

Diplomarbeit

**GALLENGANGSKOMPLIKATIONEN NACH
LEBERTRANSPLANTATIONEN**

eingereicht von

Christoph Fackner

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Chirurgie,

Klinische Abteilung für Transplantationschirurgie

unter der Anleitung von

Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. D. Kniepeiss, MBA

OÄ Dr.ⁱⁿ med. univ. M. Lemmerer, MBA

A.o. Univ.-Prof. Dr. med. univ. H. Müller MSc., MBA

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die 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.

Graz, am 22.10.2020

Christoph Fackner eh

Danksagungen

An erster Stelle möchte ich mich bei meiner ganzen Familie, insbesondere aber bei meinen Eltern Ingrid und Hubert, für die tatkräftige und unermüdliche Unterstützung, sowie die vielen motivierenden und bestärkenden Worte während des Studiums bedanken. Ohne euch wäre das alles nicht möglich gewesen!

Für die fachliche Unterstützung im Rahmen dieser Arbeit möchte ich mich insbesondere bei meiner Betreuerin Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Daniela Kniepeiss recht herzlich bedanken, die mir bei Fragen immer zur Seite stand, sowie auch bei OÄ Dr.ⁱⁿ med. univ. Martina Lemmerer für die Zweitbetreuung und die abschließende Korrektur der Arbeit.

Ein großer Dank geht auch an A.o. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Helmut Müller für die tatkräftige Unterstützung mit der statistischen Auswertung.

Mein großer Dank gilt auch allen meinen Freundinnen und Freunden sowie Studienkolleginnen und Studienkollegen, die meine Studienzeit unvergesslich gemacht haben.

Zusammenfassung

Einleitung

Mit einer Inzidenz von ca. 10-40% stellen Gallengangskomplikationen eine Hauptkomplikation nach Lebertransplantationen dar. Man unterscheidet zwischen Gallengangsstenosen und Gallengangsleckagen, welche wiederum anastomosenassoziiert bzw. nicht-anastomosenassoziiert auftreten können. Verschiedene Faktoren, wie etwa ein hohes Empfängerinnen- und Empfängeralter sowie Spenderinnen- und Spenderalter oder ein hoher MELD-Score, welche das Auftreten von Gallengangskomplikationen begünstigen, wurden bereits beschrieben. Ziel dieser Arbeit ist es, das Outcome von Lebertransplantierten an der Universitätsklinik Graz darzustellen und mögliche Risikofaktoren für das Auftreten von Gallengangskomplikationen zu identifizieren.

Methoden

In diese Arbeit wurden 257 Patientinnen und Patienten, welche im Zeitraum von 21.01.2008 bis 05.05.2020 an der Universitätsklinik für Transplantationschirurgie Graz lebertransplantiert wurden eingeschlossen. Die Gallengangskomplikation wurde als solche definiert, wenn sie auch therapiebedürftig (Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie mit oder ohne Stent, Perkutane transhepatische Cholangiographie, Reoperation aufgrund der Gallengangskomplikation) war. Das Outcome der Lebertransplantation wurde anhand des 1-Jahres, 2-Jahres sowie 5-Jahres-Überleben der Patientinnen und Patienten beurteilt. Mögliche Risikofaktoren wurden mittels binär logistischer Regression ermittelt, Überlebensanalysen wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Funktion erstellt.

Ergebnisse

Das 1-Jahresüberleben der Patientinnen und Patienten lag bei 85,4%, das 2-Jahresüberleben bei 81,2% und das 5-Jahresüberleben bei 77,8%. Es konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz der Gallengangskomplikationen über den gesamten beobachteten Zeitraum von 12,5 Jahren bei 43,4% lag. Ein signifikanter Einfluss der Gallengangskomplikation auf das Gesamtüberleben konnte nicht gezeigt werden, mussten die Patientinnen und Patienten jedoch aufgrund der Gallengangskomplikation revidiert werden, konnte Signifikanz ($p=0,017$) im Bezug auf die Mortalität gezeigt werden. Als ein signifikanter Risikofaktor ($p=0,038$) für das Auftreten einer Gallengangsstenose ($p=0,038$), sowie einer therapiepflichtigen Gallengangskomplikationen im Allgemeinen ($p=0,040$) konnte ein

hohes Spenderinnen- bzw. Spenderalter identifiziert werden. In Bezug auf andere potentielle Risikofaktoren konnte hier keine Signifikanz nachgewiesen werden. Auch für die Gallengangsleckagen erreichte keiner der potentiellen Risikofaktoren Signifikanz.

Diskussion

Trotz der relativ hohen Inzidenz der Gallengangskomplikationen konnte ein sehr gutes Patientinnen- und Patientenüberleben sowie Organüberleben gezeigt werden, was für ein gutes postoperatives Management der Gallengangskomplikationen an der Transplantationschirurgie Graz spricht.

Angesichts der Tatsache, dass nur wenige Spenderorgane zur Verfügung stehen, scheint es nicht sinnvoll, das hohe Spenderinnen- bzw. Spenderalter, das als Risikofaktor für Gallengangsstenosen und therapiebedürftige Gallengangskomplikationen identifiziert werden konnte, als Ausschlusskriterium für Spenderorgane zu definieren.

Abstract

Background

With an incidence of about 10-40% biliary complications are still one of the most common complications in patients undergoing liver transplantation. Biliary complications are divided into biliary strictures and biliary leakages, which can be either located in the area of the biliary anastomosis, but also pre- or post-anastomotic.

Different factors, like a high donor or recipient age as well as a high MELD-Score, are described to affect the incidence of biliary complications in a negative way. The aim of this retrospective study is, to describe the outcome of patients undergoing liver transplantation at the University hospital Graz and identify potential risk factors for biliary complications.

Methods

Between 21st August 2008 and 5th May 2020, 257 patients received a liver transplantation at the University hospital Graz. The biliary complication was defined as a biliary complication that has to be treated (Endoscopic retrograde cholangiopancreatography with or without stent-implant, percutaneous transhepatic cholangiography, reoperation).

As parameters for the outcome after liver transplantation the 1-year-, 2-year- and 5-year-survival were analyzed. Binary-logistic-regression was used to identify potential risk factors for the occurring of biliary complications. To evaluate patient- and organ-survival Kaplan-Meier-Estimator was used.

Results

Our results showed a 1-year-survival of patients of 85.4%, a 2-year-survival of 81.2% and a 5-year-survival of 77.8%. The over-all-incidence of biliary complications after liver transplantation was 43.4%. There was no significant influence of biliary complications on the over-all-survival, although patients who underwent reoperation following a biliary complication, showed a significant ($p=0.017$) higher mortality than those who could be treated conservatively.

As a significant risk factor ($p=0.038$) for biliary stenosis, as well as biliary complications in general ($p=0.040$), a high donor-age was identified. Other potential risk factors were identified as statistically significant. Concerning biliary leakage, none of the evaluated potential risk factors were statistically significant.

Discussion

Even though the incidence of biliary complications is quite high, the over-all-survival of patients, as well as the graft-survival are good. Therefore, the postoperative management of biliary complications at the University Hospital Graz is successful.

Since there is already just a small number of donor-organs, it does not seem appropriate to define a high donor-age as a relevant parameter for the selection of the donor organ, to achieve a reduction of the incidence of biliary complications.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung.....	iii
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis.....	vii
Glossar und Abkürzungen.....	ix
Abbildungsverzeichnis	x
Tabellenverzeichnis.....	xi
1 Einleitung	12
1.1 Lebertransplantation.....	12
1.1.1 Indikationen.....	13
1.1.2 MELD-Score	14
1.1.3 Child-Pugh-Score	14
1.1.4 Kontraindikationen.....	15
1.1.5 Durchführung	16
1.1.6 Postoperatives Management.....	16
2 Gallengangsystem	17
2.1 Anatomie und Histologie des Gallengangsystems	17
2.2 Chirurgische Technik der Gallenganganastomosen	19
2.2.1 End-zu-End-Anastomose	19
2.2.2 Biliodigestive Anastomose.....	20
2.2.3 Indikationen zur primären biliodigestiven Anastomose.....	20
2.3 Gallengangskomplikationen.....	21
2.3.1 Allgemein.....	21
2.3.2 Risikofaktoren für Gallengangsleckagen	21
2.3.3 Risikofaktoren für Gallengangsstenosen.....	21
2.3.4 Nicht-anastomosenassoziierte Gallengangsstenosen	22

2.3.5	Therapie der Gallengangskomplikationen	23
3	Material und Methoden	25
3.1	Studiendesign	25
3.2	Studienpopulation	25
3.3	Datenerhebung	25
3.4	Definition der Gallengangskomplikationen	26
3.5	Statistische Verfahren	26
3.6	Endpunkte	26
4	Ergebnisse	27
4.1	Deskriptive Statistik der Studienpopulation.....	27
4.2	Patientenüberleben	31
4.3	Organüberleben	32
4.4	Auftreten von Gallengangskomplikationen	32
4.5	Differenzierung der Gallengangskomplikationen	33
4.6	Vergleich End-zu-End-Anastomose und primär biliodigestive Anastomose	35
4.7	Auswirkung von Gallengangskomplikationen auf das Patientenüberleben.....	35
4.8	Prädiktoren und Risikofaktoren	37
4.8.1	Auftreten einer Gallengangsstenose: Binär-logistische Regression der Kofaktoren.....	37
4.8.2	Auftreten einer Gallengangsleckage: Binär-logistische Regression der Kofaktoren.....	38
4.8.3	Auftreten einer therapiepflichtigen Gallengangskomplikation: Binär- logistische Regression der Kofaktoren.....	38
5	Diskussion	38
6	Literaturverzeichnis.....	40

Glossar und Abkürzungen

LT	Lebertransplantation
NAS	Non-Anastomotic-Stricture
BDA	Biliodigestive Anastomose
HTK	Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat
UW	University of Wisconsin
HAT	Hepatic Artery Thrombosis
INR	International-Normalized-Ratio
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
NET	Neuroendokriner Tumor
MRCP	Magnetresonanz-Cholangio-Pankreaticographie
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangio-Pancreaticographie
PTCD	Perkutane transhepatische Cholangiodrainage
AAT	Alpha-1-Antitrypsinmangel
AIH	Autoimmunhepatitis
ALD	Alcoholic-Liver-Desease
ALF	Acute-Liver-Failure
HBV	Hepatitis B-Virus
HCV	Hepatitis C-Virus
LM	Lebermetastase
NASH	Non-alcoholic-steatohepatitis
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PNF	Primary non-function
SSC	Sekundär sklerosierende Cholangitis
ZL	Zystenleber

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Anatomie der Gallengänge.....	19
Abbildung 2 Magnetresonanz Cholangiopankreatikographie.....	23
Abbildung 3 Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie.....	24
Abbildung 4 Diagramm Geschlechterverteilung.....	28
Abbildung 5 Diagramm Indikationen zur LT	29
Abbildung 6 Kaplan-Meier-Kurve des Patientenüberlebens	31
Abbildung 7 Kaplan-Meier-Kurve zum Überleben des ersten Transplantates	32
Abbildung 8 Kaplan-Meier-Funktion für das Auftreten von Gallengangskomplikationen	33
Abbildung 9 Kaplan-Meier-Kurve Freiheit von Gallengangsstenose.....	34
Abbildung 10 Kaplan-Meier-Kurve Freiheit von Gallengangsleckage	34
Abbildung 11 Kaplan-Meier-Kurve Vergleich E/E-Anastomose und primäre BDA	35
Abbildung 12 Kaplan-Meier-Kurve Patientenüberleben mit und ohne GG-Komplikation	36
Abbildung 13 Kaplan-Meier-Kurve für das Patientenüberleben bei notwendiger Revisionsoperation aufgrund einer Gallengangskomplikation	36

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Child-Pugh-Score(10).....	15
Tabelle 2 - Prädiktives Überleben.....	15
Tabelle 3 Demographische Daten der Studienpopulation.....	27
Tabelle 4 Geschlechterverteilung der Studienpopulation	27
Tabelle 5 Indikationen zur LT.....	29
Tabelle 6 Operative Daten.....	30
Tabelle 7 Binär-logistische Regression Gallengangsstenosen	37
Tabelle 8 Binär-logistische Regression Gallengangsleckagen.....	38
Tabelle 9 Binär-logistische Regression therapiepflichtige Gallengangskomplikation	38

1 Einleitung

Die Lebertransplantation (LT) gilt als Goldstandard der therapeutischen Optionen für Patientinnen und Patienten mit terminalen Lebererkrankungen. Trotz der guten Erfahrungswerte mit Lebertransplantationen gibt es nach wie vor Faktoren, die das Outcome der Operation negativ beeinflussen. Gallengangskomplikationen stellen mit einer Inzidenz von ca. 10-40% ein wesentliches Problem dar. Es gilt zwischen Gallengangsleckagen und Gallengangsstenosen zu unterscheiden, wobei letztere weiter in anastomosenassoziierte und nicht-anastomosenassoziierte Gallengangsstenosen (NAS) unterteilt werden können(1).

Gallengangsleckagen können sowohl im Bereich der Gallenganganastomose, als auch im Bereich der Insertionsstelle eines T-Drain auftreten. Eine weitere Prädispositionsstelle für das Auftreten von Leckagen stellt die Resektionsfläche der Spenderleber im Falle einer Lebendspende dar. Zusätzlich kann es auch im Gallenblasenbett zu einer Gallengangsleckage kommen(1).

Anastomosenassoziierte Gallengangsstenosen treten isoliert im Bereich der Anastomose auf und können einerseits aus der chirurgischen Technik resultieren, andererseits aber auch durch lokale Ischämie des Gallenganges im Bereich der Anastomose oder des Spendergallenganges ausgelöst werden(1).

Nicht-anastomosenassoziierte Gallengangsobstruktionen stellen die mitunter problematischste Art der Gallengangskomplikationen dar. Diese können beispielsweise durch Ischämien im Rahmen einer Thrombose der Arteria Hepatica, sowohl intra- als auch extrahepatisch auftreten(1).

Ziel der nachfolgenden Arbeit ist es, anhand einer retrospektiven Datenanalyse das Outcome von Lebertransplantierten am Universitätsklinikum Graz darzustellen und mögliche Faktoren für ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Gallengangskomplikationen zu evaluieren.

1.1 Lebertransplantation

Die Lebertransplantation stellt die Therapie der Wahl für Patientinnen und Patienten mit terminalen Lebererkrankungen dar. Das Verfahren ist inzwischen so etabliert, dass es als Routineeingriff angesehen werden kann. Im Rahmen der Lebertransplantation wird einer Spenderin bzw. einem Spender, welche entweder bereits für Hirntod erklärt wurden (sog. *Deceased-Donor-Liver-Transplantation, DDLT*), oder welche Familienangehörige oder

dem Patienten sehr nahestehende Personen sind (sog. *Living-Donor-Liver-Transplantation, LDLT*), das Organ bzw. Teile des Organes entnommen und der Empfängerin oder dem Empfänger wieder eingesetzt(2).

Ob sich ein Organ für eine bestimmte Empfängerin oder einen bestimmten Empfänger als Transplantat eignet, wird anhand der AB0-Kompatibilität, der Dringlichkeit, der Größe und des Gewichts der Empfängerin bzw. des Empfängers und der Zeit auf der Warteliste bestimmt. Auch die Größe des Transplantates spielt eine entscheidende Rolle, da diese aufgrund der Lage der Leber unter dem Rippenbogen mitunter deutlich eingeschränkt sein kann. Hierbei kann eine sogenannte Splitlebertransplantation die Methode der Wahl sein. Dabei wird die Spenderleber in zwei Teile geteilt und für zwei Empfänger als Transplantat zur Verfügung gestellt – beispielsweise einem Kind und einem Erwachsenen.(3)

Die zentrale Koordination und Allokation der für eine Transplantation verfügbaren Organe, obliegt der Organisation Eurotransplant. Diese Organisation wird von den acht Ländern Österreich, Deutschland, Kroatien, Belgien, Luxemburg, Niederlande, Ungarn und Slowenien(4) gebildet, und hat zum Ziel verfügbare Spenderorgane nach medizinischen sowie ethischen Kriterien, optimal zu verteilen(5)

1.1.1 Indikationen

Die Indikation zur Lebertransplantation wird für jede Patientin bzw. jeden Patienten, abhängig von der Grunderkrankung, aber auch deren Verlauf individuell gestellt. Unheilbare chronische Lebererkrankungen metabolischer (z.B. nicht alkoholische Zirrhose bei Steatohepatitis), genetischer (z.B. Mb. Wilson), vaskulärer (z.B. Budd-Chiari-Syndrom), infektiöser (z.B. Zirrhose nach HCV/HBV-Infektion), immunvermittelter (z.B. Autoimmunhepatitis) und toxischer (z.B. ethyltoxische Leberzirrhose) Ätiologie stellen ebenso wie das akute fulminante Leberversagen unterschiedlicher Genese eine Indikation zur Lebertransplantation dar(6).

Auch für Patientinnen und Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) oder Metastasen neuroendokriner Tumoren (NET) kann die Lebertransplantation eine Therapieoption sein(7).

Eine Listung zur Transplantation sollte spätestens dann erfolgen, wenn die Lebenserwartung der Patientin bzw. des Patienten aufgrund seiner Lebererkrankung unter zwei Jahre beträgt, oder ein Leberversagen absehbar, oder bereits eingetreten ist.(6)

1.1.2 MELD-Score

Der sogenannte Model for End-stage Liver Disease (MELD)-Score dient der Reihung der Empfängerinnen und Empfänger auf der Warteliste, abhängig vom Schweregrad ihrer Erkrankung. Es wird die 3-Monats-Überlebensrate der Patientinnen und Patienten auf der Warteliste ermittelt(8).

Der Score wird anhand folgender Parameter mit unten stehender Formel berechnet:

- Kreatinin
- Bilirubin
- International Normalized Ratio (INR)(8)

$$MELD = (0,957 \times \ln[Kreatinin] + 0,378 \times \ln[Bilirubin] + 1,120 \times \ln[INR] + 0,643) \times 10(9)$$

Interpretation des MELD-Score

Der MELD-Score kann Werte von 6 bis 40 Punkte erreichen. Je niedriger der Score, desto höher die Wahrscheinlichkeit die nächsten 3 Monate zu überleben. Bei einem MELD-Score von 40 beträgt die Überlebensrate in den nächsten 3 Monaten nahezu 0%.

Ab einem MELD-Score von >15 profitieren Patientinnen und Patienten von einer Lebertransplantation. Der ideale Zeitpunkt einer Lebertransplantation wird zwischen 15 und 29 MELD-Punkten angegeben(8).

1.1.3 Child-Pugh-Score

Der sogenannte Child-Pugh-Score wird zur Klassifikation einer Leberzirrhose verwendet, und spielt auch in der Transplantationsmedizin eine Rolle. Es werden anhand verschiedener Parameter (Serum-Bilirubin, Serum-Albumin, Quick-Wert, INR, Aszites und hepatische Enzephalopathie) jeweils 1 bis 3 Punkte vergeben, welche einen Gesamt-Mindestwert von 5 bzw. einen Gesamt-Maximalwert von 15 ergeben können(10).

Kriterium	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	Einheit
Serum-Bilirubin (gesamt)	< 2,0	2,0-3,0	>3,0	mg/dl
	<35	35-50	>50	µmol/l
Serum-Albumin	>3,5	2,8-3,5	<2,8	g/dl
Quick-Wert	>70	40-70	<40	%
Aszites im Ultraschall	keiner	leicht	mittelgradig	-
Hepatische Enzephalopathie	keine	Stadium I-II	Stadium III-IV	-

Tabelle 1 - Child-Pugh-Score(10)

Je nach erreichter Punktezahl kann dann weiter in Child A, Child B oder Child C klassifiziert werden. Anhand dieser Klassifikation können verschiedene prädiktive Überlebensraten bestimmt werden(10).

Punkte	Stadium	1-Jahres-Überlebensrate	5-Jahres-Überlebensrate	Perioperative -Mortalität
5-6	A	100%	50%	10%
7-9	B	81%	26%	30%
10-15	C	45%	15%	82%

Tabelle 2 - Prädiktives Überleben

Eine Lebertransplantation wird ab dem Stadium Child B (7-9 Punkte) empfohlen. Ab dem Stadium Child C (10-15 Punkte) ist eine Lebertransplantation dringend notwendig(11).

1.1.4 Kontraindikationen

Absolute Kontraindikationen stellen z.B. unkontrollierte systemische Infektionen, nicht behandelte, oder vor weniger als fünf Jahren behandelte Malignomerkrankungen (außer HCC und NET), extrahepatische Manifestationen eines HCC, cholangiozelluläres Karzinom, fortgesetzter Alkohol- und Drogenabusus und fortgeschrittene koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz dar.(7)

Relative Kontraindikationen sind z.B. schwere Mangelernährung, BMI über 40, Alter, komplette Pfortaderthrombose und schwere psychiatrische Erkrankungen. Bei

Vorhandensein dieser relativen Kontraindikationen liegt es am interdisziplinären Lebertransplantationsboard zu entscheiden, ob eine Lebertransplantation durchgeführt wird oder nicht.(7)

1.1.5 Durchführung

Steht ein Organ für eine entsprechend gelistete Patientin bzw. einen entsprechend gelisteten Patienten zur Verfügung wird dies von der Organisation Eurotransplant an die zuständigen Transplantationszentren gemeldet.

Es folgt die Explantation des Spenderorgans. Nach Darstellung der Leberpforte (A. hepatica, V. portae, Ductus choledochus) erfolgt die kalte Perfusion der Bauchorgane über eine Kanüle im Bereich der Aortenbifurkation mit einer Konservierungslösung, bei gleichzeitiger kalter, oberflächlicher Spülung der Bauchorgane mit Ringer-Lösung. Der Abfluss der Lösung erfolgt entweder über die V. cava inferior oder direkt in die Bauchhöhle. Die A. hepatica wird im Bereich des Truncus coeliacus (wenn möglich mit Aortenpatch) abgesetzt, bei der V. portae und dem Gallengang ist darauf zu achten, diese möglichst weit distal abzusetzen. Die V. Cava inferior wird proximal, zwerchfellnahe und distal, oberhalb der Nierenvenenabgänge abgesetzt. Der Transport des Organs erfolgt in Kochsalzlösung bzw. Perfusionslösung in einer Kühlbox bei rund 4°C(12).

Entscheidend ist die kalte Ischämiezeit des Organs welche nicht länger als 12 Stunden sein sollte und vom Klemmen der Aorta im Spender bis zum Öffnen der A. hepatica im Empfänger berechnet wird. Wird diese Zeit von 12 Stunden überschritten, ist das Risiko für ein primäres Graftversagen erhöht(12).

Die Empfängeroperation wird in Graz in der sogenannten „Piggy-back“-Methode durchgeführt. Hierbei wird die kranke Leber der Empfängerin bzw. des Empfängers von der V. Cava abpräpariert und diese so erhalten (12).

Danach werden Pfortader und A. hepatica mit ihren Gegenstücken in der Empfängerin bzw. dem Empfänger End-zu-End anastomosiert, sowie die Gallenganganastomose, ebenfalls End-zu-End, durchgeführt.

Nach einbringen von Drains zur Drainage von Aszites und Blut, wird mit dem Wundverschluss begonnen(12).

1.1.6 Postoperatives Management

Die immunsuppressive Therapie wird im Anschluss an die Operation begonnen. Patientinnen und Patienten erhalten Methylprednisolon, welches in den ersten

postoperativen Tagen langsam reduziert wird. In einigen Fällen werden polyklonale Antikörper verabreicht. Diese Kombination bietet den Patientinnen und Patienten einen Schutz unter dem die definitive, individuell angepasste Erhaltungstherapie langsam eingeschlichen werden kann. Prograf und Cellcept sind die Medikamente die derzeit als Basis-Immunsuppression in Verwendung sind. Ziel ist es, Patientinnen und Patienten ab dem dritten Monat nach der Transplantation nur noch mit niedrig dosiertem Kortison zu behandeln bzw. das Kortison auszuschleichen.

Das sogenannte Abstoßungsmonitoring erfolgt aufgrund folgender Laborparameter:

- Transaminasen
- Bilirubin
- Cholinesterase
- Gerinnung

Zusätzlich zu oben genannten Parametern wird auch noch das CRP bestimmt und ein Leukozytenblutbild durchgeführt. Zur histologischen Verifizierung einer Abstoßung wird eine Biopsie durchgeführt.

Abstoßungsreaktionen werden nach Lebertransplantationen eher selten beobachtet. Sollte es dennoch Zeichen einer Abstoßungsreaktion geben, ist diese durch eine Anpassung der immunsuppressiven Therapie in der Regel gut beherrschbar.

Um das Risiko von Infektionen so gering wie möglich zu halten, wird die niedrigst mögliche Dosis an Immunsuppressiva gegeben. Auch das kurzfristige Absetzen der Immunsuppressiva unter täglicher Kontrolle der Transaminasen ist möglich. In den ersten Tagen werden Trachealsekret, Sputum, Harn, Blut und das Wundsekret regelmäßig serologisch auf Erreger untersucht um etwaige Infektionen schnellstmöglich zu erkennen.

Bei komplikationslosem Verlauf können Patientinnen und Patienten nach einer ein bis zweitägigen Betreuung auf der Intensivstation, nach zwei bis drei Wochen in die häusliche Pflege entlassen werden(12).

2 Gallengangsystem

2.1 Anatomie und Histologie des Gallengangsystems

Anatomisch unterscheidet man intrahepatische, bzw. extrahepatische Gallenwege und die Gallenblase. Die intrahepatischen Gallenwege werden von den Canaliculi biliferi, Hering-Kanälchen, Ductus interlobulares biliferi, Subsegment- und Segmentgängen gebildet.

Die Canaliculi biliferi besitzen noch keine eigene Wand, sondern werden von den Zellmembranen der umgebenden Leberzellen begrenzt.

Die Hering-Kanälchen sind bereits von einem einschichtigen Epithel ausgekleidet. Sie dienen als Schaltstücke zwischen den Canaliculi biliferi und den Ductus interlobulares biliferi. Die Ductus interlobulares biliferi gehören zu den portalen Trias und liegen im sogenannten Portalfeld. Sie sind durch ein einschichtiges isoprismatisches Epithel ausgekleidet und münden in die Subsegment- und Segmentgänge, welche sich schließlich zu den beiden großen Gallengängen Ductus hepaticus dexter und Ductus hepaticus sinister vereinen. Ductus hepaticus dexter et sinister bilden gemeinsam mit dem Ductus hepaticus communis, dem Ductus cysticus der Vesica biliaris und dem Ductus choledochus, die extrahepatischen Gallenwege.

Der Ductus hepaticus communis hat eine Länge von 4-8cm und eine lichte Weite von ca. 5mm. Er liegt im freien Rand des Ligamentum hepatoduodenale und wird von der A. hepatica und der Pfortader begleitet(13).

Der Feinbau der Gallengänge ist ähnlich dem der Gallenblase. Die Schleimhaut wird von einem hochprismatischen Epithel mit Becherzellen gebildet. In der Lamina propria finden sich kollagene und elastische Fasern. Die Glandulae ductus biliaris sondern einen Schleim zum Schutz des Epithels ab(13).

Der Ductus choledochus mündet in das Duodenum wo die Sekretion der Galle durch den musculus sphincter oddi reguliert wird(13).

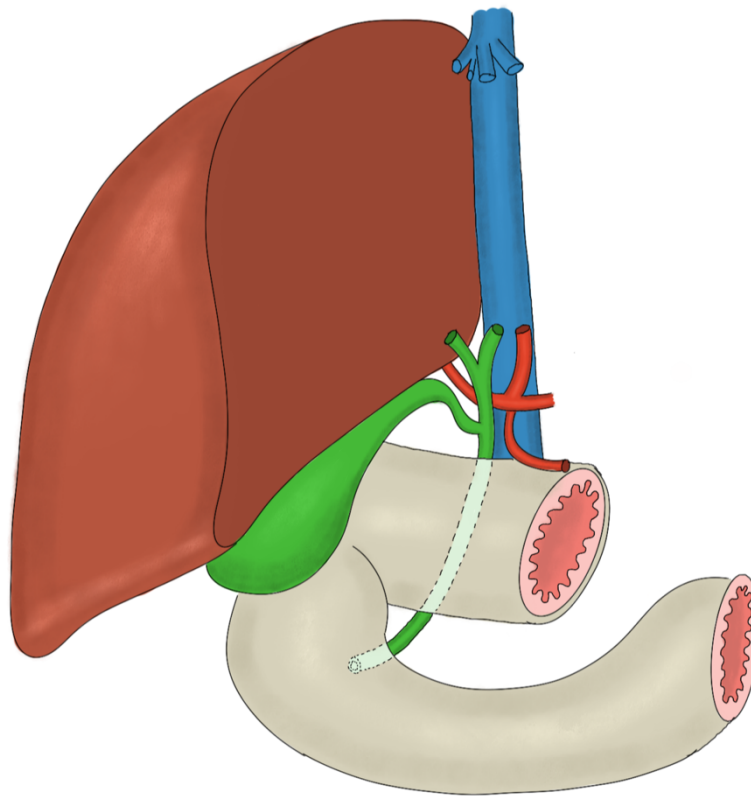


Abbildung 1 Anatomie der Gallengänge

2.2 Chirurgische Technik der Gallengangs Anastomosen

2.2.1 End-zu-End-Anastomose

In den meisten Transplantationszentren, ist die End-zu-End-Anastomose des Gallenganges bei der Lebertransplantation des Erwachsenen Standard. Im Folgenden sollen die verschiedenen Möglichkeiten der technischen Durchführung der End-zu-End-Anastomose, wie sie an der Transplantationschirurgie Graz in den letzten Jahren durchgeführt wurden, beschrieben werden.

Die frühen Transplantationen wurden an der Transplantationschirurgie Graz überwiegend in Einzelknopftechnik durchgeführt, später kam die vollständig fortlaufende Naht hinzu und in den letzten Jahren hat sich die Kombination beider Varianten durchgesetzt.

Da die Gallengangskomplikationen nach wie vor ein großes Problem im Rahmen der Lebertransplantation darstellen, könnte die Gallengangskomplikation mit der chirurgischen Technik assoziiert sein und als eigenständiger Risikofaktor gelten. Castaldo et.al. haben in

einer retrospektiven Studie die vollständig fortlaufende Naht und die vollständige Einzelknopfnahnt verglichen. Hier konnte gezeigt werden, dass es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Auftretens einer Gallengangskomplikation (Stenose oder Leckage) oder des Organ- bzw. Patientenüberlebens gab(14).

Eine neuere Studie von Jafari et.al. lieferte ein ähnliches Ergebnis für den Vergleich zwischen der vollständig fortlaufenden Naht und der Kombination Hinterwand fortlaufend/Vorderwand Einzelknopf. Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz der Gallengangskomplikationen gezeigt werden(15).

2.2.2 Biliodigestive Anastomose

Bei einer biliodigestiven Anastomose (BDA) wird operativ eine Verbindung zwischen dem Gallengang und dem Intestinum hergestellt. Eine Variante der BDA ist die Choledochoduodenostomie, welche aber aufgrund der Gefahr einer aszendierenden Cholangitis nur noch selten durchgeführt wird. Die Methode der Wahl ist die sogenannte Roux-Y-Hepaticojejunostomie, bei der eine Jejunumschlinge abgesetzt und hochgezogen wird und an welche dann wiederum der Gallengang anastomosiert wird(16).

Diese beiden Techniken haben sich in der chirurgischen Durchführung der Gallengangs Anastomose durchgesetzt.

Die Roux-Y-Hepaticojejunostomie weist jedoch einige Nachteile auf: längere Operationsdauer, höhere Gefahr einer bakteriellen Kontamination und die fehlende Möglichkeit einer endoskopischen Intervention nach der Lebertransplantation. Heute gilt die End-zu-End-Anastomose als Standardverfahren, sowohl für DDLT als auch für LDLT. Die Vorteile liegen in der anatomischen Rekonstruktion der Gallengänge, der Möglichkeit der endoskopischen Intervention und dem Erhalt des Musculus sphincter oddii. Bei besonders kleinen Gallengängen weist die End-zu-End-Anastomose allerdings ein erhöhtes Risiko für Gallengangsstenosen auf als die Roux-Y-Hepaticojejunostomie(17).

2.2.3 Indikationen zur primären biliodigestiven Anastomose

Die primäre biliodigestive Anastomose wird dann als solche bezeichnet, wenn im Rahmen der Ersttransplantation eine BDA angelegt wird. Dies wird für Patientinnen und Patienten mit Erkrankungen der Gallenwege, wie etwa der primär biliären Cholangitis (PBC) oder der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) empfohlen, findet aber auch dann Anwendung,

wenn beispielsweise eine zu große Größendifferenz des Spender- bzw. Empfängergallenganges für eine End-zu-End-Anastomose, besteht(18).

Im Vergleich dazu wird eine BDA auch häufig bei notwendigen Reoperationen im Rahmen von Gallengangskomplikationen angelegt. Diese Form wird als sekundäre BDA bezeichnet.

2.3 Gallengangskomplikationen

2.3.1 Allgemein

Gallengangskomplikationen stellen mit einer Inzidenz von ca. 10-40% und einer Mortalitätsrate von 8-15% (1) eine der häufigsten Komplikationen nach der Lebertransplantation dar. Es gilt zwischen Gallengangsleckagen und Gallengangsstenosen zu unterscheiden.

2.3.2 Risikofaktoren für Gallengangsleckagen

Welling et al.(19) beschreiben in ihrer retrospektiven Analyse folgende Risikofaktoren für das Auftreten von Gallengangsleckagen:

- Fortgeschrittenes Alter der Empfängerin bzw. des Empfängers
- Hoher MELD-Score
- Fortgeschrittenes Alter der Spenderin bzw. des Spenders
- Lange warme Ischämiezeit

Im Vergleich dazu, werden auch protektiv wirkende Faktoren angeführt:

- Roux-Limb
- Internal Stent

2.3.3 Risikofaktoren für Gallengangsstenosen

Dieselben Parameter wurden auch für die Gallengangsstenose ausgewertet, mit dem Ergebnis, dass das Empfängeralter und der MELD-Score keine signifikanten Risikofaktoren darstellen, sehr wohl aber das fortgeschrittene Spenderalter. Ein signifikant reduziertes Risiko für das Auftreten von Gallengangsstenosen konnte bei der Verwendung von Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat-Lösung (HTK) im Vergleich zur University of Wisconsin (UW) Lösung nachgewiesen werden, was den Autoren zufolge auf die geringere Viskosität der

Lösung zurückzuführen sein könnte. Allerdings beschreibt eine andere Studie (20) ein signifikant erhöhtes Risiko für einen Transplantatverlust bei Verwendung der HTK-Lösung im Vergleich zur UW-Lösung, insbesondere bei Spenderinnen und Spendern nach einem Cardiac-Arrest.

Als einen weiteren protektiv wirkenden Faktor gegen Gallengangsstenosen beschreiben die Autoren die Verwendung eines „Transcystic Tube“.

Ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Gallengangsstenose besteht nach einer Gallengangsleckage.

2.3.4 Nicht-anastomosenassoziierte Gallengangsstenosen

Op den Dries et al.(1) widmen sich in ihrer Publikation „Protection of bile ducts in Liver Transplantation: Looking beyond Ischemia“ den nicht anastomosenassoziierten Stenosen (NAS). Im Vergleich zu anastomosenassoziierten Stenosen stellen NAS eine weitaus heterogenere Gruppe dar und werden im Allgemeinen auch als deutlich problematischer im Hinblick auf das Outcome der Patientinnen und Patienten gesehen. NAS können in allen Abschnitten des Gallengangssystems auftreten, sowohl intrahepatisch als auch extrahepatisch. Bedingt durch eine häufig auftretende Therapieresistenz und limitierte therapeutische Möglichkeiten sterben bis zu 50% der NAS-Patientinnen und Patienten, oder benötigen eine Retransplantation. Ursachen für NAS können in folgende drei Gruppen eingeteilt werden:

- Ischämisch verursachte NAS

Gallengänge werden ausschließlich über arterielle Gefäße versorgt, wodurch es z.B im Rahmen eines thrombotischen Verschlusses der Arteria hepatica (HAT) zu einer massiven Gallengangsnekrose kommen kann.

- Immunmodulierte NAS

NAS werden mit einigen immunologischen Prozessen in Verbindung gebracht. Die genaue Pathogenese dieser immunologischen Prozesse ist jedoch noch ungeklärt.

- Zytotoxische NAS

Hydrophobe Gallesalze können sowohl an Hepatozyten, als auch an Cholangiozyten Schaden verursachen und tragen so zur Entstehung von NAS bei.

2.3.5 Therapie der Gallengangskomplikationen

Therapie der Gallengangsstenose

Wird bei Patientinnen oder Patienten aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes (beginnender Ikterus, Pruritus, Anstieg der Cholestaseparameter im Labor) eine Gallengangsstenose vermutet, so ist die Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie (MRCP), aufgrund der Genauigkeit ihrer Ergebnisse, das diagnostische Mittel der Wahl. Bestätigt die MRCP das Vorliegen einer Gallengangsstenose bestehen drei Möglichkeiten, diese zu therapieren:(21)

- Endoskopische Therapie (Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie - ERCP)
- Perkutane Therapie (Perkutane transhepatische Cholangiographie - PTC)
- Operative Therapie/Retransplantation

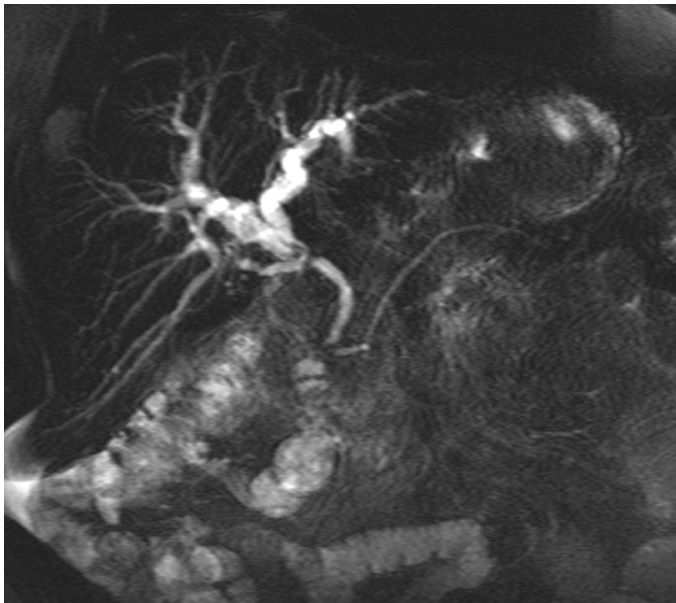


Abbildung 2 Magnetresonanztomographie Cholangiopankreatikographie

Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie

Die ERCP stellt das therapeutische Mittel erster Wahl dar. Anfangs wurde ausschließlich eine Ballondilatation durchgeführt, welche aber relativ hohe Raten an Rezidiven aufwies. Nach aktuellem Stand wird eine Ballondilatation durchgeführt und anschließend ein Plastikstent eingesetzt. Mit dieser Methode können gute Langzeitresultate von 75-90% erzielt werden.(21)

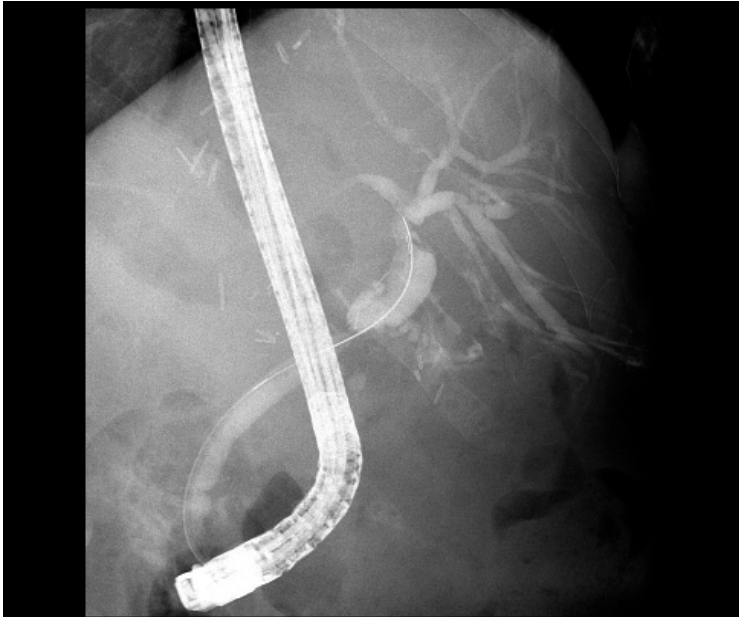


Abbildung 3 Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie

Perkutane transhepatische Cholangiographie

Die PTC wird in der Regel durchgeführt, wenn eine ERCP nicht den gewünschten Erfolg bringt, oder diese zum Beispiel im Rahmen einer biliodigestiven Anastomose, nicht möglich ist. Trotz guter Ergebnisse birgt die PTC deutlich höhere Risiken als eine ERCP, wie zum Beispiel Blutungen (insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit Koagulopathien aufgrund der LT), aber auch Gallengangsleckagen und Infektionen.

Auch die Belastung der Patientinnen und Patienten durch den externen Katheter, welcher für die Dauer der Therapie gelegt wird, ist mit ein Grund für die seltenere Anwendung des Verfahrens.(21)

Operative Therapie

Die operative Therapie von Gallengangstenosen wird als Ultima Ratio gesehen, wenn weder ERCP, noch PTC zum gewünschten Erfolg führen. Wurde bei Patientinnen oder Patienten eine End-zu-End-Anastomose der Gallengänge durchgeführt, so ist die operative Therapie der Wahl die Durchführung einer biliodigestiven Anastomose im Sinne einer Roux-Y hepaticojejunostomie.(21)

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Es handelt sich hierbei um eine retrospektive Datenanalyse, welche an der Universitätsklinik für Transplantationsmedizin Graz durchgeführt wurde. Die relevanten Daten wurden aus dem Datenbanksystem MEDOCS entnommen, in Microsoft Excel zusammengefasst und in SPSS ausgewertet.

3.2 Studienpopulation

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 257 Patientinnen und Patienten, welche im Zeitraum von 21.08.2008 bis 05.05.2020 eine Lebertransplantation an der Universitätsklinik für Transplantationschirurgie Graz erhalten haben, einbezogen. Patientinnen und Patienten die vor 2008 transplantiert wurden, wurden aufgrund der oft ungenügenden Dokumentation relevanter Daten aus der Studie ausgeschlossen.

3.3 Datenerhebung

Alle benötigten Daten stammen aus dem Datenbanksystem MEDOCS und wurden in Microsoft Excel gesammelt.

Folgende Daten wurden erhoben:

- Alter der Empfängerinnen und Empfänger
- Alter der Spenderinnen und Spender
- Geschlecht
- Indikation zur LTx
- Tage auf der Warteliste
- Lab-MELD-Score der Patientinnen und Patienten
- Child-Pugh-Score der Patientinnen und Patienten
- Schnitt-Naht-Zeit
- Kalte Ischämiezeit
- Operative Technik (Gallengang End-zu-End oder primäre BDA)
- CMV-Match (D-/R-, D+/R-, D-/R+, D+/R+)
- Arterieller Flow

3.4 Definition der Gallengangskomplikationen

Die Gallengangskomplikation wurde für die folgende Arbeit dann als solche definiert, wenn diese auch therapiebedürftig war. Eine Intervention mittels ERCP, mit oder ohne Stentimplantation, Anlage einer PTCD oder auch eine offene Revision waren Kriterien für die Interpretation als Gallengangskomplikation.

Die Statistiken über das Auftreten einer Gallengangskomplikation, beziehen sich in dieser Arbeit auf das endgültige Spenderorgan. Im Falle einer Retransplantation also auf das zweite Graft, bzw. in einem Fall auch auf das dritte Graft.

3.5 Statistische Verfahren

Die statistische Analyse erfolgte mit SPSS Version 25. Bei normalverteilten Daten wurde der Mittelwert angegeben, bei nicht normalverteilten Daten der Median mit Minimum und Maximum.

Die Identifikation von etwaigen Risikofaktoren für das Auftreten von Gallengangskomplikationen erfolgte mittels binär-logistischer Regression. Als signifikant wurden P-Werte unter 0,05 gewertet.

Weiter wurden mittels Kaplan-Meier-Funktion die Überlebensanalysen durchgeführt.

3.6 Endpunkte

Folgende Kriterien wurden als Endpunkte dieser Arbeit definiert:

- Patientenüberleben
- Organüberleben
- Zeitpunkt des Auftretens einer Gallengangskomplikation
- Auftreten einer Gallengangskomplikation
- Zeitpunkt des Auftretens einer Gallengangsleckage
- Auftreten einer Gallengangsleckage
- Zeitpunkt des Auftretens einer Gallengangsstenose
- Auftreten einer Gallengangsstenose

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik der Studienpopulation

Das mediane Alter der Empfängerinnen und Empfänger betrug 59,01 Jahre, bei einem Minimum von 15,15 Jahren und einem Maximum von 74,76 Jahren, das mediane Alter der Spenderinnen und Spender betrug 54,50 Jahre, mit einem Minimum von 5 Jahren und einem Maximum von 92 Jahren.

Der mediane Lab-MELD-Score der Empfängerinnen und Empfänger zum Zeitpunkt der LT betrug 15,00, mit einem Minimum von 5 und einem Maximum von 40.

Der Child Pugh Score betrug im Durchschnitt 8,00, mit einem Minimum von 4 und einem Maximum von 15.

Die mediane Zeit, die Patientinnen und Patienten auf der Warteliste verbrachten, lag bei 81 Tagen.

Demographische Daten

	TX-Age Rec.	Age Don.	Days on WL	CP-Score	Lab-MELD 1
Mittelwert	56,4847	52,08	171,7223	8,35	16,17
Median	59,0103	54,50	81,0000	8,00	15,00
Std.-Abweichung	11,34992	17,925	252,25246	2,189	6,615
Minimum	15,15	5	,00	4	5
Maximum	74,76	92	2036,00	15	40

Tabelle 3 Demographische Daten der Studienpopulation

Geschlechterverteilung der Empfängerinnen und Empfänger

Die Anzahl der Männer am Gesamtkollektiv lag bei 201 (78,2%), die Anzahl der Frauen bei 56 (21,8%). Das Durchschnittsalter der Männer betrug 59,02 Jahre, das der Frauen 56,83 Jahre.

		Häufigkeit	Prozent	Durchschnittsalter
Gültig	m	201	78,2	59,02
	w	56	21,8	56,83
	Gesamt	257	100,0	

Tabelle 4 Geschlechterverteilung der Studienpopulation

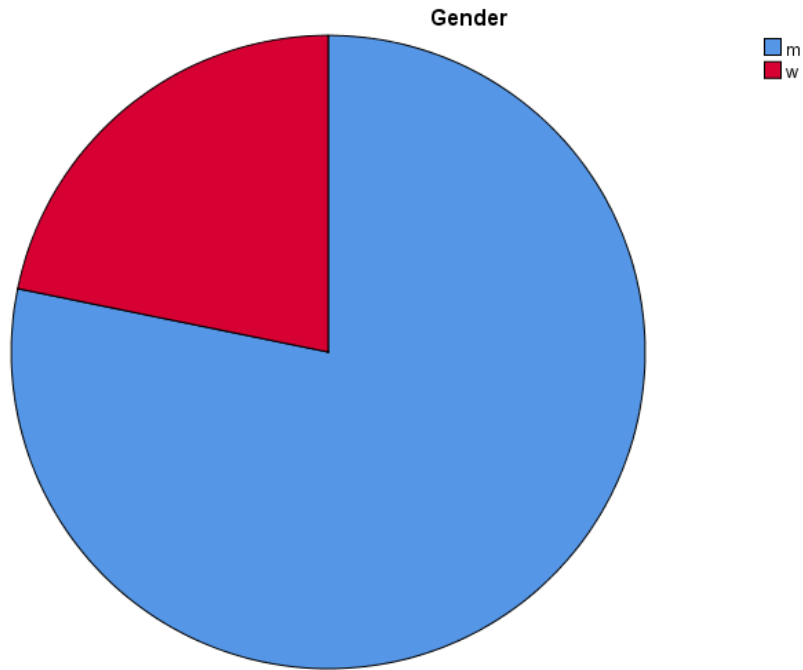


Abbildung 4 Diagramm Geschlechterverteilung

Indikationen zur Lebertransplantation

Die häufigste Indikation zur Lebertransplantation an der Universitätsklinik für Transplantationschirurgie Graz, stellt der alkoholtoxische Leberschaden (ALD) dar (n=140, 54,5%), gefolgt von der Hepatitis C Infektion (n=34, 13,2%) und der nicht-alkoholischen Steatohepatitis (n=17, 6,6%).

In folgender Tabelle sind alle weiteren Indikationen zur LT und ihre Häufigkeit zusammengefasst.

Indikationen zur LT

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	AAT	2	,8	,8	,8
	AIH	5	1,9	1,9	2,7
	ALD	140	54,5	54,5	57,2
	ALF	5	1,9	1,9	59,1
	ALF, AIH	2	,8	,8	59,9
	ALF, HBV	1	,4	,4	60,3
	HAT	4	1,6	1,6	61,9
	HBV	4	1,6	1,6	63,4
	HCC	1	,4	,4	63,8
	HCV	34	13,2	13,2	77,0
	LM/NET	3	1,2	1,2	78,2
	NASH	17	6,6	6,6	84,8
	PBC	2	,8	,8	85,6
	PNF	8	3,1	3,1	88,7
	PSC	11	4,3	4,3	93,0
	Sonstige	7	2,7	2,7	95,7
	SSC	9	3,5	3,5	99,2
	ZL	2	,8	,8	100,0
	Gesamt		257	100,0	100,0

Tabelle 5 Indikationen zur LT

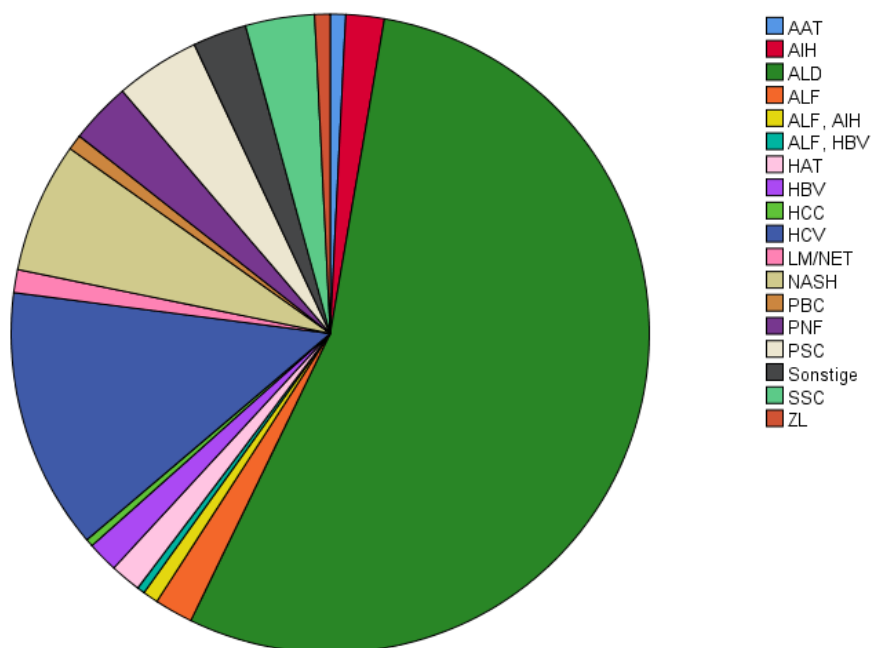


Abbildung 5 Diagramm Indikationen zur LT

Operative Daten

Die mediane kalte Ischämiezeit der Spenderlebern lag bei 380 Minuten, wobei die kürzeste Dauer mit 90 Minuten und die längste Dauer mit 1060 Minuten dokumentiert wurden.

In Bezug auf die operative Technik wurde bei 228 Patienten primär eine End-zu-End-Anastomose des Gallenganges durchgeführt, bei 23 Patienten erfolgte eine primäre biliodigestive Anastomose.

Die mediane Schnitt-Naht-Zeit lag bei 315,5 Minuten, die kürzeste Schnitt-Naht-Zeit wurde mit 106 Minuten, die Längste mit 754 Minuten angegeben.

Operative Daten				
	CIT	GG-EE	BDA prim.	OP-SNZ
Mittelwert	398,44	,90	,09	319,63
Median	380,00	1,00	,00	315,50
Std.-Abweichung	186,749	,299	,288	90,751
Minimum	90	0	0	106
Maximum	1060	1	1	754
Summe	78492	228	23	80548

Tabelle 6 Operative Daten

4.2 Patientenüberleben

1-Jahres-Patientenüberleben

Das 1-Jahres-PatientInnenüberleben lag bei 85,4%

2-Jahres-Patientenüberleben

Das 2-Jahres-Patientenüberleben lag bei 81,2%

5-Jahres-Patientenüberleben

Das 5-Jahres-Patientenüberleben lag bei 77,8%

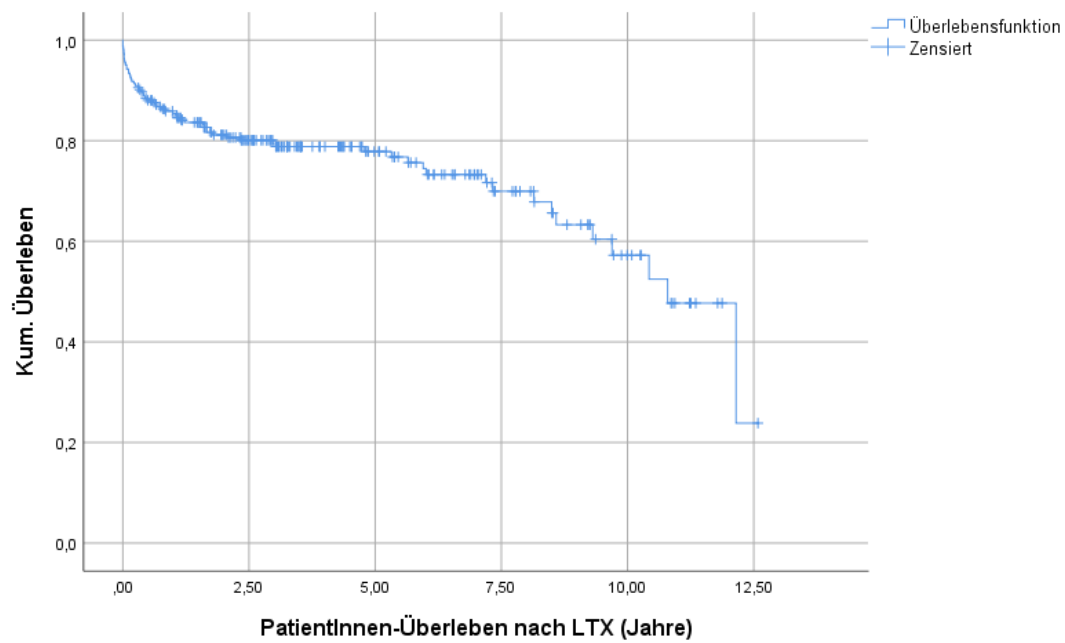


Abbildung 6 Kaplan-Meier-Kurve des Patientenüberlebens

4.3 Organüberleben

1-Jahres-Organüberleben

Das 1-Jahres-Organüberleben des ersten Transplantates lag bei 81,8%

2-Jahres-Organüberleben

Das 2-Jahres-Organüberleben des ersten Transplantates lag bei 77,6%

5-Jahres-Überleben

Das 5-Jahres-Organüberleben des ersten Transplantates lag bei 74,4%

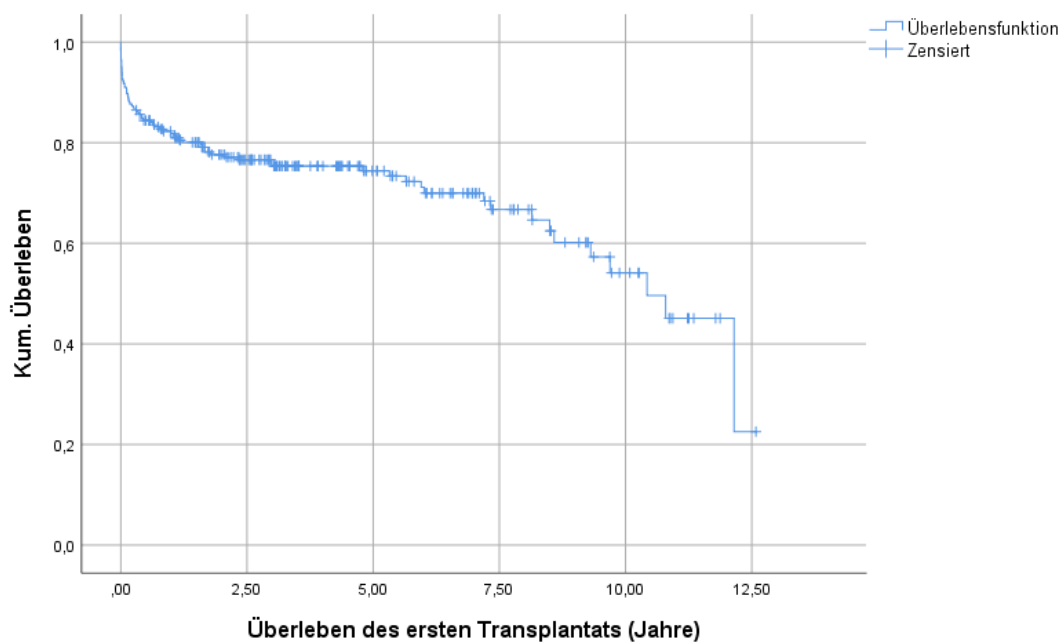


Abbildung 7 Kaplan-Meier-Kurve zum Überleben des ersten Transplantates

4.4 Auftreten von Gallengangskomplikationen

Das Auftreten von Gallengangskomplikationen im Verlauf der Zeit in der Studienpopulation wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Funktion ermittelt. Die im Folgenden beschriebenen Zahlen beziehen sich auf die Gesamtheit der Gallengangskomplikationen, also unabhängig davon, ob es sich um Gallengangsstenosen oder Gallengangsleckagen handelt. Hier konnte gezeigt werden, dass nach einem Jahr 69% der Patientinnen und Patienten keine Gallengangskomplikation erlitten, somit beträgt die Inzidenz der Gallengangskomplikationen im ersten postoperativen Jahr 31%.

Nach zwei Jahren hatten noch 59,9% der Patientinnen und Patienten keine Gallengangskomplikation erlitten, was eine Inzidenz der Gallengangskomplikationen im zweiten Jahr von 40,1% ergibt.

Über den gesamten beobachteten Zeitraum blieben 56,6% der Patientinnen und Patienten frei von einer Gallengangskomplikation. Die kumulative Inzidenz der Gallengangskomplikationen an der Transplantationschirurgie Graz über die letzten 12,5 Jahre beträgt somit 43,4%.

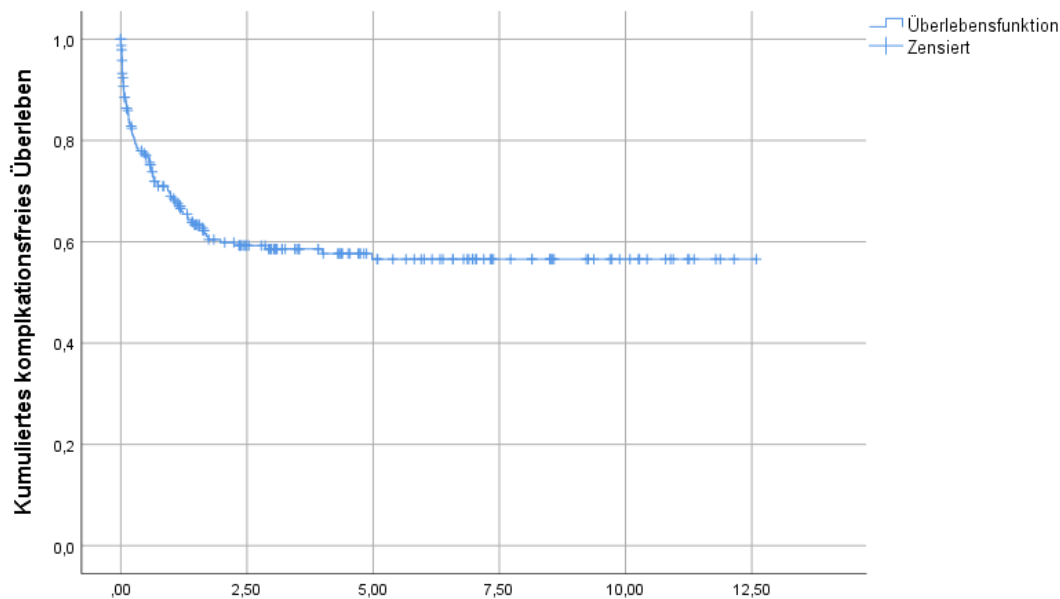


Abbildung 8 Kaplan-Meier-Funktion für das Auftreten von Gallengangskomplikationen

4.5 Differenzierung der Gallengangskomplikationen

Gallengangsstenosen

Die im Folgenden beschriebenen Zahlen beziehen sich lediglich auf das Auftreten von Gallengangsstenosen. Es konnte gezeigt werden, dass im ersten postoperativen Jahr 79% der Patientinnen und Patienten keine Gallengangsstenose erlitten, was einer Inzidenz von 21% entspricht. Nach zwei Jahren lag dieser Wert noch bei 70,4%, was wiederum eine Inzidenz von 29,6% zwei Jahre postoperativ, ergibt.

Innerhalb der beobachteten 12,5 Jahre konnte bei 66,9% der Studienpopulation keine Gallengangsstenose nachgewiesen werden, was eine Inzidenz von 33,1% über den gesamten beobachteten Zeitraum ergibt.

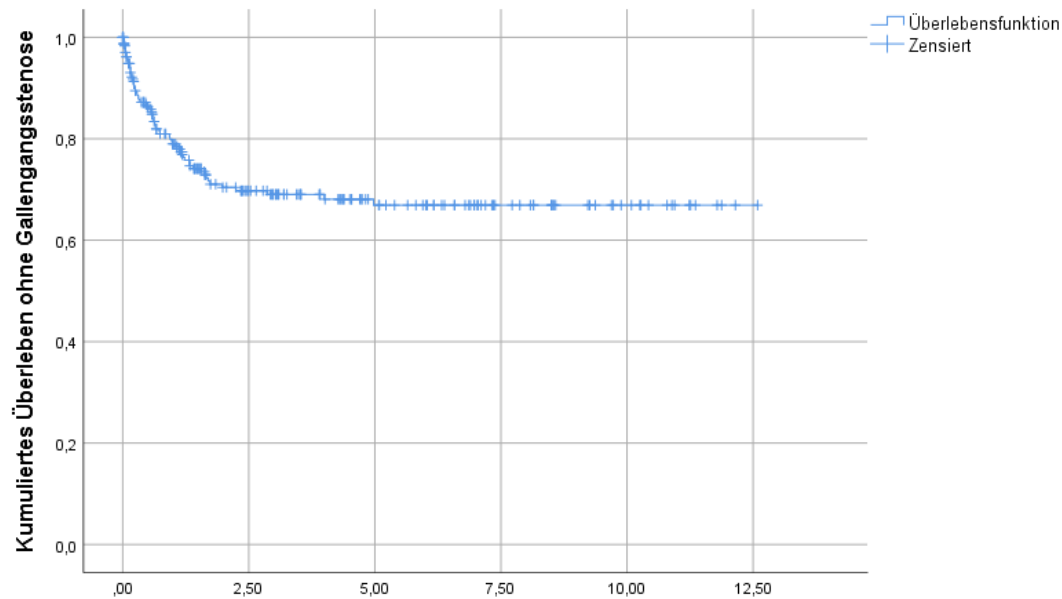


Abbildung 9 Kaplan-Meier-Kurve Freiheit von Gallengangsstenose

Gallengangsleckagen

Ebenfalls separat ausgewertet wurde das Auftreten von Gallengangsleckagen. Nach dem ersten postoperativen Jahr wurde bei 85,3% der Patientinnen und Patienten keine Gallengangsleckage beschrieben, was einer Inzidenz von 14,7% entspricht.

Nach zwei Jahren ergab sich nur eine geringe Zunahme der Inzidenz um 0,5% auf 15,2%.

Über den weiteren beobachteten Zeitraum blieb dieser Wert konstant, was mit der Annahme, dass Gallengangsleckagen insbesondere im ersten postoperativen Jahr im Bereich der Gallengangsanastomose auftreten, korreliert.

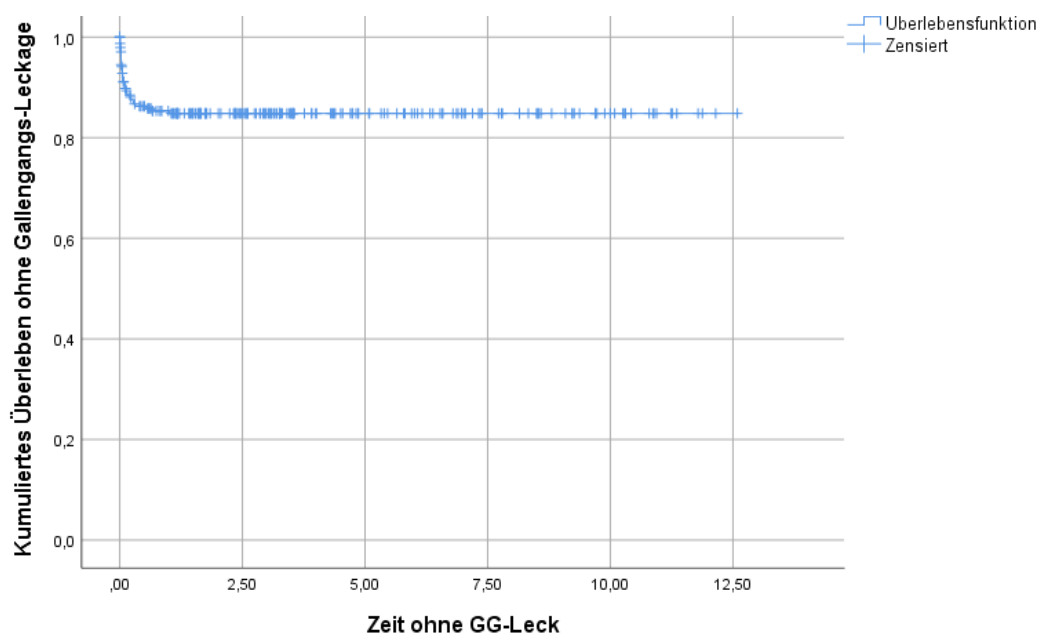


Abbildung 10 Kaplan-Meier-Kurve Freiheit von Gallengangsleckage

4.6 Vergleich End-zu-End-Anastomose und primär biliodigestive Anastomose

Bei 23 Patientinnen und Patienten wurde im Rahmen der Transplantation primär eine biliodigestive Anastomose angelegt. Ein Vergleich der konventionellen End-zu-End-Anastomose und der primären biliodigestiven Anastomose, konnte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,981$) im Hinblick auf das Auftreten einer Gallengangskomplikation zeigen.

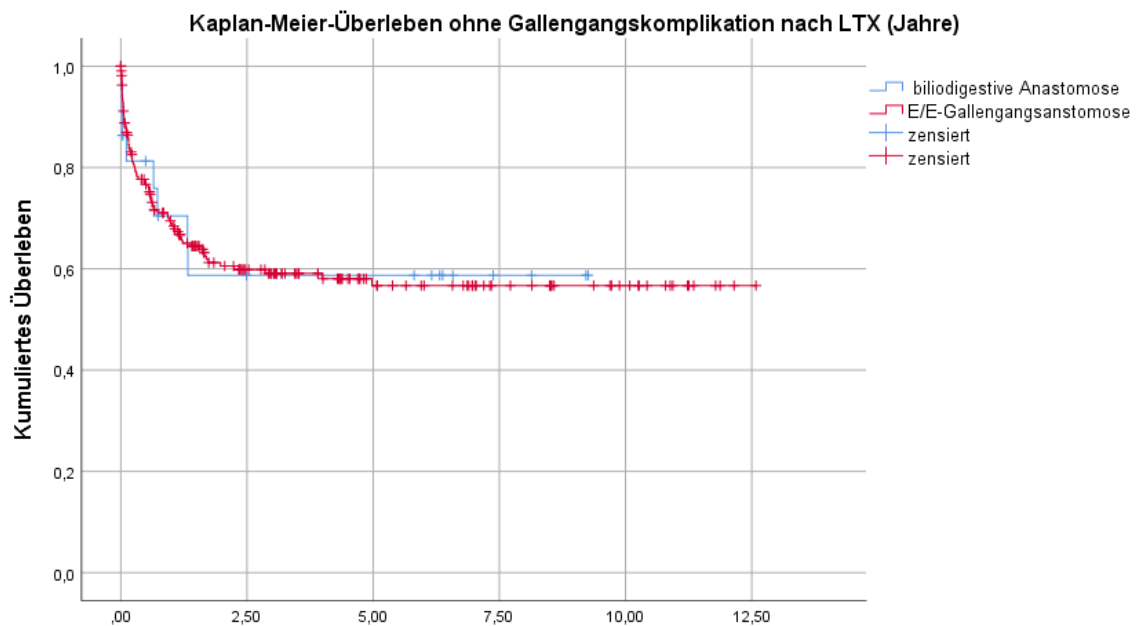


Abbildung 11 Kaplan-Meier-Kurve Vergleich E/E-Anastomose und primäre BDA

4.7 Auswirkung von Gallengangskomplikationen auf das Patientenüberleben

Ein signifikanter Einfluss des Auftretens einer Gallengangskomplikation auf das Gesamtüberleben im Allgemeinen, konnte nicht gezeigt werden ($p=0,145$).

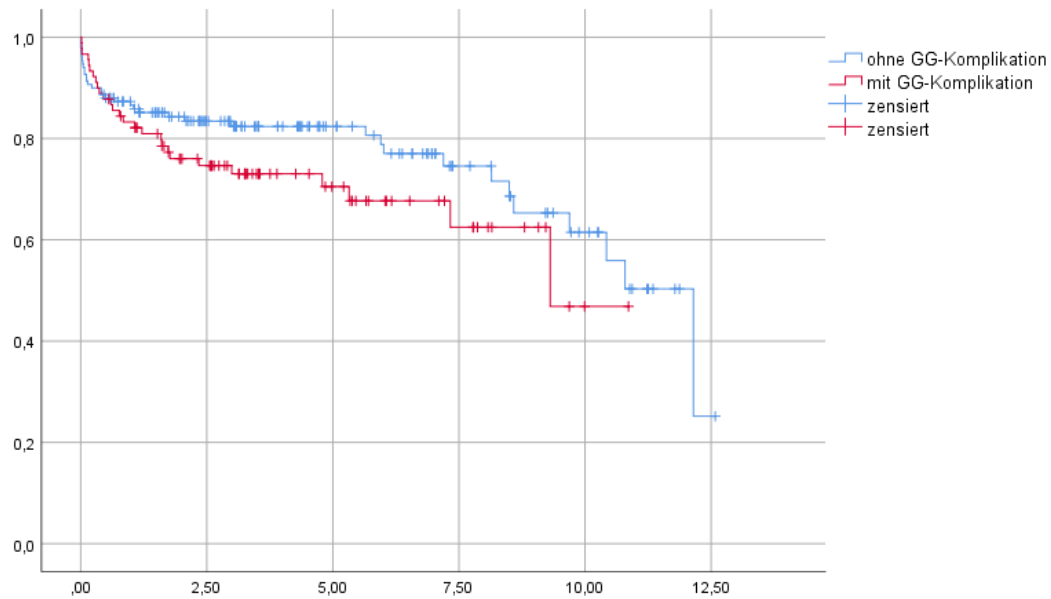


Abbildung 12 Kaplan-Meier-Kurve Patientenüberleben mit und ohne GG-Komplikation

Bei Patientinnen und Patienten bei denen aufgrund der Gallengangskomplikation eine Revisions-Operation notwendig wurde, konnte jedoch ein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben dieser Patientinnen und Patienten gezeigt werden ($p=0,017$).

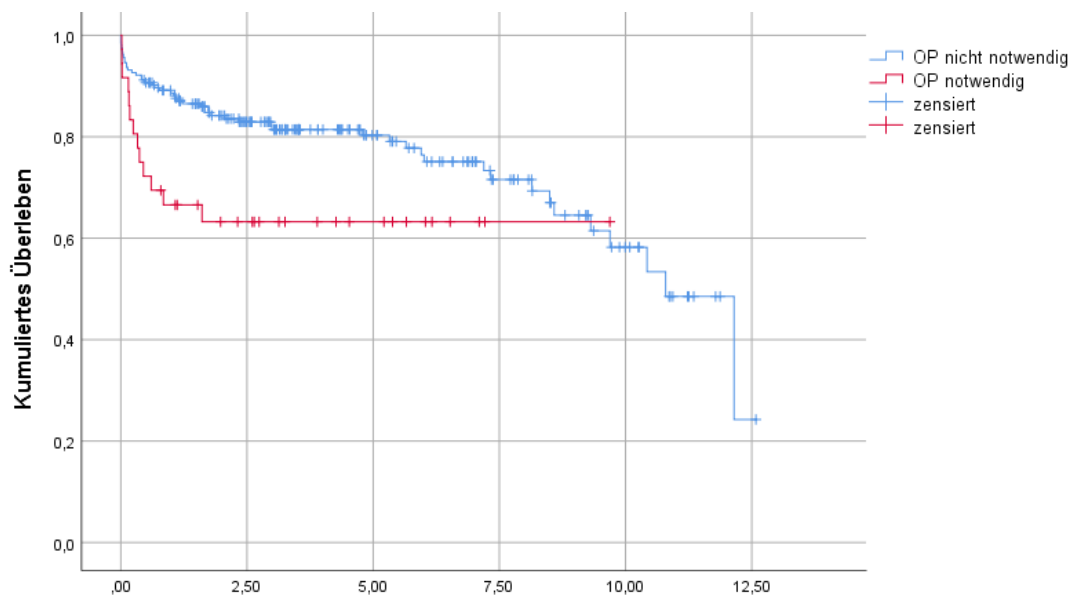


Abbildung 13 Kaplan-Meier-Kurve für das Patientenüberleben bei notwendiger Revisionsoperation aufgrund einer Gallengangskomplikation

4.8 Prädiktoren und Risikofaktoren

Verschiedene Risikofaktoren für das Auftreten von Gallengangskomplikationen wurden in der Literatur bisher beschrieben(19). Auch im Rahmen dieser Arbeit wurde eine entsprechende Analyse der Daten durchgeführt. Basierend auf der bisherigen Literatur wurden folgende Parameter mittels binär-logistischer Regression analysiert:

- Alter der Spenderin bzw. des Spenders
- Alter der Empfängerin bzw. des Empfängers
- Lab-MELD zum Zeitpunkt der Listung
- Kalte Ischämiezeit des Spenderorgans in Minuten (CIT)
- Flow der Arteria hepatica im Rahmen der Transplantation
- CMV-Risikokonstellation (D+/R-) zwischen Spender und Empfänger
- CMV-PCR positive Episode in den ersten 6 Monaten nach LTX

Als abhängige Variablen wurden einerseits das Auftreten einer postoperativen Gallengangsstenose, andererseits das Auftreten eines Gallecks definiert. Die Regression wurde im Einschlussverfahren berechnet.

4.8.1 Auftreten einer Gallengangsstenose: Binär-logistische Regression der Kofaktoren

		RegressionskoeffizientB	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP (B)	
								Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 1 ^a	TX-Alter Rec.	-,031	,025	1,639	1	,200	,969	,923	1,017
	Lab-MELD 1	-,063	,049	1,656	1	,198	,939	,852	1,034
	CIT	,002	,001	1,232	1	,267	1,002	,999	1,005
	Flow A.	-,001	,002	,213	1	,645	,999	,996	1,002
	BDA prim.(1)	-1,008	1,165	,749	1	,387	,365	,037	3,582
	CMV-PCR pos.	1,016	,612	2,756	1	,097	2,763	,832	9,170
	CMV-Match_D+/R-(1)	,158	,639	,061	1	,805	1,171	,335	4,094
	Age Don.	,035	,017	4,306	1	,038	1,036	1,002	1,070
Konstante	-,091	1,921	,002	1	,962	,913			

Tabelle 7 Binär-logistische Regression Gallengangsstenosen

Signifikanz erreichte in dieser Analyse nur das Spenderalter ($p < 0,038$).

4.8.2 Auftreten einer Gallengangsleckage: Binär-logistische Regression der Kofaktoren

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP (B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 1 ^a								
TX-Alter Rec.	,710	429,598	,000	1	,999	2,035	,000	.
Lab-MELD 1	4,796	786,059	,000	1	,995	120,995	,000	.
Flow A.	,008	66,363	,000	1	1,000	1,008	,000	3,105E+56
CMV-PCR pos.	-22,776	23366,734	,000	1	,999	,000	,000	.
CMV-Match_D+/R-(1)	20,277	12587,546	,000	1	,999	640230631,2	,000	.
Age Don.	-,560	457,662	,000	1	,999	,571	,000	.
CP-Score	-3,348	2699,255	,000	1	,999	,035	,000	.
CIT	,077	21,840	,000	1	,997	1,081	,000	4,208E+18
Konstante	-163,652	63827,925	,000	1	,998	,000		

Tabelle 8 Binär-logistische Regression Gallengangsleckagen

In dieser Analyse erreichte keiner der inkludierten Kofaktoren Signifikanz.

4.8.3 Auftreten einer therapiepflichtigen Gallengangskomplikation: Binär-logistische Regression der Kofaktoren

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP (B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 1 ^a								
TX-Alter Rec.	-,036	,024	2,321	1	,128	,964	,920	1,010
Lab-MELD 1	-,036	,058	,394	1	,530	,964	,861	1,080
Flow A.	,000	,002	,060	1	,806	1,000	,996	1,003
CMV-PCR pos.	,830	,630	1,733	1	,188	2,292	,667	7,882
CMV-Match_D+/R-(1)	,055	,638	,007	1	,932	1,056	,302	3,689
Age Don.	,036	,018	4,221	1	,040	1,037	1,002	1,073
CP-Score	-,088	,153	,330	1	,566	,916	,679	1,235
CIT	,003	,002	3,709	1	,054	1,003	1,000	1,006
Konstante	-,917	2,165	,179	1	,672	,400		

Tabelle 9 Binär-logistische Regression therapiepflichtige Gallengangskomplikation

Wurden in der Analyse alle therapiepflichtigen Gallengangskomplikationen als abhängige Variable definiert, zeigte sich erneut das Spenderalter als einziger signifikanter Prädiktor ($p < 0,040$). Der Kofaktor kalte Ischämiezeit (CIT) des Transplantats lag nahe der Signifikanzgrenze ($p = 0,054$).

5 Diskussion

Die als „Achilles-Ferse der Lebertransplantation“ bezeichneten Gallengangskomplikationen stellen nach wie vor ein großes Problem der sonst so etablierten Lebertransplantation dar.

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie, wurden 257 Patientinnen und Patienten die an der Universitätsklinik für Transplantationschirurgie Graz, im Zeitraum von 21.01.2008 bis 05.05.2020 lebertransplantiert wurden, auf das Auftreten einer Gallengangskomplikation untersucht.

Ziel war es, einen Überblick über die demographischen Daten des Patientenkollektivs, das Outcome im Sinne des 1-, 2- und 5-Jahres-Patienten- und Organüberleben, sowie Daten betreffend die Gallengangskomplikationen (Einfluss auf das Gesamtüberleben, Vergleich End-zu-End-Anastomose und BDA, Risikofaktoren) zu erhalten.

Es konnte gezeigt werden, dass mit den Überlebensraten der Patientinnen und Patienten (1-Jahres-PatientInnenüberleben 85,4%), sowie auch mit dem Organüberleben (1-Jahres-Organüberleben 81,8%) an der Universitätsklinik für Transplantationschirurgie Graz im internationalen Vergleich, sehr gute Werte erreicht werden.

Im Vergleich dazu, liegt die Rate an Gallengangskomplikationen mit 43,4% deutlich über dem Wert, welcher international an anderen Transplantationszentren, erreicht wird. In Zusammenschau mit den dennoch sehr guten Überlebensraten, spricht dies jedoch immer noch für eine sehr gute Versorgung der Patientinnen und Patienten, insbesondere im postoperativen Management der Gallengangskomplikationen. Um auslösende Faktoren für diese hohe Rate an Gallengangskomplikationen zu identifizieren sind diesbezüglich in Zukunft noch weitere Untersuchungen notwendig.

Ein signifikanter Einfluss der drei eingangs in dieser Arbeit beschriebenen chirurgischen Techniken der End-zu-End-Gallenganganastomose (vollständig Einzelknopf, vollständig fortlaufend oder Hinterwand Einzelknopf, Vorderwand fortlaufend) auf das Entstehen einer Gallengangskomplikation konnte nicht gezeigt werden.

Auch im Vergleich der beiden grundlegend verschiedenen Techniken der End-zu-End-Anastomose und der primären BDA, konnte im Rahmen dieser Arbeit kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf das Auftreten einer Gallengangskomplikation gezeigt werden. Hier muss jedoch auch berücksichtigt werden, dass lediglich 23 von insgesamt 257 Patientinnen und Patienten eine primäre BDA erhalten haben.

Die Analyse der Risikofaktoren ergab einen signifikanten Einfluss des Spenderalters auf das Entstehen einer Gallengangsstenose ($p > 0,038$), sowie auf das Auftreten einer Gallengangskomplikation im Allgemeinen ($p < 0,040$). Angesichts der geringen Verfügbarkeit von Spenderorganen, scheint es jedoch nicht sinnvoll nur Spenderorgane von

jüngeren Patientinnen und Patienten zu transplantieren um so eine mögliche Reduktion der Gallengangskomplikationen zu erzielen.

Die Analyse der kalten Ischämiezeit verfehlte in der Auswertung die Signifikanzgrenze nur sehr knapp ($p < 0,054$), was Interpretationsspielraum für einen möglichen Einfluss auf die Entstehung der Gallengangskomplikationen zulässt. Bereits geringe Schwankungen in der Studienpopulation könnten diesen Wert durchaus in Richtung Signifikanz verschieben. Somit bleibt die Vermutung, dass auch eine lange kalte Ischämiezeit das Auftreten von Gallengangskomplikationen begünstigen könnte.

Für die restlichen potentiellen Risikofaktoren konnte keine Signifikanz im Hinblick auf das Entstehen einer Gallengangskomplikation gezeigt werden.

Diese Arbeit ist eine weitere von vielen, die die Herausforderungen der Gallengangskomplikationen nach Lebertransplantationen aufzeigt. Auch wenn die Gründe für das Entstehen der Gallengangskomplikationen mannigfaltig erscheinen, bleibt jedoch die Gewissheit, dass mit entsprechend gutem Management der Komplikationen ein sehr gutes Outcome und eine gute Lebensqualität für die Patientinnen und Patienten nach Lebertransplantationen, erzielt werden können.

6 Literaturverzeichnis

1. Op Den Dries S, Sutton ME, Lisman T, Porte RJ. Protection of bile ducts in liver transplantation: Looking beyond ischemia. *Transplantation*. 2011;92(4):373–9.
2. Akamatsu N, Sugawara Y, Hashimoto D. Biliary reconstruction, its complications and management of biliary complications after adult liver transplantation: A systematic review of the incidence, risk factors and outcome. *Transpl Int*. 2011;24(4):379–92.
3. Senninger N, Wolters HH, Dietl K-H. Innovative techniques in liver transplantation. *Chir Prax*. 2002;
4. Eurotransplant's region [Internet]. [zitiert 18. Oktober 2020]. Verfügbar unter: <https://www.eurotransplant.org/about-eurotransplant/region/>
5. Eurotransplant aims [Internet]. [zitiert 18. Oktober 2020]. Verfügbar unter: <https://www.eurotransplant.org/about-eurotransplant/eurotransplants-aims/>

6. Manfred Georg K, Arno L. Transplantationsmedizin: Ein Leitfaden für den Praktiker. 1. Aufl. De Gruyter; 2006. 183–184 S.
7. CredoWeb.at. Lebertransplantation- Indikation, Ablauf und das Leben danach [Internet]. 2018 [zitiert 18. September 2020]. Verfügbar unter: <https://www.credoweb.at/publication/104196/lebertransplantation-indikation-ablauf-das-leben-danach-video>
8. MELD Score [Internet]. [zitiert 20. September 2020]. Verfügbar unter: <http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Klinik-fuer-Allgemein-Viszeral-Transplantations-Chirurgie/de/0600-fachgebiete/transplantationschirurgie/lebertransplantation/index.html>
9. Cheng Y, Wei G-Q, Cai Q-C, Jiang Y, Wu A-P. Prognostic Value of Model for End-Stage Liver Disease Incorporating with Serum Sodium Score for Development of Acute Kidney Injury after Liver TransplantationCorrigendum: Association of Source of Memory Complaints and Increased Risk of Cognitive Impairmen. Chin Med J (Engl) [Internet]. 2018;131(11):1314. Verfügbar unter: <http://www.cmj.org/text.asp?2018/131/11/1314/232798>
10. Herold G. Innere Medizin 2017. Köln: Dr. med. Gerd Herold; 2017. 548 S.
11. Child Pugh Score [Internet]. [zitiert 20. September 2020]. Verfügbar unter: http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Medizinische-Klinik-und-Poliklinik-II/download/inhalt/downloads/klinikleitfaden/kapitel_40_lebertransplan.pdf
12. Die Lebertransplantation (LTX) [Internet]. [zitiert 18. Mai 2020]. Verfügbar unter: <http://chirurgie.uniklinikumgraz.at/transplantationschirurgie/abteilung/Fachbereiche/Leber TX/Seiten/default.aspx>
13. Anderhuber F, Pera F, Streicher J. Waldeyer - Anatomie des Menschen. 19. Aufl. 2012. 546–548 S.
14. Castaldo ET, Pinson CW, Feurer ID, Wright JK, Gorden DL, Kelly BS, u. a. Continuous versus interrupted suture for end-to-end biliary anastomosis during liver transplantation gives equal results. Liver Transplant. 2007;
15. Jafari A, Stoffels B, Kalff JC, Manekeller S. An improved suture technique for perform biliary reconstruction in orthotopic liver transplantation. Ann Transplant. 2016;
16. Schumpelick V, Bleese N, Mommsen U. Kurzlehrbuch Chirurgie. 8. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. 404–405 S.
17. Jabłonska B. End-to-end ductal anastomosis in biliary reconstruction: Indications

- and limitations. *Can J Surg.* 2014;57(4):271–7.
18. Kochhar G, Parungao JM, Hanouneh IA, Parsi MA. Biliary complications following liver transplantation. *World Journal of Gastroenterology.* 2013.
 19. Welling TH, Heidt DG, Englesbe MJ, Magee JC, Sung RS, Campbell DA, et al. Biliary complications following liver transplantation in the model for end-stage liver disease era: Effect of donor, recipient, and technical factors. *Liver Transplant.* 2008;
 20. Stewart ZA, Cameron AM, Singer AL, Montgomery RA, Segev DL. Histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK) is associated with reduced graft survival in deceased donor livers, especially those donated after cardiac death. *Am J Transplant.* 2009;
 21. Villa NA, Harrison ME. Management of biliary strictures after liver transplantation. *Gastroenterol Hepatol.* 2015;