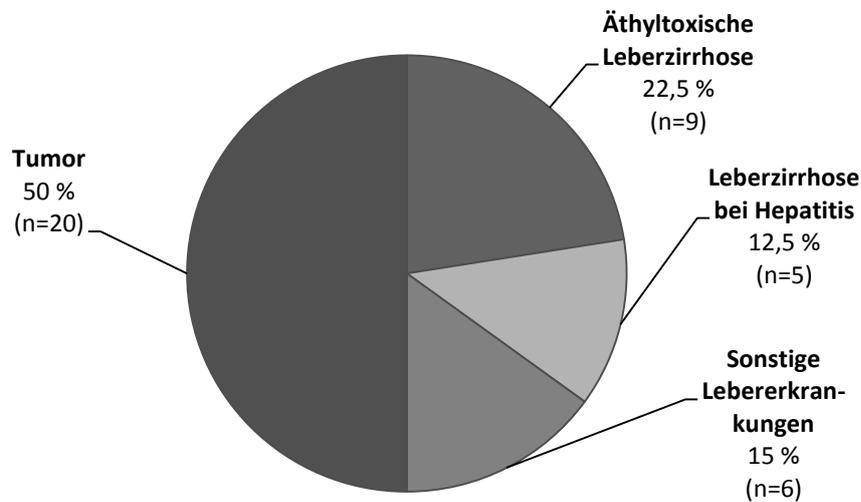


Abbildung 13: Transplantationsindikationen in der Gruppe „Zentrumsallokation“ (n=40)

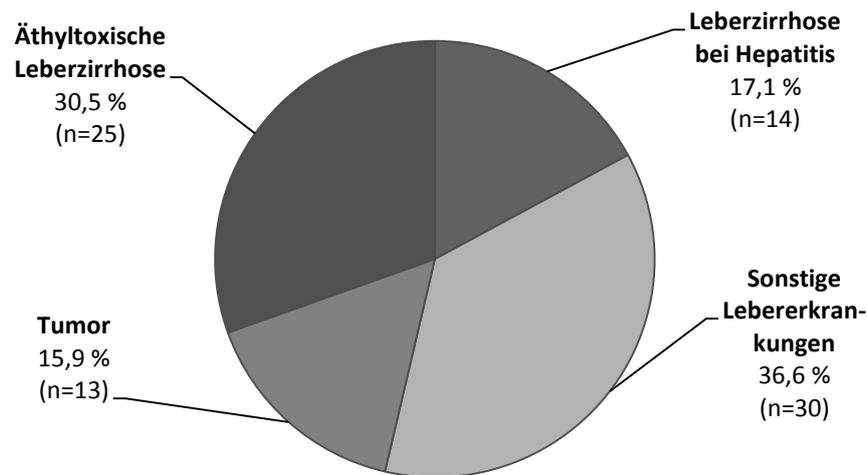


Abbildung 14: Transplantationsindikationen in der Gruppe „Standardallokation“ (n=82)

Tabelle 7: Ergebnisse der Signifikanztests hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Indikationsgruppen zwischen den Allokationsgruppen Zentrumsallokation vs. Standardallokation

	Tumor	Äthyltoxische Leberzirrhose	Leberzirrhose bei Hepatitis	Sonstige Lebererkrankungen
p-Wert	<0,001	0,397	0,603	0,019

MELD-Score und Wartezeit

In der Gruppe der Zentrumsangebote war der Median des labMELD deutlich niedriger als in der Gruppe der Standardorgane. Dieser Unterschied war hoch signifikant mit einem p-Wert < 0,001 (siehe Abbildung 15). Die Werte des exceptional MELD unterschieden sich dagegen nicht signifikant voneinander.

Die Wartezeit bis zur Transplantation war bei den Empfängern der Zentrumsangebote signifikant länger als bei den Empfängern der Standardorgane (p=0,016).

Tabelle 8: MELD-Score und Wartezeit; MELD=model for end-stage liver disease, \tilde{x} =Median

	Zentrumsallokation (n=40)	Standardallokation (n=82)	Signifikanz (p-Wert)
labMELD	\tilde{x} 10,5 [6 – 22]	\tilde{x} 29,5 [6 – 40]	<0,001
exceptional MELD	\tilde{x} 25 [22 – 29] (n=8)	\tilde{x} 28 [24 – 35] (n=17)	0,316
Wartezeit [Tage]	\tilde{x} 163 [1 – 1104]	\tilde{x} 46,5 [1 – 1458] (n=80)	0,016

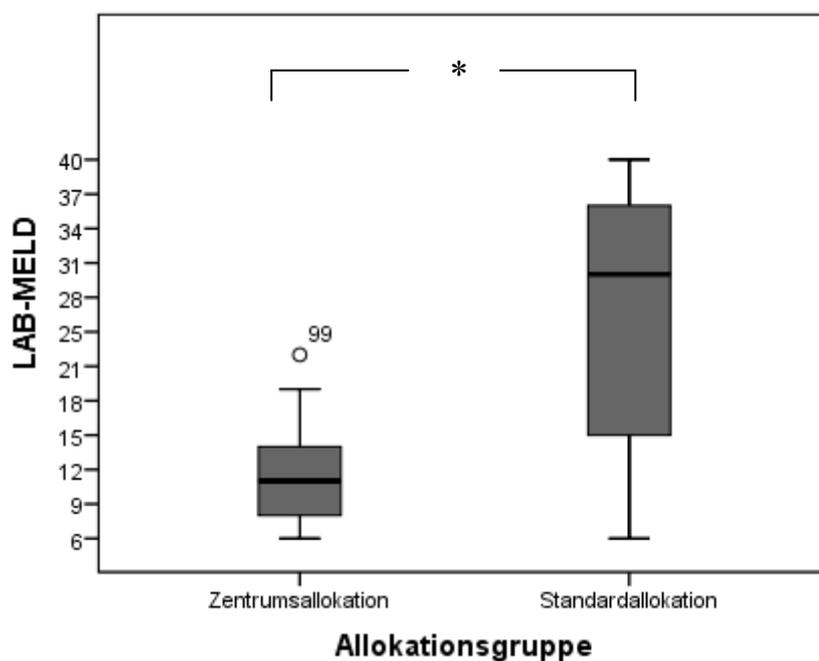


Abbildung 15: Verteilung des labMELD; Zentrumsallokation: n=40, Standardallokation: n=82; MELD=model for end-stage liver disease, *: p<0,001

3.1.2. Zentrumsallokation logistisch vs. Zentrumsallokation medizinisch

3.1.2.1. Spenderdaten

Allgemeine Parameter

Bei den Organspendern der beiden Subgruppen bei der Zentrumsallokation ließen sich in Bezug auf Geschlecht, Alter und BMI keine signifikanten Unterschiede feststellen.

Tabelle 9: Allgemeine Parameter der Spender; kg=Kilogramm, m=Meter, \tilde{x} =Median

	Zentrumsallokation logistisch (n=10)	Zentrumsallokation medizinisch (n=30)	Signifikanz (p-Wert)
Geschlecht:			
männlich	60 % (n=6)	63,3 % (n=19)	1,000
weiblich	40 % (n=4)	36,7 % (n=11)	
Alter [Jahre]	\tilde{x} 50,5 [33 – 70]	\tilde{x} 59,5 [40 – 82]	0,267
Body Mass Index [kg/m ²]	\tilde{x} 26,4 [23 – 51,3]	\tilde{x} 26 [21,5 – 38,6]	0,938

Intensivmedizinische Maßnahmen und Ischämiezeit

In Bezug auf die in Tabelle 10 gezeigten Daten wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt. Es zeigte sich jedoch ein Trend zu einer längeren kalten Ischämiezeit in der Gruppe der Zentrumsangebote, die aus logistischen Gründen abgelehnt worden waren. Hier betrug der Median der kalten Ischämiezeit 821 Minuten versus 556 Minuten in der Gruppe der aus medizinischen Gründen abgelehnten Zentrumsangebote.

Tabelle 10: Intensivtherapie und Ischämiezeit; \tilde{x} =Median

	Zentrumsallokation logistisch (n=10)	Zentrumsallokation medizinisch (n=30)	Signifikanz (p-Wert)
Kardiopulmonale Reanimation	40 % (n=4)	23,3 % (n=7)	0,418
Intensivtherapie [Tage]	\tilde{x} 5 [2 – 10]	\tilde{x} 5 [2 – 19]	0,987
Kalte Ischämiezeit [Minuten]	\tilde{x} 821 [440 – 1072]	\tilde{x} 556 [335 – 1140]	0,057

Alkoholkonsum

Abbildungen 16 und 17 zeigen die Verteilung der Spender beider Gruppen auf verschiedene Kategorien des Alkoholkonsums, wie sie im „donor report“ beschrieben

wurden. Es ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Häufigkeiten der einzelnen Kategorien zwischen den beiden Gruppen ermitteln (siehe Tabelle 11).

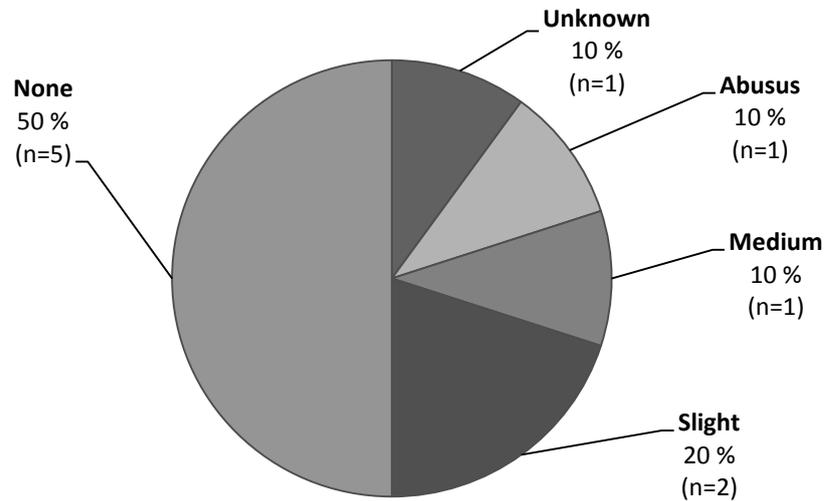


Abbildung 16: Alkoholkonsum der Spender der Gruppe „Zentrumsallokation logistisch“ (n=10)

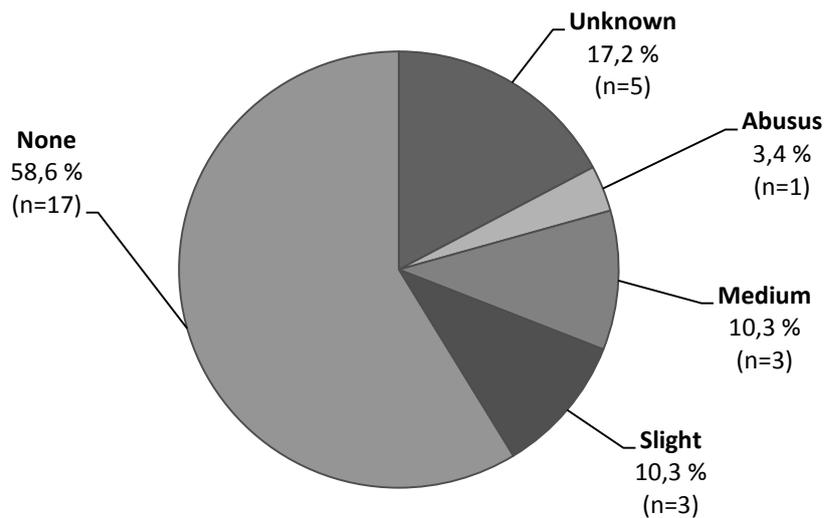


Abbildung 17: Alkoholkonsum der Spender der Gruppe „Zentrumsallokation medizinisch“ (n=29)

Tabelle 11: Ergebnisse der Signifikanztests hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Kategorien des Alkoholkonsums zwischen den Allokationsgruppen Zentrumsallokation logistisch vs. medizinisch

	None	Slight	Medium	Abusus	Unknown
p-Wert	0,721	0,587	1,000	0,452	1,000

Nullbiopsie

Die Ergebnisse der Auswertung der Nullbiopsien sind in den Abbildungen 18 und 19 grafisch dargestellt. Verfettungsgrade von über 30 % der Hepatozyten konnten nur bei den Spenderlebern, die aus medizinischen Gründen als Zentrumsangebote vermittelt wurden, festgestellt werden. Bei den aus logistischen Gründen vermittelten Spenderlebern lag überwiegend eine geringgradige Verfettung von <10 % vor. Es ließen sich jedoch keine signifikanten Unterschiede innerhalb der einzelnen Kategorien zwischen den beiden Gruppen feststellen (siehe Tabelle 12). Auch im Hinblick auf eine Fibrose der Spenderlebern konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ermittelt werden (p=1,000).

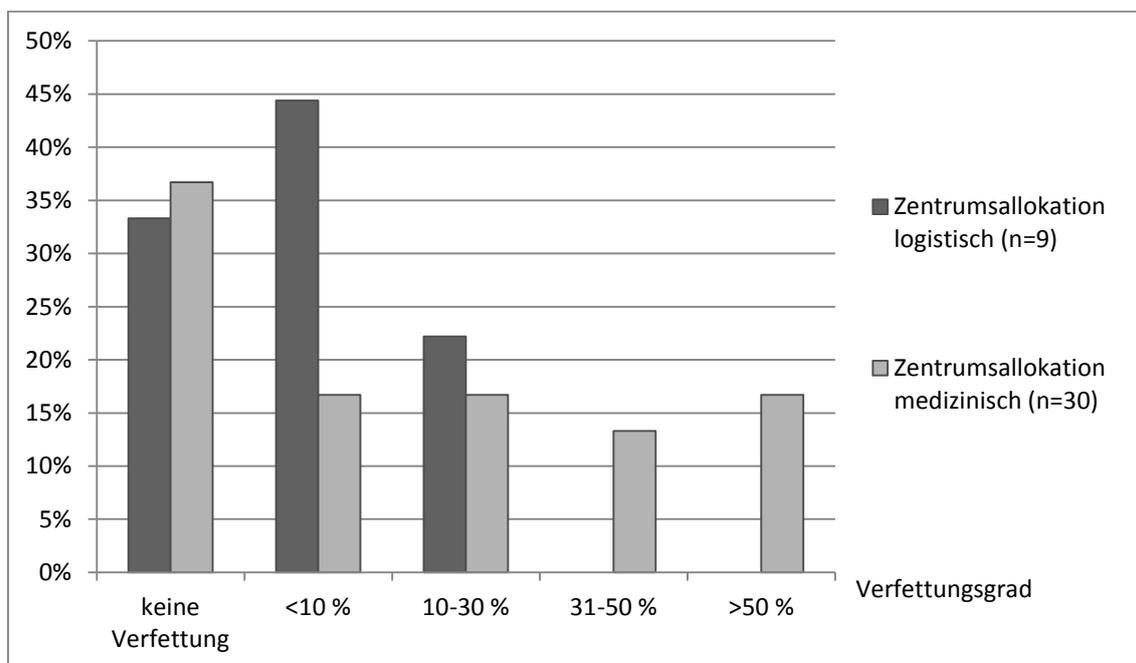


Abbildung 18: Verfettungsgrad der Spenderlebern in der Nullbiopsie

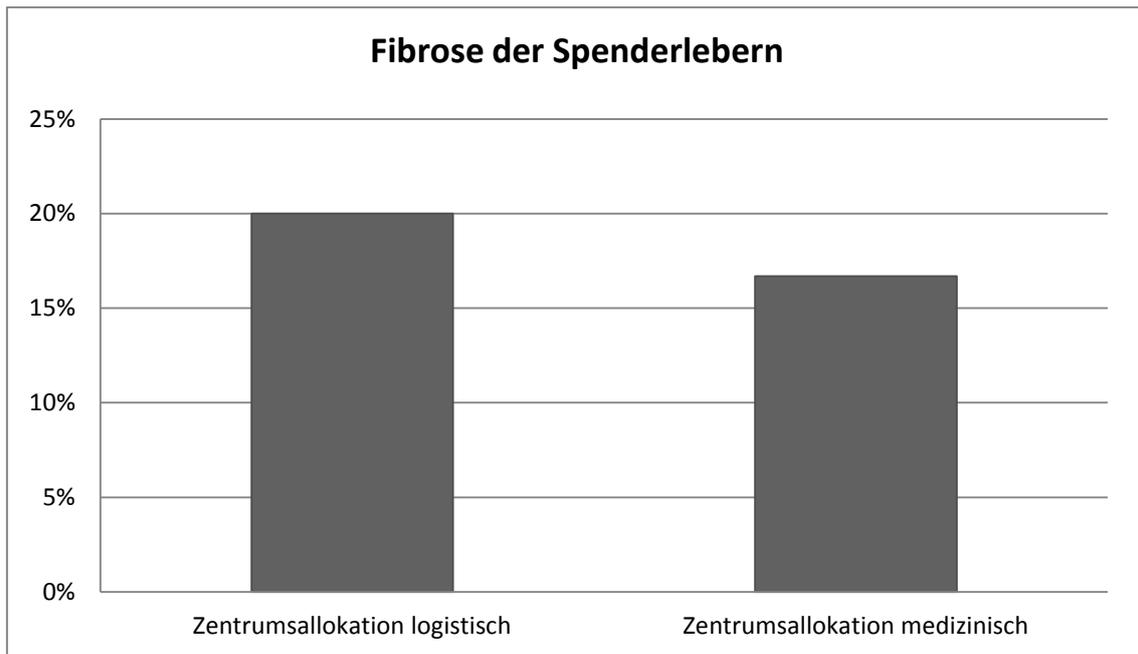


Abbildung 19: Häufigkeit einer Fibrose der Spenderlebern in der Nullbiopsie; Zentrumsallokation logistisch: n=10, Zentrumsallokation medizinisch: n=30

Tabelle 12: Ergebnisse der Signifikanztests hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung der einzelnen Verfettungsgrade in der Nullbiopsie zwischen den Allokationsgruppen Zentrumsallokation logistisch vs. medizinisch

	keine Verfettung	<10 %	10-30 %	31-50 %	>50 %
p-Wert	1,000	0,170	0,653	0,556	0,318

Laborparameter

Bei den für die Transplantation relevanten Laborparametern konnte in Bezug auf den Bilirubinwert ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ermittelt werden, wobei das Bilirubin im Serum in beiden Gruppen allerdings normwertig war. So war Bilirubinwert bei den Spendern der Lebern, die aus medizinischen Gründen als Zentrumsangebote vermittelt wurden, signifikant höher als bei den Spendern, bei denen logistische Gründe für die Vergabe als Zentrumsangebot

vorlagen (p=0,027). Abbildung 20 zeigt die Verteilung der Bilirubinwerte für beide Gruppen in Form eines Boxplot-Diagramms.

Tabelle 13: Laborparameter der Spender; GOT=Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT=Glutamat-Pyruvat-Transaminase, U=Unit, l=Liter, mg=Milligramm, dl=Deziliter, mmol=Millimol, \tilde{x} =Median

	Zentrumsallokation logistisch (n=10)	Zentrumsallokation medizinisch (n=30)	Signifikanz (p-Wert)
GOT [U/l]	\tilde{x} 67,5 [15 – 163]	\tilde{x} 55 [21 – 371]	0,876
GPT [U/l]	\tilde{x} 38 [11 – 168]	\tilde{x} 40 [4 – 337]	0,975
Bilirubin [mg/dl]	\tilde{x} 0,4 [0,2 – 0,82]	\tilde{x} 0,65 [0,13 – 4,49] (n=29)	0,027
Kreatinin [mg/dl]	\tilde{x} 1,27 [0,3 – 2,2]	\tilde{x} 0,97 [0,37 – 4,49]	0,779
Natrium [mmol/l]	\tilde{x} 149 [134 – 160]	\tilde{x} 150 [132 – 168]	0,938

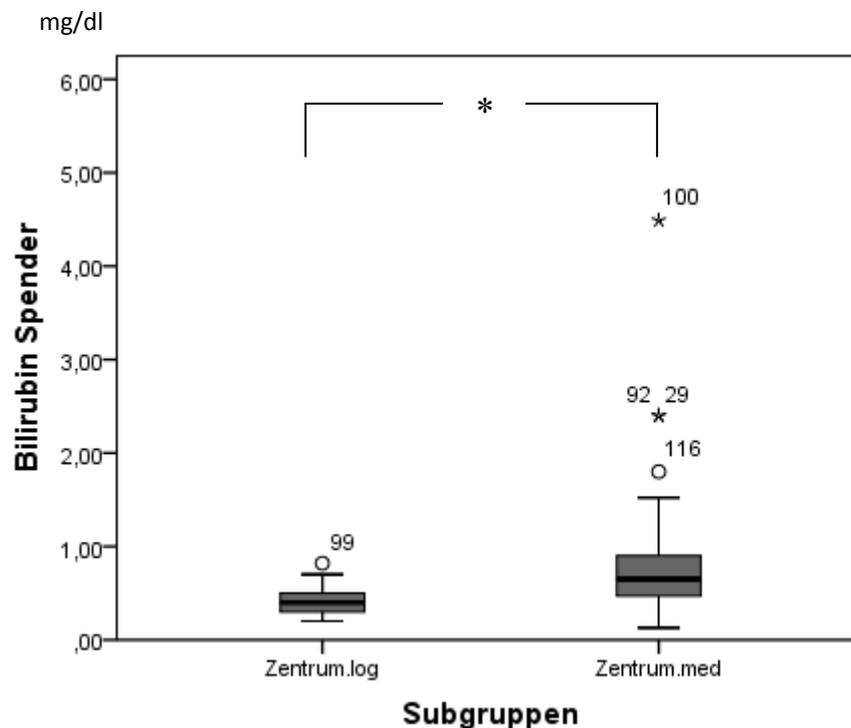


Abbildung 20: Verteilung der Bilirubinwerte im Serum der Spender; Zentrumsallokation logistisch: n=10, Zentrumsallokation medizinisch: n=29; mg=Milligramm, dl=Deziliter, *: p=0,027

3.1.2.2. Empfängerdaten

Allgemeine Parameter

Beim Empfängeralter lag ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Subgruppen vor. So waren die Empfänger der Gruppe „Zentrumsallokation medizinisch“ signifikant älter als die Empfänger der Gruppe „Zentrumsallokation logistisch“ ($p=0,022$).

Tabelle 14: Allgemeine Parameter der Empfänger; kg=Kilogramm, m=Meter, \tilde{x} =Median

	Zentrumsallokation logistisch (n=10)	Zentrumsallokation medizinisch (n=30)	Signifikanz (p-Wert)
Geschlecht:			
männlich	50 % (n=5)	76,7 % (n=23)	0,133
weiblich	50 % (n=5)	23,3 % (n=7)	
Alter [Jahre]	\tilde{x} 51,5 [23 – 59]	\tilde{x} 57 [43 – 72]	0,022
Body Mass Index [kg/m ²]	\tilde{x} 27,65 [17,9 – 45]	\tilde{x} 27,7 [20 – 36,4]	0,815

Indikationen zur Transplantation

Die Transplantationsindikationen innerhalb der einzelnen Gruppen sind in den Abbildungen 21 und 22 dargestellt. Bei den Empfängern der aus logistischen Gründen vermittelten Zentrumsangebote war der Anteil der Transplantationen aufgrund sonstiger Lebererkrankungen (z. B. PBC, PSC, AIH, Morbus Wilson, akutes Leberversagen) mehr als doppelt so hoch wie in der Vergleichsgruppe. In Bezug auf diese Indikationsgruppe ließ sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Organempfängern feststellen ($p=0,026$, siehe Tabelle 15).

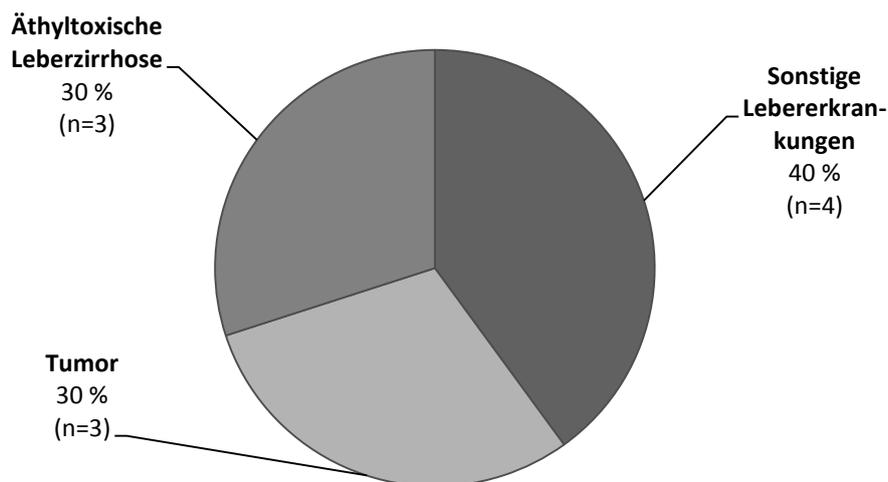


Abbildung 21: Transplantationsindikationen in der Gruppe „Zentrumsallokation logistisch“ (n=10)

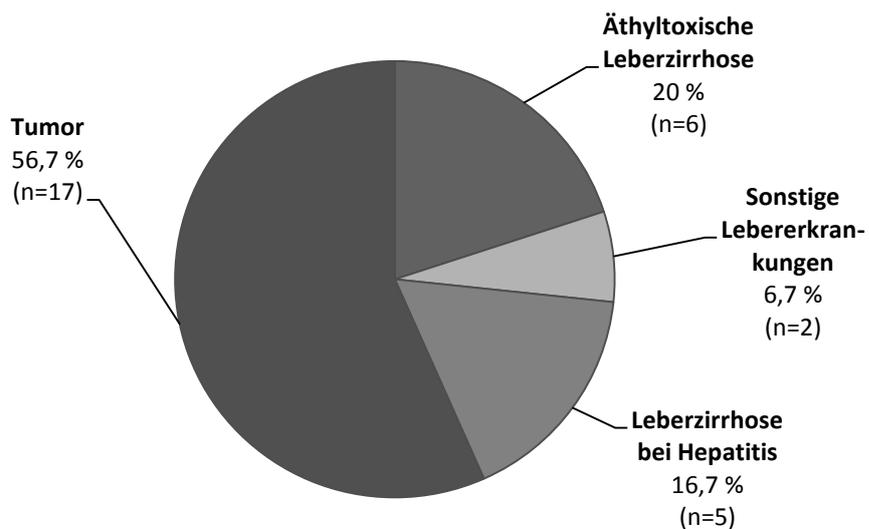


Abbildung 22: Transplantationsindikationen in der Gruppe „Zentrumsallokation medizinisch“ (n=30)

Tabelle 15: Ergebnisse der Signifikanztests hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Indikationsgruppen zwischen den beiden Allokationsgruppen Zentrumsallokation logistisch vs. medizinisch

	Tumor	Äthyltoxische Leberzirrhose	Leberzirrhose bei Hepatitis	Sonstige Lebererkrankungen
p-Wert	0,273	0,665	0,306	0,026

MELD-Score und Wartezeit

Tabelle 16 gibt einen Überblick über die Verteilung der MELD-Scores und die Wartezeit der Empfänger in den einzelnen Gruppen. Für alle untersuchten Variablen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen der Zentrumsallokation ermittelt werden.

Tabelle 16: MELD-Score und Wartezeit; \tilde{x} =Median

	Zentrumsallokation logistisch (n=10)	Zentrumsallokation medizinisch (n=30)	Signifikanz (p-Wert)
labMELD	\tilde{x} 12,5 [7 – 22]	\tilde{x} 10 [6 – 19]	0,279
exceptional MELD	\tilde{x} 26,5 [24 – 29] (n=2)	\tilde{x} 25 [22 – 29] (n=6)	1,000
Wartezeit [Tage]	\tilde{x} 169 [31 – 899]	\tilde{x} 160,5 [1 – 1104]	0,453

3.2. Postoperativer Verlauf und Outcome

Im Rahmen der Nachbeobachtung der Patienten nach der Transplantation wurde das Auftreten bestimmter Komplikationen evaluiert. Hierzu gehörten operationsbedingte Komplikationen, wie beispielsweise Nachblutungen, aber auch organspezifische Komplikationen wie eine primäre Nichtfunktion. Des Weiteren wurden Daten zur postoperativen Intensivtherapie erhoben und die Notwendigkeit zur Re-Transplantation bzw. der Tod des Patienten innerhalb von 30 Tagen nach der Transplantation überprüft. Das Auftreten dieser Ereignisse wurde schließlich auch für den gesamten Beobachtungszeitraum untersucht.

3.2.1. Zentrumsallokation vs. Standardallokation

Postoperative Komplikationen

Die Rate an biliären und vaskulären Komplikationen nach der Transplantation unterschied sich nicht wesentlich zwischen den beiden Allokationsgruppen. In der

statistischen Analyse konnten in Bezug auf diese Komplikationen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen nachgewiesen werden ($p=0,828$ bzw. $p=0,838$).

Das Auftreten einer Thrombose der A. hepatica (HAT) wurde als eigenständige vaskuläre Komplikation erfasst. Insgesamt wurde dieses Ereignis in beiden Allokationsgruppen selten beobachtet. Bei der Verwendung der Zentrumsangebote für die Transplantation trat eine HAT jedoch ungefähr sechsmal häufiger auf, als dies bei der Verwendung von Standardorganen der Fall war. Dieser Unterschied zwischen den Gruppen war allerdings nicht signifikant ($p=0,097$).

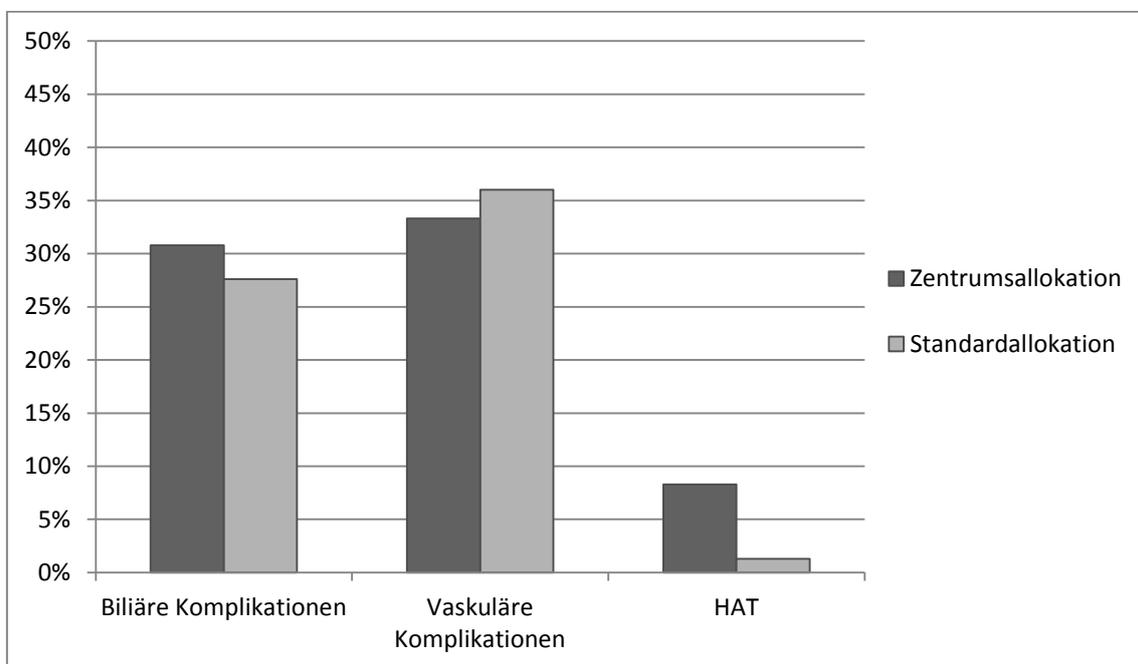


Abbildung 23: Komplikationen in der postoperativen Phase; biliäre Komplikationen: Gallengangsleckage, Anastomosenstenose; vaskuläre Komplikationen: Anastomoseninsuffizienz, Nachblutungen im OP-Gebiet; HAT=Verschluss der Leberarterie („hepatic artery thrombosis“); Zentrumsallokation: $n=39/n=39/n=36$, Standardallokation: $n=76/n=75/n=76$ (Anzahl der jeweils gültigen Werte pro Kategorie)

Intensivtherapie

In Bezug auf die in Tabelle 17 dargestellten Daten zur postoperativen Intensivtherapie der Organempfänger konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen festgestellt werden.

Tabelle 17: Intensivmedizinische Versorgung; ICU=Intensive Care Unit, Tx=Transplantation, \tilde{x} =Median, k.A.=keine Angabe

	Zentrumsallokation (n=40)	Standardallokation (n=82)	Signifikanz (p-Wert)
Aufenthalt auf der ICU post Tx [Tage]	\tilde{x} 5 [2 – 146]	\tilde{x} 6,5 [1 – 107]	0,141
Nierenersatzverfahren post Tx	16,7 % (n=6) [k. A.: n=4]	26 % (n=19) [k. A.: n=9]	0,338

Primäre Organfunktion und short-term Outcome

Eine primäre Nichtfunktion der transplantierten Lebern trat in beiden Allokationsgruppen mit einer Häufigkeit von ungefähr 12 % annähernd gleich häufig auf (p=1,000). Die Rate an Re-Transplantationen innerhalb der ersten 30 Tage nach der Transplantation war bei der Verwendung von Standardorganen nur geringfügig höher als in der Vergleichsgruppe, was keinem statistisch signifikanten Unterschied entsprach (p=1,000). Trotz einer mehr als doppelt so hohen Mortalitätsrate innerhalb der ersten 30 Tage nach der Transplantation von Standardorganen ließ sich auch hier kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen (p=0,333).

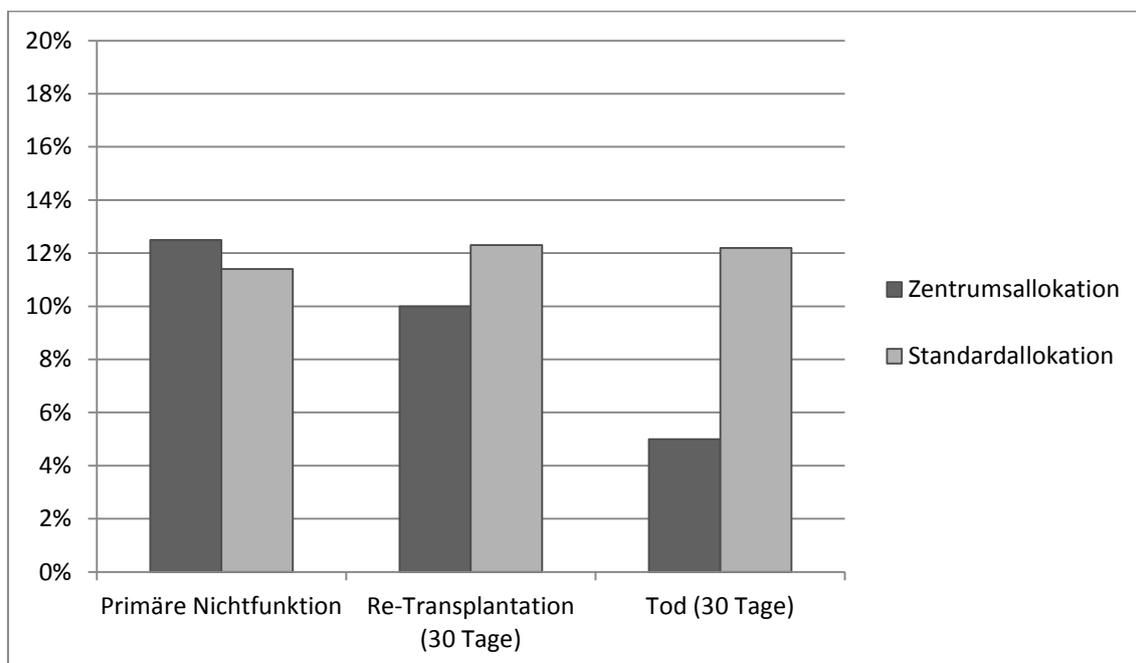


Abbildung 24: Primäre Organfunktion und short-term Outcome; Zentrumsallokation: jeweils n=40, Standardallokation: n=79/n=81/n=82 (Anzahl der jeweils gültigen Werte pro Kategorie)

Long-term Outcome und Überleben

In beiden Allokationsgruppen war die Rate an Abstoßungsreaktionen und Re-Transplantationen in Bezug auf den gesamten Beobachtungszeitraum jeweils annähernd gleich hoch (Signifikanz jeweils $p=1,000$). Nach der Transplantation von Standardorganen war die Mortalitätsrate der Empfänger bezogen auf den gesamten Beobachtungszeitraum höher als bei den Zentrumsangeboten. Dieser Unterschied erwies sich in der statistischen Analyse jedoch als nicht signifikant ($p=0,232$).

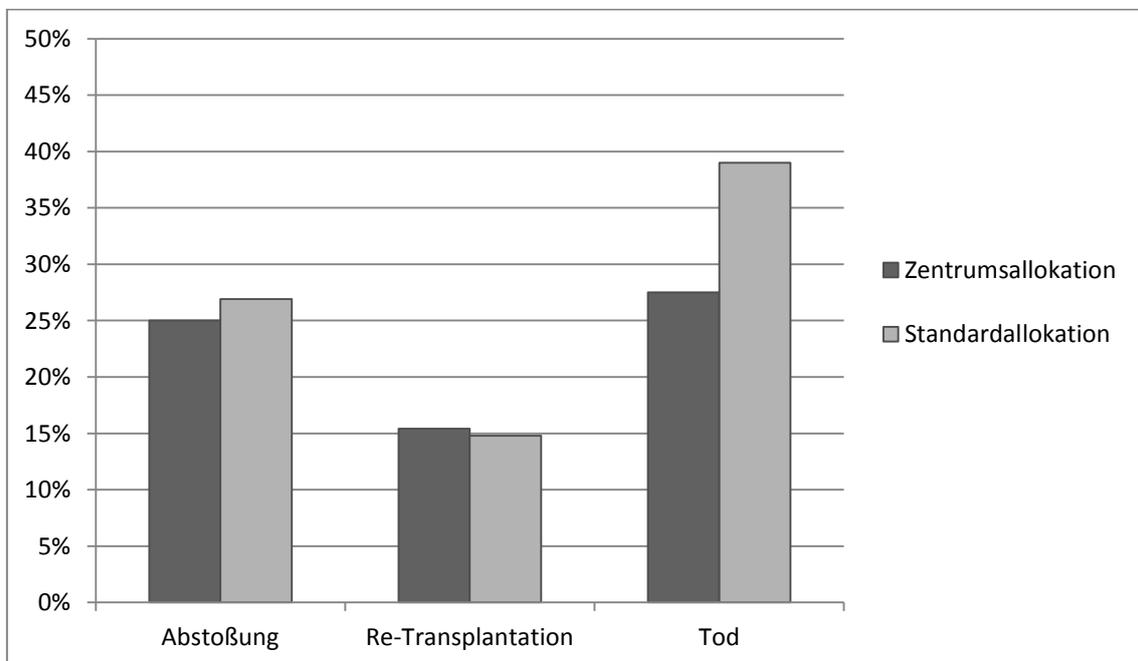


Abbildung 25: Komplikationen im Langzeitverlauf (Gesamtereignisse bezogen auf den gesamten Beobachtungszeitraum vom Tag der Transplantation bis zum 01.03.2012); Zentrumsallokation: $n=40/n=39/n=40$, Standardallokation: $n=78/n=81/n=82$ (Anzahl der jeweils gültigen Werte pro Kategorie)

Mit Hilfe der Methode nach Kaplan-Meier wurden die 5-Jahres-Überlebensraten für beide Patientengruppen errechnet (siehe Abbildung 26). Dabei zeigte sich ein Trend zu einem besseren Überleben bei den Empfängern der Zentrumsangebote ($p=0,317$).

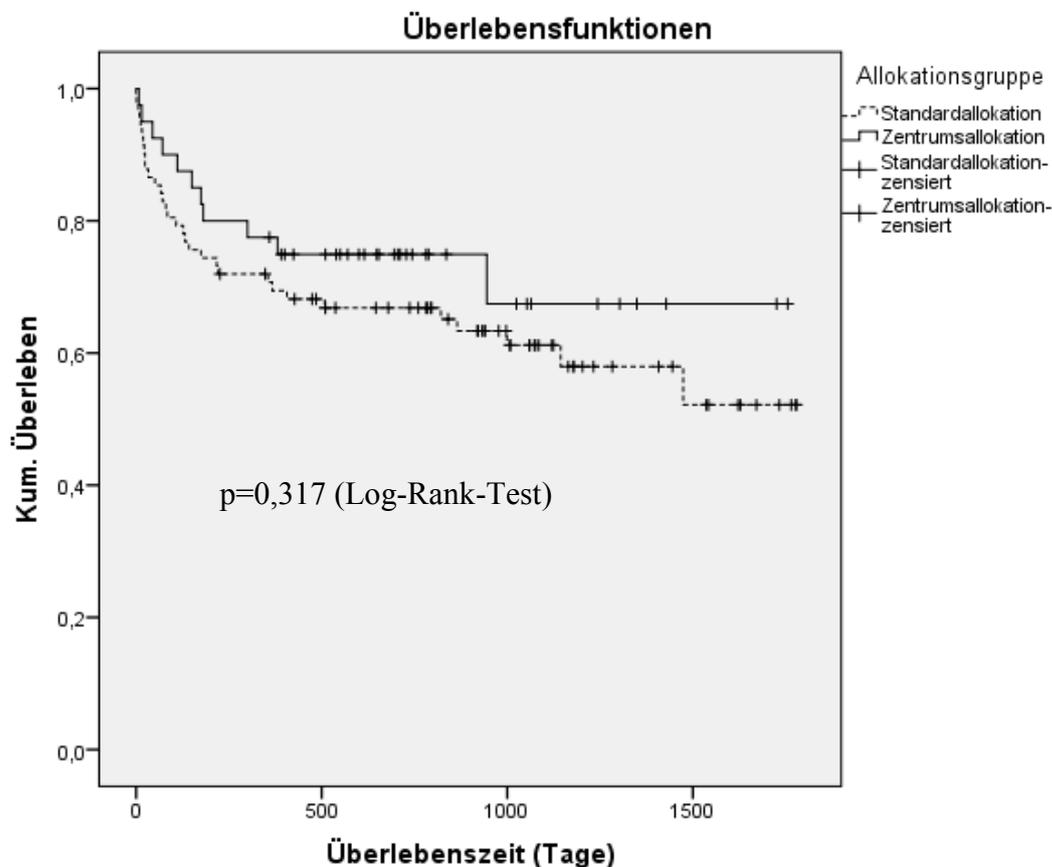


Abbildung 26: Patientenüberleben nach Kaplan-Meier (Zentrumsallokation vs. Standardallokation)

3.2.2. Zentrumsallokation logistisch vs. Zentrumsallokation medizinisch

Postoperative Komplikationen

Biliäre und vaskuläre Komplikationen waren nach der Transplantation der aus medizinischen Gründen abgelehnten Zentrumsangebote deutlich höher als in der Vergleichsgruppe. Statistisch signifikante Unterschiede bezüglich des Auftretens dieser Komplikationen konnten jedoch nicht festgestellt werden ($p=0,693$ bzw. $p=0,225$). Das Auftreten einer HAT konnte nach der Transplantation der medizinischen Zentrumsangebote bei knapp 11 % der Patienten beobachtet werden, während in der Vergleichsgruppe kein Patient eine HAT entwickelte. Dieser Unterschied stellte sich in der statistischen Analyse als nicht signifikant heraus ($p=1,000$).

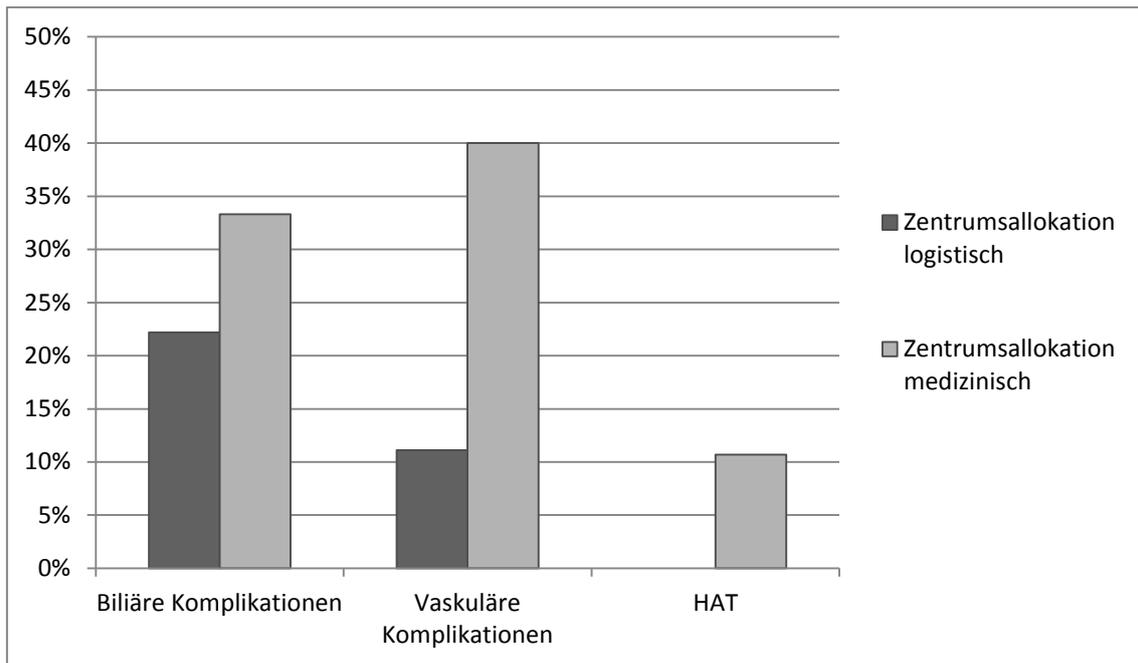


Abbildung 27: Komplikationen in der postoperativen Phase; biliäre Komplikationen: Gallengangsleckage, Anastomosenstenose; vaskuläre Komplikationen: Anastomoseninsuffizienz, Nachblutungen im OP-Gebiet; HAT=Verschluss der Leberarterie („hepatic artery thrombosis“); Zentrumsallokation logistisch: n=9/n=9/n=8, Zentrumsallokation medizinisch: n=30/n=30/n=28 (Anzahl der jeweils gültigen Werte pro Kategorie)

Intensivtherapie

Bezüglich der in Tabelle 18 dargestellten Daten zur intensivmedizinischen Versorgung der Organempfänger nach der Transplantation ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen.

Tabelle 18: Intensivmedizinische Versorgung; ICU=Intensive Care Unit, Tx=Transplantation, \tilde{x} =Median, k.A.=keine Angabe

	Zentrumsallokation logistisch (n=10)	Zentrumsallokation medizinisch (n=30)	Signifikanz (p-Wert)
Aufenthalt auf der ICU post Tx [Tage]	\tilde{x} 5,5 [2 – 67]	\tilde{x} 5 [2 – 146]	0,682
Nierenersatzverfahren post Tx	12,5 % (n=1) [k. A.: n=2]	17,9 % (n=5) [k. A.: n=2]	1,000

Primäre Organfunktion und short-term Outcome

Die Rate an Re-Transplantationen innerhalb der ersten 30 Tage nach der Transplantation unterschied sich nicht zwischen beiden Gruppen ($p=1,000$). In Bezug auf das Auftreten einer primären Nichtfunktion der transplantierten Lebern und die Mortalitätsrate der Empfänger innerhalb der ersten 30 Tage post OP konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden, obwohl diese Komplikationen ausschließlich in der Gruppe der medizinischen Zentrumsangebote auftraten ($p=0,306$ bzw. $p=1,000$).

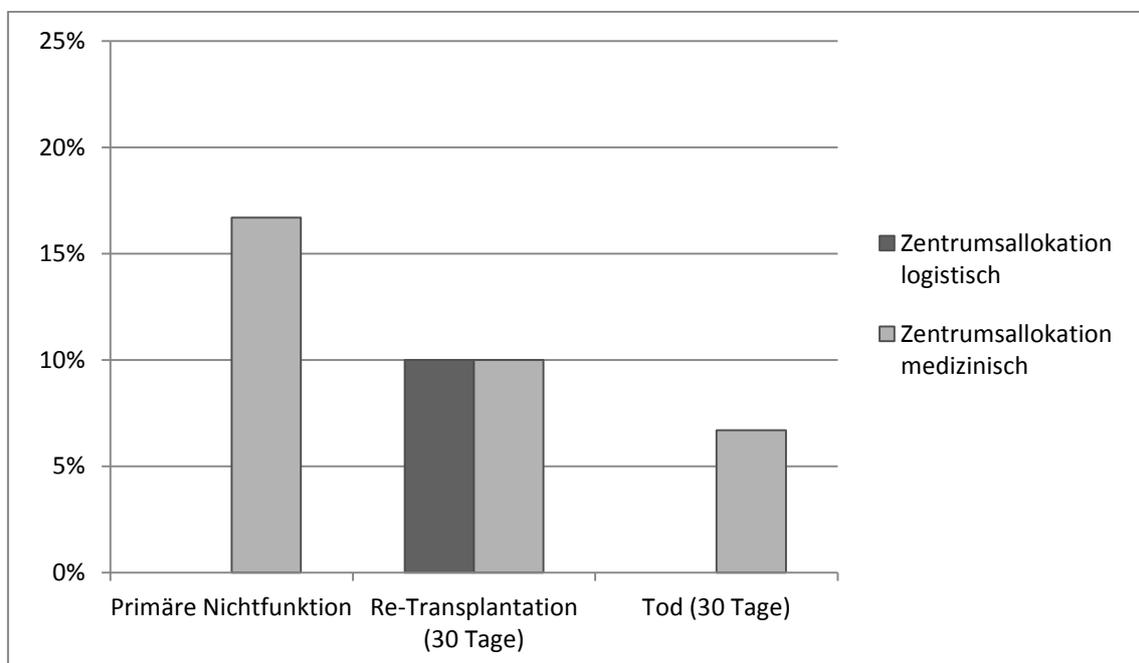


Abbildung 28: Primäre Organfunktion; Zentrumsallokation logistisch: jeweils n=10, Zentrumsallokation medizinisch: jeweils n=30

Long-term Outcome und Überleben

Bei den Empfängern der aus logistischen Gründen vermittelten Zentrumsangebote war die Rate an Abstoßungsreaktionen zwar höher, unterschied sich jedoch nicht signifikant von der Vergleichsgruppe ($p=0,689$). Die Rate an Re-Transplantationen und die Mortalitätsrate bezogen auf den gesamten Beobachtungszeitraum waren dagegen in der Gruppe der aus medizinischen Gründen abgelehnten Zentrumsangebote höher. Die

Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren allerdings statistisch nicht signifikant ($p=1,000$ bzw. $p=0,696$).

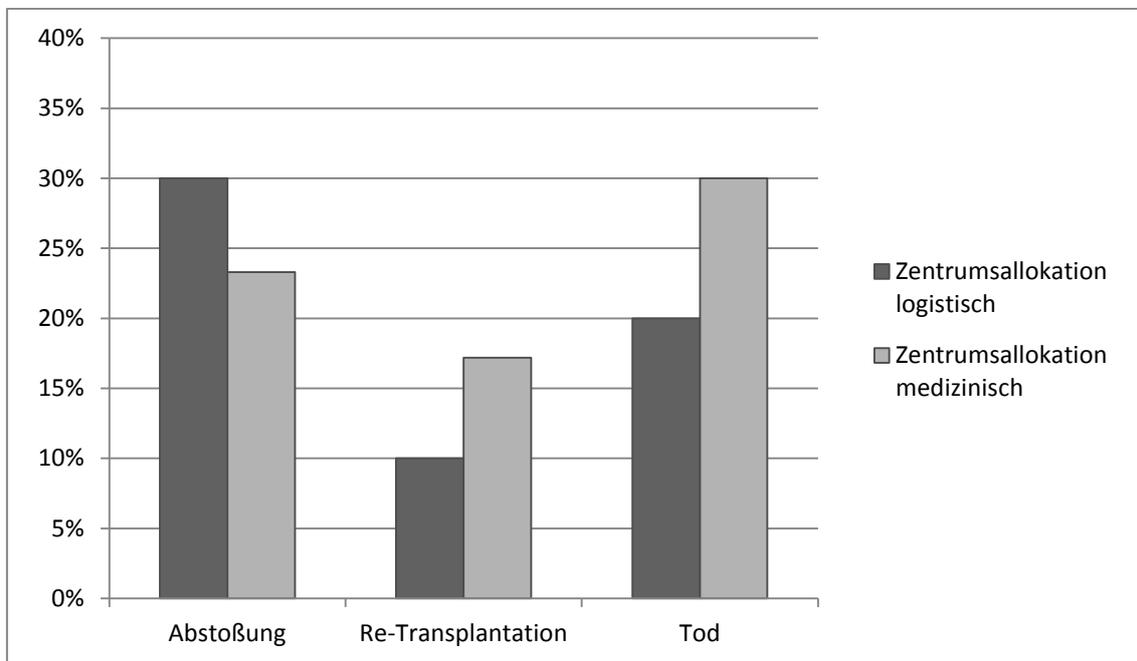


Abbildung 29: Komplikationen im Langzeitverlauf (Gesamtereignisse bezogen auf den gesamten Beobachtungszeitraum vom Tag der Transplantation bis zum 01.03.2012); Zentrumsallokation logistisch: jeweils $n=10$, Zentrumsallokation medizinisch: $n=30/n=29/n=30$ (Anzahl der jeweils gültigen Werte pro Kategorie)

Die 5-Jahres-Überlebenskurven der Organempfänger der beiden Gruppen wurden mit Hilfe der Methode nach Kaplan-Meier berechnet und grafisch dargestellt (siehe Abbildung 30). Dabei konnte für die Empfänger der aus logistischen Gründen abgelehnten Zentrumsangebote ein Trend zu einem besseren Überleben beobachtet werden ($p=0,494$).

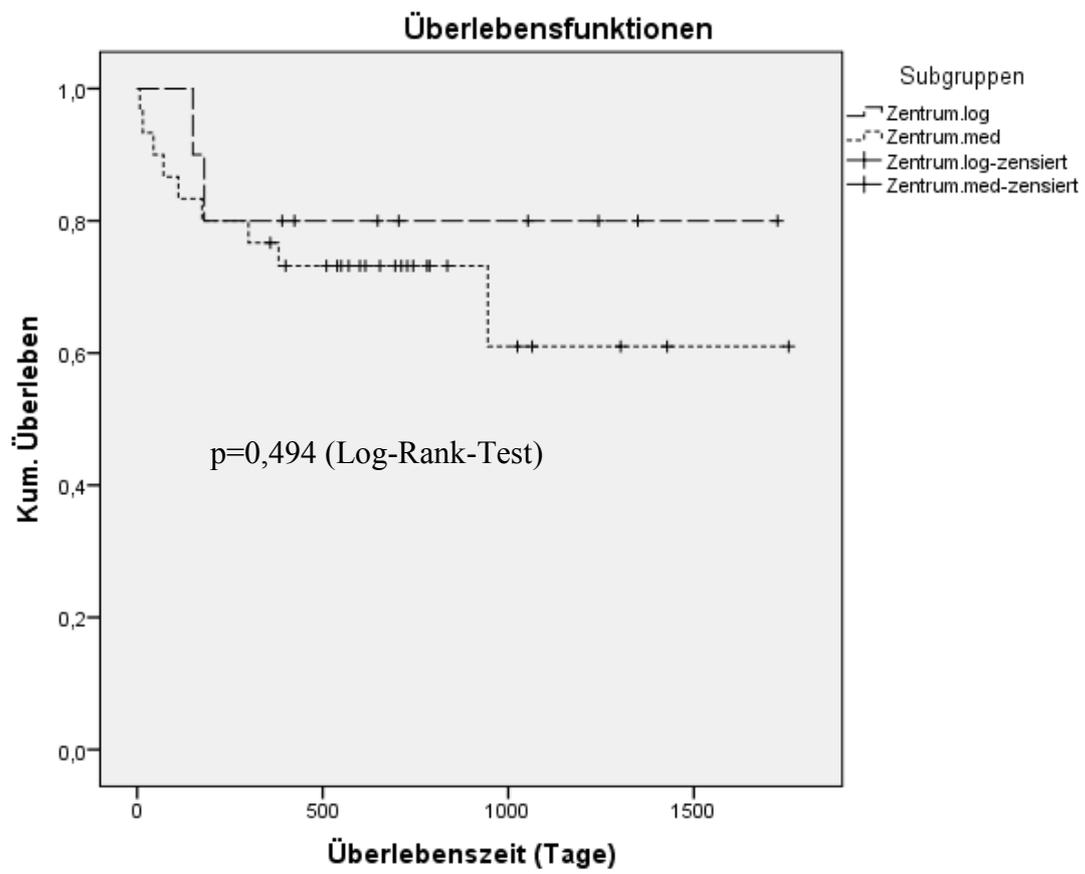


Abbildung 30: Patientenüberleben nach Kaplan-Meier (Zentrumsallokation logistisch vs. Zentrumsallokation medizinisch)

4. Diskussion

Die Vergabe von Spenderlebern im Rahmen des beschleunigten Vermittlungsverfahrens als Zentrumsangebote dient dazu, auch schwer vermittelbare Organe rechtzeitig einem geeigneten Empfänger zuzuweisen und somit den Verlust von Spenderorganen zu verhindern (5). Die bisherigen Untersuchungen, die zur Beurteilung von Lebertransplantationen mit Zentrumsangeboten durchgeführt wurden, umfassen nur wenige Studien und die Ergebnisse sind insgesamt als uneinheitlich zu betrachten. So konnte durch eine groß angelegte Auswertung der Eurotransplant-Datenbank sowie im Rahmen einer weiteren Studie gezeigt werden, dass die Verwendung von Zentrumsangeboten negative Auswirkungen auf das Outcome von Lebertransplantationen haben kann (12,54). Dem gegenüber stehen die guten Ergebnisse, die einige deutsche Transplantationszentren bei der Verwendung von Zentrumsangeboten erzielen konnten. In mehreren Studien konnten hierbei ähnliche oder sogar bessere Ergebnisse als bei der Transplantation von Standardorganen beobachtet werden (24,54,56,70,72-74). Aufgrund dieser widersprüchlichen Datenlage gilt es, durch weitere Untersuchungen den Einfluss der Zentrumsangebote auf den Transplantationserfolg im Vergleich mit Standardorganen zu beurteilen und dabei insbesondere Faktoren zu identifizieren, welche einen positiven Einfluss auf das Outcome haben. In der vorliegenden Arbeit wurde diese Thematik anhand unseres Patientenkollektivs bearbeitet. Dazu erfolgte im Rahmen einer retrospektiven Analyse aller Lebertransplantationen der Jahre 2007 bis 2010 ein Gruppenvergleich zwischen Spendern und Empfängern von Zentrumsangeboten mit denen von Standardorganen bzgl. der Organqualität, des klinischen Zustands der Empfänger sowie des Outcome nach der Transplantation. Im Folgenden sollen die dabei gewonnenen Ergebnisse in Zusammenschau mit der aktuellen Literatur zu dieser Thematik diskutiert werden.

4.1. Zentrumsallokation vs. Standardallokation

Im Rahmen der Auswertung unseres Patientenkollektivs wurden die Daten von insgesamt 122 Lebertransplantationen analysiert. Bei 40 der 122 Transplantationen wurden den Empfängern Zentrumsangebote transplantiert, während bei den restlichen 82 Patienten Standardorgane zum Einsatz kamen. Die Auswertung unserer Daten ergab,

dass die Empfänger von Zentrumsangeboten insgesamt einen signifikant besseren klinischen Zustand aufwiesen, die Organqualität der Zentrumsangebote allerdings deutlich schlechter war als jene der Standardorgane. Die Analyse des postoperativen Outcome zeigte, dass zwischen Empfängern von Zentrumsangeboten und denen von Standardorganen kein Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit von postoperativen Komplikationen oder des Kurz- und Langzeit-Outcome zu verzeichnen war. Eine Subgruppen-Analyse der Zentrumsallokation (logistisch versus medizinisch) ergab keine Unterschiede hinsichtlich der Organqualität, des klinischen Zustands der Empfänger sowie des Outcome nach Lebertransplantationen in diesen beiden Gruppen. Zusammenfassend muss somit konstatiert werden, dass durch gezielte Selektion geeigneter Empfänger in unserem Kollektiv Transplantationen mit Zentrumsangeboten zu einem vergleichbaren Outcome führten wie Transplantationen mit Standardorganen. Eine Reihe von Arbeiten anderer Transplantationszentren über die Verwendung von Zentrumsangeboten bei der Lebertransplantation kam zu ähnlichen Ergebnissen hinsichtlich des Outcome von Zentrumsangeboten im Vergleich mit Standardorganen. So konnte eine Studie von Doenecke et al. aus Regensburg anhand eines Vergleichs von 38 Zentrumsangeboten mit 115 Standardorganen feststellen, dass sich biliäre und pulmonale Komplikationen, das Auftreten einer PNF, die postoperative Dialyserate sowie die Länge des Intensivaufenthalts nicht zwischen den Empfängern der beiden Organgruppen unterschieden. Im Hinblick auf das Patientenüberleben innerhalb der ersten 20 Monate nach der Transplantation zeichnete sich sogar ein Trend zu einem besseren Überleben der Empfänger der Zentrumsangebote ab (24).

Auch Schemmer et al. kamen in ihrem Vergleich von 85 Zentrumsangeboten mit 168 Standardorganen zu dem Ergebnis, dass zwischen den Organempfängern keine Unterschiede in Bezug auf biliäre Komplikationen, das Auftreten einer HAT, die Rate an PNF sowie die Überlebensrate auftraten. Die Häufigkeit einer postoperativen Nierenersatztherapie sowie die Dauer der Intensivtherapie waren dagegen bei den Empfängern der Zentrumsangebote sogar geringer als dies bei den Empfängern der Standardorgane der Fall war (70).

Eine Arbeit von Mossdorf et al. konnte bei einem Vergleich der Empfänger von 53 Zentrumsangeboten und 49 Standardorganen keine Unterschiede bezüglich der Komplikationen HAT, PNF und Re-LTx feststellen. Bei den Empfängern der

Zentrumsangebote war der postoperative Aufenthalt auf der Intensivstation jedoch signifikant kürzer und es zeigte sich ein Trend zu einer besseren Überlebensrate nach der Transplantation (56).

Darüber hinaus liegen weitere Studien zur Zentrumsallokation vor, die jedoch nur bedingt mit den Ergebnissen aus unserem Patientenkollektiv verglichen werden können. So wurde in einer Arbeit von Máthé et al. das Outcome nach der Transplantation von jeweils 16 Zentrumsangeboten bzw. Standardorganen miteinander verglichen, wobei jedoch nur Spenderlebern von Spendern über 75 Jahren verwendet wurden. Hierbei zeigte sich, dass die 1-Jahres- und 3-Jahres-Überlebensrate der Empfänger nach der Transplantation der Zentrumsangebote besser war als bei der Verwendung der Standardorgane (54).

Zwei Studien von Sotiropoulos et al. untersuchten das Outcome von Lebertransplantationen mit Zentrumsangeboten am Transplantationszentrum Essen. In beiden Studien fehlte jedoch ein Vergleich mit zentrumseigenen Patienten, die ein Standardorgan erhalten hatten (72-74). Außerdem wurden bei einer Studie lediglich Patienten mit einem HCC transplantiert und die Patientenzahl war hier so gering, dass keine statistische Auswertung durchgeführt wurde (72).

Diesen Arbeiten steht eine große Studie aus dem Jahr 2012 gegenüber, die im Auftrag von Eurotransplant durchgeführt wurde. Im Rahmen dieser Studie erfolgte eine Auswertung von knapp 6000 Lebertransplantationen aus der Eurotransplant-Datenbank, die zwischen 2003 und 2007 in den Mitgliedsländern von Eurotransplant vorgenommen worden waren. Dabei stellte sich in einer multivariaten Analyse verschiedener Spender- und Empfängerfaktoren die Vergabe der Spenderlebern durch das beschleunigte Vermittlungsverfahren als unabhängiger Risikofaktor für ein schlechteres Outcome nach der Transplantation dar (12).

Negative Auswirkungen von Zentrumsangeboten auf den Transplantationserfolg konnten außerdem in der bereits erwähnten Studie von Máthé et al. beobachtet werden. Eine Analyse von 32 Lebertransplantationen kam hier zu dem Ergebnis, dass die Organvergabe als Zentrumsangebot einen unabhängigen Prediktor für das Auftreten einer primären Nichtfunktion darstellte (54).

4.1.1. Organspender

Bei der Auswertung der Daten unseres Patientenkollektivs konnten Unterschiede zwischen den Organspendern der beiden Allokationsgruppen festgestellt werden. Dabei wiesen die Zentrumsangebote insgesamt eine schlechtere Organqualität als die Standardorgane auf. So waren die Spender der Zentrumsangebote signifikant älter und hatten einen signifikant höheren BMI als die Spender der Vergleichsgruppe. In der Nullbiopsie zeigte sich bei den Zentrumsangeboten außerdem ein Trend zu einer stärkeren Verfettung der Organe. In Bezug auf die Häufigkeiten der einzelnen Verfettungsgrade gab es jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Allerdings konnte signifikant häufiger eine Fibrose bei den Zentrumsangeboten nachgewiesen werden. Darüber hinaus konnten bei den Spendern der Zentrumsangebote vor der Explantation signifikant höhere Kreatininwerte im Serum gemessen werden.

Die erhobenen Befunde machen deutlich, dass sich die Qualität der Spenderlebern zwischen den beiden Allokationsgruppen unterscheidet. Es stellt sich jedoch die Frage, welchen Einfluss diese Qualitätskriterien auf das Outcome der Transplantationen haben. Hierzu lassen sich in der Literatur unterschiedliche Einschätzungen finden. So konnte eine Studie von Macedo et al. nachweisen, dass ein Spenderalter von über 50 Jahren zu einem schlechteren short-term Outcome nach Lebertransplantationen führt (50). Ploeg et al. konnten in ihrer Studie ein Spenderalter von über 49 Jahren als einen unabhängigen Risikofaktor für eine primäre Dysfunktion der Spenderleber nachweisen (62). Dahingegen konnten Nardo et al. in einer 2004 veröffentlichten Studie keine Unterschiede zwischen Spendern über 80 Jahren und jüngeren Spendern in Bezug auf postoperative Komplikationen und das Kurzzeitüberleben nach Lebertransplantationen feststellen (58).

Der Einfluss des BMI der Organspender wird ebenfalls kontrovers diskutiert. Eine Studie von Rao et al. kam zu dem Ergebnis, dass ein erhöhter BMI mit einem stärkeren Verfettungsgrad der Spenderleber assoziiert ist und somit zu einer schlechteren Funktion des Organs nach der Transplantation führt (65). Yoo et al. konnten in ihrer Studie aus dem Jahr 2003 jedoch keinen negativen Einfluss eines erhöhten BMI des Spenders auf das short-term und long-term Outcome nach Lebertransplantationen nachweisen (85).

Die Auswirkungen des Verfettungsgrads von Spenderlebern auf den Transplantationserfolg sind ebenfalls Gegenstand zahlreicher Studien. Eine Untersuchung der University of Wisconsin ergab, dass eine hochgradige Verfettung von mehr als zwei Drittel der Hepatozyten zu einem vermehrten Auftreten einer primären Nichtfunktion und damit zu einem schlechteren Outcome führt (21). Perez-Daga et al. konnten in einer retrospektiven Analyse von knapp 300 Lebertransplantationen nachweisen, dass eine Verfettung von über 60 % der Hepatozyten zu einem stärker ausgeprägten Reperfusionsschaden und einer schlechteren Überlebensrate der Transplantierten führt (60). Eine Studie von Marsman et al. konnte zeigen, dass auch eine geringgradige Verfettung von bis zu 30 % der Hepatozyten zu einem schlechteren Kurzzeit- und Langzeitüberleben nach der Transplantation führt (53). Darüber hinaus konnte in derselben Studie der Verfettungsgrad anhand einer multivariaten Analyse als unabhängiger Prediktor für das Outcome von Lebertransplantationen bestimmt werden. Eine Studie des Klinikums Großhadern konnte hingegen keinen negativen Einfluss einer mittel- bis hochgradigen Verfettung auf das Auftreten einer PNF und das Langzeitüberleben nachweisen (8). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Chui et al., die nach der Transplantation von hochgradig verfetteten Spenderlebern ebenfalls keine schlechteren Überlebensraten feststellten, als dies bei Organen ohne Verfettung der Fall war (19).

Bezüglich des Einflusses des Spenderkreatininwertes konnte eine Studie von Gruenberger et al. einen erhöhten Kreatininwert im Serum des Spenders in einer multivariaten Analyse als unabhängigen Risikofaktor für eine schlechte postoperative Organfunktion nach der Transplantation identifizieren (39).

Die angeführten Untersuchungen zeigen, dass der Einfluss verschiedener Spenderfaktoren auf den Transplantationserfolg sehr unterschiedlich bewertet wird. Inzwischen geht man jedoch vielfach davon aus, dass nicht so sehr ein einzelner Risikofaktor, sondern vielmehr die Anzahl bzw. die Kombination verschiedener Risikofaktoren das Outcome nach Lebertransplantationen beeinflusst. Diese These konnte durch die Ergebnisse einer Reihe von Studien bestätigt werden (12-14,18,28,31,63,68).

Die erhobenen Unterschiede zwischen den Spendern der beiden Gruppen müssen jedoch im Zusammenhang mit dem jeweiligen Allokationsverfahren interpretiert werden.

Gerade weil die Spender der Zentrumsangebote einige Faktoren aufweisen, für die in diversen Studien ein negativer Einfluss auf den Transplantationserfolg nachgewiesen werden konnte, wurden deren Organe wahrscheinlich von mehreren Transplantationszentren abgelehnt und somit schließlich durch das beschleunigte Vermittlungsverfahren als Zentrumsangebote vermittelt. Es ist somit nicht überraschend, dass die Spenderlebern dieser Gruppe eine schlechtere Qualität als die Standardorgane aufweisen. Im Hinblick auf den Vergleich des Outcome der Lebertransplantationen ist es jedoch wichtig sich zu verdeutlichen, dass die Qualität der Spenderorgane in den einzelnen Gruppen nicht gleich ist und somit unterschiedliche Voraussetzungen in den Gruppen gegeben sind.

Ein Vergleich unserer Spenderdaten mit den Spenderdaten anderer Studien zum Einsatz von Zentrumsangeboten ist nur begrenzt möglich, da in der Literatur lediglich zwei Veröffentlichungen existieren, in denen im Rahmen einer vergleichbaren Untersuchung eine Auswertung der Spenderdaten vorgenommen wurde. In der Studie von Schemmer et al. konnten bei den Spendern von Zentrumsangeboten ein längerer intensivstationärer Aufenthalt, ein höherer Natriumwert im Serum sowie eine längere kalte Ischämiezeit im Vergleich mit den Spendern von Standardorganen nachgewiesen werden (70). Bei unserem Patientenkollektiv konnten in Bezug auf diese Faktoren hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Spendern der beiden Gruppen festgestellt werden. Mossdorf et al. konnten in ihrem Spenderkollektiv keine Unterschiede in Bezug auf Alter, Geschlecht, BMI und kalte Ischämiezeit zwischen den Allokationsgruppen ermitteln (56). In unserem Patientenkollektiv waren die Spender der Zentrumsangebote hingegen älter und hatten einen höheren BMI als die Spender der Standardorgane.

4.1.2. Organempfänger

Zwischen den Organempfängern der beiden Allokationsgruppen unseres Patientenkollektivs ließen sich ebenfalls Unterschiede feststellen. So hatten die Empfänger der Zentrumsangebote zum Zeitpunkt der Transplantation einen signifikant niedrigeren labMELD als die Empfänger der Standardorgane. Dies bedeutet, dass die Leber- und Nierenfunktion dieser Patienten weit weniger eingeschränkt war und sie somit einen besseren Gesundheitszustand in Bezug auf diese Organsysteme aufwiesen. Ob von der Höhe des MELD-Score jedoch Rückschlüsse auf das Outcome nach der

Transplantation gezogen werden können, wird in der Literatur unterschiedlich bewertet. So kam eine Studie von Habib et al. aus dem Jahr 2006 zu dem Ergebnis, dass der MELD-Score mit dem Überleben nach der Transplantation korreliert, wobei hohe MELD-Scores ein schlechteres Outcome bedingen (43). Auch Dutkowski et al. konnten in ihrer Studie nachweisen, dass ein hoher MELD des Empfängers einen Risikofaktor für ein schlechteres Überleben nach der Transplantation darstellt (26). Dahingegen ergab eine Analyse der UNOS-Datenbank von Desai et al. aus dem Jahr 2004, dass der MELD, außer in der Gruppe der höchsten MELD-Scores, ein schlechter Prediktor für das Überleben nach Lebertransplantationen ist (23). Auch Brown et al. konnten in ihrer Studie keine Korrelation zwischen dem MELD und dem Überleben der Patienten nach der Transplantation feststellen (16).

Die Ursache für den signifikant niedrigeren labMELD der Empfänger der Zentrumsangebote liegt in den Bedingungen der beiden unterschiedlichen Verteilungsverfahren begründet. Während beim Standardallokationsverfahren die Organe an diejenigen Patienten mit dem höchsten MELD-Score verteilt werden, ist die Organzuteilung im beschleunigten Vermittlungsverfahren unabhängig vom MELD-Score. Das akzeptierende Transplantationszentrum kann selbst entscheiden, welchem seiner Patienten das Organ zuteilwird und dabei unterschiedliche Strategien verfolgen (64). Häufig wird in diesem Fall so vorgegangen, dass die Zentrumsangebote, die potenzielle Risikoorgane darstellen, eher stabilen Patienten mit einem niedrigen MELD oder solchen Patienten, bei denen die Dringlichkeit der Transplantation eher schlecht über den MELD abgebildet wird (z. B. Patienten mit einem HCC), transplantiert werden (54,70,73). Entsprechend dieser Überlegung bestätigte sich in unserem Patientenkollektiv, dass der labMELD der Empfänger der Zentrumsangebote signifikant niedriger war als bei den Empfängern von Standardorganen. Außerdem war der Anteil der Empfänger mit einem HCC bei der Transplantation von Zentrumsangeboten signifikant höher als in der Vergleichsgruppe. Ähnliche Ergebnisse lassen sich in den Studien anderer Transplantationszentren zur Verwendung von Zentrumsangeboten bei der Lebertransplantation finden (54,70,72,73). So war der MELD-Score der Empfänger von Zentrumsangeboten in vielen Studien ebenfalls signifikant niedriger als dies bei den Empfängern von Standardorganen der Fall war (54,56,70).

Ein weiterer Unterschied innerhalb unseres Patientenkollektivs bestand darin, dass die Empfänger der Zentrumsangebote einen signifikant höheren BMI als die Empfänger der Standardorgane aufwiesen. In vergleichbaren Studien zur Zentrumsallokation wurde der Empfänger-BMI in den meisten Fällen nicht erhoben. In der Studie von Mossdorf et al. aus Aachen konnten bei den Organempfängern keine Unterschiede in Bezug auf den BMI festgestellt werden (56). Eine mögliche Erklärung für die höheren BMI-Werte der Empfänger der Zentrumsangebote könnte darin liegen, dass die Organspender dieser Gruppe ebenfalls einen höheren BMI als die Spender der Vergleichsgruppe hatten. Da bei der Auswahl einer geeigneten Spenderleber auch Größe und Gewicht von Spender und Empfänger in gewisser Weise berücksichtigt werden, ist es plausibel, dass deren BMI-Werte in etwa miteinander korrelieren, damit ein passendes Größenverhältnis bei der Implantation der Organe gewährleistet ist.

Darüber hinaus mussten die Empfänger der Zentrumsangebote signifikant länger auf ein Spenderorgan warten als dies in der Vergleichsgruppe der Fall war. Máthé et al. konnten in ihrer Studie, in der allerdings nur Organe von Spendern über 75 Jahren verwendet wurden, hingegen keine Unterschiede in Bezug auf die Wartezeit der Empfänger feststellen (54). Weitere vergleichbare Studien, in denen die Wartezeit der Empfänger bis zur Transplantation untersucht wurde, liegen aktuell nicht vor.

Die erhobenen Unterschiede zwischen den Empfängern der beiden Allokationsgruppen sind bei der Beurteilung des Outcome der Transplantationen von Bedeutung. Dabei muss beachtet werden, dass die Empfängerstruktur in den einzelnen Gruppen verschieden ist und somit unterschiedliche Voraussetzungen gegeben sind.

4.1.3. Outcome der Lebertransplantationen

Die Beurteilung des Outcome der Lebertransplantationen ergab insgesamt keine Unterschiede zwischen beiden Allokationsgruppen unseres Patientenkollektivs. Biliäre Komplikationen im postoperativen Verlauf traten in keiner Gruppe signifikant häufiger auf. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Doenecke et al., die in einer vergleichbaren Studie zur Zentrumsallokation bei einer ähnlichen Patientenzahl ebenfalls keine Unterschiede in Bezug auf das Auftreten biliärer Komplikationen feststellen konnten (24). Zu dem gleichen Ergebnis kam auch eine ähnliche Studie des Heidelberger Transplantationszentrums. Hier konnten bei einem Vergleich von 85

Zentrumsangeboten mit 168 Standardorganen ebenfalls keine Unterschiede hinsichtlich biliärer Komplikationen nachgewiesen werden (70).

Die Entwicklung einer HAT konnte in keiner der beiden Allokationsgruppen unseres Patientenkollektivs signifikant häufiger beobachtet werden. Dies zeigte sich auch in der Studie aus Heidelberg, die für die Empfänger der Zentrumsangebote keine erhöhte HAT-Rate nachweisen konnte (70). In der Studie des Aachener Transplantationszentrums konnten ebenfalls keine Unterschiede in Bezug auf das Auftreten einer HAT zwischen den Empfängern von Zentrumsangeboten und denen, die Standardorgane erhalten hatten, beobachtet werden (56).

Die mediane Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation nach der Transplantation sowie die Häufigkeiten einer postoperativen dialysepflichtigen Niereninsuffizienz unterschieden sich ebenfalls nicht zwischen den beiden Gruppen unseres Patientenkollektivs. Doenecke et al. konnten in ihrer Studie ebenfalls keinen Unterschied in Bezug auf diese beiden Faktoren feststellen (24). Bei der Untersuchung von Schemmer et al. war die Dauer der Intensivtherapie bei den Empfängern der Zentrumsangebote hingegen signifikant kürzer. Ebenso wurde bei den Empfängern der Zentrumsangebote seltener eine postoperative Nierenersatztherapie durchgeführt (70).

Auch beim short-term Outcome lagen keine Unterschiede zwischen unseren beiden Patientengruppen vor. Eine primäre Nichtfunktion der Zentrumsangebote konnte nicht häufiger nachgewiesen werden als dies bei den Standardorganen der Fall war. Zu diesem Ergebnis kamen auch die Studien der Transplantationszentren Regensburg, Heidelberg und Aachen (24,56,70). Bei unserem Patientenkollektiv konnten außerdem keine Unterschiede in Bezug auf die Re-Transplantations- und Mortalitätsrate innerhalb der ersten 30 Tage nach der Transplantation festgestellt werden. Die Erhebung dieser beiden Faktoren nach 30 Tagen wurde in den bisher erschienenen vergleichbaren Studien für die einzelnen Allokationsgruppen nicht vorgenommen, weshalb ein direkter Vergleich hier nicht durchgeführt werden kann.

Bei der Untersuchung des long-term Outcome konnten keine Unterschiede zwischen den beiden Allokationsgruppen unseres Patientenkollektivs festgestellt werden. So waren die Abstoßungs-, Re-Transplantations- und Mortalitätsrate der Empfänger der Zentrumsangebote nicht signifikant höher als bei den Empfängern der Standardorgane. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Studie von Mossdorf et al., die in Bezug auf

Abstoßung, Re-Transplantationsrate und Ein-Jahres-Mortalität ebenfalls keine Unterschiede beobachten konnten (56).

Im Hinblick auf die nach Kaplan-Meier errechnete 5-Jahres-Überlebensrate der Organempfänger konnte zwischen unseren beiden Allokationsgruppen ebenfalls kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. In der Gruppe der Zentrumsangebote zeigte sich jedoch ein Trend zu einer besseren Überlebensrate. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Studie von Doenecke et al., die für die Empfänger der Zentrumsangebote ebenfalls einen Trend zu einem besseren Überleben in den ersten 20 Monaten nach der Transplantation beobachten konnten (24). Ebenso konnten Mossdorf et al. in ihrer Studie einen Trend zu einem besseren Überleben der Empfänger der Zentrumsangebote feststellen (56).

Insgesamt lässt sich somit sagen, dass das Outcome der Lebertransplantationen mit Zentrumsangeboten in unserem Patientenkollektiv nicht schlechter war als das Outcome nach der Transplantation von Standardorganen. Im Detail fanden sich in unserer Studie keine Unterschiede hinsichtlich postoperativer Komplikationen, der Dauer der Intensivtherapie sowie Komplikationen im Langzeitverlauf zwischen den Empfängern der beiden Organgruppen. Dies ist insofern bedeutsam, als dass die Zentrumsangebote eine schlechtere Qualität als die Standardorgane aufwiesen. Andererseits waren die Empfänger der Zentrumsangebote in Bezug auf ihre Leber- bzw. Nierenfunktion jedoch weit weniger eingeschränkt als dies bei den Empfängern der Standardorgane der Fall war. Die guten Ergebnisse bei der Verwendung der Zentrumsangebote sind daher im Zusammenhang mit der Tatsache zu sehen, dass das Transplantationszentrum in diesem Fall selbst einen geeigneten Empfänger aus der zentrumseigenen Warteliste auswählen darf. Durch die Wahl eines gesünderen Empfängers scheinen die negativen Effekte einer schlechteren Organqualität in gewisser Weise ausgeglichen werden zu können, so dass auch bei der Transplantation von Zentrumsangeboten zufriedenstellende Ergebnisse erzielt werden können. Dabei konnte in Bezug auf das Überleben der Empfänger der Zentrumsangebote unseres Patientenkollektivs sogar ein Trend zu einer besseren Überlebensrate beobachtet werden.

Insgesamt decken sich die gewonnenen Ergebnisse mit den Erfahrungen, die andere Transplantationszentren in vergleichbaren Studien sammeln konnten. Im Gegensatz dazu steht das Ergebnis der Auswertung der Eurotransplant-Datenbank aus dem Jahr

2012, in der die Zentrumsallokation als Risikofaktor für ein schlechteres Outcome von Lebertransplantationen beschrieben wurde (12). In dieser Studie wurden die Spender- und Empfängerdaten jedoch nur für das gesamte Patientenkollektiv bestimmt und nicht separat in Bezug auf das jeweils angewandte Allokationsverfahren betrachtet. Somit konnte diese Studie keine Aussage darüber machen, ob sich die Organqualität und der Gesundheitszustand der Empfänger je nach Allokationsverfahren unterschieden. Daher kann nicht beurteilt werden, inwiefern bei der Vergabe der Zentrumsangebote eine Selektion von geeigneten Empfängern stattgefunden hat. Analog zu den oben gemachten Überlegungen könnte somit eine mangelnde Selektion geeigneter Patienten in verschiedenen Zentren zu einem schlechteren Outcome nach der Transplantation von Zentrumsangeboten geführt haben. Schließlich konnte in den Studien mehrerer Transplantationszentren sowie durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass bei adäquater Selektion geeigneter Empfänger auch bei der Transplantation von Zentrumsangeboten gute Ergebnisse erzielt werden können (24,56,70,72-74).

4.2. Zentrumsallokation logistisch vs. Zentrumsallokation medizinisch

Wie bereits beschrieben, gibt es in der aktuellen Literatur nur eine begrenzte Anzahl wissenschaftlicher Arbeiten, die sich mit der Verwendung von Zentrumsangeboten bei der Lebertransplantation befassen. Unter diesen Arbeiten findet sich nur eine Studie, die das Outcome von Lebertransplantationen mit Zentrumsangeboten unter der Berücksichtigung der Gründe für die Vergabe dieser Organe als Zentrumsangebote untersucht hat. In jener Studie von Sotiropoulos et al. erfolgte eine Analyse von 45 Lebertransplantationen mit Zentrumsangeboten am Essener Transplantationszentrum. Dabei wurden je nach Grund für die Vergabe als Zentrumsangebot verschiedene Gruppen gebildet. So ergab sich eine Gruppe von 19 Zentrumsangeboten, die aus medizinischen Gründen, und eine Gruppe von 17 Zentrumsangeboten, die aus logistischen Gründen abgelehnt worden waren. Bei neun Organen lag eine Kombination aus medizinischen und logistischen Gründen vor. Im Anschluss daran wurde ein Vergleich der Spender- und Empfängerdaten sowie des Outcome der Transplantationen zwischen den einzelnen Gruppen durchgeführt (73).

Beim Vergleich der Organspender konnten Sotiropoulos et al. feststellen, dass die Spender der aus medizinischen Gründen abgelehnten Zentrumsangebote signifikant älter waren als die Spender der beiden anderen Gruppen. Außerdem waren in der gleichen Spendergruppe signifikant höhere Natriumwerte im Serum der Spender gemessen worden (73). Bei unserem Patientenkollektiv konnten für diese beiden Spenderfaktoren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen bei der Zentrumsallokation nachgewiesen werden. In der Gruppe der aus medizinischen Gründen abgelehnten Zentrumsangebote wiesen die Spender allerdings signifikant höhere Bilirubinwerte im Serum auf. Außerdem zeigte sich bei den Organen dieser Gruppe in der Nullbiopsie ein Trend hin zu einer stärkeren Verfettung. Diese beiden Faktoren sind Hinweise auf eine schlechte Organqualität und könnten somit dazu beigetragen haben, dass diese Organe aus medizinischen Gründen von mehreren Transplantationszentren abgelehnt wurden. Bei den aus logistischen Gründen abgelehnten Zentrumsangeboten konnte ein deutlicher Trend hin zu einer verlängerten kalten Ischämiezeit beobachtet werden. Sotiropoulos et al. konnten bei den aus logistischen Gründen abgelehnten Organen ebenfalls einen Trend zu einer längeren kalten Ischämiezeit feststellen (73).

Beim Vergleich der Empfängerdaten der einzelnen Subgruppen zeigte sich für unser Patientenkollektiv lediglich, dass die Empfänger der aus medizinischen Gründen abgelehnten Zentrumsangebote signifikant älter waren als die Empfänger der Vergleichsgruppe. Ansonsten konnten keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen den Empfängern beobachtet werden. In der Studie von Sotiropoulos et al. wurden die Empfängerdaten aller Gruppen gemeinsam und nicht nach einzelnen Gruppen getrennt ausgewertet. Daher ist ein direkter Vergleich der Empfängerdaten für die einzelnen Subgruppen der Zentrumsallokation nicht möglich.

Bei der Analyse des Outcome unseres Patientenkollektivs konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen der Zentrumsangebote festgestellt werden. In Bezug auf das Überleben konnte bei den Empfängern der aus logistischen Gründen abgelehnten Zentrumsangebote jedoch ein Trend zu einer besseren Überlebensrate beobachtet werden. Sotiropoulos et al. konnten in ihrer Studie ein besseres Überleben bei den Empfängern der aus medizinischen Gründen abgelehnten Zentrumsangebote beobachten. Dies führten sie auf ihre Strategie zurück, diese Organe

eher stabilen, weniger kranken Patienten zu transplantieren, während die aus logistischen Gründen abgelehnten Organe eher schwer kranken Patienten transplantiert wurden (73).

4.3. Limitationen

Die vorliegende Arbeit weist einige Limitationen auf, die es kritisch zu betrachten gilt. Zunächst sei hier das retrospektive Design der Untersuchung mit all seinen bekannten Nachteilen erwähnt. Dennoch haben retrospektive Analysen ihre Berechtigung, da sie einen ersten Überblick zu einer bestimmten Fragestellung ermöglichen, was spätere genauere Untersuchungen in prospektiven Studien ermöglicht.

Einen weiteren Kritikpunkt stellt die teilweise begrenzte Patientenzahl dieser Studie dar. Besonders in der Subgruppe „Zentrumsallokation logistisch“ muss die Anzahl von zehn Patienten als niedrig eingestuft werden. Diese Problematik betrifft jedoch nur die Subgruppen bei der Zentrumsallokation, da die Patientenzahl in den beiden Hauptallokationsgruppen mit 82 bzw. 40 Patienten deutlich höher ist. Insgesamt entspricht die Gesamtzahl der untersuchten Patienten mit jeweils 122 Spendern und Empfängern in etwa der Patientenzahl vergleichbarer Studien anderer Transplantationszentren.

5. Zusammenfassung

Der Einsatz von Zentrumsangeboten bei der Lebertransplantation wird aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse hinsichtlich des Outcome dieser Transplantationen kontrovers diskutiert. Die Auswertung unseres Patientenkollektivs in der vorliegenden Arbeit hat ergeben, dass die Qualität der Spenderlebern, die durch das beschleunigte Vermittlungsverfahren als Zentrumsangebote vergeben wurden, insgesamt schlechter war als die der Spenderlebern des Standardallokationsverfahrens. Aufgrund der besonderen Bedingungen des beschleunigten Vermittlungsverfahrens waren die Empfänger der Zentrumsangebote jedoch insgesamt in einem besseren Gesundheitszustand, was sich durch einen niedrigeren labMELD der Empfänger dieser Patientengruppe ausdrückte. Bei der Beurteilung des Outcome der Lebertransplantationen konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich postoperativer Komplikationen, Intensivtherapie, Komplikationen in der Nachsorge und Überleben der Organempfänger zwischen beiden Allokationsgruppen festgestellt werden. Die Kombination der Transplantation schlechterer Organe in gesündere Empfänger in unserem Kollektiv scheint somit die nachteiligen Effekte schlechter Spenderorgane in gewisser Weise aufzuheben und konnte zu einem gleichwertigen Outcome von Zentrumsangeboten im Vergleich mit Standardorganen führen. Im Hinblick auf das Überleben der Organempfänger konnte sogar ein Trend zu einer besseren Überlebensrate bezogen auf den gesamten Beobachtungszeitraum bei den Empfängern der Zentrumsangebote festgestellt werden. Diese Beobachtungen decken sich weitestgehend mit den Ergebnissen anderer Transplantationszentren, die in vergleichbaren Studien ebenfalls ein mindestens gleichwertiges Abschneiden von Zentrumsangeboten feststellen konnten. Darüber hinaus konnte für die Zentrumsangebote in unserem Patientenkollektiv gezeigt werden, dass das Outcome der Transplantationen unabhängig davon war, ob diese Organe aus medizinischen oder logistischen Gründen zuvor abgelehnt worden waren.

Die bisher gewonnenen Erkenntnisse inklusive der Ergebnisse dieser Arbeit lassen nicht den Schluss zu, dass Lebertransplantationen mit Zentrumsangeboten generell Transplantationen von Standardorganen ebenbürtig sind. Wir konnten im Rahmen dieser Arbeit jedoch zeigen, dass unter den besonderen Rahmenbedingungen der Zentrumsallokation mit den Zentrumsangeboten gute Ergebnisse erzielt werden können.

Durch eine stringente Selektion geeigneter, weniger kranker Empfänger werden bessere Voraussetzungen für den Erfolg der Transplantation geschaffen, wodurch auch die Verwendung von suboptimalen Spenderlebern zu guten Resultaten führen kann. Entscheidend ist in diesem Zusammenhang die Auswahl geeigneter Empfänger, die am meisten von der Transplantation eines Zentrumsangebots profitieren. Bei sorgfältiger Selektion der Empfänger in erfahrenen Transplantationszentren können somit auch Transplantationen mit Zentrumsangeboten mit guten Ergebnissen durchgeführt werden und versprechen ein vergleichbares Outcome wie bei der Verwendung von Standardorganen. Dies erscheint umso bedeutender, wenn man sich vor Augen führt, dass diese Organe ansonsten ungenutzt geblieben wären. Gerade in Zeiten eines eklatanten Mangels an Spenderorganen gilt es jedoch, die vorhandenen Organe möglichst effektiv zu nutzen. Aufgrund der guten Ergebnisse, die im Rahmen der vorliegenden Arbeit gewonnen werden konnten, erscheint einer generelle Ablehnung von Zentrumsangeboten daher als nicht gerechtfertigt. Diese Arbeit kann hoffentlich dazu beitragen, das Outcome von Lebertransplantationen mit Zentrumsangeboten durch eine adäquate Selektion der Empfänger zu verbessern und somit einen Beitrag zu einer effektiveren Nutzung des vorhandenen Organpools zu leisten.

Literaturverzeichnis

- (1) Eurotransplant Homepage. Online im Internet: URL:
<http://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=Cooperating> [Abrufdatum:
15.10.2013]
- (2) National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: liver transplantation--June 20-23, 1983. (1984) Hepatology 4 (1 Suppl): 107S-110S
- (3) Deutsche Stiftung Organtransplantation (2011) Organspende und Transplantation in Deutschland Jahresbericht 2010. Online im Internet: URL:
http://www.dso.de/uploads/tx_dso/dso_jb2010_d_www.pdf [Abrufdatum:
15.10.2013]
- (4) Eurotransplant International Foundation (2011) Annual Report 2010. Online im Internet: URL: http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=ar_2010.pdf [Abrufdatum: 15.03.2013]
- (5) Bundesärztekammer (2013) Richtlinien für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation. Online im Internet: URL:
<http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/RiliOrgaLeber20130308.pdf> [Abrufdatum: 15.10.2013]
- (6) Eurotransplant International Foundation (2013) Eurotransplant Manual Chapter 5: ET Liver Allocation System (ELAS). Online im Internet: URL:
http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=chapter5_elas13.pdf [Abrufdatum: 15.10.2013]
- (7) Anderhuber F, Filler TJ, Pera F, Peuker ET (2012) Innere Organe in Thorax, Abdomen und Becken. In: Anderhuber F, Pera F, Streicher J (Hrsg) Waldeyer Anatomie des Menschen. Walter de Gruyter, Berlin/Boston, 19. Aufl., S. 536-546
- (8) Angele MK, Rentsch M, Hartl WH, Wittmann B, Graeb C, Jauch KW, et al. (2008) Effect of graft steatosis on liver function and organ survival after liver transplantation. Am.J.Surg. 195 (2): 214-220
- (9) Bartels M, Becker T, Klempnauer J (2008) Transplantation. In: Bruch HP, Trentz O (Hrsg) Berchtold Chirurgie. Elsevier, Urban & Fischer, München, 6. Aufl., S. 301-304
- (10) Beckebaum S, Klein CG, Sotiropoulos GC, Saner FH, Gerken G, Paul A, et al. (2009) Combined mycophenolate mofetil and minimal dose calcineurin inhibitor therapy in liver transplant patients: clinical results of a prospective randomized study. Transplant.Proc. 41 (6): 2567-2569
- (11) Bismuth H (2013) Revisiting liver anatomy and terminology of hepatectomies. Ann.Surg. 257 (3): 383-386

- (12) Braat AE, Blok JJ, Putter H, Adam R, Burroughs AK, Rahmel AO, et al. (2012) The Eurotransplant donor risk index in liver transplantation: ET-DRI. *Am.J.Transplant.* 12 (10): 2789-2796
- (13) Briceno J, Solorzano G, Pera C (2000) A proposal for scoring marginal liver grafts. *Transpl.Int.* 13 Suppl 1: S249-52
- (14) Briceno J, Marchal T, Padillo J, Solorzano G, Pera C (2002) Influence of marginal donors on liver preservation injury. *Transplantation* 74 (4): 522-526
- (15) Broelsch CE, Whittington PF, Emond JC, Heffron TG, Thistlethwaite JR, Stevens L, et al. (1991) Liver transplantation in children from living related donors. Surgical techniques and results. *Ann.Surg.* 214 (4): 428-37; discussion 437-9
- (16) Brown RS,Jr, Kumar KS, Russo MW, Kinkhabwala M, Rudow DL, Harren P, et al. (2002) Model for end-stage liver disease and Child-Turcotte-Pugh score as predictors of pretransplantation disease severity, posttransplantation outcome, and resource utilization in United Network for Organ Sharing status 2A patients. *Liver Transpl.* 8 (3): 278-284
- (17) Burroughs AK, Sabin CA, Rolles K, Delvart V, Karam V, Buckels J, et al. (2006) 3-month and 12-month mortality after first liver transplant in adults in Europe: predictive models for outcome. *Lancet* 367 (9506): 225-232
- (18) Cameron AM, Ghobrial RM, Yersiz H, Farmer DG, Lipshutz GS, Gordon SA, et al. (2006) Optimal utilization of donor grafts with extended criteria: a single-center experience in over 1000 liver transplants. *Ann.Surg.* 243 (6): 748-53; discussion 753-5
- (19) Chui AK, Haghighi K, Painter D, Jayasundera M, Hall G, Rao AR, et al. (1998) Donor fatty (steatotic) liver allografts in orthotopic liver transplantation. *Transplant.Proc.* 30 (7): 3286-3287
- (20) Chui AK, Shi LW, Rao AR, Verran DJ, Painter D, Koorey D, et al. (2000) Donor fatty (steatotic) liver allografts in orthotopic liver transplantation: a revisit. *Transplant.Proc.* 32 (7): 2101-2102
- (21) D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Sollinger HW, Hoffmann RM, Reed A, Knechtle SJ, et al. (1991) The predictive value of donor liver biopsies for the development of primary nonfunction after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 51 (1): 157-163
- (22) De Carlis L, Sansalone CV, Rondinara GF, Colella G, Slim AO, Rossetti O, et al. (1996) Is the use of marginal donors justified in liver transplantation? Analysis of results and proposal of modern criteria. *Transpl.Int.* 9 Suppl 1: S414-7
- (23) Desai NM, Mange KC, Crawford MD, Abt PL, Frank AM, Markmann JW, et al. (2004) Predicting outcome after liver transplantation: utility of the model for end-stage

liver disease and a newly derived discrimination function. *Transplantation* 77 (1): 99-106

(24) Doenecke A, Scherer MN, Tsui TY, Schnitzbauer AA, Schlitt HJ, Obed A (2010) "Rescue allocation offers" in liver transplantation: is there any reason to reject "unwanted" organs? *Scand.J.Gastroenterol.* 45 (12): 1516-1517

(25) Drenckhahn D, Fahimi D (2008) *Leber und Gallenblase*. In: Drenckhahn D (Hrsg) *Anatomie*. Elsevier, Urban & Fischer Verlag, München, Bd. 1, 17. Aufl., S. 702

(26) Dutkowski P, Oberkofler CE, Slankamenac K, Puhan MA, Schadde E, Mullhaupt B, et al. (2011) Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. *Ann.Surg.* 254 (5): 745-53; discussion 753

(27) Faber W, Seehofer D, Puhl G, Guckelberger O, Bertram C, Neuhaus P, et al. (2011) Donor age does not influence 12-month outcome after orthotopic liver transplantation. *Transplant.Proc.* 43 (10): 3789-3795

(28) Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA, et al. (2006) Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am.J.Transplant.* 6 (4): 783-790

(29) Figueras J, Busquets J, Grande L, Jaurrieta E, Perez-Ferreiroa J, Mir J, et al. (1996) The deleterious effect of donor high plasma sodium and extended preservation in liver transplantation. A multivariate analysis. *Transplantation* 61 (3): 410-413

(30) Fischer L, Klempnauer J, Beckebaum S, Metselaar HJ, Neuhaus P, Schemmer P, et al. (2012) A Randomized, Controlled Study to Assess the Conversion From Calcineurin-Inhibitors to Everolimus After Liver Transplantation-PROTECT. *Am.J.Transplant.* 12 (7): 1855-1865

(31) Fischer-Frohlich CL, Lauchart W (2006) Expanded criteria liver donors (ECD): effect of cumulative risks. *Ann.Transplant.* 11 (3): 38-42

(32) Fishbein TM, Fiel MI, Emre S, Cubukcu O, Guy SR, Schwartz ME, et al. (1997) Use of livers with microvesicular fat safely expands the donor pool. *Transplantation* 64 (2): 248-251

(33) Freeman RB,Jr, Wiesner RH, Harper A, McDiarmid SV, Lake J, Edwards E, et al. (2002) The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl.* 8 (9): 851-858

(34) Furtado A, Tome L, Oliveira FJ, Furtado E, Viana J, Perdigoto R (1997) Sequential liver transplantation. *Transplant.Proc.* 29 (1-2): 467-468

(35) Furukawa H, Todo S (2004) Evolution of immunosuppression in liver transplantation: contribution of cyclosporine. *Transplant.Proc.* 36 (2 Suppl): 274S-284S

- (36) Gambato M, Frigo AC, Rodriguez Castro KI, Senzolo M, Nadal E, D'Amico F, et al. (2013) Who fares worse after liver transplantation? Impact of donor and recipient variables on outcome: data from a prospective study. *Transplantation* 95 (12): 1528-1534
- (37) Gordon RD, Shaw BW, Jr, Iwatsuki S, Todo S, Starzl TE (1985) A simplified technique for revascularization of homografts of the liver with a variant right hepatic artery from the superior mesenteric artery. *Surg.Gynecol.Obstet.* 160 (5): 474-476
- (38) Griffith BP, Shaw BW, Jr, Hardesty RL, Iwatsuki S, Bahnson HT, Starzl TE (1985) Veno-venous bypass without systemic anticoagulation for transplantation of the human liver. *Surg.Gynecol.Obstet.* 160 (3): 270-272
- (39) Gruenberger T, Steininger R, Sautner T, Mittlbock M, Muhlbacher F (1994) Influence of donor criteria on postoperative graft function after orthotopic liver transplantation. *Transpl.Int.* 7 Suppl 1: S672-4
- (40) Gutgemann A, Schriefers KH, Esser G, Lee TS, Paquet KJ, Kaufer C (1969) Report of experience with homologous liver transplantation. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 94 (35): 1713-1717
- (41) Haberal M, Emiroglu R, Dalgic A, Karakayli H, Moray G, Bilgin N (2004) The impact of cyclosporine on the development of immunosuppressive therapy. *Transplant.Proc.* 36 (2 Suppl): 143S-147S
- (42) Haberal M, Boyvat F, Moray G, Karakayali H, Emiroglu R, Dalgic A (2006) A new technique for bile duct reconstruction in liver transplantation. *Transplant.Proc.* 38 (2): 584-588
- (43) Habib S, Berk B, Chang CC, Demetris AJ, Fontes P, Dvorchik I, et al. (2006) MELD and prediction of post-liver transplantation survival. *Liver Transpl.* 12 (3): 440-447
- (44) Henne-Bruns D (2012) Transplantation. Allgemeine Grundlagen. In: Henne-Bruns D (Hrsg) *Duale Reihe Chirurgie.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 4. Aufl., S. 1215-1219
- (45) Holstege A, Pausch J, Rösch W (2012) Leber, Galle, Pankreas. In: *Leber, Galle, Pankreas.* Duale Reihe Innere Medizin. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 3. Aufl., S. 579-582
- (46) Jung GE, Encke J, Schmidt J, Rahmel A (2008) Model for end-stage liver disease. New basis of allocation for liver transplantations. *Chirurg* 79 (2): 157-163
- (47) Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. (2001) A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 33 (2): 464-470

- (48) Lang H, Broelsch CE (2006) Lebertransplantation. In: Nagel E, Löhlein D (Hrsg) Pichlmayrs Chirurgische Therapie. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 3. Aufl., S. 767
- (49) Lucidi V, Lemye AC, Baire L, Buggenhout A, Hoang AD, Loi P, et al. (2007) Use of marginal donors for liver transplantation: a single-center experience within the Eurotransplant patient-driven allocation system. *Transplant.Proc.* 39 (8): 2668-2671
- (50) Macedo FI, Miranda LE, Fernandes JL, Padua TC, Figueroa JN, Neto OL, et al. (2010) Donor age as a predictor of risk for short-term outcomes after liver transplant. *Exp.Clin.Transplant.* 8 (3): 202-209
- (51) Malago M, Testa G, Frilling A, Nadalin S, Valentin-Gamazo C, Paul A, et al. (2003) Right living donor liver transplantation: an option for adult patients: single institution experience with 74 patients. *Ann.Surg.* 238 (6): 853-62; discussion 862-3
- (52) Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC (2000) A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 31 (4): 864-871
- (53) Marsman WA, Wiesner RH, Rodriguez L, Batts KP, Porayko MK, Hay JE, et al. (1996) Use of fatty donor liver is associated with diminished early patient and graft survival. *Transplantation* 62 (9): 1246-1251
- (54) Mathe Z, Paul A, Molmenti EP, Vernadakis S, Klein CG, Beckebaum S, et al. (2011) Liver transplantation with donors over the expected lifespan in the model for end-staged liver disease era: is Mother Nature punishing us? *Liver Int.* 31 (7): 1054-1061
- (55) Moore DE, Feurer ID, Speroff T, Gorden DL, Wright JK, Chari RS, et al. (2005) Impact of donor, technical, and recipient risk factors on survival and quality of life after liver transplantation. *Arch.Surg.* 140 (3): 273-277
- (56) Mossdorf A, Kalverkamp S, Langenbrinck L, Ulmer TF, Temizel I, Neumann U, et al. (2013) Allocation procedure has no impact on patient and graft outcome after liver transplantation. *Transpl.Int.* 26 (9): 886-892
- (57) Nadalin S, Malago M, Radtke A, Erim Y, Saner F, Valentin-Gamazo C, et al. (2007) Current trends in live liver donation. *Transpl.Int.* 20 (4): 312-330
- (58) Nardo B, Masetti M, Urbani L, Caraceni P, Montalti R, Filipponi F, et al. (2004) Liver transplantation from donors aged 80 years and over: pushing the limit. *Am.J.Transplant.* 4 (7): 1139-1147
- (59) Noujaim HM, de Ville de Goyet J, Montero EF, Ribeiro CM, Capellozzi VL, Crescentini F, et al. (2009) Expanding postmortem donor pool using steatotic liver grafts: a new look. *Transplantation* 87 (6): 919-925

- (60) Perez-Daga JA, Santoyo J, Suarez MA, Fernandez-Aguilar JA, Ramirez C, Rodriguez-Canete A, et al. (2006) Influence of degree of hepatic steatosis on graft function and postoperative complications of liver transplantation. *Transplant.Proc.* 38 (8): 2468-2470
- (61) Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, Hauss J, Bunzendahl H (1988) Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation)--a new method in the further development of segmental liver transplantation. *Langenbecks Arch.Chir.* 373 (2): 127-130
- (62) Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, et al. (1993) Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation--a multivariate analysis. *Transplantation* 55 (4): 807-813
- (63) Pokorny H, Langer F, Herkner H, Schernberger R, Plochl W, Soliman T, et al. (2005) Influence of cumulative number of marginal donor criteria on primary organ dysfunction in liver recipients. *Clin.Transplant.* 19 (4): 532-536
- (64) Rahmel A (2013) Distribution of livers from deceased donors : current allocation rules and algorithms. *Chirurg* 84 (5): 372-379
- (65) Rao AR, Chui AK, Shi LW, Tsai L, Leon CD, Sheil AG (2000) Is donor obesity related to liver steatosis and liver graft dysfunction in liver transplantation? *Transplant.Proc.* 32 (7): 2103
- (66) Renz-Polster H, Krautzig S (2008) Leber, Galle, Pankreas. In: Renz-Polster H, Krautzig S (Hrsg) *Basislehrbuch Innere Medizin*. Elsevier, Urban & Fischer Verlag, München, 4. Aufl., S. 682-727
- (67) Rocha MB, Boin IF, Escanhoela CA, Leonardi LS (2004) Can the use of marginal liver donors change recipient survival rate? *Transplant.Proc.* 36 (4): 914-915
- (68) Salizzoni M, Franchello A, Zamboni F, Ricchiuti A, Cocchis D, Fop F, et al. (2003) Marginal grafts: finding the correct treatment for fatty livers. *Transpl.Int.* 16 (7): 486-493
- (69) Schemmer P, Nickkholgh A, Hinz U, Gerling T, Mehrabi A, Sauer P, et al. (2007) Extended donor criteria have no negative impact on early outcome after liver transplantation: a single-center multivariate analysis. *Transplant.Proc.* 39 (2): 529-534
- (70) Schemmer P, Nickkholgh A, Gerling T, Weitz J, Buchler MW, Schmidt J (2009) Rescue allocation for liver transplantation within Eurotransplant: the Heidelberg experience. *Clin.Transplant.* 23 Suppl 21: 42-48
- (71) Schmidt HH, Nashan B, Propsting MJ, Nakazato M, Flemming P, Kubicka S, et al. (1999) Familial Amyloidotic Polyneuropathy: domino liver transplantation. *J.Hepatol.* 30 (2): 293-298

- (72) Sotiropoulos GC, Paul A, Molmenti E, Lang H, Frilling A, Napieralski BP, et al. (2005) Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis within the Eurotransplant area: an additional option with "livers that nobody wants". *Transplantation* 80 (7): 897-902
- (73) Sotiropoulos GC, Paul A, Gerling T, Molmenti EP, Nadalin S, Napieralski BP, et al. (2006) Liver transplantation with "rescue organ offers" within the eurotransplant area: a 2-year report from the University Hospital Essen. *Transplantation* 82 (3): 304-309
- (74) Sotiropoulos GC, Lang H, Saner FH, Beckebaum S, Wandelt M, Molmenti EP, et al. (2008) Long-term results after liver transplantation with "livers that nobody wants" within Eurotransplant: a center's experience. *Transplant.Proc.* 40 (9): 3196-3197
- (75) Stahl JE, Kreke JE, Malek FA, Schaefer AJ, Vacanti J (2008) Consequences of cold-ischemia time on primary nonfunction and patient and graft survival in liver transplantation: a meta-analysis. *PLoS One* 3 (6): e2468
- (76) STARZL TE, MARCHIORO TL, VONKAULLA KN, HERMANN G, BRITTAIN RS, WADDELL WR (1963) Homotransplantation of the Liver in Humans. *Surg.Gynecol.Obstet.* 117: 659-676
- (77) Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB, et al. (1968) Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann.Surg.* 168 (3): 392-415
- (78) Starzl TE, Klintmalm GB, Porter KA, Iwatsuki S, Schroter GP (1981) Liver transplantation with use of cyclosporin a and prednisone. *N.Engl.J.Med.* 305 (5): 266-269
- (79) Starzl TE, Hakala TR, Shaw BW,Jr, Hardesty RL, Rosenthal TJ, Griffith BP, et al. (1984) A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. *Surg.Gynecol.Obstet.* 158 (3): 223-230
- (80) Starzl TE, Iwatsuki S, Esquivel CO, Todo S, Kam I, Lynch S, et al. (1985) Refinements in the surgical technique of liver transplantation. *Semin.Liver Dis.* 5 (4): 349-356
- (81) Totsuka E, Dodson F, Urakami A, Moras N, Ishii T, Lee MC, et al. (1999) Influence of high donor serum sodium levels on early postoperative graft function in human liver transplantation: effect of correction of donor hypernatremia. *Liver Transpl.Surg.* 5 (5): 421-428
- (82) Verran D, Kusyk T, Painter D, Fisher J, Koorey D, Strasser S, et al. (2003) Clinical experience gained from the use of 120 steatotic donor livers for orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 9 (5): 500-505

(83) Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, et al. (2001) MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl.* 7 (7): 567-580

(84) Wilczek HE, Larsson M, Yamamoto S, Ericzon BG (2008) Domino liver transplantation. *J.Hepatobiliary.Pancreat.Surg.* 15 (2): 139-148

(85) Yoo HY, Molmenti E, Thuluvath PJ (2003) The effect of donor body mass index on primary graft nonfunction, retransplantation rate, and early graft and patient survival after liver transplantation. *Liver Transpl.* 9 (1): 72-78

Verwendete Abkürzungen

A.	<i>Arteria</i>
AIH	Autoimmunhepatitis
BMI	<i>Body Mass Index</i>
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
d. h.	das heißt
dl	Deziliter
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
EDC	<i>extended donor criteria</i>
et al.	<i>et alii</i>
ET	Eurotransplant
FNH	Fokal noduläre Hyperplasie
ggf.	gegebenenfalls
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HAT	<i>hepatic artery thrombosis</i>
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HU	<i>high urgency (status)</i>
i. S.	im Serum
ICU	<i>intensive care unit</i>

INR	<i>International Normalized Ratio</i>
kg	Kilogramm
l	Liter
Lig.	<i>Ligamentum</i>
LTx	Lebertransplantation
m	Meter
MELD	<i>model for end-stage liver disease</i>
mg	Milligramm
mmol	Millimol
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
NSE	<i>non-standard exceptions</i>
OP	Operation
PBC	Primär biliäre Zirrhose
PNF	Primäre Nichtfunktion
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
SE	<i>standard exceptions</i>
sog.	sogenannte/n
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
Tx	Transplantation
U	<i>Unit</i>
u. a.	unter anderem
UNOS	<i>United Network for Organ Sharing</i>

USA	<i>United States of America</i>
V.	<i>Vena</i>
v. a.	vor allem
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Segmenteinteilung der Leber nach Couinaud.....	1
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Lebertransplantation in Piggy-Back-Technik mitsamt der Anastomosenverhältnisse.....	5
Abbildung 3: Indikationen zur Lebertransplantation in Deutschland 2010 (bei Neuanschuldung auf der Warteliste).....	6
Abbildung 4: Lebertransplantationen in Deutschland.....	8
Abbildung 5: Ablauf des Allokationsverfahrens.....	11
Abbildung 6: Zusammenhang zwischen MELD-Score und 3-Monats-Mortalität.....	13
Abbildung 7: Anteil der Patienten am jeweiligen Allokationsverfahren.....	24
Abbildung 8: Alkoholkonsum der Spender der Gruppe „Zentrumsallokation“.....	26
Abbildung 9: Alkoholkonsum der Spender der Gruppe „Standardallokation“.....	27
Abbildung 10: Verfettungsgrad der Spenderlebern in der Nullbiopsie.....	28
Abbildung 11: Häufigkeit einer Fibrose der Spenderlebern in der Nullbiopsie.....	28
Abbildung 12: Verteilung der Kreatininwerte im Serum der Spender.....	30
Abbildung 13: Transplantationsindikationen in der Gruppe „Zentrumsallokation“.....	31
Abbildung 14: Transplantationsindikationen in der Gruppe „Standardallokation“.....	32
Abbildung 15: Verteilung des labMELD.....	33
Abbildung 16: Alkoholkonsum der Spender der Gruppe „Zentrumsallokation logistisch“.....	35
Abbildung 17: Alkoholkonsum der Spender der Gruppe „Zentrumsallokation medizinisch“.....	35
Abbildung 18: Verfettungsgrad der Spenderlebern in der Nullbiopsie.....	36

Abbildung 19: Häufigkeit einer Fibrose der Spenderlebern in der Nullbiopsie.....	37
Abbildung 20: Verteilung der Bilirubinwerte im Serum der Spender.....	38
Abbildung 21: Transplantationsindikationen in der Gruppe „Zentrumsallokation logistisch“.....	40
Abbildung 22: Transplantationsindikationen in der Gruppe „Zentrumsallokation medizinisch“.....	40
Abbildung 23: Komplikationen in der postoperativen Phase.....	42
Abbildung 24: Primäre Organfunktion und short-term Outcome.....	43
Abbildung 25: Komplikationen im Langzeitverlauf (Gesamtereignisse bezogen auf den gesamten Beobachtungszeitraum vom Tag der Transplantation bis zum 01.03.2012)...	44
Abbildung 26: Patientenüberleben nach Kaplan-Meier (Zentrumsallokation vs. Standardallokation).....	45
Abbildung 27: Komplikationen in der postoperativen Phase.....	46
Abbildung 28: Primäre Organfunktion.....	47
Abbildung 29: Komplikationen im Langzeitverlauf (Gesamtereignisse bezogen auf den gesamten Beobachtungszeitraum vom Tag der Transplantation bis zum 01.03.2012)...	48
Abbildung 30: Patientenüberleben nach Kaplan-Meier (Zentrumsallokation logistisch vs. Zentrumsallokation medizinisch).....	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Allgemeine Parameter der Spender.....	25
Tabelle 2: Intensivtherapie und Ischämiezeit.....	26
Tabelle 3: Ergebnisse der Signifikanztests hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Kategorien des Alkoholkonsums zwischen den Allokationsgruppen Zentrumsallokation vs. Standardallokation.....	27
Tabelle 4: Ergebnisse der Signifikanztests hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung der einzelnen Verfettungsgrade in der Nullbiopsie zwischen den Allokationsgruppen Zentrums- vs. Standardallokation.....	29
Tabelle 5: Laborparameter der Spender.....	29
Tabelle 6: Allgemeine Parameter der Empfänger.....	30
Tabelle 7: Ergebnisse der Signifikanztests hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Indikationsgruppen zwischen den Allokationsgruppen Zentrumsallokation vs. Standardallokation.....	32
Tabelle 8: MELD-Score und Wartezeit.....	33
Tabelle 9: Allgemeine Parameter der Spender.....	34
Tabelle 10: Intensivtherapie und Ischämiezeit.....	34
Tabelle 11: Ergebnisse der Signifikanztests hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Kategorien des Alkoholkonsums zwischen den Allokationsgruppen Zentrumsallokation logistisch vs. medizinisch.....	36
Tabelle 12: Ergebnisse der Signifikanztests hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung der einzelnen Verfettungsgrade in der Nullbiopsie zwischen den Allokationsgruppen Zentrumsallokation logistisch vs. medizinisch.....	37
Tabelle 13: Laborparameter der Spender.....	38
Tabelle 14: Allgemeine Parameter der Empfänger.....	39

Tabelle 15: Ergebnisse der Signifikanztests hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Indikationsgruppen zwischen den beiden Allokationsgruppen Zentrumsallokation logistisch vs. medizinisch.....	40
Tabelle 16: MELD-Score und Wartezeit.....	41
Tabelle 17: Intensivmedizinische Versorgung.....	43
Tabelle 18: Intensivmedizinische Versorgung.....	46

Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Heiner H. Wolters für die Überlassung des Themas und die stetige Unterstützung in den letzten Jahren bedanken.

Ein großer Dank geht auch an meine Betreuer, die mich bei allen Fragen rund um das Thema meiner Dissertation tatkräftig unterstützt haben. Zunächst sei hier Frau Dr. med. Esther Bonrath genannt, die mir bei der Einarbeitung in die Thematik eine große Hilfe war. Des Weiteren danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Sören Torge Mees, dass er sich dazu bereit erklärt hat, die Betreuung von Esther Bonrath zu übernehmen und mit großem Engagement unsere konstruktive Zusammenarbeit fortgesetzt hat. Schließlich gilt ein großer Dank Herrn Dr. med. Richard Hummel, der mir in der Schlussphase der Dissertation mit viel Geduld zur Seite stand und mich stets motivierte, die Arbeit zu einem erfolgreichen Abschluss zu bringen.

Für die Überlassung der histologischen Daten möchte ich dem Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Münster, insbesondere Herrn. Dr. med. Tilmann Spieker, danken.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Frau Elvira Eissing, die mir bei der Beschaffung der Patientenakten eine große Hilfe war und stets ein freundliches Wort für mich über hatte.

Nicht zuletzt gilt meine Dankbarkeit meinen Eltern, die mich stets in allen Belangen unterstützt und mit viel Geduld und Spannung die Fertigstellung dieser Arbeit begleitet haben.

Lebenslauf

