

Aus der Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. Jens Werner



**Retrospektive Untersuchung des klinischen Verlaufs nach
Lebertransplantation von Patienten mit Migrationshintergrund am Trans-
plantationszentrum München**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Maximilian Florian Koenig
Amberg
2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Markus Guba

Mitberichterstatter: PD Dr. Inge Kroidl

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Julian Bucher

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 01.07.2021

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	5
Tabellenverzeichnis.....	6
Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	8
1.1 Allgemein	8
1.2 Deutschland – ein Zu- und Einwanderungsland.....	9
1.3 Gesundheitliche Auswirkungen von Migration	9
1.4 Migration und Lebertransplantation.....	11
1.5 Relevante Parameter bei der Allokation von Spenderlebern.....	11
1.6 Soziale und ethnische Faktoren als Prädiktoren für den Zugang zur- und für das Outcome nach Lebertransplantation	13
2 Zielsetzung.....	15
3 Material und Methoden.....	16
3.1 Patientenkollektiv und Auswahlkriterien	16
3.2 Einteilung des Migrationsstatus	16
3.3 Methodik der Datenerhebung.....	17
3.4 Ethikantrag.....	18
3.5 Statistische Methoden.....	18
4 Ergebnisbeschreibung.....	20
4.1 Untersuchte Kohorte	20
4.2 Einteilung und Ergebnisse der deskriptiven Analyse.....	20
4.2.1 Gruppeneinteilung der Patienten mit Lebertransplantation.....	20
4.2.2 Zusammensetzung der Kohorte	21
4.2.3 Deskriptive Analyse des Migrationsstatus	22
4.2.4 Demographische Parameter.....	23
4.2.5 Allokationsparameter.....	23
4.2.6 Evaluation der Sprachkenntnisse und Entfernung zum Transplantationszentrum München	24
4.2.7 Indikationen zur Lebertransplantation.....	25
4.3 Überlebensanalyse	28
4.3.1 Outcome – 1-Jahres-Überlebensrate	28
4.3.2 Outcome – Gesamtüberleben	28

4.3.3	Outcome – Gesamtüberleben bei viraler Hepatitis	29
4.3.4	Outcome Gesamtüberleben – Geschlecht.....	30
4.3.5	Outcome Gesamtüberleben – Migrationsstatus	32
4.3.6	Outcome Gesamtüberleben–Sprachbarriere	33
5	Diskussion.....	34
5.1	Bisherige Studien zu Organtransplantationen bei Menschen mit Migrationshintergrund.....	35
5.2	Bevölkerungsanteil und Altersverteilung der Population mit Migrationshintergrund in Bayern – Rückschlüsse auf den Zugang zur Lebertransplantation	35
5.3	Prävalenz an Grunderkrankungen	36
5.4	Alter zum Zeitpunkt der Lebertransplantation	38
5.5	Subgruppenanalysen	39
5.6	Sprachbarriere und Kommunikationsqualität	39
5.7	Standort/Entfernung zu Transplantationszentrum.....	40
5.8	Versicherungsstatus.....	41
5.9	Limitationen und Stärken der Arbeit.....	41
6	Zusammenfassung und Schlussfolgerung	43
7	Literaturverzeichnis	48
8	Danksagung	57
9.	Eidesstattliche Erklärung.....	58

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gruppeneinteilung der Patienten mit Lebertransplantationen.....	21
Abbildung 2: Zusammensetzung der Bevölkerung und der untersuchten Kohorte mit Migrationshintergrund in der Region des Transplantationszentrums München(39)	22
Abbildung 3: Outcome Gesamtüberleben	29
Abbildung 4: Outcome Gesamtüberleben bei viraler Hepatitis	30
Abbildung 5: Outcome Gesamtüberleben im Hinblick auf das Geschlecht.....	31
Abbildung 6: Outcome Gesamtüberleben bei Patienten mit und ohne deutsche Staatsbürgerschaft	32
Abbildung 7: Outcome Gesamtüberleben-Sprachbarriere.....	33

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Personengruppen mit Migrationshintergrund, aufgliedert nach Staatsangehörigkeit, Geburtsland und eigenem Migrations- bzw. Aufenthaltsstatus	17
Tabelle 2: Merkmale aller Lebertransplantatempfänger (insgesamt), Empfänger ohne (Nonmig-Gruppe) und mit Migrationshintergrund (Mig-Gruppe)	24
Tabelle 3: Indikationen zur LT bei Patienten mit und ohne Migrationshintergrund	26
Tabelle 4: weitere Indikationen zur LT bei Patienten mit und ohne Migrationshintergrund	27
Tabelle 5: Outcome-1-Jahresüberlebensrate.....	28

Abkürzungsverzeichnis

LT	Lebertransplantation/en
Re-LT	Relebertransplantation/en
MELD	Model of Endstage Liver Disease
KMC	Kaplan-Meier-Kurven
Mig-Gruppe	Patientengruppe mit Migrationshintergrund
Nonmig-Gruppe	Patientengruppe ohne Migrationshintergrund
INR	International Normalized Ratio
ILR-Skala	Interagency Language Roundtable Scale
IQR	interquartil range→ Interquartilabstand
HCC	Hepatozelluäres Karzinom
SE	Standard Exception
NSE	Non-Standard Exception
RR	Hazard rate ratio
CI	Konfidenzintervall
LL	Lower Level
UL	Upper Level
w/m	weiblich/ männlich

1. Einleitung

1.1 Allgemein

Die Lebertransplantation (LT) hat sowohl in Deutschland als auch auf der ganzen Welt in den letzten Jahrzehnten zunehmend an Bedeutung gewonnen und stellt die einzige kurative Therapieoption bei terminalen Lebererkrankungen dar. Die Langzeit-Prognose ist mittlerweile sehr gut und hat sich aufgrund von Fortschritten der beteiligten Disziplinen in den letzten Jahren weiter verbessert. Dazu zählen zum einen die zunehmende Erfahrung in der Patientenselektion, schonendere Operationstechniken und Fortschritte in der individualisierten immunsuppressiven Therapie (1, 2) und zum anderen die Verbesserung der postoperativen Nachbehandlung (3), und der Behandlung viraler Hepatitiden vor LT bzw. Prävention der Reinfektion nach LT. Dank der Einführung von Cyclosporin A Anfang der 80er-Jahre konnte die 1-Jahres-Überlebensrate von 30% auf mehr als 70% gesteigert werden (1, 2). Durch die Umsetzung neuer Erkenntnisse der experimentellen Forschung in klinische Studien und Übernahme erfolgreicher Konzepte in die Routineversorgung konnte eine Verbesserung des Überlebens mit hoher individueller Lebensqualität erreicht werden (3).

Im Zeitraum zwischen 1963 bis 2019 wurden deutschlandweit insgesamt 26269 LT durchgeführt. 2014 lag die Lebertransplantationsrate bei 941. Seitdem sank sie etwas und lag 2019 bei 831 (4).

Ein grundsätzliches Problem der LT in Deutschland wie auch in anderen westlichen Ländern ist das Ungleichgewicht zwischen der zunehmenden Anzahl an Patienten auf der Warteliste und der stagnierenden Anzahl an verfügbaren Organen. Im Jahr 2019 waren laut des Jahresberichts der Deutschen Stiftung Organtransplantation (4) in Deutschland 1865 Patienten auf der Warteliste, wovon 868 transplantationsfähig waren und 997 nicht transplantabel.

Etablierte Möglichkeiten, um den Organmangel durch z.B. einer Split-Lebertransplantation oder eine Leber-Lebendspende zu kompensieren, werden in Deutschland zwar angewendet, allerdings reicht die Ausnutzung dieser Möglichkeiten bei Weitem nicht aus (1, 2).

1.2 Deutschland – ein Zu- und Einwanderungsland

In den vergangenen Jahrzehnten wurde Deutschland zunehmend ein Zu- und Einwanderungsland. Die Gründe dafür sind vielseitig und haben sich im Laufe der Jahre deutlich verändert. Mitte der 1950er Jahre kamen viele Gastarbeiter/-innen überwiegend aus den Mittelmeeranrainerstaaten wie z.B. der Türkei, Italien oder Spanien nach Deutschland und sahen hier die Chance, ihren Lebensunterhalt zu verdienen, weil sie in ihrer Heimat keine Beschäftigungsmöglichkeit fanden. Nach gewisser Zeit zogen auch die Ehepartner/-innen und Familienangehörigen nach. Dazu zählten vor allem auch Aussiedler/-innen (darunter ab 1993 sog. Spätaussiedler/-innen) aus Polen, Rumänien und der ehemaligen Sowjetunion. Je nach weltpolitischer Lage und dem aktuellen rechtlichen Rahmen halten sich zudem Asylsuchende und Flüchtlinge in unterschiedlicher Zahl in Deutschland auf (5). Manche erhofften sich durch die Einwanderung ein besseres Leben in Deutschland, wobei einige auch von ihren Arbeitgebern innerhalb eines international operierenden Konzerns, im diplomatischen Dienst oder für militärische Dienste ins Ausland geschickt wurden (6). Besonders in den letzten Jahren wanderten viele Menschen mit Migrationshintergrund, Asylsuchende und illegale Einwanderer aus politischen Gründen und wegen sozialer Ausgrenzung im Geburtsland nach Deutschland ein (7, 8).

1.3 Gesundheitliche Auswirkungen von Migration

Infolge der vielen Einwanderungswellen in Deutschland stellt sich neben dem komplexen und kontroversen Thema der „Integration“ von Menschen mit Migrationshintergrund auch zunehmend die Frage, ob sich ein Zusammenhang zwischen „Migration und Gesundheit“ herstellen lässt. Mit dieser Thematik setzten sich bereits in den 1970er und 1980er Jahren einige Ärzte aus den medizinischen Fachbereichen Gynäkologie, Innere Medizin, Psychosomatik und Psychiatrie auseinander. Sie interessierte vor allem, ob ein Zusammenhang zwischen Krankheit und der medizinischen Versorgung bei Gastarbeitern und ihren Familien besteht (9). Zu der Thematik „Migration und Gesundheit“ treten nun auch andere Fragen und Problematiken auf, ob beispielsweise eine Erkrankung Folge von Migration sein kann, oder ob bestimmte Erkrankungen bei einer Migrations-

gruppe häufiger auftreten (9). Darüber hinaus sind auch Fragen zu soziokulturellen, administrativen und ökonomischen Bereichen der Gesundheitsversorgung bedeutsam wie z.B. der Zugang zu Präventions- und Versorgungsleistungen oder auch die interkulturelle Zusammenarbeit und Kommunikation (9).

Laut des Schwerpunktberichts: Migration und Gesundheit von Oliver Razum et al. von 2008 (5) bringt die Einwanderung nach Deutschland für die meisten Menschen mit Migrationshintergrund zugleich Chancen, aber auch Risiken in sozialer, ökonomischer und auch in gesundheitlicher Hinsicht mit sich. Große Einflussfaktoren für die Gesundheit von Menschen mit Migrationshintergrund sind die Lebensbedingungen in der ehemaligen Heimat mit den dort herrschenden Risiken von Infektionskrankheiten und der genetische sowie auch kulturelle und sprachliche Hintergrund der Menschen mit Migrationshintergrund und ihrer Familien (5). Zu gesundheitlichen Belastungen können auch migrationsbedingte psychosoziale Belastungen wie z.B. Verfolgung und Folter, Familientrennung aber auch unklare rechtliche Rahmenbedingungen führen (10).

Bei Menschen mit Migrationshintergrund ist der Zugang zur Gesundheitsversorgung möglicherweise aufgrund von Sprachbarrieren, Informationslücken und kulturellen Unterschieden im Gesundheits- und Krankheitsverständnis erschwert (5). Dies kann dazu führen, dass viele Menschen mit Migrationshintergrund in Deutschland nicht die medizinische Versorgung bekommen, die sie eigentlich brauchten. Hierzu liegen bisher jedoch noch keine repräsentativen Daten vor. In bisherigen Studien waren die Fallzahlen zu gering, nur regional begrenzt erhoben und konnten nur schwer verglichen werden (11).

Die Menschen mit Migrationshintergrund sind zudem häufig über bestehende Angebote im Gesundheitsbereich nicht ausreichend informiert und nehmen Gesundheitsdienstleistungen nicht in der Weise in Anspruch wie die einheimische Bevölkerung (12). Sie erhalten z.B. häufiger diagnostische Untersuchungen und bekommen mehr Arzneimittel verschrieben, was auf eine erschwerte Kommunikation zwischen Arzt und Patient hindeuten kann (12). Oft werden für die Erhebung der Krankheitsgeschichte und für die Therapieplanung zum Übersetzen komplizierter medizinischer Inhalte unqualifizierte Hilfskräfte oder Angehörige hinzugezogen (12).

1.4 Migration und Lebertransplantation

Da sich Deutschland aktuell in einer Einwanderungswelle befindet, werden auch die Transplantationszentren immer häufiger von Menschen mit Migrationshintergrund konfrontiert, die potentielle Kandidaten für eine Organtransplantation sind (13). Besonders in unserer retrospektiven Studie galt die Aufmerksamkeit den Patienten mit und ohne Migrationshintergrund, welche am Transplantationszentrum München lebertransplantiert wurden. Wir nahmen an, dass ein Migrationshintergrund Einfluss auf die Gesundheit der Betroffenen hat, in dem er sich einerseits auf das Risiko auswirkt, zu erkranken, und andererseits die Chance beeinträchtigt, eine adäquate Therapie zu erhalten, wenn z.B. Probleme mit der deutschen Sprache bestehen (5).

Die Vor- und Nachsorge von Transplantationspatienten ist essenziell für den Therapieerfolg. Die ambulante Behandlung und Führung dieser Patienten ist sehr komplex und wird entscheidend durch die Miteinbeziehung und Mitarbeit (Compliance) der Patienten beeinflusst. Weiterhin benötigen diese Patienten häufig zeitnah Spezialbehandlungen (z.B. Rehabilitationsbehandlungen in speziellen Kliniken und teure Medikamente). Aufgrund der unterschiedlichen gesundheitlichen Ausgangslage und der besonderen sozialen und sozialrechtlichen Lage sowie teilweise vorhandenen sprachlichen und kulturellen Barrieren muss daher von einer erhöhten gesundheitlichen Vulnerabilität von Transplantationspatienten mit Migrationshintergrund ausgegangen werden. Es ist anzunehmen, dass sich dies negativ auf den Langzeitverlauf nach Organtransplantation auswirkt (5). Daher ist es aus unserer Sicht notwendig diese Sachlage zu untersuchen, um mögliche Risikofaktoren für Transplantationspatienten mit Migrationshintergrund zu identifizieren und adäquate Therapiemöglichkeiten zu finden.

1.5 Relevante Parameter bei der Allokation von Spenderlebern

Bei einer irreversiblen Schädigung der Leber muss zunächst überprüft werden, ob der Patient für eine LT geeignet ist und man ihn damit auf die LT-Warteliste setzen kann. Dafür wird zunächst die Dringlichkeit mit Hilfe des MELD-Scores (siehe unten) eruiert und die langfristigen Erfolgchancen (Langzeit Outcome) beurteilt. Letzteres wird sowohl aufgrund der vorhandenen Evidenz als auch der subjektiven Einschätzung und Erfahrung der beteiligten Fachleute in der LT-Kon-

ferenz evaluiert. Bei Patienten mit Migrationshintergrund könnte die Erfolgsaussicht aufgrund der Migrations-assoziierten Gesundheitsrisiken von Patienten ohne Migrationshintergrund abweichen.

Um die Wartelistenmortalität zu senken, erfolgt die Zuteilung von Spenderlebern seit 2006 entsprechend der Schwere der Erkrankung des gelisteten Patienten. Mit Hilfe des MELD-Scores (MELD=Model for Endstage Liver Disease) kann heute der Schweregrad der Lebererkrankung und damit die Dringlichkeit der LT ermittelt werden. Der MELD-Score ermöglicht die Wahrscheinlichkeit einzuschätzen, ob Patienten im Endstadium einer Lebererkrankung innerhalb von drei Monaten versterben wird (14). Ursprünglich wurde der MELD-Score verwendet, um das Überleben bei Patienten mit portaler Hypertonie einzuschätzen, bei denen ein transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt platziert werden sollte. Im Verlauf erst setzte man ihn als Überlebensprädiktor verschiedener Patientenpopulationen mit fortgeschrittener Lebererkrankung ein (15).

Beim MELD-Score werden insgesamt drei Laborparameter berücksichtigt, die sich als die zuverlässigsten Prädiktoren des Verlaufs einer schweren, transplantationspflichtigen Lebererkrankung herausstellten. Dazu zählt das Serum-Kreatinin, das Bilirubin und die Blutgerinnungszeit. Mit folgender Formel $= (6,3 + [0,957 \times \ln(\text{Kreatinin}) + 0,378 \times \ln(\text{Bilirubin}) + 1,12 \times \ln(\text{INR}) + 0,643] \times 10)$ lässt sich der MELD-Score berechnen, welcher als labMELD bezeichnet wird. (14, 16) Erreicht werden kann eine Punktzahl zwischen 6 und 40. Der Patient mit der höchsten Punktzahl auf der Warteliste sollte im Idealfall das verfügbare Organ erhalten (17).

Ausgenommen von der Organzuteilung entsprechend des MELD-Scores sind Patienten, die mit dem sogenannten "High Urgency-Status" bei Eurotransplant gelistet werden (HU-Status). Diese Patienten leiden an akutem Leberversagen und werden vorrangig vor allen anderen Patienten bei der Organzuteilung berücksichtigt. Beispiele für solche Indikationen sind akutes Leberversagen, akutes Transplantatversagen innerhalb von 14 Tagen nach Transplantation, akute Dekompensation bei Morbus Wilson und Budd-Chiari-Syndrom oder ein lebensbedrohliches Lebertrauma.

Patienten mit einer vorbestehenden chronischen Lebererkrankung (z.B. Leberzirrhose) können in der Regel nicht mit HU-Status gelistet werden (14).

Da es sich beim MELD-Score um einen Surrogat-Parameter, basierend auf nur 3 Laborwerten handelt, kann bei manchen Lebererkrankungen wie beispielsweise dem hepatozellulärem Karzinom, der zystischen Fibrose oder dem hepato pulmonalen Syndrom die Dringlichkeit jedoch nicht adäquat abgebildet werden. Daher hat die Bundesärztekammer sog. Standard-Ausnahmeregeln (Standard Exceptions, SE) erstellt (14, 18). Dabei wird dem Patienten nach einem Antrag des Transplantationszentrums und bei Einhaltung bestimmter Kriterien ein "standard-exception" MELD-Score zugewiesen, der sog. matchMELD. Dieser entspricht einem MELD-Score, welcher sich hinsichtlich Dringlichkeit und Erfolgsaussicht für vergleichbare Patienten mit anderen Lebererkrankungen berechnet (19).

Erfüllt die Erkrankung eines Patienten die spezifizierten Standardkriterien, weist ihm der medizinische Dienst der Vermittlungsstelle den zugehörigen matchMELD zu. Werden allerdings in Ausnahmefällen für die Erkrankung eines Patienten die spezifischen Standardkriterien nicht erfüllt, muss das Transplantationszentrum in einem Sonderantrag bei der Vermittlungsstelle begründen, warum der labMELD die Dringlichkeit einer Transplantation bei diesem Patienten und seinem Krankheitsbild nicht adäquat widerspiegelt (sog. Non Standard Exception, NSE). Von der Vermittlungsstelle wird daraufhin ein Auditverfahren durchgeführt, in dem die Dringlichkeit der Transplantation durch den ärztlichen Dienst der „Eurotransplant International Foundation“ beurteilt wird (20). Damit wird geklärt, ob ein vom labMELD abweichender matchMELD zuerkannt werden kann. Wenn der Antrag von der Auditgruppe akzeptiert wird, bekommt der Patient einen initialen matchMELD, der einer 3-Monats-Letalität von 15% entspricht. Dieser wird im Abstand von drei Monaten entsprechend einer Zunahme der 3-Monats-Letalität von 10% erhöht (19).

1.6 Soziale und ethnische Faktoren als Prädiktoren für den Zugang zur- und für das Outcome nach Lebertransplantation

Von der Diagnose einer akut- oder chronisch irreversiblen Lebererkrankung bis hin zur lebensrettenden LT muss ein medizinisch und organisatorisch komplexer Weg beschritten werden. Dieser führt in der Regel vom Hausarzt über einen diagnostizierenden Spezialisten (i.d.R. Gastroenterologe oder Hepatologe) zur Überweisung an das Transplantationszentrum und weiter über die Bewertung der Notwendigkeit einer LT bis hin zur Listung und letztlich zur Transplantation (21).

International scheint bei Minderheitenpopulationen bereits der Zugang zum Lebertransplantationszentrum oft erschwert zu sein. Beispielsweise stellte sich im Rahmen einer retrospektiven Studie von Julapalli et al. 2005 (22) heraus, dass afroamerikanische Veteranen im Vergleich zu weißen Veteranen eine 85% geringere Chance haben, eine LT zu erhalten. Mögliche Einflussfaktoren dafür könnten sowohl der sozioökonomische Status als auch die geographische Lage des Wohnorts sein, sowie Faktoren lokaler Organisationen, welche die Organe allozieren. Auch der Besuch von Arztpraxen mit unterschiedlicher Versorgungsqualität und entsprechenden Versorgungszentren können die Chancen beeinträchtigen (23-26).

Daneben haben Patienten mit Migrationshintergrund oft mit sprachlichen und kulturellen Barrieren zu kämpfen und können daher schwerer Angebote der gesundheitlichen Versorgung in Anspruch nehmen (5).

Vor allem die Vor- und Nachsorge bei Transplantationsempfängern mit Migrationshintergrund ist entscheidend für den Therapieerfolg. Die ambulante Behandlung und Führung dieser Patienten ist sehr komplex und wird entscheidend durch die Miteinbeziehung und Mitarbeit (Compliance) der Patienten beeinflusst (5).

Bei der Wartelisten-Mortalität bei Minderheiten, welche als Afroamerikaner, Hispanic, Asiaten und andere vs. Weiße zusammengefasst werden, konnten in den USA Ungleichheiten festgestellt werden (21). Die Studie von Reid et al. von 2004 (27) zeigte dabei eine 33 % niedrigere Transplantationsrate für Afroamerikaner im Vergleich zu weißen Amerikanern in der Prä-MELD-Ära, wobei es jedoch einige Einschränkungen wie die geographische Lage oder Verfügbarkeit von Spenderorganen gab, die in der Studie nicht berücksichtigt wurden. In einem logistischen Regressionsmodell, in dem Patienten aufgezeigt wurden, die von der Warteliste gestrichen werden mussten, konnte man nachweisen, dass Afroamerikaner eine 50 % höhere Wahrscheinlichkeit hatten, so schwer zu erkranken, dass sie nicht mehr transplantiert werden konnten und damit verstarben (21).

Im Hinblick auf den Einfluss des Migrationshintergrundes auf die Gesundheit wurde das Outcome nach Transplantationen bei Minderheiten bereits in den USA und Kanada seit Mitte der 90er ausführlich untersucht (21, 28, 29). Aus dem europäischen Raum findet man allerdings nur wenige Studien zu diesem Thema. Es gibt insgesamt sechs Studien zu Nierentransplantationen. Davon wurden drei

in Großbritannien, zwei in den Niederlanden und eine in Ungarn durchgeführt (30-35). Es gibt jedoch nur eine Studie zur LT zu dieser Thematik aus dem Jahr 1993 aus Großbritannien (36).

Insgesamt haben sowohl die Studien aus Amerika als auch Europa meist ein schlechteres Outcome im Hinblick auf Organtransplantationen bei Patienten aus Minderheiten gezeigt. In Europa zeigte nur eine Studie von 1999 ein gleich gutes Outcome nach Nierentransplantationen. (32, 33)

Aufgrund der unterschiedlichen demographischen und ethnischen Zusammensetzung der Minderheitenpopulationen in Großbritannien und Nordamerika im Vergleich zu Mitteleuropa, sowie der Unterschiede in den Gesundheitssystemen und Sozialhilfeprogrammen (16) können aus unserer Sicht keine guten Schlussfolgerungen aus der bisherigen Literatur für die deutsche Situation gezogen werden, weswegen eine eigene Untersuchung notwendig ist.

2 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Studie war es, den Zugang zur LT sowie das Outcome nach LT bei Patienten mit und ohne Migrationshintergrund retrospektiv am Transplantationszentrum München zu vergleichen. Weiterhin sollten migrationsassoziierte, Outcome-relevante Faktoren identifiziert werden, welche die 1- und 5-Jahres-Überlebensrate der Transplantationspatienten mit und ohne Migrationshintergrund potentiell beeinflussen. Mit diesen Erkenntnissen könnten in Zukunft bei Bedarf entsprechende Maßnahmen ergriffen werden, um die Versorgung dieser möglicherweise benachteiligten Patienten zu verbessern.

Wir sind im Rahmen der retrospektiven Studie von folgenden Hypothesen ausgegangen:

- 1.) Bei der LT ist die Transplantationsrate für Patienten mit und ohne Migrationshintergrund entsprechend dem Bevölkerungsanteil gleich.
- 2.) Es ist von einer gleich guten Erfolgsaussicht auszugehen.
- 3.) Migrationsassoziierte Probleme wie z.B. sprach- oder kulturelle Barrieren spielen hinsichtlich des Outcomes keine Rolle.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Auswahlkriterien

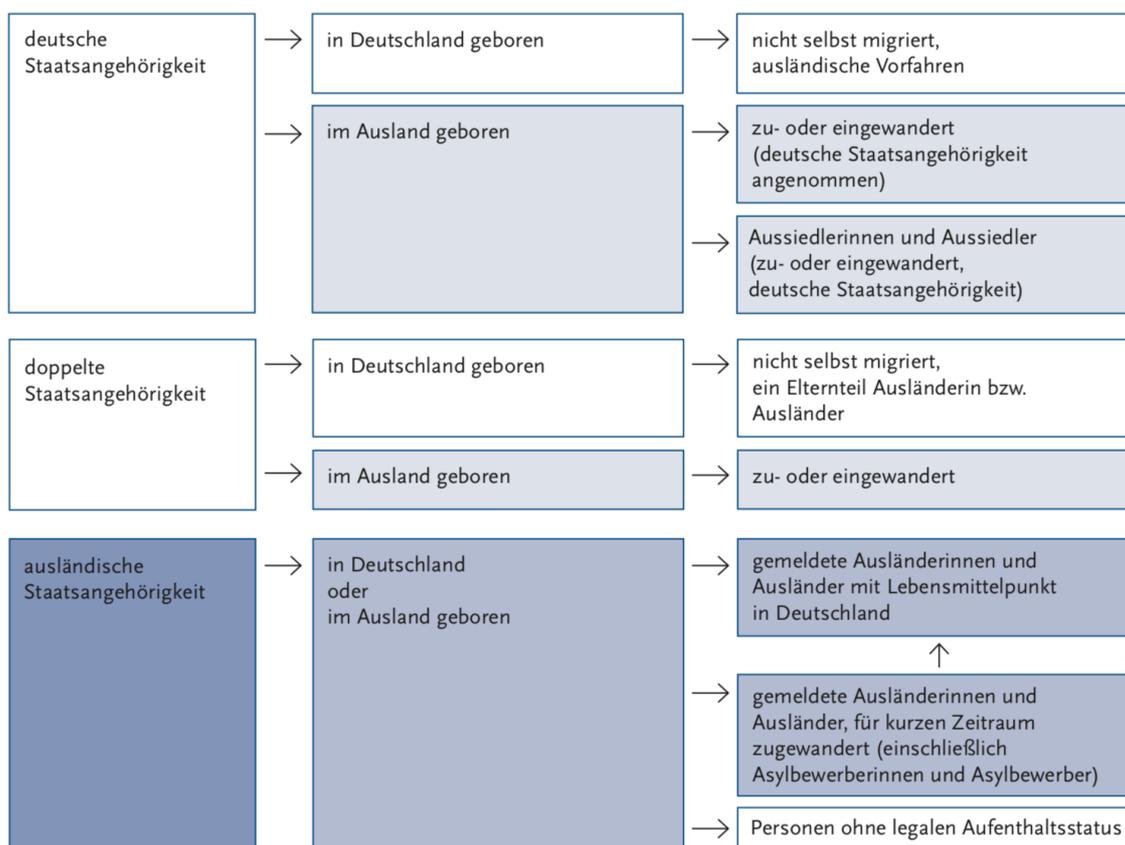
Um die oben genannten Hypothesen zu untersuchen, führten wir ein retrospektives Screening der prospektiv geführten, monatlich aktualisierten LT-Datenbank im Zeitraum von April 2007 bis Dezember 2015 durch. Eingeschlossen wurden dabei nur LT in dem oben genannten Zeitraum, die erstmalig durchgeführt wurden (primäre Lebertransplantationen). Patienten, die vor dem genannten Zeitraum lebertransplantiert wurden und während des Studienzeitraumes erneut eine LT erhielten (Re-LT), wurden ausgeschlossen. Auch LT bei Kindern und Jugendlichen unter 14 Jahren wurden nicht miteingeschlossen.

3.2 Einteilung des Migrationsstatus

Den eingeschlossenen Patienten ordneten wir einen kategorisierten Migrationsstatus nach Definition des Robert-Koch-Instituts zu (5). Patienten mit deutscher Staatsbürgerschaft, die in Deutschland geboren wurden, deren Eltern jedoch eingewandert waren, wurden der Gruppe 1 zugeordnet. Patienten mit deutscher Staatsangehörigkeit, die im Ausland geboren wurden, ordneten wir der Gruppe 2 zu bzw. deutsche Staatsbürger, die nach der Geburt einwanderten (meist Aussiedler oder Aussiedlerinnen deutscher Herkunft aus Enklaven der ehemaligen UdSSR), schrieben wir der Gruppe 3 zu. Wenn Patienten mit doppelter Staatsangehörigkeit, die in Deutschland geboren wurden, mindestens ein ausländisches Elternteil hatten, wurden sie der Gruppe 4 zugeordnet. Patienten mit doppelter Staatsangehörigkeit, die im Ausland geboren sind, aber nach Deutschland zu- oder einwanderten, wiesen wir der Gruppe 5 zu. Jene Patienten mit ausländischer Staatsangehörigkeit, die in Deutschland oder im Ausland geboren wurden und einen in Deutschland eingetragenen Wohnsitz anmeldeten, wurden der Gruppe 6 zugeordnet. Lag nur eine befristete Aufenthaltsgenehmigung (einschließlich Asylsuchende und Flüchtlinge) bei den eingewanderten Patienten vor, so wurden diese der Gruppe 7 zugeordnet. Während Patienten ohne legale Aufenthaltsgenehmigung der Gruppe 8 zugeordnet wurden, teilten wir Patienten, die eine Transplantation bei einem Touristenbesuch erhielten, der Gruppe 9 zu. Wenn der Einwanderungsstatus nicht eindeutig identifiziert werden konnte, wurden diese Patienten in die Gruppe 10 eingeteilt (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Personengruppen mit Migrationshintergrund, aufgegliedert nach Staatsangehörigkeit, Geburtsland und eigenem Migrations- bzw. Aufenthaltsstatus

Zuwanderer oder Einwanderer (hellblau unterlegt): nicht in Deutschland geborene Ausländer/-innen (dunkelblau unterlegt): Personen mit ausschließlich nicht-deutscher Staatsangehörigkeit



Oliver Razum et al.; Schwerpunktbericht der Gesundheitsberichterstattung des Bundes Migration und Gesundheit Berlin: Robert Koch Institut; 2008 (5)

3.3 Methodik der Datenerhebung

Um den Migrationsstatus zu erheben und um für das Outcome relevante Parameter zu identifizieren, wurden die Arztbriefe der Patienten analysiert. Anhand von Telefoninterviews beurteilten wir Sprachbarrieren und mögliche Kommunikationsprobleme. Wenn Patienten telefonisch nicht erreichbar oder bereits verstorben waren, konnten wir Informationen von Familienangehörigen oder Hausärzten einholen. Wir untersuchten dabei die Sprachkenntnisse gemäß der ILR-Skala (37) und erfragten die subjektiv wahrgenommene Kommunikationsqualität der Patienten durch das medizinischen Personal in unserer Transplantationsambulanz (entsprechend Schulnote 1 = sehr gut, 2 = gut, 3 = mittel gut, 4 = schlecht bis 5

= nicht möglich). Wenn es Kommunikationsschwierigkeiten zwischen dem Patienten und den behandelnden Ärzten gab, sollten die Patienten angeben, ob die Schwierigkeit darin bestand nicht ausreichend deutsch sprechen zu können, oder ob sie Schwierigkeiten hatten den Arzt zu verstehen.

Auch die Patientenmobilität vor und nach der Transplantation als möglicher migrationsbedingter Faktor im Patientenmanagement wurde analysiert. Dazu hinterfragten wir, ob mögliche Schwierigkeiten bestünden, zur Nachsorgeuntersuchung am Transplantationszentrum München oder zum Rehabilitationsstandort zu gelangen.

Weiterhin untersuchten wir die Patientengruppen hinsichtlich der Indikation zur LT (Grunderkrankung), sowie den MELD-Score bei Transplantationen und migrationspezifische Faktoren. Primär interessierte uns dabei das Gesamtüberleben und die Retransplantationsrate. Wiederholt durchgeführte LT wurden als Re-LT für primäres Allotransplantatversagen kategorisiert, wenn diese innerhalb desselben Krankenhausaufenthalts durchgeführt wurden, und als chronisches Allotransplantatversagen, wenn die Re-LT nach der Entlassung nach der primären LT durchgeführt wurde.

3.4 Ethikantrag

Bei den Befragungen waren alle Patienten mit der Verwendung ihrer medizinischen Daten in anonymisierter Form zur Analyse und Veröffentlichung einverstanden. Das Protokoll der Studie wurde von der Ethikkommission der Institution als unbedenklich eingeschätzt (Ref.Nr: 519-16).

3.5 Statistische Methoden

Die statistischen Analysen erfolgten mit einem Statistikprogramm namens „SPSS“ für Windows Release 24 (IBM, Armonk, USA). Wir verwendeten kategoriale Daten wie z.B. das Alter, das Geschlecht, oder den Allokations- und lab-MELD-Score, um den Mittelwert (Median) und den Interquartilabstand (IQR) für die Mig- und Nonmig-Gruppe zu bestimmen. Zur Bestimmung des IQR wurden Stichproben der Größe nach sortiert, sodass die Breite des gewählten Intervalls angegeben werden konnte, in dem die mittleren 50 % der Stichprobenelemente liegen. Um die Mig- und Nonmig-Gruppe miteinander vergleichen zu können und um herauszufinden, ob ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen

vorliegt, führten wir den Mann-Whitney-U-Test durch. Kategoriale Daten wie z.B. das Geschlecht stellten wir als Häufigkeit des Auftretens dar. Mit Hilfe des zweiseitigen Fisher Exakt-Tests untersuchten und verglichen wir bestimmte Merkmale zwischen der Mig-Gruppe und der Nonmig-Gruppe, wobei uns vor allem die Vereinbarkeit der beobachteten Werte zum gewählten Signifikanzniveau mit der Nullhypothese interessierte.

Mit Kaplan-Meier-Kurven haben wir für beide Gruppen das 1- und 5-Jahresüberleben bestimmt, damit wir einschätzen konnten, wie viele Patienten nach 1 und 5 Jahren nach LT noch am Leben waren. Um die Überlebenszeiten nun statistisch miteinander vergleichen zu können, wendeten wir den Log-Rank-Test an, wobei die kumulativen Inzidenzen von zensierten Ereignissen miteinander verglichen wurden. Dies entspricht dem Anteil der Anzahl an Patienten in dem untersuchten Zeitraum, die neu erkrankten und der Anzahl gesunder Patienten zu Beginn des untersuchten Zeitraums.

Dank der Cox-Proportional-Hazards-Regressionsanalyse konnten wir die Relevanz bzw. das Ausmaß des Therapieeffekts hinsichtlich des Überlebens von Patienten nach LT unter gleichzeitiger Berücksichtigung weiterer relevanter Einflussfaktoren bezüglich der Mortalität im Rahmen multipler Überlebenszeitanalysen untersuchen. Prädiktive Variablen wie der Migrationshintergrund, das Alter und Geschlecht, sowie die Indikation zur LT, der labMELD bei LT und die Art der Organzuteilung (MELD-basiert vs. Rescue vs. High-Urgency-Allocation) wurden durch Vorauswahl in das Modell miteinbezogen, das auf p-Werten aus Likelihood-Ratio-Tests basiert. Damit quantifizieren wir, wie gut die Daten zu unserer Hypothese passten, und verglichen dabei verschiedene Modelle/Hypothesen. In allen Analysen betrachteten wir p-Werte $\leq 0,05$ als statistisch signifikant. Aufgrund des explorativen Charakters unserer Analyse haben wir das Alpha-Level (Fehler 1. Art) für mehrere Test nicht angepasst. Fehler 1. Art können dann auftreten, wenn die Nullhypothese in Wirklichkeit richtig ist, welche vom Test jedoch abgelehnt wird. Damit würde der Test einen signifikanten Unterschied zeigen, obwohl es in Wirklichkeit keinen gibt. (38)

4 Ergebnisbeschreibung

4.1 Untersuchte Kohorte

Im Zeitraum von April 2007 bis Dezember 2015 wurden insgesamt 417 LT am Transplantationszentrum München durchgeführt. Davon waren 358 (86%) primäre LT, 28 (7%) akute Re-LT und 31 Patienten (7%) erhielten aufgrund von chronischem Allotransplantatversagen eine Re-LT. 12 Patienten mit Re-LT und primärer LT erhielten die erste Transplantation vor dem untersuchten Zeitraum und wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen (siehe Abbildung 1).

4.2 Einteilung und Ergebnisse der deskriptiven Analyse

4.2.1 Gruppeneinteilung der Patienten mit Lebertransplantation

Von den 358 primär Lebertransplantierten waren 291 Patienten ohne Migrationshintergrund und wurden der Nonmig-Gruppe zugeordnet, während 67 eine Migrationsgeschichte aufwiesen und damit der Mig-Gruppe zugeteilt wurden. Von diesen erhielten 11 Patienten eine RE-LT, während 31 Patienten ohne Migrationsanamnese retransplantiert wurden (16% vs. 11%; $p = 0,206$). 8 Patienten aus der Mig-Gruppe und 19 Patienten aus der Nonmig-Gruppe unterzogen sich einer Re-LT aufgrund von primären Transplantatversagen (12% vs. 7%; $p = 0,113$). Weiterhin mussten sich 3 Patienten aus der Mig-Gruppe und 12 Patienten aus der Nonmig-Gruppe einer Re-LT aufgrund von chronischen Transplantatversagen unterziehen (4% vs. 4%; $p = 1,000$) (Siehe Abbildung 1).

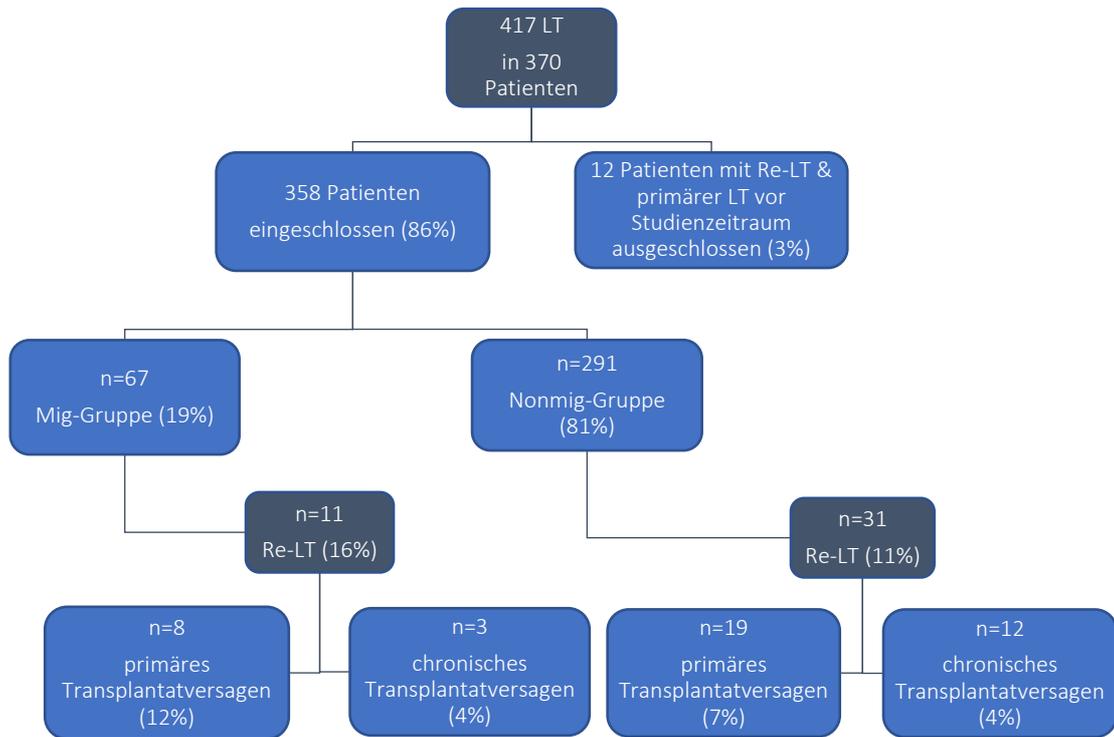


Abbildung 1: Gruppeneinteilung der Patienten mit Lebertransplantationen

4.2.2 Zusammensetzung der Kohorte

Bei der Betrachtung der Patienten mit Migrationshintergrund nach LT an unserem Zentrum zeigte sich, dass diese Kohorte eine ähnliche Zusammensetzung hinsichtlich der Geburtsregionen/Herkunftsländer hatte, wie sie in der Allgemeinbevölkerung in einer bayernweiten Volkszählung im Jahr 2011 in unserer Region festgestellt wurde (39). Allerdings sind in unserer Kohorte etwas mehr Menschen mit Migrationshintergrund aus nicht EU-Ländern transplantiert worden, verglichen mit dem Bevölkerungsanteil in der Allgemeinbevölkerung Süd-Bayerns (siehe Abbildung 2).

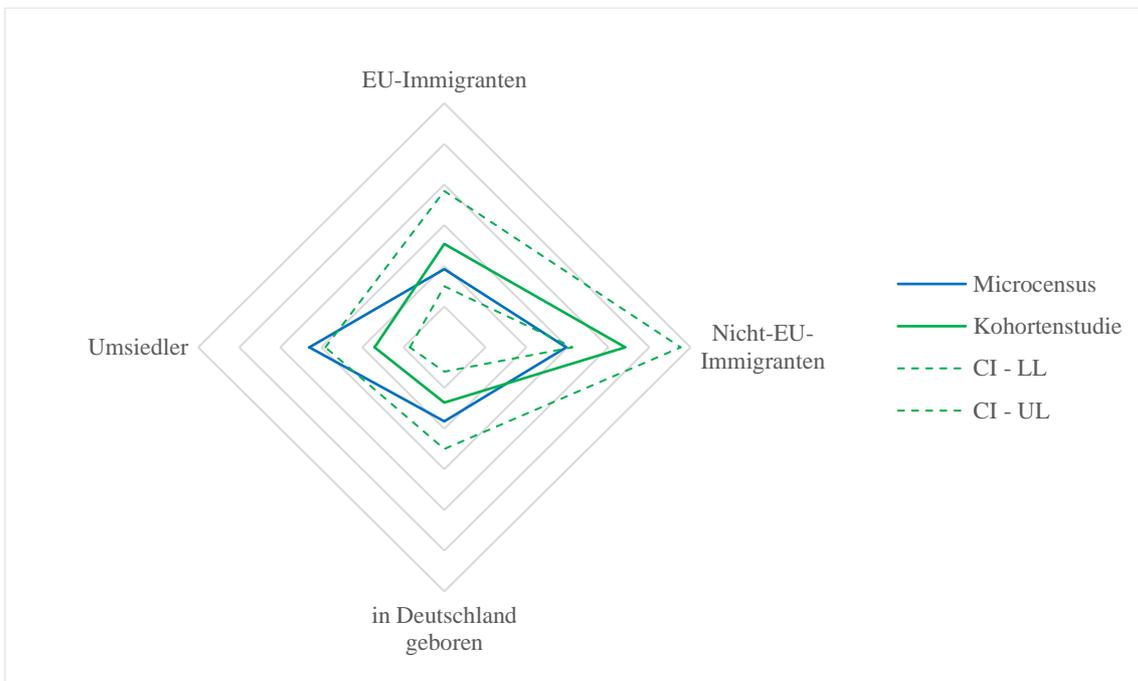


Abbildung 2: Zusammensetzung der Bevölkerung und der untersuchten Kohorte mit Migrationshintergrund in der Region des Transplantationszentrums München(39)

Lutz A. Stand der Integration und integrationspolitische Maßnahmen 2011

Die gepunkteten Linien stellen dabei die obere (CI – UL) und untere Grenze (CI – LL) des 95% Konfidenzintervalls dar. In der Kohorte der LT-Empfänger unseres Transplantationszentrums wurden 13,6% in Deutschland geboren (95% CI 6-25%), 17% waren Umsiedler oder wurden nach dem Zweiten Weltkrieg eingebürgert (95% CI 8 · 4-29%), 25,4% waren Einwanderer aus EU-Mitgliedstaaten (95% CI 15-38 · 4%) und 44,1% waren Einwanderer aus Nicht-EU-Ländern (95% CI 31 · 2-57 · 6%).

4.2.3 Deskriptive Analyse des Migrationsstatus

Die deskriptive Analyse ergab, dass 25 Patienten mit definitionsgemäßem Migrationshintergrund zum Zeitpunkt der primären LT deutsche Staatsangehörige waren (37%; Migrationsstatus 1 bis 5, einschließlich doppelter Staatsbürgerschaft), 34 Patienten waren nicht deutsche Staatsangehörige (51%; Gruppe 6 bis 9) und bei 8 Patienten konnte der Migrationsstatus nicht eindeutig kategorisiert werden (12%; Gruppe 10).

Unter den 59 Patienten mit bekanntem Migrationsstatus wurden 24 in Osteuropa (Polen, Ungarn, Kroatien, Rumänien, Tschechische Republik, Kosovo und Türkei;

41%) sowie 20 in Westeuropa (Deutschland, Griechenland, Italien und Spanien; 34%) und 15 in Ländern außerhalb von Kontinentaleuropa (25%) geboren.

4.2.4 Demographische Parameter

Bei der Untersuchung der demographischen Parameter zeigten sich Unterschiede zwischen der Mig- und der Nonmig-Gruppe. Insgesamt betrug das mediane Alter bei LT 53,3 Jahre (IQR 12,76). Die Patienten mit Migrationshintergrund hatten ein signifikant jüngeres medianes Alter zum Zeitpunkt der Transplantation (49,1 (IQR 19,34), im Vergleich mit Patienten ohne Migrationshintergrund (54,2 (IQR 11,44); $p = 0,001$). Das Geschlechterverhältnis weiblich / männlich war in beiden Gruppen in etwa 1:2 ($p = 0,7747$).

Am deutlichsten war der Altersunterschied in der Subgruppe der weiblichen Patienten mit Migrationshintergrund, die im Median in einem Alter von 41,2 (IQR 15,9) Jahren transplantiert wurden, verglichen mit den Frauen in der Nonmig-Gruppe mit einem Medianalter von 52,4 (IQR 12,91) Jahren ($p = 0,007$) (siehe Tabelle 2).

4.2.5 Allokationsparameter

Wie man aus Tabelle 2 entnehmen kann, konnte im Hinblick auf den Allokations-MELD-Score mit 28 (IQR=13) in der Nonmig-Gruppe und 27 (IQR=10) in der Mig-Gruppe ($p=0,3954$), ebenso wie beim labMELD-Score mit 21 (IQR=20) in der Nonmig-Gruppe und 18 (IQR=17) in der Mig-Gruppe ($p=0,3954$) kein signifikanter Unterschied beobachtet werden.

Ähnliche Ergebnisse wurden bei der differenzierteren Betrachtung der Standard- und Non Standard Exceptions erzielt, bei denen sich ebenfalls keine deutlichen Unterschiede herauskristallisierten ($p=0,4576$). Auch die Prävalenz von „Standard“- und „High-Urgency-Allocationes“ sowie von „Rescue-Allocationes“ unterschied sich zwischen den Gruppen nicht ($p=0,240$) (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Merkmale aller Lebertransplantatempfänger (insgesamt), Empfänger ohne (Nonmig-Gruppe) und mit Migrationshintergrund (Mig-Gruppe)

Empfängermerkmale	Insgesamt (n = 358)	Ohne Migrations- hinter- grund (n = 291)	Mit Migrations- hinter- grund (n = 67)	p
Medianes Alter (IQR)	53-3 (12-76)	54-2 (11-44)	49-1 (19-34)	0-0011
Geschlecht (F/M)	119/239	98/193	21/46	0-7747
MELD-Score				
medianer Allokations MELD-Score (IQR)	28 (12-25)	28 (13)	27 (10)	0-3954
medianer Lab-MELD- Score (IQR)	20 (21)	21 (20)	18 (17)	0-2162
(N)SE MELD (IQR)	26 (5)	25 (4)	27 (7)	0-5895
Standard Exception	119 (33%)	93 (32%)	26 (39%)	0-4576
Non Standard Exception [NSE]	11 (3%)	10 (3%)	1 (2%)	
Allokationen				
Anzahl der Standard- Allokationen	186 (52%)	153 (53%)	33 (49%)	0-240
High Urgency Allocationes	36 (10%)	29 (10%)	7 (11%)	
Rescue Allocationes	136 (38%)	109 (38%)	27 (40%)	

4.2.6 Evaluation der Sprachkenntnisse und Entfernung zum Transplantationszentrum München

Da die Sprachkenntnis möglicherweise Einfluss auf das Outcome nach LT bei Patienten mit Migrationshintergrund haben kann, wurden die Deutschkenntnisse

bei 59 Patienten aus der Mig-Gruppe beurteilt. 42 Patienten (71%) wiesen ausgezeichnete, sehr gute oder gute Deutschkenntnisse auf, 17 Patienten (29%) sprachen mittelmäßig oder schlecht Deutsch.

Von 57 der 59 Patienten konnte durch das medizinische Personal in unserer Transplantationsambulanz die subjektiv wahrgenommene Kommunikationsqualität eruiert werden. Bei drei Patienten traten Kommunikationsschwierigkeiten aufgrund einer Sprachbarriere (5%) auf, wovon zwei Patienten Schwierigkeiten hatten das Gesprochene, sowie therapierelevante Informationen (3%) zu verstehen. Alle anderen Patienten gaben an, keine Schwierigkeiten bei der Kommunikation mit dem medizinischen Personal zu haben.

Die mittlere Entfernung vom Zuhause des Patienten zum Transplantationszentrum München betrug 112 km (70 Meilen; IQR 118,5). Von 53 Patienten der Mig-Gruppe gab nur ein Patient (2%) Schwierigkeiten beim Transport von und zu unserer Transplantationsklinik an.

4.2.7 Indikationen zur Lebertransplantation

Bezüglich der Grunderkrankung, die zur Indikation einer LT führte, zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, welche in Tabelle 3 zusammengefasst sind. Patienten mit Migrationshintergrund litten häufiger an viralen Hepatitiden (47,8%), als die Patienten ohne Migrationshintergrund (26,8%; $p = 0,001$), wobei besonders die Hepatitis B/D Co-Infektion in der Mig-Gruppe deutlich prävalenter war mit 17,9% vs. 2,1% als in der Nonmig-Gruppe ($p < 0,0001$). Signifikant prävalenter war auch die Hepatitis B-Infektion in der Mig-Gruppe (12% vs. 4%; $p = 0,0134$). An Hepatitis C waren hingegen beide Gruppen ähnlich oft erkrankt, was somit keine besondere Auffälligkeit darstellt.

Bei differenzierter Betrachtung der alkoholischen Leberzirrhose unter den Lebererkrankungen fiel auf, dass diese in der Nonmig-Gruppe mit 29,9% deutlich häufiger auftrat, als vergleichsweise in der Mig-Gruppe mit 13,4% ($p = 0,009$). Die virale Hepatitis als Grunderkrankung für HCC kam in der Mig-Gruppe häufiger vor (81,8% vs. 50,6%; $p = 0,012$), während die Prävalenz von HCC bei Leberzirrhose und Nicht-Leberzirrhose in beiden Gruppen ähnlich war.

Tabelle 3: Indikationen zur LT bei Patienten mit und ohne Migrationshintergrund

Empfängermerkmale	Insgesamt (n = 358)	ohne Migrations- hintergrund (n = 291)	mit Migrati- ons-hinter- grund (n = 67)	p
Indikation zur LT				
akutes Leberversagen	26 (7%)	19 (7%)	7 (10%)	0.2948
alkoholische Leberzirrhose	66 (18%)	59 (20%)	7 (10%)	0.0793
NASH / NAFLD	1 (<1%)	1 (<1%)	0 (0%)	p = 1
kryptogene Leberzirrhose	24 (7%)	19 (7%)	5 (7%)	0.7872
HCC	101 (28%)	79 (27%)	22 (33%)	0.3681
HCC bei alkoholischer Leberzirrhose	30 (8%)	28 (10%)	2 (3%)	0.0886
HCC bei viraler Hepatitis	58 (16%)	40 (14%)	18 (27%)	0.011
virale Hepatitis	52 (15%)	38 (13%)	14 (21%)	0.1227
Hep B Hepatitis	8 (2%)	7 (2%)	1 (1%)	1
Hep BD Hepatitis	15 (4%)	6 (2%)	9 (13%)	0.0003
Hep C Hepatitis	29 (8%)	25 (9%)	4 (6%)	0.6227
virale Hepatitis [als Grunderkrankung (einschließlich HCC)]	110 (31%)	78 (27%)	32 (48%)	0.0012
Hep B Hepatitis [als Grunderkrankung (einschließlich HCC)]	19 (5%)	11 (4%)	8 (12%)	0.0134
Hep BD Hepatitis [als Grunderkrankung (einschließlich HCC)]	18 (5%)	6 (2%)	12 (18%)	0.0001
Hep C Hepatitis [als Grunderkrankung (einschließlich HCC)]	73 (20%)	61 (21%)	12 (18%)	0.6189
Alkoholische Leberzirrhose [als Grunderkrankung (einschließlich HCC)]	96 (27%)	87 (30%)	9 (13%)	0.0089
Kryptogene Leberzirrhose [als Grunderkrankung (einschließlich HCC)]	31 (9%)	24 (8%)	7 (10%)	0.6291

Angesichts weiterer Grunderkrankungen wie Autoimmunhepatitis, cholestatischem Leberversagen oder metabolischen/genetischen Störungen zeigten sich keine Unterschiede in der Prävalenz beider Gruppen. Dasselbe konnte bei zystischer Lebererkrankung, Erkrankungen durch Echinokokken, anderen Lebertumoren und -erkrankungen wie auch bei Cholangiozellulärem Karzinom (CCC) und Budd-Chiari-Syndrom beobachtet werden. Allerdings sind diese Ergebnisse aufgrund der geringen Frequenzen dieser seltenen Lebererkrankungen nur bedingt aussagekräftig (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: weitere Indikationen zur LT bei Patienten mit und ohne Migrationshintergrund

Empfängermerkmale	insgesamt (n = 358)	ohne Migrations- hintergrund (n = 291)	mit Migrations- hintergrund (n = 67)	p
Indikation zur LT				
Autoimmunhepatitis	11 (3%)	10 (3%)	1 (1%)	0.4882
Cholestatisches Leberversagen	41 (11%)	35 (12%)	5 (7%)	0.3899
metabolische/ genetische Störungen	14 (4%)	12 (4%)	2 (3%)	1.000
Zystisches Leberversagen	5 (1%)	4 (1%)	1 (1%)	1.000
Echinococcosis	1 (<1%)	1 (<1%)	0 (0%)	1.000
andere Lebertumoren	6 (2%)	5 (2%)	1 (1%)	1.000
CCC	2 (1%)	2 (1%)	0 (0%)	1.000
Budd-Chiari	5 (1%)	4 (1%)	1 (1%)	1.000
andere Lebererkrankungen	3 (%)	3 (1%)	0 (0%)	1.000

4.3 Überlebensanalyse

4.3.1 Outcome – 1-Jahres-Überlebensrate

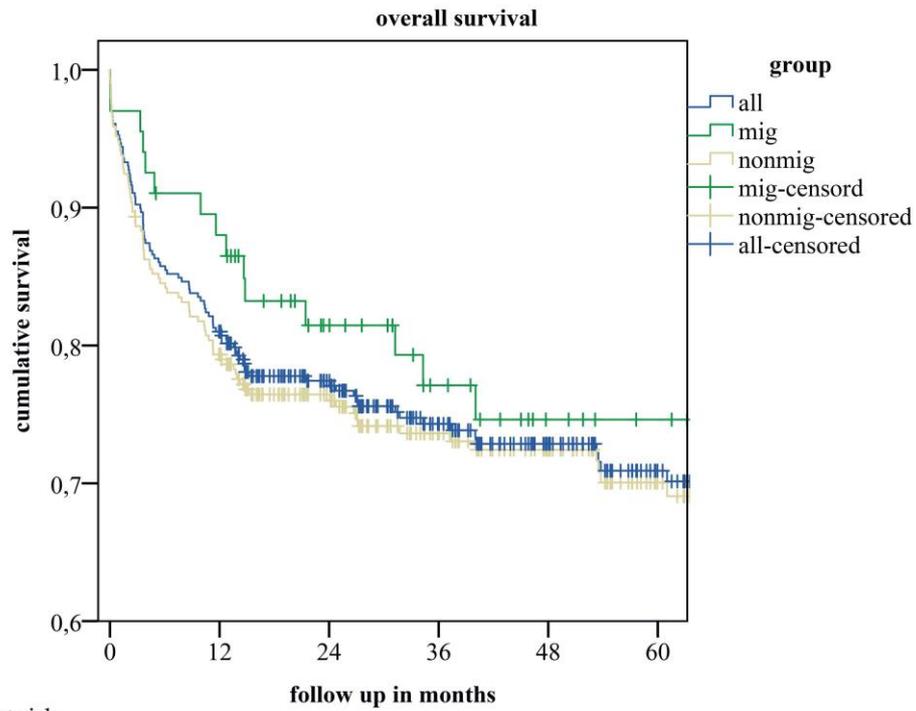
Im Hinblick auf das Überleben der Patienten nach LT wurde sowohl das Outcome nach unterschiedlichen Zeitabständen, sowie mögliche Einflussfaktoren untersucht. Die Auswertung der 1-Jahres-Überlebensrate ergab, dass in der Nonmig-Gruppe 75% und in der Mig-Gruppe 86% ($p = 0,1621$) das erste Jahr nach LT überlebten, woraufhin sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen aufzeigen lässt. Von insgesamt 42 Re-LT erhielten 31 Patienten ohne Migrationshintergrund und 11 Patienten mit Migrationshintergrund eine Re-LT. Bei 19 Patienten aus der Nonmig-Gruppe bzw. 8 Patienten aus der Mig-Gruppe versagte das Primär-Transplantat. In beiden Fällen konnten ebenso keine Auffälligkeiten festgestellt werden ($p=0,131$) (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Outcome-1-Jahresüberlebensrate

Empfängermerkmale	insgesamt (n = 358)	ohne Migrations- hintergrund (n = 291)	mit Migrations- hintergrund (n = 67)	p
1-Jahresüberlebensrate	273 (76%)	215 (75%)	58 (86%)	0.1621
Re-LT	42 (12%)	31 (11%)	11 (16%)	0.206
Primäres Transplantatversagen	27 (8%)	19 (7%)	8 (12%)	0.131

4.3.2 Outcome – Gesamtüberleben

In der Kaplan-Meier-Kurven-Analyse konnte über einen Zeitraum von 5 Jahren betrachtet kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Patienten mit und ohne Migrationshintergrund ($p=0,54$) registriert werden. Auffallend ist jedoch, dass die Überlebenskurve der Patienten mit Migrationshintergrund leicht oberhalb der Überlebenskurve der Patienten ohne Migrationshintergrund verläuft (siehe Abbildung 3).



number at risk						
all	358	289	219	163	127	92
mig-group	67	58	43	33	24	20
nonmig-group	291	229	174	130	103	72

Abbildung 3: Outcome Gesamtüberleben

All = alle Migranten und nicht-Migranten; mig = Migranten; nonmig = nicht-Migranten; all-censored = alle zensierten Migranten und nicht-Migranten; mig-censored = zensierte Migranten; nonmig-censored = zensierte nicht-Migranten

Darüber hinaus konnte durch die Kaplan-Meier-Kurven-Analyse kein signifikanter Unterschied im Überleben bei Patienten mit Migrationshintergrund beobachtet werden, die näher oder weiter als 50 km von unserem Transplantationszentrum entfernt wohnen ($p = 0,674$).

4.3.3 Outcome – Gesamtüberleben bei viraler Hepatitis

Da bei der Untersuchung der Grunderkrankungen ein deutlicher Unterschied in der Prävalenz der viralen Hepatitis zu verzeichnen war, wurde eine Subgruppen-Analyse hinsichtlich des Langzeitüberlebens bei Patienten mit viraler Hepatitis durchgeführt. Auch hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Langzeitüberleben zwischen den Gruppen ($p = 0,93$ vs. $p = 0,577$).

(siehe Abbildung 4)

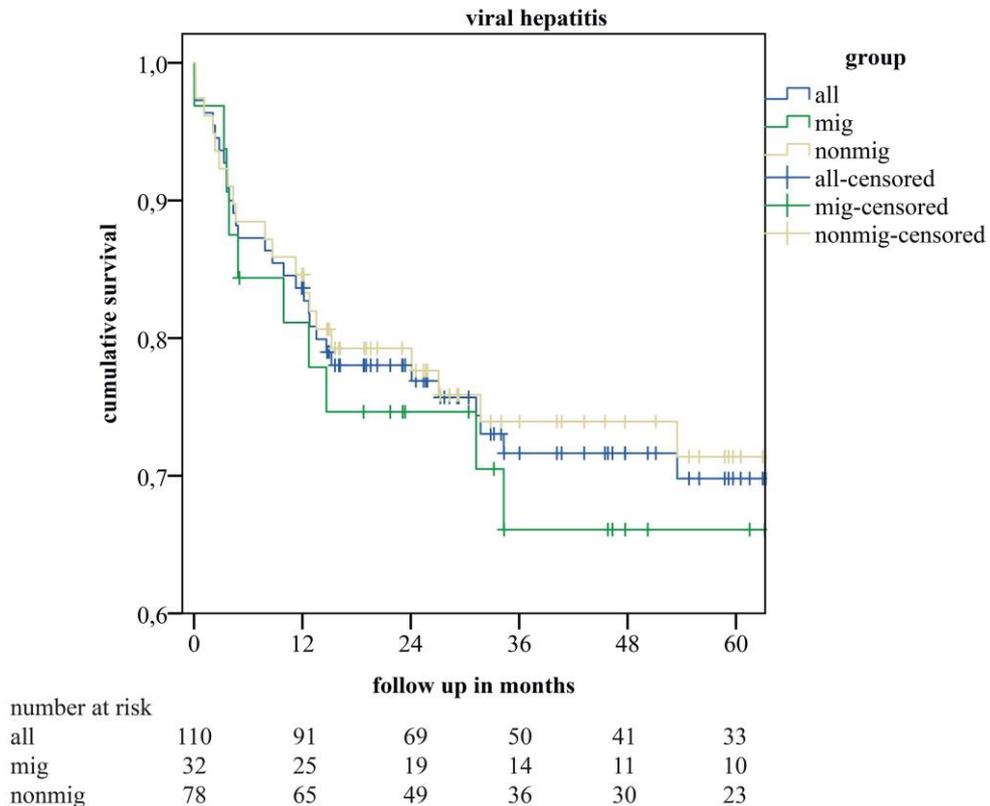


Abbildung 4: Outcome Gesamtüberleben bei viraler Hepatitis

all = alle Migranten und nicht-Migranten; mig = Migranten; nonmig = nicht-Migranten; all-censored = alle zensierten Migranten und nicht-Migranten; mig-censored = zensierte Migranten; nonmig-censored = zensierte nicht-Migranten

4.3.4 Outcome Gesamtüberleben – Geschlecht

Im Rahmen der Subgruppen-Analyse wurde das Geschlecht der Patienten in beiden Gruppen stratifiziert. Dabei zeigte sich, wie in Abbildung 5 zu sehen, ein tendenziell besseres Langzeitüberleben in der Gruppe der weiblichen Patienten mit Migrationshintergrund. Nach 5 Jahren lag die Überlebensrate noch bei 90%. Die männlichen Patienten mit Migrationshintergrund hatten im Vergleich zu den männlichen Patienten ohne Migrationshintergrund und mit den weiblichen Patienten ohne Migrationshintergrund bei einer Überlebensrate von etwa 70 % nach 5 Jahren ein gleich gutes Langzeitüberleben. Im Hinblick auf die Überlebenskurve der weiblichen Patientinnen mit Migrationshintergrund ist allerdings zu beachten, dass ein deutlich jüngeres medianes Alter zum Zeitpunkt der Transplantation (41,2 Jahre (IQR 15,9)) festzustellen war als bei den Patientinnen ohne Migrationshintergrund (52,4 Jahre (IQR 12,91)) ($p = 0,007$). Ebenso zeigte sich eine Tendenz zu geringeren Allokations- und labMELD-Scores zum Zeitpunkt der

LT (weibliche Nonmig-Gruppe vs. weibliche Mig-Gruppe: Median Allokation MELD 29 (IQR 12.25) vs. 26.5 (IQR 18.0) ($p = 0.091$)) und Median labMELD 27 (IQR 21.0) vs. 17 (IQR 17.5) ($p = 0,095$)).

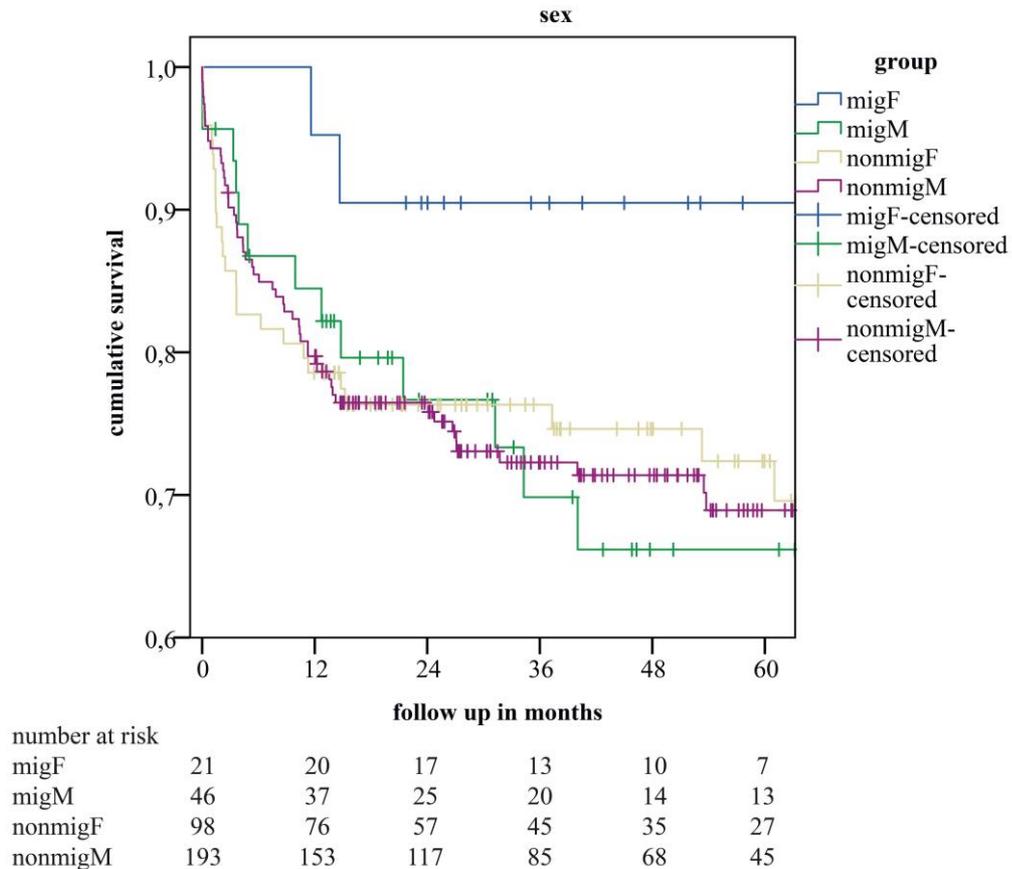


Abbildung 5: Outcome Gesamtüberleben im Hinblick auf das Geschlecht

migF = weibliche Migranten; migM = männliche Migranten; nonmigF = weibliche nicht-Migranten; nonmigM = männliche nicht-Migranten; migF-censored = weibliche Migranten zensiert; migM-censored = männliche zensierte Migranten; nonmigF-censored = weibliche zensierte nicht-Migranten; nonmigM-censored = männliche zensierte nicht-Migranten

In der Cox-Regressionsanalyse zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem labMELD-Score bei LT und dem Gesamtüberleben (RR = 1,021, 95% CI 1,003-1,040, $p = 0,022$), während es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Migrationsstatus und Überleben (RR = 0,745, 95% CI 0,422-1,314, $p = 0,309$) oder anderen Kovariaten gab.

4.3.5 Outcome Gesamtüberleben – Migrationsstatus

Mithilfe der Kaplan-Meier-Analyse wurde die Mig-Gruppe hinsichtlich des Migrationsstatus nach der Definition des Robert-Koch-Instituts für Patienten mit deutscher Staatsbürgerschaft (Migrationsstatusgruppe 1 – 5) zum Zeitpunkt der LT (mig1) sowie für Patienten ohne deutsche Staatsbürgerschaft (Migrationsstatusgruppen sechs-neun) zum Zeitpunkt der LT (mig2) stratifiziert. Wie man in Abbildung 6 sehen kann, konnte ein besseres 5-Jahresüberleben in der mig1-Gruppe ($p=0,04$) mit einer Überlebensrate von knapp 95% beobachtet werden.

Die Überlebenskurve der Patienten aus der mig2-Gruppe war ähnlich wie die Überlebenskurve der Patienten aus der Nonmig-Gruppe ohne statistische Signifikanz.

Das Geschlechterverhältnis lag in der mig1-Gruppe bei 9/16 (w/m) und in der mig2-Gruppe bei 11/23 (w/m). Der Frauenanteil als möglicher Confounder kann hier ausgeschlossen werden.

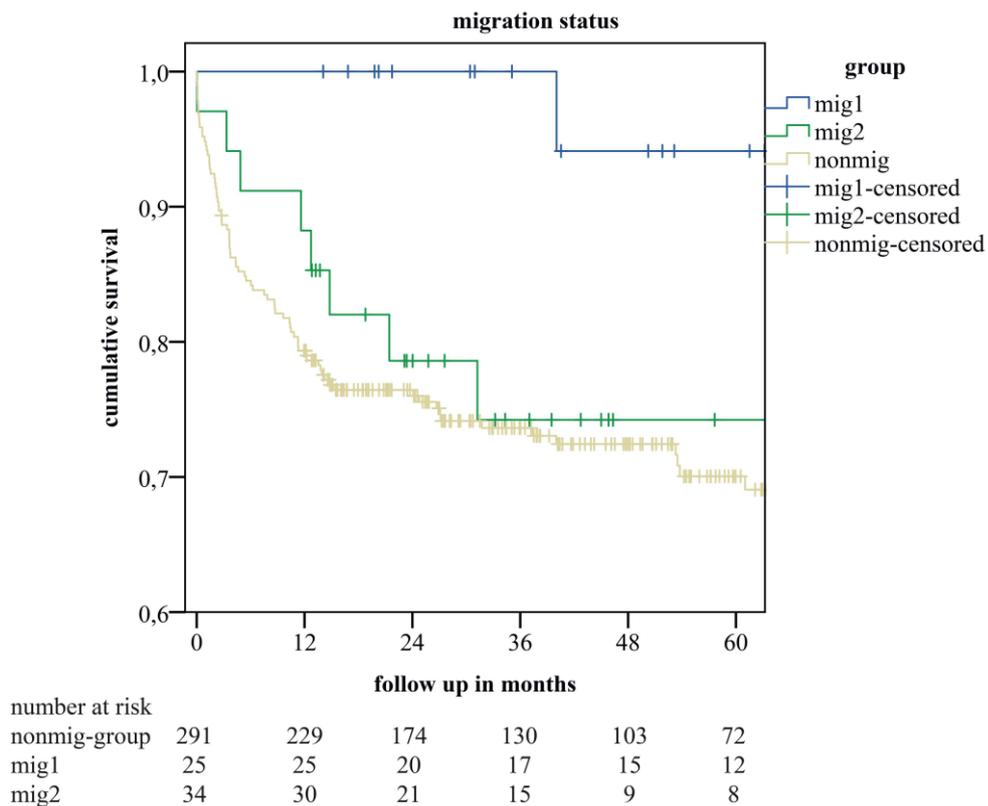


Abbildung 6: Outcome Gesamtüberleben bei Patienten mit und ohne deutsche Staatsbürgerschaft

mig1 = Migrationsgruppe 1; mig2 = Migrationsgruppe 2, nonmig = nicht-Migranten; mig1-censored = aus Migrationsgruppe 1 zensierte Patienten; mig2-censored = aus Migrationsgruppe 2 zensierte Patienten; nonmig-censored = zensierte nicht-Migranten

4.3.6 Outcome Gesamtüberleben–Sprachbarriere

Um die Sprachbarriere als möglichen Einflussfaktor für einen schlechteren Outcome nach LT zu untersuchen, wurden bei insgesamt 58 Patienten aus der Gruppe der Patienten mit Migrationshintergrund die Deutschkenntnisse evaluiert. Dafür wurde die international gebräuchliche ILR-Skala verwendet, die die Kommunikationsfähigkeit in einer Fremdsprache in 5 Klassen von 1 fließend bis 5 nicht vorhanden kategorisiert. Die Patienten mit Migrationshintergrund wurden entsprechend dieser Skala zwei Gruppen zugeordnet. Die Gruppe Lb-1 sind die Patienten, die eine sprachliche Fertigkeit zwischen fließend und zumindest einer guten sprachlichen Fertigkeit besaßen. Jene Patienten, die sich nur eingeschränkt oder gar nicht verständigen konnten, wurden der Gruppe Lb-2 zugeordnet. Die Auswertung der Daten ergab, dass zwischen beiden Gruppen kein relevanter Unterschied im Langzeitüberleben festzustellen war. (Fünf-Jahresüberleben $p=0.213$) (siehe Abbildung 7).

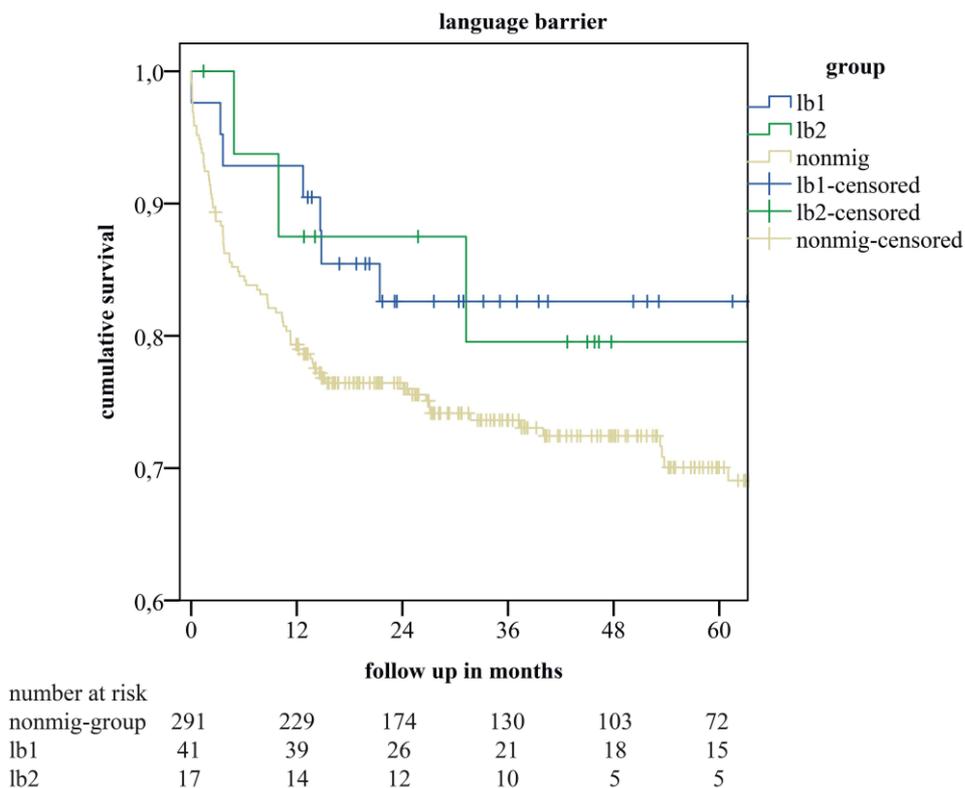


Abbildung 7: Outcome Gesamtüberleben-Sprachbarriere

*Lb1 = Lb1-Gruppe; Lb2 = Lb2-Gruppe; nonmig = nicht-Migranten;
Lb1-censored = zensierte aus der Lb1-Gruppe, Lb2-censored = zensierte aus der Lb2-Gruppe; nonmig-censored = zensierte nicht-Migranten*

5 Diskussion

Nach aktuellem Wissensstand führen Lebererkrankungen im terminalen Stadium früher oder später zwangsläufig zum Tod. Ohne eine entsprechende LT sind die Aussichten auf eine hohe Lebenserwartung sehr schlecht. Der Zugang zu Lebertransplantationsprogrammen ist daher eine lebensrettende Möglichkeit, die allen entsprechenden Patienten in unserem Land gleichermaßen zur Verfügung gestellt werden muss.

Derzeit warten mehr Patienten auf eine Leber, als letztlich verfügbar sind. Wie auch bei anderen Organen besteht ein eklatanter Mangel an Spenderorganen, der zu langen Wartezeiten führt (40). Daher ist es vor der Listung von Patienten zur LT essentiell, die Erfolgsaussichten der Transplantation zu evaluieren. Es muss dahingehend eine entsprechende Selektion geeigneter Kandidaten betrieben werden, um das frühe Versterben bzw. den Organverlust kurz nach Transplantation zu vermeiden, die Retransplantationsrate niedrig zu halten und damit die Mangelressource Spenderlebern optimal zu nutzen.

Wir stellten uns daher in dieser Studie die Frage, ob der Zugang zur LT sowie das Outcome nach LT bei Patienten mit Migrationshintergrund im Vergleich zu Patienten ohne Migrationshintergrund beeinträchtigt ist. Ebenso wollten wir migrationsassoziierte, Outcome-relevante Faktoren wie z.B. den Migrationsstatus oder die Sprachbarriere identifizieren, welche die 1- und 5-Jahres-Überlebensrate der Transplantationspatienten mit und ohne Migrationshintergrund potentiell beeinflussen, um ggf. entsprechende Maßnahmen zur individuellen Optimierung der medizinischen Versorgung ergreifen zu können.

Die Ursachen einer Lebererkrankung sind vielseitig und hängen von vielen Einflussfaktoren ab. Aufgrund zunehmender Erfahrung in der Patientenselektion, präziserer Operationstechniken und Fortschritte in der immunsuppressiven Therapie konnte das 1-Jahresüberleben bei den Patienten mit Lebererkrankungen von 30% auf über 70% gesteigert werden (1, 2).

Mit dieser Studie aus dem südöstlichen Teil Deutschlands wurde erstmalig im Transplantationszentrum München der Zugang zur LT sowie die Erfolgsaussichten bei Patienten mit und ohne Migrationshintergrund retrospektiv untersucht. Insgesamt liegen aus dieser Untersuchung Daten zu 358 Patienten vor, die im

Zeitraum von 2007 – 2015 im Transplantationszentrum München primär lebertransplantiert wurden, wovon 67 Patienten einen Migrationshintergrund und 291 keinen Migrationshintergrund hatten.

5.1 Bisherige Studien zu Organtransplantationen bei Menschen mit Migrationshintergrund

Zum Themengebiet Organtransplantationen bei Menschen mit Migrationshintergrund gibt es Deutschland- und europaweit nur wenige Publikationen. Zum gegenwertigen Zeitpunkt ist unsere Untersuchung mit dem Thema LT bei Patienten mit Migrationshintergrund hinsichtlich des Zugangs und des Outcomes, sowie des 1- und 5- Jahresüberlebens im Vergleich zu Patienten ohne Migrationshintergrund in Deutschland einzigartig. Aufgrund der aktuellen Einwanderungswelle und der weiterhin zunehmenden Anzahl an Einwanderern mit Organtransplantationsbedarf (13, 41) ist diese Thematik sehr aktuell.

5.2 Bevölkerungsanteil und Altersverteilung der Population mit Migrationshintergrund in Bayern – Rückschlüsse auf den Zugang zur Lebertransplantation

Das Transplantationszentrum München zählt zu den größten Transplantationszentren in Deutschland und Europa. Es befindet sich im südöstlichen Teil Deutschlands, in dem laut einem Mikrozensus im Jahr 2008 2,4 Millionen Personen einen Migrationshintergrund aufwiesen, was einem Anteil von 19,3 % der Gesamtbevölkerung entspricht. Dies ist etwas höher als der nationale Durchschnitt von 16.1% (39).

Ein Drittel der Personen mit Migrationshintergrund in unserer Region war im Mikrozensus 2011 Nicht-EU-Einwanderer, während 20% aus EU-Mitgliedsländern stammten. Weitere 20% wurden in Deutschland geboren, wovon jedoch mindestens ein Elternteil nach Deutschland einwanderte. Zum dritten Drittel gehören Umsiedler deutscher Abstammung oder Personen, die nach dem Zweiten Weltkrieg eingebürgert wurden (39).

Eine ähnliche Zusammensetzung fanden wir in der Kohorte mit Migrationsgeschichte in unserem Transplantationszentrum (siehe Abb. 2). Im Rahmen der deskriptiven Analyse stellten wir fest, dass von 358 Patienten, die im untersuchten Zeitraum eine primäre LT in unserem Zentrum erhielten, 67 (18,7%) einen Mig-

rationshintergrund aufwiesen. Dieser Anteil entspricht der Bevölkerung im Einzugsgebiet unseres Transplantationszentrums, in dem 19,3% der Bevölkerung einen Migrationshintergrund haben (39). Daraus können wir schließen, dass der Zugang zur LT für Patienten mit und ohne Migrationshintergrund vordergründig gleich gut ist. Allerdings muss hier beachtet werden, dass keine epidemiologischen Daten zur Prävalenz, Inzidenz und Schwere von Lebererkrankungen in der Population von Menschen mit Migrationshintergrund in unserer Region verfügbar sind. Daher kann die differenzierte Diskussion und Beurteilung des Zugangs zur LT von Menschen mit Migrationshintergrund mit dieser Arbeit nicht abgeschlossen werden.

5.3 Prävalenz an Grunderkrankungen

Zwischen der Mig- und Nonmig-Gruppe konnten wir eine unterschiedliche Prävalenz an Grunderkrankungen feststellen (5). Insgesamt betrachtet ist zwar das Krankheitsspektrum im Vergleich zu den Patienten ohne Migrationshintergrund oder den Patienten in unserer Region ähnlich. Einige Krankheitsbilder, meist erblich bedingt, treten hingegen nur bei Patienten aus bestimmten Regionen auf und erschweren damit die medizinische Versorgung (1).

Die alkoholische Leberzirrhose zählte bei den Patienten ohne Migrationshintergrund zu den häufigsten Lebererkrankungen (29,9%), während die virale Hepatitis bei den Patienten mit Migrationshintergrund führend ist (47,8%). Dies kann sich durch die unterschiedliche Erkrankungsprävalenz in den Herkunftsländern und durch das unterschiedliche kulturelle soziale Verhalten, insbesondere was den Alkoholkonsum anbelangt, erklären.

Bei genauerer Betrachtung des Alkoholkonsums in Deutschland fällt der relativ hohe Pro-Kopf-Anteil für verschiedene alkoholische Getränke auf, der laut der deutschen Hauptstelle für Suchtfragen 2017 bei 131,1 Litern lag. Etwa 1,4 Millionen Männer und Frauen im Alter zwischen 18 und 64 Jahren tranken dabei missbräuchlich Alkohol, während weitere 1,6 Million alkoholabhängig waren. (42, 43) Infolge des massiven Alkoholkonsums sterben jährlich etwa 42000 Menschen, deren Tod direkt oder indirekt im Zusammenhang mit dem Alkoholkonsum stand (44). Je nach Herkunftsland ist der Alkoholkonsum sehr unterschiedlich. Laut einem weltweiten Zustandsbericht von 2010 über Alkohol und Gesundheit von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (45) lag der Konsum an reinem Alkohol pro Person (≥ 15 Jahre) beispielsweise in Frankreich bei 13,3 Liter und

vergleichsweise in Algerien bei 0,66 Liter. Demnach lässt sich das Verhalten des Alkoholkonsums einem Land zuordnen, wodurch man Rückschlüsse auf alkoholinduzierte Lebererkrankungen ziehen kann. In der „Dionysos“-Studie 2007 wurde ein Patientenkollektiv von 6917 Patienten aus zwei Städten in Norditalien im Alter zwischen 12- und 65 Jahren prospektiv unter anderem nach Risikofaktoren für eine Leberzirrhose untersucht, in der man Alkohol bei 26% der Zirrhosen und eine chronische HBV- oder HCV-Infektion bei 37% der Zirrhosen als entscheidenden Faktor identifizierte (46). In Deutschland zählt der chronische Alkoholabusus zu der häufigsten Ursache einer Leberzirrhose (ca. 40 - 60%), gefolgt von chronischen viralen Hepatitiden (ca. 25 - 30%) (47).

2005 lebten 7,3 Millionen Menschen mit Migrationshintergrund und 3,2 Millionen Aussiedler in Deutschland, die größtenteils aus Gebieten mit mittlerer und hoher Hbs-Antigen Prävalenz stammten. Untersuchungen ergaben, dass von 503040 Hbs-Antigen-Trägern in Deutschland 42% Menschen mit Migrationshintergrund und Spätaussiedler waren, obwohl diese nur 12,7% der erwachsenen Gesamtbevölkerung ausmachen. Das Risiko an einer chronischen Hepatitis B-Infektion zu erkranken ist für Menschen mit Migrationshintergrund, die im Ausland geboren wurden 4,3- und für Aussiedler 7,1-mal höher als für Deutsche ohne Migrationshintergrund (48). Die Erkenntnisse aus dieser Studie spiegeln in etwa auch die Ergebnisse aus unserer Studie wider.

Um die deutsche Bevölkerung sowie die Menschen mit Migrationshintergrund vor einer Hepatitis-Infektion zu schützen, spielen präventive Maßnahmen wie zum Beispiel Impfungen in Deutschland eine große Rolle (49-53). In einigen europäischen Ländern besteht eine Impfpflicht, welche sich auf eine einzige Impfung beschränkt oder auf die Durchführung mehrerer Impfungen beruht. In Italien beispielsweise muss jedes neugeborene Kind gegen Hepatitis B, Diphtherie, Tetanus und Poliomyelitis geimpft sein. In Kroatien, Lettland, der Tschechischen Republik und Ungarn ist die Impfpflicht sogar noch viel umfangreicher. In vielen anderen Ländern wie Deutschland, Österreich, Dänemark, Estland, Finnland, Griechenland, Irland und Litauen besteht hingegen keine Impfpflicht. Stattdessen gibt es Impfeempfehlungen von der Ständigen Impfkommision (STIKO) bzw. der WHO, an die sich die Länder richten. (54)

Um sich vor einer viralen Infektion wie der HBV-Infektion effektiv zu schützen, ist eine Impfung unerlässlich. Gegen Hepatitis C gibt es derzeit leider keinen Impfstoff. Da es aktuell in Deutschland nur eine Impfeempfehlung gibt, ist es besonders

für die Haus- und Kinderärzte wichtig, die Bevölkerung von Impfungen zu überzeugen. Vor allem in Kliniken und Praxen sollten bei der Behandlung von Patienten mit Migrationshintergrund (nicht in Deutschland geboren) immer auch daran gedacht werden, dass sie möglicherweise an Hepatitis erkrankt sein könnten, da die Patienten einen überproportionalen Anteil an HBs-Antigen Prävalenz in Deutschland haben. Empfehlenswert ist daher die konsequente Durchführung von Impfstrategien und Schwangerschaftsscreenings in der genannten Subgruppe (5, 48).

5.4 Alter zum Zeitpunkt der Lebertransplantation

Des Weiteren haben wir ein jüngeres medianes Lebensalter in der Gruppe mit Migrationshintergrund festgestellt (49,1 vs. 54,2 bei Patienten ohne Migrationshintergrund; $p < 0,001174$). Erklärt werden könnte dies an Hand der verschiedenen Grunderkrankungen. Virushepatitiden werden beispielsweise meist durch vertikale Transmission (von Mutter zu Kind) übertragen. Daher kann davon ausgegangen werden, dass Hepatitis-erkrankte Patienten mit Migrationshintergrund häufig durch perinatale Infektionen erkranken (55).

Das pyramidenförmige Muster der Altersverteilung in der Population der Menschen mit Migrationshintergrund in unserer Region, in der die Mehrzahl der Personen jünger als 50 Jahre alt ist (39), könnte einerseits mit einem allgemein eingeschränkten Zugang zur Gesundheitsversorgung und andererseits durch die weniger häufige Inanspruchnahme fachärztlicher Versorgung erklärt werden, was zu einem höheren Erkrankungsrisiko schon im jüngeren Alter und zum Zeitpunkt der Diagnosestellung führen kann (56, 57).

Eine mögliche Ursache für das signifikant jüngere Transplantationsalter in der Subgruppe der weiblichen Patienten mit Migrationshintergrund könnte die soziokulturelle Benachteiligung von Frauen in einigen ethnischen Gruppen sein, weswegen einige Frauen möglicherweise zu einem späteren Zeitpunkt erstüberwiesen werden (58).

In der Überlebensanalyse konnten wir in beiden Gruppen sowohl im Kurz- als auch im Langzeitüberleben keine signifikanten Unterschiede beobachten. In der Subgruppe der weiblichen Empfänger mit Migrationshintergrund hingegen war ein besseres Langzeitüberleben zu verzeichnen, was höchstwahrscheinlich auf das signifikant jüngere Transplantationsalter in dieser Gruppe zurückzuführen ist.

5.5 Subgruppenanalysen

Um mögliche Störfaktoren auszuschließen, führten wir eine Subgruppenanalyse bei den Patienten mit viraler Hepatitis als Grunderkrankung für LT durch. Dabei stellte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Kurz- und Langzeitüberleben heraus. Mit Hilfe der multivariaten Cox-Regressionsanalyse wurden Kovariaten untersucht, die mit einem schlechteren Outcome assoziiert sein könnten. Dabei zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem Migrationshintergrund und dem Outcome.

Im Rahmen einer weiteren Subgruppenanalyse der Mig-Gruppe wollten wir den Migrationshintergrund als möglichen Risikofaktor für das Ergebnis nach LT untersuchen, indem wir den Patienten aus der Mig-Gruppe einen Migrationsstatus zuteilten. Dabei konnten wir bei den Patienten, die zum Zeitpunkt der Transplantation deutsche Staatsangehörige waren, ein signifikant besseres Überleben feststellen, als bei den Patienten mit Migrationshintergrund oder ohne deutsche Staatsbürgerschaft zum Zeitpunkt der Transplantation. Dies könnte ggf. daran liegen, dass sich Patienten mit Migrationshintergrund mit deutscher Staatsbürgerschaft zum Zeitpunkt der Transplantation schon besser im deutschen Gesundheitssystem zurechtfinden, bzw. ggf. bessere Nutzer der vorhandenen Infrastrukturen sein könnten. Zusätzliche Daten, die dies untermauern, können wir jedoch mit der vorliegenden Analyse nicht liefern. Das Überleben der Patienten mit Migrationshintergrund, die zum Zeitpunkt der Transplantation keine deutsche Staatsbürgerschaft hatten, war im Vergleich zum Überleben der Patienten ohne Migrationshintergrund jedoch nicht kürzer.

In der Überlebensanalyse, in der wir die Geburtsregion (Kontinentaleuropa vs. außerhalb Europas) als möglichen Risikofaktor stratifizierten, konnten wir keine Unterschiede im Kurz- und Langzeitüberleben feststellen.

5.6 Sprachbarriere und Kommunikationsqualität

Ein weiteres Untersuchungskriterium war die Sprachbarriere und Kommunikationsqualität der Patienten mit Migrationshintergrund. Oft nehmen die Menschen mit Migrationshintergrund die Gesundheitsdienstleistungen in Deutschland nicht genug in Anspruch, weil sie nicht ausreichend darüber informiert sind. Sie besuchen dafür öfter Akutambulanzen wie z.B. Notaufnahmen, erhalten mehr diagnostische Untersuchungen und bekommen mehr Arzneimittel verschrieben, was

möglicher Weise für eine erschwerte Kommunikation zwischen Arzt und Patient spricht (12).

Da oftmals Angehörige mit etwas besseren Deutschkenntnissen statt professionelle Dolmetscher die oft komplizierten medizinischen Inhalte für den Patienten übersetzen, können durch die Verständigungsschwierigkeiten häufiger Fehldiagnosen auftreten und folgenschwere Krankheitsverläufe sowie verlängerte Liegezeiten in Krankenhäusern verursacht werden (12).

Da sich ein solches Problem leicht beheben ließe, und damit eine bessere Versorgung der Patienten mit Migrationshintergrund gewährleistet werden könnte, wollten wir in unserer Studie untersuchen, ob tatsächlich die Sprachbarriere zu Kommunikationsschwierigkeiten zwischen Arzt und Patient führt und damit die Überlebensrate beeinträchtigt wird. In unserer Untersuchung konnten wir bei den Patienten mit einer bestehenden Sprachbarriere jedoch keinen Zusammenhang zwischen der Sprachbarriere und einer beeinträchtigten Überlebensrate erkennen.

Nach der Bewertung der wahrgenommenen Kommunikationsqualität zwischen den medizinischen Fachkräften und den Patienten in unserer Transplantationsklinik zeigte sich, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten mit Migrationshintergrund die Qualität der Kommunikation als ausgezeichnet oder gut einstufen und nur 4% Schwierigkeiten hatten, die therapie relevanten Informationen zu verstehen. Wir interpretieren diese Daten als Indikator für eine ausreichend individualisierte Versorgung von Patienten mit Migrationshintergrund trotz bestehender Sprachbarriere.

5.7 Standort/Entfernung zu Transplantationszentrum

Der ungehinderte Zugang zu einer qualitativ hochwertigen Versorgung nach Transplantation ist sehr wichtig und auch von dem ungehinderten Zugang zu einer guten Transplantationsklinik abhängig. Im Rahmen einer Studie von Rao K et al. aus dem „Journal of the American Society for Blood and Marrow“ von 2007 (59) fand man heraus, dass bei Patienten, die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation erhielten, die geographische Entfernung zum Transplantationszentrum mit einem beeinträchtigten Outcome nach Transplantation zusammenhängt. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der Studie von Goldberg DS et al. von 2014 (60) bei Kandidaten für eine LT, wenn sie mehr als 100 Meilen vom Trans-

plantationszentrum entfernt wohnen. Für sie ist der Zugang zu einem Wartelistenplatz schwerer und die Chance wesentlich geringer, transplantiert zu werden, was zu einer erhöhten Mortalität führt. In unserer untersuchten Mig-Gruppe berichtete hingegen nur ein Patient von Schwierigkeiten mit dem Transport von Zuhause zu unserem Transplantationszentrum. Einen Zusammenhang zwischen der Entfernung zum Transplantationszentrum und dem Outcome in dieser Kohorte konnten wir nicht feststellen.

5.8 Versicherungsstatus

Die Ergebnisse nach LT können auch durch den Versicherungsstatus beeinflusst werden. In der Studie von DuBay et al. 2016 (61) konnte beispielsweise ein schlechteres Outcome bei gesetzlich versicherten LT-Empfängern (Medicare und Medicaid) im Vergleich zu privat versicherten LT-Empfängern ermittelt werden, welche dem „Scientific Register of Transplant Recipients“ gemeldet wurden. Da jeder in Deutschland eine Krankenversicherung haben muss, und jede Versicherung, egal ob privat oder gesetzlich für die „state-of-the art“ Behandlung lebensbedrohlicher Erkrankungen aufkommen muss (62), wurden bei allen Patienten aus der untersuchten Kohorte die Kosten zum Zeitpunkt der LT übernommen. In Deutschland werden von allen Versicherungen sowohl die Kosten für eine stationäre als auch ambulante medizinische Rehabilitation gedeckt, sowie die Transportkosten für die medizinische Nachsorge vor Ort im Transplantationszentrum bezahlt. Wir schlussfolgern daraus, dass durch unser Gesundheits- und Sozialsystem in Deutschland die Probleme der Menschen mit Migrationshintergrund verringert werden, die sich einer komplexen medizinischen Behandlung wie einer LT unterziehen.

5.9 Limitationen und Stärken der Arbeit

Ein Kritikpunkt dieser Arbeit besteht darin, dass die Anzahl der Patienten in unserer retrospektiven single center-Analyse relativ gering war. Dies stellt insbesondere für Subgruppenanalysen und komplexere statistische Verfahren eine wesentliche Limitation dar. Die Aussagekraft muss demnach bei einem untersuchten Patientenkollektiv von 358 Patienten, wovon nur 67 Patienten einen Migrationshintergrund aufwiesen, mit Vorbehalt betrachtet werden. In anderen Studien hingegen, wie beispielsweise der Multi Center Studie von Medcalf JF et al.

2011 (31) über Transplantationsüberleben wurden bei ethnischen Minderheiten insgesamt 2650 Patienten aus fünf Transplantationszentren des vereinigten Königreichs untersucht. Um aussagekräftigere Ergebnisse zu bekommen, wäre das Einbeziehen von Daten aus anderen Transplantationszentren in Deutschland für zukünftige Studien zu diesem Thema zielführend.

Ein weiterer Kritikpunkt ist die Bewertung der Sprachkenntnisse durch die Patienten selbst. Diese ist sehr subjektiv und variiert durch das individuelle Einschätzungsvermögen der Patienten. Eine korrekte Widerspiegelung der Sprachkenntnisse und des Sprachverständnisses ist damit nur schwer zu erheben. Um wirklich zuverlässige Aussagen zu bekommen, wäre beispielsweise ein Sprachtest aussagekräftiger. Die Bereitschaft der Patienten, solch einen Test durchzuführen, ist jedoch fraglich.

Des Weiteren wissen wir, dass soziale, ethnische und ökonomische Faktoren den Zugang zur LT beeinflussen können. Da wir eine retrospektive Analyse von bereits transplantierten Patienten durchgeführt haben, ist bei der Beurteilung einer etwaigen Benachteiligung von Patienten mit Migrationshintergrund in der Transplantationsmedizin von einer „Selektions-Bias“ (Stichprobenverzerrung) auszugehen.

Als positive Seite der Auswertung unserer Studie ist die Erfassung der Daten über einen langen Zeitraum aus einem einzelnen Zentrum zu nennen. Vom Zeitpunkt der erstmalig durchgeführten LT am Transplantationszentrum München bis jetzt konnten wir in den 34 Jahren (1985-2019) Datensätze aus unserer Datenbank in dem Zeitraum von 2007 bis 2015 erheben und auswerten. In diesem Zeitraum konnten von den bisher mehr als 800 durchgeführten LT immerhin 417 Patienten in unserer Studie untersucht werden, was in etwa der Hälfte entspricht.

(3) Die wichtigste Erkenntnis unserer Studie war, dass unsere Kernfrage, ob ein Migrationshintergrund Einfluss auf den Zugang zur Warteliste und das Outcome nach LT hat, beantwortet werden konnte und wir damit wichtige Schlussfolgerungen hinsichtlich der Transplantationsfähigkeit von Patienten mit Migrationshintergrund erlangen konnten.

6 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Lebererkrankungen im terminalen Stadium führen nach aktuellem Wissensstand früher oder später zwangsläufig zum Tod. Ohne eine entsprechende LT sind die Aussichten auf eine hohe Lebenserwartung sehr schlecht. Der Zugang zu Lebertransplantationsprogrammen ist daher eine lebensrettende Möglichkeit, die allen entsprechenden Patienten in unserem Land gleichermaßen zur Verfügung gestellt werden muss.

Momentan stehen mehr Patienten auf der Warteliste für eine Leber, als letztlich zu Verfügung stehen. Wie auch bei anderen Organen besteht ein eklatanter Mangel an Spenderorganen, der zu langen Wartezeiten führt (40). Daher ist es vor der Listung von Patienten zur LT essentiell, die Erfolgsaussichten der Transplantation zu evaluieren. Es muss dahingehend eine entsprechende Selektion geeigneter Kandidaten betrieben werden, um das frühe Versterben bzw. den Organverlust kurz nach Transplantation zu vermeiden, die Retransplantationsrate niedrig zu halten und damit die Mangelressource Spenderlebern optimal zu nutzen.

In den letzten Jahren ist Deutschland zunehmend ein Einwanderungsland geworden, sodass wir mit verschiedensten Krankheitsbildern von Patienten mit Migrationshintergrund konfrontiert werden. Vor allem im Hinblick auf Lebererkrankungen wurde das Transplantationszentrum München zunehmend von Patienten mit Migrationshintergrund kontaktiert.

Allgemein und in Bezug auf Lebererkrankungen interessiert man sich vermehrt für die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen „Migration“ und „Gesundheit“ besteht. Es gibt zunehmend Evidenz dafür, dass ein Migrationshintergrund Einfluss auf die Gesundheit des Betroffenen hat, indem er sich auf das Risiko auswirkt zu erkranken und zudem die Chance beeinträchtigt, eine adäquate Therapie zu erhalten (5). Aufgrund der besonderen sozialen und sozialrechtlichen Lage sowie teilweise vorhandenen sprachlichen und kulturellen Barrieren muss von einer erhöhten gesundheitlichen Vulnerabilität von Transplantationspatienten mit Migrationshintergrund ausgegangen werden (5). Es ist anzunehmen, dass sich dies negativ auf den Langzeitverlauf nach Organtransplantation auswirkt.

Ziel der vorliegenden Studie war es, den Zugang zur LT sowie das Outcome nach LT bei Patienten mit und ohne Migrationshintergrund retrospektiv am Transplantationszentrum München zu vergleichen, da es derzeit dazu in Deutschland und

europaweit kaum publizierte Daten gibt. Weiterhin sollten migrationsassoziierte, Outcome-relevante Faktoren identifiziert werden, welche die 1- und 5-Jahres-Überlebensrate der Transplantationspatienten mit und ohne Migrationshintergrund potentiell beeinflussen. Eine solche Untersuchung ist zum gegenwertigen Zeitpunkt in Deutschland einzigartig.

Als Hauptzielkriterien legten wir einerseits die Transplantationsrate im Bezug zum Migrationshintergrund der Patienten fest, und andererseits die 1- und 5-Jahresüberlebensrate nach LT.

Nebenzielkriterien waren dabei die Indikationen (Grunderkrankungen) zur LT und die Komplikationen, sowie die demographischen und sozialen Einflussfaktoren für den klinischen Verlauf nach Transplantation in Bezug zum Migrationshintergrund.

Wir führten eine retrospektive Untersuchung der prospektiv geführten, monatlich aktualisierten LT-Datenbank im Zeitraum von April 2007 bis Dezember 2015 durch, bei der sowohl der Zugang zur LT, als auch der klinische Verlauf nach LT von Patienten mit- und ohne Migrationshintergrund an unserem Transplantationszentrum untersucht wurde. Den in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde ein kategorisierter Migrationsstatus nach Definition des Robert-Koch-Instituts zugeordnet (5). Die Patientengruppen wurden hinsichtlich der Indikation (Grunderkrankung) und des MELD-Scores analysiert, wobei das Gesamtüberleben und die Retransplantationsrate in den Fokus genommen wurde. Migrations-spezifische Faktoren wie die Patientenmobilität vor und nach Transplantation, sowie die Sprachbarriere wurden durch Telefoninterviews ermittelt. Die subjektiv wahrgenommene Kommunikationsqualität schätzte das medizinische Personal ein und bewertete diese mit Schulnoten.

Insgesamt wurden 358 Patienten (86%) in dem oben genannten Zeitraum primär-lebertransplantiert, wovon 67 Patienten (19%) einen Migrationshintergrund aufwiesen. Dieser Anteil entspricht der Bevölkerung im Einzugsgebiet unseres Transplantationszentrums, in dem 19,3% der Bevölkerung einen Migrationshintergrund haben (39). Daraus können wir schließen, dass der Zugang zur LT für Patienten mit und ohne Migrationshintergrund vordergründig gleich gut ist, wobei hier beachtet werden muss, dass keine epidemiologischen Daten zur Prävalenz, Inzidenz und Schwere von Lebererkrankungen in der Population von Menschen

mit Migrationshintergrund in unserer Region verfügbar sind. Daher kann die differenzierte Diskussion und Beurteilung des Zugangs zur LT von Menschen mit Migrationshintergrund mit dieser Arbeit nicht abgeschlossen werden.

Bei der Untersuchung der demographischen Parameter zeigte sich ein signifikant jüngeres Alter zum Zeitpunkt der LT im Vergleich zu den Patienten ohne Migrationshintergrund (49,1 (IQR 19,34) vs. 54,2 (IQR 11,44); $p = 0,001$), was an Hand der Unterschiede in den zur LT führenden Grunderkrankungen erklärt werden könnte. In der Patientengruppe mit Migrationshintergrund waren Virushepatitiden deutlich prävalenter, wobei bei Patienten ohne Migrationshintergrund die ethyloxische Leberzirrhose deutlich häufiger war. Virushepatitiden werden in vielen Herkunftsländern der Patienten mit Migrationshintergrund meist durch vertikale Transmission (von Mutter zu Kind) übertragen und führen daher deutlich früher zu einer Leberzirrhose als bei horizontaler Transmission (55). Besonders in der Subgruppe der weiblichen Patienten mit Migrationshintergrund war der Altersunterschied mit einem medianen Alter von 41,2 (IQR 15,9) Jahren vs. 52,4 (IQR 12,91) Jahren in der Mig-Gruppe deutlich jünger. Ursache dafür könnte die soziokulturelle Benachteiligung von Frauen in einigen ethnischen Gruppen sein, weswegen einige Frauen möglicherweise zu einem späteren Zeitpunkt erstüberwiesen werden (58).

Hinsichtlich des Allokations-MELD-Scores, des labMELD-Scores, der Standard- und Non Standard Exceptions, der Prävalenz von „Standard“- und „High-Urgency-Allocationes“ sowie von „Rescue-Allocationes“ konnte in der Mig- und Nonmig-Gruppe kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Entgegen der Annahme waren bei 42 Patienten (71%) mit Migrationshintergrund die Sprachkenntnisse und die Kommunikationsqualität als möglicher Einflussfaktor für das Outcome nach LT ausgezeichnet bis gut. Nur 17 Patienten sprachen mittelmäßig bis schlecht Deutsch. Lediglich 3 dieser Patienten (5%) berichteten über eine relevante Einschränkung der Kommunikationsmöglichkeit mit den Ärzten und dem Pflegepersonal. Wir interpretieren diese Daten als Indikator für eine ausreichend individualisierte Versorgung von Patienten mit Migrationshintergrund trotz bestehender Sprachbarriere.

Hinsichtlich der Grunderkrankung, die zur Indikationsstellung einer LT führte, traten die viralen Hepatitiden, insbesondere die Hepatitis B/D Co-Infektion bei den Patienten mit Migrationshintergrund deutlich häufiger auf, während in der Nonmig-Gruppe die alkoholische Leberzirrhose prävalenter war. Dies lässt sich durch die unterschiedliche Erkrankungsprävalenz in den Herkunftsländern und durch das unterschiedliche kulturelle soziale Verhalten, insbesondere was den Alkoholkonsum anbelangt, erklären. Außerdem sind viele der in Deutschland üblichen primär-präventiven Maßnahmen wie z.B. Impfungen und gesundheitliche Aufklärung in anderen Staaten nicht üblich, was die Unterschiede in den Grunderkrankungen weiterhin erklärt (49-53).

Bei der Untersuchung der Überlebensrate nach 1 und 5 Jahren konnte zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die multivariate Cox-Regressionsanalyse zur Analyse von Outcome-relevanten Einflussfaktoren zeigte ebenfalls keine relevanten Unterschiede. Das Langzeitüberleben der weiblichen Patienten mit Migrationshintergrund war mit einer Überlebensrate von 90 % nach 5 Jahren vergleichsweise besser als das der Patientinnen ohne Migrationshintergrund. Zu berücksichtigen ist in diesem Kontext jedoch das jüngere mediane Alter zum Zeitpunkt der Transplantation in der Mig-Gruppe (41,2 Jahre (IQR 15,9)). Eine Tendenz zur niedrigeren Allokations- und labMELD-Scores zum Zeitpunkt der LT konnte außerdem in der weiblichen Nonmig-Gruppe beobachtet werden.

Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Analyse wurde die Mig-Gruppe hinsichtlich des Migrationsstatus nach der Definition des Robert-Koch-Instituts zum Zeitpunkt der LT (mig1 und mig2) stratifiziert. Patienten der mig 1 Gruppe hatten zum Zeitpunkt der Transplantation bereits die deutsche Staatsbürgerschaft. In der mig1-Gruppe wurde ein besseres 5-Jahresüberleben ($p=0,04$) mit einer Überlebensrate von knapp 95% beobachtet. Dies könnte ggf. daran liegen, dass sich Patienten mit Migrationshintergrund mit deutscher Staatsbürgerschaft zum Zeitpunkt der Transplantation schon besser im deutschen Gesundheitssystem zurechtfinden, bzw. ggf. bessere Nutzer der vorhandenen Infrastrukturen sein könnten.

Hinsichtlich der Entfernung des Wohnortes zum Transplantationszentrum konnte in unserer Studie kein erschwerter Zugang zu einem Wartelistenplatz sowie kein schlechteres Outcome nach LT festgestellt werden.

Auch der Versicherungsstatus kann laut einer Studie von DuBay et al. 2016 (61) Einfluss auf das Outcome nach LT haben. Da in Deutschland jedoch eine Krankenversicherungspflicht herrscht und jede Versicherung, egal ob privat oder gesetzlich für die „state-of-the art“ Behandlung lebensbedrohlicher Erkrankungen aufkommen wird (62), wurden bei allen Patienten aus der untersuchten Kohorte die Kosten zum Zeitpunkt der LT übernommen. Weitere Kosten wie die stationäre und ambulante Versorgung sowie die Transportkosten für die medizinische Nachsorge vor Ort im Transplantationszentrum werden ebenso von der Krankenkasse übernommen. Daher schlussfolgerten wir, dass durch unser Gesundheits- und Sozialsystem in Deutschland eine gesundheitliche Benachteiligung von Menschen mit Migrationshintergrund die sich einer komplexen medizinischen Behandlung wie einer LT unterziehen weitgehend verhindern kann.

Im Rahmen unserer Untersuchung am Transplantationszentrum München konnten wir kein schlechteres Outcome bei LT-Empfängern mit Migrationshintergrund im Vergleich mit nicht migrierten Empfängern feststellen. Diese Ergebnisse stehen im Kontrast zur bis dato verfügbaren Literatur. Entgegen unserer Annahme stellte sich der Migrationshintergrund an unserem Zentrum nicht als Risikofaktor für ein schlechteres Outcome nach LT dar. Als Grund für ähnliche Transplantationsraten und vergleichbare Ergebnisse bei den Patienten mit und ohne Migrationshintergrund kann der gleich gute Zugang zur LT, sowie der Zugang zu einer qualitativ hochwertigen Nachsorge nach Transplantation angesehen werden. Allerdings wissen wir, dass die Prävalenz und die Schwere von Lebererkrankungen umgekehrt proportional zum sozialen Status sind. Weiterhin können soziale, ethnische und wirtschaftliche Faktoren den Zugang zur LT-Warteliste beeinflussen, sowie die Wartelisten-Mortalität verändern. Aus diesem Grund sollten die Erkenntnisse zum Zugang zur LT mit Vorsicht betrachtet werden. Die Durchführung einer Intention-to-treat-Analyse ist ratsam.

7 Literaturverzeichnis

1. Berg T, Bechstein, Wolf O, Müller AR, Neuhaus P, Hopf U.
Lebertransplantation. Der Internist. 1998. 39 (12): 1237-1245. DOI:
10.1007/s001080050296. ISSN: 0020-9554.
2. Wolff M, Kalff JC, Schwarz NT, Lauschke H, Minor T, Tolba RH, et al.
Lebertransplantation in Deutschland: Georg Thieme Verlag. DOI: 10.1055/s-
2003-44344
3. Meiser B. Transplantationszentrum München der LMU. <http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Transplantationszentrum/de/patienten/lebertransplantation/allgemeines/index.html>. Accessed: 19.04.2020.
4. DSO. Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland.
Frankfurt2019. ISBN: 978-3-943384-23-9
5. Razum O, Zeeb H, Meesmann U, Schenk L, Bredehorst M, Brzoska P, et al.
Schwerpunktbericht der Gesundheitsberichterstattung des Bundes
Migration und Gesundheit. Berlin: Robert Koch Institut; 2008. ISBN: 978-3-
89606-184-3.
6. Münz R, Seifert W, Ulrich R. Zuwanderung nach Deutschland-Strukturen,
Wirkung, Perspektiven Campus Verlag Frankfurt/ New York; 1999. ISBN: 3-
593-363774-7.
7. Bradby H, Humphris R, Newall D, Phillimore J. WHO Health Evidence
Network Synthesis Reports. Public Health Aspects of Migrant Health: A
Review of the Evidence on Health Status for Refugees and Asylum Seekers in
the European Region. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe
Copyright (c) World Health Organization 2015.; 2015. ISBN: 978-92-890-5110-
1.
8. Razum O, Karrasch L, Spallek J. [Migration: A neglected dimension of
inequalities in health?]. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung,

Gesundheitsschutz. 2016. 59 (2): 259-265. DOI: 10.1007/s00103-015-2286-3. ISSN: 1436-9990.

9. Knipper M, Bilgin Y. Migration und Gesundheit: Konrad-Adenauer-Stiftung e.V., Sankt Augustin; 2009. ISBN: 978-3-940955-55-5.

10. Razum O, Geiger I, Zeeb H, Ronellenfitsch U. Gesundheitsversorgung von Migranten. Deutsches Ärzteblatt 2004:A2882–A2887.

11. Frank L, Jürgens R-Y, Razum O, Bozorgmehr K, Schenk L, Gilsdorf A, et al. Gesundheit und gesundheitliche Versorgung von Asylsuchenden und Flüchtlingen in Deutschland. Journal of Health Monitoring. 2017 24-46. DOI: 10.17886/RKI-GBE-2017-005.

12. Cindik, Duygu E. In der Diskussion: Gesundheit in der Einwanderungsgesellschaft. focus Migration. Focus Migration. 2008. Accessed: 18.04.2020.

13. Lehner F. Refugees - new challenge in transplantation Annual Meeting 2016. Leiden, The Netherlands. <https://www.eurotransplant.org/meeting/index.php?page=program>. Accessed: 19. März 2017.

14. Universitätsmedizin, Mainz. Der MELD-Score und seine Auswirkungen auf die Leberallokation. Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie. 2013. <http://www.unimedizin-mainz.de/avtc/patienten/informationen-zur-transplantation/lebertransplantation/meld-score-und-leberallokation.html>. Accessed: 18.04.2020.

15. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). Hepatology (Baltimore, Md). 2007. 45 (3): 797-805. DOI: 10.1002/hep.21563. ISSN: 0270-9139

16. Bernardi M, Gitto S, Biselli M. The MELD score in patients awaiting liver transplant: strengths and weaknesses. *Journal of hepatology*. 2011. 54 (6): 1297-1306. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.11.008. ISSN: 0168-8278.
17. Pascher A, Nebrig M, Neuhaus P. Irreversibles Leberversagen: Transplantation als Behandlungsoption. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2013. 110: 167-173. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0167.
18. Weismüller TJ, Rifai K. Lebertransplantation bei cholestatischen Lebererkrankungen: PSC und PBC. e.V. *Lebertransplantierte Deutschland, Lebenslinien* 2011. 6-9.
19. Bundesärztekammer. Richtlinien für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation. 2013.
http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/RiliOrgaLeber20130308.pdf.
20. Mauer D, Gabel D. *Intensivmedizin und Management bei Organspende und Transplantation*. Darmstadt Steinkopff Verlag, 2006. 48.
DOI: <https://doi.org/10.1007/3-7985-1611-1>. ISBN: 978-3-7985-1597-0.
21. Mathur A, Sonnenday C, Merion R. Race and ethnicity in access to and outcomes of liver transplantation: a critical literature review. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2009. 9 (12): 2662-2668.
DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02857.x. ISSN: 1600-6135.
22. Julapalli VR, Kramer JR, El-Serag HB. Evaluation for liver transplantation: adherence to AASLD referral guidelines in a large Veterans Affairs center. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2005. 11 (11): 1370-1378. DOI: 10.1002/lt.20434. 1527-6465.
23. Ladin K, Rodrigue JR, Hanto DW. Framing disparities along the continuum of care from chronic kidney disease to transplantation: barriers and

interventions. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2009. 9 (4): 669-674. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02561.x. ISSN: 1600-6135.

24. Eckhoff DE, McGuire BM, Young CJ, Sellers MT, Frenette LR, Hudson SL, et al. Race: a critical factor in organ donation, patient referral and selection, and orthotopic liver transplantation? *Liver transplantation and surgery : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 1998. 4 (6): 499-505. ISSN: 1074-3022.

25. Axelrod DA, Guidinger MK, Finlayson S, Schaubel DE, Goodman DC, Chobanian M, et al. Rates of solid-organ wait-listing, transplantation, and survival among residents of rural and urban areas. *Jama*. 2008. 299 (2): 202-207. DOI: 10.1001/jama.2007.50. ISSN: 0098-7484.

26. Ayanian JZ, Cleary PD, Keogh JH, Noonan SJ, David-Kasdan JA, Epstein AM. Physicians' beliefs about racial differences in referral for renal transplantation. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2004. 43 (2): 350-357. ISSN: 0272-6386.

27. Reid AE, Resnick M, Chang Y, Buerstatte N, Weissman JS. Disparity in use of orthotopic liver transplantation among blacks and whites. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2004. 10 (7): 834-841. 10.1002/lt.20174. ISSN: 1527-6465.

28. Dossetor JB. Economic, social, racial and age-related considerations in dialysis and transplantation. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 1995. 4 (6): 498-501. ISSN: 1062-4821.

29. Nair S, Eustace J, Thuluvath PJ. Effect of race on outcome of orthotopic liver transplantation: a cohort study. *Lancet (London, England)*. 2002. 359 (9303): 287-293. DOI: 10.1016/s0140-6736(02)07494-9. ISSN: 0140-6736.

30. Rudge C, Johnson RJ, Fuggle SV, Forsythe JL. Renal transplantation in the United Kingdom for patients from ethnic minorities. *Transplantation*. 2007. 83 (9): 1169-1173. DOI: 10.1097/01.tp.0000259934.06233.ba. ISSN: 0041-1337.
31. Medcalf JF, Andrews PA, Bankart J, Bradley C, Carr S, Feehally J, et al. Poorer graft survival in ethnic minorities: results from a multi-centre UK study of kidney transplant outcomes. *Clinical nephrology*. 2011. 75 (4): 294-301. ISSN: 0301-0430.
32. Roodnat JI, Zietse R, Rischen-Vos J, van Gelder T, Mulder PG, JN IJ, et al. Effect of race on kidney transplant survival in non-European recipients. *Transplantation proceedings*. 1999. 31 (1-2): 312-313. ISSN: 0041-1345.
33. Roodnat JI, Zietse R, Rischen-Vos J, van Gelder T, Mulder PG, Ijzermans JN, et al. Renal graft survival in native and non-native European recipients. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 1999. 12 (2): 135-140. ISSN: 0934-0874.
34. Molnar MZ, Langer RM, Rempert A, Czira ME, Rajczy K, Kalantar-Zadeh K, et al. Roma ethnicity and clinical outcomes in kidney transplant recipients. *International urology and nephrology*. 2012. 44 (3): 945-954. DOI: 10.1007/s11255-011-0088-6. ISSN: 0301-1623.
35. Dooldeniya MD, Dupont PJ, He X, Johnson RJ, Joshi T, Basra R, et al. Renal transplantation in Indo-Asian patients in the UK. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2006. 6 (4): 761-769. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01262.x. ISSN: 1600-6135.
36. Devlin JJ, O'Grady JG, Tan KC, Calne RY, Williams R. Ethnic variations in patient and graft survival after liver transplantation. Identification of a new risk factor for chronic allograft rejection. *Transplantation*. 1993. 56 (6): 1381-1384. ISSN: 0041-1337.

37. Interagency-Language-Roundtable. <http://www.govtilr.org/>. Accessed: 28. März 2017.
38. Benesch T. Schlüsselkonzepte zur Statistik: die wichtigsten Methoden, Verteilungen, Tests anschaulich erklärt: Spektrum Akademischer Verlag; 2012. ISBN: 9783827427724.
39. Lutz A, Heckmann F. Bayerisches Staatsministerium für Arbeit und Sozialordnung, Familie und Frauen: Die Bevölkerung mit Migrationshintergrund in Bayern. [Stand der Integration und integrationspolitische Maßnahmen]. 2010. 34-43.
40. Eurotransplant. About Eurotransplant. Leiden, The Netherlands. 2020. <https://www.eurotransplant.org>. Accessed: 04.02.2020.
41. Destatis. Migration und Integration - Bevölkerung in Privathaushalten nach Migrationshintergrund. Wiesbaden. Statistisches Bundesamt. 21. August 2019. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Migration-Integration/Tabellen/migrationshintergrund-geschlecht-insgesamt.html>. Accessed: 19.04.2020.
42. Atzendorf J, Rauschert C, Seitz NN, Lochbühler K, Kraus L. Gebrauch von Alkohol, Tabak, illegalen Drogen und Medikamenten – Schätzungen zu Konsum und substanzbezogenen Störungen in Deutschland. Deutsches Ärzteblatt 2019. 116: 577–184. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0577.
43. Wiesgen-Pick A. Pro-Kopf-Verbrauch der verschiedenen alkoholhaltigen Getränke nach Bundesländern. Bundesverband der deutschen Spirituosen-Industrie und Importeure eV. 2017. 108.
44. Bloomfield K, Kraus L, Soyka M. Alkoholkonsum und alkoholbezogene Störungen. Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2008. (Heft 40). ISSN 1437-5478.

45. Alwan A. Global status report on alcohol and health: World Health Organization; 2011. ISBN: 978 92 4 156415 1.
46. Niederau C. Epidemiologie der Leberzirrhose. Hepatitis and more – Von Experten für Experten. 2011. (01. Juni 2011): 11-14.
47. Bahr MJ, Manns MP. Leberzirrhose. Der Internist. 1999. 40 (12): 1308-1322. DOI: 10.1007/s001080050470. ISSN: 0020-9554.
48. Marschall T, Krämer A, Prüfer-Krämer L, Mikolajczyk R, Kretzschmar M. Erhöhen Migrationen aus hohen und mittleren Endemiegebieten die Hepatitis B-Prävalenz in Deutschland? Georg Thieme Verlag Stuttgart; 2005. 2753-2758. DOI: 10.1055/s-2005-922067.
49. Mikolajczyk RT, Akmatov MK, Stich H, Kramer A, Kretzschmar M. Association between acculturation and childhood vaccination coverage in migrant populations: a population based study from a rural region in Bavaria, Germany. International journal of public health. 2008. 53 (4): 180-187. DOI: 10.1007/s00038-008-8002-4. ISSN: 1661-8556.
50. Marschall T, Kramer A, Prüfer-Kramer L, Mikolajczyk R, Kretzschmar M. Does migration from high and intermediate endemic regions increase the prevalence of hepatitis B infection in Germany? Deutsche medizinische Wochenschrift (1946). 2005. 130 (48): 2753-2758. DOI: 10.1055/s-2005-922067. ISSN: 0012-0472.
51. Sharma S, Carballo M, Feld JJ, Janssen HL. Immigration and viral hepatitis. Journal of hepatology. 2015. 63 (2): 515-522. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.026. ISSN: 0168-8278.
52. Spallek J, Razum O. Soziologie von Gesundheit und Krankheit Richter M. Hurrelmann K.: Springer VS, Wiesbaden; 2016. 153-166. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-658-11010-9_10. ISBN: 978-3-658-11010-9.

53. ECDC. Assessing the burden of key infectious diseases affecting migrant populations in the EU/EEA. Stockholm; 2014. Report No.: TQ-04-14-474-EN-N. 40-48.
54. Wissenschaftliche Dienste. Impfpraxis in Deutschland und anderen europäischen Ländern. Berlin. Deutscher Bundestag. 2014. <https://www.bundestag.de/resource/blob/406324/0029073ec596e010a00de061b55b758b/wd-9-038-14-pdf-data.pdf>. 22.04.2020.
55. Urbanus AT, van de Laar TJ, van den Hoek A, Zuure FR, Speksnijder AG, Baaten GG, et al. Hepatitis C in the general population of various ethnic origins living in the Netherlands: should non-Western migrants be screened? *Journal of hepatology*. 2011. 55 (6): 1207-1214. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.02.028. ISSN: 0168-8278.
56. Stronks K, Ravelli AC, Reijneveld SA. Immigrants in the Netherlands: equal access for equal needs? *Journal of epidemiology and community health*. 2001. 55 (10): 701-707. ISSN: 0143-005x.
57. Stirbu I, Kunst AE, Bos V, Mackenbach JP. Differences in avoidable mortality between migrants and the native Dutch in The Netherlands. *BMC public health*. 2006. 6: 78. DOI: 10.1186/1471-2458-6-78. ISSN: 1471-2458.
58. Weltkonferenz gegen Rassismus Rassendiskriminierung Fremdenfeindlichkeit und damit zusammenhängende Intoleranz, . Geschlechtsspezifische Diskriminierung und Rassendiskriminierung. Durban, Südafrika: Vereinten Nationen; 2001. 1-2.
59. Rao K, Darrington DL, Schumacher JJ, Devetten M, Vose JM, Loberiza FR, Jr. Disparity in survival outcome after hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies according to area of primary residence. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2007. 13 (12): 1508-1514. DOI: 10.1016/j.bbmt.2007.09.006. ISSN: 1083-8791.

60. Goldberg DS, French B, Forde KA, Groeneveld PW, Bittermann T, Backus L, et al. Association of distance from a transplant center with access to waitlist placement, receipt of liver transplantation, and survival among US veterans. *Jama*. 2014. 311 (12): 1234-1243. DOI: 10.1001/jama.2014.2520. ISSN: 0098-7484.

61. DuBay DA, MacLennan PA, Reed RD, Shelton BA, Redden DT, Fouad M, et al. Insurance Type and Solid Organ Transplantation Outcomes: A Historical Perspective on How Medicaid Expansion Might Impact Transplantation Outcomes. *Journal of the American College of Surgeons*. 2016. 223 (4): 611-620.e614.
DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.07.004. ISSN: 1072-7515.

62. Ridic G, Gleason S, Ridic O. Comparisons of health care systems in the United States, Germany and Canada. *Materia socio-medica*. 2012. 24 (2): 112-120. DOI: 10.5455/msm.2012.24.112-120. ISSN: 1512-7680.

8 Danksagung

Als allererstes möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Markus Guba für die Überlassung des Themas meiner Doktorarbeit sowie für seine tatkräftige Unterstützung bedanken. Ohne ihn wäre die ganze Doktorarbeit nicht möglich gewesen.

Desweiteren gilt mein besonderer Dank meinem Betreuer Herrn Dr. med. Julian Bucher, der mich mit zahlreichen und unermüdlichen fachlichen Gesprächen, Ratschlägen und Anmerkungen, sowie Korrekturlesungen unterstützte, die mich auf dem Weg zur fertigen Arbeit immer wieder neue Aspekte und Ansätze entdecken ließen.

Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Alexandr Bazhin für seine wissenschaftliche und methodische Unterstützung, sowie Frau Vivien Thiemann, die uns bei der Datenerfassung und Pflege der Lebertransplantationsdatenbank tatkräftig unterstützt hat. André Doebert danke ich für seine Unterstützung im Grafikdesign.

Auch bei meinen Eltern Herrn Dr. med. Harald Koenig und Frau Dipl. ing. Sabine Koenig möchte ich mich ganz besonders bedanken, die mich auf meinem langen Weg durch das Studium mit aufbauenden und motivierenden Worten unterstützten und für mich immer da waren, wenn ich sie brauchte.

Danken möchte ich auch dem Team des Transplantationszentrums München, das uns mit Ratschlägen und Einzelberichten unterstützte, welche für das Design und die Interpretation unserer Studie unerlässlich waren.

9. Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die an der Ludwig-Maximilians-Universität München eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Retrospektive Untersuchung des klinischen Verlaufs nach Lebertransplantation von Patienten mit Migrationshintergrund am Transplantationszentrum München“

in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität München
unter Betreuung von

Prof. Dr. med. Markus Guba und Dr. med. Julian Bucher

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Weiterhin versichere ich, dass ich den beantragten Titel noch nicht erworben habe.

Koenig Maximilian Florian

Straubing, 12.07.2021