

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
Campus Virchow-Klinikum
der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

DISSERTATION

**Lebertransplantation bei äthyltoxischer
Lebererkrankung - Verlauf und
Komplikationen -**

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von
Eckhard Spree
aus Georgsmarienhütte

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. R. Felix

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. P. Neuhaus
2. Prof. Dr. med. U. Hopf

Datum der Promotion: 1.12.2000

Zusammenfassung

Von 1988-1998 wurden am Virchow-Klinikum, Medizinische Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin 1000 orthotope Lebertransplantationen an 911 Patienten vorgenommen.

Darunter befanden sich 167 Patienten mit der LTX-Indikation ALD.

Im Kapitel „Rückfall zum Alkoholabusus und postoperative Compliance“ wurden 117 Patienten mit der LTX-Indikation, bzw. Zusatzdiagnose ALD (700 Transplantationen an 645 Patienten von 1988-1995) berücksichtigt.

Hinsichtlich der Inzidenz der vorgenommenen Retransplantationen unterschieden sich die Patienten mit ALD nicht signifikant von den Patienten mit anderen Indikationen.

Von 167 ALD-Patienten verstarben n=15 (9,0%). Das 1-Jahres-Überleben der ALD-Patienten lag bei 96,8%, das 5-Jahres-Überleben bei 85,9% und das 9-Jahres-Überleben bei 83,3%. Die Patienten mit ALD unterschieden sich hinsichtlich des Patienten- und Transplantatüberlebens nicht signifikant von den Patienten mit anderen LTX-Indikationen.

Die ALD-Patienten unterschieden sich weder in bezug auf die Inzidenz steroidsensibler noch steroidresistenter akuter Rejektionen signifikant von den anderen Patienten.

Im Vergleich von Cyclosporin A mit FK506 als primäre Immunsuppression, sowohl bei ALD-, als auch bei Patienten mit anderen LTX-Indikationen lag die Inzidenz akuter Rejektionen in der Cyclosporin A-Gruppe nicht signifikant höher als in der FK506-Gruppe. Die Inzidenz steroid-resistenter Abstoßungen dagegen war bei den Cyclosporin A-Patienten signifikant höher als bei den FK506-Patienten.

Keine signifikanten Unterschiede zwischen ALD-Patienten und Patienten mit anderen Indikationen gab es in bezug auf die chronischen Rejektionen.

Ebenfalls nicht signifikant waren bei den ALD-Patienten die Unterschiede in der Inzidenz chronischer Rejektionen zwischen den beiden Immunsuppressions-Gruppen Cyclosporin A und FK506.

Von 117 Patienten mit der LTX-Indikation, bzw. der Zusatzdiagnose ALD erlitten n=27 (23,0%) mindestens 1 mal einen postoperativen Alkoholabusus, der in 19 Fällen (16,2%) schwerwiegend war.

Die postoperative Compliance gestaltete sich bei 84 Patienten gut, bei 28 Patienten mäßig und bei 5 Patienten schlecht.

Patienten, die einen schweren postoperativen Alkoholabusus erlitten und eine nur mäßige oder schlechte Compliance hatten wiesen eine hochsignifikant kürzere präoperative Abstinenzzeit vor als Patienten ohne Alkoholabusus, bzw. mit einer guten Compliance. Besonderes auffällig war die hochsignifikant höhere Inzidenz des postoperativen Abusus und einer nur mäßigen oder schlechten Compliance bei Patienten mit einer weniger als ½ Jahr betragenden präoperativen Abstinenzzeit.

In den Patientengruppen mit schwerem präoperativen Alkoholabusus und mit einem weiteren Substanzmißbrauch in der Vorgeschichte kam es zu signifikant höheren Inzidenzen eines schweren postoperativen Abusus als bei den jeweiligen Vergleichsgruppen.

Bezüglich der soziodemographischen Faktoren ergaben sich bei Frauen signifikant höhere Inzidenzen eines Alkoholabusus und einer mäßigen, bzw. schlechten Compliance als bei männlichen Patienten. Die Patienten mit postoperativem Abusus waren signifikant jünger als die Vergleichsgruppe der Patienten ohne Abusus. Bezüglich der postoperativen Compliance gab es keine signifikanten Altersunterschiede. Weder beim Alkoholabusus, noch bei der Compliance ließen sich signifikante Unterschiede bezogen auf berufliche Position, bzw. Bildungsniveau der Patienten finden.

Im Hinblick auf die im Rahmen der Evaluationsuntersuchungen erhobenen psychosozialen Faktoren erlitten Patienten mit einer als eher labil eingeschätzten Persönlichkeitsstruktur signifikant häufiger einen postoperativen Abusus und hatten signifikant häufiger eine nur mäßige Compliance als Patienten mit eher stabiler Persönlichkeit. Die Unterschiede bei Patienten mit als gut, bzw. schlecht bewertetem sozialem Umfeld waren nicht signifikant.

Patienten, deren postoperative Compliance präoperativ als mäßig oder fraglich eingeschätzt wurde, erlitten postoperativ signifikant häufiger einen schweren Alkoholabusus als Patienten mit einer guten Compliance-Prognose. Ebenfalls signifikant häufiger erlitten Patienten mit als mäßig oder fraglich eingeschätzter Rückfallgefahr einen postoperativen Alkoholabusus als Patienten mit als gering eingestuftem Rückfallrisiko.

Patienten mit als mäßig oder fraglich eingeschätzter Compliance und mit als mäßig oder fraglich eingeschätztem Rückfallrisiko wiesen nicht signifikant häufiger eine nur mäßige oder schlechte Compliance vor als Patienten deren Compliance-Prognose als gut und deren Rückfallrisiko als gering eingestuft wurde.

Abstract

From 1988 to 1998 at the Virchow-Clinic, Medical Faculty Charité of the Humboldt University of Berlin 1000 orthotopic liver transplantations were performed in 911 patients

Out of these patients there were 167 patients with the LTX-indication ALD.

In the chapter "Relapse to alcohol abuse and postoperative compliance" 117 patients with the LTX-indication or additive diagnosis ALD were regarded.

The incidence of performed retransplantations was not significantly different from patients with other indications.

Out of 167 ALD-Patients n=15 (9,0%) died. The 1-year-survival of the ALD-patients was 96,8%, the 5-year-survival 85,9% and the 9-year-survival 83,3%. Patient and graft survival compared well with other indications.

There were no significant differences in the incidence of acute steroid-sensible nor steroid-resistant rejections between Patients with ALD and other indications.

In all patients the incidence of acute rejections in the Cyclosporine A treated patients did not differ significantly from the FK506 treated patients. Acute steroid-resistant rejection was observed significantly less frequently in the FK506 treatment group than in the Cyclosporine A treatment group.

Chronic rejections occurred in similar frequency as observed in patients transplanted for other indications. Neither there were significant differences in the incidence of chronic rejections in the both immunosuppressant groups of ALD-patients.

Of 117 Patients with the LTX-indication or additive diagnosis ALD alcohol relapse for at least one time occurred in 27 patients (23%). Relapse was serious in 19 cases (16,2%).

Postoperative compliance was good in 84 patients, moderate in 28 patients and poor in 5 patients.

Patients who developed an alcohol relapse or who had a moderate or poor compliance showed a high-significant shorter duration of abstinence prior to transplantation than patients who developed no relapse or who had a good compliance.

There was a remarkable high-significant increase of alcohol relapse or moderate or poor compliance in patients with an abstinence duration shorter than 1/2 year.

Patients with a serious alcohol abuse or an additive drug abuse in history showed a significantly increased incidence of postoperative alcohol relapse.

Women showed a significantly higher incidence of relapse or poor or moderate postoperative compliance than male recipients. Patients who developed a postoperative relapse were significantly younger than patients without relapse. Age failed to correlate with postoperative compliance.

Education level and professional position showed no significant correlation with relapse and compliance.

Recurrence of alcohol disease and moderate compliance were observed significantly increased in Patients with a poor psychological personal stability compared with patients with a good personal stability.

Social environment failed to correlate with relapse or postoperative compliance.

Patients whose postoperative compliance was preoperative assessed as moderate or questionable developed a significantly increased rate of serious alcohol relapse compared with patients whose compliance was assessed as good. Patients whose risk of alcohol relapse was assessed as moderate or questionable showed a significantly higher incidence of postoperative relapse.

Preoperative assessment of compliance or relapse failed to correlate with postoperative compliance.

Schlagwörter:

Lebertransplantation, Alkoholische Lebererkrankung, Alkohol-Rückfall, Auskommen

Keywords:

Liver transplantation, Alcoholic liver disease, Alcohol relapse, Outcome

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	8
1.1	Lebertransplantation	8
1.2	Alkoholische Lebererkrankung	8
1.3	Alkoholische Lebererkrankung und Lebertransplantation	9
1.4	Rückfall zum Alkoholabusus und Auswahlkriterien	9
2	Fragestellung	11
3	Material und Methoden	12
3.1	Patientenkollektiv	12
3.2	Evaluierung	13
3.3	Operatives und perioperatives Management	14
3.4	Prophylaxe, Diagnose und Therapie von Infektionen	14
3.5	Immunsuppression	14
3.6	Diagnostik und Therapie von Abstoßungsreaktionen	15
3.7	Nachbeobachtung	15
3.8	Erfassung eines postoperativen Alkoholabusus und Beurteilung der Compliance	15
3.9	Datenerfassung und statistische Methoden	15
4	Ergebnisse	17
4.1	Retransplantation	17
4.2	Patienten- und Transplantatüberleben	18
4.3	Akute Abstoßungen	20
4.4	Chronische Abstoßungen	22
4.5	Postoperativer Alkoholabusus und Compliance	24
4.5.1	Abstinenzzeit vor LTX	25
4.5.2	Ausmaß des Alkoholabusus vor LTX	28
4.5.3	Soziodemographische Faktoren	29
4.5.4	Psychosoziale Faktoren	31
4.5.5	Präoperative Einschätzung von Compliance und Rückfallgefahr	32
5	Diskussion	33
5.1	Patienten- und Transplantatüberleben, Retransplantationen und Abstoßungen	33
5.2	Rückfall zum Alkoholabusus und postoperative Compliance	34
5.2.1	Abstinenzzeit vor LTX	35
5.2.2	Ausmaß des Alkoholabusus vor LTX	35
5.2.3	Soziodemographische Faktoren	36
5.2.4	Psychosoziale Faktoren	36
5.2.5	Präoperative Einschätzung von Compliance und Rückfallgefahr	37

Widmung

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

Abkürzungsverzeichnis

α -1-AT	Alpha-1-Antitrypsin
Abb.	Abbildung
ALD	Alcoholic Liver Disease
ALV	Akutes Leberversagen
CMV	Cytomegalie-Virus
CT	Computertomographie
CyA	Cyclosporin A
g	Gramm
GG-Ca	Gallengangskarzinom
ggf.	Gegebenenfalls
GGT	Gamma-Glutamat-Aminotransferase
GVHD	Graft-Versus-Host-Disease
h	Stunde
HBs-Ag	Hepatitis-B-Surface-Antigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
i.v.	Intravenös
ICD-10	International Classification of Diseases, 10 th revision
INF	Initiale-Nicht-Funktion
ITBL	Ischaemic-Type-Bile-Duct-Lesion
k.A.	Keine Angabe
LTX	Lebertransplantation
mg	Milligramm
MOFS	Multiple-Organ-Failure-Syndrome
NANBNC	NonA-NonB-NonC
oLT	Orthotope Lebertransplantation
PBC	Primär Biliäre Cirrhose
PCP	Pneumocystis-Carinii-Pneumonie
POD	Postoperative Day
PSC	Primär Sklerosierende Cholangitis
Re-LTX	Retransplantation
VBDS	Vanished-Bile-Duct-Syndrome
Vs.	Versus

1 Einleitung

1.1 Lebertransplantation

Nachdem Starzl im Jahre 1963 die erste Lebertransplantation am Menschen vornahm [86] vergingen etwa 20 Jahre, bis sie 1983 auf der National Institute of Health Consensus Conference als etabliertes Therapieverfahren anerkannt wurde [62]. Hatte die orthotope Lebertransplantation (oLT) bis dahin noch eher experimentellen Charakter und wies nur niedrige Überlebensraten von etwa 30% auf [56], so stiegen nun zusammen mit der Transplantationsfrequenz auch die Überlebensraten kontinuierlich an. Mittlerweile werden 1-bzw. 5-Jahres-Überlebensraten von über 90, bzw. 80% erreicht [45].

Der Durchbruch dieser Therapieform wurde vor allem durch die Einführung des 1976 entdeckten und 2 Jahre später erstmals klinisch erprobten Immunsuppressivums Cyclosporin A erreicht [16,18, 32].

Weitere Verbesserungen hinsichtlich der Immunsuppression erbrachten z.B. der Einsatz monoklonaler Antikörper und das neue Basisimmunsuppressivum FK506 (Tacrolimus) [19, 23, 37, 55, 61, 91, 92].

Auch Weiterentwicklungen der chirurgischen Technik [59,60], des perioperativen Managements [7] und der Organkonservierung mit Einführung der University of Wisconsin (UW)- Lösung [6] trugen dazu bei, daß die orthotope Lebertransplantation mittlerweile zu einem allgemein anerkannten Therapieverfahren bei der Behandlung verschiedenster Lebererkrankungen gereift ist [40,52, 56, 95].

1.2 Alkoholische Lebererkrankung

Alkoholmißbrauch bzw. Alkoholabhängigkeit stellt in unserem Kulturkreis aufgrund der hohen Prävalenz in der erwachsenen Bevölkerung von etwa 10% [93] und der zahlreichen damit verbundenen sozialen, psychischen und physischen Folgen eines der größten gesundheitspolitischen Probleme dar [5].

Nach ICD-10 wird hinsichtlich der Alkoholkrankheit zwischen schädlichem Gebrauch und Abhängigkeit unterschieden.

Schädlicher Gebrauch wird als Konsummuster psychotroper Substanzen definiert, das zu psychischer und/oder physischer Schädigung des Konsumenten führt [96].

Alkoholabhängigkeit setzt als entscheidendes Kriterium den starken, gelegentlich übermächtigen Wunsch voraus, den Alkohol zu konsumieren [96].

Neben den sozialen Folgen für den Betroffenen sind auch psychiatrische und zahlreiche organische Folgeerkrankungen bekannt. Dazu zählen u.a. Polyneuropathien, Pankreatitiden, arterieller Hypertonus und Kardiomyopathien.

Eine der schwerwiegendsten Folgeerkrankungen stellt jedoch die äthyltoxische Lebererkrankung (Alcoholic Liver Disease; ALD) dar.

Die alkoholische Lebererkrankung läßt sich in drei Stadien einteilen:

Das erste Stadium, die Steatosis hepatis (Fettleber), betrifft bei erhöhtem Alkoholkonsum alle Individuen und wird durch die Akkumulation von Triglyceriden in den Hepatozyten, bedingt durch ein Redoxungleichgewicht nach der Metabolisation des Ethanols zu Acetat verursacht.

In der Regel ist die Steatosis hepatis bei Abstinenz innerhalb von ca. 2 Wochen vollkommen reversibel [77].

Das zweite Stadium stellt die alkoholische Hepatitis (Steatohepatitis) dar. Diese bessert sich in den meisten Fällen bei völliger Abstinenz deutlich, jedoch bleibt es im Gegensatz zur Steatosis hepatis in der Mehrzahl der Fälle bei histomorphologischen Veränderungen der Leber.

Bei einer gewissen Zahl von Patienten (ca.10%) kann es zu einer fulminanten, oftmals letal endenden hepatischen Dekompensation kommen. Histomorphologisch liegt bei der Steatohepatitis neben der Steatosis eine Leberzellschädigung, verbunden mit Entzündungsreaktionen und Fibrose vor [49].

Bei fehlender Alkoholabstinenz geht die Steatohepatitis bei etwa 40 % der Patienten innerhalb von etwa 5 Jahren in eine Leberzirrhose über [27, 35].

Das Endstadium der alkoholischen Lebererkrankung, die Zirrhose, entwickelt sich für gewöhnlich im Anschluß an mehrmaliges wiederholtes Auftreten von alkoholischen Hepatitiden.

Auch wenn sich keine genaue Trinkmenge hinsichtlich des Risikos der Entwicklung einer Leberzirrhose quantifizieren läßt, so nimmt man doch an, daß etwa 80g Alkohol pro Tag bei Männern und 20g pro Tag bei Frauen regelmäßig über Jahre konsumiert mit einem stark erhöhten Zirrhose-Risiko verbunden sind [84].

Die Leberzirrhose zeichnet sich histomorphologisch durch eine irreversible Zerstörung der Läppchen- und Gefäßstruktur der Leber mit entzündlicher Fibrose, Ausbildung bindegewebiger Septen und knotiger Regeneratbildung aus. Bei aktiv trinkenden Patienten kommt es typischerweise zu einer kleinknotigen Regeneratbildung, während sich der Umbau der Leber bei Abstinenz wesentlich langsamer und großknotiger vollzieht [30].

Patienten mit äthyltoxischer Zirrhose weisen ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) auf, was insbesondere bei gleichzeitig bestehender chronischer HBV-, oder HCV-Infektion gilt [70].

Die Prognose der alkoholtoxischen Leberzirrhose ist insgesamt als sehr ernst anzusehen und hängt in erster Linie vom Ausmaß ihrer Komplikationen wie oberer gastrointestinaler Blutung, Enzephalopathie, Kachexie und Flüssigkeitsretention ab.

Alkoholmißbrauch ist in unserem Kulturkreis die häufigste Ursache der Leberzirrhose. Man schätzt, daß etwa 50% der Fälle von Leberzirrhose alkoholtoxisch bedingt sind [1].

Bei der Prognose der äthyltoxischen Leberzirrhose spielt neben den oben aufgeführten Komplikationen die Abstinenz eine entscheidende Rolle. Bei fortbestehendem Alkoholabusus beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate nur etwa 40%, während sie bei konsequenter Abstinenz bei etwa 60% liegt [79]. Die häufigsten Todesursachen sind Leberversagen und Varizen-blutungen.

Die konservative Behandlung der äthyltoxischen Leberzirrhose ist neben dem völligen Verzicht auf die auslösende Noxe in erster Linie symptomatisch. Sie besteht u.a. in der Behandlung von Komplikationen (z.B. Varizenblutung, Aszites, hepatische Enzephalopathie) und der entsprechenden Substitution bei Mangelerscheinungen (z.B. Folsäure und Vitamin B1) [67]. Medikamentöse Therapieansätze, z.B. mit Glukokortikoiden [73] oder Cholchizin [39] befinden sich noch in der Erprobungsphase und scheinen nach dem derzeitigen Stand wenig erfolgversprechend zu sein.

1.3 Alkoholische Lebererkrankung und Lebertransplantation

Die auch bei absoluter Abstinenz noch recht ernste Prognose der alkoholtoxischen Leber-zirrhose und ihre hohe Prävalenz scheinen den Schluß zuzulassen, daß hier eine geeignete Indikation für die orthotope Lebertransplantation besteht.

Die Frage, ob Patienten mit alkoholbedingter Lebererkrankung transplantiert werden sollten, wurde lange Zeit kontrovers diskutiert und von zahlreichen Autoren kategorisch verneint. Neben der ethisch-moralischen Betrachtungsweise, ob ein selbstverschuldetes Leiden wie der Alkoholismus - auch im Hinblick auf die Knappheit an verfügbaren Spenderorganen - ein so kostenintensives und aufwendiges Verfahren wie die Lebertransplantation rechtfertigt, wurde vor allem die Frage nach der zu befürchtenden Rückfallgefahr und der schlechten Compliance, insbesondere in bezug auf nötige Hygienemaßnahmen und lebenslange Medikamenteneinnahme angeführt [4, 17, 44, 80, 85]. So wurde auf der Consensus Conference 1983 betont, daß nur eine kleine Minderheit von Patienten mit ALD als Organempfänger in Frage kommt [62]. In dieser Zeit waren nur 4,6% der Transplantat-empfänger Patienten mit ALD, die Überlebensrate lag bei nur 20% [80].

Ein zunehmendes Umdenken setzte ein, nachdem gezeigt wurde, daß Patienten mit alkoholischer Lebererkrankung durchaus vergleichbare Prognosen nach Lebertransplantation wie Patienten mit anderen LTX-Indikationen vorweisen können [15, 46]. Dies konnte erst-mals Starzl 1988 an einem Kollektiv von 42 Patienten mit ALD belegen, wobei nur 5,7% dieser Patienten nach der Transplantation einen Rückfall zum Alkoholabusus erlitten [87].

In erheblichem Maße trug auch die verstärkte Zusammenarbeit von Transplantations-medizinern mit Psychiatern und Psychosomatikern zu einer weiteren Verbesserung der Ergebnisse bei Patienten mit ALD bei. Man entwickelte verschiedene psychosoziale Auswahlkriterien (s.u.).

Mittlerweile scheint sich die alkoholtoxische Leberzirrhose an den meisten Zentren als Indikation zur Lebertransplantation durchgesetzt zu haben und zählt neben den posthepatitischen Zirrhosen zu den am häufigsten gestellten Indikationen [8, 22, 31, 50].

1.4 Rückfall zum Alkoholabusus und Auswahlkriterien

Wie oben schon angedeutet kommt in der Nachbeobachtung von Patienten mit ALD dem Rückfall zum Alkoholabusus eine zentrale Bedeutung zu [38].

Problematisch ist die Definition des Begriffes „Rückfall“. Es gibt in der Literatur keine einheitliche, allgemein anerkannte Definition. Die verwendeten Termini sprechen von „Rückfall“, „Rezidiv der Grunderkrankung“, „Alkoholabusus“, „schädlichem Trinken“ und „pathologischem Trinken“. In einigen Studien wird ein Rückfall nur angenommen, wenn es zu erheblichem Alkoholmißbrauch kommt, andere Arbeiten sprechen schon bei geringem gelegentlichen Alkoholkonsum von einem Rückfall [26].

Oft eng mit dem Problem des Rückfalls zum Alkoholabusus ist die postoperative Compliance assoziiert. Patienten mit schlechter Compliance neigen eher zu postoperativem Abusus und umgekehrt geht ein Alkoholrückfall oftmals mit schlechter Compliance einher.

Eine gute Compliance gilt gerade auch im Hinblick auf die nötige Disziplin in der Medikamenteneinnahme und bestimmte Hygienemaßnahmen als wichtige Voraussetzung für einen Transplantationserfolg. Von großer Bedeutung ist außerdem der regelmäßige Kontakt zur Transplantationsambulanz, um etwaige Komplikationen früh zu erkennen und die immunsuppressive Therapie laufend den jeweiligen Gegebenheiten anpassen zu können [44, 75].

Die Tragweite des postoperativen Alkoholabusus für den Transplantationserfolg bei Patienten mit ALD hebt die große Bedeutung der Patientenauswahl hinsichtlich verschiedener Risikofaktoren hervor [2].

Nach wie vor gibt es keine einheitlichen Kriterien in der Auswahl der Transplantations-kandidaten, vielmehr haben die meisten Zentren ihre eigenen Richtlinien erarbeitet.

Im übrigen existieren verschiedene Prognose-Scores zur Erfassung von Patienten mit einem hohen Rückfallrisiko.

So arbeitete man in San Francisco Kriterien zur Abschätzung des Risikos für Alkoholrückfälligkeit und Non-Compliance heraus [29]. Die Patienten wurden in eine niedrige, eine mittlere und eine hohe Risikogruppe eingeteilt. Kriterien waren die Abstinenzzeit, das Vorhandensein, bzw. die Anzahl von Rückfällen nach Entzugsbehandlung, die Unterstützung durch Familie und soziales Umfeld, sowie das Vorhandensein von psychiatrischen Kontraindikationen. Man fand postoperativ signifikant unterschiedliche 2-Jahres-Überlebensraten und Alkoholrückfallraten.

In Ann-Arbor entwickelte man die University-of-Michigan-Alkoholismus-Prognose-Skala (MAPS) [46]. Hier gingen als Kriterien die Krankheitseinsicht, ein Persönlichkeitsindex, das soziale Umfeld und die Child-Klassifikation mit ein.

Kontrovers wird die Frage diskutiert, ob man von den Transplantationskandidaten einen spezifischen Mindestzeitraum fordern soll, den die Patienten vor der Indikationsstellung zur LTX alkoholabstinent sein müssen. Von einigen Zentren wird noch immer die von verschiedenen Autoren geforderte sogenannte „6-Monats-Regel“ angewandt, d.h. die Patienten müssen für einen Zeitraum von mindestens einem halben Jahr strikt alkoholabstinent sein, um als Organempfänger akzeptiert zu werden [15, 31, 81]. So fanden Kumar et al [44] und Osorio [64] signifikant höhere Rückfallraten bei Patienten mit einer Abstinenzzeit von weniger als ½ Jahr als bei Vergleichsgruppen mit längeren Abstinenzzeiten.

Allerdings wurde die alleinige Gültigkeit dieser Regel in den letzten Jahren zunehmend angezweifelt. So fanden zum Beispiel Knechtle, Lucey und Vaillant [41, 47, 93] keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der präoperativen Abstinenzzeit und dem postoperativen Alkoholabusus und kamen zu dem Schluß, daß die ½-Jahresregel grundsätzlich nicht als vorrangiges Auswahlkriterium geeignet ist.

Neben dem Zweifel an der statistischen Gültigkeit von verschiedenen Studien, die die ½-Jahres-Regel unterstützen [98] und dem Anführen eigener Ergebnisse wurde kritisiert, daß die ½-Jahres-Regel zahlreichen schwerkranken Patienten, z.B. Patienten mit alkoholischer Hepatitis, grundsätzlich keine Chance einräumt, in ein Transplantationsprogramm aufgenommen zu werden [11].

Nach ICD-10 [96] wird hinsichtlich der Alkoholkrankheit zwischen Abhängigkeit und schädlichem Gebrauch unterschieden. Es gilt als gesichert, daß etwa 10-15% der Patienten mit schwerer ALD nicht die Kriterien einer Alkoholabhängigkeit erfüllen und bei ihnen somit lediglich von einem schädlichen Gebrauch ausgegangen werden muß [12].

Bedingt durch das Fehlen von verschiedenen auffälligen Kriterien der Abhängigkeit, wie z.B. Kontrollverlust und Auftreten von Entzugserscheinungen bei Patienten mit schädlichem Gebrauch fällt diese Patientengruppe klinisch oft erst durch die Entwicklung einer alkoholischen Lebererkrankung auf. Aus diesem Grund entgehen diese Patienten häufiger der klaren ätiologischen Zuordnung ihrer Lebererkrankung, sowie einer genauen Einschätzung ihres bisherigen Trinkmusters und der Abstinenzzeit. Das Rückfallrisiko nach LTX bei Patienten, die die Kriterien der Abhängigkeit nicht erfüllen, gilt als insgesamt geringer [12, 33].

Unabhängig davon, ob nun eine Alkoholabhängigkeit oder ein schädlicher Gebrauch vorliegt, kann das bisherige Trinkmuster mit der Rückfallgefahr in Verbindung gesetzt werden. So teilten Yates et al [97] anhand von Quantität und Frequenz des Trinkens und der Häufigkeit vorangegangener Behandlungsversuche ein Patientenkollektiv in 3 Risikogruppen ein. Man kam zu dem Ergebnis, daß die Patienten der hohen Risikogruppe signifikant häufiger rückfällig wurden als die der niedrigeren Gruppen.

Als besonderer Risikofaktor hinsichtlich der Rückfallgefahr bei Patienten mit ALD gilt auch das Vorhandensein eines weiteren Substanzmißbrauchs, bzw. der Abhängigkeit von mehreren Substanzen [13].

Als weitere wichtige Voraussetzungen für ein geringes Rückfallrisiko bei alkoholkranken Patienten gelten psychische Stabilität und ein stabiles, den Patienten unterstützendes soziales Umfeld [34, 43, 46, 76, 83, 89].

2 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit will anhand von Verlauf und Komplikationen bei aufgrund alkoholischer Lebererkrankung lebertransplantierten Patienten retrospektiv Aussagen über die folgenden Fragen treffen:

1. Wie verhält sich das Patienten- und Transplantatüberleben bei Patienten mit ALD im Vergleich zu anderen LTX-Indikationen ?
2. Gibt es zwischen Patienten mit ALD und anderen LTX-Indikationen Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz akuter und chronischer Rejektionen ?
3. Wie hoch ist die Inzidenz des postoperativen Alkoholabusus und wie gestaltet sich die postoperative Compliance ?
4. Lassen sich bestimmte Risikofaktoren für die Entwicklung eines postoperativen Abusus und einer schlechten Compliance finden und welche Konsequenzen ergeben sich daraus für die Evaluation zur Lebertransplantation ?

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Von September 1988 bis April 1998 wurden an der chirurgischen Klinik des Campus Virchow-Klinikum, Medizinische Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin 1000 orthotope Lebertransplantationen (oLT) an 911 Patienten durchgeführt. 541 Patienten (59,4%) waren männlichen, 370 (40,6%) weiblichen Geschlechts. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Transplantation 0,6 Jahre, der älteste 71 Jahre alt (Mittelwert: 45 ± 13 Jahre) 80 Patienten mußten mindestens einmal retransplantiert werden, bei 9 weiteren Patienten wurde eine zweite Retransplantation erforderlich. Zwei Patienten erhielten ihr erstes Transplantat an anderen Zentren und wurden am Virchow-Klinikum retransplantiert.

An diesen 911 Patienten orientieren sich die Kapitel Retransplantation, Patienten- und Transplantatüberleben, sowie akute und chronische Abstoßungen.

Der Stichtag für das Ende des Beobachtungszeitraums war der 30.4.1998; die Patienten wurden über einen Zeitraum von 1 Tag bis zu 3455 Tagen (9,6 Jahre) nachbeobachtet, der mittlere Beobachtungszeitraum betrug 1316 ± 29 Tage (3,6 Jahre).

Indikation	n	%
Hepatitis C + NANBNC	183	20,1
ALD	167	18,3
Hepatitis B	160	17,6
PBC	79	8,7
Hepatozelluläres Karzinom	46	5,0
Kryptogene Zirrhose	46	5,0
PSC	44	4,8
Autoimmun-Hepatitis	29	3,2
Akutes Leberversagen	20	2,2
Gallengangskarzinom	19	2,1
Budd-Chiari-Syndrom	16	1,8
M. Wilson	14	1,5
andere	88	9,7
Σ	911	100

Tabelle 1: Indikation zur Lebertransplantation bei 911 Patienten (1000 Transplantationen)

Unter diesen Patienten waren 167 (18,3%) Patienten mit der Transplantationsindikation ALD. Diese stellte somit nach den Hepatitis C+NANBNC bedingten Leberzirrhosen die zweit-häufigste Indikation zur LTX dar.

Bei 166 Patienten bestand vor Transplantation eine äthyltoxische Leberzirrhose als Grunderkrankung, eine Patientin wurde aufgrund einer fulminanten Steatohepatitis transplantiert. Diese Patientin wurde im folgenden der Übersichtlichkeit halber der LTX-Indikation ALD zugerechnet.

Die Diagnose der alkoholischen Lebererkrankung wurde aufgrund einer Vorgeschichte einer Alkoholabhängigkeit, bzw. eines starken Alkoholabusus, bei vorhandenen entsprechenden klinischen und laborchemischen Zeichen, sowie unter Berücksichtigung der pathomorphologischen Merkmale der explantierten Empfängerleber gestellt [20].

		Alle Patienten (n=911)	ALD (n=167)	Andere Indikationen (n=744)
Geschlecht	weiblich	370 (40,6%)	48 (28,7%)	322 (43,3%)
	männlich	541 (59,4%)	119 (71,4%)	422 (56,7%)
Mittleres Alter [Jahre]		45±13 (0,6-71)	47,3±8,1 (27-63)	44,4±13,8 (0,6-71)

Tabelle 2 : Geschlecht und Altersstruktur bei 911 Patienten

Die Patienten der beiden Gruppen ALD und andere Indikationen unterschieden sich hinsichtlich ihrer Altersstruktur zum Transplantationszeitpunkt nicht signifikant. Allerdings befanden sich in der Gruppe der ALD-Patienten signifikant mehr Männer als in der Vergleichsgruppe ($p=0,001$).

Um im Kapitel „Rückfall zum Alkoholabusus und postoperative Compliance“ einen möglichst langen Nachbeobachtungszeitraum vorweisen zu können, beschäftigt sich diese Arbeit in diesem Abschnitt mit den zwischen September 1988 und Dezember 1995 vorgenommenen ersten 700 Transplantationen an 645 Patienten (49 Retransplantationen, 6 zweite Retransplantationen).

Indikation	n	%
Hepatitis C + NANBNC	138	21,4
Hepatitis B	123	19,1
ALD	105	16,3
PBC	64	9,9
PSC	32	4,9
Kryptogene Zirrhose	31	4,8
Hepatocelluläres Karzinom	27	4,2
Autoimmun-Hepatitis	20	3,1
Gallengangskarzinom	17	2,6
Budd-Chiari-Syndrom	14	2,2
M. Wilson	12	1,9
Zystenleber	11	1,7
andere	51	7,9
Σ	645	100

Tabelle 3 : Indikation zur Lebertransplantation bei 645 Patienten (700 Transplantationen)

Den 105 Patienten mit der LTX-Indikation ALD wurden im Abschnitt „Rückfall zum Alkoholabusus und postoperative Compliance“ noch weitere 12 Patienten zugerechnet, bei denen neben einer anderen LTX-Indikation noch die zusätzliche Diagnose ALD gestellt wurde und somit angenommen werden konnte, daß diese zumindest einen ätiologischen Kofaktor darstellte.

Von diesen 12 Patienten bestand bei 4 Patienten eine Hepatitis C, bei weiteren 4 eine Hepatitis B, 2 Patienten litten unter einem hepatozellulären Karzinom, bei einem wurde intraoperativ zufällig ein Gallengangskarzinom diagnostiziert und schließlich wurde bei einem Patienten die LTX-Indikation Hämochromatose gestellt.

Unter den 117 Patienten mit der LTX-Indikation, bzw. Zusatzdiagnose ALD befanden sich 30 Frauen (25,6%) und 87 Männer (74,4%). Das Alter zum Transplantationszeitpunkt reichte von 27,3 bis zu 64,5 Jahren, das mittlere Alter betrug $46,5 \pm 9,15$ Jahre.

Der Stichtag für das Ende des Beobachtungszeitraumes war der 30.4.1998; der kürzeste Beobachtungszeitraum betrug 9 Tage, der längste 3269 Tage (8,9 Jahre), im Mittel wurden die Patienten $1633 \pm 67,8$ Tage (4,5 Jahre) nachbeobachtet.

3.2 Evaluierung

Alle Patienten wurden vor der Indikationsstellung zur LTX zum Ausschluß von Kontra-indikationen umfangreichen Evaluierungs-Untersuchungen unterzogen.

Dazu gehörten u.a. internistische, anästhesiologische, neurologische, bei Frauen gynäkologische, HNO-, bei Bedarf zahnärztliche und psychosomatische Konsile.

Des weiteren wurden als Standard-Untersuchungen ein Röntgen-Thorax, ein CT des Abdomens, eine Sonographie des Abdomens inklusive einer Duplex-Sonographie der Abdominal- und Lebergefäße, eine Angiographie der Lebergefäße, eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie, eine totale Coloskopie, eine Knochendichtebestimmung und bei Bedarf eine Kernspintomographie des Abdomens durchgeführt.

Umfangreiche Laboruntersuchungen, einschließlich der HLA-Typisierung, rundeten die Evaluierungsuntersuchungen ab.

Besondere Bedeutung wurde bei der Indikationsstellung zur LTX bei Patienten mit äthyltoxischer Lebererkrankung dem psychosomatischen Konsil beigemessen, bei dem durch ein längeres diagnostisches Gespräch versucht wurde, eine Einschätzung bezüglich der zu erwartenden Compliance und der Gefahr eines Rückfalls zum Alkoholabusus zu erlangen.

Dabei wurde auch soweit möglich die Zeit erhoben, die der Patient schon alkohol-abstinent war, sowie Quantität und Qualität des Alkoholabusus mit berücksichtigt.

Es wurde nicht explizit zwischen Abhängigkeit und schädlichem Gebrauch unterschieden.

Die Patienten wurden in dieser Arbeit in Patienten mit schwerem, mäßigem und zweifelhaftem Alkoholabusus in der Vorgeschichte eingeteilt.

Als zweifelhaft wurde der Abusus bei Patienten angesehen, bei denen man im Rahmen des psychosomatischen Konsils keinen Anhalt für eine Abhängigkeit oder ein Trinkverhalten im Sinne eines schädlichen Gebrauchs fand.

In bezug auf die Abstinenzzeit wurde kein spezifischer Mindestzeitraum gefordert, sondern die Indikation zur oLT anhand des psychosomatischen Gesamteindrucks gestellt. Hierbei fanden auch Faktoren wie das soziale Umfeld, sowie die Einschätzung der Persönlichkeitsstruktur und der Motivation des Patienten bezüglich der Trans-plantation besondere Berücksichtigung.

Die Einschätzung des sozialen Umfeldes orientierte sich an einer individuellen Beurteilung der familiären Verhältnisse des Patienten. Verfügte der Patient über einen stabilen, ihn unterstützenden sozialen Hintergrund, so wurde das soziale Umfeld als gut bewertet. Gab es Hinweise auf problematische familiäre Verhältnisse oder war der Patient alleinstehend, so wurde das soziale Umfeld als eher schlecht beschrieben.

3.3 Operatives und perioperatives Management

Das operative Vorgehen orientierte sich an den gängigen Standards [59]. Die kalten Ischämiezeiten der Spenderorgane schwankten zwischen 3,5 h und 26,75 h bei einer mittleren Ischämiezeit von $9,58 \pm 0,4$ h. In allen Fällen wurde intraoperativ ein veno-venöser Bypass angelegt. Bei fast allen Patienten wurde die Gallengangsanastomose in Seit-zu-Seit-Technik mit T-Drain durchgeführt.

Das perioperative intensivmedizinische Management wurde ebenfalls gemäß den in der Literatur beschriebenen Standards vorgenommen [60]

3.4 Prophylaxe, Diagnose und Therapie von Infektionen

Bei allen Patienten wurde bereits präoperativ eine selektive Darmdekontamination mit peroraler Gabe von SDD3 (Polymyxin, Nystatin und Tobramycin) durchgeführt, die postoperativ für weitere drei Wochen fortgeführt wurde.

In den ersten zwei Tagen nach LTX erfolgte eine systemische Antibiotikaprophylaxe mit intravenöser Gabe von Cefotaxim, Tobramycin und Metronidazol.

Des Weiteren erfolgte zur Prophylaxe von *Pneumocystis carinii* Infektionen die perorale Gabe von Co-Trimoxazol jeden zweiten Tag, die Herpes Simplex Virus-Prophylaxe durch 6-wöchige perorale Gabe von Acyclovir, sowie die Prophylaxe vor Legionellen-Infektionen mittels Ciprofloxacin p.o.

Alle Patienten wurden zur CMV-Prophylaxe am 1. und 14. postoperativen Tag mit CMV-Antikörpern (Cytotect®) behandelt

Im Falle eines CMV-negativen Empfängers bei CMV positivem Spender wurde für 4 Wochen nach LTX eine Prophylaxe mit wöchentlicher Gabe von Cytotect® und Gancyclovir durchgeführt.

Bei Hbs-Ag positiven Patienten wurde zur Prophylaxe von HBV-Reinfektionen mit anti-HBs-Hyperimmunglobulin intraoperativ und je nach Anti-HBs-Titer weiter behandelt.

Zur Diagnose von Infektionen erfolgten routinemäßig dreimal pro Woche orale und rektale Abstriche, Abstriche aus der T-Drainage, sowie Urinkulturen.

Bei unklaren Fieberzuständen wurden unverzüglich Blut-, Urin-, Gallen-, und Sekretkulturen angelegt.

Bei Pneumonie-Verdacht wurde eine Bronchoskopie vorgenommen.

Weiter unklare Fieberzustände wurden mit Imipenem und Vancomycin behandelt.

3.5 Immunsuppression

Hinsichtlich der immunsuppressiven Therapie wurden die Patienten nach verschiedenen Protokollen behandelt und nahmen zum Teil an verschiedenen Studien teil.

Die Immunsuppression wurde als Quadruple, Triple oder Dual-Therapie durchgeführt.

Die Quadruple-Therapie besteht aus einer 5-tägigen Induktionstherapie mit Anti-Lymphozyten-Globulin (ALG), bzw. Antithymozytenglobulin (ATG) oder dem Interleukin 2-Rezeptor-Antagonisten BT563 und der langfristigen Gabe von Cyclosporin A (Sandimmun®) oder FK506 (Tacrolimus, Prograf®) als Basisimmunsuppressivum in Kombination mit Azathioprin (Imurek®) und Prednisolon.

Im Rahmen der Triple Therapie wird auf die Induktionstherapie verzichtet. Die Dual-Therapie besteht lediglich aus der Kombination von FK506 und Prednisolon.

Die folgende Tabelle stellt die primäre Immunsuppression bei allen 911 Patienten, sowie bei den ALD-Patienten und den Patienten mit anderen LTX-Indikationen dar:

LTX-Indikation	Cyclosporin A	FK506
Alle (n=911)	541 (59,4%)	370 (40,6%)
ALD (n=167)	89 (53,3%)	78 (46,7%)
Andere (n=744)	452 (60,8%)	292 (39,2%)

Tabelle 4: Primäre Immunsuppression

3.6 Diagnostik und Therapie von Abstoßungsreaktionen

Am 7. postoperativen Tag wurde bei nahezu allen Patienten routinemäßig eine Leberblindpunktion zum Ausschluß von Abstoßungsreaktionen vorgenommen.

Bei klinischem Verdacht auf eine akute Transplantatabstoßung (Fieber, ansteigende Transaminasen und Bilirubin, Hellfärbung der Galle, verminderter Gallefluß) wurde zur histologischen Diagnosesicherung eine Leberblindpunktion durchgeführt.

Bestätigte sich der Verdacht auf eine akute Abstoßungsreaktion, wurde an drei aufeinander folgenden Tagen je 500 mg Methylprednisolon (Urbason®) i.v. verabreicht (Urbasonstoßtherapie).

Bei mangelndem Ansprechen der Therapie (Steroidresistenz), also fehlendem Abfall der Transaminasen oder deren erneutem Anstieg wurde die immunsuppressive Therapie von CyA auf FK506 umgestellt (FK506-Rescue-Therapie) oder für 5-7 Tage mit dem monoklonalen Antikörper OKT3 (5 mg/d i.v. im Bolus) behandelt [69]. Bei klinisch besonders schweren Abstoßungsreaktionen wurde eine simultane Behandlung mit FK506 und OKT3 notwendig.

Als akute Abstoßungsreaktionen wurden in dieser Arbeit nur solche Ereignisse gewertet, bei denen sowohl die klinische, als auch die histopathologische Diagnose in diesem Sinne übereinstimmen.

3.7 Nachbeobachtung

Fast alle Patienten wurden im Anschluß an ihren stationären Aufenthalt am Virchow-Klinikum einer mehrwöchigen Anschlußheilbehandlung zugeführt. Danach begaben sie sich in die hausärztliche ambulante Weiterbehandlung, wo engmaschige klinische und laborchemische Kontrollen in Zusammenarbeit mit der Transplantationsambulanz vorgenommen wurden.

Umfangreiche Kontrolluntersuchungen wurden nach 3, 6, 9 und 12 Monaten durchgeführt, anschließend fanden sich die Patienten in der Regel jährlich in der Transplantationsambulanz ein.

3.8 Erfassung eines postoperativen Alkoholabusus und Beurteilung der Compliance

Es wurde kein Screening zur Erfassung eines möglichen postoperativen Alkoholabusus vorgenommen.

Bei einem Verdacht auf einen Alkoholabusus, z.B. durch unklare Erhöhung der GGT und der Transaminasen wurde ggf. eine Leberbiopsie vorgenommen, sowie durch gezieltes Nachfragen bei Patienten, Angehörigen und behandelnden Hausärzten versucht, diesen Verdacht zu verifizieren.

Ein postoperativer Alkoholabusus wurde in dieser Arbeit angenommen, wenn es zu mindestens einem Zeitpunkt zu einem objektivierbaren Ereignis kam, das die ICD-10-Kriterien des schädlichen Gebrauchs [96] erfüllte.

Der postoperative Alkoholabusus wurde in einen schweren Abusus im Sinne eines schweren Rezidivs der Grunderkrankung mit weitreichenden gesundheitlichen Folgen und einen leichteren Abusus mit geringeren Konsequenzen, der bis zum Ende des Beobachtungszeitraums wieder eingestellt wurde, eingeteilt.

Parameter zur Beurteilung der postoperativen Compliance waren in dieser Arbeit der regelmäßige Kontakt zur Transplantationsambulanz, die Verlässlichkeit hinsichtlich der Medikamenteneinnahme und das Vorhandensein eines Alkoholabusus.

Eine gute postoperative Compliance wurde angenommen, wenn die Patienten regelmäßigen kooperativen Kontakt zu unserer Transplantationsambulanz hielten, verlässlich in bezug auf die Medikamenteneinnahme waren und keinen Alkoholabusus betrieben.

Als mäßig wurde die Compliance eingestuft, wenn mindestens eine der drei zuvor beschriebenen Voraussetzungen nicht oder nur unbefriedigend erfüllt wurde.

Eine schlechte Compliance bestand, wenn für zumindest ½ Jahr ein Lost-to-follow-up vorlag, d.h. wenn sich die Patienten der Nachbehandlung durch die Transplantationsambulanz oder durch den Hausarzt entzogen.

3.9 Datenerfassung und statistische Methoden

Die Patientendaten wurden aus den Krankenakten des Transplantationsarchivs und den Akten der Transplantationsambulanz zusammengetragen und in das Dateiverwaltungsprogramm Microsoft Access eingegeben. Die statistische Auswertung geschah mit Hilfe der Statistikprogramme Statistica und SPSS.

Der Zusammenhang von zwei qualitativen Größen wurde mit dem Chi-Quadrat (χ^2)-Test auf Unabhängigkeit untersucht. Der Unterschied einer quantitativen Variablen innerhalb der Klassen einer qualitativen Größe wurde mittels des Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Tests geprüft. Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden nach Kaplan-Meier berechnet. Vergleiche zwischen Kaplan-Meier-Kurven geschahen mittels log-rank-Tests.

Die Ergebnisse wurden als Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes bei einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ angegeben.

4 Ergebnisse

4.1 Retransplantation

Bei 911 primär transplantierten Patienten wurden bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes 80 erste Retransplantationen (8,8%) erforderlich. 9 Patienten (1,0%) mußten noch ein zweites mal retransplantiert werden.

Indikationen zur Re-LTX waren: chronische Rejektion: n=21 (26,3%), Rezidiv der Grund-erkrankung: n=18 (22,5%), INF: n=16 (20,0%), Arterienverschluß: n=10 (12,5 %) und andere: n=15 (18,8%).

Die Indikationen für die 9 zweiten Retransplantationen stellten sich wie folgt dar: Rezidiv der Grunderkrankung: n=3 (in allen drei Fällen HBV-Reinfektion; 33,3%), INF: n=2 (22,2%), akute Rejektion: n=2 (22,2%), chronische Rejektion, Arterienverschluß jeweils n=1 (11,1%).

Tabelle 5 stellt die ersten Retransplantationen bezogen auf die 12 häufigsten LTX-Indikationen dar.

LTX-Indikation	Re-LTX gesamt n=80	Chron. Rejektion n=21	INF n=16	Rezidiv d. Grunder- krankung n=18	Arterien- verschluß n=10	Andere n=15
HCV+NANBNC	20 (10,9%)	5 (25,0%)	6 (30,0%)	5 (25,0%)	1 (5,0%)	3 (15,0%)
ALD	14 (8,3%)	3 (21,4%)	2 (14,3%)	0	4 (28,6%)	5 (35,7%)
HBV	13 (8,1%)	3 (23,1%)	0	10 (76,9%)	0	0
PBC	7 (8,9%)	4 (57,1%)	1(14,3%)	0	1(14,3%)	1 (14,3%)
HCC	2 (4,3%)	0	0	1 (50,0%)	0	1 (50,0%)
PSC	7 (15,9%)	4 (57,1%)	0	0	1(14,3%)	2 (28,6%)
Kryptogen	2 (4,3%)	1 (50,0%)	0	0	0	1 (50,0%)
Autoimmun	3 (10,3%)	0	2 (66,7%)	0	1 (33,3%)	0
ALV	3 (15,0%)	0	3 (100%)	0	0	0
GG-Ca	0	0	0	0	0	0
Budd-Chiari	2 (12,5%)	0	0	2(100%)	0	0
M. Wilson	0	0	0	0	0	0
andere	7 (8,0%)	1 (14,3%)	2 (28,6%)	0	2 (28,6%)	2 (28,6%)
Σ	80 (8,8%)	21(26,3%)	16 (20,0%)	18 (22,5%)	10 (12,5%)	15 (18,8%)

Tabelle 5: Erste Retransplantationen bei 911 primär transplantierten Patienten

Es mußten also 14/167 Patienten (8,3%) mit ALD ein erstes mal retransplantiert werden.

Die Inzidenz von vorgenommenen ersten Retransplantationen lag bei den 167 Patienten mit ALD bei 8,3% und unterschied sich nicht signifikant von der Inzidenz der Retrans-plantationen bei den 744 Patienten der übrigen LTX-Indikationen, bei denen 66 erste Retransplantationen (8,9%) vorgenommen wurden ($p=0,82$).

Bei 3 retransplantierten ALD-Patienten wurde die Indikation zu Re-LTX aufgrund chronischer Rejektionen gestellt. Einer dieser retransplantierten Patienten setzte eigenmächtig seine immunsuppressive Therapie ab, was zu einer therapeutisch nicht mehr beherrschbaren chronischen Abstoßungsreaktion führte.

Zwei Patienten mußten 2, bzw. 3 Tage nach ihrer primären LTX aufgrund eines initialen Transplantatversagens (INF) retransplantiert werden.

Arterielle Verschlüsse der Leber führten bei 4 Patienten zur Retransplantation.

Eine Patientin mußte aufgrund einer fulminanten akuten Rejektion retransplantiert werden.

Andere Indikationen zur Retransplantation waren bei 4 Patienten ITBL.

2 Patienten mit der Transplantationsindikation ALD mußten ein zweites mal retransplantiert werden. Ein Patient aufgrund eines INF, eine Patientin entwickelte nach ihrer ersten Re-LTX eine chronische Abstoßung.

Ein retransplantiertes ALD-Patient verstarb im Anschluß an den Folgen eines Unfalls, eine weitere Patientin verstarb im Rahmen eines GVDH im Multiorganversagen. Die weiteren 12 retransplantierten Patienten überlebten bis zum Ende des Beobachtungszeitraums.

4.2 Patienten- und Transplantatüberleben

Von 911 Patienten (1000 Transplantationen) verstarben bis zum Ende des Beobachtungszeitraums insgesamt 118 Patienten (13,0%), das kumulative Patientenüberleben betrug somit 87,0%.

In der Gruppe der 167 ALD-Patienten verstarben n=15 Patienten (9,0%), in der Vergleichsgruppe der 744 Patienten mit anderen LTX-Indikationen starben n=103 Patienten (13,8%). Die kumulative Mortalität war bei den ALD-Patienten niedriger als in der Vergleichsgruppe, allerdings war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ($p=0,751$).

Die nach Kaplan-Meier berechnete ½-Jahres-Überlebensrate betrug 94,8%, die 1-Jahresrate 92,3%, 2 Jahre nach LTX lebten noch 89,0%, nach 5 Jahren 85,1%, die Überlebensrate nach 9 Jahren lag bei 80,5%.

Die folgende Tabelle gibt die nach Kaplan-Meier berechneten Patienten- und Organüberlebenswahrscheinlichkeiten nach LTX wieder, wobei diesbezüglich auch die 167 Patienten mit der LTX-Indikation ALD mit den 744 Patienten mit anderen Indikationen verglichen wurden.

Jahre nach LTX	ALD (n=167)	Andere (n=744)	Gesamt (n=911)
1/2	97,5% (95,6%)	94,2% (89,0%)	94,8% (89,5%)
1	96,8% (91,2%)	91,3% (85,4%)	92,3% (86,4%)
2	95,9% (88,2%)	88,6% (81,5%)	89,0% (82,7%)
5	85,9% (75,8%)	84,7% (76,3%)	85,1% (76,3%)
9	83,3% (75,8%)	80,0% (71,9%)	80,5% (72,5%)

Tabelle 6 : Patienten- und Transplantatüberleben (in Klammern) nach LTX

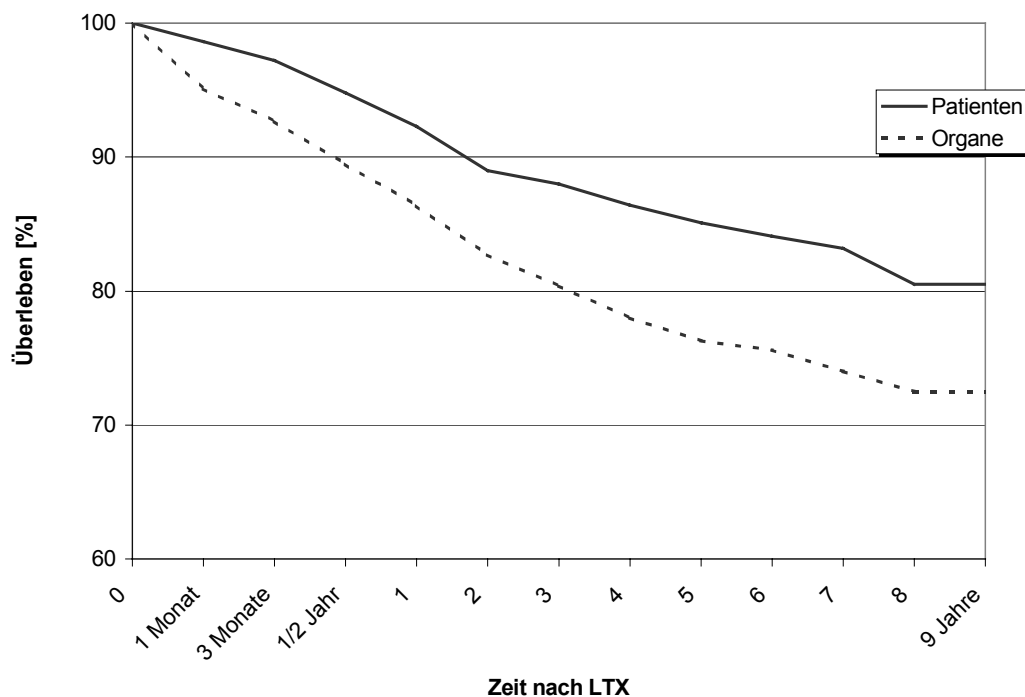


Abbildung 1 Patienten- und Transplantatüberleben [%] bei 911 Patienten (1000 Transplantationen) nach Kaplan-Meier

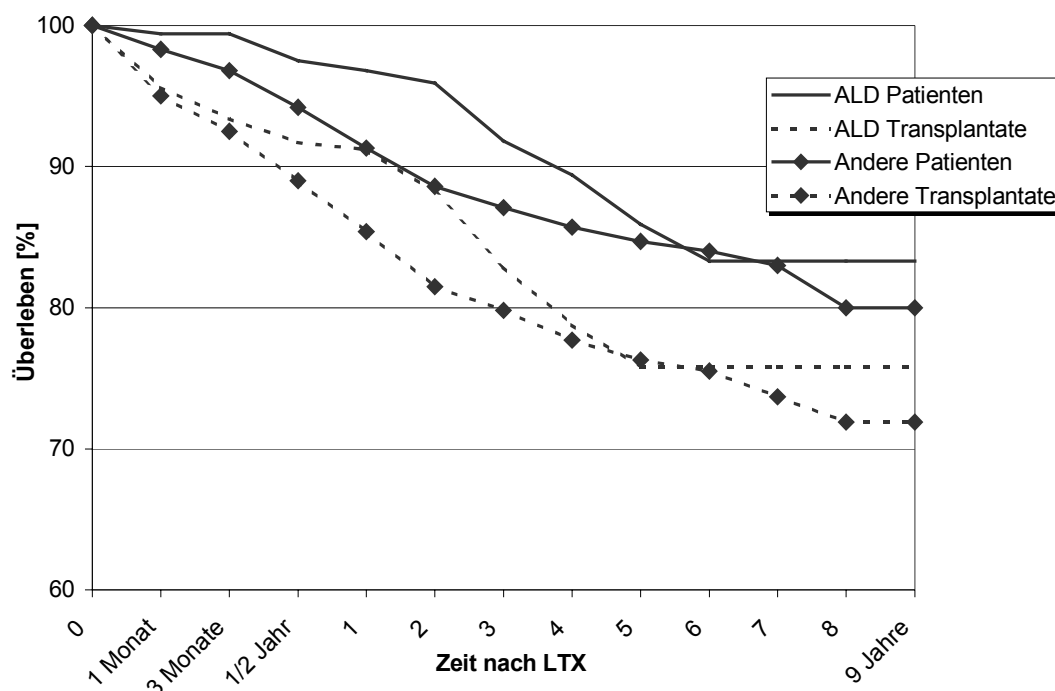


Abbildung 2: Patienten – und Transplantatüberleben nach LTX [%] (ALD: 167 Patienten, 181 Transplantate; Andere: 744 Patienten, 819 Transplantate)

Die Patienten mit ALD unterschieden sich hinsichtlich ihres nach Kaplan-Meier berechneten Patienten- ($p=0,144$) und Transplantatüberlebens ($p=0,312$) nicht signifikant von den Patienten mit anderen LTX-Indikationen.

Die häufigsten Todesursachen waren in absteigender Häufigkeit: Rezidiv der Grunderkrankung ($n=39$; 33,1%), Infektionen (ohne Rezidive von Infektionen wie z.B. Hepatitis B als Grunderkrankung) ($n=26$; 22,0%), Malignome (ohne Rezidive von Malignomen als Grunderkrankung) ($n=12$; 10,2%), kardiopulmonale Erkrankungen ($n=10$; 8,5%) und chirurgische Komplikationen ($n=5$; 4,2%).

Verschiedene andere Ursachen waren für den Tod von $n=26$ (22,0%) Patienten verantwortlich. Dazu zählten als frühe Todesursachen innerhalb der ersten 90 postoperativen Tage ein initiales Transplantatversagen (INF) mit der Entwicklung eines MOFS, eine schwere Koagulopathie, ein hypoxischer Hirnschaden und ein Fall von Graft-Versus-Host-Disease-Syndrom (GVHD), sowie ein Multiorganversagen. Im späteren Verlauf verstarben 2 Patienten an den Folgen von Unfällen. Weitere späte Todesursachen waren bei 2 Patienten intracerebrale Blutungen, bei 2 Patienten chronische Rejektionen und bei je einem Patienten Exitus nach Entfernen eines Sheldon-Katheters, nekrotisierende akute Pankreatitis, zentrale extrapontine Myelinolyse, anaphylaktischer Schock, Leberinsuffizienz bei Pfortader-thrombose, MOFS, schwere obere gastrointestinale Blutung, Multiple Sklerose und akutes Leberversagen. In 6 Fällen sind die Todesursachen unklar geblieben.

Die folgende Tabelle veranschaulicht die Verteilung der 5 häufigsten Todesursachen auf die verschiedenen LTX-Indikationen.

LTX-Indikation	Todesfälle Gesamt n=118	Rezidiv d. Grunderkr n=39	Infektion* n=26	Malignom* n=12	Kardio-Pulmonal n=10	Chirurg. Kompl. n=5	Andere n=26
HCV+NAN	28 (15,3%)	4 (14,3%)	9 (32,1%)	4 (14,3%)	1 (3,6%)	3 (10,7%)	7 (25,0%)
BC	15 (9,0%)	5 (33,3%)	4 (26,7%)	2 (13,3%)	1 (6,7%)	0	3 (20,0%)
ALD	27 (16,9%)	10 (37,0%)	3 (11,1%)	2 (7,4%)	4 (14,8%)	1 (3,7%)	7 (25,9%)
HBV	5 (6,4%)	1(20,0%)	2(40,0%)	1 (20%)	0	0	1(20,0%)
PBC	7 (15,2%)	5(71,4%)	0	1(14,3%)	0	0	1 (14,3%)
HCC	5 (11,4%)	1 (20,%)	2 (40,0%)	0	1 (20,0%)	0	1 (20,0%)
PSC	0	0	0	0	0	0	0
Kryptogen	4 (13,8%)	0	1 (25,0%)	2(50,0%)	0	0	1(25,0%)
Autoimmun	2 (10,0%)	0	1 (50,0%)	0	0	0	1 (50,0%)
ALV	13 (68,4%)	12 (92,3%)	0	0	0	0	1 (7,7%)
GG-Ca	2 (12,5%)	0	1 (50,0%)	0	0	0	1 (50,0%)
Budd-	0	0	0	0	0	0	0
Chiari	10 (11,3%)	1 (10,0%)	3 (33,3%)	0	3 (33,3%)	1 (10,0%)	2 (20%)
M. Wilson andere							
Σ	118 (13,0%)	39 (33,1%)	26 (22,0%)	12 (10,2%)	10 (8,5%)	5 (4,2%)	26 (22,0%)

Tabelle 7: Todesursachen bei verschiedenen LTX-Indikationen (1000 Transplantationen bei 911 Patienten)
*ohne Infektion, bzw. Malignom als Grunderkrankung

Von den 15 verstorbenen Patienten mit ALD starben n=5 (33,3%) an den Folgen des wiederaufgenommenen Alkoholkonsums. Bei allen 5 Patienten gab es eindeutige Hinweise auf einen massiven regelmäßigen Alkoholmißbrauch (s. Kapitel D.5). Von den 4 Patienten mit der Todesursache Infektion verstarben zwei am 17., bzw. 122. POD an den Folgen einer PCP-Sepsis, während ein Patient 972 Tage nach LTX einer fulminanten HBV-Neuinfektion erlag und ein weiterer Patient an einer bakterielle Sepsis (POD 143) verstarb.

Die Malignome setzten sich aus einem fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom und einem Bronchialkarzinom zusammen (Tod am 1078., bzw. 1588. POD) Weiterhin verstarb ein Patient am 1135. POD an den Folgen einer progredienten Lungenfibrose. Bei einem Patienten wurde erst postoperativ eine multiple Sklerose diagnostiziert, die sich dann rapide verschlechterte. Der Patient verstarb 224 Tage nach LTX im hepato-renalen Syndrom. Todesursachen bei 2 weiteren Patienten waren MOFS (POD170) und ein Unfall in Afrika (POD 1966).

4.3 Akute Abstoßungen

Von 911 transplantierten Patienten (1000 Transplantationen) entwickelten n=377 (41,4%) mindestens eine therapiebedürftige akute Rejektion.

Bei n=318 Patienten kam es nur zu einer akuten Abstoßungsreaktion, 49 Patienten entwickelten 2 mal, 9 Patienten 3 mal und 1 Patient 4 mal eine akute Rejektion.

Die folgende Tabelle stellt die Inzidenz des Auftretens von mindestens einer therapiebedürftigen akuten Rejektionen bei den 12 häufigsten LTX-Indikationen dar.

LTX-Indikation	n	Akute Rejektionen
Hepatitis C+NANBNC	183	81 (44,3%)
ALD	167	60 (35,9%)
Hepatitis B	160	52 (32,5%)
PBC	79	41 (51,9%)
HCC	46	20 (43,5%)
Kryptogene Zirrhose	46	21 (45,7%)
PSC	44	29 (65,9%)
Autoimmun Hepatitis	29	14 (48,3%)
Akutes Leberversagen	20	11 (55,0%)
Gallengangs-Ca	19	6 (31,6%)
Budd-Chiari-Syndrom	16	8 (50%)
M.Wilson	14	4 (28,6%)
Andere	88	30 (34,1%)
Σ	911	377 (41,4%)

Tabelle 8: Inzidenz von behandlungsbedürftigen akuten Rejektionen bei 911 Patienten

135 von 911 Patienten (14,8%) entwickelten mindestens eine steroidresistente akute Rejektion, d.h. die Steroidbolustherapie erbrachte nicht den gewünschten Erfolg. Bei 2 Patienten kam es 2 mal zu einer steroidresistenten Abstoßungsreaktion.

Indikation	n	Steroidresistente Rej.
Hepatitis C +NANBNC	183	33 (18,0%)
ALD	167	20 (12,0%)
Hepatitis B	160	13 (8,1%)
PBC	79	9 (11,4%)
Hepatozelluläres Karzinom	46	9 (19,6%)
Kryptogene Zirrhose	46	4 (8,7%)
PSC	44	11 (25%)
Autoimmun-Hepatitis	29	7 (25,1%)
Akutes Leberversagen	20	5 (25%)
Gallengangskarzinom	19	4 (21,1%)
Budd-Chiari-Syndrom	16	4 (25%)
M.Wilson	14	0 (0%)
andere	88	16 (18,2%)
Σ	911	135 (14,8%)

Tabelle 9: Steroidresistente Rejektionen bei 911 Patienten

In der Gruppe der 167 ALD-Patienten entwickelten n=60 (35,9%) mindestens eine akute Rejektion, bei n=20 Patienten (12,0%) kam es zu Steroidresistenz. In der Gruppe der 744 Patienten mit anderen LTX-Indikationen kam es bei 317 Patienten (42,6%) zu mindestens einer akuten Rejektion und bei n=113 Patienten (15,2%) zu Steroidresistenz. Die Unterschiede waren weder in bezug auf die Inzidenz der akuten Rejektion ($p=0,096$), noch auf die Inzidenz der steroidresistenten akuten Rejektion ($p=0,428$) signifikant.

Von den 60 ALD-Patienten, die eine akute Abstoßung entwickelten, kam es bei 51 Patienten nur zu einem einmaligen Ereignis, 8 Patienten erlitten 2 akute Abstoßungen, bei einem Patienten kam es zu drei akuten Rejektionen.

Hinsichtlich der Therapie der 40 Patienten mit steroidsensiblen akuten Rejektionen wurden n=36 erfolgreich mittels Urbason®-Stoßtherapie behandelt, bei n=4 Patienten wurde lediglich eine Dosiserhöhung der Basisimmunsuppression (Cyclosporin A oder FK506) vorgenommen.

Es kam bei den ALD-Patienten in 20 Fällen mindestens ein mal zu Steroidresistenz. 10 Patienten wurden erfolgreich mit Umsetzen der Basisimmunsuppression auf FK 506 (FK506-Rescue) und 7 Patienten mit OKT 3 therapiert. In 3 Fällen wurde mit OKT3 und FK506-Rescue behandelt. 3 Patienten erhielten zusätzlich Mycophenolsäure (Cellcept®).

Die folgenden Tabellen stellen die Inzidenz der akuten Rejektionen und der steroidresistenten akuten Abstoßung in Abhängigkeit von der primären Immunsuppression dar.

Primäre Immunsuppression (n=911)	Akute Rejektionen (n=377)	p	Steroidresistente Rejektionen (n=135)	p
Cyclosporin A (n=541)	231 (42,7%)	0,318	99 (18,3%)	0,001
Fk506 (n=370)	146 (39,5%)		36 (9,7%)	

Tabelle 10: Akute Rejektionen und akute steroidresistente Rejektionen in Abhängigkeit von der primären Immunsuppression bei 911 Patienten

Primäre Immunsuppression (n=167)	Akute Rejektionen (n=60)	p	Steroidresistente Rejektionen (n=20)	p
Cyclosporin A (n=89)	37 (41,6%)	0,093	16 (18,0%)	0,010
Fk506 (n=78)	23 (29,1%)		4 (5,1%)	

Tabelle 11: Akute Rejektionen und akute steroidresistente Rejektionen in Abhängigkeit von der primären Immunsuppression bei 167 ALD-Patienten

Primäre Immunsuppression (n=744)	Akute Rejektionen (n=317)	p	Steroidresistente Rejektionen (n=115)	p
Cyclosporin A (n=452)	194 (42,9%)	0,841	83 (18,4%)	0,006
Fk506 (n=292)	123 (42,12%)		32 (10,9%)	

Tabelle 12: Akute Rejektionen und akute steroidresistente Rejektionen in Abhängigkeit von der primären Immunsuppression bei 744 Patienten mit anderen LTX-Indikationen

Die Inzidenz der akuten Rejektionen lag bei allen Indikationen in der Gruppe der FK506-Patienten mit 39,5% gegenüber 42,7% in der Cyclosporin A-Gruppe geringfügig niedriger, allerdings nicht signifikant ($p=0,318$). Demgegenüber entwickelten FK506-Patienten signifikant seltener eine steroidresistente Abstoßung als die Patienten der Cyclosporin A-Gruppe (9,7% vs. 18,3%; $p=0,001$).

Diese Ergebnisse zeigten sich sowohl bei den ALD-Patienten, als auch bei den Patienten mit anderen Indikationen.

4.4 Chronische Abstoßungen

Von 911 primär lebertransplantierten Patienten (1000 Transplantationen) entwickelten $n=40$ (4,4 %) mindestens eine chronische Abstoßungsreaktion.

Die folgende Tabelle zeigt die Inzidenz der chronischen Rejektionen bei den 12 häufigsten LTX-Indikationen.

Indikation	n	Chron. Rejektionen
Hepatitis C+NANBNC	183	12 (6,6%)
ALD	167	4 (2,4%)
Hepatitis B	160	4 (2,5%)
PBC	79	8 (10,3%)
Hepatozelluläres Karzinom	46	1 (2,2%)
Kryptogene Zirrhose	46	0 (0%)
PSC	44	5 (11,4%)
Autoimmun-Hepatitis	29	1 (3,4%)
Akutes Leberversagen	20	0 (0%)
Gallengangskarzinom	19	0 (0%)
Budd-Chiari-Syndrom	16	2 (12,5%)
M. Wilson	14	0 (0%)
andere	88	3 (3,4%)
Σ	911	40

Tabelle 13: Chronische Rejektionen bei 911 Patienten (1000 Transplantationen)

In der Gruppe der 167 ALD-Patienten entwickelten n=4 (2,4%) eine chronische Rejektion, während dies bei n=36 der 744 Patienten (4,8%) mit anderen LTX-Indikationen der Fall war. Somit war die Inzidenz der chronischen Abstoßungen bei Patienten mit ALD niedriger als bei den anderen Patienten, allerdings war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ($p=0,361$).

Insgesamt konnten die chronischen Rejektionen in 19 Fällen (47,5%) erfolgreich medikamentös behandelt werden (z.B.: OKT3, FK506-Rescue, Mycophenolsäure). Dagegen zwangen chronische Abstoßungen bei 21 Patienten (52,5%) zur Retransplantation.

Bei den 4 ALD-Patienten, die chronische Abstoßungen entwickelten, wurden diese am 30., 573, 593. und 1945. POD histologisch gesichert. In 3 Fällen mußte retransplantiert werden, in einem Fall reichte eine medikamentöse Therapie aus.

3 dieser Patienten wurden hinsichtlich der primären Immunsuppression mit Cyclosporin A behandelt (89 Patienten; 3,4%), 1 Patient erhielt FK506 (78 Patienten; 1,3%).

Die Unterschiede zwischen den beiden Immunsuppressions-Gruppen in bezug auf die Inzidenz chronischer Abstoßungen waren nicht signifikant ($p=0,365$).

4.5 Postoperativer Alkoholabusus und Compliance

Von 117 Patienten mit der LTX-Indikation, bzw. Zusatzdiagnose ALD ergab sich bei n=30 (25,6%) der Verdacht, im Anschluß an die Transplantation zumindest zeitweilig wieder einen Alkoholabusus im Sinne eines schädlichen Gebrauchs [96] betrieben zu haben.

Bei 27 Patienten (23,0%) konnte dieser Verdacht aufgrund von Angaben des Patienten, von Angehörigen, oder vom Hausarzt, durch mit dem Alkoholkonsum in Verbindung stehenden Krankenhauseinweisungen, oder im Rahmen von Blutalkoholbestimmungen gesichert werden.

Bei 3 Patienten (2,7%) fanden sich intermittierende Anstiege der GGT, der Transaminasen, sowie histologisch eine Leberzellverfettung von mehr als 70%. Da diese drei Patienten jeglichen Alkoholkonsum kategorisch verneinten und sich auch ansonsten kein objektiver Beleg für einen Alkoholabusus finden ließ, konnte der Verdacht in diesen Fällen nicht gesichert werden.

Von den 27 Patienten mit gesichertem Abusus kam es bei 19 Patienten (16,2%) zu einem schweren Rezidiv der Grunderkrankung mit ernstem Verlauf.

8 Patienten betrieben einen weniger schweren Alkoholmißbrauch und wurden bis zum Ende des Beobachtungszeitraums wieder abstinent.

6/117 Patienten (5,1%) starben an den Folgen des Alkoholabusus. Ein Patient verstarb 982 Tage nach LTX unter ungeklärten Umständen (fraglich Suizid unter Alkoholeinfluß). Eine Patientin verstarb 1771 Tage nach LTX bei exzessivem Alkoholmißbrauch, während eine weitere Organempfängerin 836 Tage nach LTX an den Folgen einer Leberinsuffizienz bei chronischem Alkoholabusus verstarb. Bei zwei Patienten entwickelten sich als Folge des wiederaufgenommenen Alkoholabusus Rezidive der Leberzirrhose, an deren Folgen sie 713, bzw. 1194 Tage nach LTX verstarben. Der letzte Patient verstarb am 2685. POD bei einer Blutalkohol-Konzentration von 2,36 ‰ an akutem Herz-Kreislaufversagen.

Bei den 84 nicht früh postoperativ verstorbenen Patienten ohne postoperativen Alkoholabusus starben bis zum Ende des Beobachtungszeitraums n=5; das kumulative Überleben lag bei 94,1%. In der Gruppe der 27 Patienten mit einem postoperativen Abusus verstarben 7 Patienten, deren kumulatives Überleben betrug somit 74,1%. Die kumulative Mortalität war in der Gruppe der Patienten mit Abusus signifikant höher als in der Gruppe ohne Abusus (p=0,0029).

Bei den 27 Patienten mit einem gesichertem postoperativen Alkoholabusus war dies erstmals im Mittel $676 \pm 99,8$ Tage nach LTX (1,8 Jahre) der Fall. Die Zeitspanne von der Transplantation bis zum ersten Rückfall reichte von 40 Tagen bis zu 2127 Tagen (5,8 Jahre).

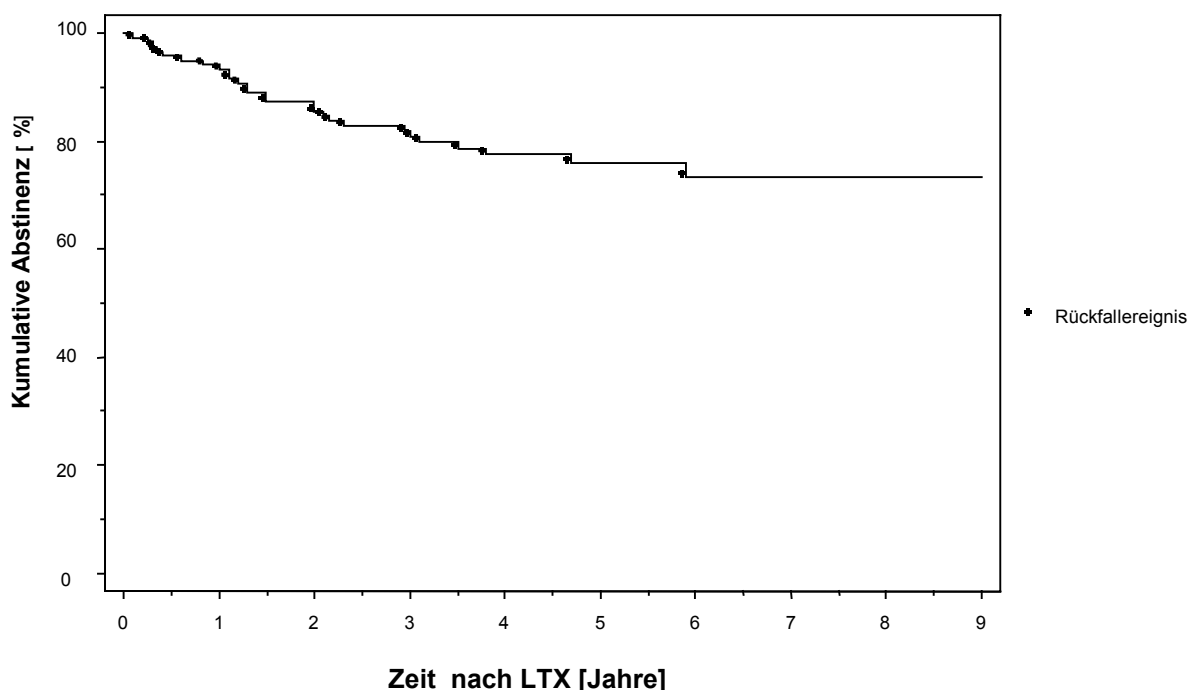


Abbildung 3: Postoperativer Alkoholabusus nach Kaplan-Meier; zeitliches Auftreten der Ereignisse nach LTX (nach Kaplan-Meier)

Die nach Kaplan-Meier berechnete Wahrscheinlichkeit, nach LTX nicht aufgrund eines Alkoholabusus auffällig zu werden betrug nach ½ Jahr 95,7%, nach 1 Jahr 93,2%, nach 2 Jahren 87,2% nach 5 Jahren 75,6% und nach 9

Jahren 73,4%. Das späteste beobachtete Ereignis lag 5,8 Jahre nach LTX (noch 28 Patienten im Risiko), die mittlere postoperative Abstinenzzeit betrug $7,2 \pm 0,3$ Jahre.

Die meisten ersten Rückfallereignisse (63%) ereigneten sich innerhalb der ersten 2 Jahre nach LTX, die restlichen zwischen 2 und 5,8 Jahren. Später wurde kein erster Rückfall mehr beobachtet.

Von 117 Patienten mit der LTX-Indikation, bzw. Zusatzdiagnose ALD konnte die postoperative Compliance im Rahmen der Nachbeobachtung bei 84 Patienten (71,8%) als gut bewertet werden, bei 28 Patienten (23,9%) war die Compliance mäßig und bei 5 Patienten (4,3%) schlecht.

Bei einer Patientin bestand der letzte Kontakt am 811. POD, anschließend verweigerte die Patientin jeglichen weiteren Kontakt, es bestand ein massiver Alkoholabusus. Die Patientin verstarb am 1772. POD an den Folgen einer Rezidiv-Zirrhose. Bei einer weiteren Patientin fand der letzte Kontakt am 1364. POD statt, bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes betrieb diese Patientin laut Angaben von Angehörigen einen massiven Alkoholabusus. Im Übrigen kam es bei dieser Patientin zur Geburt eines Kindes mit alkoholtoxischer Embryopathie.

Zu einer Patientin gab es seit dem 1356. POD keinen Kontakt mehr, ohne daß es Hinweise auf ein Rezidiv der Grunderkrankung gab.

Die 4. Patientin verweigerte seit dem 512. POD jeglichen Kontakt zur Transplantationsambulanz, zwischenzeitlich entwickelte die Patientin eine alkoholbedingte akute Pankreatitis.

Ein Patient setzte etwa $1 \frac{1}{2}$ Jahre nach LTX bei subjektivem Wohlbefinden eigenmächtig die immunsuppressive Medikation ab, worauf es zur Entwicklung einer chronischen Rejektion kam, die letztendlich zur Retransplantation zwang. Es kam bei diesem Patienten zu zeitweiligem Kontaktabbruch, am Ende des Beobachtungszeitraums bestand aber wieder regelmäßiger Kontakt, sowie eine gute Compliance.

4.5.1 Abstinenzzeit vor LTX

Bei 108 Patienten wurde anlässlich des psychosomatischen Konsils im Rahmen der Evaluierungsuntersuchungen der Zeitraum erhoben, den die Patienten bis zum Zeitpunkt der Transplantation alkoholabstinent waren. Bei 9 Patienten konnte die präoperative Abstinenzzeit nicht dokumentiert werden.

Die kürzeste Abstinenzzeit betrug 26 Tage, die längste 5696 Tage (15,6 Jahre), im Mittel waren die Patienten $531 \pm 71,4$ Tage (1,5 Jahre) vor LTX abstinent.

Der Anteil der Frauen unter den Patienten mit einer weniger als ein halbes Jahr betragenden, bzw. nicht dokumentierten Abstinenzzeit (11/30; 36,7%) lag signifikant über dem der Männer (17/87; 19,5%), ($p=0,015$).

Tabelle 14 gibt einen Überblick über die Inzidenz des Rückfalls in den einzelnen Abstinenzgruppen.

Abstinenzzeit [Jahre]	n/117	Kein Abusus (n=90)	Alkoholabusus		
			Gesamt (n=27)	Schwer (n=19)	Leichter (n=8)
Nicht dokum.	9 (7,7%)	6 (66,7%)	3 (33,3%)	2 (22,2%)	1 (11,1%)
< ½	19 (16,2%)	6 (31,6%)	13 (68,4%)	11 (57,9%)	2 (10,5%)
½ - 1	35 (29,9%)	30 (85,7%)	5 (14,3%)	3 (8,6%)	2 (5,7%)
1 - 2	36 (30,8%)	31 (86,1%)	5 (13,9%)	2 (5,6%)	3 (8,3%)
> 2	18 (15,4%)	17 (94,4%)	1 (5,6%)	1 (5,6%)	0 (0%)

Tabelle 14: Alkoholabusus nach LTX und Abstinenzzeit vor LTX (n=117)

Auffällig war der hohe Anteil an Patienten mit postoperativem Alkoholmißbrauch von 68,4% in der Gruppe der Patienten, die weniger als ½ Jahr vor LTX alkoholabstinent waren.

Die Patienten mit einer präoperativen Abstinenzzeit von weniger als ½ Jahr ($p=0,0001$) und Patienten mit nicht dokumentierter Abstinenzzeit ($p=0,014$) hatten eine signifikant höhere Inzidenz eines schweren Alkoholabusus als Patienten mit längeren Abstinenzzeiten, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei einzelnen Gruppen der Patienten mit Abstinenzzeiten zwischen ½ Jahr und mehr als 2 Jahren bestanden (p jeweils $>0,05$).

Die Inzidenz des weniger schwer verlaufenden Alkoholmißbrauchs unterschied sich zwischen den Patienten mit einer Abstinenzzeit von weniger als ½ Jahr, bzw. nicht dokumentierter Abstinenzzeit und den Patienten mit längeren Abstinenzzeiten nicht signifikant ($p=0,281$).

Die 19 Patienten mit einem schweren postoperativen Alkoholabusus waren im Mittel $231 \pm 42,8$ Tage vor LTX abstinent, während die mittlere Abstinenzzeit der Patienten ohne schweren Abusus $538 \pm 83,1$ Tage betrug. Die Patienten mit schwerem Alkoholabusus hatten eine hochsignifikant kürzere präoperative Abstinenzzeit ($p<0,001$) als Patienten ohne schweren Abusus.

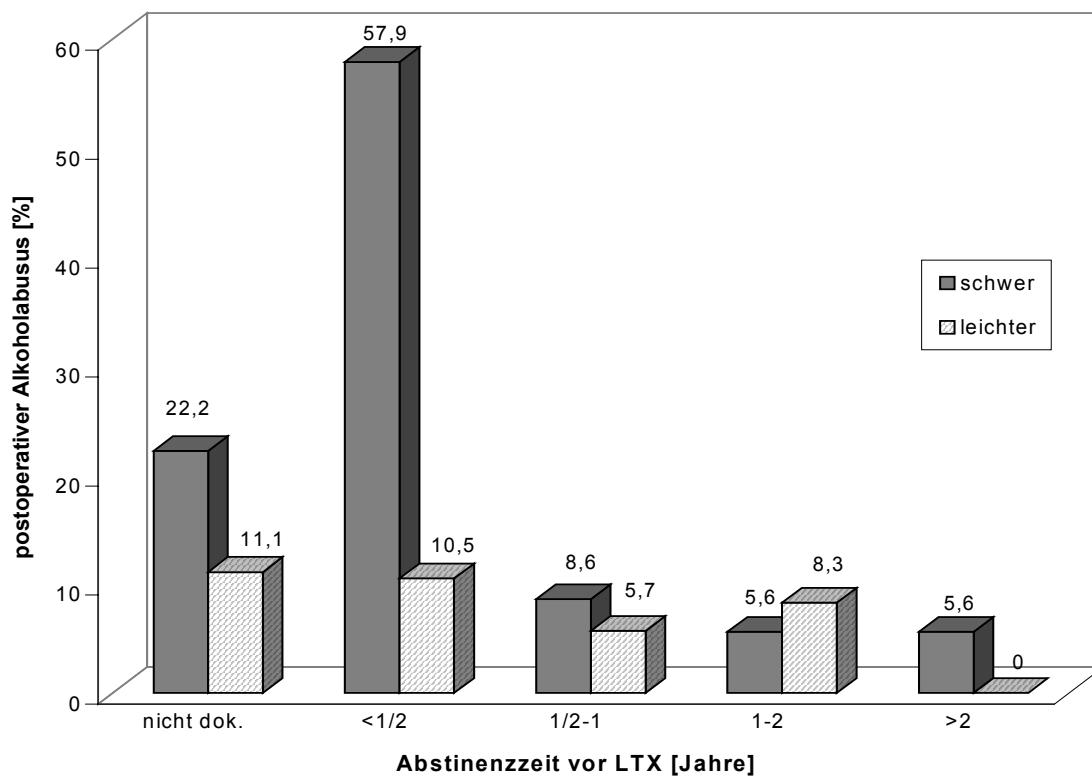


Abbildung 4: Abstinenzzeit vor LTX und postoperativer Alkoholabusus

Auch die Inzidenz des Todes an den Folgen eines postoperativen Alkoholabusus war in den Gruppen der Patienten mit einer Abstinenzzeit von weniger als $\frac{1}{2}$ Jahr und nicht dokumentierter Abstinenzzeit signifikant höher als in den Vergleichsgruppen mit kürzeren Abstinenzzeiten ($p=0,012$). Je 2 Patienten der Gruppen mit einer Abstinenzzeit von weniger als $\frac{1}{2}$ Jahr (10,5%) und mit nicht dokumentierter Abstinenzzeit (22,2%) verstarben an den Folgen des Alkoholabusus, während dies bei keinem der Patienten mit einer Abstinenzzeit von $\frac{1}{2}$ -1 und bei je einem der zwischen 1 und 2 Jahre (2,8%) und länger als 2 Jahre (5,6%) abstinenten Patienten der Fall war.

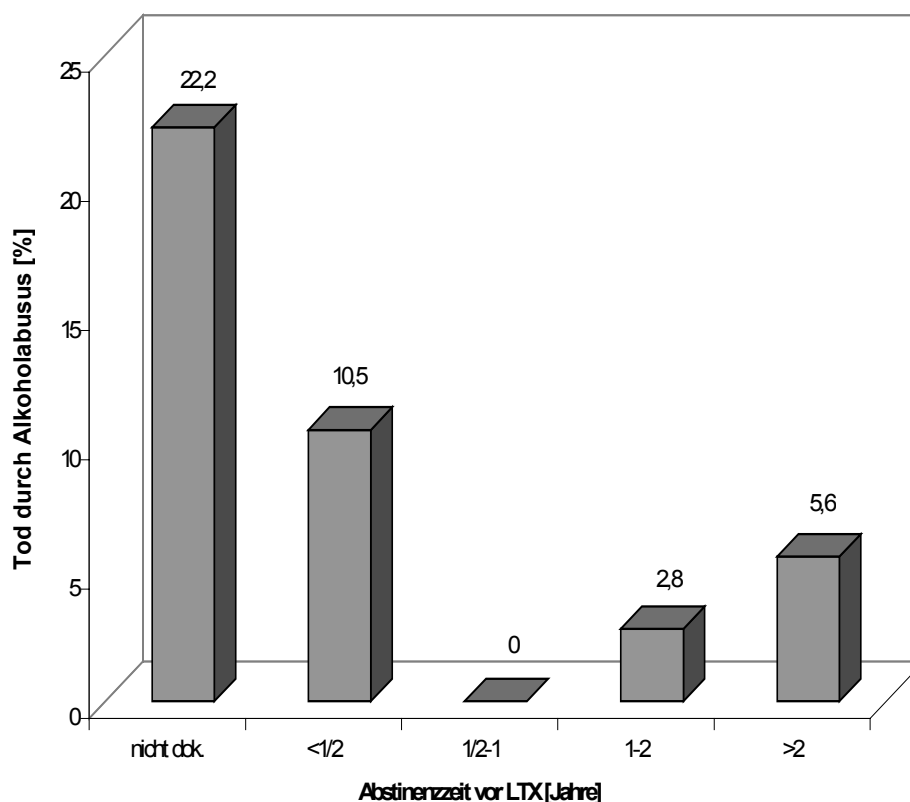


Abbildung 5: Abstinenzzeit vor LTX und Tod durch Alkoholabusus

Die folgende Tabelle stellt den Zusammenhang zwischen der präoperativen Abstinenzzeit und der postoperativen Compliance dar.

Abstinenzzeit [Jahre]	Postoperative Compliance		
	Gut (n=84)	Mäßig (n=28)	Schlecht (n=5)
< 1/2 (n=21)	7 (36,8%)	9 (47,4%)	3 (15,8%)
1/2-1 (n=35)	27 (77,1%)	7 (20,0%)	1 (2,9%)
1-2 (n=36)	29 (80,6%)	7 (19,4%)	0
> 2 (n=18)	15 (83,3%)	2 (11,1%)	1 (5,6%)
Nicht dok.(n=9)	6 (66,7%)	3 (33,3%)	0

Tabelle 15: Abstinenzzeit vor LTX und Compliance nach LTX

Patienten mit einer Abstinenzzeit von weniger als 1/2 Jahr vor LTX wiesen nach LTX hochsignifikant häufiger eine mäßige oder schlechte Compliance auf als Patienten mit längeren Abstinenzzeiten ($p=0,001$), während es diesbezüglich zwischen den Patientengruppen mit längeren, bzw. nicht dokumentierten Abstinenzzeiten keine signifikanten Unterschiede gab ($p>0,05$).

Die Patienten mit guter Compliance waren im Mittel $615\pm 96,1$ Tage vor LTX abstinent, bei den Patienten mit mäßiger oder schlechter Compliance betrug die mittlere präoperative Abstinenzzeit $303\pm 38,4$ Tage und war somit signifikant kürzer ($p=0,016$).

4.5.2 Ausmaß des Alkoholabusus vor LTX

Bei 76/117 Patienten (65,0%) wurde der zur ALD führende Alkoholismus als schwer eingeschätzt, bei 22 Patienten (18,8%) als mäßig, während sich bei 14 Patienten (11,9%) im Rahmen des psychosomatischen Konsils kein Anhalt auf einen Alkoholmißbrauch ergab, bzw. dieser als zweifelhaft angesehen wurde. Bei 5 Patienten (4,3%) waren diesbezüglich keine Informationen verfügbar.

Alkoholabusus vor LTX	n/117	Kein Abusus (n=90)	Alkoholabusus		
			Gesamt (n=27)	Schwer (n=19)	Leichter (n=8)
schwer	76 (65%)	59 (77,6%)	17 (22,4%)	10 (13,2%)	7 (9,2%)
mäßig	22 (18,8%)	18 (81,8%)	4 (18,2%)	3 (13,6%)	1 (4,5%)
zweifelhaft	14 (11,9%)	9 (64,3%)	5 (35,7%)	5 (35,7%)	0
nicht dok.	5 (4,3%)	4 (80%)	1 (20%)	1 (20%)	0

Tabelle 16: Ausmaß des Alkoholabusus vor LTX und Alkoholabusus nach LTX

Bezüglich der Inzidenz des gesamten postoperativen Alkoholabusus waren die Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen nicht signifikant (p jeweils $>0,05$). Vergleicht man jedoch die Gruppe der Patienten, deren präoperativer Abusus als zweifelhaft angesehen wurde, bzw. bei denen es keinen Anhalt für einen Alkoholabusus gab, bezüglich der Inzidenz des schweren postoperativen Abusus mit der Gruppe der anderen Patienten, so ergibt sich in erstgenannter Gruppe eine signifikant höhere Inzidenz ($p=0,035$).

Bei 5 Patienten (4,3%) bestand vor LTX neben dem Alkoholabusus anamnestisch noch ein weiterer Substanzmißbrauch. 3 Patienten waren heroïnabhängig. Alle drei waren jedoch für einen längeren Zeitraum vor LTX abstinent von Heroïn.

Bei einem Patienten bestand zusätzlich zur Alkoholabhängigkeit eine Medikamenten-abhängigkeit vom Barbituratyp. Bei einer weiteren Patientin lag noch ein chronischer Analgetikaabusus vor. Bei den beiden letztgenannten Patienten konnte der zusätzliche Substanzmißbrauch während des Evaluationsprozesses nicht eruiert werden, sondern stellte sich erst retrospektiv heraus.

Von diesen 5 Patienten erlitten $n=3$ (60%) einen schweren postoperativen Abusus. Es handelte sich hierbei um den Patienten mit der Abhängigkeit vom Barbituratyp, der nach Transplantation einen Drogen- und Medikamentenabusus im Sinne einer Polytoxikomanie betrieb, um die Patientin mit dem Analgetikaabusus und um einen der früher heroïnabhängigen Patienten.

Aus der Vergleichsgruppe der 112 Patienten ohne anderen Abusus erlitten $n=24$ (21,4%) einen Rückfall zum Alkohol. Diese Patienten erlitten signifikant seltener einen Alkohol-Rückfall als die Patienten mit einem zusätzlichen Substanzmißbrauch in der Anamnese ($p=0,045$).

4.5.3 Soziodemographische Faktoren

In der Gruppe der 117 Patienten waren 30 Frauen (25,6%) und 87 Männer (74,3%).

Hinsichtlich der Altersstruktur waren die Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation im Mittel $46,1 \pm 8,1$ Jahre alt, die Altersspanne reichte von 27,3 bis zu 63,5 Jahren. 33 Patienten (28,2%) waren jünger als 40 Jahre, 84 Patienten (71,8%) waren älter als 40 Jahre.

32 Patienten (27,4%) wiesen einen hohen Bildungsgrad auf oder waren beruflich in leitender Position tätig, 79 Patienten (67,5%) hatten einen einfachen oder mittleren Bildungsgrad oder waren beruflich in einfacher oder mittlerer Position tätig. Bei 6 Patienten (5,1%) waren hierzu keine Angaben verfügbar.

		n/117	Kein Abusus n=90	Alkoholabusus		
				Gesamt (n=27)	Schwer (n=19)	Leichter (n=8)
Geschlecht	Frauen	30 (25,6%)	19 (63,3%)	11 (36,7%)	9 (30%)	2 (6,7%)
	Männer	87 (74,4%)	71 (81,6%)	16 (18,4%)	10 (11,5%)	6 (6,9%)
LTX-Alter	< 40 Jahre	33 (28,2%)	25 (78,8%)	8 (24,2%)	7 (21,2%)	1 (3,0%)
	> 40 Jahre	84 (71,8%)	65 (77,4%)	19 (22,6%)	12 (14,3%)	7 (8,3%)
Bildung / berufl. Position	hoch	32 (27,4%)	25 (78,1%)	7 (21,9%)	4 (12,5%)	3 (9,4%)
	niedriger	79 (67,5%)	59 (74,4%)	20 (25,3%)	15 (19,0%)	5 (6,3%)
	k.A.	6 (5,1%)	6 (100%)	0	0	0

Tabelle 17: Soziodemographische Faktoren und postoperativer Alkoholabusus

Die Inzidenz des postoperativen Alkoholabusus war bei Frauen signifikant höher als bei Männern ($p=0,040$), was insbesondere für die Inzidenz des schweren Alkoholabusus galt ($p=0,018$).

Patienten, die zum Transplantationszeitpunkt jünger als 40 Jahre alt waren unterschieden sich hinsichtlich der Inzidenz des postoperativen Alkoholabusus nicht signifikant ($p=0,851$) von Patienten, die zum Zeitpunkt der Transplantation älter als 40 Jahre waren.

Allerdings waren die 27 Patienten mit postoperativem Abusus im Mittel $40,1 \pm 7,7$ Jahre alt, während die 90 Patienten ohne Abusus im Mittel $46,3 \pm 7,8$ Jahre alt und somit signifikant älter waren ($p=0,011$).

Bezüglich des Bildungsniveaus bestanden im postoperativen Abusus keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit hohem Bildungsniveau, bzw. leitender beruflicher Position und denen mit einfachem oder mittlerem Bildungsniveau, bzw. beruflicher Position ($p=0,586$).

Die folgende Tabelle stellt den Zusammenhang zwischen den soziodemographischen Faktoren und der postoperativen Compliance dar.

		n/117	Postoperative Compliance		
			Gut (n=84)	Mäßig (n=28)	Schlecht (n=5)
Geschlecht	Frauen	30 (25,6%)	17 (56,7%)	9 (30,0%)	4 (13,3%)
	Männer	87 (74,4%)	67 (77,0%)	19 (21,8%)	1 (1,1%)
LTX-Alter	< 40 Jahre	33 (28,2%)	24 (72,7%)	7 (21,2%)	2 (6,1%)
	> 40 Jahre	84 (71,8%)	60 (71,4%)	21 (25,0%)	3 (3,6%)
Bildung / berufl. Position	hoch	32 (27,4%)	23 (71,9%)	7 (21,9%)	2 (6,3%)
	niedriger	79 (67,5%)	55 (69,6%)	21 (26,6%)	3 (3,8%)
	k.A.	6 (5,1%)	6 (100%)	0	0

Tabelle 18: Soziodemographische Faktoren und postoperative Compliance

Frauen hatten signifikant häufiger eine mäßige oder schlechte postoperative Compliance als Männer ($p=0,033$). Besonders ausgeprägt war unter den weiblichen Patienten der hohe Anteil an Patienten mit schlechter Compliance ($p=0,004$).

Sowohl beim Vergleich der Gruppen der Patienten die jünger als 40 Jahre alt waren mit den älteren Patienten ($p=0,782$), als auch hinsichtlich des mittleren Alters der Patientengruppen mit guter Compliance (mittleres Alter= $46,7\pm 7,9$ Jahre) und mäßiger, bzw. schlechter Compliance (mittleres Alter= $44,7\pm 8,7$ Jahre; $p=0,230$) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der postoperativen Compliance.

4.5.4 Psychosoziale Faktoren

Im Rahmen des psychosomatischen Konsils wurde die Persönlichkeit von 67/117 Patienten (57,3%) als stabil eingeschätzt, bei 45 Patienten (38,5%) wurde eine eher labile Persönlichkeit angenommen. Bei 5 Patienten (4,3%) fehlte die Einschätzung der Persönlichkeit vor LTX. Unter den Patienten mit als labil eingeschätzter Persönlichkeit war der Anteil unter den Frauen (15/30; 50%) signifikant höher als der der Männer (30/87; 34,4%), ($p=0,030$).

Hinsichtlich des sozialen Umfeldes verfügten 91 Patienten (77,8%) über ein intaktes, gut ausgeprägtes Umfeld, während das soziale Umfeld bei 22 Patienten (18,8%) als nicht intakt oder nicht vorhanden eingestuft wurde. Bei 4 Patienten (3,4%) waren Angaben über das soziale Umfeld nicht verfügbar.

		n/117	Kein Abusus (n=90)	Alkoholabusus		
				Gesamt (n=27)	Schwer (n=19)	Leichter (n=8)
Persönlichkeit	stabil	67 (57,3%)	58 (86,6%)	9 (13,4%)	5 (7,5%)	4 (6,0%)
	labil	45 (38,5%)	28 (62,2%)	17 (37,8%)	13 (28,9%)	4 (8,9%)
	k.A.	5 (4,3%)	4 (80%)	1 (20%)	1 (20%)	0
Soziales Umfeld	gut	91 (77,8%)	73 (80,2%)	18 (19,8%)	12 (13,2%)	6 (6,6%)
	schlecht	22 (18,8%)	14 (63,6%)	8 (36,4%)	6 (27,3%)	2 (9,1%)
	k. A.	4 (3,4%)	3 (75%)	1 (25%)	1 (25%)	0

Tabelle 19: Psychosoziale Faktoren und Alkoholabusus nach LTX

Bei Patienten, deren Persönlichkeit präoperativ als eher labil eingeschätzt wurde, stellte man signifikant häufiger einen Alkoholabusus fest als bei Patienten mit einer als stabil eingestuften Persönlichkeit ($p=0,034$). Dies bezog sich auf die Inzidenz des schweren Abusus ($p=0,010$), in bezug auf einen leichteren Abusus gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0,35$).

In der Patientengruppe mit intaktem sozialem Umfeld kam es in 18 Fällen (19,8%) und in der Gruppe mit nicht intaktem Umfeld in 8 Fällen (36,4%) zu einem Alkoholabusus. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,097$), ebenso die Inzidenz des schweren Abusus ($p=0,105$).

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die postoperative Compliance in bezug auf die präoperative Einschätzung der Persönlichkeit und das soziale Umfeld der Patienten.

		n/117	Postoperative Compliance		
			Gut (n=84)	Mäßig (n=28)	Schlecht (n=5)
Persönlichkeit	stabil	67 (57,3%)	55 (82,1%)	11 (16,4%)	1 (1,5%)
	labil	45 (38,5%)	25 (55,6%)	16 (35,6%)	4 (8,9%)
	k.A.	5 (4,3%)	4 (80,0%)	1 (20,0%)	0
Soziales Umfeld	gut	91 (77,8%)	66 (72,5%)	21 (23,1%)	4 (4,4%)
	schlecht	22 (18,8%)	15 (68,2%)	6 (27,3%)	1 (4,5%)
	k. A.	4 (3,4%)	3 (75,0%)	1 (25,0%)	0

Tabelle 20: Psychosoziale Faktoren und postoperative Compliance

In der Gruppe der Patienten mit einer als labil eingeschätzten Persönlichkeit war der Anteil von Patienten mit mäßiger oder schlechter Compliance signifikant höher als in der Gruppe der Patienten mit stabiler Persönlichkeit ($p=0,033$). Dieser Unterschied bezog sich auf die mäßige postoperative Compliance ($p=0,0065$), hinsichtlich der schlechten Compliance gab es zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede ($p=0,147$).

Ebenfalls nicht signifikant unterschieden sich die Patienten mit gutem oder schlechtem sozialen Umfeld in ihrer Compliance ($p=0,985$).

4.5.5 Präoperative Einschätzung von Compliance und Rückfallgefahr

Im Rahmen des psychosomatischen Konsils vor LTX wurde eine Prognose in bezug auf die zu erwartende Compliance im Anschluß an die Transplantation geäußert. Daten hierzu fehlten bei 4 Patienten (3,4%).

Die Erwartung einer guten Compliance wurde bei 80 von 117 Patienten (68,4%) geäußert, eine mäßige Compliance wurde bei 18 Patienten (15,4%) und eine fragliche Compliance bei 15 Patienten (12,8 %) erwartet.

Die Gefahr, nach LTX alkoholrückfällig zu werden, wurde bei 78 Patienten (66,7%) als gering angesehen, bei 19 Patienten (16,2%) als mäßig und bei 16 Patienten (13,7%) als fraglich eingestuft. Bei 4 Patienten (3,4%) waren hierzu keine Angaben verfügbar.

		n/117	Kein Abusus (n=90)	Alkoholabusus		
				Gesamt (n=27)	Schwer (n=19)	Leichter (n=8)
Prognose Compliance	gut	80 (68,4%)	66 (82,5%)	14 (17,5%)	9 (11,3%)	5 (6,3%)
	mäßig	18 (15,4%)	11 (61,1%)	7 (38,9%)	5 (27,8%)	2 (11,1%)
	fraglich	15 (12,8%)	10 (66,7%)	5 (33,3%)	4 (26,7%)	1 (6,7%)
	k.A.	4 (3,4%)	3 (75%)	1 (25%)	1 (25%)	0
Prognose Rückfallgefahr	gering	78 (66,7%)	65 (83,3%)	13 (16,7%)	6 (7,7%)	6 (7,7%)
	mäßig	19 (16,2%)	12 (63,2%)	7 (36,8%)	8 (36,8%)	0
	fraglich	16 (13,7%)	10 (62,5%)	6 (37,5%)	4 (25,0%)	2 (12,5%)
	k.A.	4 (3,4%)	3 (75%)	1 (25,0%)	1 (25,0%)	0

Tabelle 21 Präoperative Einschätzung von Compliance und Rückfallgefahr und postoperativer Alkoholabusus

Einen schweren Alkoholabusus erlitten Patienten mit mäßiger oder fraglicher Compliance-Prognose signifikant häufiger ($p=0,043$) als Patienten mit guter oder nicht dokumentierter Prognose.

Ähnlich verhielt es sich mit der präoperativen Einschätzung der Rückfallgefahr.

Patienten mit fraglicher oder mäßiger Prognose erlitten signifikant häufiger ($p=0,018$) einen schweren Abusus als Patienten mit als gering eingestuft oder nicht dokumentierter Einschätzung des Rückfall-Risikos.

Die folgende Tabelle stellt den Zusammenhang zwischen postoperativer Compliance und der präoperativen Einschätzung von Compliance und Rückfallgefahr dar.

		n/117	Postoperative Compliance		
			Gut (n=84)	Mäßig (n=28)	Schlecht (n=5)
Prognose Compliance	gut	80 (68,4%)	61 (76,3%)	16 (20,0%)	3 (3,8%)
	mäßig	18 (15,4%)	10 (55,6%)	7 (38,9%)	1 (5,6%)
	fraglich	15 (12,8%)	10 (66,7%)	4 (26,7%)	1 (6,7%)
	k.A.	4 (3,4%)	3 (75,0%)	1 (25,0%)	0
Prognose Rückfallgefahr	gering	78 (66,7%)	60 (76,9%)	16 (20,5%)	2 (2,6%)
	mäßig	19 (16,2%)	11 (57,9%)	6 (31,6%)	2 (10,5%)
	fraglich	16 (13,7%)	10 (62,5%)	5 (31,3%)	1 (6,3%)
	k.A.	4 (3,4%)	3 (75,0%)	1 (25,0%)	0

Tabelle 22: Präoperative Einschätzung von Compliance und Rückfallgefahr und postoperative Compliance

Die Unterschiede in der postoperativen Compliance zwischen den einzelnen auf die Prognose der postoperativen Compliance und der Einschätzung der Rückfallgefahr bezogenen Gruppen waren nicht signifikant (p jeweils $>0,05$).

5 Diskussion

5.1 Patienten- und Transplantatüberleben, Retransplantationen und Abstoßungen

1988 konnte Starzl erstmals zeigen, daß sich transplantierte Patienten mit äthyltoxischer Lebererkrankung in bezug auf Patienten- und Transplantatüberleben nicht signifikant von Patienten mit anderen LTX-Indikationen unterscheiden [85].

Anhand der Auswertung von über 3500 zwischen 1988 und 1995 in den USA vor-genommenen Lebertransplantationen konnten Belle et al [9] darlegen, daß es hinsichtlich des Patienten- und Organüberlebens keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne äthyltoxischer Lebererkrankung gab. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen u.a. Knechtle et al 1992 [41], Mc Curry et al 1992 [51], sowie zahlreiche andere Autoren [3, 64, 66, 88].

In den meisten Studien fand man in der Inzidenz der notwendig gewordenen Retransplantationen, sowie der Inzidenz von akuten und chronischen Rejektionen keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit ALD und anderen Indikationen [8, 14, 43, 46].

Wiesner et al [95] fanden sogar signifikant niedrigere Inzidenzen von vorgenommenen Retransplantationen und akuten Rejektionen bei Patienten mit ALD.

Von September 1988 bis April 1998 wurden am Virchow-Klinikum 1000 Leber-transplantationen an 911 Patienten durchgeführt. Insgesamt verstarben bis zum Ende des Beobachtungszeitraums 118 Patienten (13,0%). In der Gruppe der 167 Patienten mit ALD verstarben 15 Patienten (9,0%). In der Vergleichsgruppe der 744 Patienten mit anderen Indikationen betrug die kumulative Mortalität 13,8% (103 verstorbene Patienten). Damit lag die kumulative Mortalität der Patienten mit ALD unter der der übrigen LTX-Indikationen. Allerdings zeigten sich hier keine signifikanten Unterschiede ($p=0,751$).

Nach einem Jahr lebten noch 96,8% der Patienten mit ALD, während die 1-Jahres-Überlebensrate der Vergleichsgruppe bei 91,3% lag. Das 1-Jahres-Transplantatüberleben betrug in der Gruppe ALD 91,2% und in der Vergleichsgruppe 85,4%. 9 Jahre nach LTX lag die Patientenüberlebenswahrscheinlichkeit der ALD-Patienten bei 83,3% (Transplantate: 75,8%), während das 9-Jahres-Überleben der anderen Patienten 80,0% und das der anderen Transplantate 71,9% betrug.

Das Patienten- und Transplantatüberleben der ALD- Patienten lag somit - wenn auch nicht signifikant - über dem der anderen LTX-Indikationen.

Das gleiche traf für die vorgenommenen Retransplantationen zu. Die Inzidenz betrug bei Patienten mit ALD 8,4%, bei den übrigen Indikationen 8,9% ($p=0,82$). Hier ist hervorzuheben, daß das als Indikation zur Re-LTX bei den anderen Patienten häufige Rezidiv der Grunderkrankung bei Patienten mit ALD grundsätzlich nicht als Indikation zur Retransplantation akzeptiert wird, was so auch am Virchow-Klinikum gehandhabt wurde.

Auch hinsichtlich der Gesamtinzidenz akuter Abstoßungsreaktionen und steroidresistenter akuter Rejektionen unterschieden sich die Patienten mit ALD nicht signifikant von den Patienten mit anderen Indikationen.

Bezüglich der primären Immunsuppression unterschieden sich bei allen 911 Patienten die CyA-Patienten in der Inzidenz von akuten Rejektionen nicht signifikant von den FK506-Patienten.

In der Gruppe der FK506-Patienten lag die Inzidenz steroidresistenter Abstoßungen bei 9,7% und somit signifikant niedriger als in der Gruppe der Cyclosporin A-Patienten, wo sie 18,3% betrug. Diese Ergebnisse zeigten sich sowohl bei den ALD-Patienten, als auch bei den Patienten mit anderen LTX-Indikationen.

Schließlich gab es auch bezüglich der Inzidenz chronischer Abstoßungen keine signifikanten Unterschiede zu verzeichnen. Während von den 167 ALD-Patienten $n=4$ (2,4%) eine chronische Rejektion entwickelten, war dies bei $n=36$ der 744 Patienten (4,8%) mit anderen LTX-Indikationen der Fall ($p=0,361$). Bei den ALD-Patienten gab es in der Inzidenz chronischer Rejektionen keine signifikanten Unterschiede zwischen FK506- und Cyclosporin A-Patienten ($p=0,365$).

Somit bestätigen die Ergebnisse dieser Arbeit bezüglich Patienten- und Transplantat-überleben, Retransplantationen, sowie akuter und chronischer Rejektionen die Resultate zahlreicher bisher vorliegender Studien, die zumeist keine signifikanten Unterschiede im Auskommen zwischen Patienten mit und ohne ALD sahen.

Die sowohl bei den ALD- als auch bei den anderen Patienten auffälligen Resultate in bezug auf die signifikant niedrigere Inzidenz steroidresistenter Rejektionen bei den FK506-Patienten verglichen mit den Cyclosporin A-Patienten können lediglich als Hinweis auf mögliche bessere Ergebnisse dieser Substanz bezogen auf die Inzidenz steroidresistenter Rejektionen gewertet werden.

Um hier die Frage nach der optimaleren Immunsuppression beantworten zu können, hätten in der vorliegenden Arbeit auch wichtige Parameter wie z.B. Infektionen und Nebenwirkungen der Immunsuppression, sowie mögliche Umstellungen der primären Immunsuppression nach Transplantation mit berücksichtigt werden müssen.

5.2 Rückfall zum Alkoholabusus und postoperative Compliance

Weitgehende Einigkeit herrscht in der Literatur über die große Bedeutung eines möglichen postoperativen Alkoholabusus und einer oft damit zusammenhängenden schlechten Compliance der Patienten für das Auskommen von lebertransplantierten Patienten mit ALD [38].

Allerdings unterscheiden sich Definitionen, Kriterien, Screening-Methoden, Patientenzahlen und Nachbeobachtungszeiten zur Erfassung eines Rückfalls zum Alkoholabusus in den verschiedenen Veröffentlichungen zum Teil erheblich [26, 57].

Untersuchungen an verschiedenen amerikanischen Zentren ergaben 1-Jahres-Raten eines schweren Rückfalls von 8% bis 17% [10, 24, 43, 44, 46]. An verschiedenen europäischen Zentren bewegten sich die Gesamt-Rückfall-Raten zwischen 9% und 80% [3, 14, 15, 21, 36, 65, 71, 72, 74]. Insgesamt geht man von einer langfristigen Rückfallrate von etwa 30% aus [58].

In dieser Arbeit konnten nur solche Ereignisse eruiert werden, die anhand von Angaben der Patienten, Angehöriger oder von Hausärzten, aufgrund von mit Alkoholkonsum in Verbindung stehenden Krankenhauseinweisungen und ähnlicher Faktoren verifiziert werden konnten. Alle gewerteten Ereignisse erfüllten die ICD-10-Kriterien des schädlichen Ge-brauchs (schwere gesundheitliche und/oder psychische Folgen durch den Alkoholkonsum) [96] und wurden in dieser Arbeit auch als Alkoholmißbrauch oder Alkoholabusus bezeichnet. In diesen Fällen konnte von einem Rezidiv der Grunderkrankung ausgegangen werden, wobei hinsichtlich der Schwere und des Verlaufs noch zwischen einem schweren und einem leichteren Rückfall differenziert wurde.

Es wurde kein Screening im eigentlichen Sinne durchgeführt und keine Patientenbefragung zum postoperativen Alkoholkonsum vorgenommen. Die Dunkelziffer der uns entgangenen Ereignisse dürfte somit wesentlich höher gelegen haben, was vor allem für gelegentlichen geringen Alkoholkonsum oder einmalige Ereignisse gelten dürfte.

Im hier vorliegenden Patientenkollektiv von 117 Patienten mit der LTX-Indikation, bzw. Zusatzdiagnose ALD erlitten bei einem mittleren Beobachtungszeitraum von 1633Tagen (4,5 Jahre) n=27 Patienten (23,0%) mindestens einen sicheren Rückfall, wobei es bei 19 Patienten (16,2%) zu einem schweren Rezidiv der Grunderkrankung mit sehr ernstem Verlauf kam. Die nach Kaplan-Meier berechnete Rückfallwahrscheinlichkeit lag 1 Jahr nach LTX bei 6,8%. Bei einer Nachbeobachtungszeit von maximal 9 Jahren betrug nach dieser Zeit die kumulative Wahrscheinlichkeit, mindestens einen Rückfall zu erleiden 26,6%.

Die meisten ersten Rückfallereignisse (63%) ereigneten sich innerhalb der ersten 2 Jahre nach LTX, die restlichen zwischen 2 und 5,8 Jahren. Später wurde kein erster Rückfall mehr beobachtet.

Das kumulative Überleben betrug bei den 84 nicht früh postoperativ verstorbenen Patienten ohne postoperativen Abusus 94,1% und lag somit signifikant über dem der 27 Patienten mit Abusus, das nur 74,1% betrug ($p=0,0029$).

Insgesamt verstarben n=6/117 Patienten (5,1%) an einem Rezidiv der Grunderkrankung, also an den Folgen eines postoperativen Alkoholmißbrauches.

Von 117 Patienten konnten n=84 (71,8%) eine gute, n=28 (23,9%) eine mäßige und n=5 (4,3%) eine schlechte Compliance vorweisen. Bei letztgenannten 5 Patienten lag ein lost-to-follow up für mindestens ½ Jahr vor. 3 von 5 Patienten erlitten einen massiven Alkoholabusus, einer setzte eigenmächtig die immunsuppressive Therapie ab, was zur Entwicklung einer chronischen Rejektion führte, die 5. Patientin brach aus unbekanntem Gründen von sich aus den Kontakt zur LTX-Ambulanz ab.

Die oben angeführten Schwierigkeiten hinsichtlich der Definition und die verschiedenen Screening-Methoden machen Vergleiche mit den Ergebnissen anderer Studien problematisch.

Die hier beobachteten Inzidenzen des schweren und leichteren Abusus scheinen sich jedoch trotz der oben beschriebenen Problematik hinsichtlich der Vergleichbarkeit nicht wesentlich von den Ergebnissen anderer Studien zu unterscheiden.

Auch die Beobachtung, daß sich die meisten Rückfallereignisse in den ersten zwei Jahren ereigneten, bestätigt die Ergebnisse anderer Studien bezogen sowohl auf lebertransplantierte Patienten mit ALD [14, 25] als auch nicht transplantierte Patienten [67].

Die Tatsache, daß 6 von 19 Patienten (31,6%) mit einem schweren postoperativen Abusus an dessen Folgen verstarben, und daß das kumulative Überleben der Patienten mit postoperativem Abusus signifikant unter dem der Patienten ohne Abusus lag, verdeutlicht die zentrale Bedeutung dieser Komplikation bei Patienten mit ALD.

Allerdings scheint das Problem des postoperativen Alkoholabusus auch bei Patienten mit anderen LTX-Indikationen zu bestehen. So verglichen Everson et al im Rahmen einer kontrollierten Studie [24] 68 Patienten mit ALD mit 38 Patienten mit anderen LTX-Indikationen. Die Inzidenz des schweren postoperativen Alkoholabusus unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant, während insgesamt Patienten ohne ALD nach LTX signifikant häufiger Alkohol konsumierten. Entsprechende Daten fehlten bei unserem Patientenkollektiv.

5.2.1 Abstinenzzeit vor LTX

Die Frage nach einem zu fordernden Mindestzeitraum, den die Patienten vor der Akzeptanz als Organempfänger alkoholabstinent sein müssen, wird in der Literatur kontrovers diskutiert.

Während einige Autoren die von verschiedenen Zentren gehandhabte ½-Jahres-Regel unterstützen [15, 31, 44, 64, 81], kommen andere Studien zu dem Schluß, daß diese nicht als vorrangiges Auswahlkriterium geeignet ist [11, 41, 47, 53, 93].

Am Virchow-Klinikum wurde kein spezifischer Abstinenzzeitraum gefordert. Vielmehr floß im Rahmen des psychosomatischen Konsils die präoperative Abstinenzzeit als wichtiges Kriterium in die Einschätzung der Rückfallgefahr mit ein.

Im vorliegenden Patientenkollektiv kam es postoperativ bei Patienten mit einer Abstinenzzeit von weniger als ½ Jahr hochsignifikant häufiger zu einem schweren Alkoholabusus als bei Patienten mit längeren Abstinenzzeiten ($p < 0,001$), wobei sich zwischen den einzelnen Gruppen der Patienten, die länger als 6 Monate abstinent waren keine signifikanten Unterschiede fanden.

Auffällig war auch die ebenfalls signifikant höhere Inzidenz des schweren postoperativen Abusus bei den 9 Patienten, deren präoperative Abstinenzzeit nicht dokumentiert wurde ($p = 0,014$).

Die mittlere Abstinenzzeit vor LTX der Patienten mit schwerem postoperativem Abusus betrug nur 231 Tage und lag somit hochsignifikant ($p < 0,001$) unter der mittleren Abstinenzzeit der Patienten ohne schweren Abusus, die 538 Tage betrug.

Patienten mit nicht dokumentierter oder weniger als ½ Jahr bestehender Abstinenzzeit starben auch signifikant häufiger an den Folgen eines Alkoholabusus als Patienten mit längeren Abstinenzzeiten.

Ähnlich gestalteten sich auch die Ergebnisse in bezug auf die postoperative Compliance. Patienten mit einer Abstinenzzeit von weniger als ½ Jahr wiesen hochsignifikant häufiger ($p = 0,001$) eine mäßige oder schlechte Compliance auf als Patienten mit längeren Abstinenzzeiten. Im Unterschied zum postoperativen Alkoholabusus kam es bei Patienten mit nicht dokumentierter Abstinenzzeit nicht signifikant häufiger zu einer mäßigen oder schlechten Compliance.

Patienten mit guter postoperativer Compliance waren im Mittel 614 Tage vor LTX alkoholabstinent, während Patienten mit mäßiger oder schlechter Compliance nur 314 Tage abstinent waren ($p = 0,016$).

Bei einer im Vergleich zu anderen Studien relativ hohen Patientenzahl von $n = 117$ und einer relativ langen mittleren Nachbeobachtungszeit von 4,5 Jahren scheinen diese Ergebnisse angesichts der zum Teil hochsignifikanten Unterschiede in bezug auf die präoperative Abstinenzzeit deren Bedeutung für den Transplantationserfolg zu bestätigen.

Die hohe Inzidenz des postoperativen Alkoholabusus in der Gruppe der Patienten mit nicht dokumentierter Abstinenzzeit hebt die Bedeutung der Berücksichtigung der Abstinenzzeit bei der Einschätzung des Rückfallrisikos hervor.

Die hochsignifikanten Unterschiede in der Inzidenz des postoperativen Alkoholabusus und der Compliance zwischen Patienten, die weniger als ½ Jahr vor LTX abstinent waren und den länger abstinenten Patienten scheinen die Bedeutung der ½-Jahresregel zu unterstützen.

5.2.2 Ausmaß des Alkoholabusus vor LTX

Bei alkoholkranken abstinenten Patienten gelten Quantität und Qualität des früheren Alkoholkonsums als wichtige Kriterien zur Abschätzung des Rückfallrisikos [54, 90, 97].

Dies kann jedoch während des Evaluierungsprozesses Schwierigkeiten bereiten, da sich vor allem bei Patienten, bei denen keine Abhängigkeit im Sinne der ICD-10-Definition vorliegt, die Objektivierung des früheren Trinkmusters sehr problematisch gestalten kann und bei einer nicht unbeträchtlichen Zahl von Patienten mit schwerer Lebererkrankung die äthyltoxische Ursache verkannt werden kann [12].

Als besonderer Risikofaktor wird auch das Vorhandensein einer weiteren Substanzabhängigkeit, bzw. eines weiteren Substanzmißbrauchs in der Vorgeschichte betrachtet [12].

In den meisten Fällen wurde am Virchow-Klinikum nicht explizit zwischen Abhängigkeit oder nur schädlichem Gebrauch unterschieden, wohl aber wurde eine quantitative Einschätzung des bisherigen Alkoholkonsums abgegeben. So wurden die Patienten in dieser Arbeit in Patienten mit schwerem, mäßigem und zweifelhaftem Alkoholabusus in der Vorgeschichte eingeteilt.

Während sich Patienten mit schwerem und mäßigem präoperativen Alkoholabusus hinsichtlich des postoperativen Abusus nicht signifikant unterschieden, erlitten Patienten mit als zweifelhaft angesehenem Abusus im Vergleich signifikant häufiger einen schweren postoperativen Abusus als die beiden erstgenannten Gruppen.

Bei 5 Patienten lag neben dem Alkoholabusus präoperativ noch ein weiterer Substanzmißbrauch, bzw. eine weitere Abhängigkeit vor.

3 der 5 Patienten erlitten einen schweren postoperativen Alkoholabusus, dessen Inzidenz in dieser Gruppe signifikant höher als die Inzidenz in der Vergleichsgruppe war.

Diese Ergebnisse legen den Schluß nahe, daß bei einer größeren Zahl der 14 Patienten mit als zweifelhaft angesehenem Abusus tatsächlich ein erheblicher Alkoholmißbrauch in der Vorgeschichte vorlag, der aufgrund oben aufgeführter Schwierigkeiten überhaupt nicht oder nicht in seinem wahren Ausmaß eruiert werden konnte.

Die höhere Inzidenz des schweren Rückfalls bei Patienten mit einem weiteren Substanzmißbrauch in der Vorgeschichte bestätigt die in der Literatur vertretene Einschätzung, daß es sich hierbei um einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Alkoholrückfalls handelt.

Im Übrigen unterstreichen die Ergebnisse die Bedeutung einer möglichst exakten Eruiierung des präoperativen Trinkverhaltens und eines möglicherweise vorhandenen weiteren Substanzabusus für den Erfolg des Transplantationsprozesses.

5.2.3 Soziodemographische Faktoren

Die meisten Studien, die alkoholranke Männer und Frauen hinsichtlich Rückfallgefahr und Compliance miteinander verglichen fanden diesbezüglich keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern [63, 68, 78, 82, 94].

Der Bildungsstand, bzw. die berufliche Position haben Einfluß auf die Rückfallprognose bei abstinenten alkoholkranken Patienten. Patienten mit geringerer Bildung und damit zusammenhängendem niedrigerem sozialem Status gelten als gefährdeter, einen Rückfall zu erleiden, bzw. eine schlechte Compliance zu haben [82].

Obwohl der Einfluß des Alters auf die Rückfallgefahr bei alkoholkranken Patienten durchaus umstritten ist [28], wurde oft beobachtet, daß jüngere Patienten eher zu einem Rückfall neigen als ältere Patienten [42, 54]. Auch bezüglich der Compliance nach LTX gibt es Hinweise, daß jüngere Patienten häufiger eine schlechte Compliance vorweisen als ältere [82].

Am hier vorliegenden Patientenkollektiv war die Inzidenz des postoperativen Alkoholabusus bei den 30 transplantierten Frauen signifikant höher als bei den 87 Männern (Alkoholabusus gesamt: $p=0,040$; schwerer Abusus: $p=0,018$). Das gleiche traf für die postoperative Compliance zu: Frauen hatten signifikant häufiger eine nur mäßige, bzw. schlechte postoperative Compliance als Männer ($p=0,033$).

Die Patienten, die einen postoperativen Abusus erlitten, waren signifikant jünger als Patienten ohne postoperativen Abusus ($p=0,011$).

Nicht signifikant waren die Unterschiede im postoperativen Alkoholabusus und der Compliance bezogen auf den Bildungsstand, bzw. die berufliche Position ($p=0,586$).

Eine Erklärung für die gefundenen Unterschiede zwischen den Geschlechtern läßt sich in der Tatsache finden, daß der Anteil der Frauen unter den Patienten mit nicht dokumentierten oder weniger als ½ Jahr betragenden präoperativen Abstinenzzeiten bedeutend höher war als bei den männlichen Patienten (36,7% vs. 19,5%; s.Kap. E.2.1). Das gleiche traf für die präoperative Einschätzung der Persönlichkeit zu. Der Anteil der Patienten mit als labil eingeschätzter Persönlichkeit lag bei den Frauen bei 50%, während er bei den Männern nur 34,5% betrug (s.Kap. E.2.4).

Die Unterschiede hinsichtlich der Altersstruktur scheinen die in verschiedenen Studien geäußerte Ansicht zu unterstützen, daß jüngere Patienten ein höheres Risiko für einen Alkoholrückfall aufweisen als ältere.

Dem Bildungsstand, bzw. der beruflichen Position scheint am hier untersuchten Patientenkollektiv bezüglich der Rückfallgefahr und der postoperativen Compliance keine besondere Bedeutung zuzukommen.

5.2.4 Psychosoziale Faktoren

Auch psychischer Stabilität und dem Vorhandensein eines intakten sozialen Umfeldes werden Bedeutung für ein geringes Rückfallrisiko und eine gute Compliance beigemessen [34, 43, 48, 76, 83, 89].

So nahmen am Virchow-Klinikum im Rahmen des Evaluationsprozesses die Einschätzung von Persönlichkeit und sozialem Umfeld des Transplantationskandidaten eine wichtige Stellung ein.

Bei Patienten, deren Persönlichkeit durch den psychosomatischen Konsiliaris als eher labil eingeschätzt wurde kam es im Anschluß an die Transplantation signifikant häufiger zu einem schweren Alkoholabusus als bei Patienten mit einem als eher stabil eingeschätzten Persönlichkeitsprofil ($p=0,034$). Patienten mit einer labilen Persönlichkeit wiesen auch signifikant häufiger eine nur mäßige postoperative Compliance auf ($p=0,033$), unterschieden sich aber bezüglich der schlechten Compliance nicht signifikant von den Patienten mit als stabil eingeschätzter Persönlichkeit ($p=0,147$).

Die Einschätzung des sozialen Umfeldes orientierte sich an einer individuellen Beurteilung der familiären Verhältnisse des Patienten. Verfügte der Patient über einen stabilen, ihn unterstützenden sozialen Hintergrund, so wurde das soziale Umfeld als gut bewertet. Gab es Hinweise auf problematische familiäre Verhältnisse oder war der Patient alleinstehend, so wurde das soziale Umfeld als eher schlecht beschrieben. Allerdings wurde kein Patient ohne jegliche Unterstützung durch ein soziales Umfeld in das Transplantationsprogramm aufgenommen. Es kam bei Patienten mit als eher schlecht eingeschätztem sozialem Umfeld häufiger zu einem postoperativen Abusus, allerdings waren die Unterschiede gegenüber den Patienten mit gutem sozialem Umfeld statistisch nicht signifikant ($p=0,097$). Das gleiche traf für die postoperative Compliance zu ($p=0,985$).

Die Ergebnisse hinsichtlich der präoperativen Einschätzung der Persönlichkeit bestätigen die in der Literatur allgemein akzeptierte Einschätzung, daß ein stabiles Persönlichkeitsprofil einen wichtigen protektiven Faktor zur Verminderung des Risikos eines postoperativen Alkoholabusus und einer schlechten Compliance darstellt und heben die Bedeutung der Einschätzung der Persönlichkeit im Evaluationsprozeß vor LTX hervor.

Die Ergebnisse in bezug auf die präoperative Einschätzung des sozialen Umfeldes könnten dahingehend interpretiert werden, daß kein Patient mit einem wirklich sehr schlechten oder gänzlich fehlendem sozialen Umfeld als Organempfänger akzeptiert wurde.

5.2.5 Präoperative Einschätzung von Compliance und Rückfallgefahr

Einige Zentren wenden zur präoperativen Abschätzung des Risikos von Non-Compliance und Alkoholrückfall Score-Systeme an. Dazu gehören beispielsweise die San-Francisco-Kriterien [29] und die Ann-Arbor-Scala (MAPPS) [46]. Ein weiteres Score-System ist die von Beresford entwickelte Alcohol Prognosis Scale (APS) [13].

Am Virchow-Klinikum wurde kein starres Punkte-System angewandt. Vielmehr wurde unter besonderer Berücksichtigung verschiedener oben diskutierter Parameter wie Abstinenzzeit vor LTX, Ausmaß des früheren Alkoholabusus, soziodemographischer und psychosozialer Faktoren im psychosomatischen Evaluierungskonsil eine individuelle Prognose in bezug auf die zu erwartende Compliance und das Risiko eines Rückfalls zum Alkoholabusus geäußert.

Patienten mit einer mäßigen oder fraglichen Compliance-Prognose erlitten signifikant häufiger einen schweren Alkoholabusus ($p=0,043$) als Patienten mit guter Prognose.

Das gleiche traf auf die präoperative Einschätzung der Rückfallgefahr zu. Patienten mit diesbezüglich mäßiger oder fraglicher Prognose erlitten signifikant häufiger einen schweren Abusus als Patienten mit guter oder nicht dokumentierter Prognose ($p=0,018$).

Keine signifikanten Unterschiede gab es bei der postoperativen Compliance zwischen den Patientengruppen sowohl in bezug auf die präoperative Einschätzung der Compliance als auch bezüglich der Einschätzung des Rückfallrisikos.

Diese Ergebnisse zeigen, daß die im psychosomatischen Konsil anhand der oben beschriebenen Schwerpunkte gewonnene individuelle, nicht standardisierte Beurteilung des Rückfall-Risikos durchaus geeignet scheint, eine ausreichende Einschätzung des Rückfall-Risikos zu gewinnen.

Etwas problematischer erscheint aufgrund der nicht signifikanten Unterschiede die prä-operative Einschätzung der Compliance. Da aber die postoperative Compliance stark mit einem eventuellen postoperativen Alkoholabusus korreliert [38] kann die Einschätzung des Rückfallrisikos unter Umständen auch mit der Abschätzung der postoperativen Compliance in Verbindung gesetzt werden.

Die hochsignifikant höhere Inzidenz des postoperativen Abusus bei Patienten mit einer präoperativen Abstinenzzeit von weniger als $\frac{1}{2}$ Jahr kann den Schluß zulassen, daß auf die präoperative Abstinenzzeit ein besonderes Augenmerk gerichtet werden sollte. Auch die signifikanten Unterschiede hinsichtlich des präoperativen Trinkverhaltens, des Vorhanden-seins eines weiteren Substanzmißbrauchs und der Einschätzung der Stabilität der Persönlichkeit weisen auf die besondere Bedeutung dieser Faktoren für die Einschätzung von Rückfallgefahr und Compliance hin.

Literaturverzeichnis

1. Alexander FF, Lischner W, Galambos J: Natural history of alcoholic hepatitis II: The long term prognosis. (Zeitschriftenartikel) *Gastroenterology* 1971; 56:515-52
2. Anand AC, Ferraz-Nero BH, Nightingale P, Mirza DF, White AC, McMaster P, Neuberger JM: Liver Transplantation for Alcoholic Liver Disease: Evaluation of a Selection Protocol. (Zeitschriftenartikel) *Hepatology* 1997;25:1478-1484
3. Asanza C, DeDiego A, Salcedo M, Castelotte I, Santos L, Banares R, et al.: Orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. (Zeitschriftenartikel) *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 1996;88:539-544
4. Atterbury CE: The alcoholic in the lifeboat. Should drinkers be candidates for liver transplantation ? (Zeitschriftenartikel) *J Clin Gastroenterol* 1986;8:1-4
5. Banz K: Die sozioökonomischen Kosten der chronischen Lebererkrankungen in Deutschland. Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Kosten; (Monographie) in Banz K, Rohrbacher R, Schwicker D (Hrsg.): *Gesundheit und Ökonomie* 1993; 5: 87-143
6. Bechstein WO, Neuhaus P: Eingeladener Kommentar: Die UW Lösung in der Organ-konservierung für die orthotope Lebertransplantation – experimentelle und klinische Ergebnisse. (Zeitschriftenartikel) *Acta Chir Austriaca* 1992;24: 237-238
7. Bechstein WO, Roissant R, Neuhaus P: Intensivmedizin vor und nach Leber-transplantation. (Monographie) In: Bertschat FL, Ibe K, Martens F (Hrsg.): *Praktische Intensivmedizin – Trends und Entwicklungen* 1990: 10-21
8. Belle SH, Beringer KC, Detre KM: An update on liver transplantation in the United States: Recipient characteristics and outcome. (Monographie) In: Cecka JM, Terasaki PI: *Clinical Transplants* 1995:19-34
9. Belle SH, Beringer KC, Detre KM: Liver Transplantation for Alcoholic liver disease in the United States: 1988 to 1995.(Zeitschriftenartikel) *Liver Transplant Surg* 1997;3:212-219
10. Beresford TP, Lucey MR: Alcoholics and liver transplantation: Facts, biases, and the future [editorial]. (Zeitschriftenartikel) *Addiction* 1994;89:1043-1048
11. Beresford TP: Alcoholism prognosis scale for major organ transplant candidates. In: Craven J, Rodin G: *Psychiatric aspects of organ transplantation.* (Monographie) Oxford, UK: Oxford University Press 1992;31-32
12. Beresford TP: Predictive factors for Alcoholic Relapse in the Selection of Alcohol-Dependent Persons for Hepatic Transplant. (Zeitschriftenartikel) *Liver Transplant Surg* 1997;3:280-291
13. Beresford TP: Psychiatric assessment of alcoholic candidates for liver transplantation. (Monographie) In: Lucey MR, Meroin RM, Beresford TP: *Liver Transplantation and the alcoholic patient.* Cambridge University 1994:6-28
14. Berlakovicz G, Steininger R, Herbst F, Barlach M, Mittlbock M, Mulbacher F: Efficacy of liver transplantation for alcoholic cirrhosis with respect to recidivism and compliance. (Zeitschriftenartikel) *Transplantation* 1994;58:560-565
15. Bird DLA, O'Grady JG, Harvey FA, et al.: Liver transplantation in patients with alcoholic cirrhosis: Selection criteria and rates of survival and relapse. (Zeitschriftenartikel) *Br Med J* 1990;301:7-15

16. Borel JF, Feurer C, Gubler HU, et al: Biological effects of cyclosporine A: A new antilymphocytic agent. (Zeitschriftenartikel) *Agent Actions* 1976;6:468
17. Calne RY, White DJG, Thiru S, et al: Cyclosporine A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. (Zeitschriftenartikel) *Lancet* 1978;2:1323-1327
18. Calne RY: Lebertransplantation. (Zeitschriftenartikel) *Chirurg* 1980;51:271-279
19. Demetris AJ, Fung JJ, Todo S, et al.: Conversion of liver allograft recipients from cyclosporine to FK506 immunosuppressive therapy: a clinicopathologic study of 96 patients. (Zeitschriftenartikel) *Transplantation* 1992; 53:1056-1062
20. Diel AM: Alcoholic Liver Disease: Natural History. (Zeitschriftenartikel) *Liver Transplant Surg* 1997;3:206-211
21. Doffoel M, Fratte S, Vanlemmens C, Boudjema K, Ellero B, Woehl-Jaegle M, et al: Results of liver transplantation (LT) in 75 French patients with alcoholic cirrhosis (AC). Comparison with a non-alcoholic group. [abstract].(Zeitschriftenartikel) *Hepatology* 1992;16:50A
22. Douds A, Neuberger J: Liver transplantation for alcoholic cirrhosis: current situation. (Zeitschriftenartikel) *Hosp Med* 1998;59:604-605
23. European FK 506 multicenter liver study group: Randomised trial comparing tacrolimus (FK 506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. (Zeitschriftenartikel) *Lancet* 1994 ;344:423-428
24. Everson G, Bharadhwaj G, House R, Talamantes M, Bilir B, et al: Long-Term Follow-Up of Patients With Alcoholic Liver Disease Who Underwent Hepatic Transplantation. (Zeitschriftenartikel) *Liver Transplant Surg* 1997;3:263-270
25. Foster P, Fabrega F, Karademir S, Sankary H, Mital D, Williams J: Prediction of abstinence from ethanol in alcoholic recipients following liver transplantation. (Zeitschriftenartikel) *Hepatology* 1997;25:1469-1477
26. Fuller RK: Definition and Diagnosis of Relapse to Drinking. (Zeitschriftenartikel) *Liver Transplant Surg* 1997;3:258-262
27. Galambos J: Natural history of alcoholic hepatitis III: Histologic changes. (Zeitschriftenartikel) *Gastroenterology* 1988;63:1026-1033
28. Gibs L, Flanagan J: Prognostic indicators of alcoholism treatment outcome. (Zeitschriftenartikel) *Int J Addict* 1977;12:1097-1141
29. Gish RG, Lee AH, Keeffe EB, Rome H, Concepcion W, Esquivel CO: Liver transplantation for patients with alcoholism and end-stage liver disease. (Zeitschriftenartikel) *Am J Gastroenterol* 1993;88:1337-1342
30. Gluud C, Christoffersen P, Erikson J, Wantzin P, Hamelin B, et al: Influence of ethanol on development of hyperplastic nodules in alcoholic men with micronodular cirrhosis. (Zeitschriftenartikel) *Gastroenterology* 1987;93:256-260
31. Goldstein R, Tripp L, Clemmons, Husberg B, Gonwa TA, Polter D, Klintmalm G: Liver Transplantation for Alcoholic Cirrhosis – Do They Mix ? (Zeitschriftenartikel) *Transplant Proc* 1993; 1 :1131-1132
32. Gordon RD, Shaw BWJr, Iwatsuki S, et al: Indications for liver transplantation in the cyclosporine era. (Zeitschriftenartikel) *Surg Clin N Am* 1986;66:541-556
33. Grant BF: Alcohol consumption, alcohol abuse and alcohol dependence. The United States as an example. (Zeitschriftenartikel) *Addiction* 1994;89:1357-1365
34. Hastukami D, Pickens RW: Posttreatment depression in an alcoholic and drug abuse population. (Zeitschriftenartikel) *Am J Psychiatry* 1983;139:1563-1566

35. Häussinger D: Leberschäden durch Alkohol: in Gerok W. (Hrsg.) (Monographie) Hepatologie. München, Urban&Schwarzenberg 1987:351-367
36. Howard L, Fahy T, Wong P, Shermann D, Gane E, Williams R: Psychiatric outcome in alcoholic liver transplant patients. (Zeitschriftenartikel) Q J Med 1994;87:731-736
37. Kay JE, Doe SE, Benzie CR: The mechanism of action of the new immunosuppressive drug FK506. (Zeitschriftenartikel) Cell Immunol 1989; 124:175-181
38. Keeffe EB: Milestones in Liver Transplantation for Alcoholic Liver Disease. (Zeitschriftenartikel) Liver Transplant Surg 1997;3:197-198
39. Kerschenobich D, Vargas F, Garcia-Tsao G, Perez-Tamayo R, Gent M, Rojkind M: Cholchicine in the treatment of cirrhosis of the liver. (Zeitschriftenartikel) N Engl J Med 1988;318:1709-1713
40. Kilpe VE, Krakauer H, Wren RE: An analysis of liver transplant experience from 37 transplant centers as reported to medicare. (Zeitschriftenartikel) Transplantation 1993; 56:554-556
41. Knechtle SJ, et al: Liver transplantation for alcoholic liver disease. (Zeitschriftenartikel) Surgery 1992;112:694-703
42. Kolb D, Pugh WM, Gunderson WK: Prediction of posttreatment effectiveness in navy alcoholics. (Zeitschriftenartikel) J Stud Alcohol 1978;39:192-196
43. Krom RA: Liver transplantation and alcohol: who should get transplants ? (Zeitschriftenartikel) Hepatology 1994;20:28-32
44. Kumar S, Stauber RE, Gavaler J, et al: Orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. (Zeitschriftenartikel) Hepatology 1990;11:159-164
45. Langrehr JM, Knoop M, Lohmann R, Wedell A, Kaisers U, Berg T, König V, Bechstein WO, Hopf U, Blumhardt G, Neuhaus P: Indikation und Ergebnisse der Leber-transplantation bei posthepatitischer Zirrhose. (Zeitschriftenartikel) Chirurgische Gastroenterologie 1994 ; 10 : 378-383
46. Lucey MR, et al: Alcohol use by alcoholics after liver transplant – A clinical cohort study. (Zeitschriftenartikel) Hepatology 1997;25:1223-1227
47. Lucey MR, Merion RM, Beresford TP: Liver transplantation and the alcoholic patient. Medical, surgical and psychosocial issues. (Monographie) New York: Cambridge University, 1994
48. Lucey MR, Merion RM, Henley KS, et al: Selection for and outcome of liver transplantation in alcoholic liver disease. (Zeitschriftenartikel) Gastroenterology 1992;102:1736-1746
49. MacSween RNM, Burt AD: Histologic spectrum of alcoholic liver disease. (Zeitschriftenartikel) Semin Liver Dis 1986;6:221-225
50. McCaughan GW, Kyd G, Gribble R, Sheil AGR: Liver Transplantation for Alcoholic Cirrhosis: Outcomes and Difficulties in Patient Selection. (Zeitschriftenartikel) Transplant Proc 1995;3: 2147
51. McCurry KR, et al: Ressource Utilisation and Outcome of Liver Transplantation for Alcoholic Cirrhosis. A Case-Control Study. (Zeitschriftenartikel) Arch Surg 1992; 127: 772-777
52. Michel J, Suc B, Fourtanier G, Durand D, Rumeau JL, Rostaing L, Lloveras JJ: Recurrence of Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Patients After Liver Resection or Transplantation. (Zeitschriftenartikel) Transplant Proc 1995;27:1798-1800
53. Miller C, Kamean J, et al: Liver transplantation for alcoholic hepatitis ? An unanswered question. (Zeitschriftenartikel) Alcohol Clin Exp Res 1994;18:224-227

54. Moos RH, Finney JW, Cronkite RC: Alcoholism treatment. Context, process, and outcome. (Monographie) New York: Oxford University Press 1990:36-51
55. Müller AR, Platz KP, Bechstein WO, Blumhardt G, Christe W, Hopf U, Lobeck H, Neuhaus P: The optimal immunosuppressant after liver transplantation according to diagnosis: Cyclosporine or FK506 ? (Zeitschriftenartikel) ClinTransplantation 1995;9:176-184
56. Müller AR, Platz KP, Lemmens HP, Keck H, Neuhaus P: Klinische Aspekte zur Lebertransplantation. (Zeitschriftenartikel) Lab Med 1995;19:37-42
57. Neuberger J, Tang H: Relapse After Transplantation: European Studies. (Zeitschriftenartikel) Liver Transplant Surg 1997;3:275-279
58. Neuberger J: Transplantation for Alcoholic Liver Disease: A Perspective From Europe. (Zeitschriftenartikel) Liver Transplant Surg 1998;5:S51-S57
59. Neuhaus P, Blumhardt G, Bechstein WO, Platz KP, Jonas S, Mueller AR, Langrehr JM, Lohmann R, Schattenfroh N, Knoop M, et al: Comparison of FK506 and Cyclosporine-based immunosuppression in primary orthotopic liver transplantation. A single center experience. (Zeitschriftenartikel) Transplantation 1995;59: 31-40
60. Neuhaus P, Blumhardt G, Bechstein WO, Steffen R, Platz KP, Keck H: Technique and Results of Biliary Reconstruction Using Side to Side Choledochocholedochostomy in 300 Orthotopic Liver Transplants. (Zeitschriftenartikel) Annals of Surgery 1994;4: 426-434.
61. Neuhaus P, Steffen R, Blumhardt G, Bechstein WO, Lemmens R, Keck H, Roissant R, Slama R: Verbesserte Überlebenschancen nach Lebertransplantation durch Verminderung perioperativer Komplikationen. (Zeitschriftenartikel) Z Gastroenterol 1991; 29 (Suppl.2):169-172
62. NIH Consensus Development Conference Statement: Liver transplantation. Hepatology (Zeitschriftenartikel) 1983; 4: 107-109
63. Nixon SJ, Glenn SW: Cognitive psychosocial performance and recovery in female alcoholics. (Zeitschriftenartikel) Recent Dev Alcohol 1995;12:287-307
64. Osorio RW, Ascher NL, Avery M, Bacchetti P, Roberts JP, Lake JR: Predicting recidivism after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. (Zeitschriftenartikel) Hepatology 1994;20:105-110
65. Pageaux G, Souche B, Perrey P, Clavet B, Delande G, Fabre J, et al: Results and costs of orthotopic liver transplantation for alcoholic cirrhosis. (Zeitschriftenartikel) Transplant Proc 1993;25:1135-1136
66. Pereira S, Muiesan P, Howard L, Rela M, Heaton N, Williams R: Long-term survival and quality of life after liver transplantation for alcoholic liver disease [abstract]. (Zeitschriftenartikel) Gut 1997;41:A78
67. Pettinati HM, Sugerman AA, DiDonato N, Maurer HS: The natural history of alcoholism over four years treatment. (Zeitschriftenartikel) J Stud Alcohol 1982;43:201-215
68. Pickens RW, Hatsukami DK, Spicer JW, Svikis DS: Relapse by alcohol abusers. (Zeitschriftenartikel) Alcohol Clin Exp Res 1985;9:244-247
69. Platz KP, Müller AR, Zytowski M, Lemmens P, Lobeck H, Neuhaus P: Management of Acute Steroid-Resistant Rejection after Liver Transplantation. (Zeitschriftenartikel) World J Surg 1996;20: 1052-1059
70. Poynard T, Aubert A, Lazizi Y, Bedossa P, Hamelin P, et al: Independent risk factors for hepatocellular carcinoma in French drinkers. (Zeitschriftenartikel) Hepatology 1991;13:896-902

71. Poynard T, Barthelemy P, Fratte S, Boutjema K, Doffoel M, Vanlemmens C, et al: Evaluation of efficacy of liver transplantation in alcoholic cirrhosis by a case-control study and simulated control. (Zeitschriftenartikel) *Lancet* 1994;344:502-507
72. Raakow R, Langrehr J, Lohmann R, Knoop M, Keck H, Kling N, et al: Is orthotopic liver transplantation for end-stage alcoholic cirrhosis justified ? (Zeitschriftenartikel) *Transplant Proc* 1995;27:1241-1242
73. Ramond MJ, Poynard T, Rueff B, Mathurin P, Theodore C, Chaput JC, Beinhamou JP: A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. (Zeitschriftenartikel) *N Engl J Med* 1992;326:507-512
74. Reek U, Egerer G, Theilmann L, Conradt H, Seitz G, Otto G: Liver transplantation for alcoholic cirrhosis: An 8 year follow-up study. (Zeitschriftenartikel) *Hepatology* 1995;22:479A
75. Röggl H, Röggl G, Mühlbacher F: Psychiatric prognostic factors in patients with alcohol-related end-stage liver disease before liver transplantation. (Zeitschriftenartikel) *Wien Klin Wochenschr* 1996;108:272-275
76. Röggl H, Uhl A: Depressions and relapses in treated alcoholics. (Zeitschriftenartikel) *Int J Addict* 1995;30:337-349
77. Rubin E, Lieber C: Alcohol-induced hepatic injury in nonalcoholic volunteers. (Zeitschriftenartikel) *N Engl J Med* 1968;278:869-872
78. Saunders B, Bailey S, Phillips M, Allsop S: Women with alcohol problems: do they relapse for reasons different to their male counterparts ? (Zeitschriftenartikel) *Addiction* 1993;88:1413-1422
79. Saunders JB, Latt N: Epidemiology of alcoholic liver disease. (Zeitschriftenartikel) *Baillieres Clin Gastroenterol* 1993;7:555-580
80. Scharschmidt BF: Human liver transplantation: Analysis of data on 540 patients from four centres. (Zeitschriftenartikel) *Hepatology* 1984;4: 95-111
81. Schenker S: Medical treatment vs transplantation in liver disorders. (Zeitschriftenartikel) *Hepatology* 1984; 4:102-106
82. Schweizer RT, Rovelli M, Palmeri D, Vossler E, Hull D, Bartus S: Noncompliance in organ transplant recipients. (Zeitschriftenartikel) *Transplantation* 1990;49:374-377
83. Skinner HA, Holt S, et al: Early identification of alcohol abuse: 1. Critical issues and psychological indicators for a composite index. (Zeitschriftenartikel) *Can Med Assoc J* 1981;124:1141-1152
84. Sorensen TIA, Orholm M, Bensten KD, Hoybye G, Eghoje K, Christoffersen P, et al: Prospective evaluation of alcohol abuse and alcoholic liver disease in men as predictors of development of cirrhosis. (Zeitschriftenartikel) *Lancet* 1984;2:241-247
85. Starzl TE, Demetris AJ, Van Thiel D: Liver transplantation: Medical progress. (Zeitschriftenartikel) *N Engl J Med* 1989;321:1014-1022
86. Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR: Homotransplantation of the liver in humans. (Zeitschriftenartikel) *Surg Gyneco Obstet* 1963;1176:659-676
87. Starzl TE, Van Thiel D, Tzakis AG, Iwatsuki S, Todo S, Marsh JW, et al: Orthotopic liver transplantation for alcoholic cirrhosis. (Zeitschriftenartikel) *JAMA* 1988;260:2542-2544
88. Stefanini GF, Biselli M, Grazi GL, Iovine E, Moscatello MR, Marsigli L, et al: Orthotopic Liver Transplantation for Alcoholic Liver Disease: Rates of Survival, Complications and Relapse. (Zeitschriftenartikel) *Hepato-Gastroenterology* 1997; 44:1356-1359

89. Strauss R, Bacon SD: Alcoholism and social stability, a study of occupational integration of 2023 male clinic patients. (Zeitschriftenartikel) *Q J Stud Alcoholism* 1951;12:231-260
90. Tang H, Boulton R, Gunson B, Hubscher S, Neuberger J: Patterns of alcohol consumption after liver transplantation. (Zeitschriftenartikel) *Gut* 1998;43:140-145
91. Thomson AW: FK506: Profile of an important new immunosuppressant. (Zeitschriftenartikel) *Transpl Rev* 1990; 4:1-13
92. US multicenter FK 506 liver study group: A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. (Zeitschriftenartikel) *N Engl J Med* 1994;331:1110-1115
93. Vaillant GE: The natural history of alcoholism. (Monographie) Cambridge, Mass: Harvard University Press, 1983
94. Wainwright SP, Gould D: Non-adherence with medications in organ transplant patients: a literature review. (Zeitschriftenartikel) *J Adv Nurs* 1997;26:968-977
95. Wiesner RH, Lombardero M, Lake JR, Everhart J, Detre KM: Liver Transplantation for End-Stage Alcoholic Liver Disease: An Assessment of Outcomes. (Zeitschriftenartikel) *Liver Transplant Surg* 1997;3:231-239
96. World Health Organisation: The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines (10th revision). (Monographie) Geneva: World Health Organisation, 1992
97. Yates WR, Booth BM, Reed DA, Brown K, Masterson BJ: Descriptive and predictive validity of a high risk alcoholism relapse model. (Zeitschriftenartikel) *J Stud Alcohol* 1993;54:645-651
98. Yates WR, Martin M, LaBerque D, Hillebrandt D, Voigt M, Pfab D: A model to examine the validity of the 6-month abstinence criterion for liver transplantation. (Zeitschriftenartikel) *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22 (2):513-517

Anhang

Lebenslauf

Persönliche Daten	Eckhard Spree geboren am 14.9.1970 in Georgsmarienhütte
Familienstand	ledig
Schulbildung	
1977-1983	Grundschule und Orientierungsstufe in Hasbergen bei Osnabrück
1983-1990	Ratsgymnasium Osnabrück, Abitur
Zivildienst	
1990-1991	Johanniter-Unfallhilfe Osnabrück
Hochschulausbildung	
1991-1994	Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg
27.8.1993	Ärztliche Vorprüfung
25.8.1994	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1994-1998	Studium an der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin
26.8.1997	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Praktisches Jahr	
1997-1998	<i>Chirurgie:</i> Virchow-Klinikum Berlin (Prof. Neuhaus) <i>Innere Medizin:</i> Gold Coast Hospital, University of Queensland/Australien, Jüdisches Krankenhaus Berlin (PD Dr. Bethge) <i>Orthopädie:</i> Oskar-Helene-Heim Berlin (Prof. Weber)
5.11.1998	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Berufstätigkeit	
1.12.1998 - 31.5.2000	Arzt im Praktikum in der Abteilung für Allgemein- und Gefäßchirurgie, Humboldt-Krankenhaus Berlin (Chefarzt: Dr. C. Witte)
seit 1.6.2000	Assistenzarzt in o.g. Abteilung

Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei allen, die das Zustandekommen dieser Arbeit mit ermöglicht haben:
Herrn Prof. Dr. P. Neuhaus für die freundliche Überlassung des Themas.

Frau PD Dr. A.R. Müller und Herrn PD Dr. K.P. Platz für die hervorragende Betreuung dieser Arbeit. Für geduldige und kompetente Unterstützung in allen fachlichen, statistischen und computertechnischen Problemen.

Frau Dr. R. Neuhaus und Schwester Heidi mit ihrem Team der Transplantationsambulanz für ihre stets freundliche Hilfsbereitschaft.

Meiner Nachbarin Frau A. Gebhard für ihre fachliche, moralische und kulinarische Unterstützung.

Allen Freunden für Geduld und Hilfe.

Und schließlich meinen Eltern, ohne deren Unterstützung der lange Weg bis hierhin nicht möglich gewesen wäre.

