

Isabelle Mohr

Dr. med.

**Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren, biliärer Komplikationen und labor-
chemischer Parameter auf das Langzeitoutcome nach orthotoper Lebertransplantation**

Fach/ Einrichtung: Humanmedizin/ Klinik für Gastroenterologie, Infektionskrankheiten und Vergiftungen des Universitätsklinikums Heidelberg

Doktorvater: Herr Prof. (apl.) Dr. med. Daniel N. Gotthardt

Die deutliche Verbesserung des Überlebens nach Lebertransplantation stellt die Nachsorge vor immer wieder neue Herausforderungen und Probleme. Insbesondere das Langzeitoutcome nach Lebertransplantation ist bisher kaum Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen.

Im Zuge dieser Arbeit konnten dreißig Prozent der Patienten (n=56) bereits über zehn Jahre nach Lebertransplantation nachverfolgt werden mit einem maximalen Beobachtungszeitraum von 27 Jahren nach LTx. Der Fokus der Arbeit lag auf dem Einfluss kardiovaskulärer Komplikationen mit besonderer Beachtung der Diagnose PTMS nach LTx, sowie auf der Bedeutung laborchemischer Parameter als Protektiv-oder Risikofaktoren im zeitlichen Verlauf nach LTx. Es erfolgte eine Einteilung der Studienkohorte in drei Gruppen entsprechend kurz-, mittel und langfristigem Überleben nach erfolgter orthotoper LTx. Insbesondere der mittelfristige Zeitraum drei bis zehn Jahre nach Lebertransplantation gestaltet sich bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse risikoreich, so dass in der Nachsorge besonders in dieser Zeitspanne auf kardiovaskuläre Risikofaktoren und auf die Diagnose eines metabolischen Syndroms geachtet werden muss. Ein zentraler Aspekt in Bezug auf die Entwicklung eines metabolischen Syndroms besteht in der Gewichtszunahme nach Lebertransplantation. Die Entwicklung eines arteriellen Hypertonus stellt einen weiteren, häufig durch die Immunsuppression verstärkten, Risikofaktor dar, der die Diagnose eines PTMS stützt.

Die Diagnose eines PTMS war im Zeitraum 5 bis 10 Jahre nach LTx am häufigsten vertreten, gefolgt vom Zeitraum 5 bis 10 Jahre und dem Zeitraum <5 Jahre. Die vorliegenden Daten zeigen, dass die Diagnose eines PTMS sowie das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse im Langzeitverlauf nicht erhöht sind. Insbesondere ist jedoch der Zeitraum 3 bis 10 Jahre nach LTx diesbezüglich risikobehaftet.

Die Herausforderung in der Nachsorge lebertransplantierte Patienten besteht vor allem darin, die immunsuppressive Therapie möglichst individuell auf die jeweiligen Bedürfnisse

abzustimmen und diese entsprechend dem Nebenwirkungsprofil an patienteneigene und insbesondere kardiovaskuläre Risikofaktoren anzupassen. Eine Abschätzung der Rate kardiovaskulärer Ereignisse mittels des PROCAM-Scores im längerfristigen Verlauf gelang nicht, jedoch könnte der PROCAM-Score als genereller Score für das Langzeitoutcome nach Lebertransplantation vielversprechend sein. Die Definition eines geeigneten Schwellenwertes zur Selektion von Patienten mit abschätzbar schlechterem Outcome könnte Gegenstand weiterer Studien werden.

Dem Risikofaktor Rauchen kommt im Rahmen der Nachsorge nach Lebertransplantation eine besondere Bedeutung zu. Mehr als ein Fünftel der Patienten sind aktive Raucher. Aktives Rauchen ist signifikant unabhängiger Risikofaktor für das Patienten- und Transplantatüberleben nach Lebertransplantation. Exraucher haben kein erhöhtes Risiko gegenüber Nichtrauchern. Rauchen ist ebenfalls unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor für ein reduziertes Gesamtüberleben sowie Risikofaktor für eine Retransplantation. Anhand der vorliegenden statistischen Berechnungen und den vorangegangenen Studien lassen sich als neue Erkenntnisse ableiten, dass aktives Rauchen auch im Langzeitverlauf nach Lebertransplantation für die Entwicklung einer Arteria hepatica Stenose und einer Gallengangsanastomosostenose einen vermeidbaren Risikofaktor darstellt. Der genaue Schädigungsmechanismus bleibt hier noch unklar. Vermutlich spielt in der Pathogenese eine Veränderung der Mikrovaskularisation eine übergeordnete Rolle. Dies könnte Gegenstand weiterer experimenteller Untersuchungen sein.

Darüber hinaus war in der Analyse der laborchemischen Parameter eine niedrig normale Glutamat-Oxalacetat-Transaminase zum Zeitpunkt drei Monate nach Lebertransplantation geschlechterunabhängig mit Langzeitüberleben assoziiert. Bezogen auf das Gesamtüberleben in Jahren ist der Benefit für Frauen größer als für Männer. Frauen mit Low-GOT (<35 U/l) lebten im Mittel 10,8 Jahre, Männer mit Low-GOT (<50 U/l) im Mittel 7,08 Jahre länger im Vergleich zu Patienten nach LTx mit normaler oder erhöhter GOT. Für die GPT zeigte sich ein ähnliches Ergebnis bei Verwendung eines gemeinsamen Referenzbereiches. Auch hier war eine niedrige GPT signifikant mit längerem Überleben von Patient und Organ assoziiert. Patienten mit kurz- und mittelfristigem Überleben nach LTx zeigten im Vergleich zur Langzeitkohorte zum Zeitpunkt 12 Monate nach LTx einen sprunghaften Anstieg von AP und GGT, welcher mit dem Auftreten von biliären Komplikationen assoziiert war.

Zusammenfassend können die in der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten Grundlage weiterer Studien sein, um das Langzeitoutcome und die Nachsorge nach Lebertransplantation zu optimieren.

