

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik Allgemein-, Viszeral-, und Transplantationschirurgie

Notfall- und Elektivoperationen nach Lebertransplantation:
Inzidenz, Morbidität und Mortalität.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin

durch die Medizinische Fakultät

der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von

Emil Novruzov

aus Yevlax

2018

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT
DUISBURG
ESSEN

Offen im Denken

ub | universitäts
bibliothek

Diese Dissertation wird über DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

DOI: 10.17185/duepublico/74025

URN: urn:nbn:de:hbz:464-20210302-085926-3

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. F. H. Saner

2. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. Ch. Jochum

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Oktober 2020

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
1 Einleitung und Zielsetzung	5
1.1 Transplantation der Leber	5
1.1.1 Indikation.	5
1.1.2 Organallokation und MELD (Model for End-Stage Liver Disease)- Score.	7
1.1.3 Operationsverfahren	10
1.2 Immunsuppression	12
1.2.1 Entwicklung und Einführung der Immunsuppression.	12
1.2.2 Das Nebenwirkungsprofil der Immunsuppressiva	15
1.2.3 Immunsuppressionskonzepte nach LTx.	16
1.3 Aufgabenstellung	17
2 Material und Methoden:.....	19
2.1 Patienten	19
2.2 Datenerhebung und Statistik	20
3 Ergebnisse:	24
3.1 Gesamtpatientenkollektiv	24
3.2 Elektivgruppe (Viszeralchirurgische OPs unter Elektivbedingungen)....	29
3.3 Notfallgruppe (Viszeralchirurgische OPs unter Notfallbedingungen).....	32
3.4 Der Vergleich der Notfall- und Elektivgruppe	35
4 Diskussion und Schlussfolgerung:	37
4.1 Allgemeines:.....	37
4.2 Operationen unter Notfallbedingungen.....	38
4.3 Operationen unter Elektivbedingungen	43
4.4 Schlussfolgerung.....	47
5 Zusammenfassung.....	50

6	Literaturverzeichnis	51
7	Anhang.....	60
7.1	Tabellenverzeichnis.....	60
7.2	Abbildungsverzeichnis.....	61
	Abkürzungsverzeichnis	62
	Danksagung	63
	Lebenslauf.....	64

1 Einleitung und Zielsetzung

1.1 Transplantation der Leber

1.1.1 Indikation.

Aktuell gilt die Organtransplantation als die effektivste Behandlungsmethode für eine fortgeschrittene Organinsuffizienz. Dieses zeigt sich in der weltweit stets steigenden Anzahl der Transplantationen. Allein im Jahre 2015 belief sich die Zahl der Transplantationen weltweit auf 126 670. Darunter betrug die Anzahl der Lebertransplantationen 27 759, nämlich 22 % der Gesamtzahl! (Global Observatory on Donation and Transplantation 2018). Die Lebertransplantation (LTx) ist die einzige kausale Therapie für fortgeschrittene chronischen Lebererkrankungen sowie akutes fulminantes Leberversagen. Die LTx ist in Deutschland mit durchschnittlich 990 Fällen/Jahr (2011–2016) die zweithäufigste durchgeführte Organtransplantation (DSO 2018). In der Literatur werden für LTx-Patienten 1-Jahres-, 10-Jahres und 20-Jahres-Transplantatüberlebensraten von 83,7 %, 64,7 % und 46,6 % angegeben (Schoening et al. 2013). Jedoch ist sie mit lebenslang notwendiger immunsuppressiver Therapie und deren zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden.

Die erste erfolgreiche Lebertransplantation bei Menschen gelang T. Starzl und seinem Team 1967 (23.07.1967) in Denver, USA, bei einem 1,5-jährigen Mädchen mit einem hepatozellulären Karzinom (HCC) nach mehreren LTx-Serien in verschiedenen Zentren weltweit mit erfolglosem Ausgang (Starzl et al. 1982). Zu den Ursachen für diese Misserfolge zählten diverse perioperative Komplikationen (z. B. schwere Sepsis, Lungenarterienembolie, Nachblutung) sowie ein fehlendes Verständnis für die optimale immunsuppressive Therapie bei lebertransplantierten Patienten (Moore et al. 1964, Demirleau et al. 1964).

Eine Indikation zur LTx liegt dann vor, wenn bei einer fortgeschrittenen Lebererkrankung die konservativen Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft sind. Grundsätzlich kommen Patienten mit Leberparenchymerkrankungen, cholestatischen Lebererkrankungen, bestimmten primären und sekundären Stoffwechselerkrankungen, vaskulären Ursachen einer Leberkrankung, Neoplasien, fulminantem

Leberversagen und anderen selteneren Ursachen in Frage (siehe Tabelle 1) (Farkas et al. 2014).

Tabelle 1: Indikationen für eine Lebertransplantation (LTx) modifiziert nach (Farkas et al. 2014).

Cholestatische Lebererkrankungen:	Primär sklerosierende Cholangitis (PSC), sekundär sklerosierende Cholangitis (SSC), Progressive familiäre intrahepatische Cholestase (Morbus Byler), Alagille-Syndrom (intrahepatische Gallengangshypoplasie), Extrahepatische Gallengangsatresie, Cholestatisch verlaufende Sarkoidose, Caroli-Syndrom, Kongenitale Fibrosen, medikamentös-toxische Cholestase, primär biliäre Zirrhose (PBC), sekundär biliäre Zirrhose (SBC), Transplantatversagen.
Stoffwechselerkrankungen:	Galaktosämie, Morbus Wilson, primäre Blutungsstörungen (ggf. mit Budd-Chiari-Syndrom), erythropoetische Protoporphyrurie, Störungen des Harnstoffzyklus (z. B. Citrullinämie), familiäre Amyloidose, Tyrosinämie, Hämochromatose, Glykogen-Speicherkrankheiten, α 1-Antitrypsinmangel, lysomale Speicherkrankheiten, Crigler- Najjar Typ I, Primäre Hyperoxalurie Typ I.
Leberparenchymschädigung:	posthepatitische (Hepatitis B, C, D) Leberzirrhose, durch Autoimmunhepatitis bedingte Leberzirrhose, alkoholische Leberzirrhose, kryptogen (idiopatische Leberzirrhose).
Fulminantes Leberversagen:	Intoxikationen (Paracetamol, Halothan (in Deutschland seit 2003 nicht mehr hergestellt), Tetrachlorkohlenstoff, Ecstasy u. a.), fulminante Virushepatitis (Hepatitis A, B, D, E), Budd-Chiari-Syndrom, Amanita Phalloides (Knollenblätterpilz), HELLP-Syndrom, akute Schwangerschaftsfettleber, primäre Nichtfunktion nach erfolgter Lebertransplantation.
Maligne Erkrankungen:	Neuroendokrine Tumore (strenge Indikationsstellung), Hepatoblastom, hepatozelluläres Karzinom (hauptsächlich bei Milan-Kriterien).
Vaskuläre Erkrankungen:	Budd-Chiari-Syndrom, Morbus Osler.
Andere Ursachen:	Lebertrauma, Leberzysten (Zystenleber, Echinokokkus alveolaris).

In Industrienationen sind die äthyltoxische Leberzirrhose und maligne Erkrankungen der Leber (HCC) die führenden Ursachen für eine Aufnahme auf die Warteliste für eine LTx. Während des Verfahrens sind die Kontraindikationen (Tabelle 2) ebenfalls zu beachten, was häufig im Ermessen des indikationsstellenden Transplantationszentrums liegt (Farkas et al. 2014).

Tabelle 2: Kontraindikationen für eine Lebertransplantation (LTx) modifiziert nach (Farkas et al. 2014).

Absolute Kontraindikation	Relative Kontraindikation
Fortgesetzter Alkoholkonsum	Psychosoziale Probleme
Unkontrollierte systemische Infektion	Fortgeschrittenes Alter
Extrahepatisches Malignom	Fortgeschrittene Adipositas oder Mangelernährung

1.1.2 Organallokation und MELD (Model for End-Stage Liver Disease)-Score.

Die Allokation (Vergabe) der Spenderorgane erfolgt nach den Richtlinien für die Wartelistenführung und Organvermittlung in dem jeweiligen Land. In Deutschland werden diese Richtlinien von der Bundesärztekammer festgelegt (Bundesärztekammer 2018).

Zur Optimierung der Organallokation sowie Förderung internationaler wissenschaftlicher Zusammenarbeit haben sich weltweit verschiedene Transplantationsstiftungen bzw. Plattformen gebildet. Die älteste und größte ist „Eurotransplant“, die für die Vergabe von Spenderorganen (Allokation) in mittlerweile 7 europäischen Ländern verantwortlich ist. Die Zusammenarbeit erfolgt auf Basis dieser Stiftung zwischen regionalen Transplantationszentren und Organspende-Organisationen. Eurotransplant wurde 1967 von J. van Rood gegründet, nachdem er die große klinische Bedeutung der Übereinstimmung der Human Leukocyte Antigene (HLA) von Spender und Empfänger für ein optimales Outcome bei der Nierentransplantation entdeckt hatte. Diese Stiftung sollte angesichts dieser Erkenntnis für die optimale Allokation der Organe zwischen regionalen Transplantationszentren sorgen, was auf eine sehr große Akzeptanz stieß. In Anlehnung an „Eurotransplant“ wurde im Jahre 1984 in den USA das „United Network for

Organ Sharing“ (UNOS) bzw. das „Organ Procurement and Transplantation Network“ (OPTN) gegründet (Eurotransplant International Foundation 2018, United Network for Organ Sharing 2018, Jochmans et al. 2017).

In den folgenden Jahren implementierte Eurotransplant weitere Organallokationsverfahren u. a. für Leber (1970er Jahre) und Lunge (1988). Die Zahl der beteiligten Transplantationszentren und Länder stieg somit weiter. In den Transplantationsgesetzen der Eurotransplant-Ländern bestehen gewisse Unterschiede, vor allem in den Organentnahmeverfahren. Im Vergleich dazu beruht das Organallokations- bzw. Organvergabeverfahren weitgehend auf dem „MELD-Score“. Ein gutes Beispiel dafür ist die in vergangenen Jahren in Deutschland kontrovers diskutierte „Widerspruchslösung“, nach der man einer Organspende nicht zustimmen, sondern einer Organentnahme ausdrücklich widersprechen muss.

Aufgrund der steigenden Expertise in den Transplantationszentren nahm die Nachfrage für Organe in den vergangenen Jahren deutlich zu. Aktuell gehört die LTx in großen Zentren zu den Standardeingriffen bei bestimmten Indikationen. Diese Entwicklung führt allerdings zu einer zunehmenden Anzahl der Patienten auf der Warteliste. Im Jahre 2017 wurden in Deutschland 760 Transplantationen nach postmortalen Organspende und 61 nach einer Lebendspende durchgeführt. 1213 Patienten wurden hingegen zusätzlich für die Warteliste angemeldet, was eine Versorgungslücke von 60 % ausmacht (DSO, 2017). Das führt zu deutlich erhöhter Morbidität und erhöhten Mortalitätsraten auf der Warteliste, auch wenn die Mortalitätsrate auf der Warteliste im Vergleich zur Prä-MELD-Ära (vor 2006) gesunken ist. Fast jeder vierte Patient (23 %) verstirbt, ohne eine Transplantation erhalten zu haben. Demnach sterben täglich ein bis zwei Patienten auf der Warteliste (Eurotransplant, 2011).

Der wichtigste theoretische Anspruch des Organallokationsverfahrens ist die Chancengleichheit für die Patienten. Die Aussicht auf ein Organ darf nicht vom Wohnort, vom sozialen Status, von der finanziellen Situation und von der Aufnahme in die Warteliste eines Transplantationszentrums abhängen. Weiter sollen schicksalhafte Nachteile möglichst ausgeglichen werden. Dem dienen unter anderem die Berücksichtigung der Wartezeit und die relative Bevorzugung von

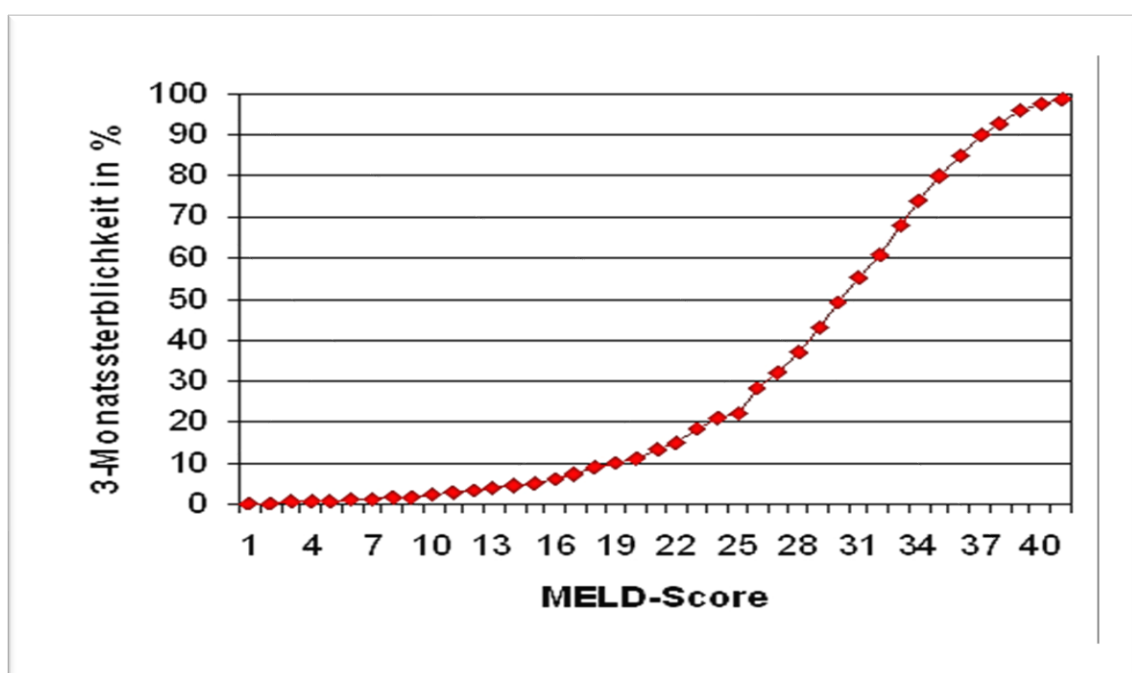
Patienten mit einer seltenen Blutgruppe oder bestimmten medizinischen Merkmalen wie seltene Gewebeeigenschaften und Unverträglichkeiten. Unter Einhaltung der o. g. Kriterien ist das wichtigste Maß für die Dringlichkeit einer LTx der MELD-Score (MELD = Model for End-Stage Liver Disease), welcher eine Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für Patienten im Endstadium einer Lebererkrankung, innerhalb von drei Monaten zu versterben, gibt. Während der Wert von 6 auf einen gesunden Patienten hindeutet, verweist der Wert von 40 auf einen Patienten mit einem 3-Monat-Letalitätsrisiko von 98 % (Wiesner et al. 2003). Die Organallokation nach diesem Bewertungssystem wird seit Dezember 2006 in der Mehrzahl der Eurotransplant-Länder, einschließlich Deutschland, durchgeführt. In der Regel wird der MELD-Score aus den Laborwerten für Serumkreatinin, Serumbilirubin und Prothrombinzeit (International Normalized Ratio, INR) berechnet (labMELD):

LabMeld

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

Der errechnete Wert wird auf ganze Zahlen gerundet und auf maximal 40 begrenzt (Abbildung 1).

Abbildung 1: Verhältnis MELD-Score und 3-Monat-Letalitätsrisiko bei Leberzirrhose modifiziert nach (Wiesner et al. 2003).



Für einen kleinen Teil der Patienten wird jedoch die Dringlichkeit der LTx durch den labMELD nicht adäquat ausgedrückt. Diesen Patienten wird auf Antrag ein sogenannter matchMELD zugewiesen. Der matchMELD orientiert sich an der Dringlichkeit und Erfolgsaussicht bei vergleichbaren Patienten mit anderen Lebererkrankungen. Dementsprechend wird für einen Patienten bei Aufnahme auf die Warteliste der labMELD berechnet oder auf Antrag wird ein matchMELD zugewiesen. Weitere medizinische Voraussetzungen für Lebertransplantation sind die Blutgruppenkompatibilität zwischen Spender und Empfänger sowie die optimale Spenderorgangröße (Bundesärztekammer 2018, Kamath et al. 2001).

1.1.3 Operationsverfahren

Die Operationstechnik der LTx wurde so weiterentwickelt, dass sie in vielen großen Transplantationszentren inzwischen ein Routineeingriff ist. Bei Standardsituationen gibt es wenige Unterschiede bezüglich der Operationstechnik bei verschiedenen Transplantzentren. Zusammenfassend bestehen die Operations- bzw. Verfahrensschritte aus folgenden Punkten:

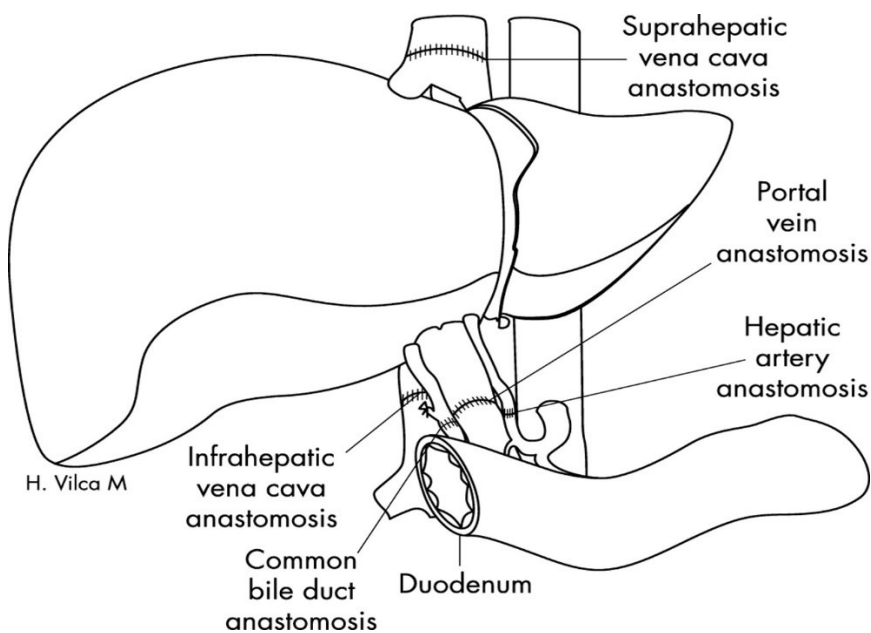
- 1) Entnahme der Spenderleber aus dem Spender,
- 2) Präparation und entsprechende Konservierung der Spenderleber mittels spezieller Lösungen (UW-Lösung (University of Wisconsin), Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat (HTK)-Lösung; Custodiol),
- 3) Entnahme der erkrankten Leber (Hepatektomie) aus dem Empfänger,
- 4) Implantation der Spenderleber mit Anastomosierung der zu- und abführenden hepatischen Gefäße und Rekonstruktion des Gallengangs.

In Westeuropa sowie Nordamerika werden überwiegend postmortale Spenderorgane rekrutiert. In vielen südeuropäischen sowie asiatischen Ländern besteht der Spenderorganpool größtenteils hingegen aus Leberlebendspenden. Aufgrund der trotz guter präoperativer Diagnostik, fortgeschrittener Operationstechnik und intensivmedizinischer Betreuung (ITS) weiterhin bestehenden perioperativen Risiken für Lebendspenden wird bislang in Industrienationen von diesem Verfahren Abstand genommen (Ghobrial et al. 2008).

Die Spenderorgane werden unmittelbar nach der Entnahme gekühlt und mit einer speziellen Lösung reichlich gespült zur Verlängerung der Ischämiezeiten bzw. Ischämietoleranz. Von den 1960er bis Ende der 1980er Jahre wurden überwiegend Plasma oder Collins-Lösungen verwendet, deren Zusammensetzung auf der Basis von intrazellulärem Matrixbestandteilen konzipiert wurde. Erst nach der Entwicklung dieser Lösungen wurde damals der lange Transport mit verlängerter Ischämiezeit der Spenderorgane möglich (Gubernatis et. al. 1990).

Nach entsprechender Präparation der Spenderleber wird sie in den Empfänger in orthotopischer Position (anatomisch richtige Position = orthotopisch) eingepflanzt. Bei einem postmortalen Spenderorgan werden in der Regel insgesamt 4 Gefäßanastomosen (supra- und infrahepatische Anastomose der unteren Hohlvene, Leberarterien-, Pfortaderanastomose) und eine Gallengangsanastomose (meistens als End-zu-End-Choledochostomien) angelegt. Die Abbildung 2 zeigt die Verhältnisse bei einer LTx-Operation.

Abbildung 2: Orthotopische Lebertransplantation nach konventioneller Technik (H. Vilca-Melendez et al. 2004).



1.2 Immunsuppression

1.2.1 Entwicklung und Einführung der Immunsuppression.

Die Unterscheidung von körpereigenem und körperfremdem Gewebe ist eine Aufgabe des Immunsystems. Dabei sind die HLA-Antigene von großer Bedeutung.

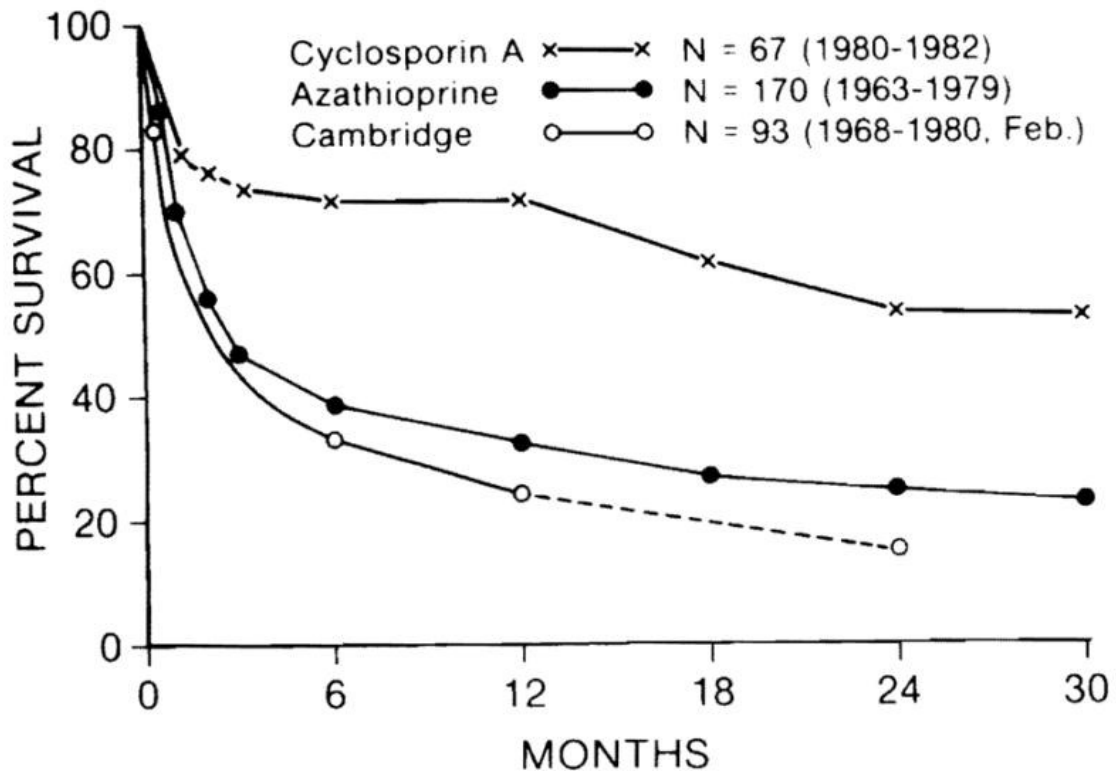
Diese Zelloberflächenproteine werden beim Menschen auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 in einem eng begrenzten Gebiet, dem sogenannten Haupthistokompatibilitätskomplex (major histocompatibility complex = MHC), kodiert. Sie unterliegen einem ausgeprägten genetischen Polymorphismus. Deshalb ist zur Vermeidung von Abstoßungsreaktionen bei Transplantationen eine ausreichend dosierte medikamentöse Immunsuppressionstherapie erforderlich (Benacerraf 1981). Zu diesem Zweck wurden bislang zahlreiche Wirkstoffe mit unterschiedlichen Wirkmechanismen entwickelt, welche mittlerweile trotz verschiedenen Neben- und Wechselwirkungen eine individualisierte Immunsuppressionstherapie der Transplantierten ermöglichen.

Die erste erfolgreiche Organtransplantation fand 1954 als eine Nierentransplantation unter eineiigen Zwillingen statt. In den 1950er Jahren bestand die Immunsuppressionstherapie lediglich aus Ganzkörperbestrahlung, welche für den Körper fatale Folgen hatte. In den 1960er Jahren fand die erste Verwendung der medikamentösen Immunsuppression durch 6-Mercaptopurine und Azathioprin (in Kombination mit Steroiden) statt. Die erste erfolgreiche Lebertransplantation durch Dr. Starzl et al. erfolgte unter Kombinationstherapie von Antilymphozytenglobulin (ALG), Azathioprin (AZA) und Steroid, wodurch im Verlauf gute kurzfristige Überlebensraten erzielt werden konnten (Starzl et al. 1982b). Als alternative Therapien erwiesen sich Splenektomie- sowie Thymomektomie-Operationen als erfolglos.

Ein Durchbruch in der Transplantationsmedizin gelang durch die Verwendung von Cyclosporin A (CYA) als Immunsuppressivum Anfang der 1980er Jahre, wodurch sich sowohl die kurzfristigen als auch die langfristigen Überlebensraten der Lebertransplantation enorm verbesserten (Pillai et al. 2009). Zum ersten Mal verwendeten Calne et al. 1979 CYA als Teil der Immunsuppressionstherapie bei

LTx-Patienten (Calne et al. 1979). Allerdings wurde CYA im Sinne des heutigen Konzepts als ein Bestandteil der Triple-Therapie (AZA + CYA + Steroid) zum ersten Mal 1980 durch Starzl et al. genutzt (Starzl et al. 1982a) (Abbildung 3). Durch diese Maßnahme konnte das Langzeitüberleben deutlich verlängert werden.

Abbildung 3: Die Entwicklung des Outcomes nach LTx in der Cyclosporin-A-Ära (Starzl et al. 1982a).



1984 wurde in Japan aus dem Bakterium *Streptomyces tsukubaensis* das Syntheseprodukt Tacrolimus (FK506) isoliert. Aufgrund der in vitro auftretenden immunsuppressiven Eigenschaften wurde das Medikament erstmals 1985 als „Rescue-Therapie“ an der Universität Pittsburgh bei akuten Abstoßungen verwendet. In nachfolgenden Jahren zeigten die Studien vergleichbare Werte von CYA und Tacrolimus bezüglich der Überlebenszeit von Patienten und Transplantaten. Außerdem erwies sich Tacrolimus (FK506) bezogen auf die akute und chronische Abstoßung als ein potenteres Immunsuppressivum zugleich mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil. Seit den 1990er Jahren wurde Tacrolimus unter dem Marktnamen Prograf® weltweit zunehmend verwendet (Starzl et al. 1989, Wiesner 1998).

Die Mycophenolsäure wurde erstmals 1893 aus *Penicillium glaucum* isoliert. Da deren immunsuppressive Wirkung erst spät erkannt wurde, wurde Mycophenolatmofetil (MMF) erst 1996 im europäischen Raum (Handelsname CellCept®) zugelassen. Nach bisherigen Erfahrungen zeigt MMF in Kombination mit Steroid und einem Calcineurininhibitor bessere Ergebnisse in Bezug auf akute Abstoßungsreaktionen als AZA (Gosio 1893, Rupprecht et al. 2005).

Eine weitere Gruppe von Immunsuppressiva sind die mTOR-Inhibitoren (mammalian Target of Rapamycin) mit Sirolimus und Everolimus. Sirolimus wurde erstmals 1969 aus Bodenproben isoliert und zeigte in Laborversuchen sowohl fungizide als auch zytostatische Eigenschaften. 1989 wurde es erstmals bei Organtransplantationen eingesetzt (Calne et al. 1989). Everolimus, ein halbsynthetisch hergestellter Proliferationshemmer mit immunsuppressiver Wirkung, wurde speziell für die orale Einnahme entwickelt.

Azathioprin ist ein Purin-Synthese-Hemmer und eines der ersten Immunsuppressiva, die in den 1960er Jahren als Erhaltungstherapie für Immunsuppression zum Einsatz kam. Potentere Immunsuppressiva wie Calcineurinhemmer sowie MMF haben diese Substanz verdrängt. Aktuell kommt diese Substanz zum Einsatz erst dann, wenn andere Immunsuppressiva aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils oder wegen zu hoher Kosten nicht zu verwenden sind (Moini et al. 2015).

Steroide bilden seit der ersten erfolgreichen Organtransplantation die Basis der Immunsuppressionstherapie (Starzl et al. 1963). Bei LTx werden Steroide primär in der Induktionsphase in Kombination mit einem Calcineurinhemmer (CYA, Tacrolimus) und MMF verwendet. In der Regel werden sie mittelfristig (innerhalb 6 Monaten ab Transplantation) manchmal mit Hinzufügen einer Antikörpertherapie ausschleichend verwendet (Bush 1990).

Um spätere steroidfreie Immunsuppressiva-Therapiekonzepte zu ermöglichen und eventuell niedrigere Bedarfsdosen für Calcineurinhemmer zu erwirken, wird im Rahmen der Induktionstherapie auf die sog. Antikörper-Therapie gesetzt. Hierbei handelt es sich primär um zwei Kategorien von Antikörpern, nämlich Antikörper mit T-Zelldepletion wie ATG (Antithymozytenglobulin) oder monoklonale Antikörper ohne T-Zelldepletion gegen einen Interleukin-2-Rezeptor (CD25) wie Basiliximab (Simulect). In Deutschland wird meist Basiliximab (Simulect)

eingesetzt. Dieses soll eine Stimulation der T-Zellen blockieren oder die T-Zellen vorübergehend weitestgehend zerstören (sog. Anti-Lymphozyten-Antikörper). Diese Substanzen werden hauptsächlich in der sog. Induktionsphase der Immunsuppression oder im Falle der akuten Abstoßungsreaktion eingesetzt. Sie senken die Abstoßungsrate und verringern den Gesamtbedarf für immunsuppressive Medikamente und verbessern somit deren Langzeit-Nebenwirkungsprofil, ohne die Gefahr opportunistischer Infektionen zu erhöhen (Mangus et al. 2012, Beckebaum et al. 2013, Neuhaus et al. 2002, Calmus et al. 2002).

1.2.2 Das Nebenwirkungsprofil der Immunsuppressiva

Immunsuppressive Therapiekonzepte bei LTx bestehen, wie oben beschrieben, aus Calcineurinhemmern, Antimetaboliten (MMF, mTOR-Hemmer), Steroiden und Antikörpern. Diese Medikamente zielen alle auf T-Zellen ab. Die Wirkmechanismen umfassen die Inhibition der T-Zell-Aktivierung oder -proliferation sowie eine T-Zell-Depletion. Dieses relativ große Repertoire der immunsuppressiven Medikamente lässt eine individuelle Therapiegestaltung in der Regel zu, indem man je nach dem Toxizitäts- bzw. Nebenwirkungsprofil der Medikamente bei individuellen Patienten das Therapieschema oder die Medikamentendosis entsprechend anpassen kann. Aktuell stellen die Calcineurinhemmer die Basis der Immunsuppressiva-Therapie dar und werden trotz teilweiser schwerer Nebenwirkungen wie erhöhte Nephro- und Neurotoxizität sowie einer erhöhten Gefahr von De-novo-Malignomen in über 95 % der Transplantzentren weltweit eingesetzt (Pillai et al. 2009, Jain et al. 2005) (Tabelle 3).

Dieses Nebenwirkungsprofil der Immunsuppressiva ist insbesondere im Langzeit-Follow-up zu beobachten. Die Vielzahl der Immunsuppressiva gewährleistet inzwischen sehr gute kurzfristige Lebertransplant-Überlebensraten bei gleichzeitig akzeptablen Nebenwirkungsraten.

Table 3: Nebenwirkungsprofil der Immunsuppressiva modifiziert nach (Pillai et al. 2009).

Medikament	Nebenwirkung
Takrolimus (FK)	Hyperlipidämie, Hypertension, Hyperkaliämie, Diabetes, Nephro- und Neurotoxizität usw.
Cyclosporin (CYA)	Hyperlipidämie, Hypertension, Hyperkaliämie, Diabetes, Nephro- und Neurotoxizität, Gingivahyperplasie usw.
Mycophenolatmofetil (MMF oder CellCept®)	Myelosuppression, GI-Beschwerden, erhöhtes Risiko opportunistischer Infektionen (CMV, HSV), teratogene Einflüsse in Schwangerschaft usw.
Everolimus (mTOR-Hemmer)	Hyperlipidämie, Myelosuppression, Proteinurie, Wundheilungsstörung, Pneumonitis, Hautausschlag, Hepatotoxizität, Pankreatitis usw.
Steroid	Diabetes, Hypertension, Adipositas, Osteoporose, Psychose, Katarakt, Hüftkopfnekrose usw.

Aufgrund der breiten Nebenwirkungsprofile dieser Medikamente und der speziellen immunologischen Funktion der Leber stellt die Gestaltung von Langzeit-Therapieprotokollen eine Herausforderung dar.

1.2.3 Immunsuppressionskonzepte nach LTx.

Da die Langzeitkomplikationen bei LTx-Patienten eher auf immunsuppressive Medikamente als chronische Abstoßung zurückgehen, versucht die Forschung aktuell, die Immunsuppressionsprotokolle zu optimieren und gleichzeitig auch die Immuntoleranz bei den lebertransplantierten Patienten zu fördern. Die Reduzierung der Belastung durch Immunsuppressiva darf aber nicht zu Lasten des Abstoßungsrisikos erfolgen. Ein komplettes Absetzen der Immunsuppressiva ist bislang bei den meisten LTx-Patienten nicht erfolgreich gewesen (Sanchez-Fueyo 2011, Scherer et al. 2007). Bei Berücksichtigung der Daten aus klinischen Studien und akzidenteller Ereignisse beträgt die Erfolgsquote maximal 25 % (Chandrasekharan et al. 2013).

Nach einer Lebertransplantationsoperation erfolgt häufig zusätzlich zur Basisimmunsuppression (Calcineurinhemmer ± MMF) je nach Transplantationszentrum und transplantiertem Organ eine Induktionstherapie mit mono- oder polyklonalen Antikörpern (z. B. Antithymozyten- oder Antilymphozytenglobulin). Die Basisimmunsuppression sollte lebenslang erfolgen. In der Initialphase werden häufig zusätzlich Corticosteroide (Methylprednisolon bzw. Prednisolon) in abnehmender Dosierung eingesetzt (Taylor et al. 2005).

Die Basisimmunsuppression besteht aus einer Kombination aus einem Calcineurinhemmer (CYA oder Tacrolimus) mit Steroiden, einem m-TOR-Hemmer wie Sirolimus oder Everolimus. mTOR-Hemmer gewinnen in verschiedenen Protokollen der Basisimmunsuppression bei Lebertransplantierten wegen Tumorleiden oder zunehmender Niereninsuffizienz allein oder in Kombination mit einem Calcineurinhemmer und/oder Steroiden vermehrt an klinischer Bedeutung. Der Purinsynthesehemmer MMF hat sich in Kombination mit Steroiden und/oder einem Calcineurinhemmer vielfach bewährt. Bei Transplantationspatienten mit Niereninsuffizienz können die nephrotoxischen Calcineurinhemmer durch MMF oder Everolimus teilweise oder komplett ersetzt werden (Taylor et al. 2005, Schlitt et al. 2001).

1.3 Aufgabenstellung

Die ansteigende Anzahl und die mittlerweile längeren Überlebensraten der Transplantpatienten führen zu zunehmenden Klinikaufhalten in der chirurgischen Abteilung (Goldberg et al. 2006, Bravo et al. 2007, Paul et al. 2009, Gautam et al. 2006). In den letzten Jahren stellen das fortgeschrittene Alter und Multimorbidität keine strenge Kontraindikation mehr für eine Transplantation dar. Deswegen muss mittel- und langfristig von einer steigenden Zahl von chirurgischen Eingriffen bei Posttransplantationspatienten ausgegangen werden. Hierzu zählen sowohl Elektiv- als auch Notfalloperationen.

Derzeit ist die Datenlage zum Outcome viszeralchirurgischer Operationen und deren Risikofaktoren und zur Morbidität/Mortalität unter Elektiv- und Notfallbedingungen für LTx-Patienten sehr unzureichend. Da eine reduzierte

Reservekapazität der Transplantatorgane auch im geringsten intraoperativen Stress – wie Hypotonie – zu Dekompensation führen kann, wird per se von einer erhöhten Gesamtmorbidität und -mortalität ausgegangen.

Zur empirischen Analyse dieser Zusammenhänge wurden in der vorliegenden Studie alle Patienten retrospektiv untersucht, bei denen im Zeitraum von 2005–2015 im Universitätsklinikum Essen eine LTx-Operation und anschließend eine viszeralchirurgische OP durchgeführt wurden. Damit wurde auf eine epidemiologische Datenerhebung bezüglich viszeralchirurgischer Operationen bei lebertransplantierten Patienten sowie deren Komplikationsraten, Prognosefaktoren und Management im Hinblick von Operationsdringlichkeit abgezielt.

2 Material und Methoden:

2.1 Patienten

In die Studie wurden die Patienten einbezogen, die im Zeitraum von 2005 bis 2015 am Universitätsklinikum Essen eine Lebertransplantation erhielten. Von den insgesamt 1273 Patienten wurden die Patienten ausgewählt, die sich in der Folgezeit einer zweiten viszeralchirurgischen Operation unterzogen hatten. Unter einer viszeralchirurgischen Operation ist die operative Behandlung der Bauchorgane (gesamter Verdauungstrakt, Leber, Gallenblase, Pankreas und Milz) aufgrund akuter Verletzung, bei Tumoren, Entzündungen oder Fehlbildungen zu verstehen.

Die Fälle mit lückenhafter Dokumentation oder gar fehlenden Akten wurden ausgeschlossen. Nach der ersten Selektion der Patienten ergab sich ein Studienkollektiv von insgesamt 91 Fällen. Einige Patienten wurden im Follow-up aus verschiedenen Gründen mehrfach operiert. Solche Fälle wurden aus der vorliegenden Arbeit zur Vermeidung einer Stichprobenverzerrung (Selektion Bias) ausgeschlossen. Somit ergab sich schließlich ein Patientenkollektiv bestehend aus 71 Fällen für die vorliegende Arbeit.

Ausschlusskriterien
Wiederholte Operationen bei einem bestimmten Patienten (unabhängig vom zeitlichen Abstand)
Lückenhafte bzw. fehlende Dokumentation

Es wurde darüber hinaus das Patientenkollektiv je nach Operationsdringlichkeit (Notfalleingriffe vs. Elektiveingriffe) in zwei Gruppen eingeteilt. Die Einteilung erfolgte nach den Leitlinien des American College of Surgeons, National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP 2018). Danach umfassen elektive Eingriffe nur Patienten, die von ihrer häuslichen Umgebung am Eingriffstag für einen nicht-notfallmäßigen Eingriff ins Krankenhaus aufgenommen werden. Dagegen sind Notfalleingriffe dadurch charakterisiert, dass die Patienten bei der Indikationsstellung zur OP bereits aufgrund eines anderen medizinischen

Problems im Klinikum bzw. in einer anderen Abteilung oder Notfallambulanz vorstellig waren oder von einem anderen Krankenhaus verlegt wurden.

Der individuelle Nachsorgezeitraum erstreckte sich bis zum Tod der Patienten oder bis zum Ende des Follow-up im Oktober 2017. Da die Patienten über einen Zeitraum von ca. 10 Jahre an unterschiedlichen Daten operiert wurden und als Ende des Follow-up für alle Fälle einheitlich ein bestimmtes Datum festgelegt wurde, fiel das individuelle Follow-up der Patienten sehr unterschiedlich aus.

2.2 Datenerhebung und Statistik

Alle Daten in dieser Studie sind retrospektiv erhoben und entstammen den Krankenakten, die entweder als Originale im Archiv des Transplantationszentrums einsehbar oder in elektronischer Form über das Softwareprogramm des Klinikums zugänglich sind.

Zur Darstellung deskriptiver Statistiken wurden die Zählung der Häufigkeiten sowie mathematischer Funktionen wie Mittelwert, Standardabweichung, Median, Maximum, Minimum und Spannweite verwendet. Die Daten wurden mit dem Statistik-Programm SPSS 24 (Statistical Package for the Social Sciences) von IBM sowie Microsoft Office Excel 2016 erfasst und ausgewertet.

Die aufgetretenen Komplikationen wurden nach der Klassifikation der chirurgischen Komplikationen nach Clavien-Dindo erfasst, kategorisiert und ausgewertet (leicht: < III und schwer > III) (Dindo et al. 2004) (Tabelle 4).

Als Eingangsparameter wurden Alter, Geschlecht, Lebergrunderkrankung bzw. die LTx-Indikation, der Body-Mass-Index (BMI), der prä- und postoperative MELD Score, die Op-Dauer, Krankenhaus- und Intensivstationsverweildauer (VWD), perioperatives immunsuppressive Regime und sämtliche prä- und postoperativen laborchemischen Werte erhoben. Der auf drei Laborparametern basierende MELD-Score (Model for End-Stage Liver Disease) gibt den Schweregrad einer Lebererkrankung an und somit kann das auch sehr starke Hinweise auf den Allgemeinzustand eines Patienten geben.

Tabelle 4: Klassifikation chirurgischer Komplikationen nach Clavien-Dindo modifiziert nach (Dindo et al. 2004).

Grad		Untergrade	Definition
Grad I			Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit einer pharmakologischen, operativen, endoskopischen oder radiologischen Intervention. Erlaubtes therapeutisches Regime: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie
Grad II			Bedarf an medikamentöser Behandlung mit nicht unter Grad I angeführten Medikamenten inklusive parenteraler Ernährung und Bluttransfusionen
Grad III			Komplikationen mit chirurgischem, endoskopischen oder radiologischem Interventionsbedarf
		IIIa	Ohne Vollnarkose
		IIIb	Mit Vollnarkose
Grad IV			Lebensbedrohliche Komplikationen (einschließlich ZNS-Komplikationen wie Hirnblutung, ischämischer Insult, Subarachnoidalblutung, jedoch exklusive TIA), die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen
		IVa	Dysfunktion eines Organs (inklusive Dialyse)
		IVb	Dysfunktion multipler Organe
Grad V			Tod des Patienten
Suffix „d“ (Behinderung)			Suffix „d“ Wenn die Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung an einer Komplikation leiden, wird das Suffix „d“ (für „Behinderung“) zum jeweiligen Komplikationsgrad hinzugefügt. Dieses Etikett weist auf die Notwendigkeit einer Nachuntersuchung zur vollständigen Beurteilung der Komplikation hin

- a) Bilirubin
- b) Kreatinin
- c) Blutgerinnungszeit: gemessen anhand der INR (international normalized ratio)

Für die Berechnung des MELD-Scores wurde die folgende Formel herangezogen:

$$10 \times (0,957 \times \ln(\text{Serumkreatinin [mg/dl]}) + 0,378 \times \ln(\text{Bilirubin ges. [mg/dl]}) + 1,12 \times \ln(\text{INR}) + 0,643).$$

Angesichts dieser Tatsache wurde bei jedem Patienten präoperativ (vor der viszeralchirurgischen OP) der MELD-Score erhoben, um präoperativ ein standardisiertes klinisches Bild der LTx-Patienten zu erhalten. Damit sollte der Einfluss des präoperativen Allgemeinzustandes der Patienten auf die postoperative Komplikationsrate untersucht werden.

Die komplette Liste der erhobenen Parameter ist in der Tabelle 5 detailliert aufgelistet.

Tabelle 5: Retrospektiv erhobene Patientendaten bzw. -parameter.

Transplantatvariablen	LTx-Datum, LTx-Indikation, Kaltischämiezeit, Warmischämiezeit
Patientenvariablen	Geschlecht, Alter, präoperativer BMI, präoperativer MELD-Score, Operationsindikation
Operationsvariablen (viszeralchirurgische)	Operationsmethode, Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation, Operationsdatum, Operationsdauer, KH-VWD, ITS-VWD, Blutprodukttransfusion, perioperatives Immunsuppressiva-Protokoll.

Für die deskriptive Statistik wurden Häufigkeiten, Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, Maxima, Minima und die Spannweite verwendet. Die parametrischen Daten sind mittels studentschem T-Test und bei fehlender Normalverteilung mit dem Mann-Whitney-U-Test ausgewertet worden. Hierfür wurden alle parametrischen Daten zunächst auf ihre erforderliche

Verteilungscharakteristik, Normalverteilung und Linearität getestet. Für die Auswertung von nicht-parametrischen Daten wurde der Chi-Quadrat-Test (χ^2) in Kontingenztabelle verwendet.

Sämtliche statistischen Auswertungen sind für diese beiden Gruppen jeweils durchgeführt und die Ergebnisse analysiert worden.

Mit der multiplen logistischen Regressionsanalyse wurde anschließend der Zusammenhang zwischen allen potenziellen Einflussfaktoren, bekannten Kovariablen, Risikofaktoren und Komplikationsraten analysiert. Das Signifikanzniveau wurde beim p-Wert < 0,05 angesiedelt.

3 Ergebnisse:

3.1 Gesamtpatientenkollektiv

Im Zeitraum von 2005 bis 2015 erhielten insgesamt 1273 Patienten im Universitätsklinikum Essen eine LTx. Von diesem Gesamtkollektiv wurden die Patienten mit einer in der Folgezeit stattgefundenen viszeralchirurgischen Operation selektiert. Hauptausschlusskriterien sind mangelnde Dokumentation und wiederholte Operationen bei einem bestimmten Patienten. In solchen Fällen wurde stets die erste Operation in diese Arbeit aufgenommen und weiter ausgewertet. Die weiteren Krankenhausaufenthalte bzw. „Fälle“ von denselben Patienten wurden somit zur Vermeidung einer Stichprobenverzerrung nicht für diese Arbeit herangezogen. Außerdem wurden ebenfalls die Fälle mit einer viszeralchirurgischen Operation während des LTx-Krankenhausaufenthalts ausgeschlossen. Letztendlich ergab sich ein Patientenkollektiv von insgesamt 71 Patienten. Unter diesem Kollektiv waren 50 Männer (70,5 %) und 21 Frauen (29,5 %). Die Altersverteilung zum Zeitpunkt der viszeralchirurgischen Operation erstreckte sich von 27 bis 72 Jahren. Das mediane Alter des Kollektivs lag bei 54 Jahren mit einem Mittelwert von $55 \pm 1,1$ Jahre (SF).

Dieses Patientenkollektiv wurde weiter in Elektiv- und Notfallgruppe eingeteilt:

- a) Elektivgruppe: 59 Fälle
- b) Notfallgruppe: 12 Fälle

Die Transplantationsindikationen bzw. die Ätiologie der Lebererkrankungen sind in Tabelle 6 aufgelistet.

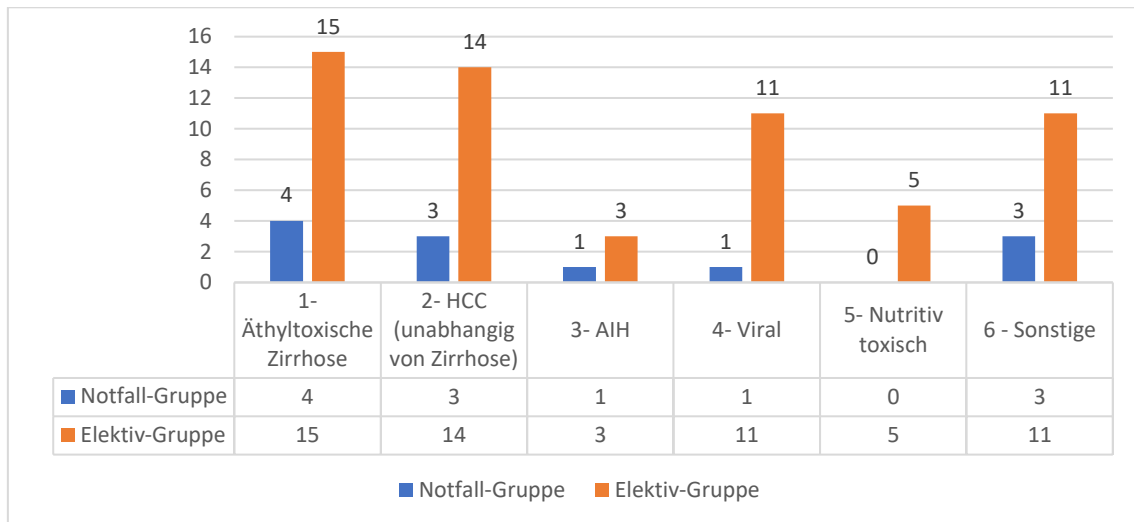
Die Häufigkeitsverteilung der Ätiologie der Lebererkrankung bzw. die Transplantationsindikation ist in Abbildung 4 für die Hauptgruppen (Notfallgruppe vs. Elektivgruppe) dargestellt.

Die Zeitperiode zwischen Lebertransplantation und der ersten OP betrug bei Elektivfällen durchschnittlich 58 Monate mit einem Median von 39 Monaten. Bei Notfallfällen hingegen lag diese bei 40 Monaten mit einem Median von 18 Monaten. Der mediane MELD-Score lag bei 10; der Mittelwert betrug $10 \pm 0,3$.

Tabelle 6: Transplantationsindikationen.

Transplantationsindikation	Zahl	Kommentar
Äthyltoxische Leberzirrhose	19	N/A
Hepatozelluläres Karzinom (HCC)	17	Da HCC-Patienten unabhängig von der Ätiologie demselben Organallokationskriterium unterliegen, wurden diese Fälle weiterdifferenziert. Für die Organallokation sind in der Regel die Mailand-Kriterien ausschlaggebend, auch wenn in Einzelfällen LTx „außerhalb“ der Mailand-Kriterien durchgeführt werden.
Leberzirrhose auf dem Boden von Autoimmunhepatitis	4	N/A
Leberzirrhose auf dem Boden von viraler Hepatitis	12	N/A
Leberzirrhose nutritiv-toxischer Genese	5	Nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH-Zirrhose, n = 3), subakutes Leberversagen medikamentös-toxischer Genese bei Carbamazepin-Gabe (n = 1) und kryptogene Leberzirrhose (n = 1).
Sonstige Ursachen	14	Angeborene Lebererkrankungen (Zystenleber, Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, Morbus Wilson) Autoimmunlebererkrankungen (primäre biliäre Cholangitis (PBC), primäre sklerosierende Cholangitis (PSC), Verschluss der Arteria hepatica, akutes Leberversagen (Budd-Chiari-Syndrom) und maligne Tumoren (cholangiozelluläres Karzinom der Leber, Leberfiliae eines neuroendokrinen Tumors des Ileums).

Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der Ätiologie der Lebererkrankung bzw. Transplantationsindikation.



Es wurde die Daten über die Dauer der Krankenhaus- und Intensivstationsaufenthalte sowie der Operationszeit erhoben und weiter je nach Gruppe differenziert ausgewertet. Die durchschnittliche Krankenhausverweildauer, Intensivstationsverweildauer und OP-Dauer (in Minuten) lag jeweils bei 11 Tagen, 1 Tag und 119 Minuten. Innerhalb der Hauptgruppen (Notfall- und Elektivgruppe) wurden weiter – je nach dem Auftritt der Komplikationen – Subgruppen gebildet, nämlich die Fälle „mit Komplikationen“ und „ohne Komplikationen“. Wie es aus der tabellarischen Darstellung dieser Parameter bei Abbildung 5 hervorgeht, wurden diese nach Subgruppen weiter ausdifferenziert.

Um eine Organabstoßung zu vermeiden, benötigen Patienten nach der Transplantation eine geeignete immunsuppressive Therapie. Dazu stehen verschiedene Protokolle zur Verfügung. In der vorliegenden Arbeit ließen sich 3 Hauptimmunsuppressionsregime erkennen:

1. Tacrolimus Monotherapie ± Steroidgabe
2. Tacrolimus, Mycophenolat-Mofetil (MMF), Steroid; mit entsprechender perioperativer Umstellung
3. Tacrolimus, Mycophenolat-Mofetil (MMF), Steroid; ohne entsprechende perioperative Umstellung

Abbildung 5: Übersicht der Mittelwerten von

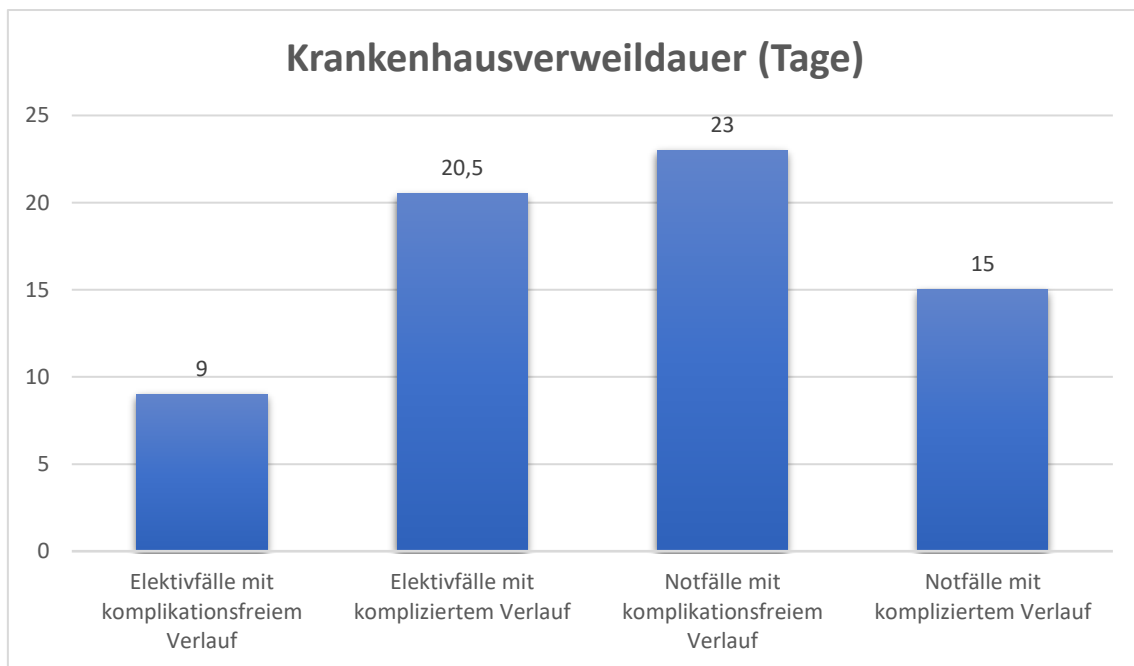
a) Krankenhausverweildauer (KH-VWD, in Tagen)

b) Intensivstation Verweildauer (ITS-VWD, in Tagen)

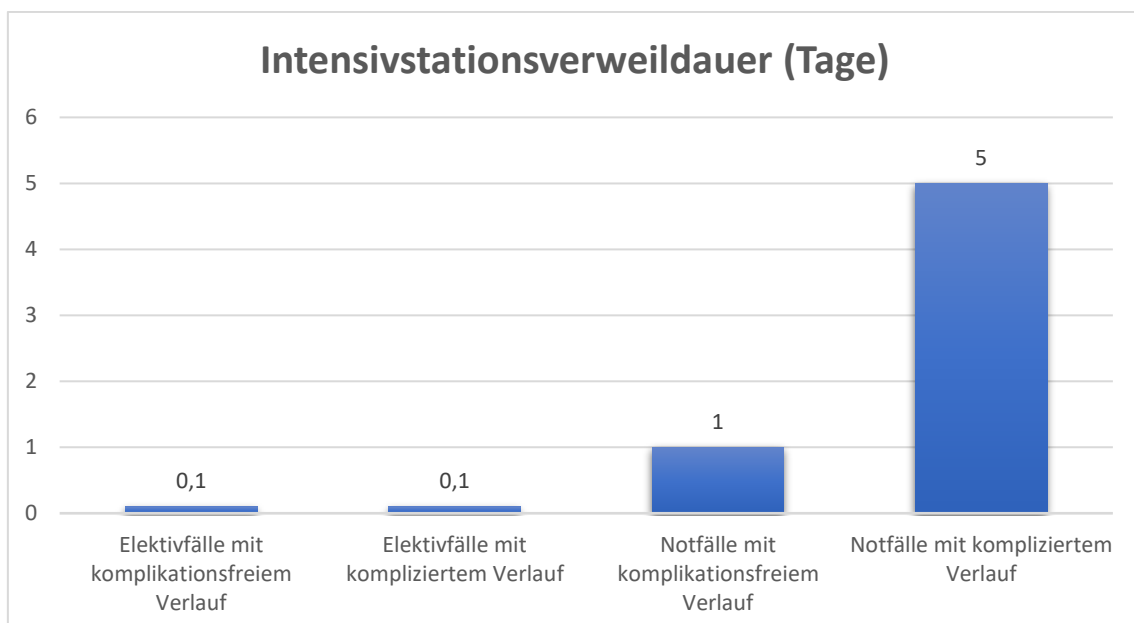
c) Operationsdauer (in Minuten)

nach Gruppen und Verlaufsformen.

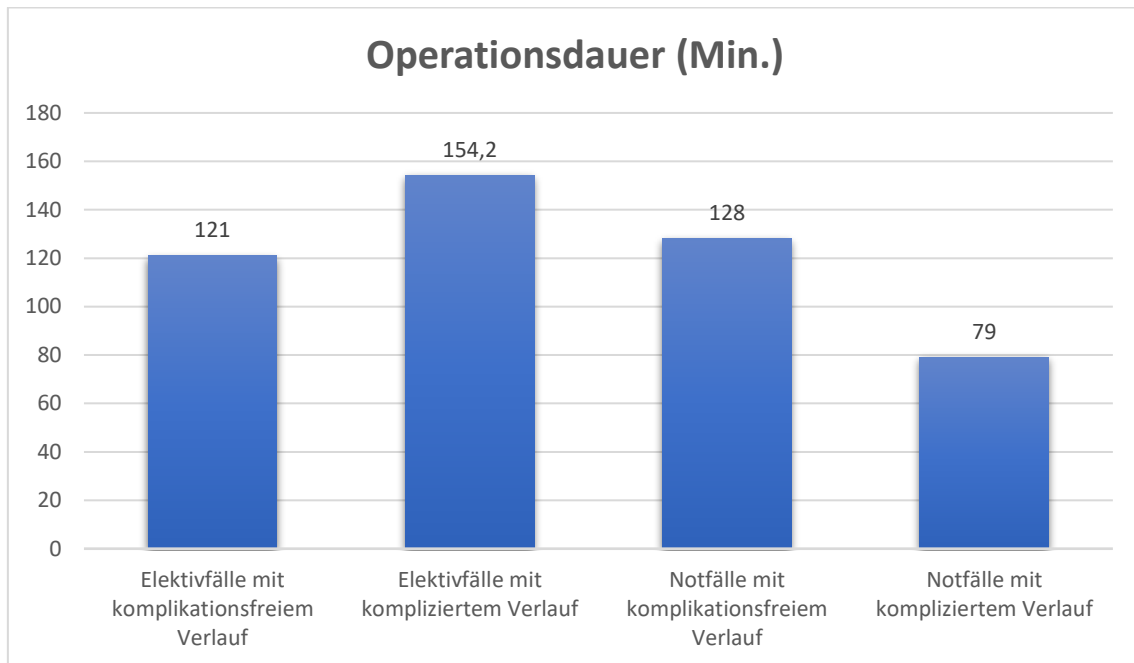
a)



b)



c)



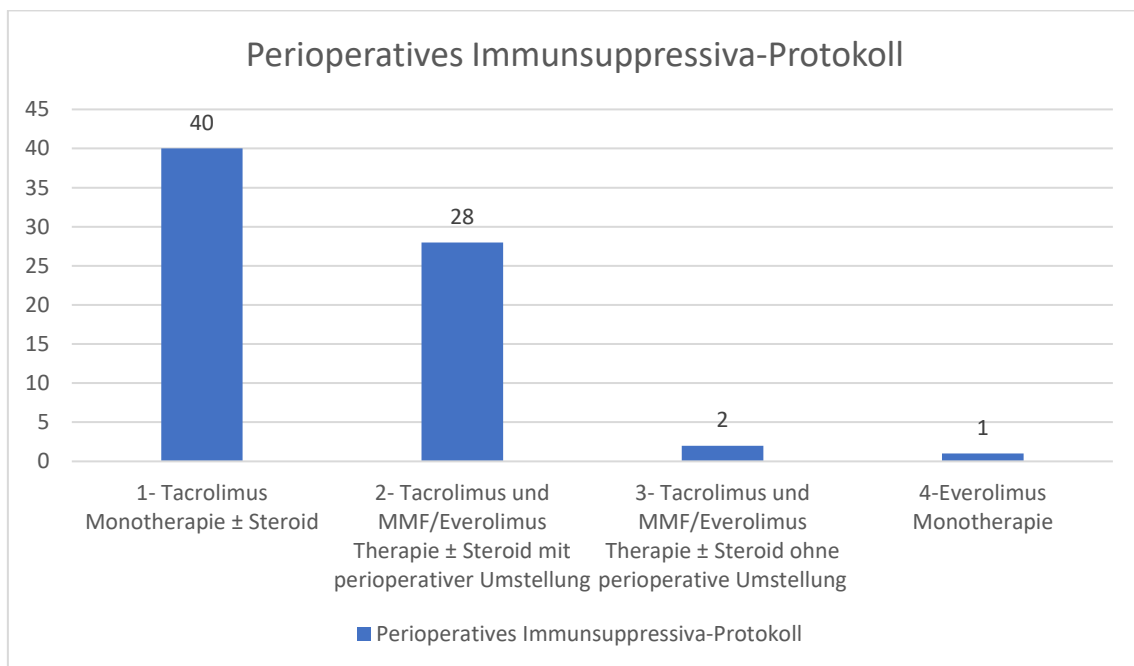
Diese 3 Haupttherapieregime wurden weiter in Subgruppen eingeteilt je nach deren Nebenwirkungsprofil und infolgedessen zu erwartender perioperativer Umstellung des Therapieregimes. Lediglich ein Patient konnte nicht diesen Gruppen zugeordnet werden. Denn der Patient litt an einem Rezidiv eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) und diese Patienten erhalten in der Regel eine Immunsuppressiva-Therapie bestehend aus antiproliferativen Substanzen, z. B. Everolimus, um den Tumorprogress zu verhindern. Auch wenn ein sehr erhöhtes perioperatives Risikoprofil für dieses Präparat beschrieben wird, konnte man nach entsprechender Nutzen/Risiko-Abwägung die Gabe dieses Präparats nicht pausieren oder gar absetzen. Auch Mycophenolatmofetil (MMF) ist mit einem sehr erhöhten perioperativen Risikoprofil verbunden. Deshalb wird im Klinikalltag die perioperative Umstellung bzw. das Absetzen dieses Präparats angestrebt, was sich auch in den Zahlen dieser Arbeit widerspiegelt.

Das Hauptregime der Immunsuppressiva ließ sich folgendermaßen zusammenfassen und die Daten wurden entsprechend erhoben und ausgewertet (Tabelle 7 und Abbildung 6).

Tabelle 7: Perioperatives Immunsuppressiva-Protokoll.

Zusammenfassung des perioperativen Immuntherapieregimes bei dem Gesamtkollektiv	
Protokoll Nr. 1	Tacrolimus Monotherapie ± Steroid Gabe
Protokoll Nr. 2	Tacrolimus, Mycophenolat-Mofetil (MMF), Steroid; mit entsprechender perioperativer Umstellung
Protokoll Nr. 3	Tacrolimus, Mycophenolat-Mofetil (MMF), Steroid; ohne entsprechende perioperative Umstellung

Abbildung 6: Verteilung der perioperativen Therapieregime.



3.2 Elektivgruppe (Viszeralchirurgische OPs unter Elektivbedingungen)

Das Alter der Patienten in der Elektivgruppe zum Zeitpunkt der viszeralchirurgischen OP reichte von minimal 35 bis maximal 72 Jahren, der Median lag bei 56

Jahren. Lediglich 15 Patientinnen waren weiblichen Geschlechts (25 %), die restlichen 44 (75 %) Patienten waren männlich. Der Zeitraum von der Transplantation bis zur Nicht-Transplantations-OP betrug durchschnittlich 58 Monate (Median 40 Monate). Es wurden Fälle mit einer OP innerhalb von 30 Tagen nach der LTx von dieser Arbeit ausgeschlossen.

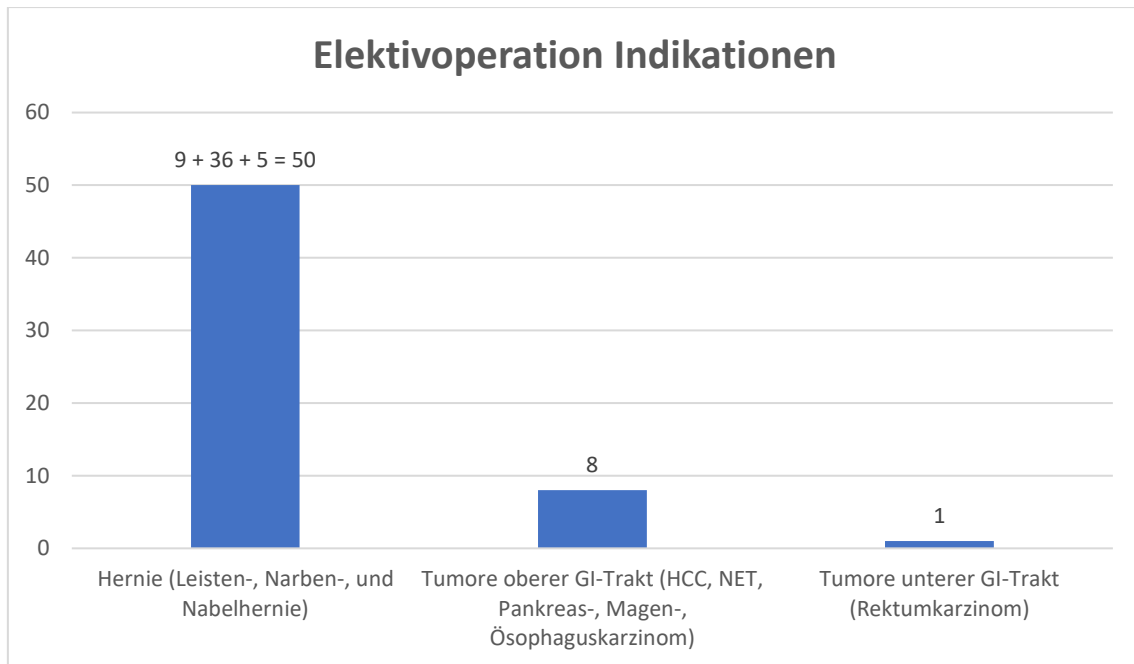
Der präoperative Body-Mass-Index (BMI) betrug durchschnittlich 26 kg/m² mit einem Median von 26. Hier zeigte sich eine Normalverteilung der Daten. Der präoperative MELD-Score reichte von minimal 6 bis maximal 16 und der Median lag bei 9. Anhand dieser Daten kann man insgesamt präoperativ von einem guten Allgemeinzustand der Patienten ausgehen.

Die mediane Beobachtungszeit in der Follow-up-Periode betrug 105 Monate. Während des Follow-Ups verstarben 11 Patienten an Transplantatzirrhose oder Malignomprogress. Es wurde kein eingriffsassoziierter Mortalitätsfall beobachtet.

Bei den Elektiv-OPs handelte es sich überwiegend um abdominelle Hernie (85 %) ohne Einklemmungssymptomatik. Insgesamt wurden 36 Narbenhernien, neun Leistenhernien sowie fünf Nabelhernien operiert. In 15 % der Fälle handelte es sich um onkologische OPs oder elektive Splenektomien. Zu den onkologischen OPs gehörten explorative Laparotomien mit Probeentnahme oder Organresektionen (z. B. Adrenalektomie, Resektionen am Gastrointestinaltrakt) (Abbildung 7).

Die durchschnittliche Krankenhausaufenthalts-, Intensivstationsaufenthalts- und OP-Dauer betrug 10 Tage, < 1 Tag und 121 Minuten. Bei den Fällen mit kompliziertem Verlauf verdoppelte sich die Krankenhausverweildauer auf 20 Tage und die OP-Dauer erhöhte sich auf durchschnittlich 154 Minuten im Vergleich zu 121 Minuten im Normalfall (siehe Abbildung 5). Bei der Intensivstationsverweildauer bestand kein Unterschied zwischen den Fällen mit und ohne Komplikationen. Eine perioperative Transfusion von Blutprodukte fand nur in wenigen Fällen statt, sodass ein klinischer oder statistischer Rückschluss für dessen Einfluss auf die Komplikationsrate nicht möglich war. Es wurden sämtliche sowohl präoperativen

Abbildung 7: Operationsindikationen bei der Elektivgruppe.



als auch postoperativen Laborwerte zur Auswertung herangezogen (Tabelle 5).

Für jeden Laborparameter wurden die postoperativen Tage 1 (POD 1), 3 (POD 3), 5 (POD 5) und der Entlassungstag (E-Tag) als Stichtage angenommen, um den Verlauf zu beurteilen.

In der Elektivgruppe traten insgesamt 6 leichte (< III) und 3 schwere (> III) Komplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation der chirurgischen Komplikationen auf. Das entspricht einer Komplikationsrate von insgesamt 15,2 %. Schwerwiegende Komplikationen machten somit 33 % aller Komplikationen aus. Bei den Komplikationen (Grad IIIb) handelte es sich um operative Revisionen unter Intubationsnarkose (ITN) (Abbildung 9). Für die Details dieser Klassifikation sollte die Tabelle 4 erneut in Betracht gezogen werden.

Unter Fällen mit leichter Komplikation (< III nach der Clavien-Dindo-Klassifikation) waren insgesamt vier Fälle mit Wundheilungsstörungen, Abszessen oder Seromen der Wunde. Wundheilungsstörungen als Nebenwirkung verschiedener Immunsuppressiva sind im Klinikalltag nicht unbekannt. Solche Fälle wurden mit konventionellen chirurgischen Methoden (in der Regel eine offene

Wundbehandlung mit täglichem Verbandwechsel) lokal behandelt. Nach der Clavien-Dindo-Klassifikation gelten solche Störungen des postoperativen Verlaufs als chirurgische Komplikation nach Grad I.

Angesichts der immunsuppressiven Therapie mittels MMF kann man die lokalen Wundheilungsstörungen auf Medikamentennebenwirkung zurückführen, auch wenn diese Annahme sich in der vorliegenden Arbeit aufgrund der relativ kleinen Stichprobengröße statistisch nicht belegen lässt. Trotz der bekannten ausgeprägten Wundheilungsstörungen, die unter Everolimus beobachtet werden, trat bei dem einen Patienten, der unter Everolimus-Monotherapie operiert wurde, keine Wundheilungsstörung auf. Auch in diesem Fall lässt sich aufgrund unzureichender Stichprobengröße keine Schlussfolgerung ziehen.

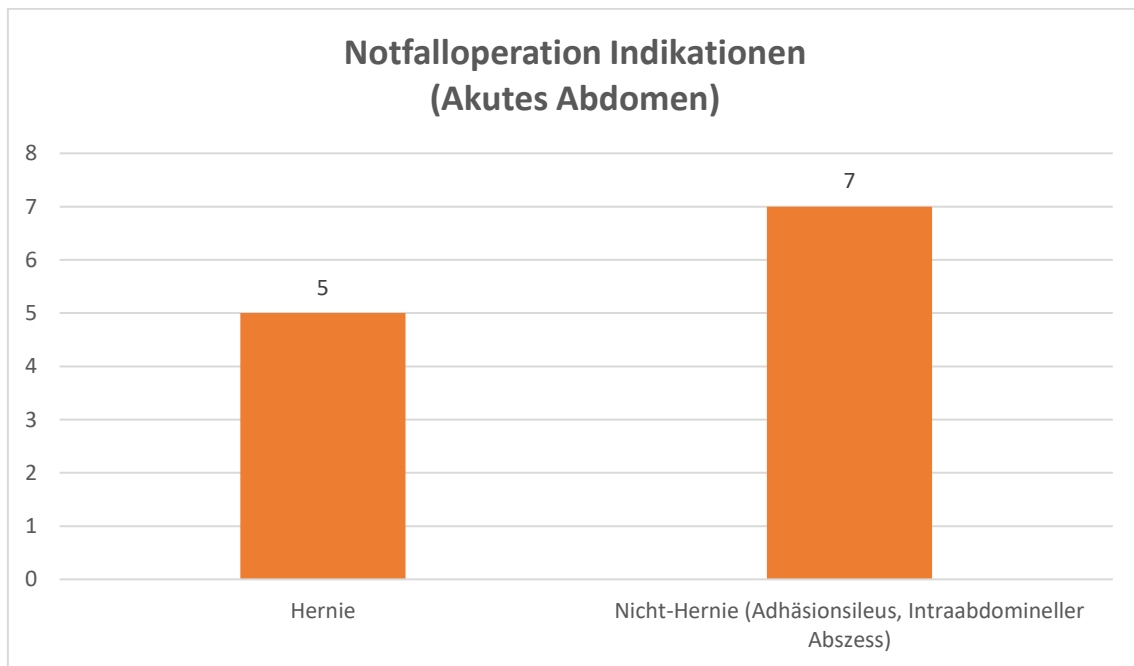
3.3 Notfallgruppe (Viszeralchirurgische OPs unter Notfallbedingungen)

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der viszeralchirurgischen OP reichte in der Notfallgruppe von minimal 56 Jahre bis maximal 70 Jahre; der Median lag bei 56 Jahren. Das Geschlechtsverhältnis war mit jeweils sechs männlichen und weiblichen Patienten ausgewogen. Der präoperative BMI betrug durchschnittlich 24 kg/m² (Median 24 kg/m²). Der präoperative MELD-Score reichte von minimal 7 bis maximal 25 (Median 12). Im Vergleich zur Elektivgruppe befanden sich die Patienten der Notfallgruppe in einem schlechteren präoperativen Allgemeinzustand.

Die mediane Follow-up-Periode beträgt 74 Monate. Im Follow-up wurden insgesamt 5 Patienten zensiert. Ein Patient verstarb perioperativ an septischem Schock mit Multiorganversagen auf dem Boden von pneumogener Sepsis bei fortgeschrittener Transplantatzirrhose. Es war der einzige perioperativ Verstorbene im Gesamtkollektiv. Weitere vier Patienten sind im Laufe der Transplantationsnachsorge an Transplantatversagen auf dem Boden von Transplantatzirrhose oder Malignomprogress verstorben.

Da es sich in dieser Gruppe um Notfalloperationen handelt, hatten alle Patienten per se ein klinisches Bild des akuten Abdomens. In fünf Fällen lag eine abdominelle Hernie mit Einklemmungs-/Inkarzerationssymptomatik vor. In diesem Fall erfolgte eine Hernioplastie mit Dünndarmteilresektion. Bei den restlichen Fällen war ein Adhäsionsileus die Hauptursache für den Notfalleingriff (Abbildung 8).

Abbildung 8: Operationsindikationen bei der Notfallgruppe.



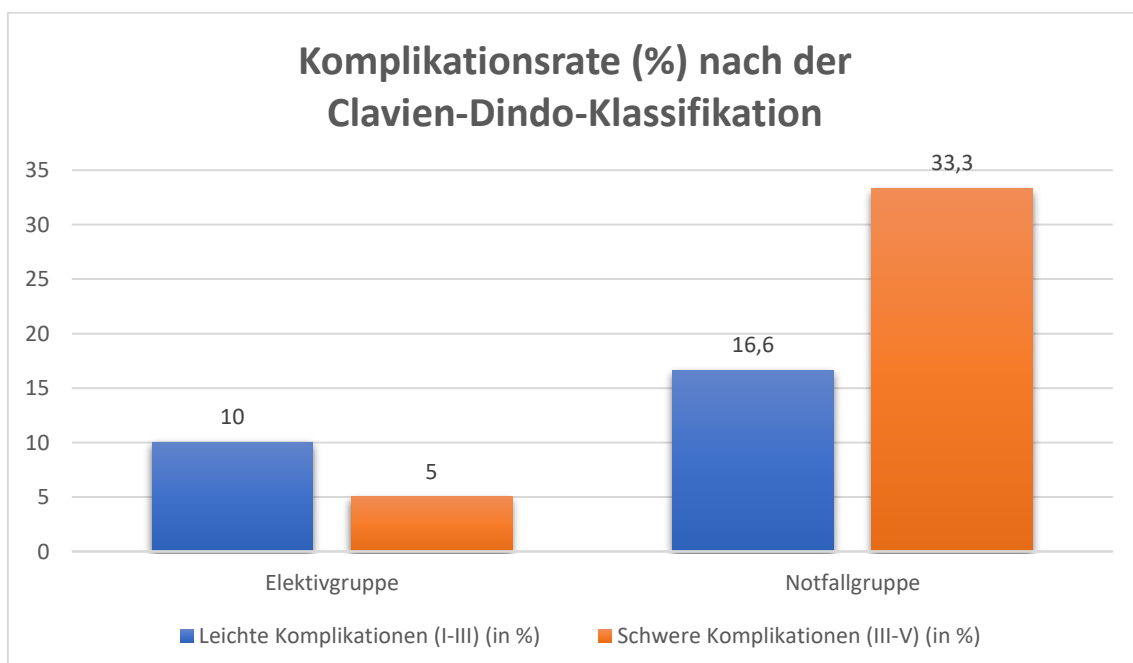
In dieser Gruppe traten insgesamt in sechs Fällen Komplikationen auf, darunter in zwei leichte (< III) und vier schwere (> III) Komplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation sowie 1 Todesfall (Stadium V). Das ergibt eine Gesamtkomplikationsrate von ca. 50 %. Davon waren 66,6 % als schwerwiegend einzustufen (Abbildung 9). Somit betrug die Mortalität in dieser Gruppe 8,3 %. (Für die Details dieser Klassifikation sollte die Tabelle 4 erneut in Betracht gezogen werden.)

Die drei schweren Komplikationen (>III nach der Clavien-Dindo-Klassifikation) sind mit Darmresektionen behaftet, beispielsweise im Falle von Dünndarmteilresektion bei inkarzierter abdomineller Hernie. In einem Fall lag eine Nabelhernie mit eingeklemmtem Dünndarm vor und bei dem zweiten lag eine Narbenhernie mit eingeklemmtem Dünndarm vor. In dem dritten Fall handelte es sich erneut

um ein Ileusbild wegen einer inneren Hernie mit inkarzeriertem Dünndarm. In zwei Fällen wurde Hernioplastie mit Dünndarmteilresektion durchgeführt. Beim dritten Fall erfolgte lediglich eine Hernioplastie. In zwei Fällen kam es postoperativ zu schwerwiegenden Wundheilungsstörungen mit dem klinischen Bild eines Platzbauchs (komplettes Auseinanderweichen der Bauchdecke nach einer abdominalen Operation mit möglichem Austritt der Viszera aus dem Bauchraum). Daher musste eine chirurgische Revision unter Intubationsnarkose durchgeführt werden. Im dritten Fall wurde aufgrund erneuter Ileussympomatik zum Ausschluss einer mechanischen Ursache eine explorative Laparotomie unternommen. Außerdem kam es in vier Fällen zu Wundheilungsstörungen mit Abszess. Zwei Fälle wurden einer chirurgischen Revision unter Intubationsnarkose unterzogen, was als schwerwiegende Komplikation (Grad IIIb nach Clavien-Dindo) klassifiziert wurde. Die restlichen Fälle wurden konservativ mit einer offenen chirurgischen Behandlung am Patientenbett (Grad I) therapiert.

In der gesamten Notfallgruppe betrug die durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer (in Tagen), Intensivaufenthaltsdauer (in Tagen) und Operationsdauer (in Minuten) jeweils 18, 2 und 106 mit jeweils einem Median von 2, 17 und 96. Bei den Fällen mit kompliziertem Verlauf erhöhte sich im Vergleich zu den

Abbildung 9: Verteilung der Fälle nach Komplikationsraten nach der Clavien-Dindo-Klassifikation.



komplikationslosen Verläufen die durchschnittliche Krankenhausverweildauer von 15 auf 22 Tage und die OP-Dauer von 79 auf 150 Minuten. Auch die Intensivstationsverweildauer verfünffachte sich bei komplizierten Verläufen von durchschnittlich einem Tag auf fünf Tage ($p = 0,03$).

Eine Transfusion mit Blutprodukten fand perioperativ auch in dieser Gruppe nur in Ausnahmefällen (Erythrozytenkonzentrat-Transfusion – lediglich bei drei Patienten präoperativ und bei zwei Patienten postoperativ) statt, sodass eine Analyse des Einflusses dieses Parameters auf die Komplikationsrate nicht möglich war.

Weiter wurden sowohl die präoperativen und postoperativen Laborwerte ausgewertet ohne ein statistisch belastbares Ergebnis (Tabelle 5).

3.4 Der Vergleich der Notfall- und Elektivgruppe

Hinsichtlich des Alters konnte zwischen der Elektiv- und Notfallgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (siehe Tabelle 8). Das Gleiche galt für die Komplikationsrate und das Gesamt-OP-Outcome. Auch der BMI erwies sich als irrelevant. Lediglich der präoperative MELD-Score zeigte eine statistisch signifikante Differenz zwischen der Notfall- und Elektivgruppe.

Tabelle 8: Vergleich der Patientencharakteristika der Notfall- und Elektivgruppe (Mittelwert).

	Notfallgruppe	Elektivgruppe	p-Wert
Alter (in Jahren)	53	55	0,26
BMI (kg/m ²)	24	26	0,21
MELD-Score	13	9,5	0,007

Der größte Teil der Elektivpatienten erhielt ein Therapieregime mit zwei oder drei Wirkstoffen und hatte z. T. invasivere Eingriffe. Während der klinische Verlauf von Patienten mit Narbenherniotomien im allgemeinen komplikativ verlief, gestaltete sich der Verlauf von Patienten mit Organresektion (z. B. Gastrektomie,

Dünndarm- oder Nebennierenresektion) komplikationsfrei. Wie in der Abbildung 7 dargestellt ist, machen die Herniotomieoperationen ca. 85 % der Elektivgruppe aus.

Die multivariate Analyse, die sämtliche Faktoren einschließlich laborchemischer Werte erfasste, ergab weder für die Notfall- noch für die Elektivgruppe ein relevantes Ergebnis über die Aussagekraft der Faktoren bezüglich postoperativer Komplikationen. Vergleicht man nur die Fälle mit Komplikationen mit den Fällen ohne Komplikationen unabhängig von der Gruppe, lässt sich weiterhin keine statistisch belastbare Aussage treffen.

Somit scheint lediglich der präoperative MELD-Score sowohl bei der Notfallgruppe als auch bei Elektivgruppe eine signifikante Aussagekraft über die postoperative chirurgische Komplikationsrate zu haben ($p = 0,007$).

4 Diskussion und Schlussfolgerung:

4.1 Allgemeines:

Durch die zunehmende Anzahl an Transplantationen und die guten Langzeitüberlebensraten müssen Transplantatpatienten vermehrt unter Notfall- („akutes Abdomen“) und Elektivbedingungen (z. B. elektive Hernienchirurgie) viszeralchirurgisch behandelt werden. Das chirurgische Management dieses Patientenkollektivs stellt eine besondere Herausforderung dar, da alle Patienten immunsupprimiert sind.

Die immunsuppressive Therapie führt zu Medikamentenwechselwirkungen, Wundheilungsstörungen und postoperativen Komplikationen (Lin & Cosgrove 2006). Auf dem Boden einer medikamentösen Immunsuppression können neben lymphoproliferativen Erkrankungen und infektiösen Komplikationen (Cytomegalovirus, Clostridium difficile usw.) auch gastrointestinale Erkrankungen entstehen (Popov et al. 2000).

Die Datenlage zum Thema Nicht-Transplantat-OPs bei transplantierten Patienten ist nicht befriedigend. Die vorhandene Literatur bezieht sich meist auf Herz-, Lungen- und Nieren- und Pankreastransplantpatienten (Savar et al. 2006, Bhatia, et al. 1997, Paul et al. 2009, Karakayali et al. 2002, Timrott et al. 2014, Reshef et al. 2012). Studien in der Größenordnung der vorliegenden retrospektiven Single-Center-Studie über LTx-Patienten fehlen. Angesichts der multiplen Funktionen der Leber im Immunsystem und der speziellen immunsuppressiven Therapieregimes bei LTx-Patienten sind die Studienergebnisse von Patienten mit anderen Organtransplantationen nur eingeschränkt übertragbar.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Risiko- und Prognosefaktoren für Komplikationen bei viszeralen OPs an LTx-Patienten unter Elektiv- und Notfallbedingungen analysiert. Aufgrund der mangelhaften Datenlage zu dieser Thematik werden die Morbiditäts- und Mortalitätsraten – trotz der oben erwähnten Einschränkungen – mit den Daten von Nicht-Transplantatpatienten und von Patienten mit anderen Organtransplantationen verglichen.

Somit können die erhobenen Daten für künftige Arbeiten zur Inzidenz, Morbidität und Mortalität bei Notfall- und Elektiv-OPs als Ausgangspunkt dienen.

4.2 Operationen unter Notfallbedingungen

Die Selektion der Patienten erfolgte nach der Definition des ACS-NSQIP (American College of Surgeons, National Surgical Quality Improvement Program) für die Notfallbedingungen (ACS NSQIP 2018).

In diesem Patientenkollektiv (17 % von Gesamtpatientenkollektiv) betrug die Fallanzahl $n = 12$, bestehend aus 6 weiblichen und 6 männlichen Patienten. Das mittlere Alter lag bei 53 mit einem Median von 56. Der Zeitraum von Transplantation bis zur Nicht-Transplantat-OP betrug durchschnittlich 43 Monate mit einem Median von 23 Monate.

Bei dem einzigen Mortalitätsfall (Grad V nach der Clavien-Dindo-Klassifikation) handelte sich es um einen Patienten mit einer bereits seit einer Woche bestehenden akuten gedeckt perforierten Sigmadivertikulitis. Nach der Übernahme des Patienten (61 Jahre) aus einem auswärtigen Krankenhaus wurde umgehend eine Sigmaresektion nach Hartmann (eine Sigmaresektion mit Rektumblindverschluss und Anlage eines endständigen Descendostoma) durchgeführt. Der Allgemeinzustand des Patienten war bereits präoperativ schlecht (MELD-Score 25!). Einen Tag später verstarb der Patient auf der Intensivstation an einem septischen Schock mit Transplantatversagen.

Dieser im Gesamtpatientenkollektiv einzige Mortalitätsfall ist eher auf den instabilen präoperativen Allgemeinzustand des Patienten zurückzuführen als auf die chirurgische Technik oder die perioperative immunsuppressive Therapie. Dieser Fall verdeutlicht den häufig unpezifischen oder subklinischen Krankheitsverlauf in diesem Patientengut (Gautam et al. 2006), was zu Diagnose- und somit Therapieverzögerungen führt. Bei rechtzeitiger Vorstellung in einem Transplantationszentrum oder rechtzeitiger Erkennung des Krankheitsbildes in dem auswärtigen Krankenhaus wäre der klinische Verlauf des Patienten mutmaßlich positiver

ausgefallen. Durch diesen Patienten betrug die Mortalitätsrate in der Notfallgruppe 8,3 %.

In der Literatur ist die Datenlage zum Thema viszeraler OPs bei LTx-Patienten extrem lückenhaft. Deshalb wurden ähnliche Studien bzw. Fallserien aus der Literatur jeweils für Transplantatpatienten anderer Organe und Nicht-Transplantatpatienten zum Vergleich herangezogen. Zahlreiche Studien belegen das schlechtere Outcome sowie die erhöhten Kosten für das Gesundheitssystem im Falle der Notfalleingriffe. Die Notfallbedingung ist bei Darm-OPs ein unabhängiger Prognosefaktor für eine erhöhte Morbidität und Mortalität. Als Vergleichsstudien wurden im Rahmen der vorliegenden Dissertation Analysen mit Nicht-Transplantationspatienten verwendet (Tabelle 9).

Racz et al. (2012) untersuchten die Morbidität und Mortalität bei abdominellen, kolorektalen sowie hernienchirurgischen Eingriffen unter Notfall- und Elektivbedingungen. Bezüglich der mit dem Krankenhausaufenthalt assoziierten Morbidität und Mortalität (Inhospital Mortality/Morbidity) bestand kein wesentlicher Unterschied bei Patienten < oder > 90 Jahre. Das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko unter Notfallbedingungen war mit einer niedrigen 1-Jahres-Gesamtüberlebensrate deutlich erhöht (Racz et al. 2012, Spivak et al. 1996). Diese Ergebnisse korrelieren im Wesentlichen mit den Resultaten von Keller et al. (1987), die ein ausgedehnteres Spektrum an abdominellen Eingriffen analysierten.

Laut Mueller et al. (2011) sind die Hauptfaktoren für ein schlechtes Outcome bei Patienten mit akuter Divertikulitis unter Notfallbedingungen die Komorbidität der Patienten sowie die Ausdehnung der Peritonitis bzw. die intraabdominelle Entzündungssituation. Auch Vermeulen et al. (2007) machten den präoperativen Zustand (ASA-Score; Risikoklassifikation nach der American Society of Anesthesiologists) sowie die Ausdehnung der Peritonitis (Mannheimer Peritonitis-Index) für die unter Notfallbedingungen erhöhten Morbidität- und Mortalitätsraten verantwortlich. Antolovic et al. (2009) bestätigten diese Befunde durch eine Analyse der chirurgischen Komplikationen über die Clavien-Dindo-Klassifikation. Allerdings differenzierten die Autoren nicht zwischen den Notfall- und Elektivbedingungen.

Auch aus Studien zur abdominalen Hernienchirurgie wird die Bedeutung der präoperativen Komorbidität und des Alters der Patienten für eine erhöhte Komplikationsrate ersichtlich. Unter elektiven Bedingungen ist das Geschehen eher als multifaktoriell zu bewerten (Simon et al. 2015).

Saunders et al. (2012) untersuchten auf der Basis des „UK Laparotomy Network“ die Risikofaktoren und das Outcome bei einer Laparotomie unter Notfallbedingungen bei Nicht-Transplantatpatienten. Insgesamt nahmen 1853 Patienten aus 35 Krankenhäusern unterschiedlicher Versorgungsstufen (von Akut- bis Maximalversorger) an der retrospektiven Studie teil. In der Studie zeigten Laparotomien nach viszeralchirurgischen Indikationen eine durchschnittliche Mortalitätsrate von 14,9 %. Subgruppenspezifisch (Alter, ASA-Klassifikation) schwankten die Werte von 4,2 % bis 24,4 %.

Die Übersichtsarbeiten von Becher et al. (2011) und Ingraham et al. (2011) eignen sich aufgrund der Patientenauswahlkriterien, nämlich nach ACS-NSQIP (American College of Surgeons, National Surgical Quality Improvement Program), der Risikostratifikation sowie der Auswertung der Komplikationen (System vergleichbar mit Clavien-Dindo-Klassifikation) gut als Vergleichsstudien für die vorliegende Analyse.

Table 9: Morbidität- und Mortalitätsraten der viszeralchirurgischen OPs unter Notfallbedingungen bei nicht-transplantierten Patienten.

Notfallbedingung	Morbidität	Mortalität
Kim et al. (2007)	38,1 %	4,5 %
Racz et al. (2012)	27,8 %	20,8 %
Keller et al. (1987)	20 %	31 %
Vermeulen et al. (2007)	27 %	27 %
Mario et al. (2011)	36 %	12 %
Antolovic et al. (2009)*	9,5 %	4,1 %
Simon et al. (2015)	22,5 %	1,8 %
Becher et al. (2011)	22,8 %	6,5 %
Saunders et al. (2012)	NA**	14,9 %
Ingraham et al. (2011)	14,5 %	5,8 %
vorliegende Studie	33 %	8,3 %

*In dieser Arbeit wird die Gesamtmorbidität und -mortalität (Notfall- + Elektivbedingung) angegeben/ ** NA = nicht angegeben

In diesen multizentrischen Studien wurden die Risikofaktoren sowie das Outcome bei Nicht-Transplantatpatienten unter Elektiv- und Notfallbedingungen untersucht. Die Morbiditäts- und Mortalitätsraten betragen 14,5–22,5 % bzw. 5,8–6,5 %. Als Haupteinflussfaktor des postoperativen Outcomes wurden die präoperative Komorbidität und das Alter definiert.

Bhatia et al. (1997) untersuchten die Morbidität und Mortalität im Rahmen chirurgischer Notfall- und elektiver Eingriffe (gefäßchirurgische, viszeralchirurgische, orthopädische, Eingriffe mit spezieller Indikationsstellung) bei herztransplantierten Patienten. Die viszeralchirurgischen Fälle zeigten eine Morbiditätsrate von 23,5 % und eine Mortalitätsrate von 11,7 %. Die Mortalitätsfälle waren mit einer schweren intraabdominellen Infektsituation (z. B. akute Cholezystitis, Hohlorganperforation mit Peritonitis auf dem Boden einer akuten Divertikulitis) verbunden. Die Morbiditäts- und Mortalitätsraten bei elektiven Eingriffen lagen deutlich niedriger. Die standardisierte Immunsuppression bestand aus Prednison + Calcineurinhemmer + AZA. Die Autoren betonten den Vorteil eines aggressiven chirurgischen Managements für ein optimales Outcome. Die verzögerte Diagnosestellung bei einer Immunsuppression fördert einen septischen Verlauf mit tödlichem Ausgang. Sharma et al. (1996) untersuchten bei herztransplantierten Patienten die gastrointestinalen Komplikationen nachfolgender chirurgischer Eingriffe (hepatobiliäre Eingriffe, Pankreaseingriffe, Eingriffe wegen Magengeschwür). Die Operationen unter Notfallbedingungen war mit einer deutlich erhöhten Mortalitätsrate assoziiert. Die Patienten erhielten im Vergleich zu Patienten ohne gastrointestinale Komplikationen höhere Steroid-Erhaltungsdosen.

Wekerle et. al. (1997) untersuchten die Gesamtmorbiditäts- und Mortalitätsrate von operativen Eingriffen lungentransplantierten Patienten, die nicht am Allograft durchgeführt wurden. Bei den Patienten mit abdominalen Eingriffen unter Notfallbedingungen betrug die Mortalitätsrate 35,7 % und diese Rate fiel noch höher (50 %!) aus, falls die Eingriffe innerhalb des ersten Monats nach der Transplantation stattfanden. Dieses Ergebnis ist nach den Autoren auch zu erwarten angesichts sehr aggressiver Immunsuppression bei frisch Transplantierten im Falle von septischen Verläufen. Bemerkenswert ist das sehr gute Ergebnis auch bei sehr komplizierten abdominalen Eingriffen unter Elektivbedingungen, was die Rolle der Immunsuppression (angesichts von mittel- und langfristig niedrigerer

Immunsuppressiva-Belastung) in dieser Patientengruppe verdeutlicht. Diese Schlussfolgerung wird auch in der Arbeit von Timmroth et al. (2014) geteilt, indem sich auch hier eine erhöhte Mortalitätsrate im Falle von Hohlorganperforationen mit Peritonitis bei frisch Lungentransplantierten unter aggressiver Immunsuppression-Therapie, nämlich eine hochdosierte Steroidgabe, zeigte.

Als repräsentative Studien für nierentransplantierte Patienten wurden die Arbeiten von Catena et al. (2008), Dalla Vella et al. (2005) und Kakavia et al. (2016) herangezogen. In diesen Arbeiten wurden hauptsächlich die Fälle mit Hohlorganperforation, insbesondere auf dem Boden von Divertikulitis, untersucht. Denn die häufigste Ursache für Hohlorganperforation in dieser Patientengruppe ist Divertikulitis (Catena et al. 2008, Perkins et al. 1984, Tyau et al. 1991, Qasabian et al. 2004, Koneru et al. 1990).

Catena et al. (2008) betonten die stark erhöhte Mortalitätsrate bei dieser Patien-

Table 10: Morbidität- und Mortalitätsraten der viszeralchirurgischen Operationen unter Notfallbedingungen bei Transplantatpatienten.

Notfallbedingung	Morbidität	Mortalität
Herztransplantierte		
Sharma et al. (1996)	NA	33 %
Bhatia et al. (1997)	23,5 %	11,7 %
Lungentransplantierte		
Wekerle et. al. (1997)	NA	35,7 %
Timmroth et al. (2014)	NA	28 % (im Falle von Hohlorganperforation 42 %)
Nierentransplantierte		
Catena et. al. (2008)	NA	24 %
Dalla Vella et al. (2005)	NA	12,5 %
Kakavia et al. (2016)	NA	36,3 %
Lebertransplantierte		
vorliegende Studie	33 %	8,3 %

tengruppe im ersten Jahr nach Transplantation aufgrund des in dieser Zeitspanne aggressiven immunsuppressiven Therapieregimes. Außerdem ist die hoch dosierte Steroidgabe im ersten Posttransplantjahr mit erhöhter Hohlorganperforation verbunden (Stelzner et al. 1997). Die Arbeit von Dalla Vella et al. (2005) ergab ein deutlich besseres Outcome derselben Operationen, allerdings unter Elektivbedingungen. Auch hier sind aggressives chirurgisches Management, prompte Diagnosestellung sowie optimierte Immunsuppressiva-Protokolle Schlüssel für ein optimales Outcome, was im Wesentlichen mit den Ergebnissen der lungentransplantierten Patienten übereinstimmt (Tabelle 10).

Die erhöhte Morbidität und Mortalität bei kolorektalchirurgischen Notfalleingriffen ist primär die Folge des zu dem Notfall führenden initialen Zustands der Patienten (Kim et al. 2007). Auch die Therapie mit Immunsuppressiva führt zu erhöhtem Risiko für zahlreiche gastrointestinale Erkrankungen, lymphoproliferative Krankheiten und Infektionen (Cytomegalovirus, *C. difficile*) erschweren die Diagnose vieler Erkrankungen wegen Überlagerung oder Maskierung der klinischen sowie laborchemischen Befunde (Popov et al. 2000).

4.3 Operationen unter Elektivbedingungen

Die Selektion der Patienten für diese Subgruppe ist nach der Definition nach ACS-NSQIP (American College of Surgeons, National Surgical Quality Improvement Program) für die Elektivbedingung erfolgt. Laut dieser Definition gehören Patienten zu den Elektivfällen, wenn sie von ihrer häuslichen Umgebung am Eingriffstag für einen nicht-notfallmäßigen Eingriff ins Krankenhaus aufgenommen werden.

Bei 50 der 59 Fälle wurde eine elektive Hernien-OP durchgeführt, acht Fälle wurden am oberen gastrointestinalen Trakt und ein Fall am unteren gastrointestinalen Trakt operiert. Bei den abdominalen Hernien handelte es sich überwiegend um Narben-, Nabel- und Leistenhernien, die in der Regel mittels offener Hernioplastie mit Netzimplantation nach der Onlay-Mesh- oder Sublay-Mesh-Technik oder mit einer direkten Fasziennaht versorgt wurden. Die OPs am gastrointestinalen Trakt hatten überwiegend eine onkologische Indikation (Abbildung 7).

Die drei schweren Komplikationen (> Grad III nach der Clavien-Dindo-Klassifikation) wurden bei den Herniotomie-OPs aufgrund von Narbenhernien beobachtet. Zwei Patienten erhielten eine Netzimplantation und der dritte Patient erhielt eine Faszidirektnaht. Die Patienten mussten wegen Wundheilungsstörungen, Abszess- oder Serombildung revidiert werden. Bei zwei Fällen konnte trotz der Revision das Netz belassen werden. Bei leichten Komplikationen handelte es sich überwiegend um eine lokale Wundheilungsstörung mit folgender offener Wundbehandlung am Patientenbett.

In der Literatur ist die Datenlage für diese Subgruppe leider ebenfalls unzufriedenstellend. Daher wurden wiederum Arbeiten mit Nicht-Transplantpatienten sowie mit Transplantatpatienten anderer Organe (Lunge, Herz, Niere) mit ähnlichem Diagnose- und Therapieschema zum Vergleich herangezogen.

Im Falle von elektiven abdominellen Eingriffen bei Nicht-Transplantpatienten wurden folgende Studien von der Literatur zum Überblick herangezogen (Tabelle 11).

Tabelle 11: Morbiditäts- und Mortalitätsraten viszeralchirurgischer Operationen unter Elektivbedingungen bei nicht-transplantierten Patienten.

Elektivbedingung	Morbidität	Mortalität
Kim et al. (2007)	13,3 %	2 %
Keller et al. (1987)	6,8 %	1,9 %
Racz et al. (2012)	26 %	9,6 %
Simon et al. (2015)	18,8 %	0,52 %
Becher et al. (2011)	14,2 %	1,4 %
Ingraham et al. (2011)	4,7 %	0,8 %
vorliegende Studie	5 %	Keine!

In den als *Tabelle 11* dargestellten Studien handelt es sich um überwiegend abdominelle Hernioplastik und kolorektale Resektionen auf dem Boden onkologischer Erkrankungen. Einige dieser Arbeiten untersuchten auch Patienten-Subgruppen mit einem Durchschnittsalter von ≥ 70 oder ≥ 90 Jahren (Racz et al.

(2012) und Keller et al. (1987)). In diesen Arbeiten zeigte sich eine insgesamt niedrige Mortalitätsrate unter Elektivbedingungen. Lediglich Racz et. al. (2012) berichten über eine leicht erhöhte Mortalitätsrate (9,6 %) im Vergleich zu anderen Studien, was doch an hohem Alter und für dieses Patientenkollektiv typischer präoperativer Multimorbidität liegt. Nichtsdestotrotz finden die Autoren die Ergebnisse vergleichbar mit anderen Studien (Racz et al. (2012)).

Die in vielen Studien im Vergleich zur vorliegenden Studie hohe Morbidität beruht auf einer uneinheitlichen Methodik der Komplikations- bzw. Morbiditätsdatenerhebung. Lediglich Becher et al. (2011) und Fazel et al. (2011) wählten ihre Patientenkollektive entsprechend dem Vorgehen in der vorliegenden Studie nach den Leitlinien des American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS NSQIP) aus. Ingraham et al. (2011) differenzierten darüber hinaus zwischen leichter und schwerer Morbidität. Als schwere Fälle werten sie Patienten mit intraabdominellen Infektionen, neurologischen Komplikationen, Myokardinfarkten, transfusionspflichtigen Nachblutungen, Lungenarterienembolien und Organversagen oder Sepsis, was grundsätzlich mit der Clavien-Dindo-Klassifikation der chirurgischen Komplikationen übereinstimmt. Die Morbiditäts- und Mortalitätsrate in dieser Studie betrug 4,7 % bzw. 0,8 %. Die besseren Ergebnisse der Elektivgruppe im Vergleich zur Notfallgruppe sind laut den Autoren dieser Studie auf eine niedrigere präoperative

Multimorbidität bzw. niedrigere Werten auf der ASA-Skala zurückzuführen. Im Hinblick auf die o. g. Studienergebnisse erweist sich die Operation unter Elektivbedingungen bei Lebertransplantierten bzgl. Morbidität und Mortalität durchaus vertretbar.

Weiter wurden auch hier die vorliegenden Ergebnisse mit Studiendaten von Patienten mit anderen soliden Organtransplantationen verglichen. (Tabelle 12).

Kras et al. (2013) untersuchten das Outcome von abdominalen OPs (mehrheitlich Hernioplastie-OPs) bei herztransplantierten Patienten. In dieser Patientenklientel betrug die Morbiditätsrate 12,5 %; Todesfälle kamen nicht vor. Die Autoren führten die relativ hohe Komplikationsrate auf eine fehlende Option zur Reduzierung der immunsuppressiven Therapie zurück. Weiter stellten die koronare Herzkrankheit und vorangegangene viszeralchirurgische Eingriffe für nachfolgende

abdominelle Eingriffe ein postoperatives Komplikationsrisiko dar (Fazel et al. 2001).

Pollard et al. (1997) berichteten von einer 28%igen Morbiditäts- und 14%igen Mortalitätsrate unter Elektivbedingungen bei Patienten mit Lungentransplantationen. Eine hochdosierte Steroid-Therapie bildet, insbesondere bei aktuell lungentransplantierten Patienten (< 1 Jahr), die Hauptsäule der immunsuppressiven Therapie. Auch hier ließen sich unter Elektivbedingungen bessere Ergebnisse im Vergleich zu Notfallbedingungen erzielen. Vorangegangene Abstoßungsepisoden, eine reduzierte präoperative Lungenfunktion (reduzierte FEV1) sowie eine hochdosierte perioperative Steroid-Therapie wurden als Hauptrisikofaktoren für postoperative Komplikationen identifiziert.

Wie in der vorliegenden Arbeit untersuchten auch Varga et al. (2011) an nierentransplantierten Patienten das Outcome bei abdominalen OPs (jedoch nur Hernioplastie-OPs). Auch die Kriterien der Patientenselektion und die Erhebung der Komplikationen sind vergleichbar. In der Elektivgruppe wurde kein Mortalitätsfall beobachtet. Bei der einzigen chirurgischen Komplikation (5 % nach der Clavien-Dindo-Klassifikation) handelte es sich um eine Nachblutung aus der Wunde mit einer anschließenden chirurgischen Revision.

Der Vergleich der vorliegenden Daten mit den Daten verschiedener organtrans-

Tabelle 12: Morbiditäts- und Mortalitätsraten viszeralchirurgischer Operationen unter Elektivbedingungen bei Transplantatpatienten.

Elektivbedingung	Morbidität	Mortalität
Herztransplantierte		
Kras et al. (2013)	12,5 %	0 %
Lungentransplantierte		
Pollard et al. (1997)	28 %	14 %
Nierentransplantierte		
Varga et al. (2011)	5 %	0 %
Lebertransplantierte		
vorliegende Studie	5 %	0 %

plantierter Patientengruppen ergibt für Patienten nach Nierentransplantation und nach LTx vergleichbare Ergebnisse.

Bei Lungen- und Herztransplantierten könnte das schlechtere Outcome mit der Immunsuppressiva-Therapie in Zusammenhang stehen (hochdosierte Steroidtherapie) sowie auf fehlende effektive Organersatztherapieverfahren zurückzuführen sein.

4.4 Schlussfolgerung

Abdominelle Eingriffe unter Notfallbedingungen bei transplantierten Patienten kommen immer häufiger vor. Anders als unter Elektivbedingungen können bei einem Notfall aufgrund des kurzen Zeitintervalls zwischen Indikationsstellung und Eingriffszeitpunkt präoperative Risikofaktoren meist nicht optimiert werden. Beispielsweise ist die Mehrzahl der Komplikationen unter den Fällen mit Immunsuppressionsregime 2 (siehe Abbildung 8) aufgetreten, wobei eine entsprechende präoperative Umstellung des MMF sogar stattgefunden hatte. Die Erklärung dafür könnte die relativ lange Halbwertszeit des MMF (16–18 Stunden, Bullingham et al. 1998) sein. Denn die Operationen unter Notfallbedingungen werden meistens innerhalb 6–12 Stunden durchgeführt und somit gelingt auch bei rechtzeitiger Immunsuppressiva-Umstellung die volle Elimination der Substanz aus der Blutbahn nicht. Jedoch ist aufgrund der geringen Stichprobengröße eine statistisch belastbare Analyse nicht möglich. Auch wenn die Eingriffe teils mit einer erheblichen perioperativen Morbidität und Mortalität verbunden sein können, können sie trotzdem zu guten Ergebnissen führen, wenn die Operation in einem erfahrenen Transplantationszentrum durchgeführt werden.

Die Diagnose und Therapie von akuten Divertikulitiden bei Transplantationspatienten ist für Kliniker aufgrund der teilweise immunsuppressionsbedingt subklinischen Verläufe eine Herausforderung. In der vorliegenden Studie kam es deswegen in der Notfallgruppe zu dem einzigen Mortalitätsfall. Angesichts der erhöhten Morbidität und Mortalität bei diesen Patienten ist bei unkomplizierten Fällen eine elektive chirurgische Therapie anzustreben. Unter Elektivbedingungen ist das Outcome mit dem immunkompetenten Patienten vergleichbar (Rafferty et al.

2006). Bei transplantierten Patienten mit einer Hohlorganperforation beruht die deutlich erhöhte Komplikationsrate auf einer fortgeschrittenen intraabdominellen Entzündung-/Infektsituation (Peritonitis) unter Immunsuppressiva sowie einer verzögerten Diagnosestellung. Eine immunsuppressive Therapie kann die typischen Merkmale eines chirurgischen Krankheitsbildes soweit unterdrücken, dass manche Patienten nahezu asymptomatisch erscheinen. Die Behandlung von Transplantatpatienten erfordert daher eine erhöhte Sensibilität auch bei den Nicht-Transplantchirurgen. In der vorliegenden Arbeit war die Mortalitätsrate unter Notfallbedingungen zwar im Vergleich zu Operationen unter Notfallbedingungen bei Nicht-Transplant-Patienten höher (8,3 % vs. 5,8 %), aber im Vergleich zu anderen Transplantpatienten (HerzTx, LungenTx, NiereTx) wesentlich niedriger (LTx 8,3 % < HerzTx (11,7–33 % < LungenTx (28–35,7 %) < NiereTx (12,5–36,3 %)). Nach kritischer Zusammenschau der Arbeiten lassen sich die möglichen Ursachen wie folgt zusammenfassen:

1. In der vorliegenden Arbeit handelte es sich um Patienten mit akutem Abdomen, allerdings ohne eine fortgeschrittene intraabdominelle Infektsituation. In anderen Patientengruppen dagegen lag eine fortgeschrittene Peritonitis vor.
2. Im Gegensatz zu LungenTx und HerzTx-Patienten ermöglicht die besondere Funktion der Leber im Immunsystem ein steroidfreies Regime nach einer LTX, was eventuell die geringere Komplikationsrate bei diesem Kollektiv im Vergleich zu LuTx und HerzTx Patienten erklären kann.

In der Elektivgruppe der vorliegenden Arbeit sind die Morbiditätsraten (5 % vs. 4,7 %) und Mortalitätsraten (0 % vs. 0,8-9,6 %) mit denen von Nicht-Transplantatpatienten vergleichbar, wiederum aber zum Teil deutlich niedriger als bei Patienten mit anderen Organtransplantierten (Lungentx 28 % > HerzTx 12,5 % > NiereTx 5 % = LTx 5 %). Die Mortalitätsrate ist weitgehend vernachlässigbar. Allerdings muss man auch die Tatsache berücksichtigen, dass man bei den anderen Arbeiten nicht die Clavien-Dindo-Klassifikation verwendet hat. Die Clavien-Dindo-Klassifikation findet seit Kurzem breite Anwendung in der Literatur. Daher ist mit einem gewissen Bias in der Komplikationsratewiedergabe zu rechnen. Sollte man in der vorliegenden Arbeit beispielsweise die chirurgischen

Wundinfektionen mit konservativer Behandlung als „schwere“ Komplikation wie in den anderen Studien einstufen, wären die Komplikationsraten wesentlich höher ausgefallen.

Auch unter Elektivbedingungen scheinen die Komplikationsraten bei Patienten mit unterschiedlichen soliden Transplantaten von der perioperativen immunsuppressiven Belastung und einer verminderten Transplantatreserve abzuhängen.

Beim Vergleich der Notfall- und Elektivgruppe der LTx-Patienten in dieser Arbeit fällt die erhöhte Morbiditäts- und Mortalitätsrate in der Notfallgruppe auf. Als signifikanter Risikofaktor für das Auftreten von Komplikationen konnte lediglich der präoperative MELD-Score identifiziert werden. Dieses Ergebnis unterstützt die oben besprochenen Befunde, dass der perioperative Allgemeinzustand bzw. die Komorbidität des Patienten den entscheidenden Prognosefaktor für die postoperative Morbidität und Mortalität darstellt. Insgesamt zeigten die Fälle mit kompliziertem Verlauf in beiden Subgruppen eine verlängerte Krankenhaus- und Intensivstationsaufenthaltsdauer sowie eine längere OP-Dauer.

Als Schlussfolgerung sollte man bei lebertransplantierten Patienten möglichst eine Operation unter Notfallbedingungen insbesondere bei schlechtem präoperativem MELD-Score (bei MELD-Score > 12) nur unter strenger Indikationsstellung durchführen. Insbesondere im postoperativen Verlauf sind Komplikationen zu antizipieren und konsequent zu behandeln. Wie an den Einzelfalluntersuchungen zu sehen, sind unter Notfallbedingungen auch die etablierten operativen Verfahren mit einer wesentlich höheren Morbidität und Mortalität verbunden. Im Vergleich dazu scheint unter Elektivbedingungen die Schwere bzw. die Art der visceralchirurgischen Operation hinsichtlich postoperativer Komplikationsraten eine geringere Rolle zu spielen. Somit ist ein elektiver Eingriff bei LTx-Patienten mit einem guten präoperativen Allgemeinzustand grundsätzlich nicht mehr zu kritisch zu sehen. Dennoch sollte dieser in einem Transplantzentrum durchgeführt werden. Denn angesichts der Vielschichtigkeit und Komplexität der perioperativen Therapie sowie der notwendigen großen Erfahrung mit diesen Patienten sollte eine chirurgische Therapie stets in einem Transplantzentrum erfolgen.

5 Zusammenfassung

Die Transplantation solider Organe gilt als die effektivste Behandlungsmethode für eine fortgeschrittene Organinsuffizienz. Daher steigt die Zahl der Transplantationen stetig an. 2015 betrug die Zahl der Transplantationen weltweit 126.670. Die Lebertransplantation (LTx) ist in Deutschland mit durchschnittlich jährlich 990 Fällen (2011–2016) die zweithäufigste Transplantation solider Organe. Die weltweit steigenden Fallzahlen und die inzwischen guten Langzeit-Überlebensraten der Transplantpatienten erhöhen die Zahl der Klinikaufenthalte sowie der Elektiv- und Notfall-Operationen (OPs) bei dieser Klientel. Die Datenlage in der aktuellen Literatur hinsichtlich Risikofaktoren, Morbidität und Mortalität unter Elektiv- und Notfallbedingungen von viszeralenchirurgischen OPs bei LTx-Patienten ist dünn. Mit dieser Arbeit sollten Fragestellungen hinsichtlich der Komplikationsraten, Prognosefaktoren und des Managements im Hinblick auf die Dringlichkeit (Notfall- vs. Elektiv-OPs) bei diesem Patientenkollektiv bearbeitet werden.

Im Zeitraum von Januar 2005 bis Juni 2015 wurden am Universitätsklinikum Essen insgesamt 1273 Patienten lebertransplantiert. In der Follow-up-Periode unterzogen sich 71 Patienten einer viszeralchirurgischen OP. Davon wurden 12 Patienten als Notfall operiert, 59 Patienten erhielten einen elektiven Eingriff.

Als potenzielle Risikofaktoren für das Auftreten von Komplikationen wurden das Alter, das Geschlecht, der Body-Mass-Index, der präoperative MELD-Score (Model for End-Stage Liver Disease) sowie zahlreiche anderen Faktoren wie Laborparameter analysiert. In beiden Subgruppen zeigte lediglich der präoperative MELD-Score einen signifikanten Einfluss auf die postoperative Morbidität und Mortalität.

Die Daten belegen, dass bei LTx-Patienten eine OP unter Notfallbedingungen insbesondere bei einem schlechten präoperativen MELD-Score (bei MELD-Score > 12) nur unter strenger Indikationsstellung durchgeführt werden sollten. Bei dieser Patienten Klientel ist primär eine konservative Therapie anzustreben. Unter Elektivbedingungen ist das Outcome unabhängig von der Schwere der viszeralchirurgischen Operation dagegen mit den Ergebnissen der Nicht-Transplantat-Gruppe vergleichbar.

6 Literaturverzeichnis

1. American College of Surgeons (Hrsg.) (o. J.): National Surgical Quality Improvement Program (ACS NSQIP), Chapter 4, ACSNSQIP Variables and Definitions (<https://acsnsqip.org/>) (01.06.2018).
2. Antolovic, D., Reissfelder, C., Koch, M., Mertens, B., Schmidt, J., Büchler, M. W., Weitz, J. (2009): Surgical treatment of sigmoid diverticulitis - analysis of predictive risk factors for postoperative infections, surgical complications, and mortality. *Int J Colorectal Dis.* 24 (5), 577–584.
3. Becher, R. D., Hoth, J. J., Miller, P. R., Mowery, N. T., Chang, M. C., Meredith, J. W. (2011): A critical assessment of outcomes in emergency versus nonemergency general surgery using the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. *Am Surg* (7), 951–959.
4. Beckebaum, S., Cicinnati, V. R., Radtke, A., Kabar, I. (2013): Calcineurin inhibitors in liver transplantation – still champions or threatened by serious competitors? *Liver Int.* 33, 656–665.
5. Benacerref, R. (1981): Role of MHC gene products in immune regulation. *Science* 212; 1229–1238.
6. Bhatia, D. S., Bowen, J. C., Money, S. R., van Meter, C. H., Jr, McFadden, P. M., Kot, J. B., Pridjian, A. K., Ventura, H. O., Mehra, M. R., Smart, F. W., Ochsner, J. L. (1997): The incidence, morbidity, and mortality of surgical procedures after orthotopic heart transplantation. *Ann Surg* 225 (6), 686–693.
7. Bravo, C., Gispert P., Borro, J. M., de la Torre, M., Cifrian Martinez, J. M., Fernandez Rozas, S., Zurbano Goni, F., Group, M. S. (2007): Prevalence and management of gastrointestinal complications in lung transplant patients: MITOS study group. *Transplant Proc* 39, 2409–2412.
8. Bullingham, R. E., Nicholls, A. J., Kamm, B. R. (1998): Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokinet.* 34 (6), 429–455.
9. Bundesärztekammer (Hrsg.) (2015): Richtlinie für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation gem. § 16 TPG, Transplantationsgesetz.

10. Bush, W. W. (1999): Overview of transplantation immunology and the pharmacotherapy of adult solid organ transplant recipients: focus on immunosuppression. *AACN Clin Issues* 10, 253–269; quiz 304–306.
11. Calmus, Y., Scheele, J. R., Gonzalez-Pinto, I., Jaurrieta, E. J., Klar, E., Pageaux, G. P., Scudamore, C. H. et al. (2002): Immunoprophylaxis with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody, in combination with azathioprine-containing triple therapy in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 8, 123–131.
12. Calne, R. Y., Rolles, K., White, Thiru, S., Evans, D.B., McMaster, P., Dunn, D.C., Craddock, G. N., Henderson, R. G., Aziz, S., Lewis, P., (1979): Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 patients of cadaveric organs; 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet* 2, 1033–1036.
13. Calne, R. Y., Collier, D. S., Lim, S., Pollard, S.G., Samaan, A., White, D. J., Thiru, S. (1989): Rapamycin for immunosuppression in organ allografting. *Lancet* 2 (8656), 227.
14. Catena, F., Ansaloni, L., Gazzotti, F., Bertelli, R., Severi, S., Coccolini, F., Fuga, G., Nardo, B., D'Alessandro, L., Faenza, A., Pinna. A. D. (2008): Gastrointestinal Perforations Following Kidney Transplantation. *Transplantation Proceedings* 40 (6), 1895–1896.
15. Chandrasekharan, D., Issa, F., Wood, K. J. (2013): Achieving operational tolerance in transplantation: how can lessons from the clinic inform research directions? *Transpl Int* 26, 576–589.
16. Dalla Valle, R., Capocasale, E., Mazzoni, M. P., Busi, N., Benozzi, L., Sivelli, R., Sianesi M. (2005): Acute diverticulitis with colon perforation in renal transplantation. *Transplantation Proceedings* 37 (6), 2507–2510.
17. Demirleau, Noureddine, Vignes, Prawerman, Reziciner, Larraud, Louvier (1964): Tentative d'homogreffe hepatiche (Attempted hepatic homograft) *Mem Acad Chir (Paris)* 90, 177–179.
18. Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) (Hrsg.) (2016): Organ-spende und Transplantation in Deutschland. Jahresbericht 2016. o. O.
19. Dindo, D., Demartines, N., Clavien, P. A. (2004): Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 240, 205–213.

20. Eurotransplant International Foundation (Hrsg.) (o. J.): Eurotransplant Homepage unter: (<http://eurotransplant.org/cms/index.php?page=history>) (01.06.2018).
21. Farkas, S., Hackl, C., Schlitt, H. J.; (2014). Overview of the Indications and Contraindications for Liver Transplantation. Cold Spring Harb Perspect Med. 4 (5), a015602.
22. Fazel, S., Everson, E. A., Stitt, L. W., Smith, C., Quantz, M., Mckenzie, F. N., Novick R. J. (2001): Predictors of general surgical complications after heart transplantation. J Am Coll Surg 193, 52–9.
23. Gautam, A., Morrissey, P. E., Brem, A. S., Fischer, S. A., Gohh, R. Y., Yango, A. F., Monaco, A. P. (2006): Use of an immune function assay to monitor immunosuppression for treatment of post-transplant lymphoproliferative disorder. Pediatr Transplant 10, 613–616.
24. Ghobrial, R. M., Freise, C. E., Trotter, J. F., Tong, L., Ojo, A. O., Fair, J. H., Fisher, R. A., Emond, J. C., Koffron, A. J., Pruett, T. L., Olthoff K. M., A2ALL Study Group (2008): Donor morbidity after living donation for liver transplantation. Gastroenterology 135 (2), 468–476.
25. Global Observatory on donation and transplantation (GODT) (Hrsg.) (o. J.): Global database on donation and transplantation: goals, methods and critical issues (<http://www.Transplant-observatory.org>) (01.06.2018).
26. Goldberg, H. J., Hertz, M. I., Ricciardi, R., Madoff, R. D., Baxter, N. N., Bullard, K. M. (2006): Colon and rectal complications after heart and lung transplantation. J Am Coll Surg 202: 55–61.
27. Gosio, B. (1893): Contributo all'etiologia della pellagra; ricerche chimiche e batteriologiche sulle alterazioni del mais. In: Giornale della Reale Accademia di Medicina di Torino 61, 484–487.
28. Gubernatis, G., Pichlmayr, R., Lamesch, P., Grosse, H., Bornscheuer, A., Meyer, H. J., Ringe, B., Farle, M., Bretschneider, H. J. (1990): HTK-solution (Bretschneider) for human liver transplantation. First clinical experiences. Langenbecks Arch Chir. 375 (2), 66–70.
29. Haridas, M., Malangoni, M. A. (2008): Predictive factors for surgical site infection in general surgery. Surgery 144 (4), 496–503.
30. Ingraham, A. M., Cohen, M. E., Raval, M. V., Ko, C. Y., Nathens, A. B. (2011): Comparison of Hospital Performance in Emergency Versus

- Elective General Surgery Operations at 198 Hospitals. *Journal of the American College of Surgeons*. 212 (1), 20–28.e1.
31. Jachertz, N. (2009): Organtransplantation: Gewagte Entscheidung. *Dtsch. Ärztebl.* 106 (25), A-1294 / B-1102 / C-1074.
 32. Jain, A., Marcos, A., Reyes, J., Mazariagos, G., Kashyap, R., Eghtesad, B., Marsh, W., Fontas, P., De Vera, M., Costa, G., Patel, K., Gadomski M., Starzl, T., Fung, J. (2005): Tacrolimus for primary liver transplantation: 12 to 15 years actual follow-up with safety profile. *Transplant Proc.* 37, 1207–1210.
 33. Jochmans, I., van Rosmalen, M., Pirenne, J., Samuel. U. (2017): Adult Liver Allocation in Eurotransplant. *Transplantation* 101 (7), 1542–1550.
 34. Kakavia, K., Moris, D., Karatza, E., Bokos, J., Vernadakis, S., Barlas, A., Sotirchos, G., Diles, K., Drakopoulos, S., Zavos. G. (2016): Intestinal Perforation in Renal Transplant Recipients: A Single Center Experience of 2123 Recipients. *Experimental und clinical Transplantation* 14 (5), 497–502.
 35. Kamath, P. S., Wiesner, R. H., Malinchoc, M., Kremers, W., Therneau, T. M., Kosberg, C. L., D’Amico, G., Dickson, E. R., Kim, W. R. (2001): A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 33 (2), 464–70.
 36. Karakayali, H., Moray, G., Çalışkan, K., Başaran, Ö., Haberal, M. (2002): Gastrointestinal complications requiring surgical management in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 34, 2122–2123.
 37. Keller, S. M., Markovitz, L. J., Wilder, J. R., Aufses, A. H. (1987): Emergency and elective surgery in patients over age 70. *Am Surg* 53 (11), 636–40.
 38. Kim, J., Mittal, R., Konyalian, V., King, J., Stamos, M. J., Kumar, R. R. (2007): Outcome analysis of patients undergoing colorectal resection for emergent and elective indications. *Am Surg* 73, 991–993.
 39. Koneru, B., Selby, R., O’Hair, D. P., Tzakis, A. G., Hakala, T. R., Starzl, T. E. (1990): Nonobstructing colonic dilatation and colon perforations following renal transplantation. *Arch Surg* 125 (5), 610–613.
 40. Kras, A. L., Yo, S. W., Marasco, S. F., Wale, R., Warriar, S. K. (2013): Elective versus emergency abdominal surgery following

- cardiac transplantation: a Victorian state transplant service experience. *ANZ J Surg* 83 (11), 833–837.
41. Lin, S., Cosgrove, C. J. (2006): Perioperative management of immunosuppression. *Surg Clin North Am* 86, 1167–1183.
 42. Mangus, R. S., Fridell, J. A., Vianna, R. M., Kwo, P. Y., Chen, J., Tector, A. J. (2012): Immunosuppression induction with rabbit anti-thymocyte globulin with or without rituximab in 1000 liver transplant patients with long-term follow-up. *Liver Transpl.* 18, 786–795.
 43. Moini, M., Schilsky, M. L., Tichy, E. (2015): Review on immunosuppression in liver transplantation. *World J Hepatol.* 7 (10), 1355–1368.
 44. Moore, F. D., Birtch, A. G., Dagher, F., Veith, F., Krisher, J. A., Order, S. E., Shucart, W. A., Dammin, G. J., Couch, N. P. (1964): Immunosuppression and vascular insufficiency in liver transplantation. *Ann NY Acad Sci* 102, 729–738.
 45. Mueller, M. H., Karpitschka, M., Renz, B., Kleespies, A., Kasperek, M. S., Jauch, K.-W. Kreis, M. E. (2011): Co-morbidity and postsurgical outcome in patients with perforated sigmoid diverticulitis. *International Journal of Colorectal Disease.* 26 (2), 227–234.
 46. Neuhaus, P., Clavien, P. A., Kittur, D., Salizzoni, M., Rimola, A., Abeywickrama, K., Ortmann, E., Chodoff, L., Hall, M., Korn, A., Nashan, B.; CHIC 304 International Liver Study Group. (2002): Improved treatment response with basiliximab immunoprophylaxis after liver transplantation: results from a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Liver Transpl.* 8, 132–142.
 47. Paul, S., Escareno, C. E., Clancy, K., Jaklitsch, M. T., Bueno, R., Lautz, D. B. (2009): Gastrointestinal complications after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 28, 475–479.
 48. Perkins, J. D., Shield, C. F., Chang, F. C., Farha, G. J. (1984): Acute diverticulitis. Comparison of treatment in immunocompromised and nonimmunocompromised patients. *Am J Surg* 148 (6), 745–748.
 49. Pillai, A. A., Levitsky, J. (2009): Overview of immunosuppression in liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 15 (34), 4225–4233.

50. Pollard, T. R., Schwesinger, W. H., Sako, E. Y., Sirinek, K. R. (1997): Abdominal operations after lung transplantation. Indications and outcome. *Arch Surg* 132 (7), 714–717; discussion 717–718.
51. Popov, Z., Ivanovski, N., Lekovski, L., Stankov, O., Dohcev, S., Petrovski, D., Cakalaroski, K., Janculev, J., Kolevski, P., Abbou, C. C., Chopin, D. (2000): Postoperative complications following kidney transplantation. *Ann Urol (Paris)* 34, 323–329.
52. Qasabian, R. A., Meagher, A. P., Lee, R., Dore, G. J., Keogh, A. (2004): Severe diverticulitis after heart, lung, and heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 23 (7), 845–849.
53. Racz, J., Dubois, L., Katchky, A., Wall, W. (2012): Elective and emergency abdominal surgery in patients 90 years of age or older. *Can J Surg.* 55 (5), 322–328.
54. Rafferty, J., Shellito, P., Hyman, N. H., Buie, W. D. (2006): Standards Committee of American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for sigmoid diverticulitis. *Dis Colon Rectum* 49, 939–944.
55. Reshef, A. Stocchi, L., Kiran, R. P., Flechner, S., Budev, M., Quintini, C., Remzi, F. H. (2012): Case-matched comparison of perioperative outcomes after surgical treatment of sigmoid diverticulitis in solid organ transplant recipients versus immunocompetent patients. *Journal of Colorectal Disease* 14, 1546–1552.
56. Rupperecht, H., Buchardi, Ch., Mistry-Burchardi, N., Fischereeder, M., Weidner, S. (2005): Antimetabolite. Immunosuppression. München: Elsevier GmbH, S. 49–110.
57. Sanchez-Fueyo, A. (2011): Hot-topic debate on tolerance: immunosuppression withdrawal. *Liver Transpl* 17 (Suppl 3), 69–73.
58. Saunders, D. I., Murray, D., Pichel, A. C., Varley, S., Peden, C. J. (2012): Variations in mortality after emergency laparotomy: the first report of the UK Emergency Laparotomy Network. *British Journal of Anaesthesia* 109 (3), 368–375.
59. Savar, A., Hiatt, J. R., Busuttil, R. (2006): Acute appendicitis after solid organ transplantation. *Clin Transplant* 20, 78–80.
60. Scherer, M. N., Banas, B., Mantouvalou, K., Schnitzbauer, A., Obed, A., Kramer, B. K., Schlitt, H. J. (2007): Current concepts and perspectives of

- immunosuppression in organ transplantation. *Langenbeck's Arch Surg/Deutsche Gesellschaft für Chirurgie* 392, 511–523.
61. Schlitt, H. J., Barkmann, A., Böker, K. H. (2001): Replacement of calcineurin inhibitors with mycophenolate mofetil in liver-transplant patients with renal dysfunction: a randomised controlled study. *Lancet* 357 (9256), 587–591.
 62. Schoening, W. N., Buescher, N., Rademacher, S., Andreou, A., Kuehn, S., Neuhaus, R., Guckelberger, O., Puhl, G., Seehofer, D., Neuhaus, P. (2013): Twenty-year longitudinal follow-up after orthotopic liver transplantation: a single-center experience of 313 consecutive cases. *Am J Transplant* 13, 2384–2394.
 63. Sharma, S., Reddy, V., Ott, G., Sheppard, B., Ratkovec, R., Hershberger, R., Norman, D., Hosenpud, J., Cobanoglu, A. (1996): Gastrointestinal complications after orthotopic cardiac transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 10 (8), 616–20.
 64. Simon, K. L., Frelich, M. J., Gould, J. C., Zhao, H. S., Szabo, A., Goldblatt M. I. (2015): Inpatient outcomes after Elective versus Non-Elective Ventral Hernia Repair. *J Surg Res* 198 (2), 305–310.
 65. Spivak, H., Maele, D. V., Friedman, I., Nussbaum, M. (1996): Colorectal surgery in octogenarians. *J Am Coll Surg* 183 (1), 46–50.
 66. Starzl, T. E., Marchioro, T. L., Waddel, W. R. (1963): The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance. *Surg Gynecol Obstet* 117, 385–395.
 67. Starzl, T. E., Iwatsuki, S., Bahnson, H. B., van Thiel, D. H. (1982a): Cyclosporin A and steroids for liver and heart transplantation. *Proceedings of International Symposium of Cyclosporin A*. Cambridge, England, Amsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Press.
 68. Starzl, T. E., Iwatsuki, S., van Thiel, D. H., Gartner, Basil, J. C., Zitelli, J., Malatack, J., Schade, R. R., ByShaw, B. W., ThoHakala, T. R., Rosenthal, J. T., Porter, K. A. (1982b): Evolution of Liver Transplantation. *Hepatology* 2 (5), 614–636.
 69. Starzl, T. E., Todo, S., Fung, J., Demetris, A. J., Venkataramman, R., Jain, A. (1989): FK 506 for liver, kidney, and pancreas transplantation. *Lancet* 2 (8670), 1000–1004.

70. Stelzner, M., Vlahakos, D. V., Milford E. L., Tilney, N. L. (1997): Colonic perforations after renal transplantation. *J Am Coll Surg* 184 (1), 63–69.
71. Taylor, A. L., Watson, C. J., Bradley, J. A (2005): Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol* 56 (1), 23–46.
72. Timrott, K., Vondran, F. W. R., Kleine, M. Warnecke, G., Haverich, A., Lehner, F., Klempnauer, J. (2014): The impact of abdominal complications on the outcome after thoracic transplantation - a single center experience. *Langenbeck's Arch Surg*. 399 (6), 789–793.
73. Tyau, E. S., Prystowsky, J. B., Joehl, R. J., Nahrwold, D. L. (1991): Acute diverticulitis. A complicated problem in the immunocompromised patient. *Arch Surg* 126 (7), 855–858.
74. Tzakis, A., Todo, S., Starzl, T. E. (1989): Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann Surg*. 210 (5), 649–52.
75. United Network for Organ Sharing (UNOS) (Hrsg.) (o. J.): UNOS Homepage unter: (<https://unos.org/transplantation/history/>) (01.06.2018).
76. Varga, M., Matia, I., Kucera, M., Oliverius, M., Adamec, M. (2011): Polypropylene mesh repair of incisional hernia after kidney transplantation: Single-center experience and review of the literature. *Ann Transplant* 16 (3), 121–125.
77. Vermeulen, J., Akkersdijk, G. P., Gosselink, M. P., Hop, W. C. J., Mannaerts, G. H., van der Harst, E., Coene, P.-P. L. O., Weidema, W. F., Lange, J. F. (2007): Outcome after Emergency Surgery for Acute Perforated Diverticulitis in 200 Cases. *Dig Surg* 24, 361–366.
78. Vilca-Melendez, H., Heaton, N. D. (2004): Paediatric liver transplantation: the surgical view. *Postgrad Med J*. 80 (948), 571–576.
79. Wekerle, T., Klepetko, W., Wisser, W., Senbaklavaci, O., Artemiou, O., Zuckermann, A., Wolner, E. (1997): Incidence and outcome of major non-pulmonary surgical procedures in lung transplant recipients. *Eur J Cardiothorac Surg* 12 (5), 718–23.
80. Wiesner, R. H. (1998): A long-term comparison of tacrolimus (FK506) versus cyclosporine in liver transplantation: a report of the United States FK506 Study Group. *Transplantation* 66 (4), 493–499.

81. Wiesner, R., Edwards, E., Freeman, R., Harpe, A., Kim, R., Kamath, P., Kremers, W., Lake, J., Howard, T., Merion, R. M., Wolfe, R. A., Krom, R. United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee (2003): Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 124, 91–96.

7 Anhang

7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Indikationen für eine Lebertransplantation (LTx) modifiziert nach (Farkas et al. 2014).....	6
Tabelle 2: Kontraindikationen für eine Lebertransplantation (LTx) modifiziert nach (Farkas et al. 2014).....	7
Tabelle 3: Nebenwirkungsprofil der Immunsuppressiva (modifiziert nach Pillai et al. 2009).....	16
Tabelle 4: Klassifikation chirurgischer Komplikationen nach Clavien-Dindo modifiziert nach (Dindo et al. 2004).....	20
Tabelle 5: Retrospektiv erhobene Patientendaten bzw. -parameter	228
Tabelle 6: Transplantationsindikationen	25
Tabelle 7: Perioperatives Immunsuppressiva-Protokoll	29
Tabelle 8: Vergleich der Patientencharakteristika der Notfall- und Elektivgruppe (Mittelwert).....	35
Tabelle 9: Morbidität- und Mortalitätsraten der viszeralchirurgischen OPs unter Notfallbedingungen bei nicht-transplantierten Patienten.....	40
Tabelle 10: Morbidität- und Mortalitätsraten der viszeralchirurgischen Operationen unter Notfallbedingungen bei Transplantatpatienten..	42
Tabelle 11: Morbiditäts- und Mortalitätsraten viszeralchirurgischer Operationen unter Elektivbedingungen bei nicht-transplantierten Patienten	44
Tabelle 12: Morbiditäts- und Mortalitätsraten viszeralchirurgischer Operationen unter Elektivbedingungen bei Transplantatpatienten	46

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verhältnis MELD-Score und 3-Monat-Letalitätsrisiko bei Leberzirrhose modifiziert nach (Wiesner et al. 2003).	9
Abbildung 2: Orthotopische Lebertransplantation nach konventioneller Technik (H. Vilca-Melendez et al.2004)	11
Abbildung 3: Die Entwicklung des Outcomes nach LTx in der Cyclosporin-A-Ära (Starzl et al. 1982a)	13
Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der Ätiologie der Lebererkrankung bzw. Transplantationsindikation	26
Abbildung 5: Übersicht der mittleren a) Krankenhausverweildauer (KH-VWD, in Tagen), b) Intensivstation Verweildauer (ITS-VWD, in Tagen), c) Operationsdauer (in Minuten) nach Gruppen und Verlaufsformen. 27	
Abbildung 6: Verteilung der perioperativen Therapieregime	29
Abbildung 7: Operationsindikationen bei der Elektivgruppe	31
Abbildung 8: Operationsindikationen bei der Notfallgruppe	33
Abbildung 9: Verteilung der Fälle nach Komplikationsraten nach der Clavien-Dindo-Klassifikation	340

Abkürzungsverzeichnis

ACS-NSQIP	American College of Surgeons, National Surgical Quality Improvement Program
ALG	Antilymphozytenglobulin
ASA-Skala koskala	“American Society of Anesthesiologists“-Risiko-
ATG	Antithymozytenglobulin
AZA	Azathiopurine
CYA	Cyclosporin
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HELLP-Syndrom	Haemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets
HLA	Human Leukocyte Antigen
HTK-Lösung	(Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat)-Lösung
labMELD	Laborparameter bestimmter MELD-Wert
matchMELD	Zugewiesener MELD-Wert
MELD	„Model for End-Stage Liver Disease“
mTOR	„Mammalian Target of Rapamycin“
OP	Operation
Tx	Transplantation
UNOS	„United Network for Organ Sharing“
UW-Lösung	„University of Wisconsin“-Lösung

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Fuat Hakan Saner für die Überlassung und Bereitstellung dieses Themas. Durch seine geduldige und zugleich authentische Art fühlte ich mich zu jeder Zeit wertgeschätzt. Seine kreativen, klar strukturierten Beiträge, aber auch seine konstruktive Kritik waren für mich eine große Hilfe, gerade auch in schwierigen Phasen. Herzlichen Dank!

Besonders danken möchte ich auch meinem Betreuer Herrn PD Dr. Dieter Paul Hoyer für die außergewöhnlich gute und konstruktive Zusammenarbeit sowie seine enorme Unterstützung bei der Datenauswertung und Darstellung von Tabellen und Graphiken.

Mein besonderer Dank gilt schließlich neben vielen Freunden meinen Eltern Elchin Novruzov und Yegana Novruzova, die meine Arbeit mit großem Engagement unterstützt haben.

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.