

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Chronische Niereninsuffizienz nach orthotoper
Lebertransplantation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Franziska Möckel

aus Halle / Saale

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. U. P. Neumann
2. Prof. Dr. med. U. Kaisers
3. Prof. Dr. med. Th. Berg

Datum der Promotion: 29.09.2008

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	6
1.1	Lebertransplantation	6
1.2	Chronische Niereninsuffizienz	9
1.3	Niereninsuffizienz und Lebertransplantation	12
1.4	Immunsuppressiva: Wirkmechanismen und unerwünschte Wirkungen	15
1.4.1	Cyclosporin A	17
1.4.1.1	Molekularer Mechanismus von Cyclosporin A	17
1.4.2	FK506	19
1.4.2.1	Molekularer Mechanismus von FK506	19
1.4.3	Angriffspunkte des Cyclosporin A und FK506 und deren Funktion während der T-Zell-Aktivierung 20	
1.4.4	Nephrotoxizität von CyA und FK506	21
1.4.5	Target-of-Rapamycin-Inhibitoren (TOR-I): Sirolimus (Rapamycin) und Everolimus (Certican) ...	23
1.4.5.1	Molekularer Mechanismus von Sirolimus (Rapamycin) und Everolimus (Certican)	23
1.4.5.2	Nephrotoxizität von Rapamycin	24
1.4.6	Mycophenolat Mofetil (MMF / Cell Cept)	26
2	FRAGESTELLUNG DIESER ARBEIT:	27
3	MATERIAL UND METHODEN	28
3.1	Datenerhebung und Datenverarbeitung	28
3.1.1	Dokumentation und Erhebung der Daten	28
3.1.1.1	Anamnestische Daten	28
3.1.1.2	Frühe postoperative Phase	29
3.1.1.3	Späte postoperative Phase	29
3.1.1.4	Retransplantationsbedarf und Mortalität	30
4	Ergebnisse	32
4.1	Charakteristika der untersuchten Patientenpopulation – Inzidenzen, Überleben	32
4.2	Indikationen zur orthotopen Lebertransplantation	33
4.2.1	Indikationen zur orthotopen Lebertransplantation in der Gesamtpopulation	33
4.2.2	Indikationen zur orthotopen Lebertransplantation bei Patienten mit Früh- und Spät- Niereninsuffizienz	34
4.3	Transplantatüberleben bei Patienten mit und ohne CNI	35
4.3.1	Transplantatüberleben in der Gesamtpopulation	35
4.3.2	Transplantatüberleben bei Früh und Spät-Niereninsuffizienz	36
4.4	Retransplantationen und Todesursachen	37
4.4.1	Todesursachen	37
4.4.2	Retransplantation	39
4.6	Altersverteilung	40
4.7	Geschlechtsverteilung	42
4.8	Diabetes mellitus	43
4.8.1	Präoperative Inzidenz	43
4.9	Arterieller Hypertonus	45
4.9.1	präoperative Inzidenz	45
4.9.2	Hypertonus nach Transplantation	46
4.10	Hepatitis C-Infektion in der Gesamtpopulation	46
4.11	Genese der vorbestehenden Niereninsuffizienz	47

4.12	Verteilung Körpergewicht bei Transplantationen mit und ohne CNI	48
4.13	Initiale Transplantatfunktion	49
4.13.1	Produktion der Galleflüssigkeit unmittelbar nach OLT.....	49
4.14	Nierenersatztherapieverfahren bei Niereninsuffizienz (Früh- und Spätinzidenz) nach Lebertransplantation	53
4.15	Immunsuppression	54
4.15.2	MMF-Therapie bei Patienten mit CNI	57
4.16	Verlaufsbeurteilung der Nierenfunktion	59
4.16.1	Kreatinin unter verschiedenen Immunsuppressionsprotokollen	59
4.16.2	Dauer erhöhter Serumkreatinphasen im Beobachtungszeitraum	62
5	DISKUSSION	65
5.1	Outcome und Komplikationen nach orthotoper Lebertransplantation	65
5.2	Niereninsuffizienz nach orthotoper Lebertransplantation – Pathomechanismen	66
5.3	Chronische Niereninsuffizienz nach orthotoper Lebertransplantation - Inzidenzen	67
5.4	Niereninsuffizienz nach orthotoper Lebertransplantation – Risikofaktoren	67
5.4.1	CNI nach OLT - allgemeine patientenspezifische Risikofaktoren.....	67
5.4.2	CNI nach OLT und Hepatitis-C-Infektion	69
5.4.3	CNI nach OLT und arterieller Hypertonus sowie Diabetes mellitus.....	70
5.4.4	CNI nach OLT und Hepatorenales Syndrom	72
5.4.5	CNI nach OLT - Einfluss vorbestehender Nierenfunktionsstörungen.....	73
5.4.6	CNI nach OLT und Beurteilung der initialen Transplantatfunktion	75
5.4.7	CNI nach OLT und Laborparameter zur Beurteilung der Nierenfunktion	75
5.4.8	CNI nach OLT und der Einsatz von Immunsuppressiva.....	76
5.4.9	CNI nach OLT und Limitationen der Identifikation von Risikopatienten im klinischen Alltag.....	79
5.4.10	CNI und deren Einfluss auf das Outcome nach OLT.....	80
5.4.11	Schlüsse aus den Ergebnissen und Limitationen der vorliegenden Arbeit.....	81
6	ZUSAMMENFASSUNG	83
7	ANHANG	85
7.1	Literaturverzeichnis	85
7.2	Tabellenverzeichnis	94
7.3	Abbildungsverzeichnis	96
7.4	Abkürzungsverzeichnis	98
7.5	Danksagung	101
7.6	Lebenslauf	102
7.7	Eidesstattliche Erklärung	103

Widmung

Meinen Eltern, meinem Lebensgefährten und meiner Tochter in Liebe und Dankbarkeit gewidmet.

1 Einleitung

1.1 Lebertransplantation

Im Jahre 1963 führte Starzl in Denver, USA, die erste Lebertransplantation am Menschen durch [Starzl 1963, Sieders 2000], und es gelang ihm danach bereits im Jahr 1967 einen Patienten über ein Jahr nach Lebertransplantation am Leben zu erhalten.

Das Verfahren der orthotopen Lebertransplantation (OLT) wurde allerdings aufgrund der initial schlechten Verläufe, bedingt durch technische Probleme, mangelhafte Organkonservierung, aber vor allem aufgrund nicht beherrschbarer immunologischer Komplikationen, erst 20 Jahre später auf der National Institute of Health Consensus Conference, als etabliertes Therapieverfahren anerkannt [NIH 1983]. Zunächst konnten nur aufgrund des noch experimentellen Charakters 5-Jahres-Überlebensraten von etwa 30% [Müller 1995] erreicht werden. Heute liegen diese nach einem Jahr bei 70-90%, nach 5 Jahren bei 74-80% und bis zu 70-73% nach 10 Jahren [Abbasoglu 1997, Golling 1998, UNOS 1999, Sheiner 2000, Sieders 2000, Dezza 2007].

An der Klinik für Allgemein- Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité Berlin (Campus Virchow) werden derzeit Überlebenszeiten von 83,6% für 5 Jahre und 75,7% für 10 Jahre erreicht. Die Verbesserung der Überlebensraten ist vor allem der Einführung einer suffizienten immunsuppressiven Therapie zuzuschreiben. Das aus dem Pilz „*Tolypocladium inflatum gams*“ gewonnene Immunsuppressivum Cyclosporin A (CyA) wurde im Jahre 1976 entdeckt und 2 Jahre später erstmals klinisch erprobt [Borel 1976, Calne 1980, Gordon 1986]. Bereits die Einführung der CyA-Therapie nach Nierentransplantation führte zu einer relevanten Verlängerung des Transplantatüberlebens gegenüber einem Prednisolon und Azathioprin basierten Regimes [Anonymous 1986, Perry 2005] und schließlich auch zu einem deutlich verbesserten Organüberleben nach Lebertransplantation [Iwatsuki 1988, Perry 2005].

Einige Jahre später konnte aus dem Pilz „*Streptomyces tsukubaensis*“ das Makrolid Tacrolimus (FK506) isoliert werden. Ihm wird eine stärkere immunsuppressive Potenz zugeschrieben und es wird heute neben CyA am häufigsten als Basisimmunsuppression eingesetzt [European FK506 multicenter liver study group 1994, Müller 1995, US multicenter FK506 liver study group 1994, Rösen 2003]. Durch den Einsatz neuerer Immunsuppressiva wie Sirolimus (Rapamycin) [Mac Donald 2001, McAlister 2001, Thomson 2001, Perry 2005], Mycophenolat Mofetil (MMF) [Pfitzmann

2003, Moreno (2) 2003, Tannuri 2007], monoklonaler Antikörper (OKT3) und von Anti-Lymphozyten-Globulin konnten weitere Verbesserungen im Outcome nach OLT erreicht werden [Perry 2005].

Neben einer Optimierung der immunsuppressiven Therapie konnte auch durch kontinuierliche Fortschritte im Bereich der transplantationschirurgischen Techniken [Neuhaus 1995, Neuhaus 1994], der Organkonservierung [Bechstein 1992] und des perioperativen Management, eine Verbesserung des Organüberlebens erzielt werden [Bechstein 1990]. Eine Verlängerung des Patienten- und Organüberlebens hatte aber wiederum zur Folge, dass die Co-Morbiditäten anderer Organe (z.B. der Niere) als des Transplantierten, immer mehr in den Vordergrund traten und daher diagnostischer und therapeutischer Beachtung bedürfen.

Der Erfolg der Organtransplantation in den letzten Jahrzehnten hat zudem zu einer Erweiterung der Empfängerpopulation hin zu älteren und Hochrisiko-Patienten geführt [de Mattos 2000]. So ist zum Beispiel heute bei den meisten Patienten im Endstadium einer chronischen Nierenfunktionsstörung die Nierentransplantation die Therapie der Wahl [Zanker 1998]. Auch die orthotope Lebertransplantation wird heute bei verschiedenen Lebererkrankungen, die mit einem Funktionsverlust des Organes einhergehen, als Therapie der Wahl anerkannt [Kilpe 1993, Müller 1995, Wiesner 1997, Neuberger 2004]. Die alkoholtoxische Lebererkrankung (Alcoholic Liver Disease = ALD), obgleich nach wie vor kontrovers diskutiert, ist zurzeit in den USA und Europa die am häufigsten gestellte Indikation zur LTX [Neuberger 2004]. Daneben stellen heute Virushepatitiden, primär biliäre Zirrhosen (PBC), hepatozelluläre Karzinomen, primär sklerosierende Cholangitiden (PSC), Autoimmunzirrhosen, Stoffwechselerkrankungen wie Morbus Wilson, Mukoviszidose und anderer hepatoaggressiver Erkrankungen die häufigsten Indikationen für eine Lebertransplantation dar [Jain 2000, Neuberger 2004].

Durch das begrenzte Angebot an Spenderorganen versterben jedoch nach wie vor viele Patienten auf der Warteliste bei Eurotransplant (2006: 346 Patienten, Juli 2000 bis Januar 2007: 1931 Patienten), obwohl sie prinzipiell als Organempfänger in Frage kämen. Hierbei sind noch nicht einmal jene Patienten berücksichtigt, deren Gesundheitszustand sich aufgrund der inakzeptabel langen Wartezeit derart verschlechterte, dass sie letztlich nicht mehr transplantationsfähig waren. Ende 1999 belief sich die aktive Leberwarteliste bei Eurotransplant (ET) auf 593 Personen. Im

Vergleich dazu waren es Ende 2006 2319 Patienten. Im selben Zeitraum stieg das Aufkommen postmortaler Leberspenden lediglich von 1132 auf 1427 [Malagó 1998, Schmidt 2007]. Während in Österreich und Belgien ein Organspendeaufkommen von 14,7 pro 1 Millionen zu verzeichnen ist, beträgt dies in Holland und Deutschland lediglich 8,6 beziehungsweise 6,5 pro 1 Millionen Einwohner, und dies obwohl neueren Studien zufolge die Rate potenzieller Spender in Deutschland mit mindestens 40 pro 1 Millionen Einwohner pro Jahr um bis zu 100% größer und damit vergleichbar derer der USA (zwischen 38,3 und 55,2 potenzielle Organspender pro Million Einwohner), Spaniens (57/Mio./anno) und Frankreich (62/Mio./anno) liegt [Wesslau 2006]. Um die Dringlichkeit der Transplantationsnotwendigkeit besser abbilden zu können, hat Eurotransplant (ET) im Dezember 2006 das neue „MELD“-basierte (MELD=Model for Endstage Liver Disease) Leberallokationsverfahren eingeführt. Die US-amerikanische „United Network for Organ Sharing“ (UNOS) hatte diesen Score erstmal im Jahr 2002 zur Leberallokation etabliert, in den neben Daten zur Leberfunktion (Bilirubin und Gerinnung (INR-Wert)) auch der Schweregrad einer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin) einfließen. Daneben wird eine Reihe von sogenannten „Standardausnahmen“ (z.B. ein nicht metastasiertes hepatozelluläres Karzinom) berücksichtigt. Je größer der MELD-Score (zwischen 6 und 40) des jeweiligen Patienten auf der Warteliste bei ET (Eurotransplant) ist, desto höher ist das Risiko für den Patienten innerhalb von 3 Monaten ohne OLT zu versterben und desto eher wird er für eine Lebertransplantation berücksichtigt. Seit Einführung der MELD-basierten-Leberallokation in Deutschland steigt die Zahl jener Patienten stetig, die bereits zum Zeitpunkt der OLT Nierenfunktionsstörungen unterschiedlichen Schweregrades (einschließlich des Hepatorenalen Syndromes) aufweisen und im postoperativen Verlauf nach erfolgreicher OLT ein akutes Nierenversagen entwickeln. In den USA stiegen die Inzidenz kombinierter primärer Nieren-Leber-Transplantationen, die Anzahl der Patienten unter präoperativer Nierenersatztherapie und die durchschnittlichen präoperativen Serumkreatininspiegel der Transplantationskandidaten seither kontinuierlich. Ob sich diese Entwicklung so auch in Deutschland nachvollziehen lässt bleibt abzuwarten [Gonwa 2006, Wesslau 2006].

Nicht zuletzt aus den genannten Gründen sollte die Sicherung von Patientenüberleben und Verhinderung von Retransplantationen das wichtigste Ziel jedes Transplantationsprogrammes sein.

1.2 Chronische Niereninsuffizienz

Eine chronische Niereninsuffizienz (CNI) ist definiert als eine länger anhaltende renale Schädigung in deren Folge es zu einem Untergang von Nephronen kommt und die durch eine konsekutive irreversible Verminderung der glomerulären, tubulären und endokrinen Funktionen beider Nieren gekennzeichnet ist [Kindler 2002]. In den verbleibenden Nephronen kommt es infolge einer kompensatorischen Druck- und Flusssteigerung zur Hyperfiltration. Diese adaptive Hyperfiltration wird durch das Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie verstärkt und prädisponiert zur Ausbildung einer tubulären Sklerose. Des Weiteren kann eine Angiotensin II vermittelte vermehrte Bildung und Ausschüttung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren eine glomeruläre Hypertrophie und Hyperplasie nach sich ziehen. Letztlich kann es durch die gesteigerte glomeruläre Permeabilität zu einem Versagen der Kompensationsmechanismen mit völligem Zusammenbruch der Nierenfunktion und Zerstörung der verbleibenden Glomeruli kommen [Brenner 1995; Kindler 2002].

Ätiopathologisch werden für das Auftreten einer chronischen Niereninsuffizienz verschiedene Faktoren diskutiert. Neben den bereits genannten Ursachen wie z.B. arterieller Bluthochdruck stellen vor allem Glomerulonephritiden und systemische Grunderkrankungen wie Diabetes mellitus, sowie der topische Einfluss nephrotoxischer Substanzen, wie Analgetika und im Falle transplantierten Patienten Calcineurininhibitoren, die führenden Ursachen einer CNI dar.

Unabhängig von ihrer Ursache hat Sarre die CNl anhand der klinischen Ausprägung in vier Stadien unterteilt [Tab. 1].

Stadium	Klinische Merkmale
I Latenzstadium	Ausreichende Nierenfunktion bei bioptisch nachgewiesener und fortschreitender Grunderkrankung der Nieren; Retentionswerte nicht erhöht, GFR normal
IIA Stadium der vollen Kompensation	Eingeschränkte Nierenfunktion mit geringfügiger Einschränkung der GFR und Konzentrationsleistung; Serumkreatinin und Harnstoff im Normbereich
IIB Stadium der kompensierten Retention	Mäßige Niereninsuffizienz mit konstanter Erhöhung von Harnstoff und Kreatinin (1,5-8,0 mg/dl) im Serum, u.U. bereits klinische Zeichen der Urämie
III Stadium der dekompensierten Retention („Präurämie“)	Fortgeschrittene Niereninsuffizienz mit zunehmender Erhöhung der Serumkonzentrationen harnpflichtiger Substanzen (Azotämie); Kreatinin (8-12 mg/dl), in der Regel medikamentös behandelbar
IV Urämie	Terminale Niereninsuffizienz mit Ausfall exkretorischer und endokriner Funktionen; dialysepflichtig; sonst Tod im Coma uraemicum

Tabelle 1. Stadieneinteilung der Niereninsuffizienz nach Sarre [Zink 1999]; (GFR= glomeruläre Filtrationsrate)

Als Urämie bezeichnet man das klinische Syndrom, das bei einem weitgehenden Versagen der Nierenfunktion entsteht. Neben dem Verlust der Ausscheidungsfähigkeit von Harnstoff und anderer harnpflichtiger Substanzen, ist es durch den Ausfall metabolischer und endokriner Nierenfunktionen gekennzeichnet. Meist kommen noch Mangelernährung, eine Stoffwechselstörung von Proteinen, Fetten und Kohlenhydraten und eine Störung der Energieverwertung hinzu [Brenner 1995].

Zur Einschätzung des Ausmaßes einer Nierenfunktionsstörung gehört die Bestimmung der GFR als Standarddiagnostik, wobei als Suchtests die Bestimmung der Serumharnstoff und -kreatininwerte ausreicht. Beide Substanzen werden überwiegend renal filtriert, Kreatinin nur zu einem geringen Teil tubulär sezerniert und metabolisiert.

Eine Doppelbestimmung beider Serumwerte erscheint aus heutiger Sicht nicht sinnvoll. Der Serumharnstoffspiegel hängt in höherem Maße von extrarenalen Faktoren ab als der Kreatininspiegel und wird neben der Nierenfunktion auch von der Proteinzufuhr und dem Proteinmetabolismus beeinflusst. Beide Werte können daher nur annäherungsweise die Nierenfunktion widerspiegeln. Erst ab einem Abfall der GFR von 50% unter den Normwert steigt der Serumkreatininwert an. Über die Bestimmung der Clearance bekommt man dagegen eine genauere Information über die GFR und kann vor allem geringere Funktionseinschränkungen bis 50% besser erfassen. Hierfür stehen verschiedene Substanzen, wie Paraaminohippursäure (PAH), Iothalamat (Glofil), Inulin, Radioisotope und Phosphat zur Verfügung (Blafox 1995). Dennoch kommt in der klinischen Routine vor allem die Kreatininclearance als Parameter zur intraindividuellen Verlaufsbeobachtung einer latenten Niereninsuffizienz bei noch unauffälligen Serumkreatininwerten zum Einsatz. Dies begründet sich vor allem in der höheren Praktikabilität der Bestimmung der Serumkreatininwerte, da im Gegensatz zu den anderen genannten Laborparametern keine exogenen Substanzen appliziert werden müssen. Allerdings werden bei einer GFR unter 50 ml/min in rund 30% der Fälle zu hohe GFR-Werte vorgetäuscht [Dörner 1999].

In der aktuell verfügbaren wissenschaftlichen Literatur zum Thema dieser Arbeit existieren derzeit leider keine spezifischen Parameter oder allgemein gebräuchliche Grenzwerte der unterschiedlichen verwendeten Nierenfunktionsparameter ab denen von einer chronischen Nierenfunktionsstörung ausgegangen wird. Einige Autoren kalkulieren die GFR mittels der „Modifikation of Diet in Renal Disease study“ (MDRD)-Methode) oder bestimmen die Clearance von Kreatinin bzw. Iothalamate. Kritische Werte werden in diesen Studien bei einer GFR zwischen <50 und <40 ml / min / $1,73\text{m}^2$ Körperoberfläche angegeben [Cohen 2002, Raimondo 2003, Kim 2006]. Andere Autoren verwenden dagegen Serumkreatininwerte zwischen 1,5–2,0mg/dl respektive 125-200micromol/l als Einschluss- bzw. Diagnosekriterium einer CNI, meist ohne anzugeben wie lange und ab welchem postoperativen Zeitpunkt die pathologischen Retentionswerte vorgelegen haben müssen. In unserer Studie waren die Kriterien für die Definition einer CNI das Auftreten erhöhter Serumkreatininwerte ($\geq 1,8$ mg/dl) über mindestens 2 Wochen während des Beobachtungszeitraumes (beginnend 3 Monate nach LTX) [Fisher 1998, Neau-Cransac 2002, Raimondo 2003, Velidedeoglu 2004, Bueno 2007].

1.3 Niereninsuffizienz und Lebertransplantation

Der postoperative Verlauf nach Transplantation eines soliden Organes, wie z.B. der Leber, kann durch eine Reihe von Komplikationen gekennzeichnet sein, die das Überleben von Patient und Transplantat beeinträchtigen. Die Risikofaktoren und insbesondere auch die Prognose für das Outcome der Fälle differieren hierbei zum Teil erheblich zwischen der akuten und chronischen postoperativen Nierenfunktionsstörung. Für das akute Nierenversagen (ARF – acute renal failure) werden vor allem (vorbestehende oder früh-postoperative) toxische oder ischämische Störungen der Nierenstruktur und –funktion, sowie der initialen Transplantatfunktion verantwortlich gemacht und Inzidenzen um 40% angegeben [Davis 2002, Pawarode 2003, Velidedeoglu 2004].

Zu den möglichen spät-postoperativen Komplikationen nach Lebertransplantation zählt insbesondere auch die chronische Niereninsuffizienz. Es konnte bereits in verschiedenen Studien eine signifikante Verschlechterung des Outcomes nach OLT nachgewiesen werden, und dies insbesondere seit nach Einführung des MELD-basierten Leberallokationssystemes ein Großteil der Patienten bereits vor OLT Nierenfunktionsstörungen aufweisen [Fisher 1998, Pawarode 2003, Wesslau 2006].

Gerade im frühen postoperativen Verlauf zeigen sich häufig Nierenfunktionsstörungen, die teilweise ein Fortbestehen eines bereits vor der Transplantation aufgetretenen hepatorenenal Syndromes sein können, teilweise jedoch erst aufgrund anderer Ursachen, wie Abstoßungsreaktionen oder nephrotoxischer Nebenwirkungen der Immunsuppression entstehen. Dies spielt vor allem für das Auftreten chronischer Nierenfunktionsstörungen eine große Rolle [Fisher 1998, Schlitt 2001]. In einer großen Single-Center Studie, mit einem 13-jährigen Follow-up, entwickelten 18,1% der Fälle eine schwere Nierenfunktionsstörung (mehr als die Hälfte davon End-stage-renal-disease [ESRD] mit Indikation zur Nierenersatztherapie) [Gonwa 2001]. Andere Studien fanden postoperative CNI-Inzidenzen nach OLT zwischen 6 und 20% [Cohen 2002, Neau-Cransac 2002, Velidedeoglu 2004, Wilkinson 2005, Bueno 2007]. Die bisher grösste retrospektive Multi-Center Studie (69.321 Patienten, Transplantation eines nicht-renalen soliden Organes: Leber, Herz, Lunge, Darm) bestätigte diese Beobachtung und wies bei 16,5% der Fälle eine CNI nach [Ojo 2003]. In allen genannten Studien variiert der Schweregrad der Nierenfunktionsstörung von nur

leichtgradiger Einschränkung bis hin zum dialysepflichtigen Nierenversagen (End-stage-renal-disease [ESRD]).

Die als Basisimmunsuppressiva verwendeten Calcineurin-Inhibitoren (CI), Cyclosporin A und Tacrolimus, haben massgeblichen Einfluss auf den großen Erfolg der Organtransplantation. Ihr Einsatz ist jedoch mit einer Reihe postoperativer unerwünschter Wirkungen verbunden. Neben Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, Hyperlipidämie und Neurotoxizität werden insbesondere nephrotoxische Effekte beschrieben [Fisher 1998, Campistol 2001, Serkova 2003, Velidedeoglu 2004, Wilkinson 2005, Schiff 2007]. Die ebenfalls wegen ihrer immunsuppressiven Wirkung zusätzlich eingesetzten Corticosteroide werden mit einer sogenannten Mineralcorticoid / Salz-Hypertension in Verbindung gebracht [Funder 1995, Perry 2005].

Neben einem arteriellen Hypertonus werden als weitere potentielle Risikofaktoren für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz das Auftreten eines Diabetes mellitus, Infektionen (z.B. CMV, Hepatitis C) und ein höheres Patientenalter diskutiert. Auch Patienten, die perioperativ eine Nierenersatztherapie erhalten haben, sowie jene Patienten, die aufgrund einer schlechten Transplantatfunktion retransplantiert werden mussten, zeigten ein erhöhtes Risiko eine chronische Niereninsuffizienz auszubilden [Fisher 1998, Gayowski 2000, Gonwa 2001, Cohen 2002, Velidedeoglu 2004, Wilkinson 2005, Perry 2005].

Die Hauptstrategie zur Verhinderung oder Verringerung einer CNI nach orthotoper Lebertransplantation ist heute der Wechsel oder die Reduktion der Immunsuppression bei entsprechenden Risikopatienten mit stabiler Transplantatfunktion. Vor dem Hintergrund der guten Potenz aller bekannter Immunsuppressiva zur Therapie verschiedener Formen einer Abstoßungsreaktion ist, entstehen heute jedoch nach wie vor Probleme vor allem bei Fällen mit Rejektionsreaktion gegen das Transplantat und bei jenen Patienten, die nach Langzeit-CNI-Therapie auf eine Umstellung der immunsuppressiven Therapie ohne entscheidende Besserung der Nierenfunktion reagieren. Da als Therapie des Nierenversagens letztlich die Hämodialyse zur Verfügung steht, jedoch kein derartiges Verfahren im Falle eines Leberversagens existiert, liegt das Hauptaugenmerk immer auf dem Erhalt der Transplantatfunktion. Im Zweifelsfall würde die CI-Therapie daher, trotz nephrotoxischer Effekte, in voller Dosierung fortgeführt werden [Fisher 1998, Schlitt 2001].

Eine gängige Strategie zur Reduktion nephrotoxischer Effekte im Rahmen einer CI-basierten immunsuppressiven Therapie ist die Erweiterung der Immunsuppression um Agenzien, die über synergistische Mechanismen wirken, ohne ihrerseits nephrotoxisch zu wirken. Dies ermöglicht eine CI-Dosisreduktion unter Erhalt der immunsuppressiven Potenz des Therapieprotokolles. Genannt seien an dieser Stelle die TOR-Inhibitoren (Sirolimus und Everolimus) [MacDonald 2001, Mc Alister 2001]. In verschiedenen klinischen und tierexperimentellen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass Sirolimus in Kombination mit CyA synergistische immunsuppressive Effekte entfaltet [Groth 1999, Serkova 2001, Webster 2006]. Eine jüngere Studie von Kahan et al hingegen zeigte jedoch auch dass Sirolimus in Kombination mit CyA dessen nephrotoxische Wirkung verstärken kann (steigende Serumkreatinin- und sinkende Kreatininclearancewerte bei Fällen mit Sirolimus + CyA versus CyA + Azathioprin 6 und 12 Monate nach OLT) [Kahan 2001]. Erstaunlicherweise wurde eine diametral entgegengesetzte Wirkung für eine FK506-Sirolimus-Kombinationstherapie beschrieben [MacDonald 2001, Mc Alister 2001]. Ein weiterer Partner zur Reduktion der CI-Dosis ist Mycophenolat Mofetil (MMF).

Je nach Schweregrad der CI-bedingten Nierenfunktionsstörung kann auch eine Dosisreduktion mehr oder weniger erfolgreich sein [Herrero 1999, Créput 2007]. Verschiedene Autoren haben in den letzten Jahren neben einer Reduktion der CI-Dosis, auch Versuche unternommen die CI-Gaben gänzlich zu beenden oder CI-freie Immunsuppressive Therapieschemata zu etablieren, allerdings mit limitiertem Erfolg. Es verblieben (so auch in unserer Studie) immer einige Patienten, bei denen der Strukturschaden an den Nieren offensichtlich bereits derartig fortgeschritten war, dass eine Rescue-Therapie nicht mehr erfolgreich war [Schlitt 2001, Pfitzmann 2003, Koch 2004, Créput 2007], obwohl einige Studien auch einen klaren Vorteil von MMF bei Fällen mit CNI nach OLT zeigen konnten [Herrero 1999, Tannuri 2007].

Die systematische Untersuchung der möglichen Ursachen der Entstehung einer chronischen Niereninsuffizienz könnte helfen, Einfluss auf die Inzidenz von Nierenfunktionsstörungen im Verlauf einer Lebertransplantation zu nehmen. Ziel muss es sein, das Outcome der Patienten zu verbessern, da die chronische Nierenfunktionsstörungen in Folge einer Lebertransplantation mit einer hohen

Morbiditäts- und Mortalitätsrate assoziiert sind [Fisher 1998, Pawarode 2003].

1.4 Immunsuppressiva: Wirkmechanismen und unerwünschte Wirkungen

Nach einer Transplantation ist die Immunsuppression der Schlüssel zum Überleben des transplantierten Organes und des Patienten. Während es den ursprünglichen Therapieregimen an effektiven, spezifischen und sicheren Immunsuppressiva mangelte, besteht die heutige Herausforderung an den Transplantationsmediziner darin, unter Beachtung der Vorerkrankungen (insbesondere der Transplantationsindikation) für den jeweiligen Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt nach Transplantation das am besten geeignete Behandlungskonzept (Kombination der Immunsuppressiva und adaptierte Dosierungen) zu etablieren [Perry 2005].

Heutige Immunsuppressiva können in folgende große Klassen unterteilt werden: generelle Immunsuppressiva (Corticosteroide), Calcineurininhibitoren (CI: CyA und FK506), Anti-Metabolite (MMF, Azathioprine, 6-Mercaptoprine), Target-of-rapamycine-Inhibitoren (TOR-I: Sirolimus, Everolimus), Antikörper (OKT-3, IL-2Rezeptor-Antikörper, Campath-H1) und eine sich ständig erweiternde Gruppe neuer Substanzen (FTY720, Leflunomide, FK778, FK779) [Perry 2005].

Aufgrund der unerwünschten Wirkungen der heute bekannten Immunsuppression sind auch Behandlungskonzepte, die die dauerhafte Gabe immunsuppressiver Substanzen überflüssig machen, Inhalt vieler Studien. Obwohl bisher keine großen erfolversprechende Ergebnisse erzielt werden konnten, zeigt sich seit den sechziger Jahren eine zunehmende Verbesserung der Therapieoptionen, beginnend von relativ unspezifischen Immunsuppressiva, hin zu spezifischer angreifenden Substanzen mit weniger unerwünschten Begleiterscheinungen [Vanrenterghem 2000].

Die Leber ist, immunologisch betrachtet, ein privilegiertes Organ, da es weniger heftig den Reaktionen des Immunsystemes ausgesetzt ist. *Hyperakute* (binnen Minuten bis Stunden nach Rezirkulation der Leber auftretende) Abstoßungsreaktionen sind seltene, durch Präsensitivierung gegen die Spenderantigene bedingte Komplikationen. Sie sind geprägt durch eine Komplementaktivierung, münden in intravaskulären Thrombosen und damit einem reduziertem Patienten- und Transplantatüberleben. Häufiger (bis zu 60% der Patienten) zeigt sich eine *akute* oder *zelluläre* Abstoßung des Transplantats auf Grundlage einer, durch aktivierte T-Zellen getriggerten, generalisierten

Immunreaktion innerhalb der Leber. Die Antigenpräsentation (HLA-Antigene) gegenüber T-Zellen des Empfängers bedingt eine IL-2-Sekretion und damit die Assimilation von aktivierten T-Zellen im Transplantat, mit konsekutivem Gewebeschaden. Im Gegensatz zur hyperakuten bedingt die akute Abstoßungsreaktion meist keine Einschränkung im Outcome nach OLT. Frühe akute Rejektionen reagieren, im Gegensatz zu chronischen, meist gut auf eine Verstärkung der Immunsuppression. *Chronische* (ductopenische) Abstoßungsreaktionen (ca. 5% der Fälle) reagieren schlecht auf verstärkte Immunsuppression und münden häufig im Verlust des Transplantates [Perry 2005].

Die heute angewendete initiale Immunsuppression nach Organtransplantationen ist üblicherweise eine Doppel- bis Tripel-Therapie basierend auf den Calcineurininhibitoren (CIs) Cyclosporin A oder FK506 in Kombination mit Corticosteroiden und/oder Azathioprin, MMF bzw. Sirolimus [Schlitt 2001, Raimondo 2003, Jain 2005, Perry 2005]. Beide Substanzen (Cyclosporin A und FK506), obwohl von unterschiedlicher biochemischer Struktur, haben denselben Wirkmechanismus. Der klinische Effekt von Cyclosporin A und FK506 beruht dabei auf einer Inhibierung der T-Zell-Aktivierung über eine Beeinflussung der Calcineurin-Phosphatase und einer Reihe weiterer, zum größten Teil bisher noch nicht vollständig verstandener, Mechanismen [Levy 2000, Plosker 2000, Dunn 2001, Kahan 2004, Haddad 2006]. Mit der Verhinderung der T-Zell-Aktivierung unterdrücken CI im Menschen die T-Zell-abhängige Antigenpräsentation und damit die Immunantwort. In der Transplantationsmedizin werden so Abstoßungsreaktionen reduziert bzw. verhindert [Blankenship 2005]. Weitere beschriebene Mechanismen sind zum Beispiel eine Beeinflussung der T-Zell-Rezeptor gesteuerten Freisetzung zytotoxischer Zytokine aus natürlichen Killerzellen, eine Unterdrückung der Aktivität von Mastzellen, basophilen Granulozyten sowie eine IgE-Rezeptor-abhängige Freisetzung und Zytokinproduktion [Geba 2001].

Es wurde auch nachgewiesen, dass CI eine potenzielle organschädigende Wirkung haben, indem sie durch die Induktion renaler Vasokonstriktoren eine Endothelschädigung mit interstitieller Fibrose und tubulärer Atrophie auslösen können [Morozumi 2004]. Wie bereits erwähnt kann diese Nephrotoxizität nicht nur bei Nierentransplantationen beobachtet werden, bei denen die Immunogenität des transplantierten Organes die Empfänglichkeit für die Toxizität von CI erhöht [Campistol 2001, Seron 2001], sondern auch bei Transplantationen anderer solitärer nicht-renaler

Organe [Ojo 2003].

Ihr niedriger therapeutischer Index sowie die, je nach pharmazeutischer Formulierung des Medikamentes, zum Teil erhebliche intra- und interindividuelle pharmakokinetische Variabilität und unterschiedliche Bioverfügbarkeit, ist ein Hauptproblem der CI. In den letzten Jahren wurde daher besonders Augenmerk auf das moderne Drug-Monitoring der Immunsuppressiva (C2-Verfahren: CyA-Plasmaspiegel 2 Stunden nach Applikation der Droge) gelegt und der Mikroemulsion Neoral® vermehrt der Vorzug gegenüber der herkömmlichen öl-basierten oralen Zubereitungsvariante des Cyclosporin A (Sandimmun®) gegeben [Dunn 2001, Ready 2004, Chapman 2005, Perry 2005, Schiff 2007].

1.4.1 Cyclosporin A

Die immunsuppressiven Eigenschaften des Calcineurininhibitors Cyclosporin A wurden erstmals durch Borel beschrieben [Stiller 1996]. Die klinische Erprobung und Etablierung von CyA erfolgte durch Calne, Starzl und Land, wobei insbesondere Kahan die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften dokumentieren konnte [Stiller 1996]. Es hat sich gezeigt, dass CyA zu einem sehr frühen Zeitpunkt in die Immunantwort eingreift. Große Schwankungen der Serumspiegel, z.B. infolge fehlender oder ungenügender Resorption sollten vermieden werden [Stiller 1996, Geba 2001, Perry 2005].

1.4.1.1 Molekularer Mechanismus von Cyclosporin A

Cyclosporin A ist eine Substanz, die äußerst selektiv auf T-Zellen wirkt. Durch eine Bindung an Regulatorproteine der T-Zell-aktivierenden DNA und andere, zum Teil noch unverstandene Mechanismen, vermögen es die T-Zellen in ihrer Ruhephase zu fixieren und unterschiedliche Einflüsse auf die Th1 sowie Th2-Zellen zu nehmen [Stiller 1996, Serkova 2003, Levy 2000, Dunn 2001, Kahan 2004, Perry 2005]. CyA bindet dabei an das intrazelluläre Protein Cyclophillin, welches eine Isomeraseaktivität besitzt und eine entscheidende Rolle bei der Proteinfaltung spielt. Zudem geht man heute davon aus, dass die immunsuppressiven Eigenschaften des CyA auch über eine Beeinflussung der phosphorylierungsabhängigen Transkription verschiedener Lymphozytengene getriggert

wird. Der CyA-Cyclophillin-Komplex bindet dabei an Calcineurin, eine intrazelluläre Serin/Threonin/Kalzium/Calmodulin-abhängige Proteinphosphatase [Geba 2001]. Calcineurin ist das Schlüsselenzym in der IL-2-Produktion. Dieses ist wiederum, entscheidend an der Aktivierung von CD4-T-Zellen, zytotoxischen CD8-T-Zellen, natürlicher Killerzellen und B-Lymphozyten beteiligt. Die Menge des durch CD4-T-Zellen freigesetzten IL-2 scheint dabei äquivalent zu dem Schweregrad einer Immunantwort gegen das Transplantat zu sein [Perry 2005].

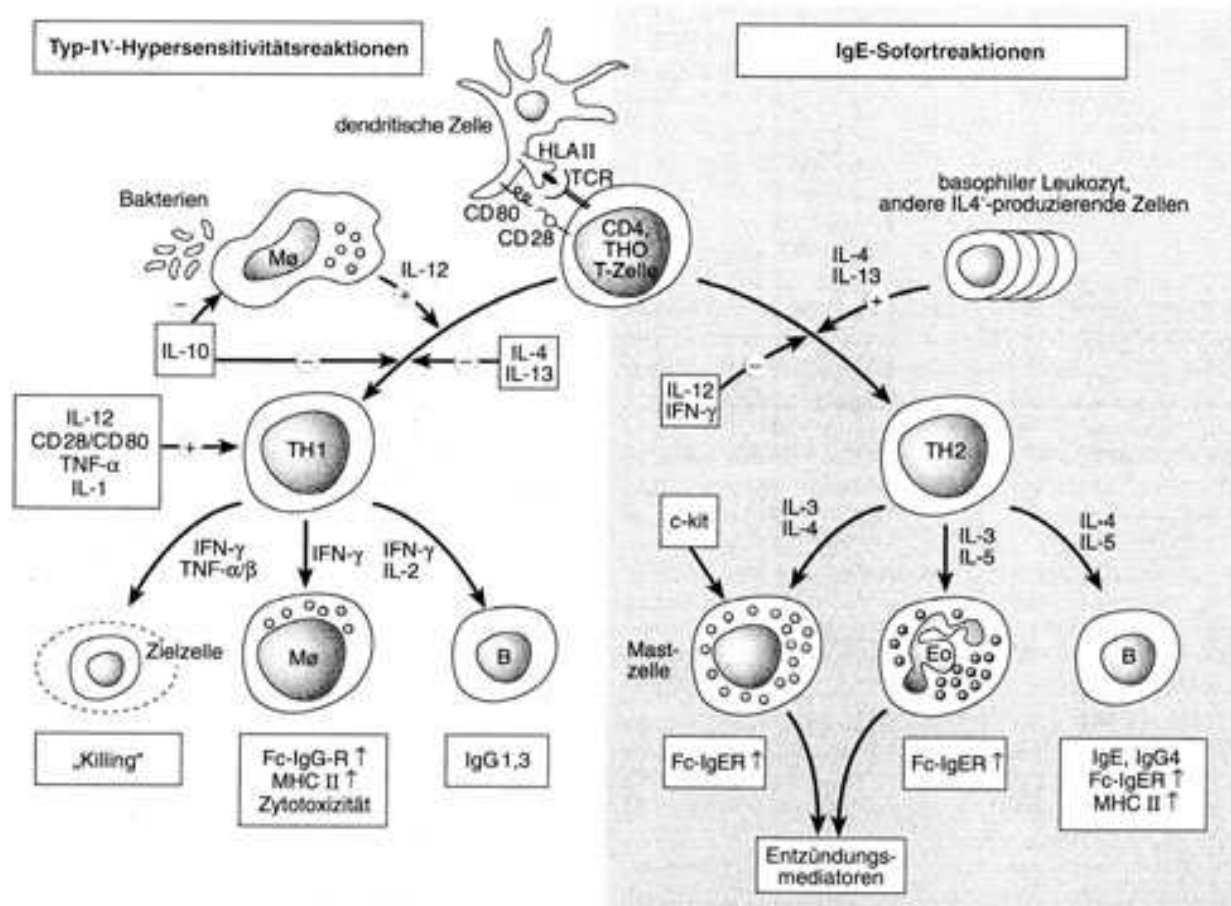


Abbildung 1: Th1 / Th2-Konzept der Immunantwort (nach Peter/Pichler „Klinische Immunologie 1996“); (IL=Interleukin, Ig=Immunglobulin, CD=“cluster differentiation, MHC=“major histocompatibility complex“, TNF- α/β =Tumornekrosefaktor- α/β , IFN- γ =Interferon- γ , TCR=T-Zell-Rezeptor, M ϕ =Monozyt, B=B-Zelle, HLA=humanes Leukozyten-Antigen, Eo=eosinophiler Granulozyt)

Das Th1/Th2-Konzept der aktivierten T-Lymphozyten besagt, dass bestimmte CD4+ positive Zellen nach ihrer Aktivierung, über die Zwischenstufe einer so genannten Th0-Zelle zu Th1- oder Th2-Zellen ausreifen, die jeweils ein eingeschränktes Zytokinmuster sezernieren. Bestimmte Effektorzellen der Entzündungsreaktion, wie Mastzellen,

natürliche Killerzellen, eosinophile und basophile Granulozyten sind in der Lage, durch die von ihnen sezernierten Zytokine selbst die Richtung der Entwicklung zu Th1 oder Th2 zu steuern. Letztendlich führen die unterschiedlichen Zytokinmuster der beiden T-Zell-Populationen zu einer unterschiedlichen Wirkung auf die Immunglobulinsynthese und die Effektorzellen der Immunantwort [Peter/Pichler 1996].

1.4.2 FK506

Einige Jahre nach Erstbeschreibung des CyA konnte aus dem Pilz „*Streptomyces tsukubaensis*“ das Makrolid Tacrolimus (FK506) isoliert werden. Ihm wird eine stärkere immunsuppressive Potenz zugeschrieben und es wird heute neben CyA als Basisimmunsuppression eingesetzt [Rösen 2003].

1.4.2.1 Molekularer Mechanismus von FK506

Die intrazelluläre Zielsubstanz des FK506 ist das ubiquitär anzutreffende FK506-binding-protein (FKBP) [Geba 2001, Perry 2005]. Dieses Eiweiß wird, wie Cyclophilin, zu den Immunophilinen gerechnet und katalysiert als solche die cis/trans peptidyl/prolyl Isomerisation der Proteinfaltung. Es weist jedoch eine Feinstruktur auf, die sich von Cyclophilin unterscheidet. Man geht heute, ähnlich wie im Falle des CyA, davon aus, dass die immunsuppressiven Eigenschaften des FK506 auch über die phosphorylierungsabhängige Transkription verschiedener Lymphozytengene zustande kommen. Der FK506-FKBP-Komplex bindet dabei, analog dem CyA-Cyclophilin-Komplex an Calcineurin, einer intrazellulären Serin/Threonin/Kalzium/Calmodulin-abhängige Proteinphosphatase [Geba 2001].

Auch im Fall des FK506 konnte bis dato nicht endgültig geklärt werden, auf welchen Wegen es immunsuppressiv wirkt. Unterschiede in der Aktivität der beiden Drogen (CyA und FK506), lassen sich nicht durch eine unterschiedliche Beeinflussung des Calcineurins erklären. In-vitro-Versuche konnten zeigen, dass FK506 bei gleicher Bindungsaffinität zum Calcineurin 50-100fach potenter als CyA bezüglich der Unterdrückung einer Interleukin-2 (Il-2)-Sekretion ist. Möglicherweise haben CyA und FK506 weitere, bisher unentdeckte intrazelluläre Interaktionen, durch die ihre alternativen Mechanismen der Immunregulierung erklärbar sind [Geba 2001, Perry 2005]. Andere in vivo- und in vitro-Beobachtungen stützen diese These: Obwohl FK506 genau wie Sirolimus (Rapamycin) an FKBP12 (ein Protein aus der Gruppe der FKBP's)

bindet und dieses blockiert, entfaltet sich die Wirkung beider Substanzen über getrennt voneinander ablaufende Signalkaskaden und sie antagonisieren einander sogar teilweise. Darüber hinaus sind auch für FK506 immunsuppressive Eigenschaften in nicht FKBP12-absättigenden Dosen nachgewiesen. Auch konnte anhand von nicht immunsuppressiv wirksamen FK506-Analoga eine Wirkung auf die cis/trans peptidyl/prolyl Isomerase gezeigt werden. Das aktive Agens besteht aus einem Komplex zwischen FK506 und FKBP [Cardenas 1995, Geba 2001, Serkova 2003, Blankenship 2005, Perry 2005].

1.4.3 Angriffspunkte des Cyclosporin A und FK506 und deren Funktion während der T-Zell-Aktivierung

Der Angriffspunkt des Cyclophillin-CyA-Komplexes und des FK506-FKBP-Komplexes ist eine Serin-Threonin-spezifische Protein-Phosphatase, das Calcineurin [Geba 2001, Perry 2005]. Calcineurin ist zusammengesetzt aus einer katalytischen und einer regulatorischen Untereinheit. Steigende intrazelluläre Calciumspiegel können in Verbindung mit Calmodulin die regulatorische Untereinheit beeinflussen. Während der T-Zell-Aktivierung wird durch den T-Zellrezeptor über den second messenger Inositol-1,4,5-Triphosphat, eine Reaktion angeschoben, die die intrazellulären Calciumspiegel anhebt. In der Folge wird Calcineurin aktiviert und dephosphoryliert seinerseits die zytoplasmatische Untereinheit eines Transkriptionsfaktors, den „nuclear factor of activated T-cells“ (NF-AT). Dieser gelangt daraufhin in den Zellkern der T-Zelle und aktiviert die Expression T-Zell-aktivierender Gene. Sowohl CyA- als auch FK506-Immunophilin-Komplexe wirken demnach immunsuppressiv, indem sie den nukleären Import des NF-AT verhindern [Cardenas 1995].

Darüber hinaus könnten auch andere Transkriptionsfaktoren durch Calcineurin (CN) reguliert werden. Der CyA- und FK506-Immunophilin-Komplex ist jedoch selektiv an dem aus den Untereinheiten A und B bestehenden Calcineurin-Oberflächenkomplex wirksam. Daher haben CyA und FK506 keinen Einfluss auf andere verwandte Phosphatasen, denen eine der Calcineurinuntereinheiten A oder B fehlen [Cardenas 1995, Geba 2001, Serkova 2003].

Abbildung 2 stellt schematisch die Wirkmechanismen von CyA, FK506 und Sirolimus (Rapamycin) dar.

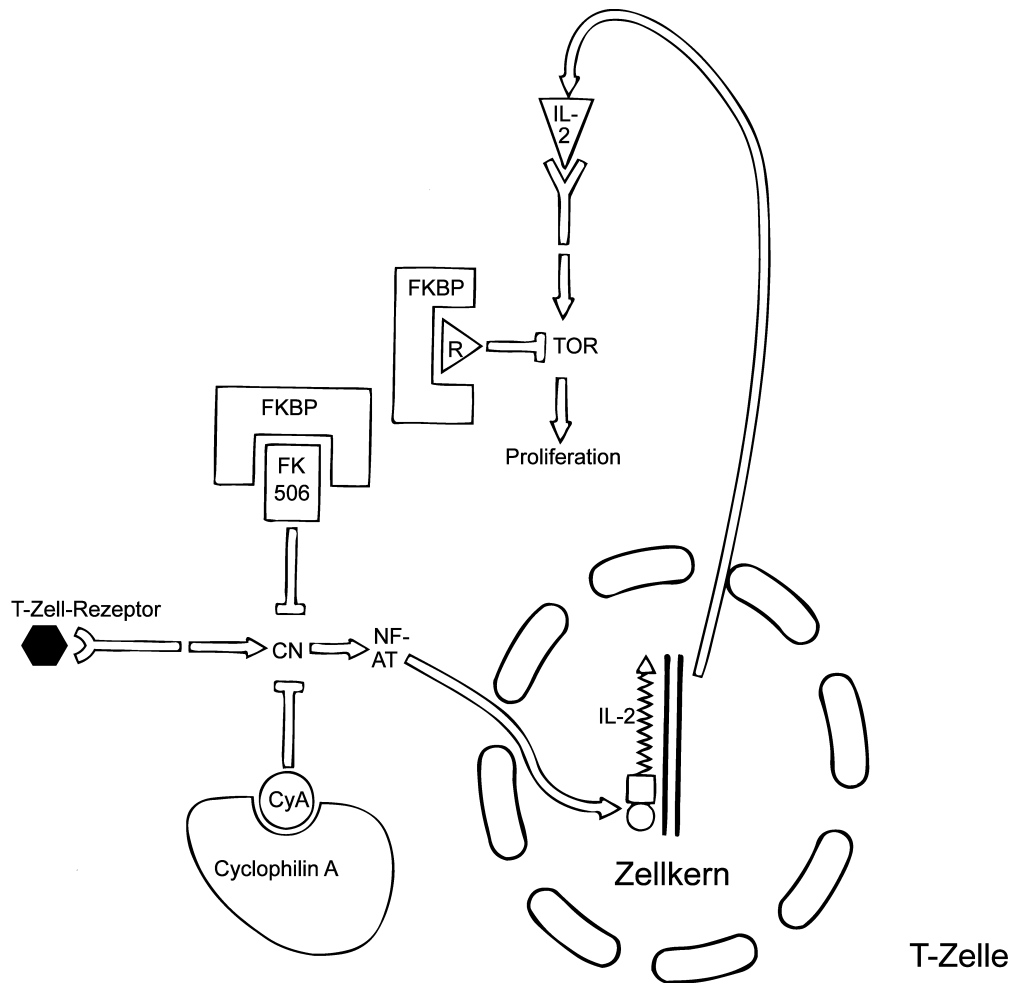


Abbildung 2: Wirkmechanismen der Immunsuppressiva (nach Cardenas 1995), (FKBP=FK-Bindungsprotein, TOR=“target of rapamycin“, R=Rezeptor, NF-AT=„nuclear factor of activated T-cells“, CyA=Cyclosporin A, FK506=Tacrolimus, IL=Interleukin, CN=Calcineurin)

1.4.4 Nephrotoxizität von CyA und FK506

Eine Cyclosporintherapie ist assoziiert mit toxischen Nebenwirkungen, und eine häufig beobachtete Nebenwirkung ist dabei die Nephrotoxizität, die allerdings genauso unter einer Therapie mit FK506 auftritt [Campistol 2001, Seron 2001, Ojo 2003, Morozumi 2004]. Als mögliche Ursache wird sowohl beim CyA als auch beim FK506 eine Vasokonstriktion präglomerulärer Arteriolen, was zu einer Verminderung der GFR mit Anstieg der Blutspiegel von Harnstoff, Stickstoff und Kreatinin führt. Dies kann ein ischämisches akutes Nierenversagen provozieren, welches aber meist nach Dosisreduktion oder Absetzen der auslösenden Immunsuppressiva reversibel ist [Cardenas 1995, Gardiner 2004].

Im Vergleich zu der dosisabhängigen, reversiblen, Reduktion der GFR, führt erst der

längere Einsatz der beiden Substanzen zu einer Arteriopathie, die durch Reduktion der Anzahl und Verschluss kleiner Nierenarterien und -arteriolen gekennzeichnet ist. Es kann sich eine irreversible interstitielle Fibrose entwickeln, die in einigen Fällen in ein „Hämolytisch Urämisches Syndrom“ mündet und in 5-10% der Fälle zu einem kompletten Versagen der Nierenfunktion führt. Es wurde eine Involvierung angiotensin-abhängiger profibrotischer Faktoren, wie des Transforming growth Faktor beta (TGF- β) und des Endothelin-1 diskutiert, obgleich der genaue Mechanismus dieser Schädigung bis dato nicht verstanden ist [Andoh (1) 1997, Cardenas 1995, Morozumi 2004].

Die durch CyA und FK506 verursachte Vasokonstriktion der kleinen renalen arteriellen Gefäße wird wahrscheinlich durch die vermehrte Produktion zweier vasoaktiver Substanzen, Endothelin und Thromboxan A₂, verursacht. Gestützt wird diese Annahme durch die Beobachtung, dass kultivierte humane Mesangiumzellen auf die Exposition von CyA mit der Ausschüttung von Endothelin reagieren [Bunchman 1991] und die Gabe von Anti-Endothelin-Antiserum oder Endothelin-Rezeptor-Antikörper eine CyA-induzierte renale Vasokonstriktion zu verhindern mag [Fogo 1992]. Ähnliche Studien haben nach CyA-Gabe erhöhte Urinspiegel von Thromboxanmetaboliten und die Wirksamkeit von Thromboxan-Synthetase-Inhibitoren, sowie Thromboxan-Rezeptor-Antikörper bei der Therapie der cyclosporininduzierten Nephrotoxizität gezeigt [Coffman 1987]. Hier finden sich mögliche Angriffspunkte zur Prävention einer CyA- oder FK-induzierten Nephrotoxizität [Cardenas 1995, Morozumi 2004].

Da das einzige bekannte Verbindungsglied zwischen CyA und FK506 die ähnliche Wirkungsweise über eine Blockierung des Calcineurins ist, resultieren hieraus wahrscheinlich auch die ähnlichen nephrotoxischen Nebenwirkungen. Es erscheint daher eher unwahrscheinlich, dass es gelingen wird, immunsuppressive Substanzen von der Muttersubstanz CyA abzuleiten, die Calcineurin blockieren ohne dabei nephrotoxische unerwünschte Nebenwirkungen zu präsentieren [Cardenas 1995, Andoh (1) 1997].

Die meisten vergleichenden Studien bezüglich der Nephrotoxizität der Calcineurininhibitoren haben eine eingeschränkte Validität, da zum einen die Probanden der Studien nierentransplantiert (fehlende sympathische Innervation des Transplantates ist wesentlich in der Pathogenese der toxischen Effekte der Calcineurininhibitoren [Zhang 2000]) waren oder die Umstellung der Immunsuppression

von einem Calcineurininhibitor zum anderen erst nach Diagnose der chronischen Niereninsuffizienz erfolgte [Campistol 2001, Seron 2001, Ojo 2003]. Die meisten älteren Studien zum Thema (einschließlich einer Arbeit aus unserer Klinik) sahen keinen Unterschied bezüglich der nephrotoxischen Potenz beider Calcineurininhibitoren (CyA und FK506) [Platz 1994, Andoh 1997], andere meist jüngere Arbeiten konnten einen möglichen Vorteil von FK506 gegenüber CyA in Hinblick auf die Verringerung nephrotoxischer Effekte demonstrieren, und die Nierenfunktion (gemessen an Serumkreatininspiegel und GFR) besserte sich unter Tacrolimustherapie [Ojo 2003, Scott 2003, Perry 2005, Mc Alister 2007]. Zudem hat sich FK506 bei Patienten mit NTX als Rescue-Therapie im Falle einer akuten oder chronischen Abstoßungsreaktion oder erheblicher CyA-Toxizität (mit in der Folge geringeren Therapiekosten) bewährt. Bei der Wahl des CIs als Basisimmunsuppressivum sollte man deren unterschiedliche Profile an unerwünschten Wirkungen nicht außer Acht lassen: CyA wird in Verbindung mit einer höheren Inzidenz an signifikanter arterieller Hypertension, Hyperlipidämie, Hirsutismus, Gingivitis und Zahnfleischhyperplasie gebracht, dahingegen scheint FK506 häufiger mit Neurotoxizität, Störungen im Glukosestoffwechsel, Diarrhö, Pruritus und Alopezia assoziiert zu sein [Scott 2003, Perry 2005]

1.4.5 Target-of-Rapamycin-Inhibitoren (TOR-I): Sirolimus (Rapamycin) und Everolimus (Certican)

1.4.5.1 Molekularer Mechanismus von Sirolimus (Rapamycin) und Everolimus (Certican)

Rapamycin (Sirolimus) ist eine makrozyklische, antibiotisch wirkende Substanz, produziert durch den Pilz *Streptomyces hygroscopicus*. Es ist außerdem ein potentes antiproliferatives und immunsuppressives Agens [Sehgal 1995, Perry 2005], dessen Angriffspunkt ebenfalls das FK506-binding-Protein ist. Im Gegensatz zu FK506 entfaltet Rapamycin (R) seine Wirkung nicht über den T-Zellrezeptor. Stattdessen blockiert es die Interleukin-2-abhängige T-Zell-Proliferation. Für Rapamycin konnte ein Rapamycin-FKBP-Komplex (siehe Abbildung 2) als das aktive Agens identifiziert werden. In Studien mit Rapamycin-resistenten Hefemutanten konnten zwei Gene isoliert werden – TOR1 und TOR2 (target of rapamycin) [Heitman 1991]. In aktuelleren Studien konnten TOR-Homologe in Säugetieren nachgewiesen werden. Diese sind unter den Namen RAFT1, RAPT1 oder FRAP bekannt geworden. Offenbar interagiert der Sirolimus-FKBP12-Komplex mit FRAP, einem Schlüsselprotein des Zellmetabolismus, Wachstums und der

Proliferation von Immunzellen. FRAP steht für FKBP-Rapamycin-assoziiertes Protein und wird auch „mammalian target of rapamycine“ (m-TOR) genannt. Die Aktivität der FRAP-Kinase ist essentiell für den Übergang des Zellzyklus von der G1- in die S-Phase. Fällt die Kinase aus, stoppt die Zellproliferation. Everolimus hemmt sowohl die durch T-Zell-spezifische Wachstumsfaktoren (Interleukin-2 und -15) stimulierte Vermehrung von T- und B-Zellen als auch die von nicht-hämatopoetischen Zellen, zum Beispiel von glatten Muskelzellen in Gefäßen. Die Proliferation dieser Gefäßmuskelzellen spielt eine Schlüsselrolle bei der chronischen Transplantatabstoßung [Cardenas 1995, Sehgal 1995, Perry 2005].

Unklar bleibt die genaue intrazelluläre Funktion der TOR-Proteine. Möglicherweise produzieren sie einen neuartigen Phospholipid-Second-Messenger, der in den unter IL-2-Einfluss ablaufenden Zellzyklus der T-Zellaktivierung eingreift. Dabei scheinen Genprodukte eine Rolle zu spielen, die den Switch von G1 zur S-Phase fördern. Sirolimus blockiert offenbar Signalkaskaden, die der IL-2-Rezeptor-Aktivierung folgen [Cardenas 1995, Perry 2005].

Eine in der Tubuluswand des medullären dicken aufsteigenden Schenkels der Glomerula lokalisierte Na⁺/K⁺-ATPase scheint eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der unter Rapamycin (und auch unter CyA und FK506) beschriebenen Hypomagnesiämien zu spielen, da sie in gesunden Nephronen am aktiven Magnesiumtransport beteiligt ist. Rapamycin beeinflusst die Na⁺/K⁺-ATPase jedoch nicht über eine Inhibition des Calcineurins, sondern über einen bisher undefiniert gebliebene Mechanismus [Andoh (2) 1996].

Seit 2004 ist ein weiterer Vertreter der immunsuppressiv wirksamen Makrolide, das Everolimus auf dem deutschen Markt verfügbar. Everolimus wird semisynthetisch aus einem makrozyklischen Lacton, das von *Streptomyces hygroscopicus* gebildet wird, hergestellt. Chemisch unterscheidet es sich nur marginal von Sirolimus, hat den gleichen Wirkmechanismus, jedoch bessere Bioverfügbarkeit bei kürzerer Halbwertszeit. In Phase-1-Studien zeigte Everolimus gute Ergebnisse nach OLT [Perry 2005].

1.4.5.2 Nephrotoxizität von Rapamycin

In einer Studie von Fairbanks [Fairbanks 2003] verbesserte sich die Nierenfunktion

nach Umstellung auf eine Sirolimus-Monotherapie in 71% der Patienten, die nach orthotoper Lebertransplantation eine Nierenfunktionsstörung infolge immunsuppressiver Therapie mit Calcineurininhibitoren entwickelt hatten [Fairbanks 2003]. Auch in Tierversuchen an Ratten zeigte die Anwendung von Rapamycin im Vergleich zu CyA oder FK 506, keinen signifikanten GFR Anstieg [Sehgal 1995, Andoh (2) 1996].

Im Gegensatz zu FK506 und CyA, wo der Mangel an NO ein wichtiger Faktor für die Entstehung der renalen Vasokonstriktion ist, scheint bei Rapamycin dieser Mechanismus keine Rolle zu spielen. Möglicherweise kann diese Beobachtung erklären, warum die Nephrotoxizität von Rapamycin geringer ausgeprägt ist, als bei CyA und FK506, da die NO-Synthetase ein Substrat des Calcineurins ist. Unter langfristiger Rapamycintherapie kann man dennoch typische histopathologische nephrotoxische Veränderungen wie Nephrokalzinose, Vakuolisierungen, Nekrosen und einen Kollaps der Tubuli beobachten. Diese treten jedoch erst bei 10fach höheren Dosierungen, als den therapeutisch eingesetzten, auf [Sehgal 1995]. Es bleibt bisher offen, wie genau diese strukturelle Schädigung des Gewebes zustande kommt und ob, ähnlich wie bei der CyA-Nephrotoxizität, eine Dissoziation zwischen histopathologischem Erscheinungsbild und Grad der Schädigung des Nierengewebes besteht. In Tierversuchen konnte nach Rapamycingabe zudem eine eingeschränkte Konzentrationsfähigkeit der Nieren und eine ausgeprägte Enzymurie gezeigt werden, wobei dieser Schaden an den Nieren erstaunlicherweise nicht mit einem Abfall der GFR vergesellschaftet war [Sehgal 1995, Andoh (2) 1996]. Diese Ergebnisse suggerieren, dass Rapamycin, zumindest als Monotherapie eingesetzt, keine nephrotoxische Potenz im Menschen hat [Sehgal 1995, Perry 2005]. Die hauptsächlich beobachteten unerwünschten Wirkungen einer TOR-I Therapie (Sirolimus und Everolimus) sind Wundheilungsstörungen, Hyperlipidämien, Blutbildungsstörungen (wie Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie), periphere Ödeme (unter anderem wurden potenziell lebensbedrohliche Angioödeme der Zunge beschrieben [Fuchs 2005]), orale Ulzera und Pneumonien. Eine zunächst befürchtete erhöhte Inzidenz an Thrombosen der Arteria hepatica konnte in jüngeren Untersuchungen nicht bestätigt werden. Thema aktueller Forschungen ist die fragliche antikanzerogene Potenz der TOR-I [Perry 2005].

1.4.6 Mycophenolat Mofetil (MMF / Cell Cept)

MMF (früher auch unter der Bezeichnung RS61443 bekannt) wirkt wie Azathioprin über eine Blockierung des Purinstoffwechsels. Seine höhere Selektivität in der Suppression der T- und B-Zellen resultiert aus der Tatsache, dass MMF den de-novo Stoffwechselweg des Purins inhibiert, der durch die Lymphozyten bevorzugt wird. Auch MMF führt, wie andere immunsuppressive Agenzien, zu einer erhöhten Empfindlichkeit der Patienten gegenüber Viren und zu einer Erhöhung eines Lymphomrisikos [Gray 1995, Perry 2005]. Dennoch zeigen Studien, dass MMF ein potentes sowie sicheres adjuvantes Immunsuppressivum für die Rescue- oder Erhaltungstherapie nach OLT ist [Klupp 1997, McDiarmid 1996, Perry 2005]. Da MMF einen starken Einfluss auf sich schnell teilende Gewebe hat, sind die am häufigsten beschriebenen unerwünschten Wirkungen Diarrhö, Übelkeit, Störungen des Stoffwechsels der Hautanhangsgebilde (Haarausfall, Brüchigkeit der Fingernägel) und Teratogenität. Weiter kann es zu Schwindel mit Erbrechen, Hämoglobinabfall, Gewichtsverlust, Stomatitis und dem Auftreten von Palmarerythemen kommen [Schlitt 2001, Perry 2005].

MMF hat in Gegensatz zu den anderen Standardimmunsuppressiva, wie CyA, FK506 und Azathioprin, keine bekannten nephrotoxischen Wirkungen. Der Austausch eines Calcineurininhibitors gegen MMF führte in einigen Untersuchungen [Papatheodoridis 1999, Herrero 1999, Barkmann 2000, Schlitt 2001, Perry 2005] zu einer deutlichen Verbesserung der Nierenfunktion (gekennzeichnet durch einen signifikanten Abfall des Serumkreatininspiegels und einem Anstieg der Kreatininclearance), des Blutdruckes und der Harnsäureausscheidung. Unter MMF-Monotherapie stieg jedoch das Risiko von Abstoßungsreaktionen [Schlitt 2001, Perry 2005].

2 Fragestellung dieser Arbeit:

- (1) Wie hoch ist die Inzidenz einer chronischen Niereninsuffizienz im Verlauf nach Lebertransplantation?
- (2) Welchen Einfluss haben Alter, Geschlecht, Körpergewicht?
- (3) Welchen Einfluss haben präoperative Risikofaktoren wie arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus und vorbestehende Nierenfunktionsstörungen auf die Entstehung einer chronischen Niereninsuffizienz nach Lebertransplantation?
- (4) Welchen Effekt hatte die Art und Dauer der Immunsuppression auf die Nierenfunktion des Transplantierten?
- (5) Hat das Auftreten einer chronischen Niereninsuffizienz nach einer Lebertransplantation Einfluss auf das Transplantat- und Patientenüberleben?

3 Material und Methoden

3.1 Datenerhebung und Datenverarbeitung

3.1.1 Dokumentation und Erhebung der Daten

Nach Ausschluss von 32 Fällen einer kombinierten Nieren-und Lebertransplantation wurden die Akten von insgesamt 1173 Transplantationen (davon 124 Retransplantationen), die zwischen dem 26.09.1988 und 06.05.2000 an 1075 Patienten durchgeführt worden waren, retrospektiv aufgearbeitet. Eine chronische Nierenfunktionsstörung wurde angenommen, wenn frühestens 3 Monate nach dem Transplantationszeitpunkt eine Erhöhung des Kreatinins über 1,8 mg/dl für mindestens 2 Wochen aufgetreten war. Bei den größtenteils nicht mehr in stationärer Behandlung befindlichen Patienten wurden dazu die in den Akten der Transplantationsambulanz vermerkten Laborwerte der jeweiligen Nachuntersuchungstermine 3, 6, 9, 12 Monate sowie danach jeweils jährlich herangezogen.

Nach diesen Kriterien konnte bei 137 Transplantationen eine Niereninsuffizienz gefunden werden. Die Patienten, die neben einer orthotopen Lebertransplantation auch eine Nierentransplantation erhalten hatten, wurden dabei aus der Untersuchung ausgeschlossen.

Mit Hilfe eines hierfür erstellten Dokumentationsbogens wurden aus den Akten der Intensivstation und der Transplantationsambulanz sowie den Evaluierungsunterlagen der Patienten-Anamnese Daten der frühen sowie der späten postoperativen Phase erhoben.

Anhand dieser Informationen wurden die so gefundenen Fälle chronischer Niereninsuffizienzen in Anlehnung einer Arbeit von Fisher et al [Fisher 1998] in zwei weitere Gruppen aufgeteilt. Fälle mit erhöhten Kreatininwerten im ersten postoperativen Jahr (drei bis 12 Monate nach OLT) wurden als Frühinzidenz-CNI-Fälle, jene, bei denen die erhöhten Kreatininwerte erst in den folgenden postoperativen Jahren (>12 Monate nach OLT) ermittelt wurden, als Spätinzidenz-CNI bezeichnet.

3.1.1.1 Anamnestische Daten

Neben Alter, Geschlecht, Körpergröße und Gewicht wurde aus den Evaluierungsunterlagen auch die Art der Grunderkrankung, die zur Transplantation geführt hatte, ermittelt. Darüber hinaus wurde vermerkt, ob bei dem Patienten vor der

Transplantation ein Hypertonus, Diabetes mellitus oder eine Nierenerkrankung bekannt war. Soweit dies nachvollziehbar war, wurde zusätzlich die Art der Nierenerkrankung ermittelt.

3.1.1.2 Frühe postoperative Phase

Anhand der Dokumentation auf der Intensivstation war es möglich Mittelwerte für Leberenzyme (ALAT) und Galleproduktion des zweiten und dritten postoperativen Tags zu ermitteln, die als Marker der initialen Transplantatfunktion dienten. Darüber hinaus wurden anurische Phasen vermerkt und deren zeitliche Beziehung zu intra- oder postoperativen hypotensiven Phasen erfasst.

Als weitere Parameter der postoperativen Nierenfunktion wurden der Bedarf einer Nierenersatztherapie und die Serumkreatininwerte ermittelt. Hierbei wurden die Anzahl der Dialysen sowie der Zeitraum der Dialysepflichtigkeit vermerkt.

Schließlich wurden Art und Dosierung der primären Immunsuppression aus den Protokollen der Intensivstation ermittelt, und außerdem Wechsel der Immunsuppressionsprotokolle der einzelnen Patienten im Beobachtungszeitraum erfasst.

3.1.1.3 Späte postoperative Phase

Aus den Akten der Transplantationsambulanz wurden die Werte der Serumkreatininspiegel zu den Beobachtungszeitpunkten 3, 6, 9, 12 sowie jährlich nach OLT erfasst. Da häufig mehr als ein Wert zu einem Beobachtungszeitpunkt vorlag, wurde in solchen Fällen ein Mittelwert erhoben, um der Möglichkeit von sog. „Ausreißen“ Rechnung zu tragen. Falls vorhanden wurde darüber hinaus die postoperative Kreatininclearance ermittelt.

Zusätzlich wurden die Dauer und Anzahl von Phasen erhöhter Serumkreatininspiegel ($\geq 1,8$ mg/dl für mindestens 2 Wochen) ermittelt.

Für alle Patienten wurde neben der Art der initialen Immunsuppression, der Zeitpunkt und die Art der Umstellung einer immunsuppressiven Therapie festgehalten. Dabei wurde insbesondere auf die (additive) Gabe von MMF geachtet.

Schließlich wurde der Bedarf sowie das zeitliche Auftreten an antihypertensiver und antidiabetischer Medikation vermerkt.

3.1.1.4 Retransplantationsbedarf und Mortalität

Die Inzidenz einer Frühmortalität sowie eines frühen Transplantatversagens konnten aus den Akten der Intensivstation entnommen werden. Es wurden außerdem Zeitpunkt und Ursache der Mortalität beziehungsweise einer Retransplantation ermittelt. Analog hierzu wurden die Daten zu späteren Retransplantationen und der Spätmortalität aus den Akten der Transplantationsambulanz ermittelt.

3.2 Statistische Auswertung

Alle Patientendaten wurden retrospektiv zunächst in einem eigens hierfür erstellten Erfassungsbogen anonymisiert dokumentiert und danach in eine elektronische Datenbank (Microsoft Access 2003, Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) übertragen. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programmpaket SPSS 13.0 (Statistical Package for the Social Science, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Die Daten wurden als absolute und relative Häufigkeitsverteilungen dargestellt. Als Maß für zentrale Tendenz und Streuung wurde bei symmetrischen Häufigkeitsverteilungen das arithmetische Mittel (mean) und die Standardabweichung angegeben, bei asymmetrischen Häufigkeitsverteilungen der Zentralwert (Median) und der Interquartilabstand [Whitley (1) 2002].

Sowohl die kumulative Patienten- als auch die kumulative Transplantat-Überlebenswahrscheinlichkeit wurden anhand von Kaplan Meier-Schätzungen ermittelt und mittels Log-rank Tests verglichen [Bewick (3) 2004; Bland 1998; Bland 2004]. Als zensierte Ereignisse wurden für das Patientenüberleben das Versterben des Patienten gewertet, für das Transplantatüberleben sowohl das Transplantatversagen als auch das Versterben eines Patienten mit einem funktionierenden Transplantat.

Für gruppierte Daten wurde mittels des Chi-Quadrat- (χ^2) Tests die Assoziation der folgenden Parameter mit dem Auftreten einer chronischen Niereninsuffizienz geprüft und Mittelwerte nicht gepaarter Stichproben wurden mittels T-Test verglichen [Bewick (1) 2004].

Gruppenvergleiche von fortlaufenden Daten wurden mittels One-way-ANOVA und anschließender post-hoc Analyse durchgeführt [Bewick (2) 2004]. Unterschiede zwischen Gruppen mit nicht-parametrischer Daten wurden mittels des Mann-Whitney-

Test für nicht-parametrische Daten untersucht [Whitley (2) 2002; Rosner 2005; Dawson-Saunders 1990].

4 Ergebnisse

4.1 Charakteristika der untersuchten Patientenpopulation – Inzidenzen, Überleben

Zunächst erfolgte ein Vergleich aller Transplantationen mit (n=137) und ohne chronische Nierenfunktionsstörung (n=1036).

4.1.1 Inzidenz chronischer Niereninsuffizienzen in der Gesamtpopulation

Im Beobachtungszeitraum wurden 1205 orthotope Lebertransplantationen durchgeführt. Patienten, bei denen zusätzlich eine Nierentransplantation durchgeführt worden war (n=32), wurden bei den weiteren Betrachtungen ausgeschlossen, da in dieser Gruppe eine Beurteilung der Nierenfunktion nicht anhand der gleichen Kriterien wie bei einem nicht transplantierten Organ erfolgen kann. Die für diese Gruppe ermittelten Ergebnisse wurden daher, auch wegen der geringen Fallzahl, nicht näher dargestellt. Unter Ausschluss der nierentransplantierten Patienten zeigte sich gemäß den von uns definierten Kriterien bei 137 (11,7%) von 1173 alleinigen Lebertransplantationen (1075 Patienten) eine chronische Niereninsuffizienz.

	Häufigkeit	Prozent
CNI	137	11,7
ohne CNI	1036	88,3
Gesamt	1173	100,0

Table 2: Inzidenz einer CNI (ohne Patienten mit Nierentransplantation); (CNI=chronische Niereninsuffizienz)

Die 137 Transplantationen, bei denen eine chronische Niereninsuffizienz festgestellt wurde, wurden analog zu Fisher et al (Fisher 1998) in zwei weiteren Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe umfasst die Fälle, bei denen eine so genannte „Spätinzidenz-CNI“ auftrat. Diese wurde so definiert, dass im ersten Jahr nach Transplantation keine Kreatininwerte $\geq 1,8$ mg/dl auftraten. Die in dieser Gruppe zusammengefassten Fälle zeigten erst in den weiteren postoperativen Jahren einen Anstieg der Kreatininwerte. In der zweiten Gruppe, mit einer so genannten „Frühinzidenz-CNI“ wurden alle Transplantationen, bei denen im ersten Jahr (drei bis 12 Monate nach OLT) Kreatininwerte $\geq 1,8$ mg/dl bestimmt wurden, eingeschlossen.

	Häufigkeit	Prozent
Spätinzidenz-CNI	55	40,2
Frühinzidenz-CNI	82	59,8
Gesamt	137	100,0

Tabelle 3: Kreatininingruppen; (CNI=chronische Niereninsuffizienz)

In unserer Patientenpopulation zeigte sich bei mehr als der Hälfte (59,8%) der Transplantationen eine „Frühinzidenz-CNI“.

In den folgenden Darstellungen wurden zunächst alle Fälle der Patienten mit Früh- und Spätinzidenz einer CNI (n=137) zusammengefasst und mit den Transplantationen ohne Anhalt für eine CNI (n=1036) verglichen.

4.2 Indikationen zur orthotopen Lebertransplantation

4.2.1 Indikationen zur orthotopen Lebertransplantation in der Gesamtpopulation

Die 5 häufigsten Indikationen für eine orthotope Lebertransplantation (OLT) waren eine alkoholische Lebererkrankung (ALD) (17,8%), Hepatitis B (13,3%), Hepatitis C und NonA-NonB-Hepatitis (NANB) (11,8%), das hepatozelluläre Karzinom (HCC) (10 %) sowie eine primär biliäre Zirrhose (PBC) (7,4%). Bei 12,7% führten andere als die genannten Diagnosen zur OLT. Hierunter fallen unter anderem Fälle von Gallengangsatresien bzw. -hypoplasien (n=22), Zystenlebern (n=15), Fälle von Alpha-1-Antitrypsinmangel (n=9), sekundär biliären Zirrhosen (n=7), Hämochromatosen (n=7) und Carcinoidmetastasen (n=6). Seltener Transplantationsdiagnosen waren Morbus Osler (n=4), Leberzirrhose bei Mukoviszidose (n=4), Caroli-Syndrom (n=3), Porphyrie (n=3), sekundär sklerosierende Cholangitis (n=2), Crigler-Najjar-Syndrom (n=2), Hepatoblastom (n=2), Ornithylcarbonyl-Transferase-Mangel (n=2), sowie je ein Fall von Amyloidose, Citrullämie, Glykogenose Typ I, Hämobilie, kongenitale hepatische Fibrose, Langerhans-Zell-Histiozytose, Oxalose und Riesenzellhepatitis.

Dabei zeigt sich als einziger statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) der Patienten mit postoperativer CNI eine signifikante Häufung der Transplantationsindikation alkoholische Lebererkrankung (ELZ) (32,8%) gegenüber Patienten ohne CNI (15,8%) auf. Eine ELZ war bei CNI-Fällen im Vergleich zu Nicht-CNI-Fällen doppelt so häufig die zugrunde liegende Indikation zur OLT.

Indikation zur LTX	Alle LTX (n=1173)	keine CNI (n=1036)	CNI (n=137)
ELZ	209 (17.8%)	*164 (15.8%)	*45 (32.8%)
Hepatitis B	156 (13.3%)	143 (13.8%)	13 (9.4%)
Hepatitis C	139 (11.8%)	125 (12%)	14 (10%)
HCC	117 (10%)	103 (9.9%)	14 (10%)
PBC	87 (7.4%)	80 (7.7%)	7 (5.1%)
kryptogene Zirrhose	73 (6.2%)	63 (6.1%)	10 (7.2%)
Akutes Leberversagen	67 (5.7%)	61 (5.8%)	6 (4.4%)
PSC	55 (4.7%)	52 (5%)	3 (2.2%)
Autoimmun-Hepatitis	52 (4.4%)	48 (4.6%)	4 (2.9%)
Gallengangs-Ca	23 (2%)	22 (2.1%)	1 (0.7%)
Budd-Chiari Syndrome	20 (1.7%)	17 (1.6%)	3 (2.1%)
M. Wilson	7 (0.6%)	7 (0.6%)	-
Abstoßungsreaktion	18 (1.3%)	14 (1.35%)	4 (2.9%)
Andere	150 (12.7%)	137 (13.2%)	13 (9.4%)

Tabelle 4: Transplantationsdiagnose bei OLT (alle Patienten); (*signifikant: 14.2, $p < 0.001$), (Hep C=Hepatitis C, NANB=Non A Non B - Hepatitis, ELZ=Ethyltoxische Leberzirrhose, Hep B=Hepatitis B, PBC=primär biliäre Zirrhose, HCC=hepatozelluläres Karzinom)

4.2.2 Indikationen zur orthotopen Lebertransplantation bei Patienten mit Früh- und Spät-Niereninsuffizienz

Um die Fragestellung zu untersuchen, ob sich die verschiedenen Transplantationsindikationen für das zeitliche Auftreten einer Niereninsuffizienz unterscheiden, erfolgte eine weitere Aufteilung der Fälle.

Indikation zur LTX	Frühinzidenz-CNI (n=82)	Spätinzidenz-CNI (n=55)	Alle CNI (n=137)
ELZ	28 (34.1%)	17 (30.9%)	45 (32.8%)
Hepatitis B	5 (6.1%)	8 (14.5%)	13 (9.4%)
Hepatitis C	11 (13.4%)	3 (5.5%)	14 (10%)
HCC	9 (11%)	5 (9.1%)	14 (10%)
PBC	2 (2.4%)	5 (9.1%)	7 (5.1%)
kryptogene Zirrhose	3 (3.7%)	7 (12.7%)	10 (7.2%)
Akutes Leberversagen	5 (6.1%)	1 (1.8%)	6 (4.4%)
PSC	3 (3.7%)	-	3 (2.2%)
Autoimmun-Hepatitis	3 (3.7%)	1 (1.8%)	4 (2.9%)
Gallengangs-Ca	1 (1.2%)	0	1 (0.7%)
Budd-Chiari Syndrome	2 (2.4%)	1 (1.8%)	3 (2.1%)
M. Wilson	-	-	-
Abstoßungsreaktion	3 (3.7%)	2 (3.6%)	4 (2.9%)
Andere	7 (8.5%)	5 (9.1%)	13 (9.4%)

Tabelle 5: Transplantationsdiagnosen bei erster OLT (Patienten mit und ohne CNI) ohne Fälle mit Retransplantation (nicht signifikant Chi-Quadrat-Test = 28,9, $p=0,314$), (Hep C=Hepatitis C, NANB=Non A Non B - Hepatitis, ELZ=Ethyltoxische Leberzirrhose, Hep B=Hepatitis B, PBC=primär biliäre Zirrhose, HCC=hepatozelluläres Karzinom)

Bei Fällen mit Früh- ($n=28/82$, 34,1%) und Spätinzidenz-CNI ($n=17/55$, 30,9%) führte, wie in Tabelle 5 illustriert, am häufigsten die Diagnose ELZ zur OLT. Wir fanden keine statistisch signifikanten Verteilungsunterschied im Chi-Quadrat-Test ($p=0,314$).

4.3 Transplantatüberleben bei Patienten mit und ohne CNI

4.3.1 Transplantatüberleben in der Gesamtpopulation

Ein Transplantatversagen trat per definitionem ein, wenn der Patient verstarb oder eine Retransplantation durchgeführt wurde.

In der Gruppe der Transplantationen ohne chronische Niereninsuffizienz ($n=1036$) kam es danach bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes bei 292 Fällen (28,2%) zu einem Transplantatversagen, wobei dieses in 93 Fällen (9%) bereits in den ersten 3 Monaten nach Transplantation auftrat. Innerhalb des Patientenkollektives der Patienten

mit chronischer Niereninsuffizienz betrug die Mortalitätsrate $n=45$ (32,8%) von 137 Transplantaten. Nimmt man beide Gruppen zusammen, so zeigt sich ein Transplantatversagen bei insgesamt 337 (28,8%) von 1173 Transplantaten. Die 5-Jahres-Transplantatüberlebensrate nach Kaplan-Meier ergab in der Gruppe mit CNI einen Wert von 76%, in der Gruppe ohne CNI einen Wert von 84%. Für das 10-Jahres-Überleben ergab sich in der Gruppe der Patienten mit Nierenfunktionsstörung ein Wert von 68%, gegenüber 76% bei Patienten ohne Nierenfunktionsstörung. Die Unterschiede waren sowohl für den 5-Jahres- als auch den 10-Jahres-Wert statistisch nicht signifikant (log-rank-Test: $p=0,741$).

4.3.2 Transplantatüberleben bei Früh und Spät-Niereninsuffizienz

Die nach Kaplan-Meier berechnete Transplantat-Überlebenswahrscheinlichkeit innerhalb aller Transplantate mit postoperativer Nierenfunktionsstörung zeigte für Patienten mit einer Frühinzidenz-Nierenfunktionsstörung ein signifikant (log-rank-Test: $p<0,001$) schlechteres 5- bzw. 10-Jahres-Überleben von 66% und 46% gegenüber 98% und 86% bei den Patienten mit Spätinzidenz-Nierenfunktionsstörung. Da allerdings Patienten mit einer Spätinzidenz-Nierenfunktionsstörung bereits mindestens 1 Jahr überlebt haben mussten, um unsere Einschlusskriterien zu erfüllen, ist deren Überlebensrate wahrscheinlich positiv beeinflusst, was zu einer Überinterpretation des Überlebens in dieser Gruppe führen kann. Dieser Effekt ist für die Frühinzidenz-Gruppe, bei der der Beginn des Einschlusses bei 3 Monaten nach Transplantation beginnt, wahrscheinlich geringer ausgeprägt, und würde ohnehin nichts an der Tatsache eines schlechteren Überlebens in dieser Gruppe ändern.

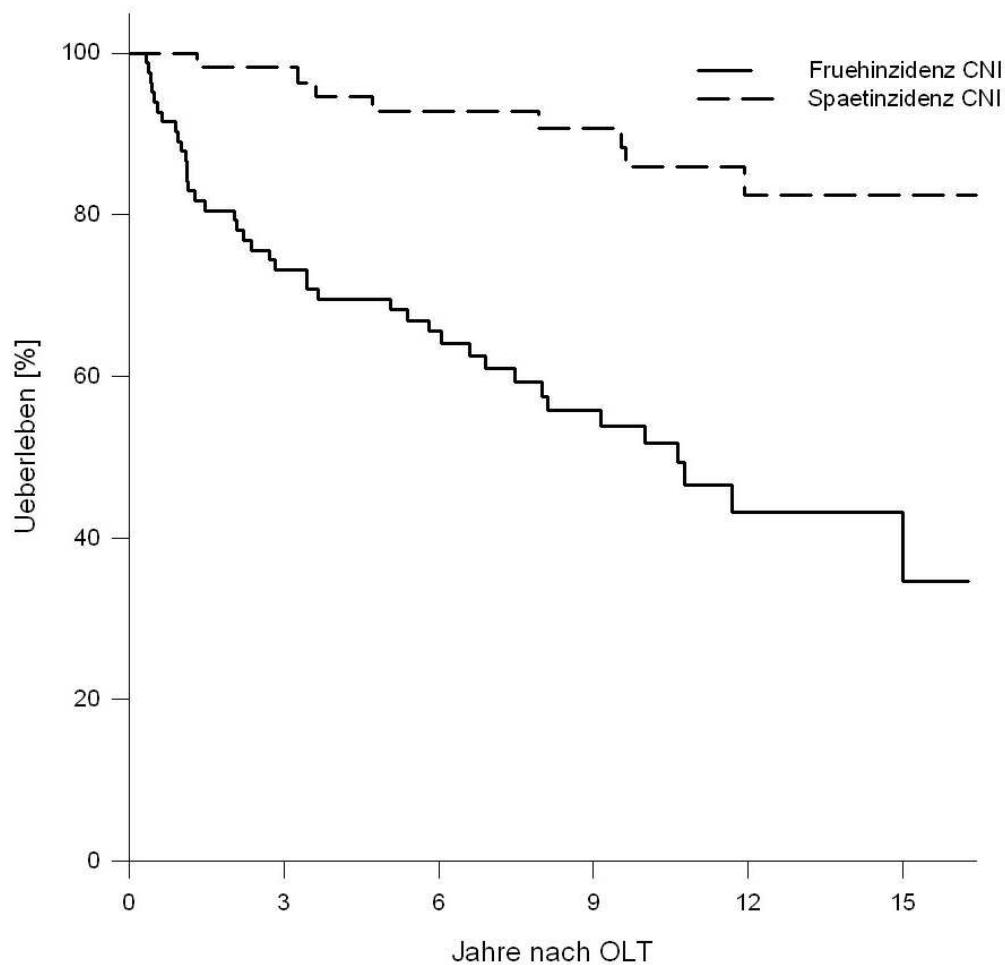


Abbildung 3: Überlebenskurve nach Kaplan-Meier – Transplantationen mit Früh- (n=82) und Spätinzidenz-CNI (n=55) log-rank-Test: $p < 0,001$, signifikant

4.4 Retransplantationen und Todesursachen

Im Folgenden werden die Ursachen für Patienten- und Transplantatüberleben genauer untersucht. Dafür wurden die Mortalität und das Aufkommen an Retransplantationen separat betrachtet.

4.4.1 Todesursachen

Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes verstarben n=238 (21,9%) von 1173 transplantierten Fällen. Das kumulative Patientenüberleben betrug entsprechend 78,1%. Dabei verstarben signifikant mehr Männer (n=160) als Frauen (n=78) ($p < 0,001$). Die Mortalität innerhalb der Gruppe der Patienten mit CNI betrug n=34 von 137 (24,8%) gegenüber n=204 von 949 (21,5%) in der Patientengruppe ohne CNI (Tabelle 6).

Anzahl		Population (primäre LTX)		Gesamt
		CNI	ohne CNI	
Verstorben	nein	89	745	834
	ja	34	204	238
Gesamt		123	949	1072

Tabelle 6: Verstorbene Patienten (mit und ohne CNI) , (CNI=chronische Niereninsuffizienz, LTX=Lebertransplantation), (nicht signifikant Chi-Quadrat-Test = 1,531, p=0,216)

Die Verteilung des Patientenüberlebens innerhalb der Gruppe der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Anzahl		Population (primäre LTX)		Gesamt
		Spätinzidenz-CNI	Frühinzidenz-CNI	
Verstorben	nein	43	46	89
	ja	7	27	34
Gesamt		50	73	123

Tabelle 7: Verstorbene Patienten (mit und ohne CNI) , (CNI=chronische Niereninsuffizienz, LTX=Lebertransplantation) (nicht signifikant Chi-Quadrat-Test = 25,9, p=0,523):

Die Mortalität innerhalb der Gruppe der Patienten mit Frühinzidenz-CNI betrug n=27 von 73 primär transplantierten Patienten (36,9%) gegenüber n=7 von 50 (14%) in der Patientengruppe mit Spätinzidenz-CNI (Tabelle 7).

Die Todesursachen nach OLT im Beobachtungszeitraum waren in absteigender Häufigkeit wie folgt: Rezidiv der Grunderkrankung (wie z.B. HCC, Hepatitis B und C, ethyltoxischer Leberzirrhose (ELZ), Gallengangskarzinom, Carcinoid) (n=74; 31,1%) Sepsis; MOV, nicht-hepatische Infektionen (ohne Rezidive von Infektionen wie z.B. Hepatitis B als Grunderkrankung) (n=45; 18,9%); de-novo Malignome (ohne Rezidive von Malignomen als Grunderkrankung) (n=32; 13,5%); kardiopulmonale Erkrankungen (z.B. Apoplex, Myokardinfarkt) (n=32; 13,5%); chirurgische Komplikationen (n=6; 2,5%); chronische Rejektionen (Rejektion) (n=8; 3,4%); hepatische Infektionen (hep. Infektionen = de Novo Hepatitiden) (n=2; 0,8%).

In n=20 (8,4%) Fällen blieb die Todesursache unklar und bei n=19 (8%) Patienten

fürten sonstige Ursachen zum Tode. Darunter fallen Tod als Folge gastrointestinaler oder intrakranieller Blutungen, hypoxischer Hirnschaden und Hirnschlag, apallisches Syndrom bei Myelinolyse, AML (akute myeloische Leukämie), hypoglykämischer Schock, akute nekrotisierende Pankreatitis, Suizid im Rahmen einer Psychose, Nierenversagen, multiple Sklerose und Darmischämie.

In der folgenden Tabelle sind die Verteilungen der einzelnen Todesursachen bezogen auf die Gruppe der Patienten ohne CNI und das Patientenkollektiv mit CNI dargestellt. Dabei zeigt sich kein signifikanter Unterschied (nicht signifikant; Chi-Quadrat-Test = 23,8, $p=0,202$) in der Verteilung der Todesursachen zwischen Patienten mit und ohne CNI.

Anzahl		Population		Gesamt
		CNI	ohne CNI	
Todesursache	Rezidiv Grunderkrankung	9 (26,5%)	65 (31,9%)	74 (31,1%)
	Sepsis, MOV, nicht-hepatische-Infektionen	8 (23,5%)	37 (18,1%)	45 (18,9%)
	hepatische Infektionen	-	2 (1%)	2 (0,8%)
	Malignome	4 (11,8%)	28 (26,5%)	32 (13,5%)
	Kardiopulmonale Erkrankungen	5 (14,7%)	27 (13,7%)	32 (13,5%)
	Chirurgische Komplikationen	1 (2,9%)	5 (2,5%)	6 (2,5%)
	Sonstige	4 (11,8%)	15 (7,4%)	19 (8%)
	unklar/unbekannt	2 (5,9%)	18 (8,8%)	20 (8,4%)
	Rejektion	1 (2,9%)	7 (3,4%)	8 (3,4%)
Gesamt		34 (100%)	204 (100%)	238 (100%)

Tabelle 8: Verteilung der Todesursachen bei Patienten mit und ohne CNI, (MOV=Multiorganversagen, CNI= chronische Niereninsuffizienz) (*nicht signifikant Chi-Quadrat-Test = 23,8, $p=0,202$*):

4.4.2 Retransplantation

Von den 137 transplantierten Fällen, die während des postoperativen Follow-up eine chronische Niereninsuffizienz entwickelten, mussten $n=13$ (9,4%) retransplantiert werden, 124 Fälle waren primäre Transplantationen. Dahingegen zeigte die Gruppe der nicht von einer CNI betroffenen Patienten eine Retransplantationsrate von 10,7% ($n=111/1036$) ($p= 0,804$; nicht signifikant).

Anzahl		Population		Gesamt
		CNI	ohne CNI	
Retransplantation durchgeführt	ja	13 (9,4%)	111 (10,7%)	124 (10,6%)
	nein	124 (90,6%)	925 (89,3%)	1049 (89,4%)
Gesamt		137 (100%)	1036 (100%)	1173 (100%)

Tabelle 9: Retransplantationen bei Patienten mit und ohne CNI

In der Gesamtpopulation aller Patienten wurden somit 10,6% (n=124/1173) im Beobachtungszeitraum retransplantiert.

4.6 Altersverteilung

Der Altersmedian zum Zeitpunkt der Transplantation lag bei der Gesamtpopulation aller Transplantationen bei 48,1 Jahren (Mini-Maximum 0,3-72 Jahre).

Es zeigt sich, dass die Lebensalter bei OLT nicht normal verteilt sind, sondern eine Rechtsverschiebung hin zu höheren Lebensjahren besteht. In der Gruppe der Transplantationen mit CNI (n=137) lag der Altersmedian zum Transplantationszeitpunkt bei 48,7 Jahren (Mini-Maximum 1,2-69,6 Jahre).

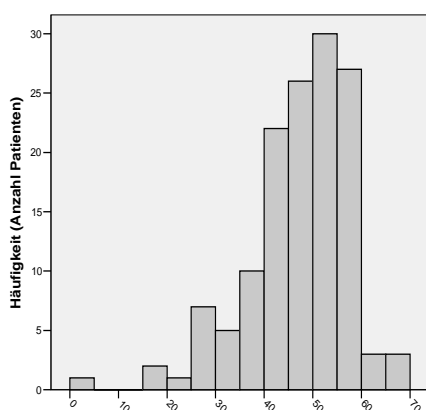


Abbildung 4: Alter bei Transplantation, Patienten mit CNI (n=137)

Untersucht man die Altersstruktur der Transplantationen, die nach OLT nicht unsere Kriterien einer chronische Niereninsuffizienz erfüllt haben, so zeigt sich hier eine ähnliche Verteilung wie in der Gesamtpopulation mit einem Altersmedian von 48 Jahren (Mini-Maximum 0,3-72,2 Jahre). Allerdings ergab die statistische Analyse (Mann-Whitney Test für nicht-parametrische Variablen, $p=0,347$) keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne chronische Niereninsuffizienz.

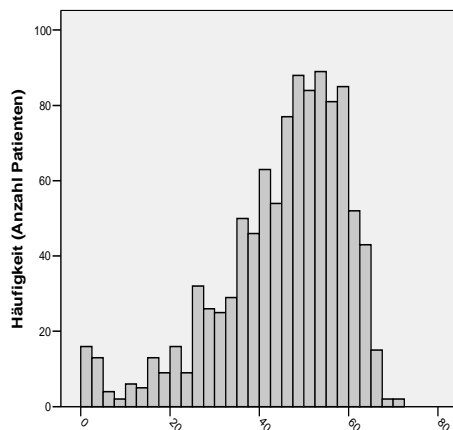


Abbildung 5: Alter bei Transplantation, Patienten ohne CNI (n=1036)

Betrachtet man nun die Altersverteilung innerhalb der Transplantationen mit einer chronischen Nierenfunktionsstörung in Hinsicht auf das zeitliche Auftreten (Früh- und Spätinzidenz), so zeigte sich bei den Fällen, die erst nach dem ersten Jahr nach der Lebertransplantation Kreatininwerte von $\geq 1,8\text{mg/dl}$ aufwiesen (Spät-Inzidenz-CNI) ein medianes Lebensalter von 50,5 Jahren (Mini-Maximum 16,2-65,9 Jahre).

Die Gruppe der Transplantationen mit Frühinzidenz-CNI zeigte ein vergleichbar hohes medianes Lebensalter von 48,3 Jahren (Mini-Maximum 1,2-69,6 Jahre) (Unterschied nicht signifikant, Mann-Whitney Test für nicht-parametrische Variablen, $p=0,259$).

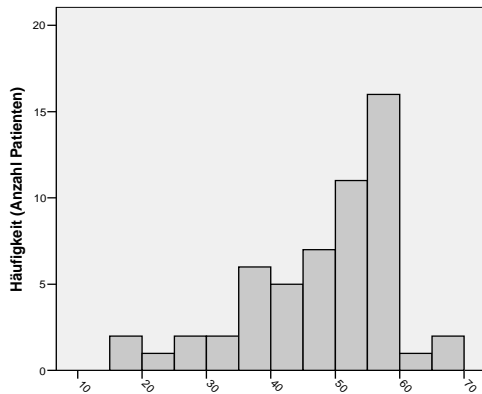


Abbildung 6: Alter bei erster LTX - Fälle mit Spätinzidenz-CNI (n=55)

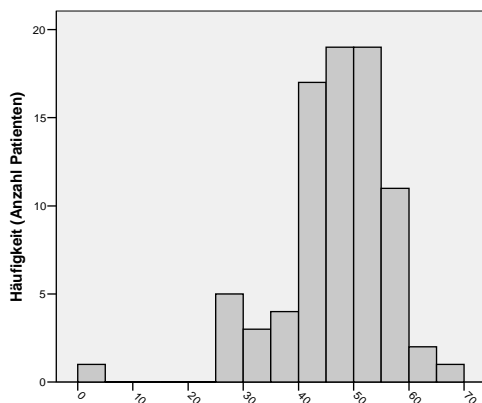


Abbildung 7: Alter bei erster LTX - Fälle mit Frühinzidenz-CNI (n=82),

4.7 Geschlechtsverteilung

Die Untersuchung der Geschlechtsverteilung der Transplantationen mit CNI (90/137, 66%) zeigte, dass der Anteil von Patienten männlichen Geschlechtes höher war als innerhalb der Gruppe ohne CNI (593/1036, 57%) (Mann-Whitney-U-Test: nicht signifikant; $p=0,381$) (Tabelle 10).

Anzahl		Population		Gesamt
		CNI	ohne CNI	
Geschlecht	männlich	90 (65,7%)	593 (57,2%)	683 (58,2%)
	weiblich	47 (34,3%)	443 (42,8%)	490 (41,8%)
Gesamt		137 (100%)	1036 (100%)	1173 (100%)

Table 10: Geschlechtsverteilung in der Gesamtpopulation aller Fälle mit und ohne chronische Nierenfunktionsstörung (Mann-Whitney-U-Test: $p=0,381$; nicht signifikant)

Betrachtet man die Verteilung des Geschlechtes innerhalb der Gruppe, die eine eingeschränkte Nierenfunktion hatte, in Abhängigkeit vom zeitlichen Auftreten (Früh- und Spätinzidenz-CNI), so zeigt sich für beide Gruppen eine ähnliche Verteilung von männlichem zu weiblichem Geschlecht von 67,1 zu 32,9% in der Frühinzidenzgruppe versus 63,6 zu 36,4% in der Spätinzidenzgruppe. (Mann-Whitney-U-Test: $p=0,981$, nicht signifikant)

Anzahl		Population		Gesamt
		Spätinzidenz-CNI	Frühinzidenz-CNI	
Geschlecht	männlich	35 (63,6%)	55 (67,1%)	90 (65,7%)
	weiblich	20 (36,4%)	27 (32,9%)	47 (43,3%)
Gesamt		55 (100%)	82 (100%)	137 (100%)

Table 11: Geschlecht der Patienten in den Nierenfunktionsgruppen (Unterschied nicht signifikant, Mann-Whitney-U-Test: $p=0,981$)

4.8 Diabetes mellitus

4.8.1 Präoperative Inzidenz

Als weiterer Risikofaktor wurde die Häufigkeit einer präoperativ bestehenden diabetischen Stoffwechsellage in den einzelnen Gruppen ermittelt. In der Gesamtpopulation aller Transplantationen konnte diese präoperativ in 13,2% (156/1173) gefunden werden. Von diesen Fällen waren 3,9% (46/1173) insulinpflichtig (IDDM), der Rest [9,3% (110/1173)] entweder diätetisch oder oral medikamentös behandelt.

Anzahl		Population		Gesamt
		CNI	ohne CNI	
präoperativ bestehender Diabetes mellitus	nicht bekannt	113 (82,5%)	904 (87,3%)	1017 (86,8%)
	bekannt	24 (17,5%)	132 (12,7%)	156 (13,2%)
Gesamt		137 (100%)	1036 (100%)	1173 (100%)

Tabelle 12: Präoperativ bestehende diabetische Stoffwechsellaage (n=1173)

Die kumulative Inzidenz eines Diabetes stieg nach Transplantation auf 16,8% (198/1173); von diesen waren 66 de novo Erkrankungen wohingegen bei 24 Fällen die Symptome eines Diabetes verschwanden. 17,5% der Fälle mit postoperativer CNI hatten bereits vor Transplantation einen Diabetes, wohingegen bei nur 12,7% (132/1036) der Patienten ohne schwere CNI präoperativ klinische Zeichen eines Diabetes vorlagen (Chi-Quadrat-Test: $p=0,229$, nicht signifikant). Nach Lebertransplantation stieg die kumulative Inzidenz eines Diabetes auf 20,4% (28/137) bei CNI Patienten versus 16,4% (170/1036) bei non-CNI Patienten (Chi-Quadrat-Test: $p=0,156$, nicht signifikant) (de novo Fälle: CNI Gruppe: n= 6/ non-CNI Gruppe; n=60; präoperativer Diabetes und normale Blutglukosewerte im Langzeitverlauf: CNI Gruppe: n=2/ non-CNI Gruppe: n=22).

Bei allen Transplantationen mit einem Frühinzidenz-CNI konnte bei 18,3% (15/82) präoperativ ein Diabetes mellitus gefunden werden. Dieses zeigte sich bei 16,4% (9/55) der Transplantationen, die erst im späteren postoperativen Verlauf eine Nierendysfunktion aufwiesen (Chi-Quadrat-Test: $p=0,985$, nicht signifikant).

Anzahl		Population		Gesamt
		Spätinzidenz-CNI	Frühinzidenz-CNI	
präoperativ bestehender Diabetes mellitus	nicht bekannt	46 (83,6%)	67 (81,7%)	113 (82,5%)
	bekannt	9 (16,4%)	15 (18,3%)	24 (17,5%)
Gesamt		55 (100%)	82 (100%)	137 (100%)

Tabelle 13: Präoperativ bestehender Diabetes mellitus in den CNI-Gruppen (Unterschied n.s. Chi-Quadrat-Test)

4.9 Arterieller Hypertonus

4.9.1 präoperative Inzidenz

Das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus präoperativ wurde zum einen beim Vorliegen erhöhter Blutdruckwerte (RR systolisch >140, RR diastolisch >100) sowie bei Einnahme antihypertensiver Medikamente angenommen.

Anzahl		Population		Gesamt
		CNI	ohne CNI	
präoperativ bestehender Hypertonus	nicht bekannt	123 (89,8%)	1001 (96,6%)	1124 (95,8%)
	bekannt	14 (10,2%)	35 (3,4%)	49 (4,2%)
Gesamt		137 (100%)	1036 (100%)	1173 (100%)

Table 14: Präoperativ bestehender arterieller Hypertonus

Danach zeigte sich bei den Transplantationen, die eine chronische Nierenfunktionsstörung ausbildeten, signifikant häufiger (10,2%, 14/137) präoperativ ein arterieller Hypertonus als bei Transplantationen ohne Anhalt für eine Nierenfunktionsstörung (3,4%, 35/1036) (Chi-Quadrat-Test 10,88, $p < 0,001$). In der Gesamtpopulation aller Lebertransplantationen bestand bei 4,2% ($n=49$) während des Beobachtungszeitraumes ein arterieller Hypertonus vor der OLT.

Der Vergleich der Untergruppen der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zeigte bei 9% (5/55) der Patienten mit Spätinzidenz-CNI und 11% (9/82) der Patienten mit Frühinzidenz-CNI bereits vor der OLT einen arteriellen Hypertonus. (Chi-Quadrat-Test 0,012, $p=0,913$; nicht signifikant).

Anzahl		Population		Gesamt
		Spätinzidenz-CNI	Frühinzidenz-CNI	
präoperativ bestehender Hypertonus	nicht bekannt	50 (91%)	73 (89%)	123 (89,8%)
	bekannt	5 (9%)	9 (11%)	14 (10,2%)
Gesamt		55 (100%)	82 (100%)	137 (100%)

Table 15: Präoperativ bestehender arterieller Hypertonus in den CNI-Gruppen ($n=137$)

4.9.2 Hypertonus nach Transplantation

Um den möglichen Einfluss von Neumanifestationen arteriellen Hypertonus darzustellen, wurden neben der Inzidenz auch die Zeitpunkte, an denen sich ein Bluthochdruck erstmals manifestiert hat, herausgearbeitet.

Anzahl		Nierenfunktionsgruppen		Gesamt
		Spätinzidenz-CNI	Frühinzidenz-CNI	
postoperativ	LTX	4	4	8
entwickelter	1	2	6	8
Hypertonus	2	3	6	9
(postoperative	3	3	3	6
Jahre)	4	2	0	2
	5	6	3	9
	6	1	1	2
	7	0	4	4
	nicht bekannt	34	55	89
Gesamt		55	82	137

Tabelle 16: Inzidenz eines arteriellen Hypertonus nach Transplantation in den CNI-Gruppen (n=137); (CNI= chronische Niereninsuffizienz, LTX=Lebertransplantation)

In 48 von 137 Fällen (35%) war in der Gruppe der CNI Patienten nach Transplantation die Neumanifestation einer arteriellen Hypertonie dokumentiert worden. In der Gruppe der Fälle mit einer Spätinzidenz-CNI wurde mit einer Rate eines neu diagnostizierten arteriellen Hypertonus von 38,2% (21/55) eine höhere Rate als bei Fällen mit Frühinzidenz-CNI (32,9%, 27/82) gefunden, wobei sich dieser Unterschied als nicht signifikant zeigte (Chi-Quadrat-Test; p=0,263).

4.10 Hepatitis C-Infektion in der Gesamtpopulation

Die Rate an Hepatitis C Infektionen vor Transplantation lag in der Gesamtpopulation aller Transplantationen bei 14,6%.

Anzahl		Population		Gesamt
		CNI	keine CNI	
präoperativ Hepatitis	nicht bekannt	117 (85,4%)	855 (82,5%)	972 (82,9%)
C-Infektion	bekannt	20 (14,6%)	181 (17,5%)	201 (17,1%)
Gesamt		137 (100%)	1036 (100%)	1173 (100%)

Tabelle 17: Präoperativ bestehende Hepatitis C-Infektion in der Gesamtpopulation (n=1173)

In der Gruppe der Fälle mit chronischer Nierenfunktionsstörung nach OLT war bei 14,6% eine präoperative Hepatitis C-Infektion bekannt. Im Vergleich dazu lag die Rate der Hepatitis C-Fälle der Transplantationen ohne CNI bei 17,5%. (Chi-Quadrat-Test 0,351, p=0,554, nicht signifikant)

Anzahl		Population		Gesamt
		Spätinzidenz-CNI	Frühinzidenz-CNI	
präoperativ Hepatitis C-Infektion	nicht bekannt	48 (87,3%)	69 (84,1%)	117 (85,4%)
	bekannt	7 (12,7%)	13 (15,9%)	20 (14,6%)
Gesamt		55 (100%)	82 (100%)	137 (100%)

Tabelle 18: Präoperativ bestehende Hepatitis C-Infektion bei Transplantationen mit Früh- und Spätinzidenz-CNI (n=137)

Bei den Transplantationen in der Frühinzidenzgruppe hatten in 15,9% (n=13) eine präoperativ nachgewiesene Hepatitis C-Infektion, wohingegen diese in der Gruppe der Spätinzidenz-CNI bei 12,7% (n=7) gefunden wurde. (Chi-Quadrat-Test 0,038, p=0,845, nicht signifikant)

4.11 Genese der vorbestehenden Niereninsuffizienz

Alle Patienten wurden hinsichtlich einer präoperativ bestehenden Niereninsuffizienz untersucht und soweit möglich, die Ursache dargestellt. Die Untersuchung ergab, dass bei 12,3% (n=144) der innerhalb des Beobachtungszeitraumes durchgeführten 1173 Lebertransplantationen eine präoperative Niereninsuffizienz (unterschiedlicher Ausprägung und Schweregrades) bestand, deren Genese jedoch in 75% Fällen (108/144), meist aufgrund des retrospektiven Designs unserer Studie, unklar blieb. Die angegebene Verteilung der Ursachen der präoperativen Nierenfunktionsstörungen kann daher keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben und soll nur einen Eindruck von der möglichen Verteilung der Ursachen vermitteln.

Bei den Transplantationen, die nach Transplantation Zeichen einer chronischen

Nierenfunktionsstörung entwickelten (CNI-Gruppe), fand sich bei 23,4% (32/137) eine präoperativ bekannte Nierenfunktionsstörung, bei der Gruppe ohne postoperative Nierenfunktionsstörung lag die Rate bei 10,8% (112/1036) (Chi-Quadrat-Test 11,82; $p < 0,001$, signifikant).

Unter den nicht als hepatorenales Syndrom (HRS) subsummierten Ursachen einer präoperativ bestehenden Niereninsuffizienz lag an erster Stelle die Toxizität von Medikamenten ($n=18$; 12,5%), gefolgt von prärenalem Nierenversagen ($n=7$; 4,9%).

4.12 Verteilung Körpergewicht bei Transplantationen mit und ohne CNI

Bei 131 der 137 Transplantationen mit CNI konnte ein Gewicht der Patienten ermittelt werden. Das mediane Gewicht dieser Transplantierten mit postoperativer Nierenfunktionsstörung lag bei 71kg (25/75 Perzentile: 62/80kg). In der Gruppe der Transplantationen ohne CNI fanden sich nur für 579 von 1036 Transplantationen Werte für das Körpergewicht. Das mediane Körpergewicht lag in dieser Gruppe der Transplantationen bei 68kg (25/75 Perzentile 60/77kg). (Unterschied n.s., t-Test, $p=0,029$)

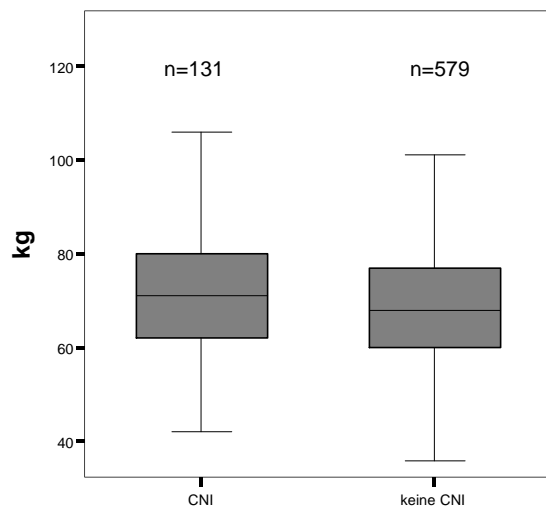


Abbildung 8: Körpergewicht bei Transplantationen mit und ohne CNI ($n=1173$)

Bei 53 der 55 Transplantationen mit Spätinzidenz-CNI konnte ein Gewicht des Patienten ermittelt werden (Abbildung 9). Das mediane Gewicht der Patienten wurde

mit 70kg (25/75 Perzentile 60,5/78,5kg) ermittelt. In der Untersuchungsgruppe der Transplantationen mit Frühinzidenz-CNI lag das mediane Körpergewicht bei 72kg (25/75 Perzentile 62/81kg); (78 von 82 Werten ermittelbar). Unterschied n.s., t-Test, $p=0,305$)

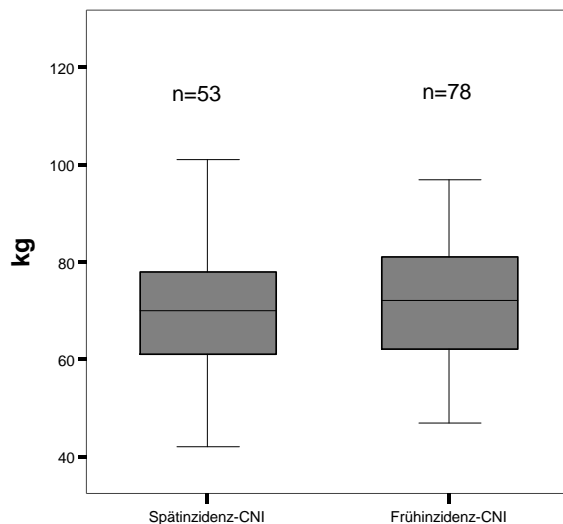


Abbildung 9: Körpergewicht bei Transplantationen mit Früh- und Spätinzidenz-CNI (n=137)

4.13 Initiale Transplantatfunktion

4.13.1 Produktion der Galleflüssigkeit unmittelbar nach OLT

Da in unserer Klinik bei allen Lebertransplantationen routinemäßig eine Drainage in den Gallengang eingebracht wird (T-Drain), konnte als Marker zur Abschätzung der initialen Transplantatfunktion die am 2./3. Tag post OP gemessene Galleproduktion untersucht werden. Hierfür wurde der Mittelwert aus der am 2. und 3. postoperativen Tag gemessenen Gallenmenge herangezogen. Dabei lag der mediane Wert der Galleflüssigkeitsproduktion in der Gruppe der Fälle mit CNI (n=117/137) bei 200 ml/24h (25/75 Perzentile 160/325 ml), während er in der Gruppe ohne CNI mit 250 ml/24h (25/75 Perzentile 150/370 ml) zwar etwas höher lag, dieser Unterschied jedoch nicht signifikant war. (Unterschied nicht signifikant, Mann Whitney-Test, $p=0,802$).

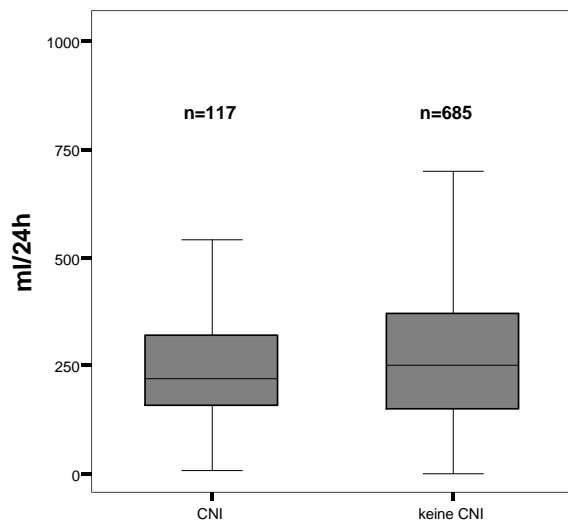


Abbildung 10: Galleproduktion am 2./3. Tag postoperativ – Gesamtpopulation

Die Verteilung der Werte der täglichen Galleflüssigkeitsproduktion in den Nierenfunktionsgruppen mit Früh- und Spätinzidenz einer CNI zeigt ebenfalls keine Unterschiede (Unterschied nicht signifikant, T-Test, $p=0,254$) (Abb. 11). In der Spätinzidenz-CNI-Population konnte für 51 von 55 Fällen ein Gallewert ermittelt werden. Der mediane Wert der Galleproduktion wurde mit 225 ml/24h (25/75 Perzentile 160/325 ml) ermittelt. Im Vergleich dazu wurden bei 66 von 82 Patienten mit Frühinzidenz-CNI mediane Galleflusswerte von 220 ml (25/75 Perzentile 120/325 ml) ermittelt.

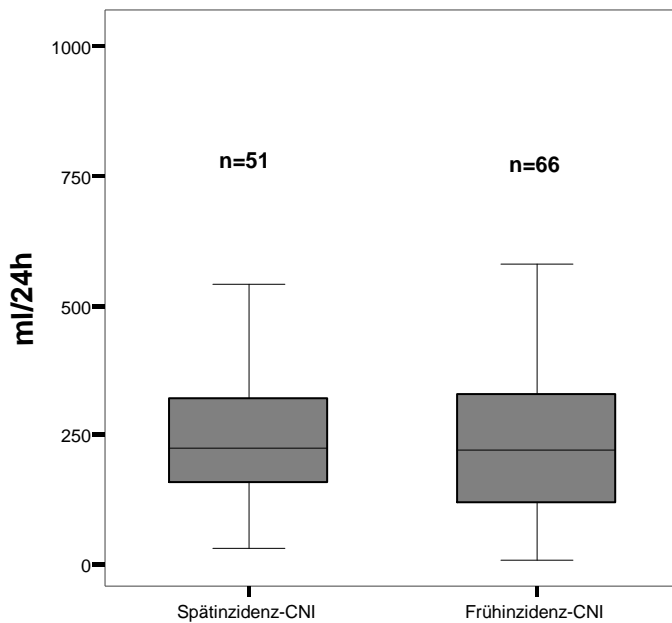


Abbildung 11: Absolutwert der Galleproduktion am 2./3. Tag postoperativ– Fälle mit Spätinzidenz-CNI (n=51) und Frühinzidenz-CNI (n=66)

Es erfolgte anschließend zur Abschätzung der initialen Transplantatfunktion eine Gruppierung der Werte in 3 Untergruppen. Dabei wurde bei Werten zwischen 0 ml und 49 ml eine „schlechte“, bei Werten zwischen 50 ml und 99 ml eine „mittelgute“ und bei Werten über 100 ml täglich eine „gute“ Transplantatfunktion angenommen.

Hiernach wurde bei 89,7% (n=105) der Fälle mit CNI und 88,5% (n=606) der Fälle ohne CNI eine gute initiale Galleproduktion gefunden. Einen mittelguten initialen Gallefluss zeigten 6% (n=7) der CNI und 6,6% (n=45) der Fälle ohne CNI. Ein schlechter Galleflusswert fand sich bei 4,3% (n=5) der CNI und 4,9% (n=34) der Fälle ohne CNI.

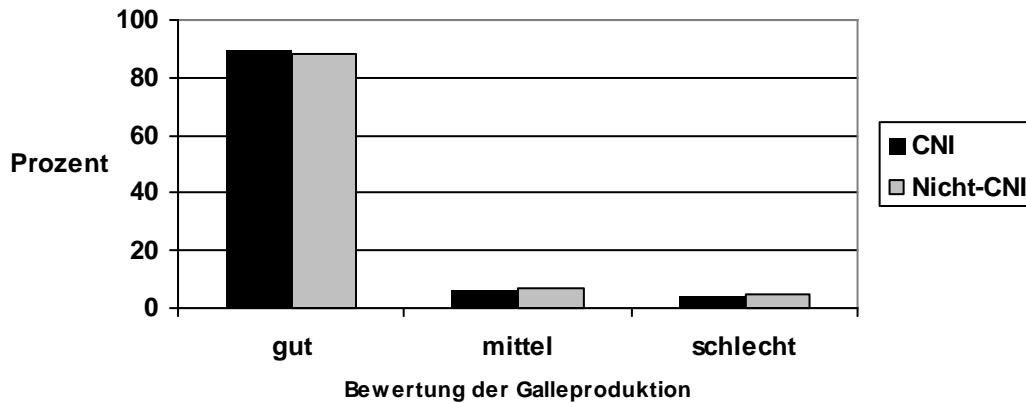


Abbildung 12: Galleproduktionsbewertung am 2./3. Tag postoperativ – Gesamtpopulation

Die sich aus diesen oben genannten Einteilungen ergebenden Einschätzungen der Galleproduktion am 2./3. Tag nach der Transplantation sind in Abbildung 15 für die beiden Gruppen mit Früh- bzw. Spätinzidenz einer CNI dargestellt.

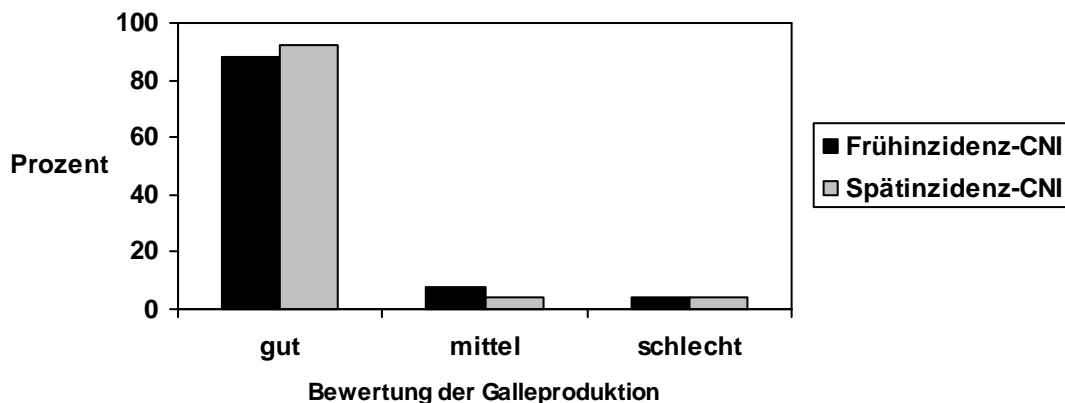


Abbildung 13: Galleproduktionsbewertung am 2./3. Tag postoperativ – Fälle mit Früh- und Spätinzidenz-CNI

In der Spätinzidenz-CNI-Gruppe hatten 92,2% einen guten, 3,9% einen mittelguten und 3,9% einen schlechten Gallefluss. Die Wertung der Galleproduktion der Frühinzidenz-CNI-Fälle ergab für 87,9% eine gute, 7,6% einen mittelguten und 4,5% einen schlechten Wert. (Unterschied nicht signifikant, Chi-Quadrat-Test: 3,580; $p=0,311$)

4.14 Nierenersatztherapieverfahren bei Niereninsuffizienz (Früh- und Spätinzidenz) nach Lebertransplantation

Wir untersuchten die Inzidenz einer postoperativen Nierenersatztherapie (Hämodialyse) innerhalb der ersten 3 Monate nach OLT bei Fällen mit CNI (n=137) als Marker einer Nierenfunktionsstörung unmittelbar nach Lebertransplantation.

Von den 137 untersuchten Fällen wurde bei 57 Patienten (41,6%) während der frühen postoperativen Phase (im Verlauf des Aufenthaltes auf der Intensivstation und innerhalb der ersten 3 postoperativen Monate) eine Nierenersatztherapie durchgeführt. Zur Bewertung der Schwere einer frühen Nierenfunktionsstörung wurde die Anzahl erforderlicher Dialysebehandlungen herangezogen. Bei 22 Transplantationen (16%) mussten zwischen 1 und 10 Dialysen, bei 19 (13,8%) 11 bis 20 Dialysen durchgeführt werden. In der Gruppe der Frühinzidenz-CNI bestand in 53,7% (44/82) und in der Spätinzidenzgruppe in 23,6% (13/55) eine Dialysepflicht (Chi-Quadrat-Test 4,58, $p=0,032$). In der Spätinzidenz-CNI-Gruppe normalisierten sich demnach offensichtlich Fälle eines akuten Nierenversagens bis zum 3 Monat nach OLT und diese entwickelten dann erst zu einem späteren Zeitpunkt eine erneute Nierenfunktionsstörung.

Anzahl		Nierenfunktionsgruppen		Gesamt
		Spätinzidenz-CNI	Frühinzidenz-CNI	
Anzahl der	0	42	38	80
Dialysen	1-10	8	14	22
während der	11-20	4	15	19
ITS-Periode	21-30	1	9	10
	31-40	0	2	2
	41-50	0	2	2
	71-80	0	1	1
	81-90	0	1	1
Gesamt		55	82	137

Tabelle 19: 3 Monate nach LTX (Anzahl der Dialysen CNI gegen nicht-CNI), (Chi-Quadrat-Test: 4,58; $p=0,032$), (ITS=Intensivstation, CNI=chronische Niereninsuffizienz, LTX=Lebertransplantation)

Die Dauer der benötigten Nierenersatztherapie variierte erheblich von einer Anwendung bis hin zu 134 Tagen Dialysedauer. In der Gruppe aller Transplantationen mit CNI war bei 14 Fällen der Zeitraum der Dialyse über 1 bis 10 Tagen, bei 13 Fällen über 11 bis 20 Tage und bei 9 Fällen betrug die Dialysedauer 21 bis 30 Tage. Die maximal

dokumentierte Dauer einer Dialysepflicht betrug 134 Tage in einem Fall mit Frühinzidenz-CNI.

Anzahl		Nierenfunktionsgruppen		Gesamt
		Spätinzidenz-CNI	Frühinzidenz-CNI	
Dauer der Dialysepflichtigkeit in Tagen	0	42	38	80
	1-10	6	8	14
	11-20	3	10	13
	21-30	2	7	9
	31-40	2	6	8
	41-50	0	4	4
	51-60	0	3	3
	61-70	0	2	2
	71-80	0	3	3
	über 100	0	1	1
	Gesamt	55	82	137

Tabelle 20: 3 Monate nach LTX (Dauer der Dialysepflichtigkeit CNI gegen nicht-CNI), (nicht signifikant, Chi-Quadrat-Test: 17,387; $p=0,043$), (CNI=chronische Niereninsuffizienz, LTX=Lebertransplantation)

Aufgrund des retrospektiven Designs dieser Studie und die zur Verfügung stehenden Akten konnte keine Aussage über die Inzidenz einer dauerhaften oder im späten postoperativen Verlauf indizierten Nierenersatztherapie gemacht werden. Auch blieb, wie bereits erläutert, in den meisten Fällen mit präoperativ bestehender Nierenkunktionsstörung deren Genese unklar.

4.15 Immunsuppression

4.15.1 Calcineurin-Inhibitoren

Allen heute verwendeten Immunsuppressiva und insbesondere den Calcineurininhibitoren, wird eine unterschiedlich ausgeprägte Nephrotoxizität zugeschrieben. Aus diesem Grunde wurden alle im Untersuchungszeitraum durchgeführten orthotopen Lebertransplantationen hinsichtlich der Art der Basisimmunsuppressiva (Cyclosporin A oder FK506) betrachtet.

In der Gruppe der Transplantationen mit chronischer Niereninsuffizienz erhielten signifikant (Chi-Quadrat-Test, $p=0,001$) mehr Patienten Cyclosporin (89/137, 65%) als FK506 (48/137, 35%) als primäre immunsuppressive Therapie, wohingegen beide Immunsuppressiva bei den Transplantationen ohne Anzeichen einer chronischen

Niereninsuffizienz annähernd gleich verteilt waren [(517/1036) 49,9% CyA und (519/1036) 50,1% FK506].

Innerhalb der gesamten Transplantationen lag die Verteilung bei 48,3% für FK506 und 51,7% für CyA.

Anzahl		primäre Immunsuppression		Gesamt
		CyA	FK 506	
Population	CNI	89 (65%) *	48 (35%)	137 (100%)
	ohne CNI	517 (49,9%)	519 (50,1%)	1036 (100%)
Gesamt		606 (51,7%)	567 (48,3%)	1173 (100%)

Tabelle 21: Primäre Immunsuppressiva: (CNI=chronische Niereninsuffizienz, CyA = Cyclosporin A, FK506 = Tacrolimus);(* signifikant; p=0,001)

Zwischen den Patienten mit Früh- und Spät-Inzidenz gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der primären Immunsuppression (Tabelle 23).

Anzahl		primäre Immunsuppression		Gesamt
		CyA	FK 506	
Kreatiningruppen	Spätinzidenz-CNI	43 (78,2%)	12 (21,8%)	55 (100%)
	Frühinzidenz-CNI	46 (56,1%)	36 (43,9%)	82 (100%)
Gesamt		89 (65%)	48 (35%)	137 (100%)

Tabelle 22: Verteilung der primären Immunsuppression bei Früh- und Spätinzidenz-CNI (CNI=chronische Niereninsuffizienz, CyA=Cyclosporin A, FK506=Tacrolimus)

Allerdings erfolgte bei 24 der 55 (43,6%) Transplantierten mit Spätinzidenz einer Nierendysfunktion eine Umstellung der Immunsuppression, und zwar überwiegend von CyA auf FK506 (n=20; 83,3%). Nur 4 Patienten (16,6%) erhielten CyA anstelle von FK506. Die Umstellung erfolgte in den meisten Fällen (14/24 = 58,3%) in den ersten 3 Jahren nach Transplantation. (Chi-Quadrat-Test: 6,800; p=0,009)

Anzahl		erster Switch der Immunsuppression zu		Gesamt
		FK506	CyA	
Jahr des ersten	0	3	1	4
Switches der	1	2	1	3
Immunsuppression	2	3	2	5
(postoperative Jahre)	3	2	0	2
	4	1	0	1
	5	7	0	7
	6	1	0	1
	7	1	0	1
Gesamt		20	4	24

Tabelle 23: Erster Switch Immunsuppression – Fälle mit Spätinzidenz-CNI (n=55), (CNI=chronische Niereninsuffizienz, CyA=Cyclosporin A, FK506=Tacrolimus, Aza=Azathioprin)

In der Gruppe der Transplantationen mit früher chronischer Nierendysfunktion (n=82) wurde in insgesamt 45 Fällen (55%) innerhalb des Beobachtungszeitraumes auf eine andere Medikation umgestellt. In 33 (73%) der Fälle erfolgte diese Umstellung von CyA auf FK506 und bei 10 Fällen (22%) von FK506 auf CyA. Bei einem Patienten (3,5%) erfolgte die Umstellung von FK506 auf CellCept im ersten Jahr nach OLT und erneut im dritten Jahr nach der Transplantation auf FK506. Bei den Frühinzidenz-CNI-Fällen erfolgte diese Umstellung in 71% (32/45) innerhalb der ersten 2 Jahre nach OLT vorgenommen. (nicht signifikant, Chi-Quadrat-Test: 1,509; p=0,680)

Anzahl		erster Switch der Immunsuppression zu				Gesamt
		FK506	CyA	Cortison+Aza	CellCept	
Jahr des ersten	0	11	9	0	0	20
Switches der	1	6	1	0	1	8
Immunsuppression	2	4	0	0	0	4
(postoperative Jahre)	3	6	0	0	0	6
	4	2	0	0	0	2
	5	0	0	1	0	1
	7	2	0	0	0	2
	8	1	0	0	0	1
	11	1	0	0	0	1
Gesamt		33	10	1	1	45

Tabelle 24: Erster Switch Immunsuppression – Fälle mit Frühinzidenz-CNI (n=82), (CNI=chronische Niereninsuffizienz, CyA=Cyclosporin A, FK506=Tacrolimus, CellCept=Mycophenolat Mofetil)

Im Follow-up wurden teilweise auch mehrfach Umstellungen der

Basisimmunsuppression vorgenommen. Diese Arbeit beschränkt sich jedoch darauf lediglich die ersten beiden Wechsel in der immunsuppressiven Basismedikation darzustellen. In der gesamten Gruppe aller Transplantationen mit CNI (n=137) wurde bei 17 Transplantierten (12,4%) ein zweites Mal die Immunsuppression verändert. Dabei wurde bei diesem zweiten Wechsel annähernd gleich häufig auf FK506 oder CyA umgestellt (n=9 bzw. n=6). 2 Patienten erhielten nach der Umstellung Rapamycin. Unter den Patienten mit „Frühinzidenz-CNI“ erfolgten bei 11 Patienten eine zweite Umstellungen (13,4%).

Anzahl		zweiter Switch der Immunsuppression zu			Gesamt
		FK506	CyA	Rapamycin	
Jahr des zweiten	0	1	0	0	1
Switches der	2	0	1	0	1
Immunsuppression	3	0	1	0	1
(postoperative	4	1	0	0	1
Jahre)	6	0	1	0	1
	7	0	0	1	1
Gesamt		2	3	1	6

Tabelle 25: Zweiter Switch Immunsuppression – Fälle mit Spätinzidenz einer CNI (n=55), (CNI=chronische Niereninsuffizienz, CyA=Cyclosporin A, FK506=Tacrolimus)

Anzahl		zweiter Switch der Immunsuppression zu			Gesamt
		FK506	CyA	Rapamycin	
Jahr des zweiten	0	4	2	0	6
Switches der	1	1	0	0	1
Immunsuppression	3	1	1	1	3
(postoperative Jahre)	7	1	0	0	1
Gesamt		7	3	1	11

Tabelle 26: Zweiter Switch Immunsuppression – Fälle mit Frühinzidenz einer CNI, (n=82), (CNI=chronische Niereninsuffizienz, CyA=Cyclosporin A, FK506=Tacrolimus)

4.15.2 MMF-Therapie bei Patienten mit CNI

Mycophenolat Mofetil stellt zwar zurzeit keine Alternative zu den Calcineurin-Inhibitoren dar, da es insbesondere im akuten Verlauf nach Transplantation als Mono-Therapie nicht ausreichende immunsuppressive Wirkung gezeigt hat, es kann jedoch ergänzend zu der bestehenden Immunsuppression eingesetzt werden, um die Dosen der anderen Medikamente und damit nephrotoxische und andere unerwünschte Wirkungen zu

reduzieren. Auch wurde die MMF-Monotherapie in unserer Klinik erst ab dem Jahre 2001 etabliert. Obwohl die Indikation für eine solche additive Immunsuppression anhand des retrospektiven Studiendesigns nicht immer eindeutig nachvollziehbar war, gehen wir davon aus, dass in der Regel Nebenwirkungen der primären Immunsuppression, und dabei insbesondere Nierenfunktionsstörungen der Grund waren. Fälle mit einer immunsuppressiven Therapie basierend auf CyA wurden vor Einführung der zusätzlichen MMF-Gabe in 83% auf FK 506 umgestellt (19/23).

Insgesamt 12,5% aller Fälle (147/1173) erhielten eine zusätzliche Immunsuppression mittels MMF. Davon waren signifikant mehr Fälle (32%, 44/137) in der von uns definierten CNI Gruppe im Vergleich zum verbleibenden Rest, wo MMF nur in 10% (103/1036) der Fälle MMF angewendet wurde (Chi-Quadrat-Test 34,7; $p < 0,001$).

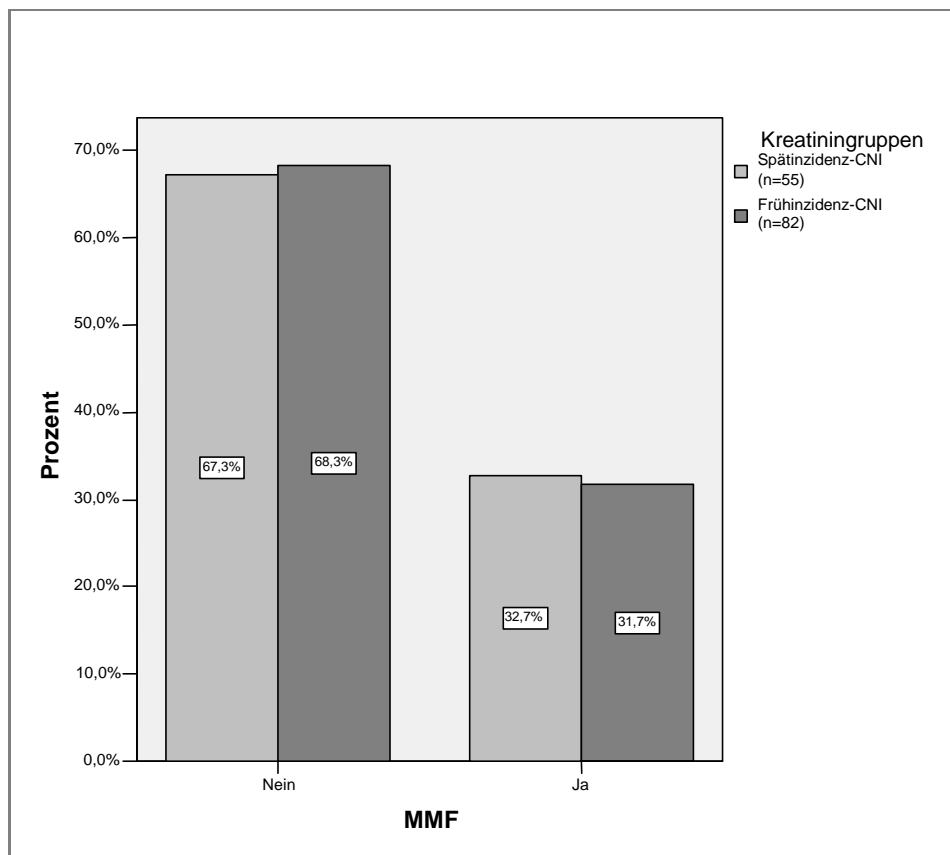


Abbildung 14: MMF-Gabe in den Gruppen mit Früh- und Spätinzidenz-CNI, (CNI=chronische Niereninsuffizienz, MMF=Mycophenolat Mofetil)

Wir untersuchten zudem genauer den Einfluss von MMF auf die Nierenfunktion (Serumkreatinin-Spiegel) bei Fällen mit CNI. Hierzu wurden die für insgesamt 110 Transplantationen verfügbaren Serumkreatinin-Werte über 3 Jahre analysiert.

Unter den Transplantationen mit einer Spätinzidenz-CNI erhielten 32,7% (18/55) zusätzlich MMF, gegenüber 31,7% (26/82) in der Gruppe einer Frühinzidenz-CNI (Chi-Quadrat-Test 0,007, $p=0,931$, nicht signifikant). Von den 44 Fällen mit additiver immunsuppressiver Therapie wurden 39 (88,6%) über mindestens ein Jahr mit MMF therapiert. (15 (27,3%) Spätinzidenz-CNI; 24 (29,2%) Frühinzidenz-CNI). Gründe für einen Abbruch der MMF-Therapie waren neben unerwünschten Wirkungen das Versterben des Patienten. Die Fälle dauerhafter MMF-Therapie, definiert als mindestens dreijährige kontinuierliche MMF-Gabe ($n=37$), wurden weiter untersucht. In 21 Fällen (48%) wurde MMF bereits innerhalb der ersten 12 Monate nach OLT gegeben (Tabelle 28). (nicht signifikant, Chi-Quadrat-Test: 45,627; $p=0,488$)

Anzahl		Kreatinigruppen		Gesamt
		Spätinzidenz-CNI	Frühinzidenz-CNI	
MMF-Therapiebeginn	0	6	9	15
(postoperative Jahre)	1	0	6	6
	3	3	3	6
	4	2	1	3
	5	2	3	5
	6	0	1	1
	7	2	1	3
Gesamt		15	24	39

Tabelle 27: MMF-Therapiebeginn bei Fällen, die mindestens 1 Jahr MMF bekommen haben ($n=39$) (Spätinzidenz-CNI gegen Frühinzidenz-CNI)

4.16 Verlaufsbeurteilung der Nierenfunktion

4.16.1 Kreatinin unter verschiedenen Immunsuppressionsprotokollen

Vor Beginn der MMF-Gaben lag der Mittelwert des Kreatinins in der MMF-Therapie-Gruppe ($n=44$) mit $2,4\pm 1,4\text{mg/dl}$ signifikant höher als in der Gruppe der CNI Fälle ($n=93$), die kein MMF erhielten ($2,1\pm 0,5\text{mg/dl}$). Nimmt man den Verlauf des Serum-Kreatinins als Indikator der Nierenfunktion, so zeigt sich, dass in der Gesamtheit aller CNI Fälle nur 55% (76/137) einen Abfall des Serum-Kreatinins über den Beobachtungszeitraum zeigten, wohingegen der Kreatininwert bei 18% (24/137) ohne Änderung war, und es bei 27% (37/137) sogar zu einem Kreatininanstieg kam. Betrachtet man nun isoliert den Verlauf des Kreatinins in den Fällen einer zusätzlichen MMF Therapie, so zeigt sich hier ein Verhältnis der Kreatinin-Abfälle (48%) zu

Anstiegen (21%) zu Fällen mit unveränderten Kreatininwerten (32%). Im Vergleich dazu liegen die entsprechenden Raten bei Fällen ohne zusätzliche MMF Therapie bei 59% (Abfall), 25% (Anstieg) und 16% (keine Veränderung), woraus sich ein höherer Anteil von Non-Respondern in der MMF Gruppe ergibt.

Betrachtet man nur den Verlauf der absoluten Kreatininwerte, so zeigt sich sogar ein stärkerer Anstieg des Kreatinins in Fällen einer zusätzlichen MMF Behandlung, wobei sich dieser Unterschied aufgrund der starken Standardabweichung statistisch nicht als signifikant erweist (One-way ANOVA) (Abbildung 15).

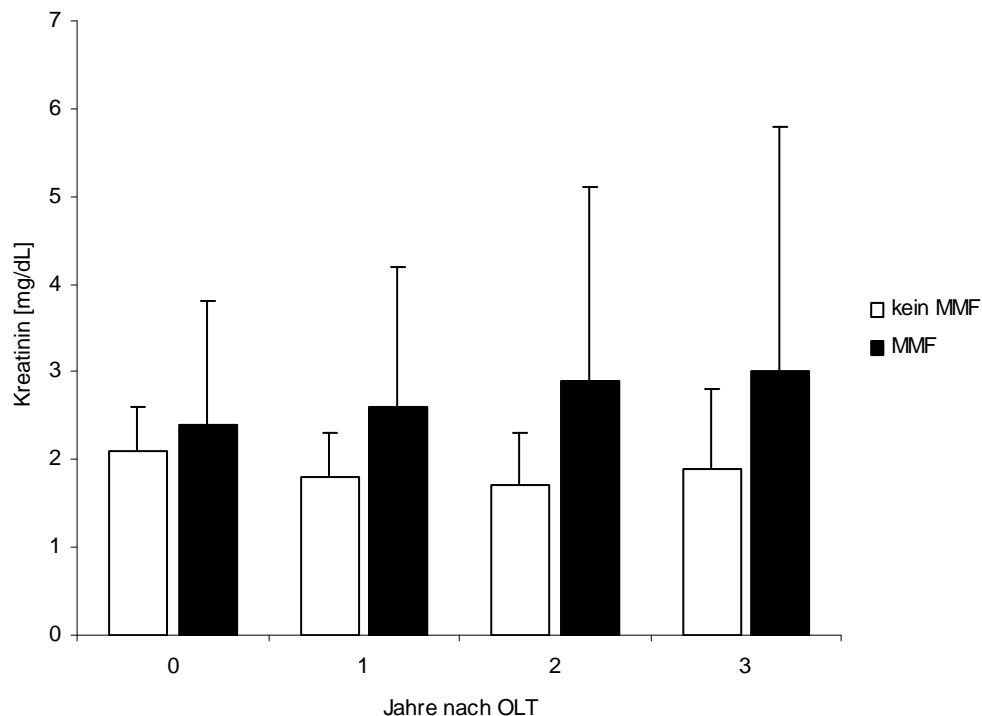


Abbildung 15: Entwicklung der Kreatininwerte unter MMF-Therapie (One-way ANOVA n.s.)

Dieser Unterschied änderte sich auch nicht, wenn man die Gruppen noch weiter hinsichtlich ihres primären Calcineurin-Inhibitors (FK506 oder Cyclosporin) unterteilt (Abbildung 16).

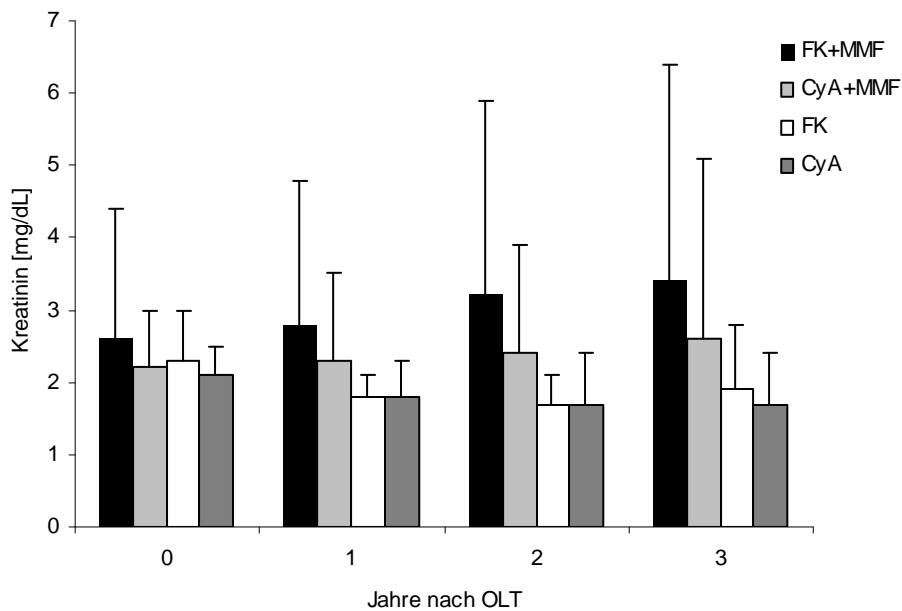


Abbildung 16: Entwicklung der Kreatininwerte unter MMF-Therapie, Aufteilung der Gruppen hinsichtlich Calcineurin-Inhibitoren in Immunsuppressionsprotokoll (One-way ANOVA (alle Gruppen) n.s.)

Betrachtet man die diesen Kreatininwerten korrespondierenden Blutspiegel der Calcineurin-Inhibitoren, so sieht man erwartungsgemäß, dass Patienten, die MMF erhalten hatten, durchschnittlich niedrigere FK- und Cyclosporin-Blutspiegel aufwiesen.

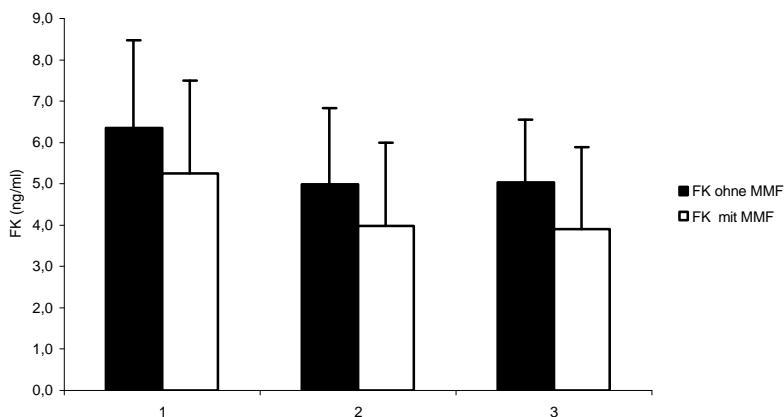


Abbildung 17: Blutspiegel FK mit und ohne MMF (One-way ANOVA (alle Gruppen) $p < 0.001$, posthoc Test Analyse (Holm Sidak) zeigt keinen Unterschied für die jeweiligen Jahre 1 bis 3 zwischen FK versus FK+MMF Gruppe)

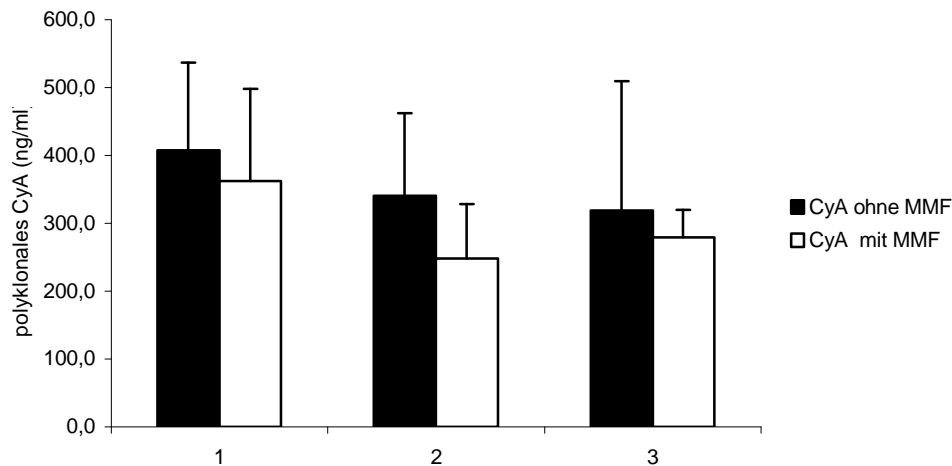


Abbildung 18: Blutspiegel CyA mit und ohne MMF (One-way ANOVA (alle Gruppen) $p < 0.006$, posthoc Test Analyse (Holm Sidak) zeigt keinen Unterschied für die jeweiligen Jahre 1 bis 3 zwischen CyA versus CyA+MMF Gruppe)

4.16.2 Dauer erhöhter Serumkreatininphasen im Beobachtungszeitraum

Im Verlauf einer chronischen Nierenfunktionsstörung nach orthotoper Lebertransplantation zeigten sich neben Zeiten erhöhter Kreatininwerte zwischenzeitlich auch Phasen mit Normalwerten. Im Folgenden soll daher der fluktuierende Verlauf der pathologischen Nierenfunktion im Beobachtungszeitraum dargestellt werden. Bei den in dieser Arbeit untersuchten Transplantierten mit CNI wurden maximal 5 derartige Phasen gefunden. Ein isoliert auftretender erhöhter Kreatininwert wurde nicht als dauerhafte Erhöhung der Retentionswerte gewertet, und derartige Episoden sind daher in die folgenden Darstellungen nicht eingeflossen. An dieser Stelle beschränken wir uns, aus Gründen der Übersichtlichkeit, auf die Darstellung der ersten Phase erhöhter Nierenfunktionswerte (Serumkreatinin).

Durch das retrospektive Design der Studie kann allerdings nicht völlig ausgeschlossen werden, dass manche isolierte Werte eventuell, doch über einen längeren Zeitraum persistierten. Hierzu wäre eine engmaschigere Kontrolle der Retentionswerte von chronischer Niereninsuffizienz betroffener Patienten nötig gewesen.

Anzahl		Nierenfunktionsgruppen		Gesamt
		Spätinzidenz-CNI	Frühinzidenz-CNI	
Dauer der erhöhten Kreatininwerte-Phase 1	<= 1 Monat	22	20	42
	<= 3 Monate	8	21	29
	<= 6 Monate	8	15	23
	<= 9 Monate	3	5	8
	<= 1 Jahr	2	6	8
	<= 2 Jahre	4	6	10
	<= 3 Jahre	2	5	7
	<= 4 Jahre	3	2	5
	<= 5 Jahre	2	0	2
	<= 6 Jahre	0	1	1
	<= 8 Jahre	0	1	1
	<= 10 Jahre	1	0	1
	Gesamt	55	82	137

Tabelle 28: Dauer einer Erhöhung von Kreatininwerten >1,8mg/dl, erstes Auftreten

Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes waren 78,8% (n=108) reversibel (definiert als ein Rückgang der dokumentierten Kreatininwerte in den Normbereich) und 6,6% (n=9) irreversibel. Bei n=20 (14,6%) konnte keine Angabe zur Reversibilität der Nierenfunktionsverschlechterung gemacht werden. (nicht signifikant, Chi-Quadrat-Test: 12,656: p=0,395)

4.16.3 Bewertung des Schweregrades einer Nierenfunktionsstörung

Zur Beurteilung des Schweregrades der Funktionsverschlechterung in den einzelnen Gruppen mit früher und später Inzidenz einer Nierenfunktionsstörung wurde für jede Phase der Retentionswerterhöhung der maximal erreichte Kreatininwert festgehalten. Diese Werte wurden in 4 Gruppen unterteilt. Gruppe I bezeichnete dabei Werte von 1,8 mg/dl bis 2,2 mg/dl, Gruppe II Werte von 2,3 mg/dl bis 2,8 mg/dl, Gruppe III Kreatininwerte von 2,9 mg/dl bis 3,3 mg/dl und Gruppe IV Werte über 3,4 mg/dl. Die im Folgenden dargestellten Angaben beziehen sich auf die Gesamtheit der Fälle mit erhöhten Kreatininwerten in den beiden Niereninsuffizienzgruppen (Spätinzidenz-, n=55; Frühinzidenz-CNI n=82). Auch hier, wie unter 4.16.2 beschränken wir uns, aus Gründen der Übersichtlichkeit, auf die Darstellung der ersten Phase erhöhter Nierenfunktionswerte (Serumkreatinin).

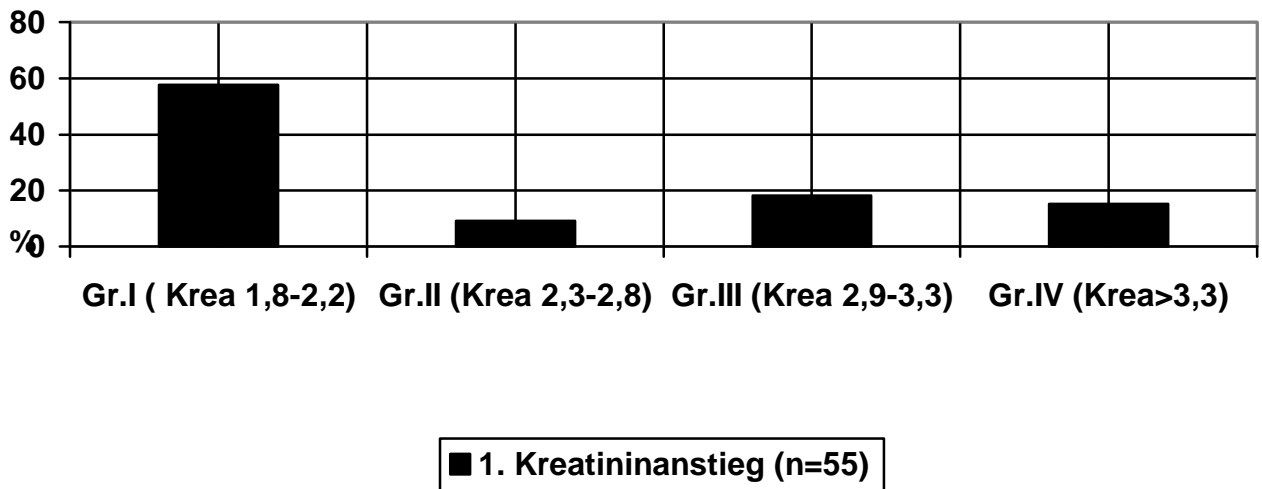


Abbildung 19: Bewertung maximal erreichter Kreatininwerte – Fälle mit Spätinzidenz-CNI (n=55)

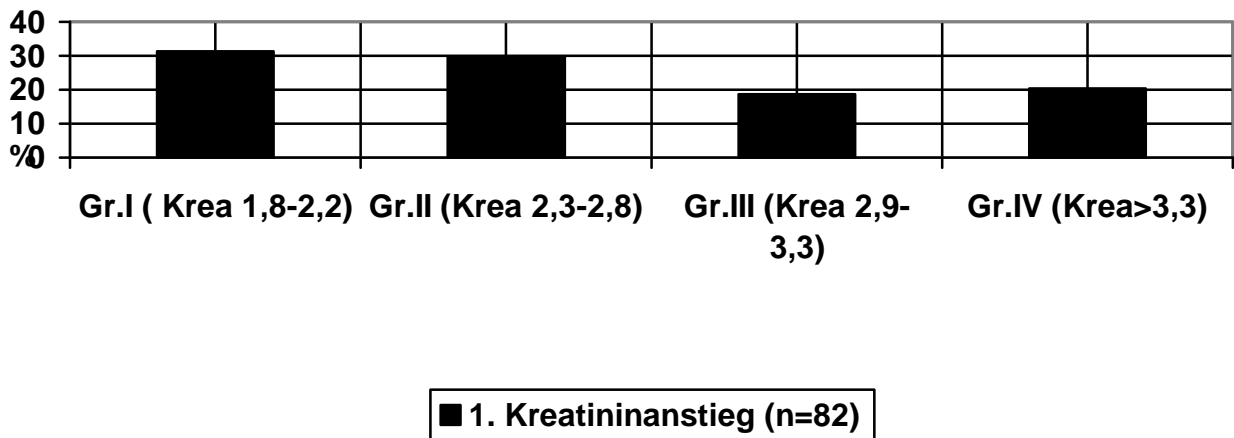


Abbildung 20: Bewertung maximal erreichter Kreatininwerte – Fälle mit Frühinzidenz-CNI (n=82)

Demnach zeigte die Mehrzahl der Patienten in der ersten Phase einer Kreatininerhöhung leichtgradig [Serumkreatinin bis maximal 2,2mg/dl (Gruppe I: 31-57%)] bzw. mäßig [Serumkreatinin bis maximal 2,3-2,8mg/dl (Gruppe II: 9-22%)] veränderte Werte.

5 Diskussion

5.1 Outcome und Komplikationen nach orthotoper Lebertransplantation

Mit Einjahres-Überlebensraten von bis zu 90% hat sich die orthotope Lebertransplantation heute als Standardverfahren zur Therapie des terminalen Leberversagen bei Erwachsenen und Kindern etabliert [Golling 1998, Sieders 2000].

Grundsätzlich lassen sich die heute relevanten Langzeitkomplikationen nach Lebertransplantation in 3 Kategorien unterteilen: Erstens transplantatabhängige Komplikationen (z.B. „Gallengangskomplikationen oder Rezidive der primären Erkrankung im Transplantat); zweitens medikationsabhängige Komplikationen (z.B. unerwünschte Wirkungen der Immunsuppression wie arterieller Hypertonus, Nierenfunktionsstörungen oder Diabetes mellitus) und drittens empfängerabhängige Faktoren (z.B. chronische Abstoßungsreaktionen, postoperative lymphoproliferative Erkrankungen, nach Transplantation auftretende Autoimmunhepatitiden und Tumoren). Obwohl bereits jetzt eine Vielzahl dieser Komplikationen durch den kritischen Einsatz immunsuppressiver Medikamente und engmaschige Kontrollen der Vitalparameter der Transplantierten verhindert werden kann, gelingt dies in einem Teil der Fälle nicht, und diese unerwünschten Ereignisse haben insbesondere Einfluss auf die Langzeitergebnisse nach Lebertransplantation [Tan 2000].

Eine der häufigsten Komplikationen nach Lebertransplantation stellen dabei Nierenfunktionsstörungen dar, die sich typischerweise in einem phasenhaften Verlauf manifestieren. Die meisten Patienten, die vor oder zum Zeitpunkt einer Lebertransplantation eine Einschränkung ihrer Nierenfunktion zeigen, haben diese infolge eines hepatorenenalen Syndroms, welches sich bei guter Funktion der neuen Leber schnell normalisiert [Schuck 2002]. Obwohl demnach die meisten Patienten zum Zeitpunkt einer Lebertransplantation keine parenchymatöse primäre Nierenschädigung zeigen [Wilkinson 1999, Schuck 2002], kommt es häufig im Anschluß durch die obligatorische immunsuppressive Behandlung, die in der Regel einen Calcineurin-Antagonisten beinhaltet, zur Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz [Ojo 2003]. Dieses gewinnt als Langzeitkomplikation insbesondere aufgrund der stetigen Verbesserung der Überlebensrate nach Lebertransplantation zunehmend an Bedeutung [Cohen 2002, Tan 2000]. Sollte allerdings vor Transplantation der Leber ein

irreversibles Nierenversagen vorliegen, welches nicht die 5 Hauptkriterien eines hepatorenenalen Syndroms erfüllt [Arroyo 1996, Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. Hepatology], ist eine kombinierte Leber- und Nierentransplantation indiziert, wobei der Grund des Verlustes der Nierenfunktion durch zusätzliche diagnostische Tests wie eine Urinanalyse und Nierenbiopsie gesichert werden sollte.

5.2 Niereninsuffizienz nach orthotoper Lebertransplantation – Pathomechanismen

In der Akutphase nach Lebertransplantation entwickeln etwa 68% der Transplantierten mindestens eine Episode einer eingeschränkten Nierenfunktion [Rimola 1987]. Häufig kommt es in den ersten 12 Monaten zu einem initialen Abfall der Filtrationsleistung der Nieren um 50% [Rimola 1987, Wilkinson 1999]. Obwohl sich bei den meisten Patienten die Nierenfunktion etwa im 9. Monat stabilisiert [Pawarode 2003], kann es zu einem schleichenden Fortschreiten der Nierenschädigung bis hin zu einem ESRD (End stage renal disease = terminales Nierenversagen) kommen. Zur Therapie des ESRD stehen grundsätzlich zwei Möglichkeiten zur Verfügung: Nierenersatzverfahren (Dialyse, Hämofiltration) oder eine Nierentransplantation (NTX) [Wilkinson 1999]. Durch die routinemäßige Untersuchung von Nierenbiopsien konnte Wilkinson zeigen, dass nahezu alle Fälle mit ESRD nach Lebertransplantation pathomorphologisch denen einer schweren Nephrotoxizität von Calcineurininhibitoren entsprechen [Wilkinson 1999].

Jene Fälle, die eine schleichende Verschlechterung der Nierenfunktion zum ESRD zeigen weisen zwar häufig hohe Serumkreatininspiegel auf, aber das Auftreten einer schweren Proteinurie bleibt häufig aus [Myers 1988, Wilkinson 1999]. Es besteht offensichtlich auch kein Zusammenhang zwischen der Höhe des Serumkreatininspiegels, dem systemischen Blutdruck und dem Ausmaß der pathomorphologischen Veränderungen der Nieren. Darüber hinaus konnte auch die Veränderung in der Kreatininclearance nicht als Indikator einer Nierenfunktionsverschlechterung herangezogen werden, da diese durch eine adaptive Hyperfiltration der gesunden Glomeruli konstant bleiben kann [Falkenhain 1996]. Bis zur Ausprägung des Vollbildes eines ESRD vergehen in der Regel mehrere Jahre. Ein kleiner Anteil der Patienten zeigt jedoch auch ein rascheres Fortschreiten der Erkrankung [Wilkinson 1999].

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass die Gesamtheit der Patienten, die nach

Lebertransplantation erhöhte Nierenretentionswerte und damit eine chronische Niereninsuffizienz entwickelten, keine signifikante Verminderung des Langzeitüberlebens zeigen, betrachtet man allerdings die Untergruppe der Patienten, die eine solche Funktionsstörung innerhalb des ersten Jahres entwickeln, zeigt sich hier ein signifikant schlechteres Langzeitüberleben. Dabei zeigt sich zwar kein Unterschied in der Schwere der Nierenfunktionseinschränkung (Abb. 21, 22) zwischen Früh- und Spätinzidenz, allerdings muß man auch die Einschätzung der Nierenfunktion anhand der Serumkreatininwerte wie bereits erwähnt kritisch bewerten, da sie nicht gut die Nierenfunktion reflektiert, da zum Zeitpunkt eines Kreatininanstiegs bereits eine signifikante Nierenschädigung vorliegen kann [Berl 2005].

Es scheint daher wichtig, Patienten mit initial schlechter Nierenfunktion besonders sorgfältig zu überwachen und regelmäßig Kontrollen der Nierenfunktion, evtl. unter klinischen Bedingungen, durchzuführen. Möglicherweise könnten so Fehlerquellen einer ambulanten Überwachung der Nierenfunktionsparameter minimiert beziehungsweise ausgeschaltet werden.

5.3 Chronische Niereninsuffizienz nach orthotoper Lebertransplantation - Inzidenzen

Verschieden Autoren berichteten von einer kumulativen Inzidenz einer chronischen Niereninsuffizienz nach orthotoper Lebertransplantation zwischen 18,3 und 67% [Wilkinson 1999, Moreno (1) 2003, Ojo 2003, Pawarode 2003]. Andere Arbeitsgruppen beschrieben 5-Jahresinzidenzen von 6,25% [Cohen 2002], 10-Jahresinzidenzen von 4% bis 10% [Fisher 1998, Wilkinson 1999, Cohen 2002] und 13-Jahresinzidenzen von 9,5% [Braun 2003]. Eine andere Arbeitsgruppe beschrieb eine Inzidenz von 2% bei Patienten ohne und 7% mit präoperativem hepatorenenalen Syndrom [Gonwa 1995]. Diese Ergebnisse zeigen, dass Mangels einer standardisierten Definition der chronischen Niereninsuffizienz, unterschiedlicher Nachuntersuchungszeitintervalle und des verschiedenen Designs der einzelnen Studien, die Angaben bezüglich der Inzidenz einer CNI enorm schwanken können [Ojo 2003], was wiederum auch die in unserer Population gefundene kumulative Inzidenz einer chronischen Nierenfunktionsstörung von 11,7% erklärt.

5.4 Niereninsuffizienz nach orthotoper Lebertransplantation – Risikofaktoren

5.4.1 CNI nach OLT - allgemeine patientenspezifische Risikofaktoren

Für die Ausbildung einer chronischen Niereninsuffizienz werden verschiedene

Risikofaktoren diskutiert. In der größten bislang veröffentlichten retrospektiven Studie zur Risikoanalyse einer chronischen Nierenfunktionsstörung nach Transplantation eines nicht-renalen Organs [Ojo 2003] wurden das Empfängeralter, ein weibliches Geschlecht, ein arterieller Hypertonus, ein postoperativer Diabetes und ein postoperatives akutes Nierenversagen sowie eine präoperative Hepatitis C Infektion als Risikofaktoren gefunden. Von diesen Faktoren konnten wir lediglich einen Unterschied der Geschlechterverteilung finden, wobei in unserem Kollektiv ein höherer Anteil von männlichen Patienten (nicht signifikant) in der CNI Gruppe zu finden war.

Eine andere Studie konnte bei Hochrisikopatienten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Alter und Mortalität der Transplantierten, jedoch dem Alter des Organspenders, zeigen [Gayowski 1998]. Eine Analyse des UNOS-Registers identifizierte im Gegensatz hierzu auch das Alter vor Transplantation als einen unabhängigen Risikofaktor für das Überleben nach OLT [Thuluvath 2003].

Eine Untersuchung des Körpergewichtes als Risikofaktor für die Entstehung einer postoperativen Nierenfunktionsstörung konnte ebenfalls keine Kausalität zeigen [Thuluvath 2003]. Auch in unserer Studie konnten wir keinen signifikanten Unterschied in der Verteilung der Mittelwerte der Körpergewichtsangaben zwischen den verschiedenen Untersuchungsgruppen mit und ohne CNI finden, obwohl eine Untersuchung des UNOS-Verzeichnis gezeigt hat, dass der präoperative BMI (=body mass index) einen sicheren Vorhersagewert für die 1- und 5-Jahres-Mortalität haben kann. Mit höheren präoperativen BMI-Werten der transplantierten Patienten stieg in dieser Untersuchung auch die Mortalität nach orthotoper Lebertransplantation an [Thuluvath 2003].

Der Verlauf einer Lebertransplantation wird natürlich nicht nur durch eine eingeschränkte Nierenfunktion, sondern auch durch weitere Risikofaktoren beeinflusst. Hierzu zählen neben allgemeinen Faktoren wie dem Geschlecht und dem Körpergewicht auch die Transplantationsdiagnose sowie Infekte, Diabetes mellitus oder ein arterieller Hypertonus.

Ein weiterer zu untersuchender Faktor ist die initiale Transplantationsdiagnose. Die Diagnose ALD (Alcoholic liver disease = alkoholtoxische Lebererkrankung) (mit besserer Prognose) findet man überproportional häufig bei Männern [Hernández 1998, Ojo 2003], und je nach Zentrum stellt sie 4,6% bis 22,2% der transplantierten Patienten

dar [Scharschmidt 1984, Jain 2000, Braun 2003]. Bisherige Studien haben meist keinen signifikanten Zusammenhang zwischen zugrunde liegender Transplantationsdiagnose beziehungsweise der Prognose nach orthotoper Lebertransplantation und dem Risiko einer Nierenfunktionsstörung herstellen können [Braun 2003, Starzl 1985]. In unserer Studie findet sich jedoch nur eine signifikante Häufung der Transplantationsdiagnose ALD unter den Fällen mit postoperativer chronischer Niereninsuffizienz. 32,8% der Patienten mit chronischer Nierenfunktionsstörung nach LTX hatten als Indikation eine ethyltoxische Leberzirrhose, wohingegen in der Gruppe ohne Nierenfunktionsstörung nur 15,8% wegen alkoholtoxischer Zirrhose transplantiert worden waren. Der Grund für diese Häufung ist allerdings anhand der von uns gewonnenen Daten nicht nachvollziehbar.

5.4.2 CNI nach OLT und Hepatitis-C-Infektion

Obwohl das Kurzzeitüberleben der Patienten mit LTX bei Hepatitis-C-Infektionen gut ist [Paik 2002], liegt die Rate der Reinfektionen auch bei HCV-freien Spenderorganen bei 100% [Weinstein 1995], und diese hohe Reinfektionsrate bestätigt sich auch bei unserem Patientenkollektiv. Obschon durch den Einsatz von Ribavirin und pegylierten Interferonen zwar vielversprechende Ergebnisse bei der Reduzierung der Viruslast erreicht werden, scheint eine Reinfektion mit HCV dennoch weiter unvermeidbar, und die Hauptstrategie ist nach wie vor durch eine Minimierung der Immunsuppression, insbesondere der Steroide, eine minimale Viruslast zu erzielen [Tan 2000]. Verschiedene Untersuchungen konnten eine Rate von 13,6% bis 45,5% von Hepatitis-C Antikörper positiven Individuen nach Lebertransplantation finden [Weinstein 1995, Gayowski 2000, Paik 2002, Ojo 2003].

In einer Untersuchung konnte gezeigt werden, dass 8% der Fälle mit rezidivierender HCV-Infektion innerhalb von 2 Jahren eine Rezirrhose des Transplantates entwickelten, wobei kein Unterschied in der Inzidenz einer rezidivierenden Hepatitis-C-Infektion zwischen den verschiedenen primären Immunsuppressionen (CyA, FK506) verzeichnet werden konnte [Paik 2002]. Bei Patienten, welche sich wegen einer Hepatitis-C-assoziierten Lebererkrankung einer orthotopen Lebertransplantation unterziehen mussten, ist zudem der postoperative Alkoholmissbrauch ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Spätinzidenz-CNI (9-fach höheres Risiko als in der Vergleichsgruppe ohne Alkoholmissbrauch, 47% Risiko) [Gayowski 2000]. Zudem steigt der Schweregrad einer Leberfunktionsstörung im Laufe der Zeit nach Lebertransplantation mit rezidivierender

HCV-Infektion und Alkoholabusus.

Der genaue Mechanismus der renalen Schädigung bei Hepatitis-C-Patienten ist bisher nicht verstanden. Die renalen Läsionen zeigen sich typischerweise in Form einer membranösen- und membranoproliferativen Glomerulonephritis, mit oder ohne assoziierte Kryoglobulinämie. Darüber hinaus führt eine hohe HCV-Viruslast zu einer gesteigerten Immunkomplexdeposition in den Nieren [Gayowski 2000].

Dabei kann die Rate an chronischen Nierenfunktionsstörungen bei Hepatitis-C-positiven Transplantierten bei bis zu 41% liegen [Braun 2003].

Trotz dieser Ergebnisse anderer Studien konnten wir in unserer Stichprobe keinen signifikanten Unterschied zwischen den Fällen mit und ohne chronische Niereninsuffizienz bezüglich des Merkmales einer präoperativen Hepatitis C-Infektion zeigen.

5.4.3 CNI nach OLT und arterieller Hypertonus sowie Diabetes mellitus

Als weitere unspezifische Risikofaktoren haben wir alle Transplantationen hinsichtlich des prä- und postoperativen Vorliegens eines arteriellen Hypertonus oder Diabetes mellitus untersucht. Andere Studien konnten bereits eine signifikante Erhöhung eines präoperativen arteriellen Hypertonus oder Diabetes mellitus bei Organempfängern im Vergleich zu einer gesunden Kontrollpopulation zeigen [Sheiner 2000, Ojo 2003].

Patienten mit einem präoperativ bestehenden arteriellen Hypertonus, wie auch jene mit präoperativem Diabetes mellitus, haben außerdem ein signifikant höheres Risiko eines späten Transplantatversagens infolge kardiovaskulärer Infarkte oder zerebrovaskulärer Insulte [Abbasoglu 1997].

Einige Studien wiederum sahen bei Patienten mit präoperativem arteriellen Hypertonus keine signifikante Erhöhung des Risikos für die Entwicklung einer chronischen Nierenfunktionsstörung nach OLT [Ojo 2003]. Es zeigt sich auch in unserer retrospektiven Studie für den Risikofaktor des arteriellen Hypertonus keine signifikant größere Anzahl von Fällen mit prä- oder postoperativem arteriellen Hypertonus bei den Transplantierten, die eine chronische Niereninsuffizienz entwickelten.

Patienten, die nach Lebertransplantation mit einem Calcineurininhibitor (insbesondere CyA) behandelt wurden, bildeten laut Literaturangaben in 65% bis 85% postoperativ einen arteriellen Hypertonus aus [Wilkinson 1999]. Der Beginn zeigt sich meist in der

sehr frühen postoperativen Periode (6 Monate nach LTX), wenn Cyclosporin-Serumspiegel und Corticosteroiddosen hoch sind, aber auch kumulativ nimmt die Inzidenz weiter zu. Bei Patienten mit Nierenerkrankungen nach Transplantation wurde eine Erhöhung des systolischen, des mittleren und des diastolischen Blutdruckes als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Nierenfunktionsstörung identifiziert [Wilkinson 1999]. Laut einer Richtlinie zur Therapie eines arteriellen Hypertonus veröffentlicht im „Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure“ soll daher bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen ein Blutdruckwert von 130/80 mmHg angestrebt werden. [Chobanian 2004].

In unserer Population wurde in 35% der Fälle mit CNI die Neumanifestation eines arteriellen Hypertonus beobachtet, wovon 55,2% der Neuerkrankungen innerhalb der ersten drei postoperativen Jahre auftraten.

Ein Diabetes mellitus vor Lebertransplantation ist in verschiedenen Studien mit einer signifikanten Erhöhung des relativen Risikos für eine chronische Niereninsuffizienz assoziiert worden [Ojo 2003]. Wichtig ist hierbei, dass die Verschlechterung der Nierenfunktion in diesen Fällen zum Teil durch den vorbestehenden diabetischen Nierenschaden bedingt ist [Wilkinson 1999]. Die diabetische Glomerulosklerose (Kimmelstiel-Wilson) ist eine häufige und ernst zu nehmende Komplikation im Rahmen des Diabetes mellitus. Etwa 35% aller Dialysepatienten in Europa sind Diabetiker. Histologisch ist sie durch eine diffus-noduläre Verbreiterung des Mesangiums gekennzeichnet. Darüber hinaus können im Rahmen einer diabetischen Stoffwechsellage auch andere Schäden an den Nieren auftreten. Dazu gehören eine Arterio-/Arteriolosklerose der Nierengefäße, eine begleitende interstitielle Nephritis und Neigung zu rekurrenten Harnwegsinfekten [Deuss 2002]. Der entscheidende Anteil der Nierenschädigung bei Transplantierten soll jedoch durch die Nephrotoxizität der Immunsuppression bedingt sein [Wilkinson 1999]. Ein postoperativer Alkoholmissbrauch erhöht zusätzlich dramatisch das Risiko einer Spätinzidenz-CNI. Hier kann das Risiko auf 44% ansteigen. Die gleiche Studie konnte zeigen, dass ein Vorliegen von HCV, Diabetes mellitus und Alkoholmissbrauch als postoperative Risikofaktoren zusammen das Risiko einer Spätinzidenz-CNI um 80% lag [Gayowski 2000].

In unserer Untersuchung wiesen 17,5% der Patienten mit chronischer Nierenfunktionsstörung nach LTX bereits vor der Lebertransplantation eine diabetische Stoffwechsellage auf. Im Vergleich hierzu zeigte sich dieses nur bei 12,7% der Fälle in der Gruppe ohne Nachweis einer CNI. Der Unterschied in der Ausprägung des Merkmals einer präoperativen diabetischen Stoffwechsellage erwies sich jedoch in unserer untersuchten Population als nicht signifikant.

Nach orthotoper Lebertransplantation kann es zwischen 9% bis 21% zur Neumanifestation eines Diabetes mellitus kommen. Es stehen in der Literatur nur wenige Daten zu den postoperativen Komplikationen und zum Überleben dieser Patienten zur Verfügung. Dennoch konnte gezeigt werden, dass die Rate an kardialen, infektiösen, neurologischen und neuropsychologischen Komplikationen bei Patienten mit Diabetes mellitus (PTDM) nach Transplantation höher ist als ohne PTDM. Zudem stieg die Rate an akuten Rejektionen signifikant an. Jedoch konnte kein Unterschied in Mortalität, Dauer und Kosten der Hospitalisation sowie Rate der Retransplantationen bzw. dem Transplantatüberleben bei den PTDM-Patienten gegenüber den nicht PTDM-Patienten gefunden werden [John 2002].

In unserer Studie konnte zwar bei Transplantationen mit CNI bei 20,4% postoperativ ein Diabetes mellitus gefunden werden, was höher als bei den non-CNI Patienten (16,4%) scheint, aber dieser Unterschied zeigte sich nicht als signifikant.

5.4.4 CNI nach OLT und Hepatorenales Syndrom

Verschiedene andere Erkrankungen können einen schädigenden Einfluss auf die Nierenfunktion nach orthotoper Lebertransplantation haben. Neben einem Diabetes mellitus kann das Vorliegen eines hepatorenalen Syndromes Einfluss auf die postoperative Nierenfunktion haben. Es tritt meist im Zeitraum der Indikationsstellung zur Lebertransplantation auf, es wurde jedoch der Faktor der hepatorenalen Dysfunktion bedingt durch schlechte Transplantatfunktion bisher in keiner Studie zur Langzeitbeobachtung der chronischen Niereninsuffizienz untersucht [Wilkinson 1999]. Ein Grund ist, dass die Diagnose eines hepatorenalen Syndrom (HRS) oft nur schwer zu stellen ist, da verschiedene Parameter untersucht werden müssen. Zum einen muss ein Volumenmangel mittels Bestimmung des zentralvenösen Druckes (ZVD) ausgeschlossen werden, weiter muss die Konzentration von Natrium und Kalium im Harn überwacht werden. Häufig ist daher im klinischen Alltag die Diagnose nicht eindeutig möglich.

5.4.5 CNI nach OLT - Einfluss vorbestehender Nierenfunktionsstörungen

Verschiedene Autoren konnten zeigen, dass bereits präoperativ bestehende Nierenfunktionsstörungen einen signifikanten Einfluss auf die postoperative Nierenfunktion [Wilkinson 1999, Schuck 2002, Ojo 2003] und Mortalität nach orthotoper Lebertransplantation haben können [Rimola 1987]. Bei diesen Patienten findet sich zum Zeitpunkt der Transplantation typischerweise eine hohe Prävalenz an glomerulären Abnormalitäten, meist im Sinne einer IgA-Nephropathie, mit dem möglichen Nachweis einer hepatorenenalen Dysfunktion [Wilkinson 1999].

Es wird angenommen, dass eine Nierenfunktionseinschränkung in den meisten Fällen reversibel ist und die Nieren ausreichende Kapazität zur Kompensation der Belastungen der Operation und der Initialisierung der Immunsuppression haben. Ihre Inzidenz wird mit bis zu 26% angegeben [Rimola 1987, Wilkinson 1999]. Pawarode et al identifizierten Serumkreatininwerte von $\geq 1,2$ mg/dl (zu einem beliebigen präoperativen Messzeitpunkt) als einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten einer permanenten renalen Funktionsstörung [Pawarode 2003, Gayowski 2000]. Andere Arbeitsgruppen konnten hingegen bei Patienten mit präoperativem hepatorenenalen Syndrom keinen Einfluss auf das Auftreten einer Niereninsuffizienz nach LTX feststellen [Gonwa 1995]. Obwohl sich die Nierenfunktion nach Lebertransplantation meist normalisiert, weisen Patienten mit hepatorenalem Syndrom dennoch eine signifikant schlechtere Prognose für das 5-Jahresüberleben nach OLT auf [Brown 1996]. Auch zeigen diese Patienten mehr Komplikationen und eine längere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, längere Hospitalisation und vermehrtem Bedarf an Nierenersatztherapie [Gonwa 1995, Brown 1996]. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass der Schweregrad der präoperativen Nierenfunktionseinschränkung keinen Einfluss auf die spätere Organfunktion der transplantierten Leber hat, das heißt es findet sich kein Anstieg der Rate akuter oder chronischer Abstoßungsreaktionen. Ausgenommen hiervon sind lediglich Patienten mit kombinierter Nieren-Lebertransplantation, präoperative Dialysepatienten und Patienten mit Nierenfunktionsstörungen im Rahmen eines fulminanten Leberversagens (FHF = fulminant hepatic failure = fulminantes Leberversagen) [Brown 1996]. Seit der Einführung des „MELD“-basierten (MELD=Model for Endstage Liver Disease) Leberallokationsverfahrens im Dezember 2006 hat die Höhe des präoperativ gemessenen Kreatinins, als Marker einer bestehenden Nierenfunktionsstörung, direkten Einfluss auf den Status des zu

transplantierenden Patienten auf der Warteliste bei Eurotransplant (ET). Im Umkehrschluss steigt nun die Zahl jener Patienten stetig, die bereits zum Zeitpunkt der OLT eine Nierenfunktionsstörung unterschiedlichen Schweregrades aufweist und im postoperativen Verlauf nach erfolgreicher OLT eine Nierenfunktionsstörung entwickelt.

In unserem Patientenkollektiv lag die Inzidenz präoperativer Nierenfunktionsstörungen mit 23,4% in der Population mit CNI signifikant höher als in der Vergleichsgruppe ohne CNI (10,8%). Allerdings war bei über 75% der Fälle mit einer präoperativen chronischen Nierenfunktionsstörung die Ursache unklar. Möglicherweise sind in der Gruppe der ungeklärten vorbestehenden Niereninsuffizienz überwiegend Fälle mit hepatorenalem Syndrom vertreten, aber das retrospektive Design unserer Untersuchung erlaubt keine genauere Analyse dieser Fragestellung. Unter den bekannten Ursachen einer präoperativen Niereninsuffizienz bei den CNI Patienten fand sich an erster Stelle die Toxizität von Medikamenten (n=6; 18,8%), gefolgt von einem (nicht-hepatorenalem) prärenalem Nierenversagen (n=2; 6,2%).

Contreras et al. [Contreras 2002] konnte zeigen, dass eine präoperative Verschlechterung der Nierenfunktion, oft mit der Notwendigkeit einer postoperativen Nierenersatztherapie im frühen postoperativen Verlauf (Initiierung innerhalb der ersten postoperativen Woche) assoziiert ist, und dass bei 10,8% der Patienten mit präoperativer Nierenfunktionsstörung eine postoperative Dialysebehandlung notwendig wird. In dieser Studie konnten der Serumspiegel von Harnsäure, Kreatinin und die Urinproduktion als unabhängige Faktoren zur Vorhersage der Dialysepflichtigkeit identifiziert werden.

In unserer Untersuchung wurde bei n=57 (41,6%) der untersuchten 137 Transplantationen eine postoperative Nierenersatztherapie im Rahmen des stationären Aufenthaltes durchgeführt, wobei sich die Häufigkeit der benötigten Dialysen zwischen den beiden Gruppen mit Früh- und Spätinzidenz-CNI nicht signifikant unterschied.

Bei Fällen mit Nierenersatztherapie nach LTX konnte in anderen Studien eine Steigerung der Mortalität von 4% auf 29% gezeigt werden [Gayowski 1998, Contreras 2002]. Eine andere Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass 9% der Transplantierten in ihrer Population eine frühe Nierenersatztherapie benötigten. Als unabhängige Risikofaktoren für den Bedarf einer Dialysetherapie wurden ein präoperativer Diabetes mellitus, schwere Infektionen während der Operation und die Länge der Verweildauer auf der

Transplantationswarteliste gefunden [Pawarode 2003].

5.4.6 CNI nach OLT und Beurteilung der initialen Transplantatfunktion

Auch die Beurteilung der initialen Transplantatfunktion kann wertvolle Hinweise auf die Gefährdung des einzelnen Transplantierten nach OLT geben. Obwohl sicherlich viele unterschiedliche Parameter zur Beurteilung einer Transplantatleberfunktion herangezogen werden können, ist eine valide Einschätzung über eine Bestimmung der Serumtransaminasen sowie die initiale Galleproduktion möglich. Eine aufgehobene bzw. geringe Galleproduktion wurde von Hernández als signifikanter Risikofaktor für ein schlechtes „Outcome“ nach OLT beschrieben [Hernández 1998]. Bei unseren Fällen mit CNI war die initiale Galleproduktion in den ersten 2 Tagen im Mittel bei 200 ml/24h, und es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zu den Fällen ohne CNI. Entsprechend zeigte eine in unserer Untersuchung gewählte Bewertungsskala eine gute Galleproduktion bei 89,7% der Fälle mit CNI und 88,5% der Fälle ohne CNI. Eine selektive Betrachtung der Früh- und Spätinzidenz-CNI zeigte für den überwiegenden Anteil der Fälle ebenfalls einen guten Gallefluss am 2. und 3. postoperativen Tag.

Neben der Transplantatfunktion mit ihren Auswirkungen auf den Elektrolythaushalt und den bereits genannten präoperativen Nierenfunktionsstörungen haben auch postoperative Komplikationen einen entscheidenden Einfluss auf die Funktion der Nieren bei Patienten nach orthotoper Lebertransplantation [Moreno (1) 2003, Hernández 1998, Wilkinson 1999]. Ursächlich hierfür können eine veränderte Hämodynamik und direkte (medikamentös-)toxische Effekte sein. Das perioperative Management der Flüssigkeitsbilanzierung und der Nierenfunktion korrelierte eng mit dem Auftreten einer postoperativen Nierenfunktionseinschränkung oder eines Nierenversagens [Wilkinson 1999].

5.4.7 CNI nach OLT und Laborparameter zur Beurteilung der Nierenfunktion

Die Nierenfunktion nach orthotoper Lebertransplantation wird üblicherweise durch Messung der Serumkreatininspiegel und der renalen Kreatininclearance beurteilt [Schuck 2002]. Die Beurteilung des initialen Serumkreatininspiegels erscheint ein viel versprechender Indikator zur Identifizierung des einzelnen Risikopatienten, jedoch ist die Datenlage hierfür widersprüchlich. Eine retrospektive Analyse von Braun konnte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen diesem postoperativen Parameter und der Prognose der weiteren Nierenfunktion nachweisen [Braun 2003]. Eine andere Studie zeigte hingegen einen signifikanten Zusammenhang zwischen präoperativem

Serumkreatinin und Überleben nach orthotoper Lebertransplantation [Thuluvath 2003].

In unserer Studie zeigten 59,8% (n=82) der untersuchten Transplantationsfälle eine Frühinzidenz-CNI, definiert als das Auftreten erhöhter Serumkreatininwerte ($\geq 1,8\text{mg/dl}$) über einen Zeitraum von mindestens 2 Wochen im ersten postoperativen Jahr. 40,2% der Fälle (n=55) wiesen eine Spätinzidenz-CNI auf mit Serumkreatininwerte $\geq 1,8\text{mg/dl}$ nach dem ersten Jahr nach OLT. Obwohl sich bei der Spätinzidenzgruppe mit einer 5- bzw. 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 98/86% kein signifikanter Unterschied gegenüber der non-CNI Gruppe (84/77%) zeigte, war dieses bei der Frühinzidenzgruppe mit 60/46% signifikant niedriger.

Neben den Serumkreatininwerten werden im klinischen Alltag die Werte der Kreatininclearance als Parameter der Nierenfunktion verwendet. Nair et al [Nair 2002]. konnten zeigen, dass Patienten mit initial mäßiger bis schwerer Nierenfunktionseinschränkung (Kreatininclearancewerte von 20 bis 40 ml/min im ersten postoperativen Jahr) ein signifikant schlechteres Kurz- und Langzeit Patienten- und Transplantatüberleben hatten. Eine weitere Studie konnte zeigen, dass es bei 27,5% der Fälle mit postoperativen GFR-Werten von $< 40\text{ ml/min/BSA}$ (BSA=body surface area=Körperoberfläche) zu einer Progression der renalen Dysfunktion kommt [Cohen 2002].

5.4.8 CNI nach OLT und der Einsatz von Immunsuppressiva

Obwohl der Einsatz von Calcineurininhibitoren als eine Hauptursache postoperativ entwickelter Nierenfunktionseinschränkungen gesehen wird, ist der Einsatz immunsuppressiver Medikamente nach orthotoper Lebertransplantation zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen bisher unvermeidbar [Wilkinson 1999, Ojo 2003]. Als unerwünschte Wirkungen der in fast allen Behandlungsprotokollen verwendeten Immunsuppressiva Tacrolimus und Cyclosporin A können ein arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus und auch Neurotoxizität auftreten. Daneben ist die Nephrotoxizität eine der häufigsten und schwersten unerwünschten Wirkungen [Platz 1994]. Obwohl diese Nebenwirkungen bisher umfangreich beschrieben wurden, sind die Mechanismen bisher nur wenig verstanden. Dennoch ist es gerade der Einsatz der Calcineurininhibitoren CyA und FK506, die, einen entscheidenden Risikofaktor der Entwicklung einer Nierenfunktionsstörung nach Transplantation darstellen [Wilkinson 1999]. Schon nach der ersten Gabe eines Calcineurininhibitors kann man bei manchen Patienten eine akute Reduktion der GFR verzeichnen, die pathophysiologisch durch

eine Konstriktion der afferenten, präglomerulären Arteriolen bedingt ist [Wilkinson 1999]. Daneben kann es bei chronischer Anwendung zu einer zunehmenden Hyalinisierung der renalen Arteriolen und einem Anstieg der Anzahl von globaler Sklerosierung betroffener Glomeruli kommen. Falkenhain et al [Falkenhain 1996] konnten zeigen, dass zwei Jahre nach Lebertransplantation bei einem überwiegenden Anteil der untersuchten Fälle über 40% der Arteriolen hyalinisiert und damit große Teile des Nierenparenchyms ischämiegefährdet waren. Die von einigen Autoren beschriebene interstitielle Fibrose soll teils ischämisch bedingt, teils direkte Folge einer zytokingesteuerten Wirkung von Calcineurininhibitoren auf Fibroblasten sein [Falkenhain 1996]. Mit zunehmender Expositionsdauer gegenüber einem Calcineurininhibitor und der kumulativen Dosis, die der Patienten erhält, wird der histologische Schaden an den Nieren verstärkt [Falkenhain 1996].

In unserer Studie basierte das primäre Immunsuppressionsschema bei 65% der Patienten mit CNi auf Cyclosporin A und bei 35% auf FK506 (Tacrolimus), wohingegen Patienten ohne chronische Niereninsuffizienz in 49,9% CyA und in 50,1% FK506 als Basisimmunsuppression erhielten. Letzteres entspricht etwa den Zahlen anderer Zentren, wo etwa 44,5% Cyclosporin A und etwa 44,5% primär auf FK506 (Tacrolimus) eingestellt werden [Ojo 2003].

Bereits Ojo et al [Ojo 2003] konnten zeigen, dass bei Patienten unter CyA-Therapie das Risiko einer chronischen Niereninsuffizienz signifikant höher liegt als bei Patienten unter Tacrolimus-Therapie [Ojo 2003]. Braun et al konnten diese Beobachtung bestätigen, jedoch war der Unterschied lediglich in der Patientengruppe unter 50 Jahren signifikant [Braun 2003]. Andere Studien mit allerdings zum Teil widersprüchlichen Daten ermittelten unter den Fällen mit spät auftretender postoperativer Nierenfunktionsverschlechterung mehr Fälle mit Tacrolimus in der immunsuppressiven Basis-Therapie [Platz 1994, Gayowski 2000], beziehungsweise konnten keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens einer Nierenfunktionsverschlechterung zeigen [Cohen 2002]. Obwohl heute das 1-Jahres Patienten- und Transplantatüberleben für beide Basisimmunsuppressiva vergleichbar scheint, finden sich aus der Anfangszeit der Tacrolimus-Therapie, wo weder eine orale Applikation möglich war noch Blutspiegel bestimmt werden konnten, schwere Verläufe von Infektionen, die von einigen Autoren als Hauptursache früher beschriebener letaler Verläufe unter FK506-Therapie angesehen werden [Neuhaus 1995]. Heute ist dies

aufgrund wesentlich niedrigerer FK506-Dosierungen infolge der besseren Titration und des vereinfachten Monitorings in den Hintergrund getreten.

Bisher konnte auch keine eindeutige Korrelation zwischen der Dosis und dem Spiegel des Calcineurininhibitors und dem Ausmaß des Nierenschadens gefunden werden. Eine Dosisreduktion führt darüber hinaus nicht zu einem Stopp in der Progression zum terminalen Nierenversagen. Allerdings konnte ein Zusammenhang zwischen Spitzendosen und einem Abfall der Nierenfunktion gezeigt werden [Wilkinson 1999].

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko bezüglich nephrotoxischer Komplikationen bei Calcineurininhibitorentherapie sollte eine Reduzierung der Calcineurininhibitordosis unter Hinzunahme von MMF angestrebt werden. Eine MMF-Monotherapie ist laut verschiedener Autoren in der Lage die Serumkreatininspiegel zu senken und zu einer signifikanten Senkung der diastolischen und systolischen Blutdruckwerte sowie der Serumharnsäurespiegel zu führen [Herrero 1999, Barkmann 2000, Tan 2000]. Dabei wurde zwar in einigen Studien keine signifikante Erhöhung des Risikos von Abstoßungsreaktionen oder schweren unerwünschten Wirkungen beschrieben [Papatheodoridis 1999, Schlitt 2001], andere Arbeiten zeigen jedoch eine um 10-40% höhere Rate akuter Abstoßungsreaktionen nach Nierentransplantation unter MMF-Sirolimus-Prednisolon-Therapie ohne Einsatz eines Calcineurininhibitors [Kreis 2001, Kahan 2001, Pascual 2002].

Bei den von uns beobachteten CNI-Fällen erhielten insgesamt 32% (44/137) eine additive MMF-Therapie. Unter den Patienten mit einem Spätinzidenz-CNI wurde bei 32,7% eine additive MMF-Therapie gegenüber 31,7% aller Patienten in der Gruppe Frühinzidenz-CNI durchgeführt. Im Vergleich zu den vorbeschriebenen Publikationen [Herrero 1999, Jain 2005] und der zu erwartenden Verbesserungen der Nierenfunktion zeigte sich in unserer Population, gemessen an den Serumkreatininverläufen bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes keine Verbesserung der Nierenfunktion im Vergleich zu Patienten, die kein MMF in ihrem Behandlungsprotokoll hatten. Ursächlich für diese Beobachtung kann die selektierte Population von Fällen mit schlechter Nierenfunktion sein. Ob sich diese Tendenz auch in der Gesamtpopulation aller Transplantationen nachvollziehen lässt, sollte der Gegenstand späterer Studien sein.

5.4.9 CNI nach OLT und Limitationen der Identifikation von Risikopatienten im klinischen Alltag

Die Beurteilung der Nierenfunktion, insbesondere das Erkennen minimaler Veränderungen, ist nach wie vor mit vielen Problemen verbunden und zeigt einen enormen Verbesserungsbedarf. Herkömmliche Bestimmungsmethoden, wie die Messung des Serumkreatininspiegels, scheinen lediglich für konkrete Individuen über einen überschaubaren Zeitraum sehr sensitiv für kleine Schwankungen der Nierenfunktion zu sein [Blaufox 1995]. Dennoch verwenden die meisten Untersuchungen als einzigen Marker der Nierenfunktion den Wert Serumkreatininkonzentration oder Kreatininclearance, da dies technisch und logistisch einfach umzusetzen ist. Dieses kann jedoch, insbesondere bei Patienten mit ausgeprägter Malnutrition, wie häufig bei einer Zirrhose anzutreffen, in manchen Fällen verfälscht sein [Papadakis 1987, Wilkinson 1999, Schuck 2002]. Möglicherweise hängt der initiale Anstieg des Serumkreatinins, der als Abfall der Nierenfunktion gedeutet wird, auch mit der Zunahme der Muskelmasse bei Patienten mit früherer schwerer Malnutrition zusammen [Wilkinson 1999]. Bei Patienten mit Leberzirrhose kann vor der LTX die Serumkreatininkonzentration konstant bleiben, wenn schon ein starker Abfall der GFR auf Werte unter 25 ml/min stattgefunden hat. Der Kreatininquotient ist lediglich hilfreich, um bei normalen Kreatininwerten im Serum die wahre GFR abzuschätzen [Papadakis 1987].

Versucht man interindividuell Serumkreatininspiegel zu vergleichen oder in Korrelation zur Kreatininclearance zu bringen, potenzieren sich die Messfehler. Hierbei spielen insbesondere die Methoden der Urinsammlung sowie der vernachlässigte Restharn, im klinischen Alltag eine wichtige Rolle. Insbesondere für Restharn konnte nachgewiesen werden, dass er eine Fehlerrate von mehr als 10% auf die Kreatininclearance haben kann [Blaufox 1995].

Das Verfahren subcutaner Injektionen von Iothalamat mit konsekutiver Urinsammlung, welches weite Verbreitung in den USA findet, erscheint vielversprechend, da es messgenauer ist, ist aber mit ähnlichen Problemen (insbesondere mangelnde Compliance seitens des Patienten) belastet wie die herkömmlichen Methoden. In Europa erscheint insbesondere bei Patienten mit einer GFR von über 30 ml/min die einmalige Gabe von Radiopharmaka mit Bestimmung der Plasmakonzentration am akkuratesten [Blaufox 1995]. Neben exogen verabreichten Substanzen werden auch

endogen produzierte Substanzen zur Beurteilung der GFR verwendet. Hier ist neben Kreatinin auch das Cystatin zu nennen. Schuck et al fanden eine signifikant höhere Sensitivität der von ihnen gemessenen Werte der Serumcystatinkonzentration zur tatsächlich bestehenden GFR, als zu der zum selben Untersuchungszeitpunkt bestimmten Serumkreatininkonzentration. Laut dieser Untersuchungen zeigen Serumcystatinwerte von weniger als 1,2mg/l mit einer hohen Vorhersagekraft ($p=0,001$), dass die GFR nicht unter tiefnormale Werte gefallen ist. Diese Ergebnisse lassen die Vermutung zu, dass die Bestimmung der Serumcystatinwerte insbesondere bei Patienten mit normalen Serumkreatininwerten ein guter Test zur Bestimmung eines Abfalles der glomerulären Filtrationsrate (GFR) wäre [Schuck 2002]. Obwohl die Vielzahl der entwickelten alternativen Verfahren zur Zeit noch verwirrend und wenig akzeptiert sind, könnten sie dennoch zu einem besseren Verständnis für die pathologischen Prozesse in den Nieren, insbesondere nach orthotoper Lebertransplantation, führen.

5.4.10 CNI und deren Einfluss auf das Outcome nach OLT

Das Risiko nach einer Lebertransplantation zu versterben ist bei einer Verschlechterung der Nierenfunktion signifikant erhöht. In der Literatur finden sich Angaben einer bis zu vierfachen Erhöhung des Mortalitätsrisikos für alle Patienten mit einer CNI nach OLT [Ojo 2003, Pawarode 2003]. Wir konnten diese Beobachtung in unserer Population jedoch nur bei Patienten mit Frühinzidenz-CNI nachvollziehen. Beim Vorliegen eines HCV-Infektes erhöht sich die Mortalität zusätzlich. Gayowski et al zeigten, dass von den HCV Fällen mit Spätinzidenz-CNI 52% nur eine mediane Überlebenszeit von 23 Monaten zeigten (100% Letalität bei zusätzlicher postoperativer Dialyse) [Gayowski 2000]. Unsere Arbeit zeigt, dass die Mortalität im Beobachtungszeitraum mit 32,8% in der Gruppe der Fälle mit chronischer Niereninsuffizienz nicht signifikant höher als bei Kontrollen (28,2%) ohne chronische Niereninsuffizienz ($p=0,741$) ist. Anders ausgedrückt, lag das 5- bzw. 10-Jahres-Überleben mit 78,7% und 68,0% in der Gruppe mit CNI unwesentlich niedriger als mit 83,7% und 76,5% in der Gruppe ohne CNI. Gliedert man allerdings die Fälle mit CNI weiter auf, stellt sich dies anders dar. Hier liegen die 5- bzw. 10-Jahres-Überlebenszeiten bei der Gruppe der Patienten mit Frühinzidenz-Nierenfunktionsstörung mit 66,0% und 46% gegenüber 98,0% und 86,0% bei den Patienten mit Spätinzidenz-Nierenfunktionsstörung auf signifikant niedrigerem Niveau ($p<0,001$).

Obwohl der Faktor Transplantatversagen als unabhängiger Risikofaktor der Mortalität nach orthotoper Lebertransplantation diskutiert wird [Rimola 1987], fand sich in unserer Studie bei den Patienten mit CNI kein signifikanter Unterschied der Rate der Retransplantationen bei Patienten mit (10,2%) und ohne CNI (8,4%).

Das Fortschreiten einer CNI zum Endstadium der Niereninsuffizienz mit konsekutivem Bedarf an Nierenersatztherapie oder NTX wird kontrovers diskutiert. Einige Publikationen sehen hier keinen Zusammenhang und propagieren eine selbst limitierende Verschlechterung der Nierenfunktion ohne einen messbaren Einfluss auf das Überleben der Patienten [Ojo 2003]. In einer aktuellen Publikation kam es in 7% der Fälle nach LTX in zu einem schweren chronischen Nierenversagen. In dieser Untersuchung steht das Auftreten eines schweren chronischen Nierenversagens in signifikantem Zusammenhang zu einem nachweisbaren Diabetes mellitus, einer koronaren Herzerkrankung und einem initialen Transplantatversagen [Pawarode 2003]. Bei Patienten mit einer terminalen Leber- und Nierenerkrankung, insbesondere, wenn es sich hierbei um eine chronische Nierenfunktionsstörung handelt, ist die kombinierte Leber- und Nierentransplantation eine sichere und etablierte Therapieoption mit sehr gutem 1- und 5-Jahresüberleben. Infolge eines hochgradigen protektiven Effekts des Lebertransplantates zeigt eine mit einer Leber kombinierte transplantierte Niere trotz schlechterem Gewebematch und positivem Crossmatch weniger Abstoßungsreaktionen mit guter Transplantatfunktion [Chui 1998, Lang 2001]. Da die meisten Patienten mit Niereninsuffizienz und Leberzirrhose ein hepatorenales Syndrom (HRS) und keine irreversible Nierenschädigung aufweisen, ist die kombinierte Leber- und Nierentransplantation allerdings nur selten indiziert.

5.4.11 Schlüsse aus den Ergebnissen und Limitationen der vorliegenden Arbeit

Zusammenfassend kann man sagen, dass in Hinblick auf die hohe Inzidenz der chronischen Niereninsuffizienz und des mit ihr verbundenen erhöhten Risikos zu versterben, jeder Transplantationskandidat neben anderen Risiken auch sorgfältig bezüglich der Wahrscheinlichkeit der Ausbildung einer CNI beraten werden muss. Der Vorbeugung und dem Management dieser Langzeitkomplikation nach orthotoper Lebertransplantation kommt eine wachsende Bedeutung zu, da die Anzahl der Patienten, die auf der Warteliste zur Lebertransplantation stehen, ständig wächst während das Aufkommen an Spenderorganen konstant bleibt oder sogar rückläufig ist [Ojo 2003]. Seit Einführung des MELD-basierten Leberallokationsverfahrens durch

Eurotransplant im Dezember 2006 wird die klinische Bedeutung präoperativ bestehender Nierenfunktionsstörungen für das Outcome nach OLT bei der Organvergabe differenzierter betrachtet und der präoperativ festgestellte Kreatininwert fließt direkt in den MELD-Punktwert mit ein. In den USA stiegen die durchschnittlichen präoperativen Serumkreatininspiegel der Transplantationskandidaten seither kontinuierlich. Ob sich diese Entwicklung so auch in Deutschland nachvollziehen lässt bleibt abzuwarten [Gonwa 2006, Wesslau 2006].

In unserer Studie konnten wir die Relevanz einer chronischer Nierenfunktionsstörung nach OLT und der mit ihr verbundenen Komplikationen belegen. Das Ziel kommender Untersuchungen muss es nun sein, Strategien zur Vermeidung einer Verschlechterung der Nierenfunktion und zur Therapie einer bereits eingetretenen Einschränkung der Insuffizienz der Nieren zu entwickeln.

Um die Frage nach einer besseren Betreuung und Identifikation von Hochrisikopatienten bzw. einer optimaleren Immunsuppression beantworten zu können, hätten in der vorliegenden Arbeit auch andere Nierenfunktionsparameter wie z.B. die Kreatininclearance berücksichtigt werden müssen. Dies war aus Mangel an verfügbaren und validen Daten leider nicht möglich. Zukünftige prospektiv angelegte Studien mit ausreichend großen Fallzahlen und randomisierten Studienprotokollen könnten hier helfen, bestehende Lücken zu schließen.

6 Zusammenfassung

Aufgrund der nephrotoxischen Eigenschaften der meisten Immunsuppressiva zeigt sich im Langzeitverlauf nach orthotoper Lebertransplantationen häufig als Komplikation eine chronische Niereninsuffizienz (CNI). Da das Auftreten einer solchen Nierenfunktionsstörung in der Regel auch zu einer Verschlechterung von Transplantat- und Patientenüberleben führt, ist die Untersuchung der möglichen Ursachen ein wichtiger Beitrag zur Verbesserung des Verlaufs nach Lebertransplantation.

In dieser Single-Center Studie wird nicht nur die Inzidenz einer CNI nach OLT untersucht, sondern darüber hinaus werden mögliche Risikofaktoren und insbesondere der Einfluss der immunsuppressiven Therapie auf die Nierenfunktion sowie der klinische Verlauf einer CNI nach Lebertransplantation aufgearbeitet.

Im Zeitraum von September 1988 bis Mai 2000 wurden an der Charité Berlin (Campus Virchow Klinikum) insgesamt 1205 orthotope Lebertransplantationen durchgeführt. In einer retrospektiven Analyse wurden alle Patienten hinsichtlich des Auftretens einer chronischen Nierenfunktionsstörung untersucht. Einschlusskriterien für die Definition einer CNI waren das Auftreten von erhöhten Serumkreatininwerten über mindestens 2 Wochen ($\geq 1,8$ mg/dl) während des Beobachtungszeitraumes (beginnend 3 Monate nach LTX). Fälle kombinierter Leber-/ Nierentransplantationen (NTX, n=32) wurden in der Untersuchung nicht berücksichtigt. Von den verbleibenden 1173 Fällen einer orthotopen Lebertransplantation erfüllten insgesamt 137 Fälle (11,7%) die Einschlusskriterien und konnten in die Beobachtung eingeschlossen werden. Zur weiteren Differenzierung wurden diese Fälle in 2 Gruppen entsprechend dem zeitlichen Auftreten einer CNI unterteilt. Fälle mit erhöhten Kreatininwerten im ersten postoperativen Jahr (Zeitraum 3 Monate bis 12 Monate post LTX) wurden als Frühinzidenz-CNI-Fälle (n=82, [7%]) bezeichnet, jene, bei denen die erhöhten Kreatininwerte erst in den folgenden postoperativen Jahren (>12 Monate post LTX) ermittelt wurden, wurden der Gruppe der Spätinzidenz-CNI (n=55, [4,7%]) zugeordnet. Der mediane Beobachtungszeitraum lag bei 5,2 Jahren.

Mit unserer Untersuchung konnten wir zeigen, dass verschiedene Risikofaktoren einen signifikanten Einfluss auf die Inzidenz der chronischen Niereninsuffizienz nach OLT haben. Neben einer vorbestehenden Nierenfunktionsstörung sowie einer initialen immunsuppressiven Therapie mit Cyclosporin, stellt auch die zugrunde liegende

Transplantationsdiagnose der ethyltoxischen Leberzirrhose einen prädisponierenden Faktor dar. Darüber hinaus fanden wir im Vergleich zu den Fällen ohne CNI (84/74%) signifikant schlechtere 5-/10-Jahres-Überlebensraten bei Fällen mit einer frühen, innerhalb des ersten Jahres nach Lebertransplantation auftretenden Verschlechterung der Nierenfunktion (66/46%), jedoch keine Veränderung dieser Überlebensraten bei Fällen mit Spätinzidenz-CNI (98/86%).

Wir fanden keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter, dem Geschlecht des Patienten, dem Nachweis eines Diabetes mellitus oder einer Abstoßungsreaktion bzw. einer Retransplantation bei den Fällen mit CNI nach OLT. Auch sahen wir keinen signifikanten Unterschied der Nierenfunktionsparameter (Kreatinin) unter den verschiedenen Immunsuppressionsprotokollen (Monotherapie mit Calcineurininhibitor [CI] versus Calcineurininhibitor plus Mycophenolat Mofetil [MMF]).

Die Verbesserungen auf den Gebieten der Transplantationschirurgie haben zu einem gesteigerten Patientenüberleben geführt. Patientenmorbidity und -mortality sind heute vermehrt durch kardiovaskuläre, metabolische und immunologische Störungen sowie die Entstehung einer chronischen Nierenfunktionsstörung beeinflusst. Ein besseres Verständnis der Mechanismen, die eine CNI hervorrufen und die frühzeitige Identifikation von Risikopatienten würden daher zu einer Verbesserung im Langzeitüberleben der Patienten nach orthotoper Lebertransplantation führen.

Schlagwörter: Lebertransplantation, chronische Niereninsuffizienz, Risikofaktoren, Immunsuppressiva Toxizität

7 Anhang

7.1 Literaturverzeichnis

1. Abbasoglu, O., Levy, M., Brkic, B., Testa, G., Jeyarajah, D., Goldstein, R., Husberg, B., Gonwa, T. and Klintmalm, G. (1997) Ten years of liver transplantation: an evolving understanding of late graft loss.. *Transplantation*, 64, 1801-1807.
2. Acosta, F., Rodriguez, M., Sansano, T., Palenciano, C., Reche, M., Roques, V., Beltran, R., Robles, R., Bueno, F., Ramirez, P. and Parrilla, P. (2000) Influence of surgical technique on diuresis during liver transplantation. *Transplantation Proceedings*, 32, 2657.
3. Andoh, T., Burdmann, E., Fransechini, N., Houghton, D. and Bennett, W. (1996) Comparison of acute rapamycin nephrotoxicity with cyclosporine and FK506. *Kidney International*, 50, 1110-1117.
4. Andoh TF (1), Bennett WM., (1997), The synergistic effects of cyclosporine and sirolimus (reply). *Transplantation*, 63 (11): 1703.
5. Andoh TF (2) , Burdmann EA, Bennett WM., (1997) Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: experimental and clinical observations. *Semin Nephrol*, 17 (1): 34.
6. Anonymous: The Canadian Multicenter Transplant study Group (1986) A randomised clinical trial of cyclosporin in cadaveric renal transplantation. *New England Journal of Medicine*, 314, 1219.
7. Barkmann, A., Nashan, B., Schmidt, H., Boker, K., Emmanouilidis, N., Rosenau, J., Bahr, M., Hoffmann, M., Manns, M., Klempnauer, J. and Schlitt, H. (2000) Improvement of acute and chronic renal dysfunction in liver transplant patients after substitution of calcineurin inhibitors by mycophenolate mofetil. *Transplantation*, 69, 1886-1890.
8. Bechstein, W., Roissant, R. and Neuhaus, P. (1990). Intensivmedizin vor und nach Lebertransplantation, 10-21.
9. Bechstein, W. and Neuhaus, P. (1992) Eingeladener Kommentar: Die UW Lösung in der Organkonservierung für die orthotope Lebertransplantation - experimentelle und klinische Ergebnisse. *Acta Chir Austriaca*, 24, 237-238.
10. Berl, T. et al (2005) American Society of Nephrology Renal Research Report. *J Am Soc Nephrol*, 16, 1886-1903.
11. Bewick, V. (1), Cheek, L. and Ball, J.(2004) Statistics review 8: Qualitative data – tests of association, *Crit Care*, 8 (1), 46-53.
12. Bewick, V. (2), Cheek, L. and Ball, J. (2004) Statistics review 9: one way analysis of variance. *Crit Care*, 8 (2), 130-136.
13. Bewick, V. (3), Cheek, L. and Ball, J.(2004) Statistics review 12: survival analysis. *Crit Care*, 8 (5), 389-394.
14. Bland, J.M. and Altman, D.G. (1998) Survival probabilities (the Kaplan-Meier method). *Bmj*, 317 (7172), 1572.
15. Bland, J.M. and Altman, D.G. (2004) The logrank test. *Bmj*, 328 (7447): 1073
16. Blankenship, J.R., et al, (2005), *Cryptococcus beoformans* Isolates from Transplant Recipients are not selected for resistance to Calcineurin Inhibitors by current Immunosuppressive regimes, *Journal of clinical Microbiology*, 43, 464-467

17. Blaufox, M. (1995) Measurement of renal function. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 4, 503-504.
18. Borel, J., Feurer, C., Gubler, H. and et al, (1976) Biological effects of cyclosporine A: A new antilymphocytic agent. *Agent actions*, 6, 468.
19. Braun, N., Dette, S. and Viebahn, R. (2003) Impairment of renal function following liver transplantation. *Transplantation Proceedings*, 35, 1458-1460.
20. Breedveld, F. (2000) Therapeutic monoclonal antibodies. *The Lancet*, 355, 735-740.
21. Brenner, P., Meyer, M., Reichenspurner, H., Meiser, B., Muller, R., Mentz, P., Schulz-Knappe, P., Uberbacher, H., Kreuzer, E. and Uberfuhr, P. (1995) Significance of prophylactic urodelution (INN: ularititide) infusion for the prevention of acute renal failure in patients after heart transplantation. *Eur J Med Res*, 1, 137-143.
22. Brown Jr., R.S., Lombardero, M. and Lakh, J.R. (1996) Outcome of patients with renal insufficiency undergoing liver or liver-kidney transplantation. *Transplantation*, 62, 1788-1793.
23. Bueno J, Medina A, Ortega J, Escartin A, Bello M, Bilbao I, Balsells J, Margarit C, (2007), Liver transplantation in childhood with more than 10 years of follow-up: analysis of a single-center experience, *Transplant Proc.* 39(7), 2288-9.
24. Bunchman, T. and Brookshire, C. (1991) Cyclosporine-induced synthesis of endothelin by cultured human endothelin cells. *Journal of clinical investigation*, 88, 310-314.
25. Calne, R., Thiru, S., McMaster, P., Craddock, G., White, D., Evans, D., Dunn, D. and Pentlow, B.R.K. (1998) Cyclosporin A in patients receiving renal allograft from cadaver donors. *Journal of the American Society of Nephrology*, 9, 1751-1756.
26. Campistol JM, Grinyo JM., (2001), Exploring treatment options in renal transplantation: the problems of chronic allograft dysfunction and drug-related nephrotoxicity. *Transplantation*, 71 (11 Suppl): SS42.
27. Canzanello, V., Textor, S., Taler, S., Wilson, D., Schwartz, L., Wiesner, R., Porayko, M. and Krom, R. (1995) Renal sodium handling with cyclosporin A and FK506 after orthotopic liver transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*, 5, 1910-1917.
28. Cardenas, M., Zhu, D. and Heitman, J. (1995) Molecular mechanism of immunosuppression by cyclosporine, FK506 and rapamycin. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 4, 472-477.
29. Chapman JR, O'Connell PJ, Nankivell BJ., (2005) Chronic renal allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol*, 16 (10): 3015.
30. Chobanian, A., Bakris, G., Black, H., Cushman, W. and Green, L.e.a. (2004) Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension*, 43, 1-3.
31. Chui, A., De Leon, C., Rao, A., Verran, D., Pathania, O., McCaughan, G. and Sheil, A. (1998) Single-Center experience of combined liver and kidney transplantation. *Transplantation Proceedings*, 30, 3256-3257.
32. Coffman, T., Carr, D., Yarger, W. and Klotman, P. (1987) Evidence that renal prostaglandin and thromboxane production is stimulated in chronic cyclosporin nephrotoxicity. *Transplantation*, 43, 282-285.
33. Cohen, A., Stegall, M., Rosen, C., Wiesner, R., Leung, N., Kremers, W. and Zein, N. (2002) Chronic renal dysfunction late after liver transplantation. *Liver Transplantation*, 8, 916-921.

34. Contreras, G., Garces, G., Qzartin, A., Cely, C., Lagatta, M., Barreto, G., Roth, D. and Gomez, E. (2002) An epidemiologic study of early renal replacement therapy after orthotopic liver transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*, 13, 228-233.
35. Créput, C., Blandin, F., Derouere, B. et al (2007), Long-term effects of calcineurin-inhibitor conversion from mycophenolate mofetil on renal function after liver transplantation. *Liver Transpl.*, 13 (7), 1004-10.
36. Davis CL, Gonwa TA, Wilkinson AH., (2002), Pathophysiology of renal disease associated with liver disorders: implications for liver transplantation. *Part I. Liver Transpl*, 8 (2): 91.
37. Dawson-Saunders, B. and Trapp, R.G. (1990) *Basic and Clinical Biostatistics*, London: Appleton & Lange.
38. Dezza, M.C., Berrevoet, F., Sainz-Barriga, M., Rosetto, A., Colenbie, L., Haentjens, I., Van Vlierbergher, H., Colle, I., Van Huysse, J., Praet, M., Rogiers, X., de Hemptinne, B. and Troisi, R. (2007) The choice of recipient does not have bearing on early outcome in liver transplant patients receiving grafts from not-heart-beating donors: a reappraisal?. *Transplantation Proc.*, 39 (8), 2675-2677.
39. Deuss, U., Buscema, M., Bottazzo, G. and Winkelmann, W. (2002) Recent aspects of the pathogenesis of endocrine autoimmune diseases in the human: what role does expression of class II HLA molecules in the endocrine target cell play? *Klinische Wochenschrift*, 67, 1117-1125.
40. Dörner (1999). *Klinische Chemie und Hämatologie*. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag.
41. Dumont, F., Staruch, M., Koprak, S., Melino, M. and Sigal, N. (1990) Distinct mechanism of suppression of murine T cell activation by the related macrolides FK506 and rapamycin. *J Immunol*, 144, 251-258.
42. Dunn CJ, Wagstaff AJ, Perry CM, Plosker GL, Goa KL., (2001), Cyclosporin: an updated review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (neoral)¹ in organ transplantation. *Drugs*, 61 (13): 1957
43. European FK506 multicenter liver study group (1994) Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. *Lancet*, 344, 423-428.
44. Fairbanks, K., Eustace, J., Fine, D. and Thuluvath, P. (2003) Renal function improves in liver transplant recipients when switched from a calcineurin inhibitor to sirolimus. *Liver Transplantation*, 9, 1078-1085.
45. Falkenhain, M.E., Cosio, F.G. and Sedmak, D.D. (1996) Progressive histologic injury in kidney from heart and liver transplant recipients receiving cyclosporine. *Transplantation*, 62, 364-370.
46. Fisher, N.C., Nightingale, P.G., Gunson, B.K., Lipkin, G.W. and Neuberger, J.M. (1998) Chronic renal failure following liver transplantation. *Transplantation*, 66, 59-66.
47. Fogo, A., Hellings, S., Inagami, T. and Kon, V. (1992) Endothelin receptor antagonism is protective in in vivo acute cyclosporin toxicity. *Kidney International*, 42, 770-774.
48. Fuchs U, Zittermann A, Berthold HK et al. (2005), Immunosuppressive therapy with everolimus can be associated with potentially life-threatening lingual angioedema. *Transplantation*, 79,:981-983.
49. Funder ; J.W. (1995) Corticosteroid hypertension. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 4, 432-437.

50. Gardiner SM, March JE, Kemp PA, Fallgren B, Bennett T. (2004) Regional haemodynamic effects of cyclosporine A, tacrolimus and sirolimus in conscious rats. *Br J Pharmacol*, 141 (4): 634.
51. Gayowski, T., Marino, I., Singh, N., Doyle, H., Wagener, M., Fung, J. and Starzl, T. (1998) Orthotopic liver transplantation in high-risk patients: risk factors associated with mortality and infectious morbidity. *Transplantation*, 65, 499-504.
52. Gayowski, T., Singh, N., Keyes, L., Wannstadt, C., Wagener, M., Vargas, H., Laskus, T., Rakela, J., Fung, J. and Marino, I. (2000) Late-onset renal failure after liver transplantation: role of post transplant alcohol use. *Clinical Transplantation*, 69, 383-388.
53. Geba, G.P. et al (2001), Topical tacroöimus and cyclosporine A differentially inhibit early and late effector phases of cutaneous delayed-type and immunoglobulin E hypersensitivity, *Immunology*, 104, 235-242
54. Golling, M., Safer, A., Kriesche, B., Kraus, T., Mehrabi, A., Klar, E., Herfarth, C. and Otto, G. (1998) Transplant survival following liver transplantation: a multivariate analysis. *Transplantation Proceedings*, 30, 3239-3240.
55. Gonwa, T., Klintmalm, G., Levy, M., Jennings, L., Goldstein, R. and Husberg, B. (1995) Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation*, 59, 361-365.
56. Gonwa, TA., Mai, ML., Melton, LB., Hays, SR., Goldstein, RM., Levy, MF. and Klintmalm GB. (2001) End-stage renal disease (ESTD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treatment. *Transplantation*, 72 (12), 1934-1939.
57. Gonwa TA, McBride MA, Anderson K, Mai ML, Wadei H, Ahsan N. (2006) Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplant (OLT) in the US: where will MELD lead us? *Am J Transplant*, 6 (11): 2651.
58. Gordon, R., Shaw, B. and Iwatsuki, S.e.a. (1986) Indications for liver transplantation in the cyclosporin era. *Surg Clin N Am*, 66, 541-556
59. Gray, D. (1995) Mycophenolate mofetil for transplantation: new drug, old problems? *The Lancet*, 346, 390.
60. Groth CG, Backman L, Morales JM, et al. (1999), Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European Renal Transplant Study Group. *Transplantation*; 67 (7): 1036.
61. Haddad, E.M., McAlister, V.C., Renouf, E. et al, (2006), Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients, *Cochrane Database systematic rev.*, 18 (4), CD 005161
62. He, X., Verran, D., Hu, C., Wang, C., Li, L., Wang, L., Huang, J., Sun, J. and Sheil, A. (2000) Synergistic effect of *Trypterygium Wilfordii* Hook.F (TWHF) and Cyclosporine A in Rat Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings*, 32, 2054.
63. Hernández, D., Jiménez, C., Lionaz, C., Pinto, I., Gómez, R., Molina, C., Palma, F., Moreno, C., López, A., Garcia, I. and Moreno González, E. (1998) Risk factors of graft loss in orthotopic liver transplantation. 30, 3241-3242.
64. Herrero, J., Quiroga, J., Sangro, B., Giralda, M., Gomez-Manero, N., Pardo, F., Alvarez-Cienfuegos, J. and Prieto, J. (1999) Conversion of liver transplant recipients on cyclosporine with renal impairment to mycophenolate mofetil. *Liver transplant surgery*, 5, 414-420.

65. Iwatsuki, S. and Starzl, T.e.a. (1988) Experience in 1000 liver transplants under cyclosporin-steroid therapy: a survival report. *Transplantation Proceedings*, 20, 498-504.
66. Jain, A., DiMartini, A., Kashyap, R., Youk, A., Rohal, S. and Fung, J. (2000) Long-Term follow-up after liver transplantation for alcoholic liver disease under tacrolimus. *Transplantation*, 70, 1335-1342.
67. Jain, A., Vekatramanan, R., Egtesad, B., Gadowski, M., Mohanka, R., Macros, A. and Fung, J. (2005) Long-term outcome of adding mycophenolate mofetil to tacrolimus for nephrotoxicity following liver transplantation. *Transplantation*, 80, 859-864.
68. John, P. and Thuluvath, P. (2002) Outcome of patients with new-onset diabetes mellitus after liver transplantation compared with those without diabetes mellitus. *Liver Transplantation*, 8, 708-713.
69. Kahan, B., Kaplan, B., Lorber, M., Winkler, M., Cambon, N. and Boger, R. (2001) RAD in de novo renal transplantation: comparison of three doses on the incidence and severity of acute rejection. *Transplantation*, 71, 1400-1406.
70. Kahan BD. (2000), Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study. The Rapamune US Study Group. *Lancet*, 356 (9225): 194.
71. Kahan BD, (2004) Therapeutic drug monitoring of cyclosporine: 20 years of progress, *Transplantation Proc.*, 36(2 Suppl):378S-391S.
72. Kilpe, V., Krakauer, H. and Wren, R. (1993) An analysis of liver transplant experience from 37 transplant centers as reported to medicare., 56, 554-556.
73. Kim, D.Y., Parasuraman, R., Raoufi, M. et al (2006), Renal disease burden liver transplantation, *Transplantation Proc.*, 38 (10), 3663-3665.
74. Kindler, T., Meyer, R. and Fischer, T. (2002) BCR-ABL as a target for novel therapeutic interventions. *Expert Opinions*, 6, 85-101.
75. Kirk, A., Harlan, D. and Armstrong, N.e.a. (1997) *Proc Natl Acad Sci USA*, 94, 87-89.
76. Klupp, J., Bechstein, W., Platz, K., Keck, H., Lemmens, H., Knoop, M., Langrehr, J., Neuhaus, R., Pratschke, J. and Neuhaus, P. (1997) Mycophenolate mofetil added to immunosuppression after liver transplantation - first results. *Transplantation International*, 10, 223-228.
77. Koch, R.O., Graziadei, I.W., Schulz, F. et al (2004), Long-term efficacy and safety of mycophenolate mofetil in liver transplantant recipients with calcineurin inhibitor-induced renal dysfunction., *Transpl Int.*, 17 (9), 518-24.
78. Kreis, H. (2001) New strategies to reduce nephrotoxicity. *Transplantation*, 72, 99-104.
79. Lang, M., Neumann, U., Kahl, A., Steinmüller, T., Frei, U. and Neuhaus, P. (2001) Die kombinierte Leber- und Nierentransplantation: Indikationen und Langzeitverlauf. *Der Chirurg*, 72, 1154-1159.
80. Langrehr, J. and Knoop, M. (1994) Indikation und Ergebnisse der Lebertransplantation. *Chirurgische Gastroenterologie*, 10, 378-383.
81. Leigh, J., Bowlus, C., Leistikow, B. and Schenker, M. (2001) Costs of hepatitis C. *Archives of Internal Medicine*, 161, 2231-2237.
82. Levy GA, (2000), Neoral use in the liver transplant recipient, *Transplantation Proc.*, 32(3A Suppl):2S-9S.
83. MacDonald, A. (2001) Improving tolerability of immunosuppressive regimens. *Transplantation*, 72 (12 Suppl): S105.

84. Malagó, M., Rogiers, X., Herti, M., Bassas, A., Burdelski, M. and Broelsch, C. (1998) Optimization of the use of the cadaveric liver. *Transplantation Proceedings*, 30, 3176-3177.
85. McAlister VC, Peltekian KM, Malatjalian DA, et al. (2001) .Orthotopic liver transplantation using low-dose tacrolimus and sirolimus. *Liver Transpl*, 7 (8): 701.
86. McAlister, V.C., Haddad, E., Renouf E. et al, (2006), Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis, *Am J Transplantation*, 6 (7), 1578-1585
87. McCauley, J., Van Thiel, D., Starzl, T. and Puschett, J. (1990) Acute and chronic renal failure in liver transplantation. *Nephron*, 55 (2), 121-128.
88. McDiarmid, S. (1996) Mycophenolate mofetil in liver transplantation. *Clinical Transplantation*, 10, 140-145.
89. Moore, R. (2000) Simulect : Redefining immunosuppressive strategies. *Transplantation Proceedings*, 32, 1460-1462.
90. Moreno, J. (1), Cuervas-Mons, V., Rubio, E., Pons, F., Herreros de T., A., Turrión, V. and Millan, I. (2003) Chronic renal dysfunction after liver transplantation in adult patients: prevalence, risk factors, and impact on mortality. *Transplantation Proceedings*, 35, 1907-1908.
91. Moreno, J.M. (2), Rubio, E., Gómez, A., Lopez-Monckus, J., Herreros, A., Revilla, J., Navarrete, E., Sánchez Turrión, V., Jimenez, M. and Cuervas-Mons, V., (2003) Effectiveness and safety of mycophenolate mofetil as monotherapie in liver transplantation, *Transplantation Proc.*, 35 (5), 1874-1876
92. Morozumi K, Takeda A, Uchida K, Mihatsch MJ. (2004), Cyclosporine nephrotoxicity: how does it affect renal allograft function and transplant morphology? *Transplant Proc*, 36 (2 Suppl): 251S.
93. Müller, A., Platz, K., Bechstein, W., Blumhardt, G., Christe, W., Hopf, U., Lobeck, H. and Neuhaus, P. (1995 (A)) The optimal immunosuppressant after liver transplantation according to diagnosis: Cyclosporine or FK506? *Clinical Transplantation*, 9, 176-184.
94. Müller, A., Platz, K., Lemmens, H., Keck, H. and Neuhaus, P. (1995 (B)) Klinische Aspekte zur Lebertransplantation. *Lab Med*, 19, 37-42.
95. Nair, S., Verma, S. and Thuluvath, P. (2002) Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology*, 35, 1179-1185.
96. Neuberger, J. and Ubel, P.A. (2000) Finding a place for public preferences in liver allocation decisions. *Transplantation*, 70, 1441-1413.
97. Neuberger, J., (2004), Recent advances in clinical practice: Development in liver transplantation, *Gut*, 53, 759-768.
98. Neuhaus, P., Blumhardt, G., Bechstein, W., Steffen, R., Platz, K. and Keck, H. (1994) Technique and Results of biliary Reconstruction using side to side Choledochocholedochostomy in 300 Orthotopic liver Transplants. *Annals of Surgery*, 4, 426-434.
99. Neuhaus, P., Blumhardt, G., Bechstein, W.P.K., Jonas, S., Mueller, A., Langrehr, J., Lohmann, R., Schattenfroh, N. and Knoop, M. (1995) Comparison of FK506- and cyclosporin-based immunosuppression in primary orthotopic liver transplantation. A single center experience.. *Transplantation*, 59, 31-40.
100. Ojo, A.H.P., Port, F., Wolfe, R., Leichtman, A., Young, E., Arndorfer, J. and Christensen, L. (2003) Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *New england journal of medicine*, 349, 931-940.

101. Paik, S., Tan, H., Klein, A., Boitnott, J. and Thuluvath, P. (2002) Outcome of orthotopic liver transplantation in patients with hepatitis C. *Dig Dis Sci*, 47, 450-455
102. Papadakis, M. and Arieff, A. (1987) Unpredictability of clinical evaluation of renal function in cirrhosis. Prospective study.. *American Journal of Medicine*, 82, 945-952.
103. Papatheodoritis, G., O'Beirne, J., Mistry, P., Davidson, B., Rolles, K. and Burroughs, A. (1999) Mycophenolate mofetil monotherapy in stable liver transplant patients with cyclosporine-induced renal impairment: a preliminary report. *Transplantation*, 68, 155-157.
104. Pascual, M., Theruvath, T., Kawai, T., Tolkoff-Rubin, N., Cosimi, A. (346) strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med*, 580-590.
105. Pawarode, A., Fine, D. and Thuluvath, P. (2003) Independent risk factors and natural history of renal dysfunction in liver transplant recipients. *Liver Transplantation*, 9 (7), 741-747.
106. Perry, I., Neuberger, J., (2005), Immunosuppression: towards a logical approach in liver transplantation, *Clinical and Experimental Immunology*, 139, 2-10.
107. Pfitzmann, R., Klupp, J., Langrehr J.M, et al. (2003) Mycophenolatemofetil for immunosuppression after liver transplantation: a follow-up study of 191 patients. *Transplantation*, 76 (1), 130.
108. Peter/Pichler (1996). *Klinische Immunologie, Allergologie*. : Urban & Fischer.
109. Platz, K., Mueller, A.R., Blumhardt, G., Bachmann, S., Bechstein, W., Kahl, A. and Neuhaus, P. (1994) Nephrotoxicity following orthotopic liver transplantation: a comparison between cyclosporine and FK506. *Transplantation*, 58, 170-178.
110. Plosker, G.L. and Foster, R.H., (2000), Tacrolimus: a further update of its pharmacology and therapeutic use in the manangement of organ transplantation, *Drugs*, 59 (2), 323-389
111. Rayes, N., Bechstein, W., Keck, H., Blumhardt, G., Lohmann, R. and Neuhaus, P. (1995) Cause of death after liver transplantation: an analysis of 41 cases in 382 patients. *Zentralblatt der Chirurgie*, 120, 435-438.
112. Ready A (2004) Experience with cyclosporine, *Transplant Proc.* ,36(2 Suppl):135S-138S.
113. Reich, DJ., Clavien, PA., Hodge, EE., MMF Renal Dysfunction after Liver Transplantation Working Group. (2005) Mycophenolate mefetil for renal dysfunction in liver transplant recipients on cyclosporine or tacrolimus: randomised, prospective, multicenter pilot study results. *Transplantation*, 80, 18-25.
114. Rimola, A., Gavaler, J., Schade, R., el-Lankany, S., Starzl, T. and Van Thiel, D. (1987) Effects of renal impairment on liver transplantation. *Gastroenterology*, 93, 148-156.
115. Rosner, B.A. (2005) *Fundamentals of Biosttistics*. 6th ed.. Pacific Grove, CA: Duxbury.
116. Rösen, P., Tschoepe, D., Menart, B., Ferber, P., Altmann, C., Haude, M. and Haastert, B. (2003) Genetic variation of the platelet-surface integrin GPIIb-IIIa (PIA1 / A2-SNP) shows a high association with Type 2 diabetes mellitus. *Dialectology*, 46, 984-989.
117. Scharschmidt, B. (1984) Human liver transplantation: Analysis of data on 540 patients from four centres. *Hepatology*, 4, 95-111.
118. Schiff J, Cole E, Cantarovich M., (2007) Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist., *Clin J Am Soc Nephrol.*, 2(2), 374-84.

119. Schlitt, H., Barkmann, A., Baker, K., Schmidt, H., Emmanouilidis, N., Rosmen, J., Bahr, M., Tusch, G., Manni, M., Nashau, B. and Klempnauer, J. (2001) Replacement of calcineurin inhibitors with mycophenolate mofetil in liver-transplant patients with renal dysfunction: a randomised controlled study. *Lancet*, 9256, 587-591.
120. Schmidt, H., (2007), Eine faire Chance für jeden, *Dt. Ärzteblatt*, 104 (34-35), 2056.
121. Schmouder, R. (2000) Immunosuppressive therapies for the twenty-first century. *Transplantation Proceedings*, 32, 1463-1467.
122. Schuck, O., Gottfriedova, H., Maly, J., Jabor, A., Stolova, M., Bruzkova, I., Skibova, J., Ryska, M., Spicak, J., Trunecka, P. and Novakova, J. (2002) Glomerular filtration rate assessment in individuals after orthotopic liver transplantation based on serum cystatin C levels. *Liver Transplantation*, 8, 594-599.
123. Scott, L.J., McKeage, K., Keam, S.J. et al, (2003), Tacrolimus: a further update of its use in the management in organ transplantation, *Drugs*, 63 (12), 1247-1297.
124. Sehgal, S., Camardo, J., Scarola, J. and Maida, B. (1995) Rapamycin (Sirolimus, Rapamune). *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 4, 482-487.
125. Serkova N, Christians U. Transplantation (2003), toxicokinetics and mechanisms of toxicity of cyclosporine and macrolides. *Curr Opin Investig Drugs*, 4 (11): 1287.
126. Seron D, Moreso F, Grinyo JM. (2001) Prevention and management of late renal allograft dysfunction. *J Nephrol*, 14 (2): 71.
127. Sheiner, P., Magliocca, J., Bodian, C., Kim-Schluger, L., Altaca, G., Guarrera, J., Emre, S., Fishbein, T., Guy, S., Schwartz, M. and Miller, C. (2000) Long-term medical complications in patients surviving > or = 5 years after liver transplantation. *Transplantation*, 69, 781-789.
128. Showstack, J., Katz, P., Lake, J., Brown, R., Dudley, R., Belle, S., Wiesner, R., Zetterman, R. and Everhart, J. (1999) Resource utilisation in liver transplantation: effects of patient characteristics and clinical practice. *The Journal of the American Medical Association*, 281, 1381-1386.
129. Sieders, E., Peeters, P.M., TenVergert, E.M., de Jong, K.P., Porte, R.J., Zwaveling, J.H., Bijleveld, C.M. and Slooff, M.J. (2000) Prognostic factors for long-term actual patient survival after orthotopic liver transplantation in children. *Transplantation*, 70, 1448-1453.
130. Starzl, T., Marchioro, T., Von Kaulla, K., Hermann, G., Brittain, R. and Waddell, W. (1963) Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gyn Obst*, 117, 659-676.
131. Starzl, T., Iwatsuki, S., Shaw Jr, B., Gordon, R. and Esquivel, C. (1985) Immunosuppression and other nonsurgical factors in the improves results of liver transplantation. *Semin Liver Dis*, 5, 334-343.
132. Stiller, C. (1996) An overview of the first decade of cyclosporine. *Transplantation Proceedings*, 28, 2005-2012.
133. Tan, C. (2000) Liver transplantation: Late complications. *Transplantation Proceedings*, 32, 1517-1518.
134. Tannuri U, Gibelli NE, Maksoud-Filho JG, et al. (2007) Mycophenolate mofetil promotes prolonged improvement of renal dysfunction after pediatric liver transplantation: experience of a single center. *Pediatr Transplant*, 11 (1), 82.
135. Thomson, A. (1991) The immunosuppressive macrolides FK-506 and rapamycin. *Immunol Lett*, 29, 105-111.

136. Thuluvath, P., Yoo, H. and Thompson, R. (2003) A model to predict survival at one month, one year, and five years after liver transplantation based on pretransplant clinical characteristics. *Liver Transplantation*, 9, 527-532.
137. U.S. Multicenter Liver Study Group: Porayko, M., Gonwa, T., Klintmalm, G. and Wiesner, R. (1995) Comparing nephrotoxicity of FK506 and cyclosporine regimens after liver transplantation: preliminary results from US Multicenter trial. *Transplantation Proceedings*, 27, 1114-1116.
138. UNOS (1999).
139. Vanrenterghem, Y., Lebranchu, Y., Hené, R., Oppenheimer, F. and Ekberg, H. (2000) Double-blind comparison of two corticosteroid regimes plus Mycophenolate Mofetil and Cyclosporine for prevention of acute renal allograft rejection. *Transplantation*, 70, 1271-1274.
140. Webster, A.C., Lee, V.W., Chapman, J.R., et al (2006), Target of rapamycin inhibitors (Sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomised trials, *Transplantation*, 81 (9), 1234-1248.
141. Weinstein, J., Poterucha, J., Zein, N., Wiesner, R., Persing, D. and Rakela, J. (1995) Epidemiology and natural history of hepatitis-C infections in liver transplant recipients. *Journal of Hepatology*, 22, 154-159.
142. Wesslau, C., Grosse, K., Krüger, R. et al, (2006) Organspender-Potential ist nicht ausgeschöpft, *Dt. Ärzteblatt*, 103 (9), 447-448
143. Whitley, E. (1) and Ball, J. (2002) Statistics review 1: presenting and summarising data. *Crit Care*, 6 (1), 66-71.
144. Whitley, E. (2) and Ball, J. (2002) Statistics review 6: Nonparametric methods. *Crit Care*, 6 (6), 509-513.
145. Wiesner, R., Lombardero, M., Lake, J., Everhart, J. and Detre, K. (1997) Liver Transplantation for end-stage alcoholic liver disease: an assessment of outcomes. *Liver Transplant Surg*, 3, 231-239.
146. Wilkinson, A. and Cohen, D. (1999) Renal failure in the recipients of nonrenal solid organ transplants. *Journal of the American Society of Nephrology*, 10, 1136-1144.
147. Wilkinson A, Pham PT., (2005), Kidney dysfunction in the recipients of liver transplants. *Liver Transpl*, 11 (11 Suppl 2): S47.
148. Winkler, U., Jensen, M., Manzke, O., Schulz, H., Diehl, V. and Engert, A. (1999) Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab, IDEC-C2B8). *Blood*, 94, 2217-2224.
149. Yoo, H., Galabova, V., Edwin, D. and Thuluvath, P. (2002 (A)) Socioeconomic status does not affect the outcome of liver transplantation. *Liver Transplantation*, 8, 1133-1137.
150. Yoo, H. and Thuluvath, P. (2002 (B)) The effect of insulin-dependent diabetes mellitus on outcome of liver transplantation. *Transplantation*, 74, 1007-1012.
151. Zanker, B., Schneeberger, H., Rothenpieler, U., Hillenbrand, G., Illner, W., Theodorakis, I., Stangl, M. and Land, W. (1998) Mycophenolate Mofetil-based, cyclosporine-free induction and maintenance immunosuppression. *Transplantation*, 66, 44-49.
152. Zhang W, Li JL, Hosaka M, et al., (2000) Cyclosporine A-induced hypertension involves synapsin in renal sensory nerve endings. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 97 (17): 9765.
153. Zink, D.C. (1998). *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. Berlin: Walter de Gruyter.

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Niereninsuffizienz nach Sarre [Zink 1999]; (GFR= glomeruläre Filtrationsrate).....	10
Tabelle 2: Inzidenz einer CNI (ohne Patienten mit Nierentransplantation); (CNI=chronische Niereninsuffizienz)	32
Tabelle 3: Kreatiningruppen; (CNI=chronische Niereninsuffizienz).....	33
Tabelle 4: Transplantationsdiagnose bei OLT (alle Patienten); (*signifikant: 14.2, p<0.001), (Hep C=Hepatitis C, NANB=Non A Non B - Hepatitis, ELZ=Ethyltoxische Leberzirrhose, Hep B=Hepatitis B, PBC=primär biliäre Zirrhose, HCC=hepatozelluläres Karzinom)	34
Tabelle 5: Transplantationsdiagnosen bei erster OLT (Patienten mit und ohne CNI) ohne Fälle mit Retransplantation (nicht signifikant Chi-Quadrat-Test = 28,9, p=0,314), (Hep C=Hepatitis C, NANB=Non A Non B - Hepatitis, ELZ=Ethyltoxische Leberzirrhose, Hep B=Hepatitis B, PBC=primär biliäre Zirrhose, HCC=hepatozelluläres Karzinom)	35
Tabelle 6: Verstorbene Patienten (mit und ohne CNI) , (CNI=chronische Niereninsuffizienz, LTX=Lebertransplantation), (nicht signifikant Chi-Quadrat-Test = 1,531, p=0,216)	38
Tabelle 7: Verstorbene Patienten (mit und ohne CNI) , (CNI=chronische Niereninsuffizienz, LTX=Lebertransplantation) (nicht signifikant Chi-Quadrat-Test = 25,9, p=0,523):	38
Tabelle 8: Verteilung der Todesursachen bei Patienten mit und ohne CNI, (MOV=Multiorganversagen, CNI= chronische Niereninsuffizienz) (nicht signifikant Chi-Quadrat-Test = 23,8, p=0,202):.....	39
Tabelle 9: Retransplantationen bei Patienten mit und ohne CNI	40
Tabelle 10: Geschlechtsverteilung in der Gesamtpopulation aller Fälle mit und ohne chronische Nierenfunktionsstörung (Mann-Whitney-U-Test: p=0,381; nicht signifikant)	43
Tabelle 11: Geschlecht der Patienten in den Nierenfunktionsgruppen (Unterschied nicht signifikant, Mann-Whitney-U-Test: p=0,981)	43
Tabelle 12: Präoperativ bestehende diabetische Stoffwechsellage (n=1173).....	44
Tabelle 13: Präoperativ bestehender Diabetes mellitus in den CNI-Gruppen (Unterschied n.s. Chi-Quadrat-Test).....	44
Tabelle 14: Präoperativ bestehender arterieller Hypertonus.....	45
Tabelle 15: Präoperativ bestehender arterieller Hypertonus in den CNI-Gruppen (n=137)	45
Tabelle 16: Inzidenz eines arteriellen Hypertonus nach Transplantation in den CNI- Gruppen(n=137); (CNI= chronische Niereninsuffizienz, LTX=Lebertransplantation)	46

Tabelle 17: Präoperativ bestehende Hepatitis C-Infektion in der Gesamtpopulation (n=1173)	47
Tabelle 18: Präoperativ bestehende Hepatitis C-Infektion bei Transplantationen mit Früh- und Spätinzidenz-CNI (n=137)	47
Tabelle 19: 3 Monate nach LTX (Anzahl der Dialysen CNI gegen nicht-CNI), (Chi-Quadrat-Test: 4,58; p=0,032), (ITS=Intensivstation, CNI=chronische Niereninsuffizienz, LTX=Lebertransplantation)	53
Tabelle 20: 3 Monate nach LTX (Dauer der Dialysepflichtigkeit CNI gegen nicht-CNI), (nicht signifikant, Chi-Quadrat-Test: 17,387; p=0,043), (CNI=chronische Niereninsuffizienz, LTX=Lebertransplantation)	54
Tabelle 21: Primäre Immunsuppressiva: (CNI=chronische Niereninsuffizienz, CyA = Cyclosporin A, FK506 = Tacrolimus); (* signifikant; p=0,001)	55
Tabelle 22: Verteilung der primären Immunsuppression bei Früh- und Spätinzidenz-CNI (CNI=chronische Niereninsuffizienz, CyA=Cyclosporin A, FK506=Tacrolimus)	55
Tabelle 23: Erster Switch Immunsuppression – Fälle mit Spätinzidenz-CNI (n=55), (CNI=chronische Niereninsuffizienz, CyA=Cyclosporin A, FK506=Tacrolimus, Aza=Azathioprin)	56
Tabelle 24: Erster Switch Immunsuppression – Fälle mit Frühinzidenz-CNI (n=82), (CNI=chronische Niereninsuffizienz, CyA=Cyclosporin A, FK506=Tacrolimus, CellCept=Mycophenolat Mofetil)	56
Tabelle 25: Zweiter Switch Immunsuppression – Fälle mit Spätinzidenz einer CNI (n=55), (CNI=chronische Niereninsuffizienz, CyA=Cyclosporin A, FK506=Tacrolimus)	57
Tabelle 26: Zweiter Switch Immunsuppression – Fälle mit Frühinzidenz einer CNI, (n=82), (CNI=chronische Niereninsuffizienz, CyA=Cyclosporin A, FK506=Tacrolimus)	57
Tabelle 27: MMF-Therapiebeginn bei Fällen, die mindestens 1 Jahr MMF bekommen haben (n=39) (Spätinzidenz-CNI gegen Frühinzidenz-CNI)	59
Tabelle 28: Dauer einer Erhöhung von Kreatininwerten >1,8mg/dl, erstes Auftreten ...	63

7.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Th1 / Th2-Konzept der Immunantwort (nach Peter/Pichler „Klinische Immunologie 1996“); (IL=Interleukin, Ig=Immunglobulin, CD=“cluster differentiation, MHC=“major histocompatibility complex“, TNF- α/β =Tumornekrosefaktor- α/β , IFN- γ =Interferon- γ , TCR=T-Zell-Rezeptor, MØ=Monozyt, B=B-Zelle, HLA=humanes Leukozyten-Antigen, Eo=eosinophiler Granulozyt).....	18
Abbildung 2: Wirkmechanismen der Immunsuppressiva (nach Cardenas 1995), (FKBP=FK-Bindungsprotein, TOR=“target of rapamycin“, R=Rezeptor, NF-AT=„nuclear factor of activated T-cells“, CyA=Cyclosporin A, FK506=Tacrolimus, IL=Interleukin, CN=Calcineurin).....	21
Abbildung 3: Überlebenskurve nach Kaplan-Meier – Transplantationen mit Früh- (n=82) und Spätinzidenz-CNI (n=55) log-rank-Test: p<0,001, signifikant.....	37
Abbildung 4: Alter bei Transplantation, Patienten mit CNI (n=137)	40
Abbildung 5: Alter bei Transplantation, Patienten ohne CNI (n=1036)	41
Abbildung 6: Alter bei erster LTX - Fälle mit Spätinzidenz-CNI (n=55).....	42
Abbildung 7: Alter bei erster LTX - Fälle mit Frühinzidenz-CNI (n=82),.....	42
Abbildung 8: Körpergewicht bei Transplantationen mit und ohne CNI (n=1173)	48
Abbildung 9: Körpergewicht bei Transplantationen mit Früh- und Spätinzidenz-CNI (n=137)	49
Abbildung 10: Galleproduktion am 2./3. Tag postoperativ – Gesamtpopulation	50
Abbildung 11: Absolutwert der Galleproduktion am 2./3. Tag postoperativ– Fälle mit Spätinzidenz-CNI (n=51) und Frühinzidenz-CNI (n=66)	51
Abbildung 12: Galleproduktionsbewertung am 2./3. Tag postoperativ – Gesamtpopulation	52
Abbildung 13: Galleproduktionsbewertung am 2./3. Tag postoperativ – Fälle mit Früh- und Spätinzidenz-CNI.....	52
Abbildung 14: MMF-Gabe in den Gruppen mit Früh- und Spätinzidenz-CNI, (CNI=chronische Niereninsuffizienz, MMF=Mycophenolat Mofetil)	58
Abbildung 15: Entwicklung der Kreatininwerte unter MMF-Therapie (One-way ANOVA n.s.).....	60
Abbildung 16: Entwicklung der Kreatininwerte unter MMF-Therapie, Aufteilung der Gruppen hinsichtlich Calcineurin-Inhibitoren in Immunsuppressionsprotokoll (One-way ANOVA (alle Gruppen) n.s.).....	61
Abbildung 17: Blutspiegel FK mit und ohne MMF (One-way ANOVA (alle Gruppen) p<0.001, posthoc Test Analyse (Holm Sidak) zeigt keinen Unterschied für die jeweiligen Jahre 1 bis 3 zwischen FK versus FK+MMF Gruppe).....	61
Abbildung 18: Blutspiegel CyA mit und ohne MMF (One-way ANOVA (alle Gruppen) p<0.006, posthoc Test Analyse (Holm Sidak) zeigt keinen Unterschied für die	

jeweiligen Jahre 1 bis 3 zwischen CyA versus CyA+MMF Gruppe)	62
Abbildung 19: Bewertung maximal erreichter Kreatininwerte – Fälle mit Spätinzidenz- CNI (n=55)	64
Abbildung 20: Bewertung maximal erreichter Kreatininwerte – Fälle mit Frühinzidenz- CNI (n=82)	64

7.4 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ALAT	GPT = Alaninaminotransferase
ALD	Alcoholic Liver Disease, Alkoholtoxische Lebererkrankung
ALV	Akutes Leberversagen
AML	akute myeloische Leukämie
ARF	acute renal failure – akutes Nierenversagen
ATG	Anti-Thymozyten-Globulin
AUC	Area under curve
BSA	body surface area=Körperoberfläche
bzw.	beziehungsweise
CI	Calcineurininhibitor
CMV	Cytomegalievirus
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
CyA	Cyclosporin A
DHODase	Dihydro-Orotat-Dehydrogenase
ELZ	Ethyltoxische Leberzirrhose
ESRD	End Stage Renal Disease
ET	Eurotransplant
FHF	Fulminantes Leberversagen
FK506	Tacrolimus
FKBP	FK506 binding protein
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
GGT	Gamma-Glutamat-Aminotransferase
GVHD	Graft-Versus-Host-Disease
h	Stunde
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDAF	human complement decay accelerating factor

hep.	Hepatisch
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
HWZ	Halbwertszeit
IL-2	Interleukin-2
IMPDH	Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase
INF	Initiale Nichtfunktion
ITBL	Ischemic-Type-Bile-Duct-Lesion
ITS	Intensivstation
i.v.	Intravenös
k.A.	Keine Angabe
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LTX	Lebertransplantation
MDRD	Modifikation of Diet in Renal Disease study
MELD	Model for Endstage Liver Disease
Mg	Milligramm
MMF	Mycophenolat Mofetil
MOFS	Multiple-Organ-Failure-Syndrome
MOV	Multiorganversagen
NANBNC	NonA-NonB-NonC-Hepatitis
NF-AT	Nuclear factor of activated T-cells
nh	Nichthepatisch
n.s.	Nicht signifikant
NTX	Nierentransplantation
OKT3	Muromonab CD3
OLT	Orthotope Lebertransplantation
PAH	Paraaminohippursäure
PBC	Primär Biliäre Cirrhose
POD	Postoperative Day
PSC	Primär Sklerosierende Cholangitis
PTDM	posttransplant Diabetes mellitus

R	Rapamycin
RRT	Renal replacement therapie = Nierenersatztherapie
Re-LTX	Retransplantation
RT-PCR	Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
TOR	target of rapamycin
TOR-I	target of rapamycin - Inhibitoren
UNOS	United Network for Organ Sharing
VBDS	Vanished-Bile-Duct-Syndrome

7.5 Danksagung

Ein herzliches Dankeschön an alle, die das Zustandekommen dieser Arbeit überhaupt möglich gemacht haben:

Herrn Prof. Dr. P. Neuhaus für die freundliche Überlassung des Themas.

Herrn Dr. V. Schmitz für die Betreuung der Auswertung, Zusammenstellung und Diskussion der Ergebnisse. Auf seine Unterstützung konnte ich stets bauen.

Herrn PD Dr. U. Neumann für die abschließende Betreuung der Arbeit.

Frau Dr. T. Lang für die Anregung zu diesem Thema und die anfängliche Betreuung desselben.

Frau Dr. R. Neuhaus und den Schwestern der Transplantationsambulanz für die immerwährend freundliche Hilfsbereitschaft und die Gewährung der Akteneinsicht.

Allen Freunden, insbesondere Frau J. Eick, für ihre Geduld, moralische Unterstützung und Hilfe.

Familie Zander und Herrn Hiepler-Benscheidt sowie Herrn Delhas für ihre Hilfe bei diversen Hard- und Softwareproblemen.

Frau Wegner vom Institut für Biomathematik für ihre Hilfe und Anregungen in statistischen Fragen und Problemen.

Des Weiteren meinen Eltern Ch. und W. Möckel und meinem Lebensgefährten

Herrn A. Kegel, ohne deren Unterstützung und Vertrauen der lange Weg bis hierhin nicht möglich gewesen wäre.

7.6 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

7.7 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich eidesstattlich, dass die vorliegende Dissertation selbständig und ohne Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel und Literatur vollständig sind.

Franziska Möckel