

Aus der Klinik für Anaesthesiologie des Klinikums der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. Bernhard Zwißler)

**Infektiologische Komplikationen nach Lebertransplantation:
Untersuchungen anhand eines neuen Antibiotikaregimes zur Prophylaxe
von Infektionen nach Lebertransplantation**

Dissertation

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

vorgelegt von
Johannes Maximilian Kinzinger

aus

Würzburg

München 2021

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Andreas Bauer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Florian Löhe
PD Dr. Sebastian Pratschke
Prof. Dr. Josef Eberle

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 07.10.2021

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
1.1 Idee zur Entstehung der Arbeit	4
1.2 Transplantationszentrum Großhadern	5
1.3 Komplikationen bei Lebertransplantationen	5
1.3.1 Allgemeines.....	6
1.3.2 Stellenwert von Infektionen.....	7
1.3.3 Die Rolle von Pilzinfektionen nach Lebertransplantation.....	8
1.4 Die Gram-positiven Erreger	10
1.5 Möglichkeiten der Prophylaxe	11
2. Patienten und Methodik	14
2.1 Patienten	14
2.1.1 Beschreibung der Datenbank.....	14
2.1.2 Auswahl der Patienten und Bildung der Patientengruppen.....	14
2.1.3 Ausschlusskriterien.....	15
2.1.4 Grunderkrankungen.....	15
2.1.5 Allgemeine therapeutische Maßnahmen.....	16
2.2 Methodik	17
2.2.1 Studiendesign.....	17
2.2.2 Besonderheiten der retrospektiven Datenerhebung.....	17
2.2.4 Endpunkte.....	18
2.2.5 Einteilung der Erregergruppen.....	18
2.2.6 Definition einer Infektion.....	19
2.2.7 Datenerfassung.....	20
2.2.8 Statistische Auswertung.....	22
3. Fragestellungen	24
3.1. Unterschiede zwischen mit Meropenem und mit Meropenem-Vancomycin behandelten Patienten	24
3.2 Zusammenhänge bei Transfusion von Blutprodukten und dem Auftreten von Pilzinfektionen	25
4. Ergebnisse	26
4.1 Bakterielle Infektionen	26
4.1.1 Auftreten von Infektionen in den Meropenem- und Meropenem-Vancomycin-Gruppen.....	26
4.1.2 Analyse von Risikofaktoren für das Auftreten von Infektionen.....	30
4.1.3 Subgruppenanalyse für Patienten mit einer Krankenhausaufenthaltsdauer länger als 28 Tage.....	31
4.2 Pilzinfektionen	34
4.2.1 Auftreten von Pilzinfektionen.....	34
4.2.2 Einfluss von Transfusionen auf Pilzinfektionen.....	34
5. Diskussion	38
6. Zusammenfassung	43
Literaturverzeichnis	44
Anhang	47
Danksagung	53
Eidesstattliche Versicherung	54

1. Einleitung

1.1 Idee zur Entstehung der Arbeit

Anfang Dezember 2007 wurde am Lebertransplantationszentrum der Ludwig-Maximilians-Universität München am Klinikum Großhadern das perioperative, antibiotische Regime bei Lebertransplantationen um eine unmittelbar präoperative Einmalgabe von 1,5 g Vancomycin erweitert. Die Änderung wurde ohne profunde Prüfung der Datenlage durch die interdisziplinäre Lebertransplantationskonferenz beschlossen, nachdem es in enger zeitlicher Abfolge zu schweren Infektionen durch *Enterococcus faecium* nach Lebertransplantation gekommen war. *Enterococcus faecium*, ein Gram-positives und fakultativ anaerobes Bakterium, ruft vor allem bei immunsupprimierten Patienten nosokomiale Infektionen hervor und weist zunehmend multiple Resistenzen auf [1]. Das Regime bestand zuvor aus einer Monotherapie mit Meropenem bis zum fünften postoperativen Tag. Es wurde mit 1 g Meropenem 30 Minuten vor dem Hautschnitt begonnen, und dann alle acht Stunden in Folge eine erneute Gabe von 1 g Meropenem vorgenommen. Eine zusätzliche Dosis erfolgte nach einem Blutverlust von mehr als fünf Litern. Des Weiteren wurde grundsätzlich eine Dosisadaption der Meropenemgabe an die Nierenfunktion des Patienten durchgeführt. Bei einer Kreatinin-Clearance von 10-25 ml/min wurden 500 mg alle 12 Stunden verabreicht, bei einer Kreatinin-Clearance von unter 10 ml/min erfolgte die Verabreichung von 500 mg alle 24 Stunden.

Meropenem ist ein beta-Lactamantibiotikum aus der Gruppe der Carbapeneme und besitzt keine Wirksamkeit gegen *Enterococcus faecium* [2]. Durch die Hinzunahme von Vancomycin wird die prinzipiell vorhandene Wirksamkeit der perioperativen Antibiotikaphylaxe mit Meropenem gegen *Enterococcus faecalis* unterstützt.

Ziel der Untersuchung war es zu analysieren, welche Auswirkungen die Hinzunahme von Vancomycin zur perioperativen Antibiotikaphylaxe auf das Auftreten von Infektionen mit bzw. den Nachweis von *Enterococcus faecium* in der mikrobiologischen Routinediagnostik, den postoperativen klinischen und infektiologischen Verlauf und das therapeutische Ergebnis nach Lebertransplantation hatte.

Ergänzend hierzu erfolgten Analysen bezüglich möglicher Risikofaktoren für weitere postoperative Infektionen aus dem mykotischen Bereich.

Hierzu wurden 195 Patienten retrospektiv vom Tag der Transplantation bis zum 28. postoperativen Tag beobachtet.

1.2 Transplantationszentrum Großhadern

„Das gemeinsame, alle Organe umfassende Transplantationszentrum München der LMU ist das erste klinische Zentrum dieser Art in Deutschland. Es wurde gegründet, um Patientenversorgung und Qualitätssicherung zu optimieren, Assistenten und Studenten an das Transplantationsthema heranzuführen sowie die Forschungsaktivitäten abzustimmen und weiterzuentwickeln [3].“

Nachdem im Jahr 1969 hier die erste Herztransplantation in Deutschland durchgeführt wurde hat sich das Transplantationszentrum München zu einem der größten Zentren in Europa entwickelt. Seitdem wurden dort bis zum Jahr 2018 circa 4800 Nieren-, 1154 Herz-, 1055 Leber-, 531 Pankreas-, 647 Lungen- und 80 Herz-Lungentransplantationen durchgeführt [4]. Mit der Durchführung der Lebertransplantationen am Klinikum Großhadern sind in interdisziplinärer Zusammenarbeit die II. Medizinische Klinik, die II. Chirurgische Klinik und die Klinik für Anästhesiologie betraut, welche auch die Mitglieder der Interdisziplinären Transplantationskonferenz zum Zeitpunkt der Hinzunahme von Vancomycin zur perioperativen Antibiotikaphylaxe stellten.

Unmittelbar nach der Operation erfolgt die intensivmedizinische Betreuung auf den anästhesiologischen Intensivstationen. Anschließend wird die stationäre Behandlung bis zur Entlassung zunächst auf einer Intermediate-Care-Station und im weiteren Verlauf auf einer chirurgischen oder internistischen Allgemeinstation weitergeführt [3].

An diesem Transplantationszentrum erfolgte die Etablierung der „piggy-back-Technik“, bei der die Spenderleber „huckepack“ auf die erhaltene untere Hohlvene des Empfängers transplantiert und anastomosiert wird, was für den Empfänger während der Transplantation im Gegensatz zur konventionellen Technik mit einem maschinellen Bypass, weniger kreislaufbelastend ist [5]. Darüber hinaus existiert am Transplantationszentrum München ein standardisierter Behandlungsablauf nach Lebertransplantation, welcher unter anderem zu Ein-Jahr-Überlebensraten von 86%, zu Fünf-Jahre-Überlebensraten von 78% und Zehn-Jahre-Überlebensraten von 68% führte [3].

1.3 Komplikationen bei Lebertransplantationen

1.3.1 Allgemeines

Im Rahmen von Lebertransplantationen kommt es häufig sowohl in der intraoperativen Phase sowie auch im postoperativen Verlauf zu Komplikationen. Daten zum Überleben von Transplantatempfängern und Transplantatfunktion werden vom United Network for Organ Sharing zentral erhoben [6]. Daten zum Auftreten von Komplikationen nach Lebertransplantation werden hingegen nicht systematisch erfasst [7].

Daher können Zahlen nur durch Metanalysen, in die hauptsächlich monozentrische Studien Eingang finden, bereitgestellt werden [7].

Nach einer Lebertransplantation kann es neben den für eine Operation üblichen Komplikationen, wie Wundheilungsstörungen, Hämatomen, Nachblutungen, Nervenverletzungen, etc., zu weiteren, auch spezifisch das Transplantat direkt betreffenden Komplikationen in der postoperativen Phase kommen.

McElroy et al. haben in einer Meta-Analyse mit größtenteils retrospektiven Studien, die insgesamt 29.227 Organempfänger eingeschlossen haben, das Auftreten der 17 häufigsten postoperativen Komplikationen beschrieben [7].

Zusammengefasst kann es den Gallengang betreffend zu Strikturen 12,5% oder zu einer Anastomoseninsuffizienz mit Leckage von Galle 7,9% kommen.

Vaskuläre Komplikationen können einerseits direkt die Leber versorgenden Gefäße betreffen, wie zum Beispiel Thrombosen der Arteria hepatica 4,5%, der Portalvene 4,2% oder Stenosen dieser Gefäße 4,5%.

Andererseits kann es zu vaskulären Komplikationen in Form von Lungenarterienembolien 1,2%, tiefen Beinvenenthrombosen (wurde nur in einer Studie erwähnt, daher keine Berechnung der Häufigkeit) oder Blutungen 8,3% kommen.

Gastrointestinale Komplikationen anderer Art wie Ileus, gastrointestinale Blutungen und Hernienbildung 8,4% konnten ebenfalls erfasst werden.

Des Weiteren konnte die Metaanalyse im postoperativen Verlauf ein akutes Nierenversagen bei 29,9% der Patienten mit kurzzeitiger 19,5% oder auch dauerhafter Dialysepflichtigkeit erfassen. Die dauerhafte Dialysepflichtigkeit wurde auf Grund von nur drei Erwähnungen nicht in die quantitative Analyse mit einbezogen.

Ebenfalls in dieser Meta-Analyse miteingefasst sind Herz-Kreislaufkomplikationen wie Myokardinfarkte, Herzstillstände, Perikardergüsse und Arrhythmien.

In diesem Zusammenhang ist es wichtig das Transplantatversagen sowie die Abstoßungsreaktion zu nennen. Diese Komplikationen wurden aber in der Analyse nicht mit erfasst.

Abschließend führt die Analyse diverse pulmonale Komplikationen wie die respiratorische Insuffizienz, Pleuraergüsse 37,9%, Lungenödem 20,2%, Pneumonien 15,5% auf [7].

Wie der letzte Punkt bereits andeutet spielen Infektionen eine weitere Rolle. Diese treten nicht nur den Respirationstrakt betreffend, sondern auch als intraabdominale Abszesse 4,4%, Sepsis, Bakteriämie 14,2%, Wundinfektion 11,8%, Harnwegsinfektionen, Peritonitis, virale 12,8% sowie Pilzinfektionen 14,7% auf.

Im Folgenden soll gesondert auf den Stellenwert der Infektion als Komplikation nach Lebertransplantation eingegangen werden.

Tabelle 1 postoperative Komplikationen nach Lebertransplantation[7]

Komplikation	N	Pooled Proportion	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Galleleck	6882	0,079	0,055 – 0,107	<0,001
Gallengangstriktur	7387	0,125	0,099 – 0,154	<0,001
Leberarterienthrombose	6758	0,045	0,031 – 0,062	<0,001
Leberarterienstenose	971	0,045	0,015 – 0,089	<0,001
Portalvenenthrombose	2593	0,042	0,021 – 0,070	<0,001
Blutung	1295	0,083	0,046 – 0,131	<0,001
Lungenembolie	2860	0,012	0,001 – 0,034	<0,001
Akutes Nierenversagen	4998	0,299	0,220 – 0,385	<0,001
Lungenödem	457	0,202	0,064 – 0,391	<0,001
Pleuraerguss	334	0,379	0,092 – 0,724	<0,001
Pneumonie	1966	0,155	0,054 – 0,195	<0,001
Intraabdominaler Abszess	1281	0,044	0,019 – 0,078	<0,001
Wundinfektion	537	0,118	0,054 – 0,202	<0,001
Bakteriämie	1796	0,142	0,072 – 0,231	<0,001
Virusinfektion	979	0,128	0,028 – 0,284	<0,001
Pilzinfektion	794	0,147	0,119 – 0,176	0,278
Hernien	1506	0,084	0,049 – 0,127	<0,001

1.3.2 Stellenwert von Infektionen

Infektiologische Komplikationen sind die Hauptursache für Morbidität und Sterblichkeit nach Lebertransplantationen. Neben Viren (20%) und Pilzen (10%) sind bakterielle Erreger in diesen Fällen die mit Abstand häufigsten Pathogene (70%) [8-10].

Daher war der Kernpunkt der Datenerhebung die Erfassung aller bakteriellen und viralen Infektionen sowie Pilzinfektionen in den ersten vier postoperativen Wochen.

Daniel et al. zeigten in einer Analyse von 85031 Patienten nach Lebertransplantation, dass im ersten Jahr nach der Transplantation 15,1% der Patienten verstarben. Als zum Tode führende Ursache konnte in dieser Gruppe bei 28% der Fälle eine Infektion verantwortlich gemacht werden. Dies war mit Abstand der häufigste detektierte Grund für ein Versterben des Transplantatempfängers, es folgten mit 17% „verschieden Ursachen“ und mit 16% kardiovaskuläre Ursachen [11].

Auf Grund mehrerer Faktoren sind Patienten nach Lebertransplantation besonders anfällig für Infektionen. Das Zusammenspiel aus Immunsuppression und langen Krankenhausaufenthalten begünstigt das Auftreten von nosokomialen Infektionen. Durch das hohe Risiko dieser Patienten für Revisionseingriffe, längere maschinelle Beatmung, prolongierte Lage zentralvenöser Zugänge und invasive therapeutische Verfahren, wie zum Beispiel eine kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration, verschärft sich diese Problematik noch einmal.

Die Therapie solcher Infekte ist dann schwierig, da einerseits durch die geschwächte Abwehrlage opportunistische Erreger in den Fokus rücken und außerdem Erreger mit erweitertem Resistenzmuster Probleme bereiten.

Das Vermeiden beziehungsweise das frühzeitige Erkennen und Beherrschen von Infektionen in der postoperativen Phase ist somit von essentieller Bedeutung für den Erfolg einer Lebertransplantation.

1.3.3 Die Rolle von Pilzinfektionen nach Lebertransplantation

Im weiteren Verlauf der Therapie tritt mit Pilzinfektionen oft ein weiteres Problem in den Vordergrund. Dies erklärt sich einerseits durch die Immunsuppression, die begonnen werden muss, um eine Abstoßung des Transplantats zu verhindern, aber dadurch den Organismus anfälliger für Infektionen macht. Andererseits begünstigen bakterielle Infektionen selbst das Auftreten von Mykosen.

Im Rahmen der Lebertransplantation selbst kann ein mitunter hoher Transfusionsbedarf bestehen. Aber auch im postoperativen Verlauf - unter anderem durch eine kompromittierte Gerinnung, einen Verbrauch an Gerinnungsfaktoren oder chirurgische Blutungen bedingt – kann eine hohe Anzahl an Transfusionen notwendig werden. In der Literatur ist beschrieben, dass die Übertragung von Blutprodukten einen Risikofaktor für das Auftreten von mykotischen Infektionen darstellt [12-14]. Ziel der Beobachtung war die Konfirmation der Beobachtung am eigenen Patientenkollektiv.

1.4 Die Gram-positiven Erreger

Eine der zentralen Bedeutungen dieser Arbeit kommt Bakterien der Gattung Enterokokken zu, die als Milchsäurebakterien (Lactobacillales) unter die Klasse der Bacilli fallen. In der Vergangenheit wurden sie als Streptokokken der Serogruppe D bezeichnet, aber durch exaktere Genanalysen ließen Sie sich von den Streptokokken abgrenzen und als eigene Gruppe definieren. Nach morphologischer Einteilung sind diese Bakterien kugelförmig (Kokken) und paarweise oder in Ketten angeordnet. Wie auch andere Gattungen dieser Ordnung (Streptokokken, Staphylokokken, Listerien und auch Clostridien) besitzen Enterokokken einen speziellen Aufbau der Zellwand, der sie mit mikrobiologischen Verfahren identifizierbar macht.

So hat die Zellwand eine mehrschichtige Hülle aus Murein, was Peptidoglycanen entspricht, mit eingelagerten Lipoteichonsäuren [15].

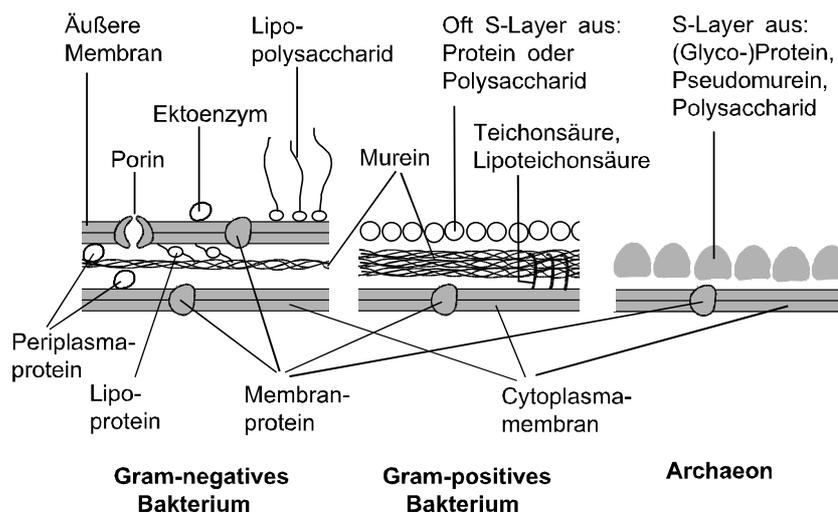


Abbildung 1 Aufbau der Zellhüllen von Gram-negativen und Gram-positiven Bakterien und von Archaeen im vereinfachten Schema [15]

In den hier entstehenden Zwischenräumen sammelt sich die bei der Gram-Färbung verwendete Lugolsche-Lösung. Diese wird dann in einem folgenden Schritt bei der Behandlung mit Alkohol nicht ausgewaschen, da der Alkohol durch Dehydratation die Zwischenräume verengt und so die Farbe einschließt. Hierdurch behalten die Bakterien mikroskopisch eine blaue Färbung und werden daher als Gram-positiv bezeichnet [15].

Enterokokken kommen als *E. faecalis* und *E. faecium* physiologisch im Darm des Menschen vor und wirken dort als Teil des Verdauungsprozesses. Außerdem werden sie darüber hinaus sogar als Probiotika für Mensch und Nutztiere verwendet [16].

Außerhalb der Darmflora können diese beiden Erreger, vor allem bei Menschen mit einem geschwächten oder supprimierten Immunsystem, zum Teil schwere Infektionen auslösen.

An dem Aufbau der Zellwand setzt auch die antibiotische Therapie dieser Keime an. Da Enterokokken ein unterschiedlich ausgeprägtes Maß an endogener Resistenz gegenüber beta-Lactamasen und Aminoglycosiden besitzen [17], kommen Aminopenicilline, Acylaminopenicilline, Vancomycin, Tigecyclin und Linezolid zum Einsatz. Diese stören die Integrität der Zellwand, wodurch es zum Absinken der osmotischen Resistenz und somit zur Zelllyse kommt.

Ein schon in den 1980er Jahren aufgetretenes Problem sind vancomycinresistente Enterokokken (VRE) [17]. Das Auftreten von Infektionen mit VRE nach Lebertransplantation variiert deutlich zwischen den transplantierenden Zentren und findet in der Regel in den ersten zwei Monaten nach der Transplantation statt [18]. Es ist dann mit einer deutlich erhöhten Letalität verbunden [19]. Eine Fallserie zeigte trotz der Therapie mit Linezolid eine Sterblichkeit von annähernd 40% [20].

1.5 Möglichkeiten der Prophylaxe

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine einheitliche Meinung zur perioperativen Infektionsprophylaxe im Rahmen einer Lebertransplantation.

Die Auswahl des zu verabreichenden Antiinfektivums basiert im Moment auf den Erfahrungswerten des jeweiligen Transplantationszentrums. Derzeit ist die Studienlage unzureichend um Schlüsse auf ein bestimmtes, überlegenes Antiinfektivum bzw. eine Kombination zuzulassen[21-23]. In diesem Zusammenhang stellt sich auch die Frage ob hier eine Verallgemeinerung überhaupt möglich ist, da sich das Keimspektrum je nach transplantierendem Zentrum und Land mitunter deutlich unterscheidet.

Wie Vandecasteele et al. zeigen konnten, gibt es zahlreiche Regime, die zur Infektionsprophylaxe an europäischen Transplantationszentren herangezogen werden [24].

Gerade deshalb besteht eine große Notwendigkeit die Strategien zur Infektionsprophylaxe zu verbessern, um zukünftig einen empirischen Ansatz bei der Behandlung zu haben, da dies zu einer Senkung der Zahl an Infektionen nach Lebertransplantation führen kann [25]. Am Klinikum Großhadern wurden durch die interdisziplinäre Lebertransplantationskonferenz vor allem Infektionen mit *E. faecium* als zunehmendes Problem identifiziert. Infektionen mit *E. faecalis* spielten bei dieser Entscheidung keine führende Rolle. Die Entscheidung der Konferenz für Vancomycin zur Infektionsprophylaxe von Infektionen mit *E. faecium* muss man auch vor dem zeitlichen Hintergrund betrachten. Im Jahr 2007 war der Anteil der nosokomialen Infektionen mit Vancomycin-resistenten Enterokokken auf deutschen Intensivstationen gering. Wie Remschmidt et al. zeigten lag in einer Analyse mittels des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System auf 456 deutschen Intensivstation der Anteil von VRE an Enterokokkeninfektionen (n=2047) bei 3,9%. Erst im Verlauf der folgenden Jahre stieg diese Fraktion kontinuierlich an, um im Jahr 2015/16 10,1% zu erreichen.[26]

Tabelle 2: Prophylaxeregime europäischer Transplantationszentren [24]

Antibiotikum 1	Antibiotikum 2	Antibiotikum 3	Anzahl der Zentren	Anteil (%)
Prophylaxe mit beta-lactam				
Antibiotikum oder Cotrimoxazol				
Cephalosporin (1.Generation)			1	6,67
Cephalosporin (2. Generation)			4	26,7
Cephalosporin (2. Generation)	Metronidazol		2	13,3
Cephalosporin (2. Generation)	Aminopenizillin + beta-lactamase-Inhibitor		1	6,67
Aminopenizillin + beta-lactamase-Inhibitor			5	33,3
Carboxypenicillin + beta-lactamase-Inhibitor			1	6,67
Cotrimoxazol			1	6,67
			15	100
AB mit erweitertem Spektrum				
Cephalosporin (3. Generation)			2	4,55
Cephalosporin (3. Generation)	Metronidazol		5	11,4
Cephalosporin (3. Generation)	Aminopenicillin		6	13,6
Cephalosporin (3. Generation)	Aminopenicillin + beta-lactamase-Inhibitor		2	4,55
Cephalosporin (3. Generation) (glazidim)	Aminopenicillin + beta-lactamase-Inhibitor		1	2,27
Cephalosporin (3. Generation)	Glycopeptid		1	2,27
Cephalosporin (3. Generation)	Glycopeptid	Ofloxacin	1	2,27
Cephalosporin (3. Generation)	Aminopenicillin + beta-lactamase-Inhibitor	Fuzidinsäure	1	2,27
Pipercaillin +/- beta-lactamaseinhibitor			10	22,7
Pipercaillin + beta-lactamaseinhibitor	Carbapenem		1	2,27
Pipercaillin + beta-lactamaseinhibitor	Ciprofloxacin		1	2,27
Aminopenicillin + beta-lactamase-Inhibitor	Ciprofloxacin		2	4,55
Monobactam	Glycopeptid		1	2,27
Aminoglykosid	Oxacillin		1	2,27
Aminoglykosid	Glycopeptid	Metronidazol	1	2,27
Carboxypenicillin	Oxacillin		1	2,27
Carboxypenicillin	Glycopeptid		1	2,27
Carbapenem			3	6,82
Cephalosporin	Penicillin		1	2,27
Cephalosporin (3. Generation) OR	Aminopenicillin + beta-lactamase-Inhibitor		1	2,27
Cephalosporin (3. Generation) OR	Pipercaillin + beta-lactamaseinhibitor		1	2,27
			44	100
6-monatiger Wechsel der AB-Prophylaxe				
Cephalosporin (3. Generation) + Aminopenicillin	Pipercaillin + beta-lactamaseinhibitor		1	

2. Patienten und Methodik

2.1 Patienten

2.1.1 Beschreibung der Datenbank

Als Basis für die Auswahl des Patientenkollektivs wurden alle bis zum Beginn der Datenerhebung am Klinikum Großhadern durchgeführten Lebertransplantationen herangezogen. Diese wurden in einer Excel-Tabelle zusammengefasst: Diese beinhaltete Daten von 581 Lebertransplantationen, die am Klinikum der Universität München in den Jahren 1997 bis 2012 durchgeführt wurden. Unter diesen 581 Operationen befanden sich 89 Retransplantationen, so dass die tatsächliche Patientenzahl 492 betrug.

Zu diesen Operationen sind jeweils 207 Parameter erfasst worden, die hauptsächlich aus intraoperativen Daten bestehen, aber auch präoperative Laborwerte und postoperative Ereignisse sowie Spendercharakteristika einschließen. Hierzu kommen noch weitere Parameter, welche den postoperativen Verlauf genauer beschreiben. Die Erhebung dieser Daten ist im Folgenden genauer beschrieben.

2.1.2 Auswahl der Patienten und Bildung der Patientengruppen

Zur Festlegung des Patientenkollektivs wurde die Einführung des neuen Prophylaxeregimes im Dezember 2007 als Fixpunkt ausgewählt. Hiervon ausgehend wurden die 100 letzten Patienten, die das alte Regime erhalten haben, und die ersten 100 Patienten, die das neue Regime erhalten haben, ausgewählt. Die erfassten Lebertransplantationen erstreckten sich somit vom 17.02.2004 bis zum 22.02.2011.

Patienten, bei denen ein zu großer Teil des Krankheitsverlaufs nicht rekonstruierbar war, wurden ausgeschlossen. Dies geschah allerdings nur bei einem Patienten.

Am Ende der Erhebung fehlten noch Akten von elf Patienten. Diese wurden ersatzlos gestrichen, so dass ein Kollektiv von 189 Patienten zur Auswertung herangezogen wurde. Aus diesem beschriebenen Kollektiv mussten von der MEROPENEM-VANCOMYCIN-Gruppe (nach neuem Regime behandelte Patienten) weitere zehn Patienten ausgeschlossen werden. Diese waren bereits vor der Transplantation mit Linezolid, Tigecyclin, Daptomycin, Teicoplanin oder Vancomycin behandelt worden. Kein Patient aus der MEROPENEM-

Gruppe (nach altem Regime behandelte Patienten) hatte präoperativ ein gegen Enterokokken wirksames Antiinfektivum erhalten. So ergab sich letztendlich ein Patientenkollektiv von 179 Patienten, auf welchem die Ergebnisse der statistischen Auswertung basieren.

Hinsichtlich mykotischer Infektionen konnten alle 189 Patienten in die Auswertungen eingeschlossen werden. Diese wurden in zwei Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe von Patienten, bei denen es mindestens einen Nachweis von Candida im Verlauf des 28-tägigen Beobachtungszeitraumes in den unter 2.2.6 beschriebenen Screening-Untersuchungen gab und eine Gruppe von Patienten ohne Nachweis. Diese Gruppen wurden dann auf die Menge an transfundierten Blutprodukten untersucht. Zur Analyse des Transfusionsbedarfes wurde nach Erythrozytenkonzentraten und gefrorenem Frischplasma sowie nach intraoperativem und postoperativem Bedarf aufgeschlüsselt.

2.1.3 Ausschlusskriterien

Bei der Auswahl der Patienten wurden Patienten ausgeschlossen, die das 18. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten. Ebenso wurden Retransplantationen ausgeschlossen.

2.1.4 Grunderkrankungen

Die zu Grunde liegenden, zur Transplantation führenden Lebererkrankungen waren:

- Hepatitis C assoziierte Leberzirrhose
- aethyltoxische Leberzirrhose
- hepatozelluläres Karzinom
- Hepatitis B assoziierte Leberzirrhose
- kryptogene Leberzirrhose
- akutes Leberversagen
- primär sklerosierende Cholangitis
- Zystenleber
- nichtalkoholische steatosis hepatis
- Morbus Byler
- Klatskin-Tumor
- Hämangiotheliom
- Hämochromatose

- Still-Syndrom
- Budd-Chiari-Syndrom
- sonstige benigne Lebertumore
- autoimmune Hepatitis
- Amyloidose
- Medikamenten-assoziierte Hepatitis

2.1.5 Allgemeine therapeutische Maßnahmen

2.1.5.1 Immunsuppression

Intraoperativ wurde die Immunsuppression vor der Reperfusionphase mit 1 g intravenös verabreichtem Prednisolon begonnen. Auf der Intensivstation erfolgte die schrittweise Reduktion von 500 mg Prednisolon am ersten postoperativen Tag auf 0,3 mg/kgKG/Tag am siebten postoperativen Tag als Erhaltungsdosis (1. Tag: 2 x 250 (= 500 mg), 2.Tag: 2 x 125 (=250 mg), 3.Tag 2 x 100 (=200 mg), 4. Tag: 2 x 75 (=150 mg), 5. Tag: 2 x 50 (=100 mg) 6. Tag: 2 x 25 (=50 mg), ab dem 7. Tag Erhaltungsdosis). Im Falle einer Virushepatitis als zu Grunde liegender Erkrankung änderte sich das Schema der Reduktion im Sinne einer früheren und deutlicheren Reduktion, wobei die Erhaltungsdosis ebenfalls am 7. postoperativen Tag erreicht wurde. Ab der dritten Woche erfolgte eine weitere stufenweise Reduktion bis schließlich am Ende der achten Woche die Prednisolongabe beendet wurde.

Des Weiteren erhielten die Patienten Tacrolimus nach standardisiertem Protokoll mit einem Zielspiegel von 10-12 µg/l. Im Fall von Nebenwirkungen unter Tacrolimus wurde Cyclosporin A mit einem Zielspiegel von 150 – 200 ng/ml verabreicht. Nur bei besonderen Indikationen wie zum Beispiel im Rahmen einer Abstoßung des Organs kamen Mycophenolat, Antikörper oder Sirolimus zum Einsatz.

2.1.5.2 Selektive topische Darmdekontamination

Alle Patienten, die auf der Intensivstation länger als 24 Stunden maschinell beatmet wurden, erhielten eine selektive, oro-gastrale Darmdekontamination mit Polymixin B, Gentamicin und Amphotericin-B.

2.2 Methodik

2.2.1 Studiendesign

Die Studie wurde als retrospektive Untersuchung angelegt. Als Datenquelle dienten sämtliche archivierten Patientenunterlagen, wie Labordaten, Narkoseprotokolle, Operationsberichte, Mikrobiologiebefunde und Patientenkurven.

Eine Unbedenklichkeitserklärung der Ethikkommission bei der LMU München liegt vom 11.09.2013 mit der Nummer 131-13 vor. Auf Grund der rein retrospektiven und anonymisierten Datenerhebung war eine Beratung durch die Ethikkommission nicht nötig.

2.2.2 Besonderheiten der retrospektiven Datenerhebung

Bei der retrospektiven Datenerhebung bestand in diesem Fall eine große Abhängigkeit von der Qualität der Dokumentation und Archivierung.

Außerdem war die Vollständigkeit der Unterlagen nicht immer gewährleistet, bedingt durch vorangegangene Ausgaben und inkomplette Rückgabe. Die hieraus folgenden Konsequenzen werden unter dem folgenden Punkt noch genauer besprochen.

2.2.2.1 Fehlende Daten

Alle ausgewerteten Akten wurden aus dem Archiv des Klinikums Großhadern bezogen.

Ein großer Teil der Akten war auf Mikrofiches archiviert, ein weiterer Teil war digitalisiert abrufbar und ein Teil war noch in Papierform vorhanden.

Neun Mikrofiches waren während des gesamten Zeitraums der Datenerfassung zur digitalen Aufbereitung an eine externe Stelle ausgegeben und so nicht einsehbar. Diese betrafen die Gruppe der Patienten mit neuem Prophylaxeregime. Für diese Patienten wurde die Gruppe um neun weitere Patienten fortlaufend erweitert.

Sieben weitere Akten beziehungsweise Mikrofiches waren an andere Stellen im Haus ausgegeben. Eine Rückverfolgung dieser Akten war aber nicht mehr möglich, so dass für diese fehlenden Patienten ebenfalls das Kollektiv fortlaufend erweitert wurde. Dies betraf wiederum nur die Gruppe, die das neue Prophylaxeregime erhalten hatte.

In einzelnen Fällen kam es dazu, dass einzelne Werte nicht erfassbar waren, weil sie entweder nicht archiviert worden oder nicht auffindbar waren. Für diese Werte wurden

dementsprechend bei der Erfassung Platzhalter verwendet, sodass diese Werte in die statistische Auswertung als fehlend miteinbezogen werden konnten.

2.2.4 Endpunkte

Der Beobachtungszeitraum der Patienten betrug jeweils 28 Tage (wobei der OP-Tag als Tag 0 gezählt wurde).

Für den Fall, dass ein Patient früher entlassen wurde, starb oder in eine andere Klinik verlegt wurde, stellte dies ebenfalls einen Endpunkt der Datenerfassung dar. Wobei aber in der statistischen Auswertung die Entlassung nicht mit dem Tod gleichgesetzt wurde, sondern hierzu alle Sterbedaten separat erfasst wurden.

2.2.5 Einteilung der Erregergruppen

Alle Pathogene wurden in vier Gruppen unterteilt erfasst:

- Gram-positive Bakterien
- Gram-negative Bakterien
- Pilze
- Viren

Die Gram-positiven Infektionen wurden jeweils den Subgruppen

- Enterococcus faecium
- Enterococcus faecalis
- koagulase negative Staphylokokken
- methicillinsensibler Staphylococcus aureus (MSSA)
- methicillinresistenter Staphylococcus aureus (MRSA)
- Streptokokken
- Sonstige Gram-positive Erreger

zugeordnet. Die Gram-negativen Erreger wurden in die Subgruppen

- Acinetobacter species
- Burkholderia species
- Escherichia coli
- Enterobacter cloacae

- Haemophilus influenzae
- Proteus species
- Klebsiellae species
- Pseudomonas species
- Stenotrophomonas species
- sonstige Gram-negative Erreger

eingeteilt.

Außerdem wurden die erfassten mykotischen Erreger in die Untergruppen

- Candida albicans
- Candida glabrata
- sonstige Candida non-albicans
- Aspergillus species

unterteilt.

Darüber hinaus wurden

- Herpes Simplex Virus
- Cytomegalievirus
- Varizella-Zoster Virus
- Epstein-Barr Virus
- sonstige Viren

erfasst.

2.2.6 Definition einer Infektion

Eine Infektion war definiert durch den mikrobiologischen Nachweis eines Erregers in den primär sterilen Körperkompartimenten, wie im Folgenden beschrieben:

- Ein Nachweis eines Erregers in der Blutbahn mittels Blutkultur wurde als „Bloodstreaminfection“ (BSI) erfasst.
- Unter intraabdominellen Infektionen (IAI) wurden positive Nachweise durch intraoperative abdominelle Abstriche erfasst. Außerdem wurden Nachweise von Erregern in den regelmäßig, mindestens wöchentlich entnommenen Abstrichen des - durch die einliegenden intraabdominellen Drainagen geförderten - Sekrets erfasst.

- Nachweise in den bronchoalveolären Lavages und aus den endotrachealen Absaugungen gewonnenem Sekret wurden unter Infektionen des unteren Respirationstrakt (RTI) zusammengefasst.
- Außerdem wurden Erregernachweise im Katheterurin als Infektionen des Urogenitaltraktes (UTI) erfasst.
- Erregernachweise in Wundabstrichen wurden als surgical site infection (SSI) erfasst.
- Nachweise an entfernten Gefäßkathetern wurden unter (CATH) erfasst.

Um eine falsch hohe Anzahl von Infektionen auszuschließen, wurden zeitgleiche Nachweise von gleichen Erregern in unterschiedlichen Kompartimenten gesondert erfasst. In der Auswertung kam dann nur das führende Kompartiment zum Tragen. Das bedeutet, dass nur das Kompartiment mit dem zeitlich ersten Erregernachweis berücksichtigt wurde.

2.2.7 Datenerfassung

2.2.7.1 präoperative Laborwerte

Es wurden die präoperativen Serumwerte von Natrium, Bilirubin gesamt, Kreatinin, Glucose, Thrombozyten, Leukozyten, des C-reaktiven Protein und INR erfasst. Diese Werte wurden im Regelfall weniger als zwölf Stunden vor der Operation erhoben.

2.2.7.2 postoperative Laborwerte

Es wurden jeweils am siebten, 14. und 21. postoperativen Tag

- Bilirubin gesamt,
- Quick,
- Kreatinin,
- GPT, GOT und gamma GT,
- INR,
- alkalische Phosphatase,
- LDH,
- Albumin,
- IL-6

erfasst.

Darüber hinaus wurden die Blutglucosewerte (Tagesmaximalwerte) des ersten, dritten und siebten postoperativen Tages erfasst.

Passend zu jedem Erregernachweis wurden tagesgenaue Leukozytenzahl, Interleukin-6-Werte und Menge an C-reaktivem Protein im Blut sowie Körperkerntemperaturminimum und -maximum bestimmt.

2.2.7.3 Daten aus dem Narkose- und Operationsprotokoll

Aus den Narkoseprotokollen wurden folgende Werte gewonnen: Die Menge an intraoperativ drainiertem Aszites, an retransfundiertem Cellsaverblut, an transfundierten Erythrozytenkonzentraten und Thrombozytenkonzentraten sowie gefrorenem Frischplasma. Weiterhin wurden die perioperativ verabreichten Antiinfektiva erfasst.

Aus den Operationsberichten konnten außerdem Daten zur Art der Gallengangsversorgung (biliodigestive Anastomose oder End-zu End-Anastomose) gewonnen werden.

2.2.7.4 Daten aus den Stationskurven und Arztbriefen

Anhand der Patientenkurven konnte die Anzahl der postoperativ transfundierten Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate und Menge des gefrorenen Frischplasmas ermittelt werden. Weiterhin konnten hieraus festgestellt werden:

- der Beginn der enteralen Ernährung
- die Anzahl der Tage, an denen eine maschinelle Beatmung erfolgte
- die Dosisbereiche der verabreichten Katecholamine

Außerdem wurden aus den Stationskurven die verwendeten Wirkstoffe und die Dosis der antiinfektiven Therapie erfasst.

Aus den Arztbriefen konnten auch folgende Ereignisse erfasst werden:

- Anastomoseninsuffizienz
- Relaparotomien nach Komplikation
- Abstoßungsreaktionen
- intraabdominelle Blutungen
- stattgefundenen Dialysen
- Tracheotomie
- präoperativer Diabetes mellitus

- vorangegangene abdominelle Operationen
- Geschlecht
- Alter
- Gewicht
- Dauer des Intensiv- bzw. Krankenhausaufenthaltes

Weiterhin konnten hierbei Informationen zu einer abgelaufenen spontanen bakteriellen Peritonitis, zu den präoperativ verabreichten Antiinfektiva sowie zu präoperativ bestehenden Infektionen mit Methicillin-resistentem Staphylococcus aureus (MRSA), mit vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) und mit ESBL-bildenden Infektionserregern gewonnen werden.

2.2.7.5 Mikrobiologische- und virologische Daten

Aus den mikrobiologischen Befunden des Max-von-Pettenkofer-Instituts der Ludwig-Maximilians-Universität München konnten die Erreger, wie unter 2.2.5 erläutert, erfasst werden. Darüberhinaus wurden wöchentlich zwei standardisierte Screeninguntersuchungen bei allen Patienten durchgeführt. Einerseits konnten hieraus Informationen über einen positiven Galaktomannan-ELISA aus dem Serum zum Nachweis von invasiven Aspergillosen gewonnen werden. Andererseits wurden hier auch die Ergebnisse der Cytomegalie-Virus-Polymerase-Kettenreaktion Untersuchungen (CMV-PCR) erfasst. Diese Untersuchungen fanden sowohl während als auch nach dem intensivstationären Aufenthalt statt.

2.2.8 Statistische Auswertung

Zunächst erfolgte eine Erhebung aller Daten in einer Microsoft-Excel-Tabelle, wie in den vorhergehenden Abschnitten beschrieben. Daraufhin wurden die zu untersuchenden Parameter zu statistischen Auswertung exportiert.

Diese Auswertung erfolgte mit den Programmen Sigma Stat 12.0 (Systat Software, Chicago, USA) und SPSS (IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Es wurde auf eine Normalverteilung mit einem Lillieforstest geprüft. Die Auswertung erfolgte daraufhin durch t-Test, Mann-Whitney-Rangsummentest sowie Pearsons-x²-Test für die Prüfung auf statistische Signifikanz. Bei der Subgruppenanalyse kam eine logistische Regression, eine Area-under-the-Curve-Berechnung

sowie eine Kaplan-Meier-Kurve zum Einsatz. Mit einem Exakten-Test nach Fisher erfolgte die Überprüfung auf Signifikanz. Bei der Analyse der Frage nach dem Zusammenhang von Transfusionen und Pilzinfektionen wurde zunächst die Verteilung verschiedener Parameter mittels deskriptiver Verfahren beschrieben. Darüber hinaus wurden Häufigkeiten von einbezogenen Parametern beschrieben. Die Auswertung der Zusammenhänge erfolgte mittels logistischer Regression und Kaplan-Meier-Kurven.

3. Fragestellungen

Das Kernziel der Arbeit ist es die Auswirkungen zu beschreiben, welche die Hinzunahme von Vancomycin zur Infektionsprophylaxe auf den postoperativen Verlauf der Patienten hatte.

Dadurch wären Rückschlüsse auf den Nutzen der Intervention durch die interdisziplinäre Lebertransplantationskonferenz möglich und es könnte eine Bestätigung bzw. Wiederlegung deren These erfolgen.

Darüber hinaus wurde der Zusammenhang zwischen transfundierten Blutprodukten und dem Auftreten von Pilzinfektionen untersucht.

3.1. Unterschiede zwischen mit Meropenem und mit Meropenem-Vancomycin behandelten Patienten

Im ersten Teil der Untersuchungen wurde der Einfluss der Hinzunahme von Vancomycin auf das Auftreten von Infektionen durch *Enterococcus faecium* untersucht. Weiterhin wurde der Einfluss dieser Intervention auf die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, auf die gesamte Krankenhausaufenthaltsdauer sowie auf das Überleben untersucht.

Aus der bestehenden Literatur wurden folgende einflussnehmende Covariaten identifiziert und in die Analyse eingeschlossen:

Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten erhöht das Risiko für postoperative nosokomiale Infektionen. Von Taylor et al. konnte hier gezeigt werden, dass vor allem die Anzahl der Transfusionen Einfluss auf das bakterielle Infektionsrisiko hat [27].

Avkan-Oguz et al. definierten die kritische Schwelle für ein erhöhtes Infektionsrisiko auf mehr als sechs Erythrozytenkonzentrate und mehr als zwölf Einheiten gefrorenes Frischplasma [28]. Hier konnte ebenfalls gezeigt werden, dass eine Versorgung mit einer biliodigestiven Anastomose mit einem erhöhten Infektionsrisiko einhergeht [28].

Es konnte hier des Weiteren gezeigt werden dass ein MELD-Score von größer 20 ebenfalls ein Risikofaktor für das Auftreten von Infektionen nach der Transplantation ist [28]. Der Model-for-end-stage-Liver-Disease-Score (MELD) errechnet sich als Produkt aus Serum-Kreatinin-, INR- und Serum-Bilirubin-Wert und wird verwendet um die Überlebenschancen von Patienten mit einer fortgeschrittenen Lebererkrankung einschätzen zu können [29].

3.2 Zusammenhänge bei Transfusion von Blutprodukten und dem Auftreten von Pilzinfektionen

Im zweiten Teil der Untersuchungen wurde der Einfluss von Transfusionen auf das Auftreten von Pilzinfektionen untersucht. Verglichen mit bakteriellen Infektionen sind Pilzinfektionen bei Transplantationspatienten zwar seltener, stellen aber dennoch eine sehr ernste Komplikation mit einer hohen Letalität dar [30]. Die Inzidenz dieser Infektionen nach Organtransplantationen reicht von sieben bis 42% mit *Candida species* und *Aspergillus species* als häufigsten Erregern [30].

Das Outcome von Patienten nach Lebertransplantation im Falle einer Pilzinfektion verschlechtert sich dramatisch. So beschreiben Sganga et al. Letalitätsraten von 65% bis 90% für invasive Aspergillosen und eine Sterblichkeit von 30 bis 50% für invasive Candidosen [30].

Risikofaktoren für das Auftreten von Pilzinfektionen wurden in folgenden Studien identifiziert. In der Literatur ist das Vorliegen einer postoperativen Niereninsuffizienz mit einem Serum-Kreatinin von $>2,5$ mg/dl, das Auftreten von Gefäß- und Gallengangskomplikationen sowie der Zustand nach Retransplantation genannt [31]. Darüber hinaus wurden ein hoher intraoperativer Transfusionsbedarf sowie postoperative bakterielle Infektionen als Risikofaktoren beschrieben [12].

Für die Untersuchung der Zusammenhänge wurde nach *Candida spp.*, *Aspergillus spp.* und anderen non-*Albicans* Infektionen aufgeschlüsselt. Zu den Berechnungen wurde sich jedoch aufgrund der sehr geringen Anzahl an Aspergillusnachweisen ($n=3$) nur auf die Candidanachweise fokussiert. Als Covariaten wurden Hämodialyse, Gallengangskomplikationen und Relaparotomien in die Analyse mit einbezogen. Es wurde zwischen Gesamttransfusionsbedarf während des gesamten Krankenhausaufenthalts und dem intraoperativen Transfusionsbedarf differenziert untersucht, um auf unterschiedliche Risikoprofile dieser Phasen zu schließen. Des Weiteren wurden neben dem Gesamttransfusionsbedarf Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten und gefrorenem Frischplasma gesondert untersucht. Der Einfluss auf das Outcome im Sinne von Krankenhausaufenthaltsdauer sowie Intensivstationsaufenthaltsdauer und Mortalität wird beschrieben.

4. Ergebnisse

4.1 Bakterielle Infektionen

4.1.1 Auftreten von Infektionen in den Meropenem- und Meropenem-Vancomycin-Gruppen

Das untersuchte Patientenkollektiv hatte die aus der folgenden Tabelle ersichtlichen Charakteristika. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 3 demographische Daten des Patientenkollektivs

	MERO (n=93)	MERO-VANCO (n=86)	p-Wert
Alter (Jahre)	48.9 ± 10.2	50.0 ± 10.7	0.45
männlich (n)	61 (65.6%)	60 (69.8%)	0.55
Gewicht (kg)	76.5 ± 13.5	76,9 ± 15.6	0.98
Größe (m)	1.74 ± 0.1	1.74 ± 0.1	0.98
BMI (kg/m ²)	25.2 ± 3.6	25.3 ± 4.3	0.63
Lab-MELD	19.6 ± 8.7	20.5 ± 11.5	0.97
Präoperatives Kreatinin(mg/dl)	1.7 ± 1.3	1.6 ± 1.5	0.47
Leukozyten vor Transplantation (G/l)	6.0 ± 2.7	6.8 ± 4.7	0.57
CRP vor Transplantation (mg/dl)	1.5 ± 1.5	1.7 ± 2.0	0.59
Intensivaufenthalt vor Transplantation (n)	6 (6.5%)	7 (8.1%)	0.66
Cholangitis (n)	12 (12.9%)	11 (12.8%)	0.98
Intraoperative Erythrozytenkonzentrate (n)	4.1 ± 4.0 (IQR 1,0-6,0)	4.5 ± 4.7 (IQR 0-6,8)	0.79
Intraoperative FFP (n)	21.7 ± 21.0 (IQR 13.5-27.0)	22.6 ± 16.5 IQR (12.0-30.8)	0.98

Cholangitis: sowohl primär, sekundär sklerosierende Cholangitis (PSC/SSC) oder primär biliäre Cholangitis (PBC)

Die häufigste zur Transplantation führende Erkrankung war mit 32% die Hepatitis C assoziierte Leberzirrhose (Meropenem-Gruppe 32%/ Vancomycin-Meropenem Gruppe 31%). Darauf folgten als Ursache die aethyltoxische Zirrhose mit 27% (32%/20%) sowie kryptogene und sonstige Zirrhosen mit 10% (2%/9%). Weniger häufig waren Hepatitis B assoziierte Zirrhosen (9%, 9%/9%), primär sklerosierende Cholangitis (8%, 11%/4%) und akutes Leberversagen (8%, 8%/8%). Die mittlere Wartezeit auf die Lebertransplantation betrug 2126

Tage. Mit im Mittel 2917 Tagen war die Wartezeit in der Meropenem-Gruppe deutlich länger als in der Mero-Vanco-Gruppe (1377 Tage).

Zunächst ist festzuhalten, dass es in der MERO-Gruppe, welche nur mit Meropenem behandelt wurde, zu einer höheren absoluten Anzahl an Infektionen mit *E. faecium* (34 v. 17) und auch *E. faecalis* (16 v. 9) kam. Der ausgeprägteste Unterschied zeigte sich in der zweiten Woche, in der es zu einem deutlichen und signifikanten Rückgang der Infektionen mit *Enterococcus faecium* in der MERO-VANCO-Gruppe, welche zusätzlich mit Vancomycin behandelt wurde, kam (Tabelle 4). Auch kam es in der MERO-Gruppe zu einer höheren Anzahl an Infektionen mit *Enterococcus faecalis*. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant bei einem Wert von $p=0,194$. Die deutliche Zunahme an Infektionen in beiden Gruppen in der zweiten Woche zeigte keine statistische Signifikanz bei einem Wert von $p=0,068$.

Tabelle 4 Infektionen mit *Enterococcus faecium* und *Enterococcus faecalis*

	E. faecalis		E. faecium	
	MERO	MERO-VANCO	MERO	MERO-VANCO
Tag 1-7	3	0	9	6
Tag 8-14	8	2	18 [§]	6 [§]
Tag 15-21	4	4	4	4
Tag 22-28	1	3	3	1
Gesamt	16 [*]	9 [*]	34 [§]	17 [§]

Patienten mit anhaltender Infektion wurden nur einmal gezählt

* $p=0.194$ und § $p=0.013$ und \$ $p=0.015$, alle anderen $p>0.05$

Im Detail zeigten sich folgende Infektionen:

Tabelle 5 Infektionen mit Enterococcus faecium

	Tag 0-7		Tag 8-14		Tag 15-21		Tag 22-28	
	MERO	MERO-VANCO	MERO	MERO-VANCO	MERO	MERO-VANCO	MERO	MERO-VANCO
intraabdominale Infektion (IAI)	5 (5.4%)	1 (1.2%)	17(18.3%)	8 (9.3%)	7 (7.5%)	7 (8.1%)	5 (5.4%)	4 (4.7%)
Wundinfektion (SSI)	1 (1.1%)	0 (0%)	3 (3.2%)	1 (1.2%)	4 (4.3%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.2%)
Urogenitaltrakt Infektionen(UTI)	2 (2.2%)	2 (2.3%)	9 (9.7%)	0 (0%)	4 (4.3%)	2 (2.3%)	1 (1.1%)	0 (0%)
Atemwegsinfektionen (RTI)	1 (1.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Katheterinfektionen (CATH)	0 (0%)	3 (3.5%)	1 (1.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
positive Blutkulturen (BSI)	1 (1.1%)	0 (0%)	3 (3.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.1%)	0 (0%)
Insgesamt	10 (10.8%)	6 (7.0%)	33 [§] (35.5%)	9 [§] (10.5%)	15 (16.1%)	10 (11.6%)	8 (8.6%)	5 (5.8%)

MERO: n=93, MERO-VANCO: n=86

Insgesamt gab es 131 positive Nachweise für Enterococcus faecium bei 51 (28.5%) Patienten. §p=0.001, alle anderen p>0.05

Tabelle 6 Infektionen mit Enterococcus faecalis

	Tag 0-7		Tag 8-14		Tag 15-21		Tag 22-28	
	MERO	MERO-VANCO	MERO	MERO-VANCO	MERO	MERO-VANCO	MERO	MERO-VANCO
Intraabdominale Infektion (IAI)	3 (3.2%)	0 (0%)	3 (3.2%)	1 (1.2%)	6 (6.5%)	3 (3.5%)	0 (0%)	5 (5.8%)
Wundabstriche (SSI)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.1%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.2%)	0 (0%)	1 (1.2%)
Urogenitaltrakt Infektionen(UTI)	0 (0%)	0 (0%)	4 (4.3%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.2%)	0 (0%)	1 (1.2%)
Atemwegsinfektionen (RTI)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Katheterinfektionen (CATH)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
positive Blutkulturen (BSI)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.1%)	0 (0%)
Insgesamt	3 (3.2%)	0 (0%)	8 (8.6%)	3 (3.5%)	8 (8.6%)	5 (5.8%)	1 [§] (1.1%)	7 [§] (8.1%)

MERO: n=93, MERO-VANCO: n=86

Insgesamt gab es 35 positive Nachweise für Enterococcus faecalis bei 25 (14.0%) Patienten. §p=0.023, alle Anderen p>0.05.

Im Hinblick auf das Ein-Jahr-Überleben von insgesamt 141 der 179 Patienten (78,8%) zeigte sich kein signifikanter Unterschied (p=0,651) im Unterschied der beiden Gruppen im ersten Jahr nach Transplantation.

Des Weiteren konnte auch kein signifikanter Unterschied im Zwei-Jahre-Überleben, Dauer des Krankenhausaufenthalts oder Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation gezeigt werden. Ebenfalls nicht signifikant (p=0,07) war die Zunahme von Dialysepflichtigkeit der Patienten der MERO-VANCO Gruppe (Tabelle 7 und 8).

Tabelle 7 Morbidität nach Lebertransplantation

	MERO (n=93)	MERO-VANCO (n=86)	p-Wert
ICU Aufenthalt (Tage)	11.6 ± 15.6 (IQR 4.0-12.0)	12.7 ± 15.3 (IQR 4.0-13.0)	0.48
Krankenhausaufenthalt (Tage)	52.9 ± 49.4 (IQR 23.0-70.0)	42.1 ± 32.1 (IQR 22.0-55.0)	0.44
maschinelle Beatmung (Tage)	3.6 ± 6.4 (IQR 1.0-3.0)	5.3 ± 12.0 (IQR 1.0-4.0)	0.06
Nierenersatzverfahren (n)	21 (22.6%)	30 (34.9%)	0.07

Tabelle 8 Mortalität nach Lebertransplantation

	MERO (n=93)		MERO-VANCO (n=86)		p-Wert
	n	% (95%-CI)	n	% (95%-CI)	
Tod innerhalb 7 d	0	0.0 (0.0-4.0)	3	3.5 (1.2-9.8)	
Tod innerhalb 14 d	1	1.1 (0.2-5.8)	1	1.2 (0.2-6.3)	
Tod innerhalb 21 d	0	0.0 (0.0-4.0)	2	2.3 (0.6-8.1)	
Tod innerhalb 28 d	2	2.2 (0.6-7.5)	0	0.0 (0.0-4.3)	
Tod innerhalb 28 d	3	3.2 (1.1-9.1)	6	7.0 (3.2-14.4)	0.25
Tod innerhalb 1 a	21	22.6 (15.3-32.1)	17	19.8 (12.7-29.4)	0.65
Tod innerhalb 2 a	31	33.3 (24.6-43.4)	28	32.6 (23.6-43.0)	0.91

4.1.2 Analyse von Risikofaktoren für das Auftreten von Infektionen

In einer univariaten Regressionsanalyse des gesamten Patientenkollektivs war lediglich die Anastomisierung der Gallenwege mit einer biliodigestiven Anastomose ein Prädiktor für eine höhere Rate an Infektionen mit *Enterococcus faecium* ($p=0,012$).

Es ließen sich keine Unterschiede in den Gruppen in Bezug auf die Höhe des MELD-Score ($p=0,134$) zeigen. Die Transfusion von mehr als sechs Erythrozytenkonzentraten oder mehr als zwölf Fresh-Frozen-Plasma-Präparaten hatte ebenfalls keinen signifikanten Effekt ($p=0,349$ und $p=0,581$).

In einer bivariaten Regressionsanalyse dieser Parameter im Hinblick auf die Hinzunahme von Vancomycin zum Infektionsprophylaxestandard zeigten sich keine Unterschiede bezogen auf das Risiko einer Infektion mit *Enterococcus faecium*. Die Transfusion von mehr als sechs Erythrozytenkonzentraten ($p=0,140$), beziehungsweise die Transfusion von Fresh-Frozen-Plasma-Produkten ($p=0,506$) zeigte hier ebenfalls keinen signifikanten Effekt auf das Auftreten von Infektionen.

Tabelle 9 Transplantationen mit Transfusion von mehr als 6 EKs, bzw. 12 FFPs

	>6 EK (n)	>12FFP (n)
gesamt	40	118
MERO	13	51
MERO-VANCO	27	67

Tabelle 10 Bedarf an Blutprodukten (Mittelwerte)

	Gesamt	MERO	MERO-VANCO
EK	4,53	4,07	4,87
FFP	22,58	21,75	23,18

4.1.3 Subgruppenanalyse für Patienten mit einer Krankenhausaufenthaltsdauer länger als 28 Tage

Um ein detaillierteres Bild hinsichtlich der Inzidenz von Infektionen mit *Enterococcus faecium* sowie *Enterococcus faecalis* und Krankenhausverweildauer zu erhalten wurde eine Subgruppenanalyse für Patienten mit einem prolongierten Krankenhausaufenthalt (> 28 Tage) durchgeführt. Dies traf auf 109 Patienten zu, von denen 57 nur Meropenem und 52 Meropenem in Kombination mit Vancomycin erhalten hatten. Die Rolle von Vancomycin als Prophylaxe gegen das Auftreten von Infektionen mit Enterokokken in der zweiten postoperativen Woche wurde mittels einer Area under the curve einer receiver-operator-characteristics-Kurve ermittelt. Hierbei hätte eine AUC von 0,5 keinen prädiktiven Aussagewert und eine AUC von 1,0 würde auf eine komplette Trennung bzw. eine perfekte Prognose der Werte darstellen. Mit einem Wert von 0,62 kann hier ein prädiktiver Effekt gezeigt werden.

Eine Abbildung der Kaplan-Meier-Kurve für die Untersuchung der Infektionen mit Enterokokken in dieser Untergruppe ist in Abbildung 2 zu sehen.

Des Weiteren lässt sich eine Tendenz in Richtung einer längeren mittleren Verweildauer auf der Intensivstation in der Meropenem-Vancomycin-Gruppe feststellen [13 Tage (3-124 Tage) gegenüber 7 Tagen (2-110)]. Allerdings besteht hierfür kein signifikanter Unterschied ($p=0,089$). Die Ein-Jahr- und Zwei-Jahr-Überlebensraten waren in beiden Gruppen vergleichbar mit einer Rate für die Meropenem-Gruppe von 74,6% bzw. 67,3%, sowie einer Rate von 75,0% bzw. 53,9% in der Meropenem-Vancomycin-Gruppe bei Werten von $p=0,96$ (Ein-Jahr-Überleben) und $p=0,16$ (Zwei-Jahr-Überleben).

Tabelle 11 Demographische Daten der Subgruppe

	MERO (n=57)	MERO-VANCO (n=52)	p-Wert
Alter	49,4±10,4	50,2±10,2	0,69
männlich	31 (54%)	37 (71%)	0,59
Gewicht (kg)	76,8±12,2	79,5±16	0,42
Größe (m)	1,74±0,1	1,74±0,1	0,93
BMI	25,3±3,1	26,2±4,1	0,3
Lab-Meld	21,7±8,8	23,5±10,3	0,4
präoperatives Kreatinin (mg/dl)	1,9±1,7	2,1±1,5	0,59
Leukozyten vor Transplantation (G/l)	6,2±3	8,4±7,4	0,06
CRP vor Transplantation (mg/dl)	2±1,8	2,5±2,4	0,22
Intensivaufenthalt vor Transplantation (n)	0,4±1,5	1,3±3,4	0,07
Cholangitis (n)	5	1	0,08
Intraoperative Erythrozytenkonzentrate (n)	4,1±3,8	6,1±3,9	0,06
Intraoperative FFP (n)	20,9±10,7	30,3±16,8	0,01

Cholangitis: sowohl primär, sekundär sklerosierende Cholangitis (PSC/SSC) oder primär biliäre Cholangitis (PBC)

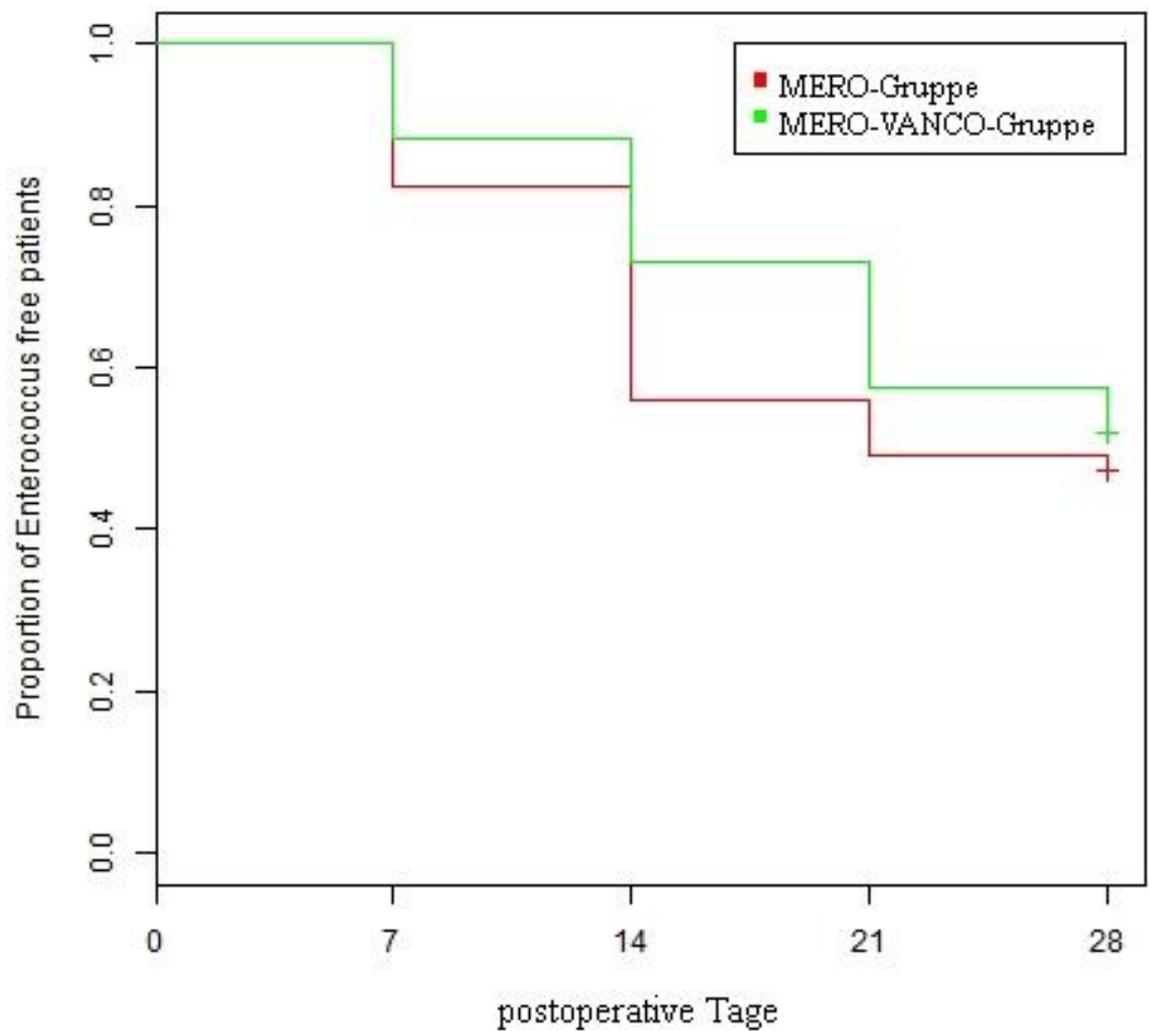


Abbildung 2 Kaplan-Meier-Kurve für Infektion mit *Enterococcus faecium* und *faecalis* bei Patienten mit einem Krankenhausaufenthalt länger als 28 Tage

4.2 Pilzinfektionen

4.2.1 Auftreten von Pilzinfektionen

Für die Untersuchungen bezüglich der Auswirkungen von Transfusionen auf Pilzinfektionen wurden alle 189 Fälle eingeschlossen. Darunter befanden sich 125 männliche Patienten (66,1%) und 64 weibliche Patienten (33,9%).

Von diesen Patienten wurden 30 mit einer biliodigestiven Anastomose versorgt, was 21,7 Prozent entspricht. Weitere 108 wurden mit einer End-zu-End-Anastomose der Gallengänge versorgt, was 78,3 Prozent entspricht. Bei 51 Patienten fehlten die Informationen zur Versorgung der Gallengänge, diese Patienten wurden daher nicht in die Berechnungen mit eingeschlossen. Bei 57 (30,3%) Patienten war im Verlauf die Anwendung eines extrakorporalen Nierenersatzverfahrens notwendig. 131 (69,7 %) der Patienten kamen ohne ein solches Verfahren aus. Ein Fall wurde ausgeschlossen, da keine Informationen zur Anwendung von Nierenersatzverfahren vorlagen. Nach Komplikationen im postoperativen Verlauf kam es bei 68 (36%) Patienten zu mindestens einem Revisionseingriff mit Laparotomie.

4.2.2 Einfluss von Transfusionen auf Pilzinfektionen

Bei 37 (19,6%) dieser Patienten konnte im Verlauf des Beobachtungszeitraumes eine Infektion mit *Candida* spp. nachgewiesen werden. Diese Gruppe hatte im Mittel 37 (4 bis 93) Einheiten gefrorenes Frischplasma erhalten respektive im Mittel 13 (0 bis 41) Einheiten Erythrozytenkonzentrate. Bei den 152 Patienten ohne Nachweis einer *Candida* species Infektion im Verlauf waren es für gefrorenes Frischplasma 28 Einheiten im Mittel, und 8 Einheiten Erythrozytenkonzentrate.

Tabelle 12 Transfusionen bei Patienten mit Candidainfektion im Verlauf

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
FFP gesamt	30	4	93	37	26
EK gesamt	31	0	41	13	11
gültige Werte	30				

Tabelle 13 Transfusionen bei Patienten ohne Candidainfektion im Verlauf

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
FFP gesamt	123	0	128	28	20
EK gesamt	121	0	48	8	8
gültige Werte	119				

Hier war die Tendenz zu erkennen, dass Patienten, welche im Verlauf Ihres Krankenhausaufenthalts im Mittel deutlich mehr Transfusionen erhalten hatten, eine Candidainfektion erlitten. Diesen Effekt untersuchten wir mittels einer logistischen Regression. Hier konnte zwar eine leichte Tendenz hin zu einem positiven Zusammenhang gezeigt werden, dieser war jedoch mit einem p-Wert von 0,742 statistisch nicht signifikant. Bezüglich der drei anderen Faktoren konnten Assoziationen gezeigt werden, diese waren aber ebenfalls statistisch nicht signifikant.

Tabelle 14 logistische Regression Risikofaktoren für das Auftreten einer Candidainfektion

	Regressionskoeffizient	Standardfehler	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	95% Konfidenzintervall
EK gesamt	0,012	0,036	0,109	1	0,742	1,012	0,943-1,085
FFP gesamt	0,002	0,014	0,032	1	0,859	1,002	0,976-1,030
Dialyse	0,470	0,568	0,686	1	0,408	1,600	0,526-4,866
Relaparotomie	0,860	0,543	2,511	1	0,113	2,363	0,816-6,847
Gallengangskomplikationen	0,306	0,529	0,334	1	0,563	1,357	0,481-3,827
Konstante	-2,289	0,428	25,58	1	0,000	0,101	

Eine differenzierte Betrachtung der intraoperativ verabreichten Erythrozytenkonzentrate auf Candidainfektionen erbrachte mit einer Odds Ratio von 1,033 (entspricht einer Einflusswahrscheinlichkeit von 3,3%) weder einen deutlicheren Zusammenhang noch ein signifikantes Ergebnis (p-Wert 0,638).

Eine Überlebensanalyse mittels einer Kaplan-Meier-Kurve zeigte eine erhöhte Letalität bei Patienten mit einem Transfusionsbedarf von mehr als sechs Erythrozytenkonzentrat im Vergleich zur Kontrollgruppe mit sechs oder weniger Erythrozytenkonzentrat Transfusionsbedarf. Eine weitere Überlebensanalyse zeigte ebenfalls eine erhöhte Letalität bei Patienten mit einer Candidainfektion im Gegensatz zu den Patienten ohne Candidainfektion.

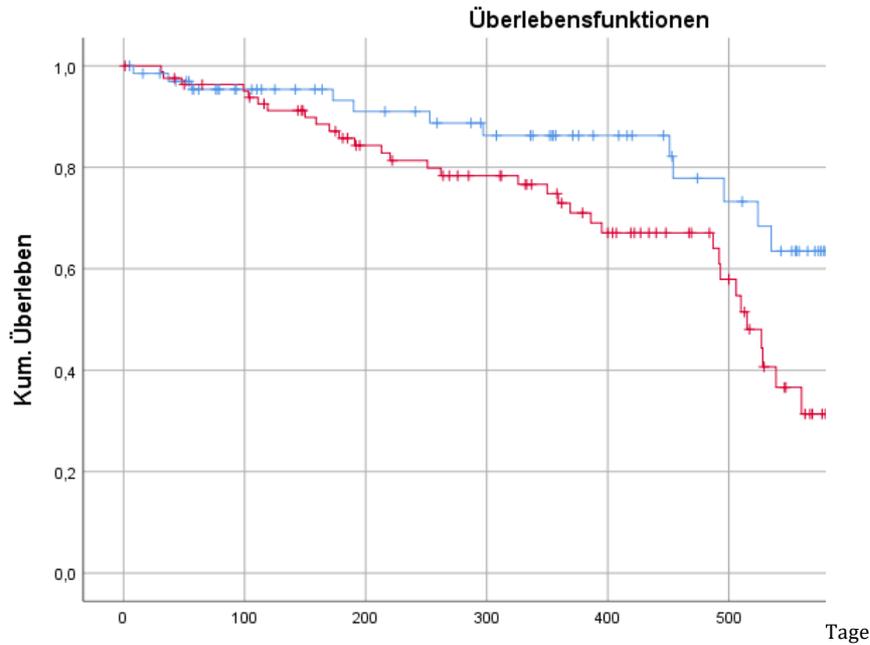


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen >6 Einheiten (rot > 6 Einheiten, blau < 6 Einheiten) $p=0,032$

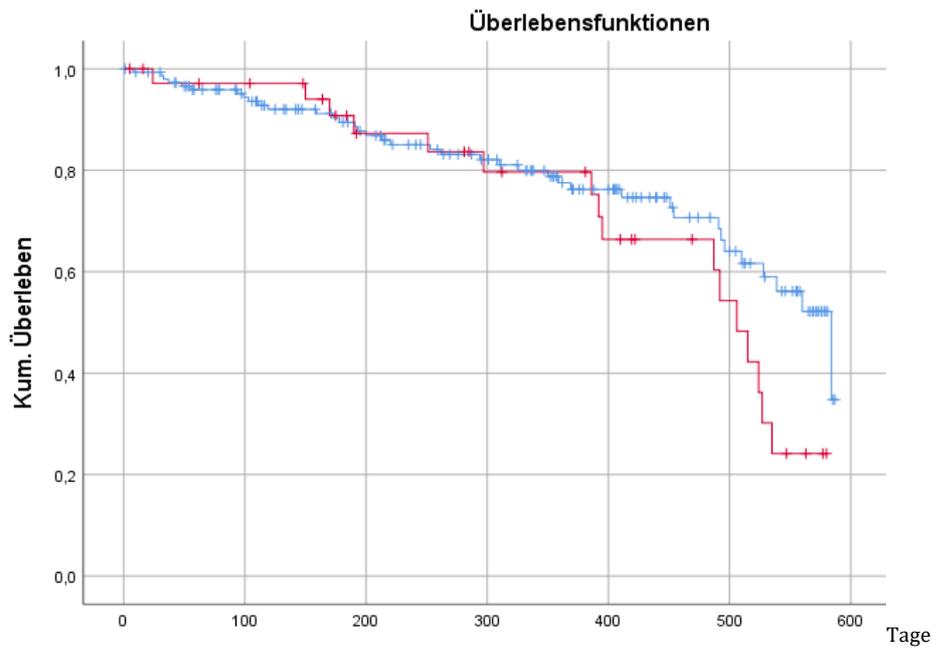


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für Candidainfektionen (rot Patienten mit Candidainfektion, blau Patienten ohne Candidainfektion) $p=0,113$

Hieraus lässt sich allerdings nicht die Richtung des Zusammenhangs erkennen. Ob Patienten auf Grund einer Pilzinfektion nun eine erhöhte Mortalität haben oder ob diese Patienten aus einem anderen Grund eine höhere Mortalität, daraus aber resultierend eine höhere Anfälligkeit für Pilzinfektionen haben, lässt sich nicht beurteilen.

Zudem muss auf Grund der hohen p-Werte festgehalten werden, dass die Untersuchungen keine ausreichende Power besitzen, um allgemein gültige Rückschlüsse auf die Zusammenhänge zuzulassen.

5. Diskussion

Diese Studie ist die Erste, die den Einfluss einer einmaligen intraoperativen Vancomycingabe auf das postoperative Auftreten von Enterokokkeninfektionen bei Patienten nach Lebertransplantation untersucht hat.

Wir konnten bei den Patienten, welche mit Vancomycin behandelt wurden, eine signifikante Reduktion der Infektionszahlen mit *Enterococcus faecium* in der frühen postoperativen Phase beobachten. Es ließ sich jedoch kein Einfluss auf die Langzeitergebnisse zeigen.

Wie auch bereits an anderer Stelle ausgeführt sind bakterielle Infektionen in der postoperativen Phase ein häufiges Problem nach Lebertransplantation. So leiden 33% bis 88% der Patienten an einer postoperativen Bakteriämie [32, 33] und 8,8% bis 18% an einer Infektion der Operationswunde einschließlich einer Peritonitis [34, 35].

Die für diese Infektionen hauptsächlich verantwortlichen Keime sind Enterokokken, wobei hier den größeren Anteil *Enterococcus faecium* im Vergleich zu *Enterococcus faecalis* darstellt [34, 36]. In einer Analyse von Gallengangsbesiedelung und Darmflora bei Lebertransplantatempfängern waren die häufigsten grampositiven Erreger Enterokokken mit einem vorherrschenden Anteil an *Enterococcus faecium*. Hier liegt vermutlich auch die Ursache für das Vorherrschen der Enterokokkeninfektionen [37].

Eine weitere Ursache für die Dominanz der *Enterococcus faecium*-Infektionen nach Lebertransplantation kann auch in der Tatsache begründet sein, dass bei einem Verdacht auf bzw. nachgewiesener spontaner bakterieller Peritonitis Quinolone oder Cephalosporine der dritten Generation zum Einsatz kommen [38]. Beide dieser Antibiotikagruppen haben nur eine geringe Wirkung auf Enterokokken [39].

Die in der Literatur zu findende, mittlere Zeit bis zum Auftreten einer Infektion liegt zwischen zwölf und 15 Tagen nach Transplantation. Die Mehrheit der Infektion (77%) tritt im ersten postoperativen Monat auf [36]. Dies deckt sich auch mit unseren Beobachtungen. Bei Patienten, die prophylaktisch nur mit Meropenem behandelt worden waren und damit keine effektive Abdeckung gegen Infektionen mit *Enterococcus faecium* besaßen, konnten wir eine Zunahme an mit diesem Erreger assoziierten Infektionen in der zweiten postoperativen Woche beobachten.

Vermutlich liegt dies in der Tatsache begründet, dass durch das Erreichen der Zielkonzentration von immunsuppressiven Wirkstoffen in Plasma und Geweben eine gewisse vulnerable Phase für Infektionen geschaffen wird.

Zurzeit gibt es nur eine sehr begrenzte Menge an Informationen über die Effektivität von perioperativen Antibiotikaregimen zur Prophylaxe von bakteriellen Infektionen nach Lebertransplantation [33]. Eine Cochrane-Analyse konnte keine Vorteile von verschiedensten perioperativen Antibiotikaregimen gegen das Auftreten von Infektionen der Operationswunden nach Lebertransplantation beweisen [33]. Asensio et al. haben den Einfluss von unterschiedlichen perioperativen Antibiotikaregimen auf die Häufigkeit von Infektionen der Operationswunden nach Lebertransplantation in den ersten 30 Tagen nach Transplantation untersucht [34]. Die unterschiedlichen Antibiotikaregime wurden in dieser Analyse im Hinblick auf ihren Einfluss hinsichtlich des Auftretens von postoperativen Infektionen untersucht. Obwohl sich zunächst kein Zusammenhang zwischen verwendetem Antibiotikaregime und dem Auftreten von Infektionen im Operationsgebiet nachweisen lässt, so konnte man doch unter Berücksichtigung der Einflussfaktoren Child-Pugh Klassifikation (Score aus Aszites, hepatischer Enzephalopathie, Gesamtbilirubin, -albumin, Prothrombinzeit und INR um Leberdysfunktion zu klassifizieren) [40] und des Zentrums zeigen, dass unter Therapie mit Glycopeptidantibiotika (z.B. Vancomycin) in Kombination mit Aztreonam das geringste Risiko für das Auftreten von Infektionen bestand. Da in dieser Studie ebenfalls *Enterococcus faecium* eines der beiden am häufigsten nachgewiesenen grampositiven Bakterien war, lässt sich hier der Grund für die Effektivität dieser Antibiotikakombination vermuten [34].

Unsere Primärhypothese war es zu prüfen, ob es möglich ist mit der Hinzunahme einer Single-shot-Applikation von Vancomycin zusätzlich zur Meropenemgabe das Auftreten von postoperativen Enterokokkeninfektionen zu reduzieren. Allerdings bleibt es weiterhin unklar, ob dies für den Patienten einen positiven Effekt hat.

Es ließ sich kein Unterschied bei der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus oder in der Mortalität nach einem oder zwei Jahren zeigen.

Wir konnten eine Tendenz zu einem höheren Risiko für die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens bei Patienten, die mit Vancomycin behandelt worden waren, beobachten. Auch wenn sich hier kein zwingender, kausaler Zusammenhang herstellen lässt,

kann vermutet werden, dass die Nephrotoxizität von Vancomycin dabei eine Rolle spielen könnte.

Mit der Verwendung alternativer Präparate könnte dies gegebenenfalls verhindert werden. So könnten zum Beispiel Daptomycin oder Tigecyclin als Alternativen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zum Einsatz kommen. Wobei hier zu beachten ist, dass es unter hohen Dosen von Daptomycin, welche zur Therapie von Enterokokkeninfektionen notwendig sind, zu Rhabdomyolyse und Thrombozytopenie kommen kann und Tigecyclin mit den gängigen Labortests zur Gerinnungsüberwachung interagiert und deren Beurteilbarkeit massiv kompromittiert.

Obwohl der Hauptfokus der Arbeit auf dem Effekt von Vancomycin auf postoperative Infektionen lag, haben wir ebenfalls andere Risikofaktoren für Infektionen nach Lebertransplantation untersucht. Im Einklang mit den Ergebnissen von Asensio et al. konnten wir zeigen, dass biliodigestive Anastomosen mit einem höheren Risiko für Infektionen assoziiert sind als End-zu-End-Anastomosen des Gallenganges, da es möglicherweise bei der Eröffnung des Darmes zu einem Austritt von Darmbakterien in das Operationsfeld kommt.

[34]

Die endgültige Beantwortung der Frage nach dem Nutzen der prophylaktischen Gabe von Vancomycin für den Patienten muss leider offen bleiben. Die mit dieser Studie hierzu generierten Hypothesen müssen mit größeren und prospektiven Studien weiter untersucht werden, um ein endgültiges Ergebnis zu erbringen.

Bei Betrachtung des Zusammenhangs von Transfusionen und dem Auftreten von Candidainfektionen zeigte sich zwar zunächst die in der Literatur geäußerte Vermutung bestätigt, dass sich mit zunehmender Menge an Transfusionen das Risiko einer Candidainfektion erhöht, weil Patienten mit einer Pilzinfektion in unserer Untersuchung im Verlauf des Krankenhausaufenthalts im Mittel deutlich mehr Transfusionen erhalten hatten. Dies gilt zumindest, wenn man lediglich die absoluten Zahlen betrachtet. Wobei hier natürlich noch kein kausaler Zusammenhang oder dessen Richtung gezeigt werden kann. Das bedeutet, dass man aus dieser Beobachtung nicht herleiten kann, dass Transfusionen der Grund für die erhöhte Anzahl an Infektionen sind. Diese Beobachtung deckte sich mit den Erkenntnissen aus der Literatur, dass die Anzahl an transfundierten Erythrozytenkonzentraten einen Einfluss

auf das Auftreten von Pilzinfektionen hat [12, 14, 41]. Allerdings zeigte eine logistische Regressionsanalyse nur eine sehr geringe Einflusswahrscheinlichkeit (OR 1.3) ohne statistische Signifikanz.

Ein Zusammenhang lässt sich gegebenenfalls dadurch erklären, dass - wie weiter oben beschrieben - Transfusionen einen deutlichen Einfluss auf das Auftreten von bakteriellen Infektionen haben[42], welche wiederum für das Auftreten von Pilzinfektionen prädisponieren[43]. So kann ein indirekter Zusammenhang vermutet werden.

Darüber hinaus haben die Patienten unterschiedliche Dosen an immunsuppressiven Substanzen, wie Tacrolimus und Prednisolon erhalten. Daraus ergibt sich wiederum eine unterschiedliche Anfälligkeit für Infektionen.

In den Überlebensanalysen zeigte sich, dass Patienten - die im Verlauf ihres Krankenhausaufenthaltes eine Candidainfektion durchlaufen hatten - eine höhere Sterblichkeit hatten als Patienten ohne eine solche Infektion. Dies deckt sich mit den Beobachtungen aus der Literatur[31]. Deshalb ist es sehr wichtig, Möglichkeiten zu finden, um solche Infektionen zu vermeiden. Es kommen verschiedene Prophylaxemöglichkeiten in Frage. Evans et al. zeigten in einer Metaanalyse, dass sowohl Fluconazol als auch liposomales Amphotericin B äquivalent in ihrer Wirkung bezüglich der Reduktion von invasiven Pilzinfektionen sind [44]. Des Weiteren zeigte die Überlebensanalyse hinsichtlich der Menge an Transfusionen, dass Patienten mit einem gesamten Transfusionsbedarf von mehr als sechs Einheiten Erythrozytenkonzentraten ebenfalls eine erhöhte Mortalität hatten. Hier ist anzumerken dass die Richtung des Zusammenhangs nicht beschrieben werden kann. So kann die erhöhte Mortalität auf Grund anderer Faktoren auch eine Ursache für den erhöhten Transfusionsbedarf sein.

Nachdem diese Studie auf retrospektiv erhobenen Daten basiert konnten keine festen intraoperativen Transfusionstrigger festgelegt werden, was ein weiterer Grund für die schlechte Aussagekraft der Daten sein kann. Es war jedem narkoseführenden Anästhesisten überlassen zu welchem Zeitpunkt und in welchem Umfang ein Patient transfundiert wurde.

Darüber hinaus bestätigten unsere Untersuchungen auch die in der Literatur beschriebenen weiteren Risikofaktoren für Pilzinfektionen wie Hämodialyse und Relaparotomien nach Komplikationen [12, 41, 45]. Wenn auch die Einflusswahrscheinlichkeit von 60% für Nierenersatzverfahren und 38% für Relaparotomien deutlich sind, sind beide Ergebnisse

statistisch nicht signifikant. Diese fehlende Signifikanz lässt sich durch mangelnde Power der Untersuchung erklären. So ist zu vermuten, dass das untersuchte Kollektiv nicht ausreichend groß ist, um die untersuchten Effekte nachzuweisen.

Eine weitere Erklärung für dieses Problem in Bezug auf den Effekt der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten kann deren geringe Effektstärke sein, so dass zumindest in diesem Kollektiv keine allgemein gültigen Schlüsse gezogen werden können.

6. Zusammenfassung

Obwohl eine Hinzunahme von Vancomycin zum bestehenden intraoperativen antibiotischen Regime eine Reduktion von Infektionen mit Enterokokken (V.a. *Enterococcus faecium*) nach Lebertransplantation erreichen kann, so scheint es jedoch keinen Vorteil für das Lang-Zeit-Outcome zu haben.

Mit diesem Ergebnis in Kombination mit der Zunahme von vancomycinresistenten Enterokokken (VRE) in Deutschland sowie am Klinikum der Universität München ist die Fortführung der perioperativen Vancomycingabe kritisch zu hinterfragen und gegebenenfalls zu beenden. Idealerweise wäre eine solche Änderung im Therapieregime mit einer prospektiven Dokumentation von Infektionen sinnvoll.

Um den definitiven Zusammenhang zwischen der Menge an transfundierten Blutprodukten und dem Auftreten von Pilzinfektionen definitiv zu beschreiben, bedarf es weiterer prospektiver Studien, um die auch in dieser Untersuchung gezeigten Tendenzen zu bestätigen. Gerade deshalb sprechen die Ergebnisse dieser Untersuchung auch für die Notwendigkeit einer Prophylaxe gegen Pilzinfektionen, da Pilzinfektionen im untersuchten Kollektiv mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet sind.

Literaturverzeichnis

1. Li, H., et al., *Analysis of Gram-positive bacterial infection in patients following liver transplantation*. Chin Med J (Engl), 2012. **125**(14): p. 2417-21.
2. Bodmann KF, G.B., *Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen*. Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie, 2010.
3. Meiser, B. *Transplantationszentrum München der LMU*. August 8, 2014]; Available from: <http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Transplantationszentrum/de/>.
4. Deutsche-Stiftung-Organspende. *Transplantationszentren*. 2019; Available from: <https://www.dso.de/servicecenter/krankenhaeuser/transplantationszentren.html>.
5. Zimmermann, P.D.m.T. *Lebertransplantation mit einem Vollorgan (verstorbener Spender)*. <http://www.unimedizin-mainz.de/transplantationszentrum/startseite/leber/lebertransplantation-verfahren-und-technik.html> [Webpage] 2016 [cited 2018 02. November].
6. United-Network-for-Organ-Sharing. *Data Collection*. 2019 [cited 2019 07. April 2019]; Available from: <https://unos.org/data/data-collection/>.
7. McElroy, L.M., et al., *A meta-analysis of complications following deceased donor liver transplant*. Am J Surg, 2014. **208**(4): p. 605-18.
8. Kim, S.I., *Bacterial infection after liver transplantation*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(20): p. 6211-6220.
9. Wade, J.J., et al., *Bacterial and fungal infections after liver transplantation: an analysis of 284 patients*. Hepatology, 1995. **21**(5): p. 1328-36.
10. Pedersen, M. and A. Seetharam, *Infections after orthotopic liver transplantation*. J Clin Exp Hepatol, 2014. **4**(4): p. 347-60.
11. Daniel, K.E., J. Eickhoff, and M.R. Lucey, *Why do patients die after a liver transplantation?* Clin Transplant, 2017. **31**(3).
12. Patel, R., et al., *Risk factors of invasive Candida and non-Candida fungal infections after liver transplantation*. Transplantation, 1996. **62**(7): p. 926-34.
13. Lum, L., et al., *Epidemiology and risk factors for invasive fungal disease in liver transplant recipients in a tertiary transplant center*. Transpl Infect Dis, 2020. **22**(6): p. e13361.
14. Marzaban, R., et al., *Fungal infections in liver transplant patients admitted to the intensive care unit*. Ann Transplant, 2014. **19**: p. 667-73.
15. Heribert, C., *Grundlagen der Mikrobiologie*. 2006.
16. Arias, C.A. and B.E. Murray, *The rise of the Enterococcus: beyond vancomycin resistance*. Nat Rev Microbiol, 2012. **10**(4): p. 266-78.
17. Cetinkaya, Y., P. Falk, and C.G. Mayhall, *Vancomycin-resistant enterococci*. Clin Microbiol Rev, 2000. **13**(4): p. 686-707.
18. Santoro-Lopes, G. and E.F. de Gouvea, *Multidrug-resistant bacterial infections after liver transplantation: an ever-growing challenge*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(20): p. 6201-10.
19. Gearhart, M., et al., *Consequences of vancomycin-resistant Enterococcus in liver transplant recipients: a matched control study*. Clin Transplant, 2005. **19**(6): p. 711-6.

20. El-Khoury, J. and J.A. Fishman, *Linezolid in the treatment of vancomycin-resistant Enterococcus faecium in solid organ transplant recipients: report of a multicenter compassionate-use trial*. *Transpl Infect Dis*, 2003. **5**(3): p. 121-5.
21. Anesi, J.A., E.A. Blumberg, and L.M. Abbo, *Perioperative Antibiotic Prophylaxis to Prevent Surgical Site Infections in Solid Organ Transplantation*. *Transplantation*, 2018. **102**(1): p. 21-34.
22. Statlender, L., et al., *Perioperative prophylaxis with single-dose cefazolin for liver transplantation: a retrospective study*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2019. **31**(9): p. 1135-1140.
23. Almeida, R.A., et al., *Antibiotic prophylaxis for surgical site infection in people undergoing liver transplantation*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(12): p. CD010164.
24. Vandecasteele, E., et al., *Antimicrobial prophylaxis in liver transplant patients--a multicenter survey endorsed by the European Liver and Intestine Transplant Association*. *Transpl Int*, 2010. **23**(2): p. 182-90.
25. Sganga, G., et al., *Surveillance of bacterial and fungal infections in the postoperative period following liver transplantation: a series from 2005-2011*. *Transplant Proc*, 2013. **45**(7): p. 2718-21.
26. Remschmidt, C., et al., *Continuous increase of vancomycin resistance in enterococci causing nosocomial infections in Germany - 10 years of surveillance*. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2018. **7**: p. 54.
27. Taylor, R.W., et al., *Red blood cell transfusions and nosocomial infections in critically ill patients*. *Crit Care Med*, 2006. **34**(9): p. 2302-8; quiz 2309.
28. Avkan-Oguz, V., et al., *Risk factors for early bacterial infections in liver transplantation*. *Transplant Proc*, 2013. **45**(3): p. 993-7.
29. Kamath, P.S., W.R. Kim, and G. Advanced Liver Disease Study, *The model for end-stage liver disease (MELD)*. *Hepatology*, 2007. **45**(3): p. 797-805.
30. Sganga, G., et al., *Fungal infections after liver transplantation: incidence and outcome*. *Transplant Proc*, 2014. **46**(7): p. 2314-8.
31. Rabkin, J.M., et al., *Association of fungal infection and increased mortality in liver transplant recipients*. *Am J Surg*, 2000. **179**(5): p. 426-30.
32. Iida, T., et al., *Posttransplant bacteremia in adult living donor liver transplant recipients*. *Liver Transpl*, 2010. **16**(12): p. 1379-85.
33. Gurusamy, K.S., M. Nagendran, and B.R. Davidson, *Methods of preventing bacterial sepsis and wound complications after liver transplantation*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. **3**: p. CD006660.
34. Asensio, A., et al., *Effect of antibiotic prophylaxis on the risk of surgical site infection in orthotopic liver transplant*. *Liver Transpl*, 2008. **14**(6): p. 799-805.
35. Hellinger, W.C., et al., *Surgical site infection after liver transplantation: risk factors and association with graft loss or death*. *Transplantation*, 2009. **87**(9): p. 1387-93.
36. Shi, S.H., et al., *Coagulase-negative staphylococcus and enterococcus as predominant pathogens in liver transplant recipients with Gram-positive coccal bacteremia*. *Chin Med J (Engl)*, 2010. **123**(15): p. 1983-8.
37. Kabar, I., et al., *Analysis of bile colonization and intestinal flora may improve management in liver transplant recipients undergoing ERCP*. *Ann Transplant*, 2015. **20**: p. 249-55.
38. Wiest, R., A. Krag, and A. Gerbes, *Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond*. *Gut*, 2012. **61**(2): p. 297-310.

39. Cattoir, V. and J.C. Giard, *Antibiotic resistance in Enterococcus faecium clinical isolates*. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2014. **12**(2): p. 239-48.
40. Pugh, R.N., et al., *Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices*. *Br J Surg*, 1973. **60**(8): p. 646-9.
41. Chow, J.K., et al., *Risk factors for albicans and non-albicans candidemia in the intensive care unit*. *Crit Care Med*, 2008. **36**(7): p. 1993-8.
42. Ozkardesler, S., et al., *Effects of blood products on nosocomial infections in liver transplant recipients*. *Exp Clin Transplant*, 2013. **11**(6): p. 530-6.
43. Ohkubo, T., et al., *The risk factors of fungal infection in living-donor liver transplantations*. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2012. **19**(4): p. 382-8.
44. Evans, J.D., P.J. Morris, and S.R. Knight, *Antifungal prophylaxis in liver transplantation: a systematic review and network meta-analysis*. *Am J Transplant*, 2014. **14**(12): p. 2765-76.
45. Briegel, J., et al., *Risk factors for systemic fungal infections in liver transplant recipients*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1995. **14**(5): p. 375-82.

Anhang

Anhang 1 Auflistung aller erhobenen Parameter

ID
Empfänger
Geburtsdatum
LTX_Datum
Empfängeralter
Primäre Diagnose
Sekundäre Diagnose
Dauer Krankenhausaufenthalt
Stationärer Aufenthalt (Tage)
Bili 1# postop max
Bili 2# postop max
Bili 7# postop
Bili 14# postop
Bili 21# postop
Quick 1# postop min
Quick 2# postop min
Quick 7# postop min
Quick 21# postop min
Krea 1# postop
Krea 2# postop
Krea 7# postop
Kreatinin 14# postop
Kreatinin 21# postop
GPT 1# postop
GPT 2# postop
GPT 7# postop
GPT 14# postop
GPT 21# postop
GOT 1# postop
GOT 2# postop
GOT 7# postop
GOT 14# postop
GOT 21# postop
INR 7# postop
INR 14# postop
INR 21# postop
GGT 7# postop
GGT 14# postop
GGT 21# postop
ALPh 7# postop
ALPh 14# postop
ALPh 21# postop
LDH 7# postop
LDH 14# postop
LDH 21# postop
Albumin 7# postop
Albumin 14# postop
Albumin 21# postop
IL-6 7# postop
IL-6 14# postop
IL-6 21# postop
LabMELD 7# postop
Lab MELD 14# postop
LabMELD 21# postop
Match-MELD
D-MELD
Lab-MELD-Score
Lab-MELD-Kategorie
Intensiv präOP (Tage)
Todeszeitpunkt
Blutverlust (ml)
EK (Anzahl)
EK (Volumen in ml)
FFP (Anzahl)
FFP (Volumen in ml)
BMI E
Größe E

Gewicht E
Erregernachweis
Leukozytenzahl
Erregernachweis CRP
Erregernachweis T_max
Erregernachweis T_min
Erregernachweis IL-6
Sepsis Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium I
Enterococcus faecium Ja_nein
koag. neg. Staph.
MSSA
MRSA
Streptokokken
Acinetobacter spp.
Burkholderia spp.
E.coli
Enterobacter spp.
Haemophilus infl.
Klebsiella spp.
Proteus spp.
Pseudomonas spp.
Stenotrophomonas spp.
sonst G+
sonst G-
atypische Bakt
Cand.alb.
Cand. Glabrata
Cand.non-alb.
Aspergillus spp.
sonst Pilze
HSV
CMV
VZV
EBV
sonst Viren
Penicillin d7
Ceph Gr.1/2 d7
Ceph Gr.3/4/5 d7
Carbapenem d7
Makrolid d7
Chinolon d7
Glykopeptid d7
Aminoglykosid d7
Linezolid d7
Vancomycin d7
Daptomycin d7
Tigecyclin d7
Metronidazol d7
Colistin d7
Sonst Antibiotikum d7
Virustatikum d7
Amphotericin d7
Azol d7
Echinocandin d7
Erregernachweis 1 Erreger empfindlich auf verabreichtes Antiinfektivum zum Zeitpunkt der Probenentnahme
Erregernachweis 1 Erreger hat erweitertes Resistenzspektrum
Erregernachweis Leukozytenzahl
Erregernachweis CRP
Erregernachweis T_max
Erregernachweis T_min
Erregernachweis IL-6
Sepsis
Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium
Enterococcus faecium ja_nein
koag. neg. Staph.
MSSA
MRSA
Streptokokken
Acinetobacter spp.

Burkholderia spp.
E.coli
Enterobacter spp.
Haemophilus infl.
Klebsiella spp.
Proteus spp.
Pseudomonas spp.
Stenotrophomonas spp.
sonst G+
sonst G-
atypische Bakt
Cand.alb.
Cand. Glabrata
Cand.non-alb.
Aspergillus spp.
sonst Pilze
HSV
CMV
VZV
EBV
sonst Viren
Penicillin d14
Ceph Gr.1/2 d14
Ceph Gr.3/4/5 d14
Carbapenem d14
Makrolid d14
Chinolon d14
Glykopeptid d14
Aminoglykosid d14
Linezolid d14
Vancomycin d14
Daptomycin d14
Tigecyclin d14
Metronidazol d14
Colistin d14
Sonst Antibiotikum d14
Virustatikum d14
Amphotericin d14
Azol d14
Echinocandin d14
Erregernachweis 1 Erreger empfindlich auf verbreitetes Antinfektivum zum Zeitpunkt der Probenentnahme
Erregernachweis 1 Erreger hat erweitertes Resistenzspektrum
Erregernachweis Leukozytenzahl
Erregernachweis CRP
Erregernachweis T_max
Erregernachweis T_min
Erregernachweis IL-6
Sepsis
Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium
Enterococcus faecium ja_nein
koag. neg. Staph.
MSSA
MRSA
Streptokokken
Acinetobacter spp.
Burkholderia spp.
E.coli
Enterobacter spp.
Haemophilus infl.
Klebsiella spp.
Proteus spp.
Pseudomonas spp.
Stenotrophomonas spp.
sonst G+
sonst G-
atypische Bakt
Cand.alb.
Cand. Glabrata
Cand.non-alb.
Aspergillus spp.

sonst Pilze
HSV
CMV
VZV
EBV
sonst Viren
Penicillin d21
Ceph Gr.1/2 d21
Ceph Gr.3/4/5 d21
Carbapenem d21
Makrolid d21
Chinolon d21
Glykopeptid d21
Aminoglykosid d21
Linezolid d21
Vancomycin d21
Daptomycin d21
Tigecyclin d21
Metronidazol d21
Colistin d21
Sonst Antibiotikum d21
Virustatikum d21
Amphotericin d21
Azol d21
Echinocandin d21
Erregernachweis 1 Erreger empfindlich auf verabreichtes Antiinfektivum zum Zeitpunkt der Probenentnahme
Erregernachweis 1 Erreger hat erweitertes Resistenzspektrum
Erregernachweis Leukozytenzahl
Erregernachweis CRP
Erregernachweis T_max
Erregernachweis T_min
Erregernachweis IL-6
Sepsis
Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium
Enterococcus faecium ja_nein
koag. neg. Staph.
MSSA
MRSA
Streptokokken
Acinetobacter spp.
Burkholderia spp.
E.coli
Enterobacter spp.
Haemophilus infl.
Klebsiella spp.
Proteus spp.
Pseudomonas spp.
Stenotrophomonas spp.
sonst G+
sonst G-
atypische Bakt
Cand.alb.
Cand. Glabrata
Cand.non-alb.
Aspergillus spp.
sonst Pilze
HSV
CMV
VZV
EBV
sonst Viren
Penicillin d28
Ceph Gr.1/2 d28
Ceph Gr.3/4/5 d28
Carbapenem d28
Makrolid d28
Chinolon d28
Glykopeptid d28
Aminoglykosid d28
Linezolid d28

Vancomycin d28
Daptomycin d28
Tigecyclin d28
Metronidazol d28
Colistin d28
Sonst Antibiotikum d28
Virustatikum d28
Amphotericin d28
Azol d28
Echinocandin d28
Erregernachweis 1 Erreger empfindlich auf verabreichtes Antiinfektivum zum Zeitpunkt der Probenentnahme
Erregernachweis 1 Erreger hat erweitertes Resistenzspektrum
Asperillen AG positiv (während Intensivaufenthalt post-LTX)
Asperillen AG positiv nach Intensivaufenthalt post-LTX)
CMV-PCR positiv (während Intensivaufenthalt postoperativ)
CMV-PCR positiv (nach Intensivaufenthalt postoperativ)
Penicillin vor LTx
Cephalosporin 1/2 vor LTx
Cephalosporin 3/4 vor LTX
Carbapenem vor LTx
Makrolid vor LTx
Chinolon vor LTx
Glykopeptid vor LTx
Aminoglykosid vor LTx
Linezolid vor LTx
Vancomycin vor LTx
Daptamycin vor LTx
Tigecyglin vor LTx
Metronidazol vor LTx
Colistin vor LTx
Sonst. AB vor LTx
Diagnose spontane bakterielle Peritonitis vor Ersttransplantation
MRSA Nachweis vor LeTx
VRE Nachweis vor LeTx
ESBL Nachweis vor LeTx
präOP Natrium (mmol/l)
präOP Billirubin ges. (mg/dl)
präOP INR
präOP Kreatinin (mg/dl)
präOP Glucose (mg/dl)
präOP Leukos(G/l)
präOP CRP (mg/dl) [0,1 o. 0,5 = kleiner als = nicht messbar]
präOP Thrombos(G/l)
Glucose postOP #1
Glucose postOP #3
Glucose postOP #7
Aszitesmenge in Narkoseprotokoll
Intraoperative Antibiose Meropenem (1=ja/0=nein)
Intraoperative Antibiose Vancomycin (1=ja/0=nein)
Intraoperative Antibiose Sonstige
vorangegangene Transplantationen/ Abdomen-Ops (1=ja,0=nein)
präoperativer diabetes mellitus Empfänger (1=Typ I, 2=Typ II, 0=nein)
Geschlecht (1=männl., 2=weibl.)
restriktive Lungenfunktioneinschränkung (1=ja,0=nein)
Gallengangsversorgung (end zu end=1/biliodigestive=2)
Cellsaver-Einsatz (ml)
Transfusionen EK postOP (ml)
Transfusionen FFP postOP
Transfusionen TK postOP
bowel leak / Perforation (1=ja,0=nein)
intraabdominelle Blutung (1=ja,0=nein)
Relaparatomie nach Komplikation
rejection period (1=ja,0=nein)
Beginn enteraler Ernährung postOP (d)
Dialyse (1=ja,0=nein)
Tracheostoma (1=ja,0=nein)
Dauer maschinelle Beatmung (d)
Dauer ICU-Aufenthalt (Tage)
Vasopression Woche 1 postOP (Anzahl Tage mit Dosis >1 und >2h)
Vasopression Woche 2 postOP (Anzahl Tage mit Dosis >1 und >2h)
Vasopression Woche 3 postOP (Anzahl Tage mit Dosis >1 und >2h)

Vasopression Woche 4 postOP (Anzahl Tage mit Dosis >1 und >2h)
Lab-MELD-Score
Survival > 1a
Survival > 2a
Survival > 3a
Tage von Tx bis Tod

Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank Herrn PD Dr. Andreas Bauer für die wissenschaftliche Leitung und die stets konstruktive Begleitung des gesamten Prozesses.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Thomas Weig und Herrn Dr. Christian Siebers, die diese Arbeit erst möglich gemacht haben und mich mit großer fachlicher Kompetenz und Begeisterung für das Thema stets durch zielführende Diskussionen und unermüdliche Hilfsbereitschaft begleitet und unterstützt haben.

Ich danke meiner Oma Luitgard Barthel für das akribische Korrekturlesen und die ausführlichen Ratschläge zur orthographischen Optimierung.

Besonders möchte ich mich bei meinen Eltern für die unermüdliche Unterstützung und Motivation bedanken ohne die, diese Arbeit sicher nicht möglich gewesen wäre.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Johannes Kinzinger, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema “Infektiologische Komplikationen nach Lebertransplantation: Untersuchungen anhand eines neuen Antibiotikaregimes zur Prophylaxe von Infektionen nach Lebertransplantation” selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen Hilfsmittel keiner weiteren bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 09. Oktober 2021

Johannes Kinzinger
Unterschrift Doktorand