

Diplomarbeit

**METABOLISCHES SYNDROM BEI PATIENTEN
NACH LEBERTRANSPLANTATION**

eingereicht von

Susanne Ouschan

Mat.Nr.: 0212137

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Transplantationschirurgie

unter der Anleitung von

Dr. med. univ. Judith Kahn

Graz, am 28. Juli 2009

.....

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Klagenfurt, am 21. Juli 2009

Danksagung

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei meiner Betreuerin Dr. Judith Kahn für die tatkräftige Unterstützung bei der Erstellung meiner Diplomarbeit. Vielen Dank für die hilfreichen Anregungen und die Engelsgeduld. Zudem möchte ich meinen Eltern danken, die mich nicht nur finanziell, sondern auch moralisch immer unterstützt und mir den Rücken gestärkt haben.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	III
Abkürzungsverzeichnis.....	V
Kurzfassung.....	VI
Abstract.....	VII
A. Einleitung.....	1
I. Lebertransplantation.....	1
1. Indikationen und Kontraindikationen.....	1
2. Techniken.....	6
3. Nachbehandlung.....	9
4. Ergebnisse Allgemein.....	16
II. Metabolisches Syndrom.....	18
1. Definition.....	18
III. Metabolisches Syndrom bei transplantierten Patienten.....	21
1. Spezielle Risikofaktoren Immunsuppression.....	21
B. Patienten und Methoden	24
I. Beschreibung der Studiengruppe.....	24

II.	Art und Erhebung der Daten.....	25
III.	Fragebogen.....	26
IV.	Statistische Datenanalyse.....	31
C.	Ergebnisse.....	32
D.	Diskussion.....	42
E.	Literaturverzeichnis.....	VIII

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ätiologie der Leberdekompensation	3
Abbildung 2: Primary disease leading to liver transplantation in Europe (1/1988-12/2007).....	4
Abbildung 3: Primary indication of liver transplantation in 38562 cirrhosis in Europe (1/1988-12/2007)	4
Abbildung 4: Alternatives to the use of full size cadaveric liver	6
Abbildung 5: Number of transplants performed (Liver, Split liver, combinations) from post-mortem donors registered during 2008	7
Abbildung 6: klassische Methode	7
Abbildung 7: Piggy Back - Technik.....	8
Abbildung 8: Hauptnebenwirkungen der immunsuppressiven Wirkstoffe	15
Abbildung 9: Dynamic of the Eurotransplant liver waiting list and liver transplants between 1991 and 2007	16
Abbildung 10: Metabolisches Syndrom - WHO Klassifikation	18
Abbildung 11: Metabolisches Syndrom - NCEP-ATP-III-Kriterien	19
Abbildung 12: Metabolisches Syndrom – IDF Konsensus.....	19
Abbildung 13: Entstehung der Hyperlipidämie unter Corticosteroiden, Cyclosporin A und Sirolimus.....	22
Abbildung 14: WHO-Klassifikation von Unter- Normal- und Übergewicht anhand des Body Mass Index	33
Abbildung 15: Diagramm – Allgemeine Zufriedenheit	37
Abbildung 16: Diagramm - Gesundheitsbewusstsein	39

Abbildung 17: Diagramm – Zufriedenheit mit Sexualleben.....	40
Abbildung 18: Veränderung im Vergleich zu vor der Transplantation.....	41

Abkürzungsverzeichnis

MS	Metabolisches Syndrom
LTx	Lebertransplantation
BMI	Body Mass Index
DM	Diabetes mellitus
Mb.	Morbus
Syn.	Syndrom
CyA	Cyclosporin A
NCEP-ATP-III	National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III
WHO	World Health Organisation
IDF	International Diabetes Federation
Aufl.	Auflage
u.a.	unter anderem
vgl.	vergleiche
z.B.	zum Beispiel
d.h.	das heißt
bzw.	beziehungsweise
gem.	gemäß

Kurzfassung

Die Überlebensrate von Patienten nach Lebertransplantation ist im letzten Jahrzehnt stark gestiegen; damit wurden auch die Langzeitkomplikationen nach Lebertransplantation immer offensichtlicher. Exzessive Gewichtszunahme, Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus – ein Symptomenkomplex, der der Definition des Metabolischen Syndroms entspricht, und von dem man weiß, dass er einen entscheidenden Einfluss auf Morbidität und Mortalität dieses Patientenkollektivs hat. Das Ziel der hier vorliegenden Studie war, die Inzidenz des Metabolischen Syndroms bei Patienten nach Lebertransplantation, die eine Hochrisikogruppe darstellen, zu evaluieren (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III-Kriterien). 97 Patienten, die von Mai 1995 bis Juli 2007 lebertransplantiert wurden, wurden untersucht. Es wurden Daten in Form von Laborwerten, physikalischen Messungen und einer persönlichen Befragung zum Lebensstil gesammelt. Wir evaluierten Risikofaktoren für die Entstehung eines Metabolischen Syndroms, mit Hauptaugenmerk auf die immunsuppressive Therapie, den Lebensstil und sozioökonomischen Hintergrund. Insgesamt erfüllten 54.6% die Kriterien für ein Metabolisches Syndrom; davon zeigten 65% einen erhöhten Bauchumfang, 56% eine Hypertriglyzeridämie, 22% ein erniedrigtes HDL-Cholesterin, 48% einen Hypertonus und 53% einen Diabetes mellitus. Es war jedoch kein signifikanter Einfluss eines bestimmten Immunsuppressivums zu erkennen. Übergewicht, ganz gleich welcher Herkunft, stellte den entscheidenden Faktor in der Entstehung des MS dar; dies zeigte sich einerseits in Form einer signifikant höheren durchschnittlichen Gewichtszunahme nach LTx bei Patienten mit MS von 3.336 ± 3.815 kg, im Vergleich zu jenen ohne MS (1.198 ± 3.561 kg, $p < 0.006$), und andererseits in der Korrelation zwischen Body Mass Index und dem Auftreten eines MS; Patienten mit MS hatten einen durchschnittlichen BMI von 28.353 ± 4.869 , im Vergleich dazu zeigten Patienten ohne MS einen BMI von 24.521 ± 4.072 ($p < 0.001$). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in der Nachsorge von Patienten nach Transplantation ein vermehrtes Augenmerk auf die metabolische Situation gelegt werden sollte. Beim ersten Auftreten von Störungen des metabolischen Gleichgewichtes sind dauerhafte metabolische Störungen meist noch reversibel und durch Lebensstiländerung beherrschbar.

Abstract

Survival rates after liver transplantation (LTx) have steadily improved over the last decade; but this also means that long-term complications of LTx are getting more obvious. Excessive weight gain, hypertension, hyperlipidemia and diabetes generate a cluster called the metabolic syndrome (MS), which is frequently observed in this group of patients and increases the risk of cardiovascular events. The aim of this study was to assess the prevalence of the metabolic syndrome (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III-criteria) in 97 patients after liver transplantation. Data were collected to identify factors associated with the presence of MS; these included laboratory and physical values, as well as data we received from a face-to-face interview with the patients about their lifestyle. Other risk factors, like the immunosuppressive regimen and socioeconomic background were also evaluated. Overall incidence of MS was 54.6%; an enlarged waist circumference was measured in 65%, high blood pressure in 48%; elevated triglycerides in 56%, lowered HDL-cholesterol in 48% and diabetes in 53% of cases. Immunosuppressive regimen however had no effect on the prevalence of the metabolic syndrome. Overweight was the most important risk factor. Both, the extent of weight gain and the body mass index were strongly associated with the prevalence of MS – the median weight gain after liver transplantation was significantly higher in those patients with MS (3.336 ± 3.815 kg), compared to those without MS (1.198 ± 3.561 kg, $p < 0.006$); mean BMI was 28.353 ± 4.869 in patients with MS, 24.521 ± 4.072 in patients without MS, $p < 0.001$. Conclusion: MS is frequent in patients after liver transplantation. Patients should be screened for risk factors more thoroughly during routine follow up. In the early course after transplantation, these metabolic alterations are still reversible and intervention with dietary advice can improve long-term morbidity and mortality associated with MS.

A. Einleitung

I. Lebertransplantation

1. Indikationen und Kontraindikationen

“Any form of end-stage liver disease, that is irreversible and curable with liver transplantation, is an indication for transplantation. If the disease is a systemic disease involving the liver, systemic cure must be achieved with liver transplantation or the systemic effects must be minor in implication. Patients should be considered for transplantation only, if they are thought to be capable of surviving the perioperative period and complying with intense medical regimen and follow-up, required of transplants recipients. They must refrain from addictive behaviour such as recidivism to alcohol or drug abuse. Furthermore, they should have no other major medical illnesses significantly curtailing life expectancy.”¹

Generell kann man zwischen günstigen und ungünstigen Indikationen, sowie Kontraindikationen zur Lebertransplantation unterscheiden². Lebererkrankungen, die nach Transplantation mit hohen Überlebensraten und niedrigem Rezidivrisiko einhergehen, wie z.B. die Autoimmunhepatitis (AIH), die Primäre biliäre Zirrhose (PBC) oder auch die Primäre sklerosierende Cholangitis (PSC), stellen exzellente Indikationen dar.

Auch die Überlebensrate nach Lebertransplantation aufgrund einer äthyltoxischen Zirrhose ist ausgezeichnet, sofern keine schwerwiegenden extrahepatischen Komplikationen des chronischen Alkoholkonsums, wie z.B. eine alkoholische Kardiomyopathie, vorliegen. Ein Problem bei alkoholkranken Patienten ist die Abschätzung des Rezidivrisikos. Die meisten LTx-Zentren weltweit fordern eine Alkoholkarenz von mindestens 6 Monaten vor Evaluation und Listung des Patienten, da sich gezeigt hat, dass die Rückfallquote vom Zeitraum der Alkoholabstinenz vor der Transplantation abhängt.

Eine weitere günstige Indikation zur Transplantation ist das Leberversagen aufgrund von Stoffwechselerkrankungen, wie z.B. Mb. Wilson und α 1-Antitrypsinmangel.

Bei den chronischen Virushepatitiden (B, B+D und C) stellt das mögliche Wiederauftreten der Virämie und Hepatitis ein grundsätzliches Problem dar. Durch die heutzutage sehr guten antiviralen Therapiemöglichkeiten kann das Rezidivrisiko jedoch erheblich gesenkt werden.

Die Lebertransplantation beim hepatozellulärem Karzinom ist eine potentiell kurative Therapieoption. Als Voraussetzung zur Listung müssen die Milan- (Mazaferro) Kriterien erfüllt werden. Danach ist ein Transplantationskandidat, wer nicht mehr als einen Tumor mit einem Durchmesser von maximal 5 cm oder maximal 3 Herde mit einem maximalen Durchmesser von jeweils 3 cm hat. Weitere Ausschlusskriterien sind die Infiltration großer Gefäße sowie der extrahepatische Tumorbefall³. Derzeit wird eine eventuelle Erweiterung der Milan-Kriterien evaluiert (vgl. San Francisco Kriterien: diese erlauben einen Tumor bis zu 6.5 cm Durchmesser und 2-3 weitere Tumoren bis zu je 4.5 cm; diese dürfen jedoch den Gesamtdurchmesser von 8 cm nicht überschreiten⁴).

Auch beim akuten Leberversagen, v.a. hervorgerufen durch akute Virushepatitiden, Medikamente oder unbekannte Ursachen, ist die Lebertransplantation Therapie der Wahl.

Der Liste an Indikationen stehen relativ wenige Kontraindikationen gegenüber.

Absolute Kontraindikationen sind:

- Schwere Infektionen, Pneumonie, Sepsis, Multiorganversagen
- Extrahepatische Malignome
- Fortgeschrittene kardiopulmonale Erkrankungen
- Manifeste Alkoholkrankheit oder andere Suchterkrankungen
- Non-Compliance des Patienten

Zu den relativen Kontraindikationen zählt:

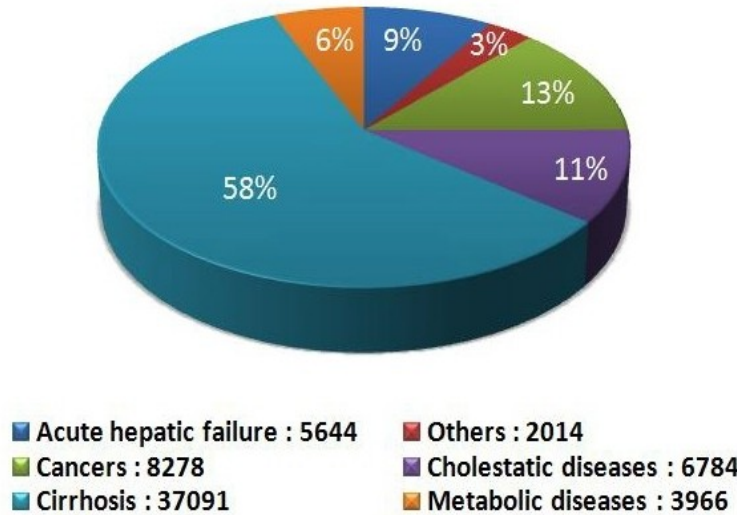
- Alter >65
- HIV

In folgender Tabelle werden die Ursachen, die zu einem akuten Leberversagen bzw. einer dekompensierten Leberzirrhose führen, noch einmal systematisch zusammengefasst. Beide führen über den Verlust an funktionellem Leberparenchym zu einem Leberversagen, wobei die dekompensierte Leberzirrhose die Hauptindikation zur Lebertransplantation darstellt, während auf das akute Leberversagen nur ein kleiner Prozentsatz entfällt.

	Akutes Leberversagen	Dekompensierte Leberzirrhose
Toxisch/medikamentös	Acetaminophen Isoniazid	Ethanol Methotrexat Überschuss an Vitamin A
Infektiös	Hepatitis A Hepatitis B (+/- Hep delta) Hepatitis E	Hepatitis B Hepatitis C Bilharziose
Vaskulär	Schock (z.B. Akute Ischämie) Verschluss der Lebervene (>Budd-Chiari Syndrom)	Kongestive Herzinsuffizienz Verschluss der Lebervene (>Budd-Chiari Syndrom)
Metabolisch/Genetisch	Mb. Wilson Reye Syndrom Tyrosinämie Schwangerschaft assoziiert Acute fatty liver/HELLP Syn.	Mb. Wilson Hämochromatose Tyrosinämie nicht alkoholische Steatohepatitis Alpha1-Antitrypsin Mangel
Autoimmun	Autoimmunhepatitis (AIH)	Autoimmunhepatitis (AIH) Primäre biliäre Zirrhose (PBC) Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)
Cholestatisch		Familiäre Cholestasesyndrome Gallengangsatresie Chronische Obstruktion der Gallengänge
Unbekannt	Akutes Leberversagen unbekannter Genese	Kryptogene Zirrhose

Abbildung 1: Ätiologie der Leberdekompensation⁵

Die zwei Diagramme des European Liver Transplant Registry (ELTR) ⁶ zeigen die prozentuelle Verteilung der unterschiedlichen Indikationen zur Lebertransplantation über einen Beobachtungszeitraum von 20 Jahren.



Das erste Diagramm zeigt den prozentuellen Anteil der unterschiedlichen Lebererkrankungen, die in Europa in der Zeit von Jänner 1988 bis Dezember 2007 zu einer Lebertransplantation geführt haben.

Die Zirrhose als Indikation zur Transplantation übertrifft die anderen Ursachen, mit 58%, bei weitem.

Abbildung 2: Primary disease leading to liver transplantation in Europe (1/1988-12/2007)

Diagramm 2 bezieht sich nur auf jene Anzahl der Lebertransplantationen, die aufgrund einer Leberzirrhose durchgeführt wurden. Hier liegt der Fokus auf der Entstehungsursache der Zirrhose.

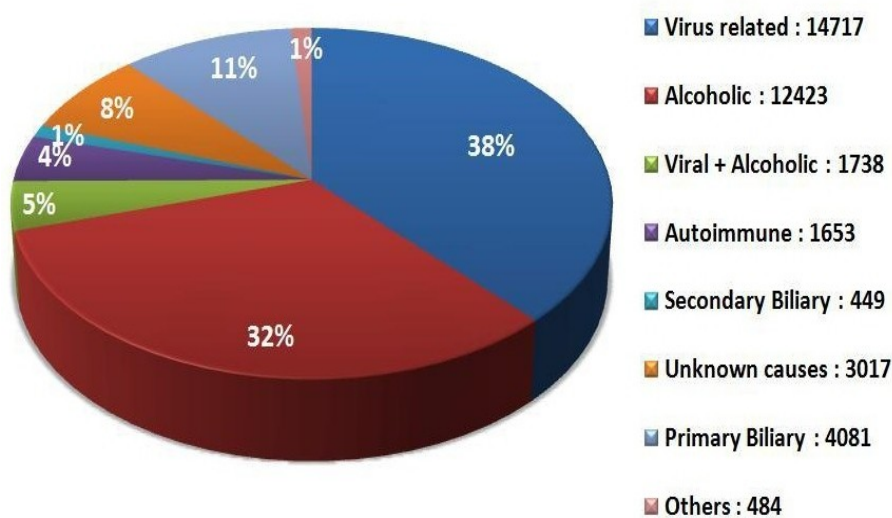


Abbildung 3: Primary indication of liver transplantation in 38562 cirrhosis in Europe (1/1988-12/2007)

Es wurden hierfür die Aufzeichnungen über 38562 Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose über den Zeitraum von Jänner 1988 bis Dezember 2007 verwendet. Hier fällt auf, dass die Leberzirrhose am Häufigsten viral (Hepatitis C) und alkoholbedingt auftritt.

“The majority of individuals, whose liver biopsies demonstrate cirrhosis exhibit no symptoms or signs of liver disease and their tests for liver synthetic function are intact.”⁷

Diese sogenannte „silent cirrhosis“ kann aber fortschreiten und die hepatozelluläre Funktion, wie auch die Blutzirkulation in der Leber beeinträchtigen. Die ersten Zeichen einer fortgeschrittenen Zirrhose können im Labor gesehen werden; oft findet man eine Thrombozytopenie, eine verlängerte Prothrombinzeit, Hyperbilirubinämie und Hypalbuminämie. Wenn die Zirrhose schlussendlich zu einer Leberdekompensation führt, können folgende klinische Symptome auftreten:

- Ikterus
- Hepatische Enzephalopathie, Leberkoma
- Ösophagusvarizenblutung
- Periphere Ödeme, Aszites und Spontan bakterielle Peritonitis (SBP)
- Hepatorenales und hepatopulmonales Syndrom
- Muskelatrophie (Katabolie → Kachexie)
- Koagulopathie
- Elektrolytentgleisung

Obwohl einige der zuvor genannten Komplikationen für sich alleine schon lebensbedrohlich sind (z.B. Ösophagusvarizenblutung, SBP, Hepatorenales Syndrom), muss man sich vor Augen halten, dass die Prognose eines jeden Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose äußerst schlecht ist und eine Lebertransplantation in Erwägung gezogen werden sollte.

Der optimale Zeitpunkt zur Anmeldung zur Lebertransplantation liegt vor dem Auftreten, der u.a. zuvor genannten schwerwiegenden Komplikationen der Leberzirrhose.⁸

2. Techniken

Man unterscheidet zwischen orthotoper, Split liver und Domino – Transplantation, sowie der Lebendspende. Die am Häufigsten durchgeführte Technik, ist die orthotope Transplantation, bei der eine ganze Spenderleber an die Stelle der Empfängerleber kommt. Die Split liver – Technik besteht darin eine Spenderleber zu teilen und zwei unterschiedlichen Empfängern einzupflanzen. Bei der Domino – Transplantation wird die explantierte Leber von Patienten, die an Familärer Amyloidotischer Polyneuropathie (FAP) erkrankt sind für dringliche Transplantationen oder grenzwertige Indikationen weiter verwendet. Die Lebendspende findet meist zwischen Verwandten oder Ehepartnern statt; dabei wird dem Spender ein Teil seiner Leber reseziert und dem Empfänger an Stelle der gesamten Leber eingesetzt.

Abbildung 4 zeigt die Alternativen zur orthotopen Transplantation und deren Gewichtung im Europäischen Raum über den Zeitraum von 1988 bis 2007⁹. Man sieht einen relativ starken Anstieg an Lebendspenden und Split liver – Transplantationen.

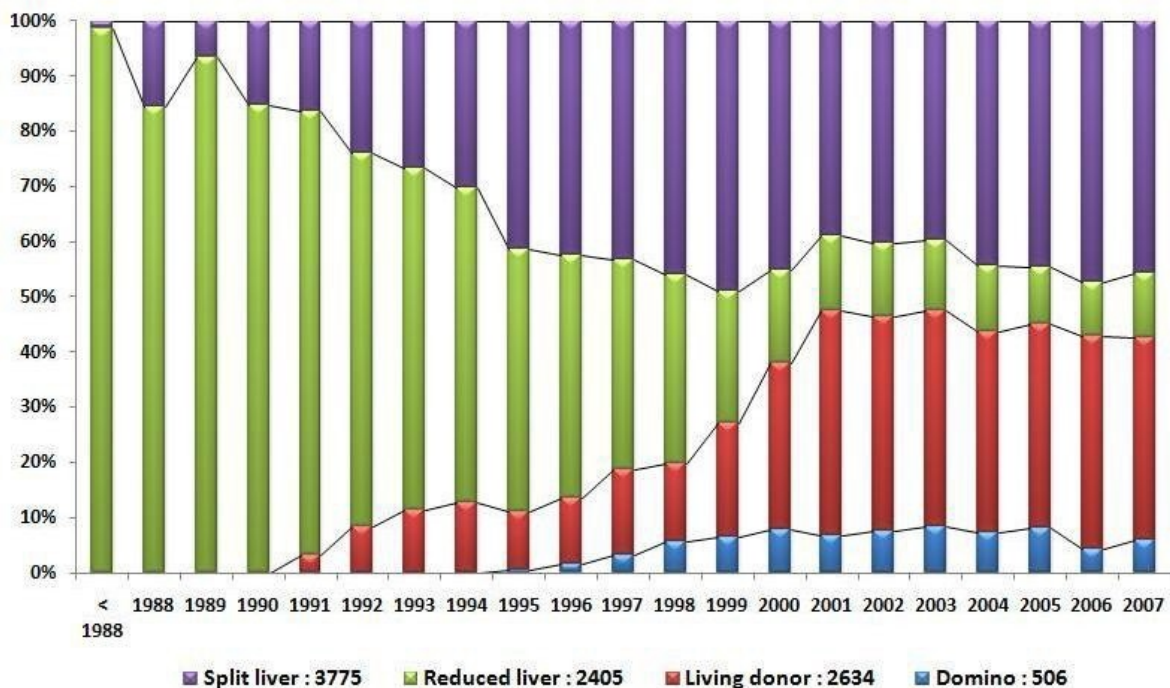


Abbildung 4: Alternatives to the use of full size cadaveric liver

Nachfolgende Tabelle zeigt die Anzahl und Art der Lebertransplantationen innerhalb von Eurotransplant im Jahr 2008. Hier sieht man, dass die orthotope Technik bei weitem überwiegt. In Deutschland wurde aber auch schon eine beachtliche Zahl an Split liver – Transplantationen durchgeführt.

	Austria	Belgium	Croatia	Germany	Netherlands	Slovenia	Non ET	Total
Liver	104	186	61	916	115	22	1	1405
Right split liver	0	9	0	45	3	0	0	57
Left split liver	1	8	0	41	5	0	1	56
Liver+Kidney	7	10	3	51	4	0	0	75
Liver+Pancreas	0	1	0	3	1	0	0	5
Split Liver + Kidney	0	1	0	1	0	0	0	2

Abbildung 5: Number of transplants performed (Liver, Split liver, combinations) from post-mortem donors registered during 2008¹⁰

Die Empfängeroperation

Es gibt zwei unterschiedliche Techniken, die für die Lebertransplantation heutzutage von Bedeutung sind: die klassische Methode und die Piggy Back – Technik.

Bei der klassischen Methode wird beim Empfänger die retrohepatische V. cava gemeinsam mit dem funktionslosen Organ entfernt. Am Spenderorgan bleibt die V. cava supra- und infrahepatisch offen und es werden mit der V. cava des Empfängers zwei End-zu-End Anastomosen durchgeführt.

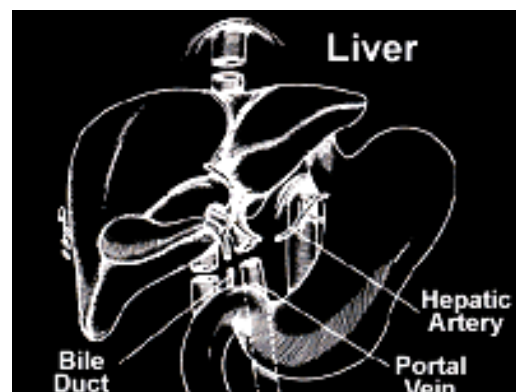


Abbildung 6: klassische Methode

Vena portae, Arteria hepatica und Ductus choledochus werden ebenfalls durch End-zu-End Anastomosen verbunden.

Die Piggy Back - Technik unterscheidet sich von der klassischen Methode dadurch, dass die gesamte V. cava des Empfängers in situ verbleibt und nur die zirrhotische Leber abpräpariert wird. Die V. cava des Spenders wird in eine singuläre Lebervene umgewandelt und durch eine End-zu-Seit Anastomose mit der V. cava des Empfängers verbunden.¹¹

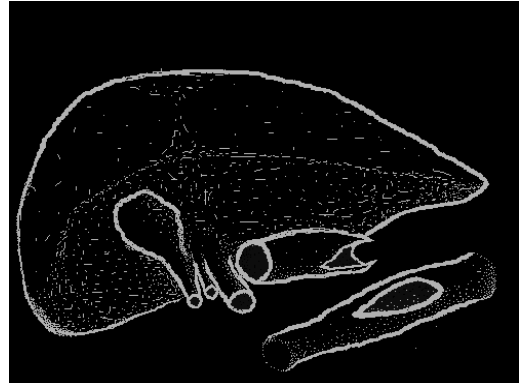


Abbildung 7: Piggy Back - Technik

3. Nachbehandlung

Um eine Transplantatabstoßung zu verhindern, muss lebenslang eine immunsuppressive Therapie durchgeführt werden, die nur im Falle einer schweren Infektion unter täglicher Laborkontrolle vorübergehend abgesetzt werden darf. Die Immunreaktion des Empfängers hängt einerseits vom Zeitpunkt nach der Transplantation und andererseits von seinem Alter ab. Je früher nach Transplantation und je jünger der Patient, desto stärker ist seine Immunreaktion.

Man unterscheidet zwischen Induktionstherapie und Erhaltungstherapie.¹² Die Induktionstherapie wird in der ersten Woche nach der Transplantation täglich gegeben und besteht aus Lymphoglobulin und Methylprednisolon. Lymphoglobulin ist ein Antilymphozytenglobulin, aus polyklonalen Kaninchenantikörper gegen Antigene, die an der Oberfläche von Lymphozyten exprimiert werden. Seine Wirkung besteht in einer Suppression aller Lymphozytenpopulationen. Als Nebenwirkung kann ein Zytokin-Syndrom auftreten, das sich in Form von Urtikaria, Fieber, Hämolyse, Thrombopenie, bis hin zu Anaphylaxie und Schock äußern kann. Methylprednisolon wirkt stark immunsuppressiv und wird am ersten Tag in einer Dosierung von 4 x 70 mg gegeben und täglich um 10 mg reduziert.

Ziel der Erhaltungstherapie ist die Unterdrückung der Abstoßung mit möglichst wenigen Nebenwirkungen (v.a. Infektionen, Entstehung von Malignomen). Es wird meistens in Form einer Dual- oder Tripledrugtherapie, seltener als Monodrugtherapie, eine an Nebenwirkung und Organtoleranz orientierte individuell für den Patienten maßgeschneiderte Therapie durchgeführt. Folgende Immunsuppressiva kommen in unterschiedlichen Kombinationen zum Einsatz:

- Sandimmun® (Cyclosporin A)
- Prograf® (FK 506, Tacrolimus)
- Rapamune® (Sirolimus)
- Certican® (Everolimus)
- Myfortic® (Mycophenolsäure)
- CellCept® (Mycophenolatmofetil)

Obwohl es schwierig vorherzusagen ist, wie jeder einzelne auf ein bestimmtes Medikament reagiert, kann man sehr wohl vorhersagen, wie ein Patientenkollektiv auf eine spezielle Wirkstoffgruppe reagiert. So benötigen z.B. Patienten mit einer stärkeren Immunantwort eine intensivere immunsuppressive Therapie. Anders muss man bei Patienten mit Begleiterkrankungen (wie z.B. einer Niereninsuffizienz) sehr vorsichtig in Bezug auf toxische Nebenwirkungen sein.¹³

Seit seiner Einführung im Jahr 2003 gewinnt Sirolimus zunehmend an Bedeutung als Medikament in der Erhaltungstherapie. Es ist, im Gegensatz zu Tacrolimus und Cyclosporin A, nicht nephrotoxisch und gilt daher in Kombination mit Mycophenolatmofetil als Mittel der Wahl bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

Bei Patienten mit Hepatitis C gilt es, Corticosteroide möglichst zu vermeiden. Goran B. Klintmalm beschreibt in seinem Artikel "Induction and Maintenance of Immunosuppression", einen starken Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von Abstoßungsreaktionen, der Einnahme von Corticosteroiden und dem histologischen Rezidiv einer Hepatitis C.¹⁴ Die alleinige Gabe von Mycophenolsäure und Cyclosporin A haben sich hier bewährt.

Eine Ausnahme stellt auch die Behandlung bei malignen Tumoren dar. Man weiß, dass das hepatozelluläre Karzinom mit einer hohen Rezidivrate einhergeht, was zu einem Teil auch bedingt durch die starke Immunsuppression ist. Experimentellen Studien zufolge, soll Sirolimus das Risiko ein Karzinom im neuen Organ zu entwickeln minimieren, während es trotzdem eine effektive Immunsuppression gewährleistet.¹⁵ Ziel bei Tumorpatienten ist daher die Sirolimus – Monotherapie.

Als Standardvorgehen an der Abteilung für Transplantationschirurgie in Graz, gilt die Gabe von Tacrolimus und Mycophenolatmofetil als Dauerdoppeltherapie. In den ersten drei Monaten nach Lebertransplantation wird auch niedrig dosiert Cortison (Aprednisolon) dazugegeben,

Kurzbeschreibung der derzeit gängigen Immunsuppressiva¹⁶

- Sandimmun®

Substanz: Cyclosporin A

Wirkungsweise: als Calcineurininhibitor hemmt Cyclosporin in CD⁴⁺-T-Lymphozyten auf Transkriptionsebene die Produktion von IL-2, welches ruhende CD⁸⁺-T-Lymphozyten zu zytotoxischen T-Lymphozyten aktiviert.

Nebenwirkungen: Nierenfunktionsstörung, Hypertonie, Neurotoxizität (Tremor, Epilepsie), Störungen der Leberfunktion, Fettstoffwechselstörungen, Diabetes, Osteoporose (hemmt Ca⁺⁺-Resorption im Darm), Gingivahyperplasie, Hypertrichose mit Lanugobehaarung, verminderte Infektabwehr, Induktion von Neoplasien (insbesondere lymphoproliferative Erkrankungen)

Vorteile: genaue Spiegel-Kontrolle möglich

Beurteilung: neben Cortison das älteste Immunsuppressivum; alternativ bei Tacrolimus od. Sirolimus - Unverträglichkeit

- Prograf®

Substanz: FK 508, Tacrolimus

Wirkungsweise: gehört zur Gruppe der Makrolide, schwer wasserlöslich; Wirkungsmechanismus identisch dem von Cyclosporin

Nebenwirkungen: ähnlich wie bei Cyclosporin (keine Gingivahyperplasie und Hypertrichose)

Vorteile: wird bei per os - Gabe nach Lebertransplantation unabhängig vom Gallefluss resorbiert

Beurteilung: derzeit Standard - Basis Therapeutikum; Kombination mit Cyclosporin nicht sinnvoll, da gleicher Wirkmechanismus

- Rapamune®

Substanz: Sirolimus

Wirkungsweise: gehört zur Gruppe der Makrolide; wird v.a. im lymphatischen Gewebe aufgenommen; durch Kinase-Inhibition wird die Aktivierung von T- und B- Lymphozyten und zugleich die Stimulierung von IL-2 unterdrückt.

Nebenwirkungen: Blutbildveränderungen (Leukopenie, Thrombopenie, Anämie), Fettstoffwechselstörungen, GI-Störungen, Leberfunktionsstörungen, Hautulcera, Kopfschmerzen

Vorteile: nicht nephrotoxisch

Beurteilung: Durch den im Vergleich zu Cyclosporin anderen Wirkmechanismus, zeigt die Kombination von Cyclosporin und Sirolimus einen synergistischen Effekt. Durch Dosisreduktion beider Medikamente bessere Verträglichkeit

- Certican®

Substanz: Everolimus

Wirkungsweise: synthetisches Derivat von Sirolimus, identischer Wirkmechanismus

Beurteilung: verbesserte orale Pharmakokinetik im Vergleich zu Sirolimus

- CellCept®

Substanz: Mycophenolatmofetil (MMF)

Wirkungsweise: Prodrug, wird nach der Resorption in den aktiven Metaboliten Mycophenolsäure umgewandelt; Mycophenolsäure hemmt die Inosinmonophosphatdehydrogenase, ein Schlüsselenzym bei der De-Novo-Synthese von Purinen, auf die vor allem B- und T- Lymphozyten angewiesen sind. Die DNA-Synthese in den Lymphozyten und somit deren Proliferation wird gehemmt

Nebenwirkungen: GI-Beschwerden: Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen

Knochenmarksdepression: Leukopenie, Thrombozytopenie

Vorteile: nicht nephrotoxisch

Beurteilung: hohe Dosierung notwendig, dadurch hohes Nebenwirkungspotenzial

- Myfortic®

Substanz: Mycophenolsäure

Wirkungsweise: ähnlich dem CellCept, eher besser verträglich

- Imurek®

Substanz: Azathioprin

Wirkungsweise: Antimetabolit; stört nach Einbau in die DNA als falscher Baustein die Zellfunktion; die Proliferation und Aktivität immunkompetenter Zellen wird verhindert

Nebenwirkungen: Knochenmarksdepression: Leukopenie, Thrombopenie, Pankreatitis, Störungen der Leberfunktion, Induktion von Neoplasien

Vorteile: kann bei Wundheilungsstörungen temporär nützlich sein

Beurteilung: hemmt das gesamte Knochenmark, sollte deswegen nur bei Unverträglichkeit aller anderen Medikamente verwendet werden

- Glucocorticoide

Substanz: Prednison (Decortin®), Prednisolon (Aprednislon®), Methylprednisolon (Urbason®), Prednisolonhydrogensuccinat (Soludacortin®)

Wirkungsweise: Unterdrückung der Bildung von Cytokinen (IL-1,3,4, 5,6,8, TNF- α , Granulozyten/Makrophagen-CSF), Drosselung der Synthese von bestimmten Cytokin-Rezeptoren

Nebenwirkungen: die einmalige Zufuhr auch großer Dosen von Glucocorticoiden, ruft keine oder nur geringe Nebenwirkungen hervor; Nebenwirkungen entstehen erst bei Lang-

zeiteinnahme und entsprechen den Symptomen einer endogenen Cortisol-Überproduktion, man spricht daher auch vom iatrogenen Cushing

Vorteile:

stark immunsuppressiv

Beurteilung:

unverzichtbarer Bestandteil der Induktionstherapie nach der Transplantation und bei Abstoßung;
nicht für die Langzeiteinnahme vorgesehen

Wirkstoff	Knochenmarks- depression	Hyper- lipidämie	Hyper- tension	Neuro- toxizität	Osteoporose	Diabetes nach TX	Nephro- toxizität	Gastrointestinal
Cyclosporin		+	+	++	+	+	+++	
Mycophenolat- mofetil	++							+++
Tacrolimus		+	++	+++	+	++	+++	+
Sirolimus		+++						+
Corticosteroide		+	++		++	+		+
Leflunamid	++							+
Azathioprin	+++							++

Abbildung 8: Hauptnebenwirkungen der immunsuppressiven Wirkstoffe ¹⁷

4. Ergebnisse | Allgemein

Die Anzahl der durchgeführten Lebertransplantationen in Europa hat über die letzten Jahre hinweg stark zugenommen und erreicht mittlerweile ein Plateau von nahezu 4000 Transplantationen jährlich.¹⁸ Im Jahr 2008 fanden 1606 Lebertransplantationen alleine innerhalb von Eurotransplant statt.¹⁹ Fortschritte in der chirurgischen Technik, sowie in der Nachbehandlung mit Immunsuppressiva haben dazu beigetragen sowohl das frühe Outcome, als auch das Langzeitüberleben der Patienten erheblich zu verbessern.²⁰ In Graz bzw. dem internationalen Standard entsprechend, liegt das 1-Jahresüberleben mittlerweile bei 89%, das 3- und 5-Jahresüberleben bei 77- bzw. 73%.²¹

Die Anzahl jener, die auf der Warteliste stehen und auf eine Lebertransplantation warten steigt stetig und damit wächst auch die Kluft zwischen ihnen und der Anzahl der verfügbaren Transplantate. In der Europäischen Union und den USA, sterben 10-30% der Patienten während sie auf ein Transplantat warten.²²

Abbildung 9 zeigt die Dynamik zwischen der Eurotransplant - Warteliste für Lebertransplantationen und der durchgeführten Lebertransplantationen zwischen 1991 und 2007. Wie man hier deutlich sehen kann, übersteigt der Bedarf an Organen, gerade in den letzten Jahren, immer mehr die Ressourcen.²³

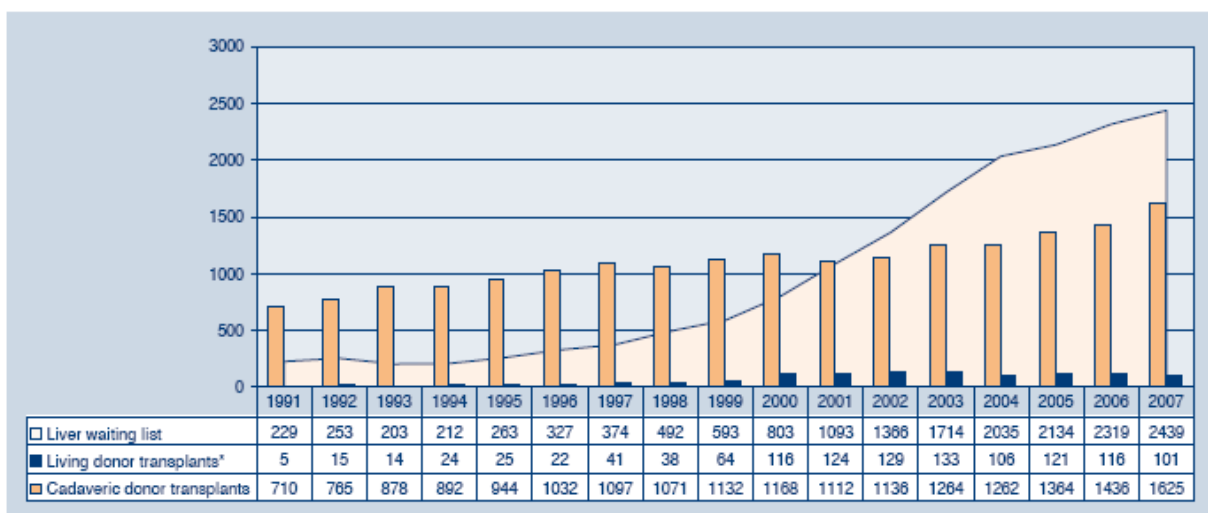


Abbildung 9: Dynamic of the Eurotransplant liver waiting list and liver transplants between 1991 and 2007

Demnach gewinnen Alternativen zur orthotopen Lebertransplantation wie die Split liver – Transplantation, die Domino – Transplantation oder die Lebendspende immer mehr an Bedeutung. Es wird auch in Bereichen wie der Xenotransplantation oder dem künstlichen Organersatz massiv geforscht.

II. Metabolisches Syndrom

1. Definition

Das Metabolische Syndrom ist der entscheidende Risikofaktor für die Sklerose der großen Gefäße und damit auch Hauptverantwortlicher für die Mehrzahl der Todesfälle in der westlichen Welt. Es geht einher mit vielfältigen Störungen des Stoffwechsels, der Blutdruckregulation sowie einer charakteristischen Fettleibigkeit.

Die derzeit wichtigsten Definitionen sind einerseits die Klassifikation der World Health Organisation (WHO), die sich hauptsächlich an der Insulinresistenz orientiert, bzw. die des National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP-III), die sich vor allem am Lebensstil orientieren. Die aktuellste Definition ist die der International Diabetes Federation (IDF); sie hat im Sinne einer Herabsetzung der Grenzwerte für den Bauchumfang in Abhängigkeit vom ethnischen Hintergrund, nunmehr zuletzt der Tatsache Rechnung getragen, dass die Entwicklung der viszeralen Fettverteilung und damit des Metabolischen Syndroms früher beginnt, als die bisherigen Grenzwerte für den Bauchumfang angeben.²⁴

WHO-Klassifikation 1999 ²⁵
<p>Insulinresistenz (Typ-II-Diabetes, IFG = Gest. Fastenzucker, IGT = Gest. Glukosetoleranz)</p> <p><u>Plus zwei der folgenden Faktoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Erhöhter Blutdruck ($\geq 140/90$ oder Medikamenteneinnahme)• Plasma-Triglyzeride > 150• HDL-C < 35 bei Männern oder < 40 bei Frauen• BMI > 30 oder Waist/Hip-Ratio $> 0,9$ (Männer) bzw. $> 0,85$ (Frauen)• Harnalbumin > 20 mg/min. oder Albumin/Creatinin-Ratio > 30 mg/g

Abbildung 10: Metabolisches Syndrom - WHO Klassifikation

NCEP-ATP-III - Kriterien 2001 ²⁶

Metabolisches Syndrom, wenn ≥ 3 Faktoren positiv:

- Abdominelle Fettverteilung Männer > 102 cm, Frauen > 88 cm
- Serumtriglyzeride > 150 mg/dl
- HDL-C Männer < 40 mg/dl, Frauen < 50 mg/dl
- Blutdruck $\geq 135/\geq 85$ oder behandelter Hypertonus
- Fastenzucker > 110 mg/dl oder Typ-II-Diabetes

Abbildung 11: Metabolisches Syndrom - NCEP-ATP-III-Kriterien

IDF-Konsensus 2005 ²⁷

Central obesity Bauchumfang > 94 cm bei Männern und > 80 cm bei Frauen

Plus 2 der folgenden Faktoren:

- Triglyzeride > 150 mg/dl
- erniedrigtes HDL-C < 40 (Männer) bzw. < 50 (Frauen)
- erhöhter Blutdruck: RR $\geq 130 / \geq 85$ oder behandelter Hypertonus
- erhöhter Fastenzucker > 100 mg/dl oder Typ-II-Diabetes (oGTT > 100 dringend empfohlen)

Abbildung 12: Metabolisches Syndrom – IDF Konsensus

Ursache für das Metabolische Syndrom ist eine Fehl- bzw. Überernährung mit einem vermehrten Konsum gesättigter Fette und rasch resorbierbarer Kohlenhydrate, die bei entsprechender genetischer Prädisposition zu einer bauchbetonten, viszeralen Fettakkumulation führen. Ein weiterer Faktor ist das Fehlen von regelmäßiger ausreichender körperlicher Bewegung.

Die anatomische Lage des viszeralen Fettgewebes führt über den Einstrom freier Fettsäuren aus dem Pfortadergebiet zur Triglyzeriddeposition in der Leber und damit zu einer Steatose und Hyper- bzw. Dyslipidämie. Es wird die Konzentration und Komposition nahezu aller Serumlipoproteine beeinflusst. So erniedrigt z.B. das aus großen Fettzellen freigesetzte Cholesterinester-Transferprotein das güns-

tige HDL-Cholesterin, während es gleichzeitig zu einem höheren Vorkommen kleiner dichter hoch atherogener LDL-Partikel führt.²⁸ Weiters kommt es, aufgrund des erhöhten Fettsäure-Turnovers und der veränderten Sekretion von Adipozytokinen, zu einer Insulinresistenz mit konsekutiver Hyperinsulinämie. Diese führt zu einer Reihe von Veränderungen im Glucose-, Fett- und Harnsäurestoffwechsel, außerdem kann ein Hypertonus begünstigt werden. Wenn die Hyperinsulinämie nach einer gewissen Zeit nicht mehr aufrechterhalten werden kann, kommt es zur Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ II.²⁹

Patienten mit einem Metabolischen Syndrom können demnach folgendes Risikoprofil zeigen:

- Bauchbetontes Übergewicht bzw. Adipositas
- Hypertonie
- Hyper-/Dyslipidämie
- Gestörte Glukosetoleranz/ Diabetes mellitus Typ 2
- Steatosis hepatis
- Hyperurikämie

Jedes der genannten Symptome ist ein unabhängiger Risikofaktor für Schäden an den Blutgefäßen. Je mehr dieser Risikofaktoren jedoch gleichzeitig vorkommen, desto höher ist die Gefahr, dass sich schwerere Erkrankungen wie die Koronare Herzkrankheit, ein manifester Diabetes mellitus Typ II, eine PAVK oder im schlimmsten Fall auch ein Insult oder Myokardinfarkt entwickeln.

III. Metabolisches Syndrom bei transplantierten Patienten

1. Spezielle Risikofaktoren | Immunsuppression

Bei Patienten nach Transplantation wird sehr häufig eine exzessive Gewichtszunahme, ein Hypertonus, eine Hyperlipidämie und ein Diabetes mellitus (Typ II) beobachtet – ein Symptomenkomplex, der der Definition des Metabolischen Syndroms entspricht und von dem man weiß, dass er einen entscheidenden Einfluss auf Morbidität und Mortalität dieses Patientenkollektivs hat. Die Entstehung ist multifaktoriell, d.h. sowohl die immunsuppressive Therapie, als auch Ernährungsgewohnheiten und Lebensstil der Patienten spielen eine Rolle.³⁰

Ich möchte im kommenden Abschnitt genauer auf die einzelnen Risikofaktoren und ihre Genese eingehen:³¹

Adipositas

Die Entstehung der Adipositas nach Transplantation ist multifaktoriell bedingt. Man weiß allerdings, dass Patienten, die vor der Entstehung ihrer Lebererkrankung übergewichtig waren, sehr wahrscheinlich nach der Transplantation eine Adipositas entwickeln. Oft ist es der Fall, dass Patienten, nachdem sie sich vollständig erholt haben, nach langer Zeit wieder Appetit und Hunger verspüren und sich daher „etwas mehr gönnen“. Diese Einstellung ist oft gekoppelt mit einem vermehrten „falschen“ Hungergefühl, das z.B. durch Corticosteroide hervorgerufen wird. Ein weiterer Grund für die starke Gewichtszunahme dürfte sein, dass viele Patienten vor der Transplantation gesundheitlich für lange Zeit nicht in der Lage waren Sport zu machen bzw. einen aktiven Lebensstil zu führen. Auch wenn sie sich nach der Transplantation körperlich wieder fit fühlen, führen viele ihren trägen Lebensstil weiter.

Zur Wirkung von Immunsuppressiva auf die Entstehung der Adipositas haben Studien gezeigt, dass Patienten, die eine Cyclosporin A basierte immunsuppressi-

ve Therapie erhalten, eher zu Gewichtszunahme neigen, als Patienten mit Tacrolimus in ihrem Therapieschema.^{32,33}

Hyperlipidämie

Gewichtszunahme, Corticosteroide, Cyclosporin A, Sirolimus, Proteinurie und Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, antihypertensive Medikamente (z.B. Thiazide, β -Blocker); sie sind alle Faktoren, die zur Entstehung einer Hyperlipidämie beitragen.

Nachfolgende Tabelle zeigt die möglichen ursächlichen Mechanismen in der Entstehung der Hyperlipidämie unter Corticosteroiden, Cyclosporin A und Sirolimus.

<p>Corticosteroid's effects on cholesterol</p>	<p>Stimulates hepatic lipoprotein production</p> <p>Stimulates adipocyte hormone-sensitive lipase and thereby results in the release of stored triglycerides as free fatty acids, which are used for further hepatic lipoprotein synthesis</p> <p>Causes insulin-potentiating activity, which may increase the activity of lipoprotein lipase and interfere with LFL-cholesterol receptor function</p>
<p>Corticosteroid's effects on triglycerides</p>	<p>Increases periphere free fatty acid production</p> <p>Increases hepatic lipoprotein synthesis</p>
<p>Cyclosporine's effects on cholesterol</p>	<p>CyA is transported in blood in association with lipoproteins; an abnormal interaction between LDL receptors and their ligands may occur because of the presence of CyA</p> <p>May inhibit bile acid production, which may decrease excretion of free cholesterol</p>
<p>Sirolimus' effects on triglycerides</p>	<p>Alters insulin signalling pathway, which reduces lipoprotein lipase and/or increases adipose tissue lipase; this response increases hepatic synthesis of triglycerides and VLDL secretion</p>

Abbildung 13: Entstehung der Hyperlipidämie unter Corticosteroiden, Cyclosporin A und Sirolimus.³⁴

Hypertension

Die Kombination von Bluthochdruck, Fettleibigkeit und Hyperlipidämie ist ein großer Risikofaktor für die Entstehung der Atherosklerose und der Koronaren Herzkrankheit. Calcineurin Inhibitoren, wie z.B. Cyclosporin A fördern die Natrium Retention und erhöhen den Gefäßwiderstand, indem sie zu einer arteriellen Vaskonstriktion führen. Klinische Studien zeigen, dass Patienten, die mit Cyclosporin A behandelt werden häufiger einen erhöhten Blutdruck zeigen, als Patienten mit Tacrolimus.^{32,35}

Diabetes mellitus

Neben den typischen Risikofaktoren für DM, wie Adipositas, fortgeschrittenes Alter, eine positive Familienanamnese und Zugehörigkeit zu bestimmten ethnischen Gruppen, wirken Cyclosporin A, Tacrolimus und Corticosteroide potentiell diabetogen. Calcineurin Inhibitoren vermindern die Insulin Sekretion, erhöhen die Insulin Resistenz und verändern die Funktion der Beta-Zellen. Corticosteroide verursachen auch eine Insulinresistenz, sie wirken aber auch auf den Glukose Stoffwechsel, indem sie die Zahl der Insulinrezeptoren und deren Affinität vermindern, die periphere Glukoseaufnahme im Skelettmuskel beeinträchtigen und die endogene Insulinproduktion unterdrücken.³⁶

B. Patienten und Methoden

I. Beschreibung der Studiengruppe

Die Studiengruppe besteht aus 97 Patienten nach Lebertransplantation, die in der Zeit zwischen Mai 1995 und Juli 2007 transplantiert wurden, davon 26 Frauen und 71 Männer. Der jüngste Patient war zum Untersuchungszeitpunkt 25, der älteste 78 Jahre alt.

Alle Patienten erhielten in der ersten Woche nach der Transplantation eine Induktionstherapie, bestehend aus Lymphoglobulin und Cortisontaper, um die akute Transplantatabstoßung zu verhindern. In weiterer Folge wurde überlappend eine Erhaltungssimmunsuppression in Form einer Dual- oder Tripledrugtherapie eingeleitet.

Das Standardvorgehen an der Abteilung für Transplantationschirurgie, in Graz, besteht in der Gabe von Tacrolimus (Prograf®, Astellas Pharma, Wien) und Mycophenolatmofetil (CellCept®, Roche Registration, Hertfordshire, UK) als Dauerdoppeltherapie. Es kommen aber auch andere Immunsuppressiva, wie Sirolimus (Rapamune®, Wyeth Europa, Berkshire, UK) das seit seiner Einführung 2003 in zunehmender Häufigkeit verwendet wird, Cyclosporin A (Sandimmun®, Novartis Pharma, Wien) und Everolimus (Certican® Novartis Pharma, Wien) in unterschiedlichen Kombinationen zum Einsatz.

Um eine optimale Einstellung der Immunsuppression, d.h. Verhinderung der Transplantatabstoßung bei möglichst geringen Nebenwirkungen, gewährleisten zu können, werden die Patienten ca. alle 2 Monate zu Kontrolluntersuchungen in die Ambulanz der Abteilung für Transplantationschirurgie bestellt. Hier werden in erster Linie die Immunsuppressiva – Spiegel im Blut kontrolliert, und die jeweiligen Immunsuppressiva in Zusammenschau mit der Klinik und den Standard-Laborwerten entsprechend adaptiert.

II. Art und Erhebung der Daten

Die erhobenen Daten setzen sich aus Laborwerten, physikalischen Messungen, Informationen aus der Krankengeschichte und Befragung der Patienten zusammen.

Folgende für die Definition eines Metabolisches Syndroms notwendigen Laborwerte wurden erhoben: Nüchternblutzucker, Triglyceride, LDL, und HDL.

Die physikalischen Messungen beinhalteten die Bestimmung von Körpergröße, Gewicht und Bauchumfang, sowie die Messung des Blutdrucks.

Es wurde weiters ein Fragebogen zum Thema Lebensstil entworfen, wobei durch persönliche Befragung der Patienten über 4 Monate (Oktober 2007 bis Jänner 2008), Daten zu Gesundheitsbewusstsein und Allgemeinem Wohlbefinden der Patienten gesammelt wurden.

Ziel dabei war es, die Inzidenz des Metabolischen Syndroms in dieser Studien-
gruppe zu bestimmen, und mithilfe der Befragung herauszufinden, in welchem
Ausmaß der Lebensstil der Patienten für das Auftreten eines Metabolischen Syn-
droms eine Rolle spielt. Der Fragebogen war folgendermaßen zusammengestellt:

III. Fragebogen

FRAGEBOGEN | LEBENSSTIL

Was ist Ihre höchste abgeschlossene Schulbildung?

- Pflichtschule ohne Lehre
- Pflichtschule mit Lehre
- Berufsbildende mittlere Schule
- Allgemeinbildende höhere Schule (Matura)
- Akademie
- Universität, Fachhochschule

Derzeitige berufliche Situation

- Arbeitstätig
- Pensioniert

Wie zufrieden sind Sie mit verschiedenen Bereichen Ihres Lebens im Allgemeinen?

	Sehr zu- frieden	zufrieden	Eher unzuf- rieden	Gar nicht zufrieden
Selbstwertgefühl				
Körperliche Leistungsfähigkeit				
Gesundheitliche Verfassung				
Selbständigkeit im Alltag				
Familienleben				
Sexualleben				
Freundschaften / Bekanntschaften				
Berufliche Situation				
Finanzielle Situation				

Ernährungsgewohnheiten und Bewegung

	Diese Aussage trifft für mich	voll und ganz zu	ziemlich zu	eher nicht zu	gar nicht zu
	Ich nehme mir genügend Zeit für die Mahlzeiten und esse langsam.				
	Alkohol konsumiere ich nur selten und in kleinen Mengen.				
	Ich weiß von den meisten Nahrungsmitteln, die ich esse, wie hoch ihr Fettgehalt ungefähr ist.				
	Es kommt selten vor, dass ich mich überesse und ein Völlegefühl habe.				
	Ich verwende in meiner Küche wenig Salz und Suppenwürfel, dafür viele verschiedene Gewürze und Kräuter.				
	Ich mache jede Woche mindestens 2 mal eine halbe Stunde Sport.				
	Ich meide Getränke mit hohem Zuckergehalt (z.B. Limonaden, Fruchtsäfte, usw.)				
	Ich achte beim Einkaufen auf die Angaben über Energie und Nährstoffe auf der Packung.				
	Ich kaufe selten Fertigprodukte.				
	Ich vermeide frittierte Gerichte (Pommes Frites, panierte Schnitzel,...)				
	Ich versuche so oft wie möglich, Bewegung zu machen (Treppe nehmen anstatt Lift, mit dem Fahrrad fahren anstatt mit dem Auto)				

Essen Sie folgende Nahrungsmittel fast täglich, mehrmals pro Woche, seltener oder nie?

		(fast) täglich	mehrmals pro Woche	Seltener	(fast) nie
	Fisch				
	Fleisch, Wurstwaren				
	Gemüse, Salat				
	Frisches Obst				
	Mehlspeisen, Kuchen, Kekse				
	Süßwaren				

		(fast) täglich	mehrmals pro Woche	Seltener	(fast) nie
	Vollkorn- bzw. Knäckebrot				
	Weißbrot, Semmeln				
	Eier				
	Käse, Milchprodukte				

Rauchen Sie?

	ja	nein
Nein, nie	o	o
Ja, gelegentlich	o	o
Regelmäßig	o	o

Wie viele Zigaretten rauchen Sie im Durchschnitt pro Tag?

Sexualleben – Wie zufrieden sind Sie mit folgenden Bereichen?

	Sehr zu- frieden	zufrieden	Eher unzuf- rieden	Gar nicht zufrieden
Sexuelle Aktivität				
Sexuelles Interesse				
Häufigkeit von Geschlechtsverkehr				
Erreichen eines Orgasmus				

Bei Männern

	ja	manchmal	nein
Potenzstörung / Erektile Dysfunktion	o	o	o
Ejakulationsstörungen	o	o	o
Verwendung von potenzfördernden Medika- menten (z.B. Viagra)	o	o	o

Wunsch, potenzfördernde Medikamente (z.B. Viagra) zu nehmen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
---	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Bei Frauen

	ja	manchmal	nein
Sexuelle Probleme	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Wenn ja, welche?

	ja	nein
Diabetes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diabetes vor TX	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dialyse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Wunsch nach Gewichtsreduktion	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Teilnahme Ernährungsberatung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Bei Patienten/-innen nach Organtransplantation:

Aus jetziger Sicht, haben Sie Ihren Lebensstil - verglichen mit der Zeit vor Transplantation - verändert?

	verbessert	gleich	Verschlechtert
Ernährungsgewohnheiten / gesunde Ernährung			
Körperliche Bewegung / Sport			
Rauchen			
Alkoholkonsum			
Sexualleben / Sexuelle Aktivität			

Haben sich folgende Bereiche - verglichen mit der Zeit vor der Transplantation - verändert?

	verbessert	gleich	Verschlechtert
Selbstwertgefühl			
Gesundheitliche Verfassung			
Körperliche Leistungsfähigkeit			
Selbständigkeit im Alltag			
Familienleben			
Freundschaften / Bekanntschaften			
Berufliche Situation			
Finanzielle Situation			

IV. Statistische Datenanalyse

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte unter Verwendung des Statistikpaketes SPSS (Version 15.0, deutsch). Die Ergebnisdarstellung wurde im Rahmen der deskriptiven statistischen Auswertungen mit Häufigkeitsanalysen und Grafiken durchgeführt. Zur Prüfung von Häufigkeitsunterschieden wurde der χ^2 -Test angewandt. Für die Berechnung von Mittelwertsunterschieden zwischen zwei Gruppen wurde der T-Test für unabhängige Stichproben herangezogen. Bivariate Korrelationen wurden nach Pearson bzw. Spearman berechnet.

C. Ergebnisse

Nach der Auswertung der Laborwerte und den physikalischen Messungen, zeigte sich, dass 53 der 97 transplantierten Patienten, das sind 54.6%, ein Metabolisches Syndrom (MS) haben.

63 (64.9%) überschritten die gem. National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III-Kriterien angegebenen Grenzwerte für den Bauchumfang von 88 cm bei Frauen und 102 cm bei Männern. 55 (56.7%) zeigten eine Erhöhung der Serumtriglyzeride über 150 mg/dl und 21 (21.6%) wiesen ein erniedrigtes HDL-Cholesterin auf; dieses sollte bei Frauen idealerweise über 50 mg/dl und bei Männern über 40 mg/dl liegen.

36 Patienten (37.1%) wurden mit Statinen therapiert. 46 Patienten (47.4%) hatten einen Hypertonus ($\geq 135/\geq 85$), wobei 56 bereits ein Blutdruckmedikament einnahmen. Einen erhöhten Nüchternblutzucker bzw. einen manifesten Diabetes mellitus Typ II, zeigten 51 Patienten (52.6%); 4 davon nahmen orale Antidiabetika, 24 waren insulinpflichtig.

Neben Laborwerten und physikalischen Messungen wurde die immunsuppressive Erhaltungstherapie in die Auswertungen miteinbezogen: 81 Patienten (83.5%) nahmen zum Untersuchungszeitpunkt Mycophenolatmofetil, 50 (51.5%) Tacrolimus und 58 (59.8%) Sirolimus; Cyclosporin A und Everolimus nahmen jeweils nur 10 (10.3%) bzw. 6 (6.2%) Patienten ein.

Wir ließen auch andere Faktoren, wie die Häufigkeit von Abstoßungsreaktionen, und kardiovaskulären Events (Schlaganfall, Myokardinfarkt), dialysepflichtiger Niereninsuffizienz und Nierentransplantation, in die Auswertungen miteinfließen.

Daraus ergab sich folgendes: 20 der 97 Patienten (20.6%) hatten nach Transplantation eine Transplantatabstoßung, 12 (12.3%) ein kardiovaskuläres Event, 5 (5.2%) sind dialysepflichtig und 4 (4.1%) nierentransplantiert.

Die Korrelation zwischen Body Mass Index (BMI) und dem Auftreten eines Metabolischen Syndroms, erwies sich als hochsignifikant. Der Mittelwert des BMI bei Patienten ohne MS lag bei 24.521 ± 4.072 ; vergleichsweise zeigten Patienten mit MS einen BMI-Mittelwert von $28,353 \pm 4,869$, $p < 0.001$.

	BMI (kg/m ²)	
Starkes Untergewicht	< 16	< 18.5 Untergewicht
Mäßiges Untergewicht	16 - 17	
Leichtes Untergewicht	17 - 18.5	
Normalgewicht	18.5 – 25	
Präadipositas	25 – 30	≥ 25 Übergewicht
Adipositas Grad I	30 – 35	≥ 30 Adipositas
Adipositas Grad III	≥ 40	

Abbildung 14: WHO-Definition von Unter- Normal- und Übergewicht anhand des Body Mass Index

In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv, betrug die durchschnittliche Gewichtszunahme nach Lebertransplantation 2.388 ± 3.837 kg. Diejenigen, die auch ein Metabolisches Syndrom aufwiesen, hatten im Durchschnitt 3.336 ± 3.815 kg zugenommen; hingegen zeigten jene ohne MS eine deutlich geringere durchschnittliche Gewichtszunahme von 1.198 ± 3.561 kg, $p < 0.006$.

Weder in Bezug auf die Gewichtszunahme, noch auf das Auftreten eines Metabolischen Syndroms, ließ sich ein signifikanter Einfluss bestimmter Immunsuppressiva erkennen. Bei 35 der 81 Patienten (43.2%), die Mycophenolatmofetil einnahmen, lag ein MS vor; bei Tacrolimus waren es 23 von 50 (46%) und bei Sirolimus 25 von 58 (43.1%); auf Cyclosporin A und Everolimus fielen jeweils 8 von 10 (80%) bzw. 4 von 6 Patienten (66.6%) mit MS.

Um eine eventuelle Korrelation zwischen sozioökonomischen Hintergrund und Auftreten eines MS herzustellen, wurden die Patienten auch zu ihrer Schulbildung

befragt: 13.2% besuchten nur die Pflichtschule, 45.6% eine Pflichtschule mit weiterführender Lehre; 22.1% gingen in eine Berufsbildende mittlere Schule, 8.8 % in eine AHS; auf einer Akademie oder Universität/FH waren jeweils 4.4% bzw. 5.9% . Zur Arbeitssituation gab es 65 gültige Antworten; 60 (62%) gaben an schon in Pension zu sein, nur 5 (5%) arbeitstätig.

Es ließen sich jedoch keine signifikanten Zusammenhänge zwischen sozioökonomischen Status und MS herstellen.

Für die weitere Auswertung des Fragebogens wurden die Fragen folgenden drei Teilbereichen zugeordnet:

- A ALLGEMEINE ZUFRIEDENHEIT**
- B GESUNDHEITSBEWUSSTSEIN**
- C ZUFRIEDENHEIT MIT SEXUALLEBEN**

Zum Bereich **A - ALLGEMEINE ZUFRIEDENHEIT**, gehören die Fragen zu Selbstwertgefühl, Körperlicher Leistungsfähigkeit, Gesundheitlicher Verfassung, Selbstständigkeit im Alltag, Familienleben, Freundschaften und Bekanntschaften, zur beruflichen und finanziellen Situation.

Insgesamt gab es zu diesem Bereich im Durchschnitt 61.9 gültige Antworten; es fällt auf, dass die Frage zur beruflichen Situation nur von 39 Patienten beantwortet wurde, was daran liegen könnte, dass viele der Befragten schon in Pension sind.

Selbstwertgefühl

2.9% geben an mit ihrem Selbstwertgefühl eher unzufrieden zu sein, 62% sind zufrieden und 34.3% sehr zufrieden. 39.7% geben an, dass sich ihr Selbstwertgefühl im Vergleich zu vor der Transplantation gebessert hat, 55% merken keinen Unterschied; bei den restlichen 9.5% hat sich ihr Selbstwertgefühl eher verschlechtert.

Körperliche Leistungsfähigkeit

2.8% sind mit ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit gar nicht zufrieden, 29.2% eher unzufrieden. 59.7% sind zufrieden und 8.3% sehr zufrieden. Bei 38.7% hat sich die körperliche Leistungsfähigkeit nach der Transplantation verbessert, bei 29% ist sie gleich geblieben und 32.3% merken eine Verschlechterung.

Gesundheitliche Verfassung

1.4% sind gar nicht zufrieden, 11.1% eher unzufrieden mit ihrer gesundheitlichen Verfassung. 65.5% sind zufrieden und 22.2% sehr zufrieden. 65.6% geben an, dass sich ihre gesundheitliche Verfassung im Vergleich zur Zeit vor der Transplantation gebessert hat; 19.7% merken keine Verbesserung und 14.8% sogar eine Verschlechterung.

Selbständigkeit im Alltag

1.4% geben an gar nicht zufrieden zu sein, 7.1% sind eher unzufrieden. Hingegen sind 55.7% zufrieden und 35.7% sehr zufrieden. Bei 18.3% hat sich die Selbstständigkeit im Alltag nach der Transplantation verbessert, für 66.7% hat sich nichts verändert; 15% geben eine Verschlechterung an.

Familienleben

1.4% sind mit ihrem Familienleben gar nicht zufrieden und 5.6% eher unzufrieden. 39.4% sind zufrieden und 53.5% sehr zufrieden. 32.8% geben an, dass sich ihr Familienleben im Vergleich zu vor der Transplantation verbessert hat, 60.7% bemerken keinen Unterschied; bei 6.6% kommt es zu einer Verschlechterung.

Freundschaften/Bekanntschaften

Gar nicht zufrieden ist hier niemand; 4.5% sind eher unzufrieden. 60.6% geben an zufrieden zu sein und 34.8% sind sehr zufrieden. 13.1% sehen nach der Transplantation eine Verbesserung, für 82% hat sich nichts verändert und 4.9% bemerken eine Verschlechterung.

Berufliche Situation

9.4% sind mit ihrer beruflichen Situation gar nicht zufrieden und wiederum 9.4% sind eher unzufrieden. 56.3% geben an zufrieden zu sein und 25% sind sehr zufrieden. 12.8% erleben im Vergleich zu vor der Transplantation eine Verbesserung, für 69.2% bleibt es gleich; 17.9% bemerken eine Verschlechterung.

Finanzielle Situation

8.7% geben an mit ihrer finanziellen Situation gar nicht zufrieden zu sein. 20.3% sind eher unzufrieden, 59.4% zufrieden und 11.6% sehr zufrieden. Für nur 4.9% verbessert sich ihre finanzielle Situation nach der Transplantation. Während sich für 60.7% gar nichts ändert, kommt es für 34.4% zu einer Verschlechterung

Zusammenfassend ergibt sich für den Bereich Allgemeine Zufriedenheit folgende Verteilung:

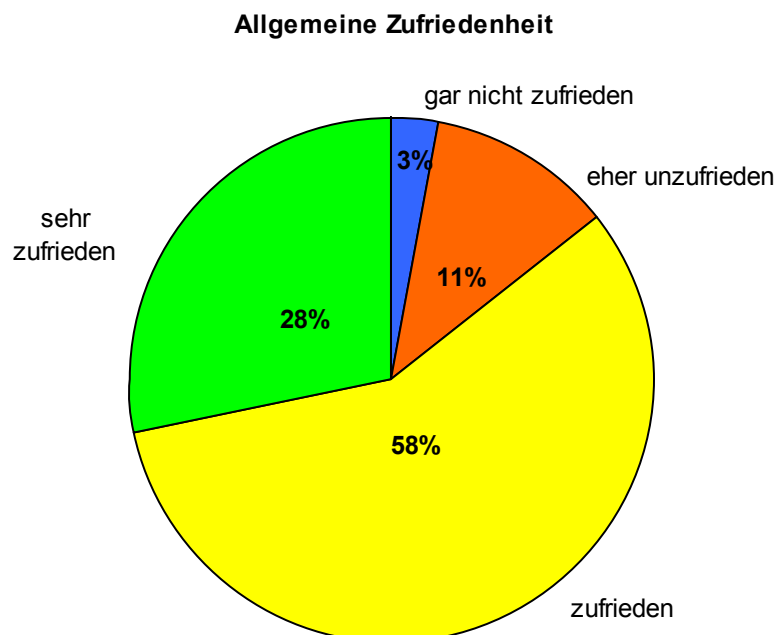


Abbildung 15: Diagramm – Allgemeine Zufriedenheit

Der **Bereich B – GESUNDHEITSBEWUSSTSEIN** beinhaltet alle Fragen zu den Themen Ernährung, Bewegung und Rauchen. Hier haben wir im Durchschnitt 60.6 gültige Antworten pro Frage.

Ernährung

Wir haben die Ergebnisse der 8 Fragen zu den Ernährungsgewohnheiten der Patienten zusammengefasst und daraus den Mittelwert berechnet.

Hier zeigt sich, dass 9.5% der Patienten sehr schlechte und 19.4% schlechte Ernährungsgewohnheiten haben; 31.1% zeigen ein mittelmäßiges und 40% ein sehr gutes Ernährungsbewusstsein. Im Vergleich zu der Zeit vor der Transplantation geben 59% eine Verbesserung ihrer Ernährungsgewohnheiten an; für 41% ändert sich nichts.

Den Wunsch nach Gewichtsreduktion haben 37.8% der Befragten, an einer Ernährungsberatung würden aber nur 16.7% teilnehmen.

Bewegung

Aus den 2 Fragen zu Sport und Bewegung ergibt sich folgendes Ergebnis: 10% der Befragten geben an nie Sport zu betreiben bzw. sich aktiv zu bewegen, 18.2% bewegen sich selten; 30.6% geben an hin und wieder Sport zu betreiben und 41.2% bewegen sich regelmäßig. 13.3% machen im Vergleich zu vor der Transplantation mehr Sport, 61.7% bemerken keinen Unterschied; 25% hingegen geben an sich seit der Transplantation weniger zu bewegen.

Rauchen

71.4% der befragten Patienten sind Nichtraucher, 28.6% Raucher. 19.3% geben an, dass sich ihr Rauchverhalten seit der Transplantation verbessert hat, d.h. dass sie entweder ganz aufgehört haben oder weniger rauchen als davor. Bei 78.9%

hat sich an ihrem Rauchverhalten durch die Transplantation gar nichts verändert; 1.8% geben eine Verschlechterung an.

Insgesamt lässt sich das Gesundheitsbewusstsein des von uns befragten Patientenkollektivs wie folgt zusammenfassen:

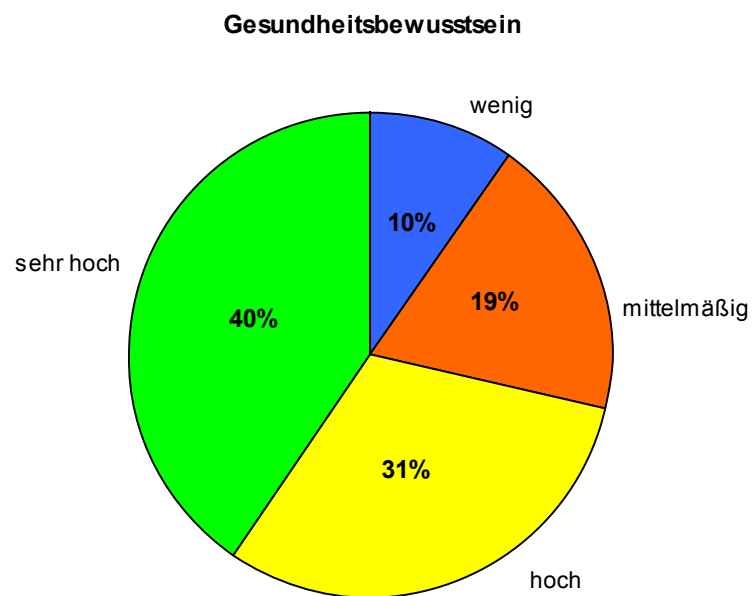


Abbildung 16: Diagramm - Gesundheitsbewusstsein

Bereich C – ZUFRIEDENHEIT MIT SEXUALLEBEN

Hier war die Teilnahme mit im Durchschnitt 58.2 gültigen Antworten pro Frage etwas geringer.

13.8% der Befragten geben an mit ihrem Sexualleben gar nicht zufrieden zu sein, 20% sind auch eher unzufrieden. 55.4% sind zufrieden und 10.8% sehr zufrieden. 5.8% geben im Vergleich zu der Zeit vor der Transplantation eine Verbesserung an; für 61.5% gibt es keinen Unterschied und immerhin 32.7% spüren eine Verschlechterung.

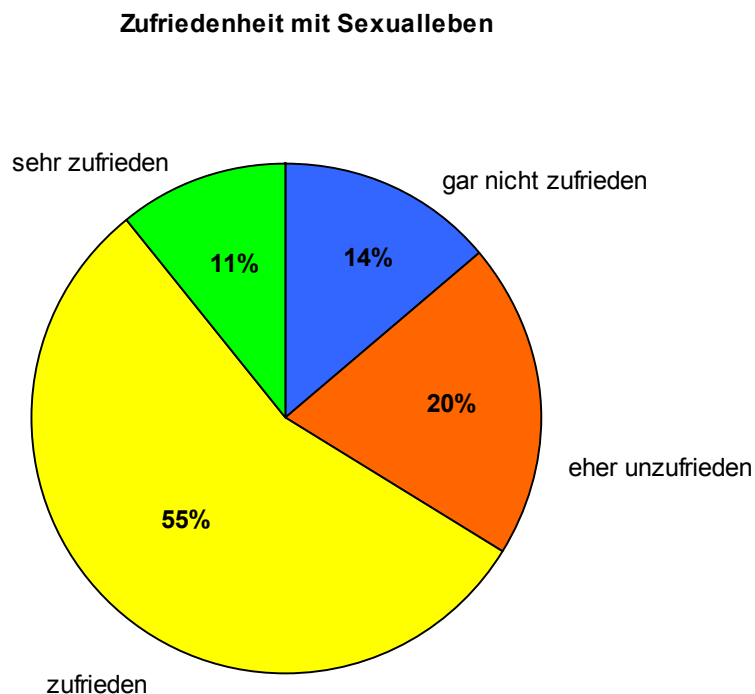


Abbildung 17: Diagramm – Zufriedenheit mit Sexualleben

Die Auswertung des Fragebogens erfolgte auch im Hinblick auf die Entstehung eines Metabolischen Syndroms; der Einfluss der 3 Bereiche – Allgemeine Zufriedenheit, Gesundheitsbewusstsein und Sexuelle Zufriedenheit wurde evaluiert. Es konnten aber keine signifikanten Zusammenhänge hergestellt werden.

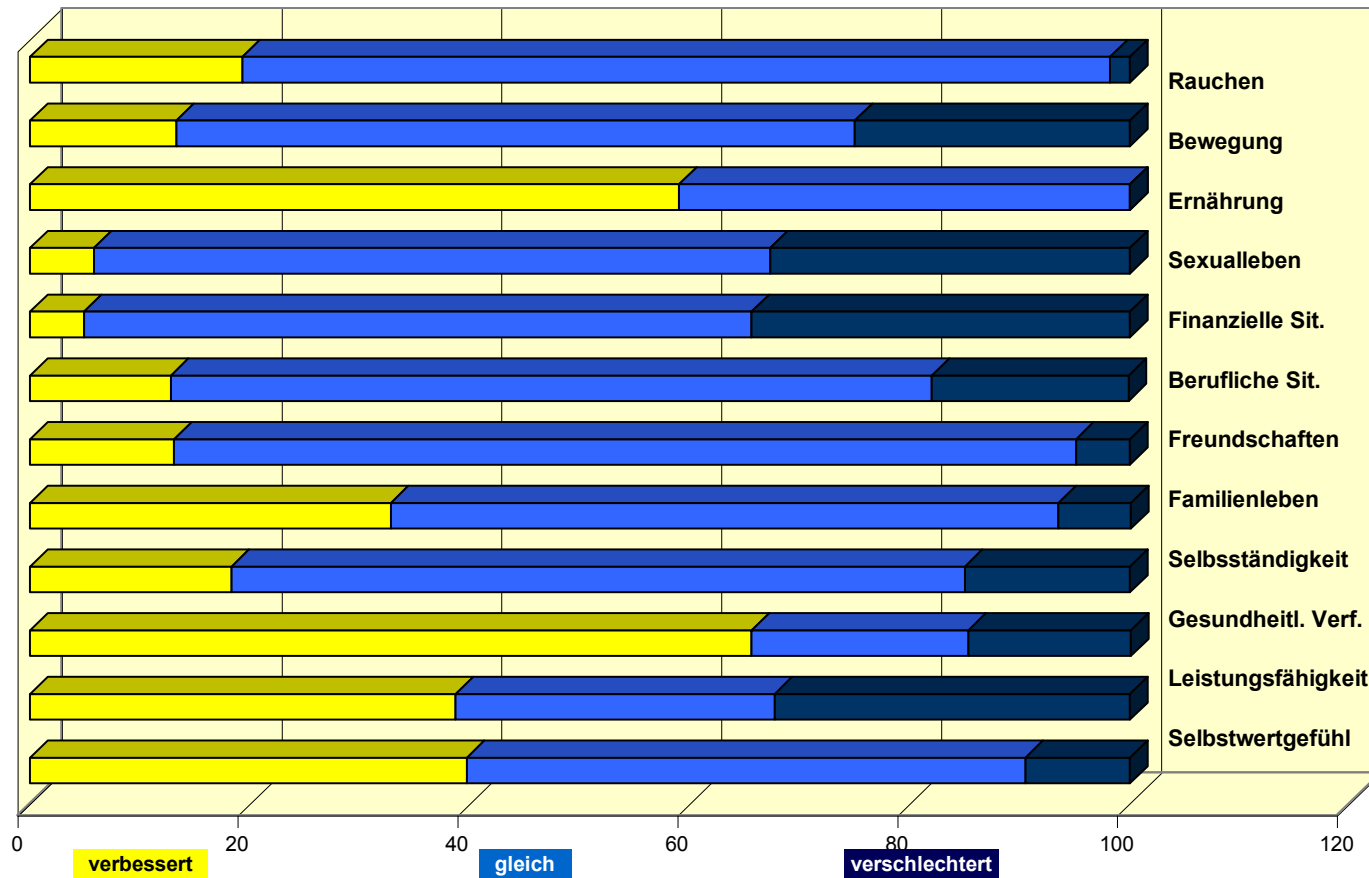


Abbildung 18: Veränderung im Vergleich zu vor der Transplantation

Zusammenfassung der Veränderungen der einzelnen Bereiche im Vergleich zu der Zeit vor der Transplantation. Hier fällt auf, dass viele der Befragten eine Verbesserung ihrer gesundheitlichen Verfassung, ihrer Ernährungsgewohnheiten, von Selbstwertgefühl und Familienleben angaben; zu einer Verschlechterung hingegen kam es in den Bereichen Sexualleben, berufliche und finanzielle Situation.

D. Diskussion

Die Überlebensrate und Lebensqualität von Patienten nach Lebertransplantation, ist im Verlauf des letzten Jahrzehnts stark gestiegen; dies ist v.a. auf verbesserte Operationstechniken und Fortschritte in der immunsuppressiven Therapie zurückzuführen. Dadurch und auch durch die immer größere Anzahl an durchgeführten Lebertransplantationen, werden allerdings die Langzeitkomplikationen nach Lebertransplantation immer offensichtlicher. Exzessive Gewichtszunahme, Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus – ein Symptomenkomplex, der der Definition des Metabolischen Syndroms entspricht und von dem man weiß, dass er einen entscheidenden Einfluss auf Morbidität und Mortalität dieses Patientenkollektivs hat.³⁰

Das Metabolische Syndrom ist der entscheidende Risikofaktor für die Sklerose der großen Gefäße und damit auch Hauptverantwortlicher für die Mehrzahl der Todesfälle in der westlichen Welt. Die Größenordnung der Prävalenz des metabolischen Syndroms in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung in Deutschland liegt bei über 20%,³⁷ in den USA vergleichsweise bei 26.7%.³⁸

Lebertransplantierte Patienten stellen in Bezug auf das Auftreten des Metabolischen Syndroms eine Hochrisikogruppe dar; die Prävalenz in den unterschiedlichen Studiengruppen liegt hier zwischen 44.5%³⁰ und 58%.³⁹ Bei unserem Patientenkollektiv lag die Prävalenz des MS bei 54.6%.

Es gelang bisher allerdings noch nicht den entscheidenden Risikofaktor zu identifizieren, der für dieses überdurchschnittlich häufige Vorkommen in diesem Patientenkollektiv verantwortlich ist. Es scheint vielmehr eine Kombination aus Lebensstil, immunsuppressiver Therapie, Änderungen im Lipoprotein – Metabolismus durch die neue Leber und zugrunde liegender Lebererkrankung zu sein.⁴⁰

Die Inzidenz von Bluthochdruck nach Lebertransplantation, liegt in den unterschiedlichen Studiengruppen, zwischen 40% und 85%,^{41,42} die Inzidenz von Hyperlipidämie bei 20%-66%,^{41,42,43} die Inzidenz von Diabetes mellitus bei 5%-60%^{41,42,44} und die Inzidenz von Fettleibigkeit bei 20%-40%.^{41,42} In unserem Pa-

tientenkollektiv waren es jeweils 47.4 % (Hypertonie), 56,7% (Hypertriglyzeridämie), 21.6% (erniedrigte HDL-Chol.), 42.6% (Diabetes mell.) und 64.9% (erhöhter Bauchumfang).

G. Bianchi et al. beschreiben in ihrer Studie „Metabolic Syndrome in Liver Transplantation: Relation to Etiology and Immunosuppression“, dass Bluthochdruck und Hyperlipidämie häufiger bei Patienten beobachtet wurden, die Cyclosporin in ihrem Therapieschema haben als Tacrolimus.³⁰ Ein Diabetes mellitus nach Transplantation trat hingegen etwas häufiger bei Tacrolimus auf.³⁰ Keine signifikanten Unterschiede konnten zwischen der Prävalenz des Metabolischen Syndroms und der Art des Immunsuppressivums gefunden werden.³⁰ Auch die Ätiologie der Lebererkrankung schien für die Entstehung des Metabolischen Syndroms keine wesentliche Rolle zu spielen.³⁰ Mit wenigen Ausnahmen neigten jene Patienten, die schon vor der Transplantation übergewichtig oder fettleibig waren, nach der Transplantation wieder zu Übergewicht.³⁰

J. Richards et al. beschreiben in der Studie „Weight gain and obesity after liver transplantation“, dass die größte Gewichtszunahme nach den ersten 6 Monaten stattfindet. Die mittlere Gewichtszunahme nach 1 und nach 3 Jahren, waren jeweils 5.1 bzw. 9.5 kg über dem Trockengewicht vor der Transplantation. Nach einem Jahr waren definitionsgemäß 24% und nach drei Jahren 31% fettleibig (BMI >30) Die Gewichtszunahme trat unabhängig vom Geschlecht auf und hing auch nicht mit der Art des Immunsuppressivums oder damit zusammen, ob Corticosteroide länger als 3 Monate gegeben wurden. Sehr wohl eine Rolle zu spielen schien das Alter; Patienten über 50 hatten eine signifikant stärkere Gewichtszunahme.⁴⁵

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich, dass Übergewicht einen entscheidenden Risikofaktor für die Entstehung des MS darstellt. Einen weiters hochsignifikanten Einfluss zeigte das Ausmaß der Gewichtszunahme vor/nach der Transplantation.

In der Evaluierung des eventuellen Einflusses einzelner Immunsuppressiva auf die Entstehung eines MS zeigte sich in unserem Patientenkollektiv allerdings ebenso kein Zusammenhang.

Es ist hinlänglich bekannt, dass mit dem längeren Überleben nach Lebertransplantation, die kardiovaskulären Komplikationen als Hauptursache für Morbidität und Mortalität immer mehr in den Vordergrund rücken. G. Mells et al. haben dieser Tatsache Rechnung getragen und evidence-based Guidelines zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen bei lebertransplantierte Patienten verfasst.⁴⁶ Die Patienten sollten demnach gleich nach der Transplantation über die Wichtigkeit eines gesunden Lebensstils (Rauchen vermeiden, Alkohol in Maßen, Übergewicht vermeiden, regelmäßige Bewegung, Einschränkung des Salzkonsums) aufgeklärt werden.

In unserem eigenen Patientenkollektiv sollte der Einfluss des Lebensstils auf die Entstehung eines MS nach Transplantation evaluiert werden. Dazu wurde eine persönliche Befragung der Patienten zu bestimmten Bereichen, wie Gesundheits-, Sexual-, und Sozialverhalten durchgeführt. Es konnte allerdings auch hier kein direkter Zusammenhang gefunden werden.

In der Nachsorge von Patienten nach Transplantation sollte vermehrtes Augenmerk auf die metabolische Situation gelegt werden. Gemäß den allgemeinen Empfehlungen für die Normalbevölkerung sollte der Blutdruck unter 140/90 mmHg, bei Diabetikern und Patienten mit Niereninsuffizienz unter 130/80 mmHg liegen. Als Therapieoptionen sollten in erster Linie Ca-Kanal-Blocker bzw. bei Patienten mit Proteinurie ACE-Hemmer oder AT II-Rezeptor-Blocker zum Einsatz kommen; falls mit einer Monotherapie ein Normalwert nicht erreicht werden kann, soll eine Kombinationstherapie aus den oben genannten Medikamenten angestrebt werden. Calcineurin-Inhibitoren sollten als Immunsuppressiva eher vermieden werden.

Um eine diabetische Stoffwechsellage frühzeitig zu erkennen sollte ein regelmäßiges Screening stattfinden (Nüchternblutzucker). Die Therapie orientiert sich dann stufenweise an den HbA1c Werten, ganz gleich wie bei einem herkömmlichen Typ II Diabetes.

Der nächste Risikofaktor, den es gilt zu vermeiden bzw. in den Griff zu bekommen ist die Hyper- bzw. Dyslipidämie. Auch hier raten die Autoren zu einem zumindest jährlichen Screening des Lipidprofils. Eine Ernährungsumstellung wäre für alle Patienten sinnvoll. Als Firstline-Therapie empfehlen die Autoren Statine, falls diese alleine nicht zu einer Normalisierung des Lipidprofils führen, können Fibrate oder Ezetimibe dazugegeben werden.

Beim ersten Auftreten von Störungen des metabolischen Gleichgewichtes sind dauerhafte metabolische Störungen meist noch reversibel und durch Lebensstiländerung behebbar. Die Durchführung einer Ernährungsberatung sowie Lifestyleintervention mit dem primären Ziel der Vermeidung von Übergewicht, das einen Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines MS darstellt, könnte v.a. bei Hochrisikopatienten in einem frühen Stadium die Langzeit-Morbidität und Mortalität entscheidend positiv beeinflussen.

Literaturverzeichnis

¹ Scott A. Fink, Robert S. Brown Jr: Current Indications, Contraindications, Delisting Criteria and Timing for Liver Transplantation: Transplantation of the liver. Busuttil and Klintmalm 2nd Edition 2005, p98.

² vgl. Ulrich Beuers, Gerd R. Rape: Hepatologie für die Praxis. Urban & Fischer Verlag, 2006, S. 217-218.

³ J.M. Llovet, M. Schwarz, V. Mazzaferro: Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Seminars in Liver Disease 2005; 25(2):181-200.

⁴ FY Yao: Expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatol Research, 2007; 37 Suppl 2:S267-74.

⁵ Half F. Yee Jr, Timothy J. Davern II: Molecular and cellular basis of hepatic failure: Transplantation of the liver. Busuttil and Klintmalm 2nd Edition 2005, p44, table 3.

⁶ European Liver Transplant Registry online: <http://www.eltr.org/publi/results>

⁷ Half F. Yee Jr, Timothy J. Davern II: Molecular and cellular basis of hepatic failure: Transplantation of the liver. Busuttil and Klintmalm 2nd Edition 2005, p48.

⁸ vgl. Half F. Yee Jr, Timothy J. Davern II: Molecular and cellular basis of hepatic failure: Transplantation of the liver. Busuttil and Klintmalm 2nd Edition 2005, p48-50.

⁹ European Liver Transplant Registry online: <http://www.eltr.org/publi/results>

¹⁰ Eurotransplant online: <http://www.eurotransplant.nl>

¹¹ D. Kniepeiss: Lebertransplantation Teil 1. Virtueller Medizinischer Campus, online: <http://vmc.medunigraz.at/vmc2/index.seam>, p35-38.

¹² D. Kniepeiss: Lebertransplantation Teil 1. Virtueller Medizinischer Campus, online: <http://vmc.medunigraz.at/vmc2/index.seam>, p69-72.

-
- ¹³ Srinath Chinnakotla, Goran B. Klintmalm: Induction and Maintenance of Immunosuppression: Transplantation of the liver. Busuttil and Klintmalm 2nd Edition 2007, p1226.
- ¹⁴ Srinath Chinnakotla, Goran B. Klintmalm: Induction and Maintenance of Immunosuppression: Transplantation of the liver. Busuttil and Klintmalm 2nd Edition 2007, p1228.
- ¹⁵ Srinath Chinnakotla, Goran B. Klintmalm: Induction and Maintenance of Immunosuppression: Transplantation of the liver. Busuttil and Klintmalm 2nd Edition 2007, p1229.
- ¹⁶ Claus-Jürgen Estler, Harald Schmidt: Pharmakologie und Toxikologie 2007, p368ff.
- ¹⁷ Major side effects of immunosuppressive agents (as seen at Baylor University Medical Center): Srinath Chinnakotla, Goran B. Klintmalm: Induction and Maintenance of Immunosuppression: Transplantation of the liver. Busuttil and Klintmalm 2nd Edition 2007, p1216.
- ¹⁸ European Liver Transplant Registry online: http://www.eltr.org/publi/index_rv.php3
- ¹⁹ Eurotransplant online: http://www.eurotransplant.nl/files/statistics/year_2008.pdf
- ²⁰ Srinath Chinnakotla, Goran B. Klintmalm: Induction and Maintenance of Immunosuppression: Transplantation of the liver. Busuttil and Klintmalm 2nd Edition 2007; p1213.
- ²¹ D. Kniepeiss: Lebertransplantation Teil 1. Virtueller Medizinischer Campus, online: <http://vmc.medunigraz.at/vmc2/index.seam>
- ²² Constantino Fondevila, Rafik M. Ghobrial: Donor Selection and Management: Transplantation of the liver. Busuttil and Klintmalm 2nd Edition 2005, p515.
- ²³ Eurotransplant online: http://www.eurotransplant.nl/files/statistics/year_2008.pdf
- ²⁴ Toplak H: Das Metabolische Syndrom – Beginn des tödlichen Quartetts: Journal für Kardiologie 2005; 12:Supplementum C, 6-7.
- ²⁵ World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications: Report of a WHO Consultation. World Health Organization, Geneva 1999.

²⁶ The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NECP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Washington DC: US Government Printing Office, 2001.

²⁷ consensus worldwide definition of the metabolic syndrome;
online: http://www.idf.org/webdata/docs/Metabolic_syndrome_definition.pdf

²⁸ Walter Siegenthaler: Klinische Pathophysiologie, 9.Auflage.

²⁹ AKH-Consilium online: <http://www.akh-consilium.at/indikation/Metabolisches-Syndrom>

³⁰ Giampaolo Bianchi et al: Metabolic Syndrom in Liver Transplantation: Relation to Etiology and Immunosuppression. Liver Transplantation 14:1648-1654, 2008.

³¹ vgl. Jeanette Hasse: Nutritional Aspects of Adult Liver Transplantation. Busuttil and Klintmalm: Transplantation of the Liver:p499, 2005.

³² E. Varo, E. Padin, E. Otero, et al: Cardiovascular risk factors in liver allograft recipients: Relationship with immunosuppressive therapy. Transplant Proc 34:1553-1554, 2002.

³³ E. Mor, D. Facklam, J. Hasse, et al: Weight gain and lipid profile changes in liver transplant recipients: Long-term results of the American FK506 multicenter study. Transplant Proc 27:1126, 1995.

³⁴ Jeanette Hasse: Nutritional Aspects of Adult Liver Transplantation: Busuttil and Klintmalm: Transplantation of the Liver. p500,2005.

³⁵ DAJ Neil, AES Climson, P Gibbs, et al: Beneficial effects of converting liver transplant recipients from cyclosporine to tacrolimus on blood pressure, serum lipids and weight. Liver Transplant 7:533-539,2001.

³⁶ RM Jindal: Posttransplant diabetes-a review. Transplantation 58:1289-1289,1994.

³⁷ Neuhauser et al.: Prävalenz des metabolischen Syndroms in Deutschland: eine Sensitivitätsanalyse. 2005, online: <http://www.egms.de/en/meetings/gmds2005/05gmds183.shtm>

³⁸ ES Ford, WH Giles, WH Dietz: Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults. JAMA 2002;287:356-359.

³⁹ M. Laryeea, KD Watt et al: Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with major cardiovascular events. Liver Transplantation 2007;13:1109-1114.

⁴⁰ Lisa M. Forman: Metabolic syndrome in liver transplantation: The elephant in the room. Liver Transplantation 2008;14:1245-1248.

⁴¹ IA Hanouneh et al: The significance of metabolic syndrome in the setting of recurrent hepatitis C after liver transplantation. Liver Transplantation 2008;14:1287-1293.

⁴² MD Stegall et al: Metabolic complications after liver transplantation. Transplantation 1995;60:1057-1060.

⁴³ SJ Munoz et al: Hyperlipidemia and obesity after orthotopic liver transplantation. Transplant Proc 1991;23:1480-1483.

⁴⁴ S. Saab, S. Han et al.: Prevalence and risk factors for diabetes mellitus in moderate term survivors of liver transplantation. Am J Transplantation 2006;6:1890-1895.

⁴⁵ J. Richard, J. Neuberger et al.: Weight gain and obesity after liver transplantation. Transplant International, 2005;18:461-466.

⁴⁶ G. Mells, J. Neuberger: Reducing the risks of cardiovascular disease in liver allograft recipients. Transplantation, 2007;83:1141-1149.