

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR CHIRURGIE  
DIREKTOR: PROF. DR. HANS J. SCHLITT  
AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

# **CNI-freie immunsuppressive Strategie bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Lebertransplantation**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Johannes Ludwig Sothmann

2016



AUS DEM LEHRSTUHL FÜR CHIRURGIE  
DIREKTOR: PROF. DR. HANS J. SCHLITT  
AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**CNI-freie immunsuppressive Strategie bei  
Patienten mit beeinträchtigter  
Nierenfunktion zum Zeitpunkt der  
Lebertransplantation**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Johannes Ludwig Sothmann

2016

**Dekan:**

**Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert**

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Marcus Scherer

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Andreas Schreyer

Tag der mündlichen Prüfung:

6. November 2017

# **Inhaltsverzeichnis**

## **Inhaltsverzeichnis**

Inhaltsverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	8
1. Einleitung – Hinführung zum Problem	9
1.1 Entdeckung und Einführung der Immunsuppression	9
1.2 Lebertransplantation und eingeschränkte Nierenfunktion	11
1.2.1 Das hepatorenale Syndrom	11
1.2.2 Akute Niereninsuffizienz nach Lebertransplantation	14
1.2.3 Chronische Niereninsuffizienz / terminale Niereninsuffizienz nach LTX	16
1.3 Model for End-Stage Liver Disease-Score	17
1.4 Allokation	21
1.5 Nephrotoxische Immunsuppression nach Lebertransplantation	21
1.6 Lebertransplantation	23
1.6.1 Indikation	23
1.6.2 MELD-Score und seine Probleme	24
1.6.3 Niereninsuffizienz nach Lebertransplantation – Wie ist die Evidenz?	25
1.7 Immunsuppression	27
1.7.1 CNI (CYA/ Tacrolimus/ FK 506)	27
1.7.1.1 Wirkmechanismus der CNIs (allg.)	27
1.7.1.2 CYA	28
1.7.1.2.1 Immunologischer Effekt von CYA	28
1.7.1.2.2 Nebenwirkungen von CYA	28
1.7.1.3 Tacrolimus	30
1.7.1.3.1 Immunologischer Effekt von Tacrolimus	30
1.7.1.3.2 Nebenwirkungen von Tacrolimus/ FK 506	31

# Inhaltsverzeichnis

1.7.1.4 Fazit	32
1.7.2 mTOR (Sirolimus/ Everolimus)	32
1.7.2.1 Wirkmechanismus	32
1.7.2.2 Hemmung der Zellproliferation	33
1.7.2.3 Antineoplastische Wirkung	34
1.7.2.4 Nebenwirkungen	34
1.7.2.5 Fazit	35
2. Problemstellung und Hypothese	36
3. Patienten und Methoden	37
3.1 Retrospektive Pilotstudie nach Umstellung der immunsuppressiven Therapie auf ein Bottom-Up Regime bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung in der MELD-Ära	37
3.2 Einarmige prospektive Evaluation des CNI-freien Bottom-Up Arms der retrospektiven Pilot-Untersuchung (PATRON07)	38
3.2.1 PATRON07-Studie	38
3.2.1.1 Einschlusskriterien	38
3.2.1.2 Ausschlusskriterien	39
3.2.1.3 Immunsuppressive Therapie in der PATRON07-Studie (Bottom-UP)	40
3.2.1.4 Endpunkte	40
3.2.1.4.1 Primärer Endpunkt	40
3.2.1.4.2 Sekundäre Endpunkte	41
3.2.1.4.3 Fallzahlkalkulation und Studiendesign	41
3.2.1.5 Genehmigung durch Behörden	43
3.2.1.6 Datenerhebung in der PATRON07-Studie (prospektive Erhebung)	43
4. Ergebnisse	46
4.1 Ergebnisse der retrospektiven Pilot-Analyse der Bottom-Up Immunsuppression	46

# Inhaltsverzeichnis

4.1.1 Demographische Übersicht	46
4.1.2 Signifikant verbesserte Nierenfunktion in der Bottom-Up Gruppe	47
4.1.3 Akute Abstoßungen	47
4.1.4 Unerwünschte Ereignisse und Daten der Immunsuppression	48
4.2 Ergebnisse aus PATRON07	49
4.2.1 Demographischen Daten der Empfänger	49
4.2.2 Demographische Daten der Spender	52
4.2.3 Endpunkte der PATRON07-Studie	53
4.2.3.1 Auswertung primärer Endpunkt	53
4.2.3.2 Auswertung sekundäre Endpunkte	54
4.2.3.2.1 Inzidenz für akute Abstoßungsreaktionen nach 30 Tagen, drei Monaten, sechs Monaten und zwölf Monaten.	54
4.2.3.2.2 Anzahl akuter Abstoßungsreaktionen pro Patient.	54
4.2.3.2.3 Zeitpunkt akuter Abstoßungsreaktionen nach LTX	54
4.2.3.2.4 Verbesserung und Verschlechterung der Nierenfunktion im Monat 1, 3, 6 und 12 nach LTX, im Vergleich zu der Nierenfunktion vor LTX	55
4.2.3.2.5 Renale Ersatztherapie	60
4.2.3.2.6 Funktion der transplantierten Leber	60
4.2.3.2.7 Infektiöse Komplikationen	60
4.2.3.2.8 Behandlungsfehler, definiert als Einsetzen einer CNI-Immunsuppression	61
4.2.3.2.9 Hämatologisch/lymphatische Nebenwirkungen	63
4.2.3.2.10 Inzidenz von A. hepatica Stenosen	63
4.2.3.2.11 Wundheilungsstörungen	64
4.2.3.3 Unerwünschte Ereignisse (AEs und SAEs)	64
4.2.3.4 Mortalität	65
5. Diskussion	67
5.1 Abstoßungen	67

## **Inhaltsverzeichnis**

5.1.1 Abstoßungen in den ersten 30 Tagen	68
5.1.2 Abstoßungen nach 30 Tagen bis 12 Monaten	68
5.2 Nierenfunktion	71
5.3 Bottom-Up Studienmedikation vs. Drug Holiday für bessere Nierenfunktion	74
5.4 Nebenwirkungen der Studienmedikation	75
6. Zusammenfassung und Schlussfolgerung	78
7. Abkürzungsverzeichnis	79
8. Literaturverzeichnis	81
9. Danksagung	93
10. Lebenslauf	94
11. Erklärung	97

## **Abbildungsverzeichnis**

### **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Immunsupresives Regime der PATRON07-Studie (47).....	40
Abbildung 2: Nierenfunktion (GFR in ml/min nach Cockrauft-Gault) vor LTX (Baseline), nach LTX an Tag 30, Monat 3, Monat 6 und Monat 12, PATRON07 (42).....	56
Abbildung 3: Nierenfunktion (GFR in ml/min nach MDRD) vor LTX (Baseline), nach LTX an Tag 30, Monat 3, Monat 6 und Monat 12, PATRON07 (42) .....	57
Abbildung 4: Subgruppenanalyse der Nierenfunktion (GFR in ml/min nach Cockcroft-Gault) bis zum primären Endpunkt, PATRON07 (42).....	58
Abbildung 5: Subgruppenanalyse der Nierenfunktion (GFR in ml/min nach MDRD) bis zum primären Endpunkt, PATRON07 (42) .....	58
Abbildung 6: Subgruppenanalyse der Nierenfunktion (GFR in ml/min nach Cockcroft-Gault) bis zum sekundären Endpunkt, PATRON07 (42) .....	59
Abbildung 7: Subgruppenanalyse der Nierenfunktion (GFR in ml/min nach MDRD) bis zum sekundären Endpunkt, PATRON07 (42).....	59

## Tabellenverzeichnis

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kriterien des hepatorenalen Syndroms (34) .....	14
Tabelle 2: MELD-SCORE und 3-Monats-Mortalitätsrate (56) .....	19
Tabelle 3: MELD-Score, Rezertifizierung und Alter des Labors (56) .....	20
Tabelle 4: Übersicht Vesisitentage PATRON07-Studie (47) .....	45
Tabelle 5: Demographische Daten beider Gruppen, retrospektive Pilot-Analyse mit Bottom-Up-Immunsuppression (39) .....	46
Tabelle 6: Nierenfunktion im Median (Minimum bis Maximum), eGFR-Werte (Cockroft-Gault) in ml/min, retrospektive Pilot-Analyse mit Bottom-Up-Immunsuppression (39) .....	47
Tabelle 7: Nierenfunktion dargestellt im Median (Minimum bis Maximum) Serum-Kreatinin mg/dl, retrospektive Pilot-Analyse mit Bottom- Up-Immunsuppression (39) .....	47
Tabelle 8: Demographische Daten Empfänger, PATRON07 (42).....	51
Tabelle 9: Ursachen Leberzirrhose, PATRON07 (42) .....	51
Tabelle 10: Spender- und Transplantationsdaten, PATRON07 (42).....	53
Tabelle 11: Durchschnittswerte Nierenfunktion aller Patienten, PATRON07 (42) ....	55
Tabelle 12: Durchschnittliche Leberwerte vor LTX (Baseline), nach LTX an Tag 30, Monat 3, Monat 6 und Monat 12, PATRON07 (42) .....	60
Tabelle 13: Infektiöse Komplikationen nach LTX, PATRON07 (42).....	61
Tabelle 14: Behandlungsfehler, definiert als Ansetzen einer CNI- Immunsuppression an Tag 10, Tag 20 und Tag 30 nach LTX, PATRON07 (42) .....	62
Tabelle 15: Immunsuppressives Regime an Tag 30, Monat6 und Monat 12 nach LTX, PATRON07 (42) .....	63
Tabelle 16: Unerwünschte Ereignisse (AEs, SAEs), PATRON07.....	65

# **Einleitung**

## **1. Einleitung – Hinführung zum Problem**

### **1.1 Entdeckung und Einführung der Immunsuppression**

Die Entwicklung potenter Immunsuppressiva machte die Organtransplantation zu einer erfolgreichen Therapie bei akuten und chronischen Lebererkrankungen. Durch ihren Einsatz konnten die Überlebenschancen der Patienten nachhaltig verbessert werden.

1976 wurde erstmals von Jean Francois Borel, dem Leiter der mikrobiologischen Abteilung der Firma Sandoz, eine Substanz beschrieben, die als Stoffwechselprodukt eines Pilzes isoliert werden konnte. Sie wurde als Immunsuppressivum identifiziert und im Tierversuch 1977 von Roy Calne erfolgreich getestet. Der Stoff wurde Cyclosporin A (CYA) genannt. (1;2)

Die Ergebnisse waren so gut, dass Calne das Medikament bald bei Nierentransplantatierten einsetzte. Klinische Studien zeigten, dass der Stoff zwar eine toxische Wirkung auf die Nieren hatte, diese jedoch über die Dosierung zu vermindern war. 1978 wurde CYA in Cambridge in die Routinetherapie eingeführt. (3;4)

Den entscheidenden Durchbruch für den Erfolg von Organtransplantationen brachte die Einführung von CYA zu Beginn der 80er Jahre. 1982 wurde das Medikament in die weltweit gültige Liste der immunsuppressiven Medikamente aufgenommen. Sein Einsatz in Verbindung mit gezielter Selektion der Patienten und verbesserten Operationstechniken erhöhte die Erfolgsraten bei allen Organtransplantationen und verlängerte die Überlebenszeiten der Patienten. (5;6)

Besonders erfolgreich wurde CYA bei der Leber- und Nierentransplantation angewendet. Hier war der klinische Fortschritt besonders deutlich erkennbar, was sich in der Verdopplung (von 33% auf 68%) der 1-Jahres-Überlebensrate der Patienten nach Lebertransplantation zeigte. (5-8)

1984 wurde das Bakterium *Streptomyces tsukubaensis* aus Bodenproben in Tsukuba bei Tokio (Japan) gewonnen und in Laboratorien von Fujisawa Pharmaceutical untersucht. Hierbei konnte man ein Syntheseprodukt dieses Bakteriums isolieren, das Tacrolimus genannt wurde. Streptomyzeten stammen aus der Familie der

## Einleitung

Aktinomyzeten, sind pilzhähnliche, filamentöse und grampositive Bakterien, die ubiquitär vorkommen. Streptomyzeten sind ein wichtiger Produzent für Antibiotika (z.B. Streptomycin, Erythromycin, Vancomycin), für Antimykotika (z.B. Amphotericin B, Nystatin) und für Zytostatika (z.B. Bleomycin, Doxorubicin, Mitomycin C). (9;10)

1985 wurde die chemische Struktur von Tacrolimus charakterisiert und als Makrolid erkannt (Laborname FK 506). Bei in-vitro-Experimenten fand man auch einen immunsuppressiven Effekt, der sich in Tierexperimenten bewahrheitete. Im selben Jahr wurde das Medikament erstmals als „Rescue-Therapie“ an der Universität Pittsburgh bei akuten Rejektionen verwendet. (9;10)

Es stellte sich heraus, dass Tacrolimus/FK506 und CYA vergleichbare Werte bezüglich der Überlebenszeit von Patienten und Transplantaten zeigten, FK506 jedoch ein potenteres Immunsuppressivum ist, bezogen auf die akute und chronische Abstoßung. (11-14)

1993 wurde Tacrolimus unter dem Handelsnamen Prograf® als Medikament zur Rejektionsprophylaxe bei allogener Leber- und Nierentransplantation in Japan, 1994 in den USA und Großbritannien und 1999 im restlichen Europa zugelassen. (9)

Mit der Zeit wurden immer mehr Immunsuppressiva entwickelt, wie zum Beispiel die Substanzgruppe der Antimetabolite (Azathioprin, Mycophenolsäure, Leflunomid FK 778). (15)

Die Mycophenolsäure, erstmals 1898 aus *Penicillium glaucum* isoliert, wurde anfangs als Antibiotikum eingesetzt. In den frühen 70er Jahren erkannte man, dass sie auch in der Lage ist, die Antikörperproduktion im Körper zu hemmen. Daher wurde über viele Jahre an der Weiterentwicklung gearbeitet, bis schließlich das Mycophenolatmofetil (MMF, Cell Cept®) entstand. Große Studien zeigen, dass mit MMF in Kombination mit einem Steroid und einem Calcineurininhibitor bessere Ergebnisse in Bezug auf akute Rejektionen, als mit Azathioprin erzielt werden können. 1996 wurde das Medikament in Europa zugelassen. (15)

Die Gruppe der mTor (mamalian Target of Rapamycin)-Inhibitoren ist eine weitere Gruppe der Immunsuppressiva und beinhalten die beiden Substanzen Sirolimus und Everolimus.

## **Einleitung**

Sirolimus wurde erstmals 1969 aus Bodenproben isoliert und zeigte in Laborversuchen sowohl fungizide als auch zytostatische Eigenschaften. (16) Zu Beginn wurde das Medikament vor allem bei allergischer Enzephalomyelitis und bei der adjuvanten Therapie der Arthritis verwendet, zeigte aber damals schon seine immunsuppressiven Eigenschaften. 1989 wurde erstmals über die Verwendung bei Organtransplantation berichtet. (17) Es zeigten sich bezüglich des Transplantatüberlebens vergleichbare Werte zu CYA, wobei der Wirkmechanismus bis dahin noch nicht geklärt war. 1990 fand Dumont et al. den Wirkmechanismus heraus. Er besteht in der Proliferationshemmung von stimulierten T-Lymphozyten ohne Interleukin-2 (IL)-Produktion, wie dies auch bei Cyclosporin A oder Tacrolimus der Fall ist. (18;19)

Everolimus, ein halbsynthetisch hergestellter Proliferationshemmer mit immunsuppressiver Wirkung, wurde speziell für die orale Einnahme entwickelt. 1997 gab es die ersten Berichte über Everolimus nach experimentellen Transplantationen bei Tieren, 1999 folgten erste Veröffentlichungen über den Einsatz bei humanen Transplantationen. (20-22)

Eine große Studie von 2003 wies die Verlangsamung der Vaskulopathie nach Herztransplantation durch Everolimus nach. Somit stellte sich heraus, dass dieses Medikament nicht nur einen immunsuppressiven Effekt besitzt, sondern auch die Allokraft-Vaskulopathie positiv beeinflusst. (19;23)

## **1.2 Lebertransplantation und eingeschränkte Nierenfunktion**

### **1.2.1 Das hepatorenale Syndrom**

Das hepatorenale Syndrom (HRS) ist ein funktionelles oligurisches Nierenversagen bei fortgeschrittener akuter oder chronischer Lebererkrankung, ohne dass eine primäre Nierenerkrankung vorläge. (24)

Es gibt eine Reihe von Faktoren, die zur Entwicklung des HRS beitragen. Es ist bis heute noch nicht endgültig geklärt, welchem der Faktoren die entscheidende Bedeutung zukommt. (25)

## Einleitung

Die Pathophysiologie geht ursächlich von der Leberzirrhose aus. Durch sie kommt es zur Einengung des Gefäßbettes in der Leber und damit zu einem Blutrückstau, der portalen Hypertension. Der hydrostatische Druck in den Gefäßen steigt an, Plasmaproteine gehen in den Extrazellulärraum (EZR) verloren und Flüssigkeit tritt vermehrt in die freie Bauchhöhle aus (Aszites). Dieser Vorgang und die eingeschränkte Syntheseleistung von Plasmaproteinen in der Leber führen zu einer Hypoproteinämie im Gefäßsystem. Diese lässt durch den verminderten onkotischen Druck in den Gefäßen Ödeme in der Peripherie entstehen. Die peripheren Ödeme und der Aszites entziehen dem Kreislauf Flüssigkeit, wodurch eine Hypovolämie entsteht. Die im Darm und durch Bakterien gebildeten vasodilatatorisch wirkenden Mediatoren (Substanz P, u.a.) und Syntheseprodukte gelangen, wegen der geringeren Entgiftungsleistung der Leber und über Kollateralen, in größeren Mengen in den systemischen Kreislauf. Diese Mediatoren wirken direkt, die Endotoxine der Bakterien wirken über die Stickstoffmonoxid-(NO)-Synthase vasodilatatorisch. Durch die Hypovolämie und periphere Vasodilatation kommt es zum Blutdruckabfall, der reflektorisch mit einer Aktivierung des Sympathikus einhergeht. Dies und die zugleich bestehende Hypovolämie lassen die glomeruläre Filtrationsrate abfallen. Dem damit entstehenden arteriellen „Underfilling“ in der Niere wird reflektorisch durch verstärkte Synthese und Ausschüttung von Renin entgegengewirkt. Dies fördert die Freisetzung von Angiotensin II, antidiuretischem Hormon (ADH) und Aldosteron. Damit entstehen eine Natrium- und Wasserretention durch Steigerung der tubulären Rückresorption und ein Kaliumverlust durch verminderte Rückresorption. Die Niere scheidet nur noch geringe Mengen eines hochkonzentrierten Urins aus (Oligurie). (24;26-28)

Die verminderte Nierendurchblutung kann auch durch hepatische Encephalopathie begünstigt sein. Dort steigt wegen der verringerten Entgiftungsleistung der Leber die Ammoniakkonzentration im Blut. Dadurch schwellen intracerebrale Gliazellen an und Transmitterprozesse werden in größerem Ausmaße gestört, so dass es zur Aktivierung des sympathischen Nervensystems kommt. Die Vasokonstriktion der Nierengefäße ist dann eine mögliche Konsequenz der zentral-sympathischen Aktivierung. Dieser Prozess wird durch eine Inaktivierung von Mediatoren (z.B. Leukotriene) in der Leber verstärkt. (24;26-28)

Eigentlich werden bei verminderter Nierendurchblutung Prostaglandine ausgeschüttet, um eine Vasodilatation und damit eine verbesserte

## Einleitung

Nierendurchblutung zu schaffen. Bei Patienten mit HRS wird jedoch eine verminderte Syntheseleistung der Prostaglandine beobachtet. (24;26-29)

Die histomorphologischen Veränderungen an der Niere bei HRS sind minimal, da nach Rekompensation oder nach Lebertransplantation die Funktionseinschränkung größtenteils reversibel ist. Es zeigen sogar Nieren von HRS Patienten, transplantiert auf lebergesunde Empfänger eine weitgehend normale Funktion. (29-31)

Man unterscheidet beim HRS zwei Typen. Typ I geht mit einer innerhalb weniger Tage rasch progredienten Nierenfunktionsverschlechterung und einer ungünstigen Lebensprognose einher. Typ II ist langsam progredient und bleibt auf einem relativ stabilen Niveau, wobei im Vordergrund ein therapieresistenter, refraktärer Aszites steht. (29;31;32) Beim HRS Typ I wird von einer etwa 90%igen Mortalität innerhalb von 8 Wochen berichtet, wobei beim Typ II 35% der Patienten ein Jahr überleben. (33)

Die Kriterien für die Diagnose des HRS wurden vom Internationalen Aszites Club 1996 festgelegt (siehe Tabelle 1) und basieren auf dem Ausschluss anderer, für das Nierenversagen typischer Ursachen. (34)

---

### Hauptkriterien

- Chronische oder akute Lebererkrankung mit fortgeschrittener Leberfunktionsstörung und portaler Hypertension
  - Niedrige glomeruläre Filtrationsrate, gemessen an Serum-Kreatinin ( $> 1,5 \text{ mg/dl}$ ) oder an 24-Stunden-Kreatinin-Clearance ( $< 40 \text{ ml/min}$ )
  - Keine Kreislaufdepression, keine ausgeprägten gastrointestinalen Flüssigkeitsverluste, keine bakteriellen Infekte, keine nephrotoxischen Medikamente, kein Gewichtsverlust  $> 500 \text{ g/die}$  bei Aszites, Parazentese nicht eingerechnet,  $> 1000 \text{ g/die}$  bei Aszites und peripheren Ödemen
  - Keine Verbesserung der Nierenfunktion nach Expansion des Plasmavolumens (Infusion von 1,5 l 0,9-%iger NaCl-Lösung) und nach Absetzen der Diuretika (Serum-Kreatinin anhaltend  $> 1,5 \text{ mg/dl}$ ; 24-Stunden-Kreatinin-Clearance  $< 40 \text{ ml/min}$ )
  - Fehlen einer höhergradigen Proteinurie, das heißt  $< 500 \text{ mg/die}$ ; kein Nachweis eines Nierenparenchymenschadens oder eines postrenalen Nierenversagens
-

# Einleitung

---

## Zusätzliche Kriterien

- Urinvolumen < 500 ml/d
  - Urin-Natriumkonzentration < 10 mmol/l
  - Urinosmolarität > Serumosmolarität
  - Erythrozyturie < 50 Zellen/Gesichtsfeld
- 

**Tabelle 1: Kriterien des hepatorenalen Syndroms (34)**

Typische Ursachen für HRS sind der Schockzustand nach Ösophagusvarizenblutung, bakterielle Infektionen oder nephrotoxische Medikamente. Es müssen jedoch auch kombinierte hepatische und renale Funktionseinschränkungen beachtet werden, wie infektiöse Erkrankungen (Malaria, Leptospirose), infektiöse Hepatitiden (Immunkomplex-Glomerulonephritis bei Hepatitis-B-Virus (HBV) Infektion oder Hepatitis-C-Virus (HCV) Infektion), septisch verlaufende Erkrankungen, Intoxikationen (z.B. Paracetamol), Autoimmunerkrankungen, genetisch bedingte Erkrankungen (polyzystische Organdegenerationen) und Amyloidose. (27;31;34)

Dennoch ist sehr wahrscheinlich, dass eine vor Transplantation bestehende Niereninsuffizienz in Verbindung mit einer intraoperativen Blutung und postoperativen Infektionen mit akuten Funktionsstörungen des Transplantats zusammenhängt. Aus diesem Grund wurde, auch in Bezug auf die Prognose nach Transplantation und Dringlichkeit zur Operation, die Nierenfunktion (Serum-Kreatinin) als Parameter in die Bestimmung des Model for End-stage Liver Disease (MELD)-Scores aufgenommen. (35-37)

## 1.2.2 Akute Niereninsuffizienz nach Lebertransplantation

Die postoperative, akute Niereninsuffizienz stellt ein ernst zu nehmendes klinisches Problem nach Lebertransplantation (LTx) dar. Es wird postuliert, dass eine akute Niereninsuffizienz nach LTx bei bis zu 50% (38;39) bzw. bei 48% bis 94% (40) der transplantierten Patienten auftritt (je nach Definition der akuten Niereninsuffizienz und der jeweiligen Studie). Die Hauptursachen für diese Komplikation scheinen vor allem Nephrotoxizität der verwendeten Immunsuppressiva, Sepsis, Gabe von Fremdblutprodukten, Wartezeit von Patienten mit einer Lebererkrankung im Endstadium und vorbestehender Diabetes mellitus zu sein. (24;38;39;41;42) Zusätzlich problematisch scheint auch eine hohe Infektionsrate kurz nach

## Einleitung

Transplantation in Kombination mit dem Beginn der immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit verminderter Nierenfunktion und MELD  $\geq 25$  zu sein. Diese Patientengruppe besitzt ein besonders hohes Risiko für Frühinfektionen und die damit verbundenen Komplikationen. In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass bis zu 85% der transplantierten Patienten an einer Frühinfektion leiden, die auch die häufigste Todesursache innerhalb der ersten drei Monate ist. Ursächlich hierfür ist die verminderte Immunantwort durch die Gabe der Immunsuppressiva, welche zu einer Zunahme von normalen und opportunistischen Infektionen führt. (39;43)

Auch andere Faktoren (vor-, während- und nach Transplantation) können zum Auftreten dieser Komplikation und damit zu einer Erhöhung des Post-Lebertransplantations-Mortalitätsrisikos führen. Zu diesen gehören: vorbestehende Hypertonie, jegliche Infektionen, Verabreichung von Medikamenten (Antibiotika, Virostatika, etc.), Wartezeit auf der Transplantationsliste von Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung, ansteigender Kreatininwert und/oder vorbestehende Niereninsuffizienz, hepatorenales Syndrom, hohe Bilirubinwerte, Retransplantation, akute tubuläre Nekrose durch verschiedene Faktoren und schlechte Funktion des Leber-Transplantats. (42-47)

Alle diese Faktoren, einzeln oder in Kombination, können zu einer eingeschränkten Nierenfunktion und zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko nach Transplantation führen. Auch die Dauer der bestehenden Niereninsuffizienz vor Transplantation scheint sich auf die Nierenfunktion nach der Transplantation, insbesondere auf die Serum-Kreatininwerte auszuwirken, da sich die Niere bei länger bestehender Insuffizienz nicht mehr in dem Ausmaß erholen kann, wie es bei einer kurzzeitigen Insuffizienz der Fall ist. (44)

Das Mortalitätsrisiko bei Patienten mit akuter Niereninsuffizienz nach LTX war deutlich höher (bis zu 50%) als bei Patienten, die eine normale Nierenfunktion aufwiesen. (38;44)

Bemerkenswert ist eine Studie von Gonwa et al. aus dem Jahre 2001. In dieser wird gezeigt, dass Patienten, die sowohl vor, als auch nach Transplantation dialysepflichtig waren, eine geringere Mortalität innerhalb der ersten 90 Tage und ein höheres 1-Jahres-Überleben (73,6% gegen 41%) hatten, als Patienten, die auf

## Einleitung

Grund einer akuten Niereninsuffizienz nach Transplantation dialysepflichtig wurden. (45)

In 90% der Fälle erholte sich die Nierenfunktion bei Patienten mit längerer Überlebenszeit. (38;43)

Von Ojo et al. wurde im New England Journal of Medicine eine Auswertung von 36.849 Lebertransplantierten mit chronischer Niereninsuffizienz veröffentlicht. Diese zeigt erstmals die chronische Niereninsuffizienz als bedeutenden pathogenetischen und prognostischen Faktor bei der Entstehung des akuten Nierenversagens nach Transplantation: das akute Nierenversagen war mit einem um mehr als den Faktor 2 gesteigerten Risiko für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz assoziiert. (48) Lebertransplantierte Patienten, deren Nierenfunktion nach Transplantation durch Dialyse ersetzt wurde, haben im Vergleich zu Patienten, die eine Nierentransplantation erhalten haben, ein geringeres 10-Jahres-Überleben (71% vs. 20%) und geringere Serum-Kreatininwerte innerhalb der ersten 6 bis 12 Monate nach Transplantation. (38;44)

### 1.2.3 Chronische Niereninsuffizienz / terminale Niereninsuffizienz nach LTX

Chronische Niereninsuffizienz nach einer Lebertransplantation ist eines der anspruchsvollsten Probleme der Transplantationsmedizin. Sie wird in den ersten fünf Jahren nach Transplantation mit einer Inzidenz von 20% beschrieben. (42)

Die Gefahr, eine chronische Niereninsuffizienz nach einer Organtransplantation zu bekommen, liegt zwischen 7-21%, abhängig davon, welches Organ transplantiert worden ist. Das Auftreten einer chronischen Niereninsuffizienz nach Transplantation eines Organs, nicht der Niere, ist mit einem mehr als vierfach erhöhten Mortalitätsrisiko im Vergleich zu nierensuffizienten Patienten behaftet. (49) Dieses ist am höchsten nach Lebertransplantationen und wird auf 20-80% beziffert. Die große Risikospannweite ergibt sich aus der unterschiedlichen Einteilung bzw. den Kriterien der chronischen Niereninsuffizienz. Einer der Hauptgründe für die Entstehung dieses Krankheitsbildes ist die nephrotoxische Immunsuppression mit Calcineurinhibitoren. (49-53)

Begünstigende Faktoren für eine chronische Niereninsuffizienz bzw. terminale Niereninsuffizienz nach Lebertransplantation sind: Patientenalter, weibliches Geschlecht, Cyclosporin als Immunsuppression, arterielle Hypertonie, verringerte

## Einleitung

Werte von geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR), Alanin-Aminotransferase (ALT) und Hämatocrit (Hkt) vor LTX, erhöhte Werte von Prothrombin und Serum-Kreatinin, Proteinurie vor LTX, akutes Nierenversagen nach LTX, Diabetes mellitus, Hepatitis C, hepatorenales Syndrom, Wartezeit auf der Transplantationsliste, sowie eine vermehrte Nutzung eines Nierenersatzverfahrens. (48-50;54;55)

In einer großen Studie von Ojo et al. (48) und von Graces et al. (54) wurde erkannt, dass die perioperative Nierenfunktionsstörung, unabhängig von der Ursache, ein weiterer wesentlicher Grund für eine zukünftige chronische Nierenfunktionsstörung ist. Hier spielen vor allem die Schwere und die Dauer der Niereninsuffizienz vor LTX eine Rolle. (50)

Das Mortalitätsrisiko bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz nach LTX ist erhöht. Dieses wird, je nach Studie, auf Werte bis zu 39% und einem maximalen Mortalitätsfaktor von 4,55 beziffert. (48;54) Grundsätzlich ist das Langzeitüberleben bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz verringert. Es zeigte sich, dass sogar Patienten, die nur eine geringe Einschränkung der Nierenfunktion aufwiesen, ein kürzeres Langzeitüberleben haben, als Patienten mit normaler Nierenfunktion. Einer der Hauptgründe hierfür ist die erhöhte Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen. (50) In einer Studie von Patel et al. wurde gezeigt, dass das Langzeitüberleben Lebertransplantierter mit zusätzlicher Nierentransplantation fünf Jahre nach Transplantation bei 100% und das dialysierter Patienten bei 48,5% liegt. (52)

### 1.3 Model for End-Stage Liver Disease-Score

Der Model for End-Stage Liver Disease-Score (MELD-Score) wurde Ende der 90er Jahre zur 3-Monate-Überlebensprognose für Patienten mit zirrhotischer Lebererkrankung und elektiver TIPS-Anlage (Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt) eingeführt. Im Jahre 2006 wurde nach diversen Studien und Vergleichen mit dem Child-Turcotte-Pugh-Score das MELD-System auch in Europa durch Eurotransplant etabliert. (56-58)

Da es bis zu diesem Zeitpunkt noch keine objektive Skala gab, arbeitete man mit subjektiven Abschätzungen in Bezug auf Enzephalopathie und Aszites, mit einer beschränkten Bewertbarkeit von Laborwerten, die von Labor zu Labor variierten, und

## Einleitung

der Child-Plugh Klassifikation. Diese Klassifikation gibt zwar gut an, wie die momentane Leberfunktion ist, kann aber keine Voraussage treffen, wie sich eine elektive transjuguläre intrahepatische portosystemische (Stent-) Shunt (TIPS)-Anlage auf die Mortalität des Patienten auswirkt. Faktoren wie Aszites und Enzephalopathie sind jedoch stark von der aktuellen Therapie abhängig und somit auch leicht beeinflussbar. (56-58)

In einer klinischen Studie der Mayo Klinik von 2001 stellte sich heraus, dass der MELD-Score nicht nur bei der zirrhotischen Lebererkrankung, sondern auch bei anderen Lebererkrankungen und deren 3-Monate-Überlebensrate angewendet werden kann. Damit dient er als Prognoseparameter für Patienten mit fortgeschrittener chronischer Lebererkrankung und ist gleichzeitig Gradmesser für die Leberallokation zur Transplantation. (57;59)

Die Höhe des MELD-Scores entspricht dem Risiko, innerhalb der nächsten 3 Monate zu versterben und ist Maßstab für die Dringlichkeit einer Lebertransplantation. Er wird aus den Laborwerten von Serumkreatinin, Serumbilirubin und Prothrombinzeit (International Normalized Ratio, INR) errechnet.

$$\text{MELD-Score} = 10 \{0.957 \ln(\text{Serum-Kreatinin}) + 0.378 \ln(\text{Bilirubin ges.}) + 1.12 \ln(\text{INR}) + 0.643\} \quad (56)$$

Das errechnete Ergebnis wird auf ganze Zahlen gerundet und kann die Werte zwischen 1 und 40 haben, wobei der MELD-Score von 6 eine 3-Monats-Mortalität von 1% und von 40 eine 3-Monats-Mortalität von 98% angibt. Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Evaluation bereits dialysepflichtig sind, wird der Kreatininwert unabhängig von seiner tatsächlichen Höhe auf 4 mg/dl festgesetzt. (56)

MELD Score	3-Monats-Mortalität
6	1%
10	2%
15	5%

## Einleitung

20	11%
22	15%
24	21%
26	28%
27	32%
28	37%
29	43%
30	49%
31	55%
32	61%
33	68%
35	80%
36	85%
37	90%
38	93%
39	96%
40	98%

**Tabelle 2: MELD-SCORE und 3-Monats-Mortalitätsrate (56)**

Wegen der steigenden Zahl an Patienten mit akutem Nierenversagen auf der Warteliste und den immer längeren Wartezeiten für ein Organ, wurde das Serumkratinin als der bedeutendste prognostische Faktor bei Lebererkrankungen in die Berechnung des MELD-Scores aufgenommen. (44;56)

Der über Laborparameter errechnete MELD-Wert wird als labMELD bezeichnet. Er muss, je nach Höhe des Ausgangswertes, in einem bestimmten Zeitintervall aktualisiert werden, um bei schweren Erkrankungen eine Verschlechterung der Gesamtsituation erfassen zu können. (56)

## Einleitung

MELD	Rezertifizierung	Laborwerte nicht älter als
High Urgency (HU)	7 Tage	48 Stunden
MELD $\geq$ 25	7 Tage	48 Stunden
MELD $\leq$ 24, $>$ 18	30 Tage	7 Tage
MELD $\leq$ 18, $\geq$ 11	90 Tage	14 Tage
MELD $\leq$ 10	356 Tage	30 Tage

**Tabelle 3: MELD-Score, Rezertifizierung und Alter des Labors (56)**

Die Studie von Biggins et al. im Jahre 2006 ergab, dass etwa 13% der zu Lebertransplantation führenden Erkrankungen nicht adäquat über die Bestimmung der Laborparameter erfasst werden. (60) Diese Patienten werden daher der Gruppe der sogenannten Standardausnahmen zugeordnet. Zu den Erkrankungen dieser Gruppe gehören: hepatozelluläres Karzinom, nicht metastasierte Hepatoblastome, polyzystische Lebererkrankungen, primäre Hyperoxalurie Typ I, das „small for size syndrome“ nach LTX, Mukoviszidose, familiäre Amyloidpolyneuropathie, hepatopulmonales Syndrom, Harnstoffzyklusdefekte und das cholangiozelluläre Karzinom. (56;61-63) Diese Patienten werden mit einem sogenannten „matchMELD“ versehen, welcher eine Berücksichtigung bei der Allokation der Organe findet. Die Kriterien für die Standardausnahmen müssen alle 90 Tage überprüft werden. Initial geht man von einer 15%-igen 3-Monatsletalität aus und erhöht sie in 3-Monatsabständen. (56)

Krankheiten, die weder durch den labMELD noch durch die Gruppe der Standardausnahmen ausreichend erfasst werden, können in die Gruppe der Nichtstandardausnahmen zusammengefasst werden. In diese Gruppe fallen vor allem cholestatische Lebererkrankungen oder solche, die durch exzessiven Pruritus oder Encephalopathie gekennzeichnet sind. (56)

Die Wartezeit spielt in der Errechnung des MELD-Scores keine Rolle, sie wird lediglich bei identischem Score benutzt, um einen Vorzug in der Dringlichkeit bei gleichen Werten zu haben. (64)

Durch Analysen vom United Network for Organ Sharing (UNOS) 2002, durch Studien von Freeman et al. 2004 und durch eine Studie von Austin et al. 2007 konnte gezeigt

## **Einleitung**

werden, dass die Wartezeitmortalität durch die Einführung des MELD Systems gesenkt wurde. Austin et al. stellte fest, dass die Wartezeit auf ein Spenderorgan in den Jahren 2002 bis 2004 von 294 auf 250 Tage gefallen war. (56;63;65;66)

Der MELD-Score ist ein objektives Instrument für die Auswahl der Patienten, die ein Organ am dringlichsten benötigen, er sagt aber nichts aus über die Überlebenschancen nach der Transplantation. (59)

### **1.4 Allokation**

Die Allokation der Organe wird über den MELD-Score eingeteilt. Hierbei spielt es im Prinzip keine Rolle, ob es sich um den labMELD oder den matchMELD handelt.

Patienten mit dem höchsten Score, also mit dem höchsten 3-Monats-Letalitätsrisiko, haben die höchste Priorität ein Organ zu bekommen. Die Wartezeit hat primär keinen Einfluss auf die Allokation der Organe, bei Patienten mit identischem MELD-Wert wird jedoch derjenige bevorzugt, der länger auf ein Organ wartet. (56)

### **1.5 Nephrotoxische Immunsuppression nach Lebertransplantation**

Durch die beiden calcineurininhibitorischen Immunsuppressiva Cyclosporin A und Tacrolimus konnte ein großer Fortschritt in der Transplantationsmedizin in Bezug auf das Überleben des Patienten durch Verringerung der chronischen und akuten Abstoßungsreaktionen erzielt werden. Aus diesem Grund bestand das immunsuppressive Regime meist aus einem calcineurininhibitorischem Medikament und einem oder zwei zusätzlichen Medikamenten, wie zum Beispiel einem Steroid, einem MMF oder einem CD-45-Antikörper. (11;67-70)

Es ist jedoch bekannt, dass die Medikamente Cyclosporin A und Tacrolimus unter anderem auch nephrotoxische Nebenwirkungen besitzen, welche sich als chronische Nephropathien nach Transplantation präsentieren. Einige Studien der letzten Jahre beschreiben dies vor allem für die Immunsuppression mit Cyclosporin A nach Transplantation. (11;67-70)

## Einleitung

Cyclosporin A wirkt parenchymal und funktionell nephrotoxisch. Betroffen sind vor allem die afferenten Arteriolen und die proximalen Tubuli. Der parenchymale Effekt entwickelt sich erst bei höher dosierter bzw. längerer Einnahme des Medikaments und ist irreversibel. Er betrifft vor allem die Tubuluszellen der Niere, in dem er die Proliferation der Zellen hemmt. Dies führt zur Vakuolisierung, zur Ablagerungen von Lipid und Phagolysosomen und schließlich zum Zelltod. Bei anhaltender Schädigung durch fortgesetzte Einnahme des Medikaments kommt es zu irreversibler arteriolärer Hyalinose mit fokaler arteriolärer Medianekrose, proximaler Tubulusnekrose und diffuser interstitieller Fibrose. Der zugrundeliegende Mechanismus für diese Veränderungen ist nicht geklärt, sicher ist nur, dass es eine Dysbalance zwischen Vasodilatatoren (Prostaglandinen), Vasokonstriktoren (Thromboxan A2) und dem sympathischen Nervensystem gibt. (9;11;67-70)

Der funktionelle Effekt kann bereits bei geringen Konzentrationen des Medikaments auftreten und hat eine direkte Auswirkung auf die Niere. Hierbei ist eine Vasokonstriktion im afferenten Schenkel der Gefäßstraße zu beobachten, der zu renaler Dysfunktion und zu arterieller Hypertonie führt. Dieser Vorgang ist prinzipiell reversibel. (9)

Eine Nephrotoxizität nach Leber-, Nieren- und Herztransplantationen tritt bei 25-38% der Patienten auf (Novartis). (71) Bei 15% der Transplantierten einer Studie führte die Einnahme von Cyclosporin A zur terminalen Niereninsuffizienz. (72) In einer Studie nach Herztransplantation und immunsuppressivem Regime mit Cyclosporin A wurde die Dialysepflicht der Patienten auf 5,8% beziffert. (73)

Tacrolimus/FK506, besitzt ähnliche Nebenwirkungen in Bezug auf die Nieren wie Cyclosporin A. Dieses Medikament wirkt direkt zytotoxisch auf die Tubulusepithelien und hemmt die Proliferation der Zellen. Dadurch kommt es zum Prostaglandin-Metabolismus, zur Lipid-Peroxidation in der Zellmembran, zur vermehrten Endothelin-Sekretion, zur vermehrten Expression von TGF-β (Transforming growth factor) und zur selektiven Inhibition der renalen Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase-Gens. (9;74-78)

In vivo tritt eine dosisabhängige, funktionelle, reversible Störung auf. Sie besteht in einer glomerulären Vasokonstriktion mit nachfolgend verringertem renalem kortikalem Blutfluss und verringertem renalem Plasamafluss. Erste histologische Hinweise auf

## **Einleitung**

toxische Schädigungen geben Vakuolisierung von Myozyten und Tubuluszellen, sowie eine renale Vaskulitis. Bei durchgehender Einnahme des Medikaments und der damit verbundenen anhaltenden Schädigung kommt es zu irreversiblen Veränderungen. Im Vordergrund stehen dabei arterioläre Hyalinose, fokale arterioläre Medianekrose, proximale Tubulusnekrose und diffuse interstitielle Fibrose. (9;79-83)

## **1.6 Lebertransplantation**

### **1.6.1 Indikation**

Zwei Kriterien bestimmen die Indikation für eine Lebertransplantation. Zum einen muss eine irreversible, nicht behandelungsfähige chronische oder akute Lebererkrankung vorliegen, zum anderen muss sicher sein, dass das Leben des Patienten durch die Transplantation verlängert wird. (63;84)

Bei chronischen Lebererkrankungen ist die Leberzirrhose das pathophysiologische Endstadium. Sie entwickelt sich aus der, über einen gewissen Zeitraum bestehenden Leberfibrose. (63;84)

Die Leberzirrhose an sich ist der pathophysiologische Überbegriff für eine ganze Reihe von Erkrankungen, die zu spezifischen Veränderungen im Leberparenchym führen. Sie können in virale, toxische, metabolische und autoimmune Erkrankungen eingeteilt werden. Zu ihnen gehören chronische Hepatitis B und C, alkoholische Leberzirrhose, primär biliäre Cholangitis, primär sclerosierende Cholangitis, Autoimmunhepatitis, Hämochromatose, Morbus Wilson, kryptogene Leberzirrhose, nicht-alkoholische Steatohepatitis, chronisches Budd-Chiari-Syndrom,  $\alpha$ 1-Antitrypsinmangel, M.Gaucher, Glykogenose Typ 1, primäre Oxalurie, Transthyretinamyloidose, familiäre Hypercholesterinämie, Caroli-Syndrom und polyzystische Lebererkrankung. (63)

In Europa ist zwischen 1988 und 2007 die Leberzirrhose mit 58% die Hauptindikation für eine Lebertransplantation, es folgen Tumore mit 13% und cholestarische Erkrankungen mit 11%. In Deutschland ist die alkoholtoxische Zirrhose führend, gefolgt vom hepatzellulären Carcinom, welches vor allem auf Basiseiner Leberzirrhose oder einer viralen Lebererkrankungen entsteht. (63;84)

## **Einleitung**

Die Leberzirrhose per se ist keine Indikation für eine Transplantation, erst bei auftretenden Komplikationen muss über die Listung des Patienten nachgedacht werden. Zu diesen Komplikationen zählen rezidivierender Aszites, Hypalbuminämie unter 30g/l und hepatische Enzephalopathie. Weitere Nebeneffekte, die durch die verringerte Leistung der Leber entstehen, können einzeln, oder auch in Kombination, Grund für eine Listung sein. Zu diesen Nebeneffekten gehören: spontane bakterielle Peritonitiden, refraktärer Pruritus, hepatorenales Syndrom, Knochendemineralisation, Muskeldystrobie und Lethargie. (63)

Indikation für eine hochdringliche Transplantation ist das akute Leberversagen durch: fulminante Hepatitis (jeglicher Ätiologie), Krise des M. Wilson, akutes Budd-Chiari-Syndrom, akute Intoxikationen (Medikamente, Amanita, ideosynkratische Reaktionen), traumatisches Leberversagen, vaskuläres Leberversagen (A. hepatica-Thrombose, Embolisation, usw.) chirurgische Komplikationen, Transplantatversagen, Retransplantation nach weniger als 15 Tagen und unklares fulminantes Leberversagen. (63)

### **1.6.2 MELD-Score und seine Probleme**

Die Einführung des MELD-Scores Ende des Jahres 2006 führte einerseits zum Rückgang der Mortalität bei Patienten auf der Warteliste von 20% auf 10%, andererseits zu einer Verschlechterung der Transplantationsergebnisse. Dies zeigte sich vor allem in der Abnahme des 1-Jahres-Überlebens. Hier fiel der Wert von über 90% auf unter 80%. (85), (86) Dieser Effekt lässt sich vor allem auf die Veränderungen des Patientenkollektivs durch den MELD-Score zurückführen. Es wurden mehr Patienten mit einem labMELD-Score über 30 transplantiert. Dieses Patientenkollektiv hat eine deutlich reduzierte Überlebenswahrscheinlichkeit nach Transplantation. (85;86)

Bei Patienten mit einem MELD-Score zwischen 30 und 34 beträgt das 1-Jahres-Transplantatüberleben 55%, das Patientenüberleben auch mit Retransplantation 63% und die Mortalität 37%. Bei einem MELD-Score von über 35 beträgt das 1-Jahres-Transplantatüberleben 51%, das Patientenüberleben auch mit Retransplantation 62% und die Mortalität 38%. (85;86)

Bei Patienten, die über Standardausnahmen, also über den matchMELD, ein Organ zugeteilt bekamen, stieg der Wert des MELD-Scores von 25 auf 34, was zu einem

## Einleitung

schlechteren 1-Jahres-Outcome führt. Der Hauptgrund dafür ist, dass sich diese Patienten schon vor Transplantation in einer schlechten klinischen Verfassung befinden. (85;86)

Zu Beginn der MELD-Ära wurden lediglich 20% der Patienten mit einem MELD-Score größer 30 transplantiert, heute sind es etwa 60%. Allerdings kommen 40% dieser Patienten über Standardausnahmen, nicht-Standardausnahmen und über den paedMELD. Sie haben zumeist einen labMeld von unter 30, was ihre Prognose in Bezug auf Transplantatüberleben und Mortalität verbessert. (85;86)

Aus der im gesamten Eurotransplantgebiet MELD-basierten Allokation ergeben sich zusätzliche Probleme durch lange Transportzeiten, die zu verlängerten Ischämiezeiten der zu transplantierenden Organe führen. So werden teilweise Organe mit eingeschränkter Vermittelbarkeit transplantiert, was einen weiteren negativen Faktor für Organqualität und Empfängerrisiken bedeutet. (85;86)

### **1.6.3 Niereninsuffizienz nach Lebertransplantation – Wie ist die Evidenz?**

In der Literatur finden sich diverse Studien von Gonwa et al. (87), Ojo et al. (48) und Wilkinson und Pham (88) die zeigen, dass eine schlechte Nierenfunktion nach Lebertransplantation die Überlebenschancen des Patienten verringert. Als entscheidenden Faktor für die Verschlechterung der Nierenfunktion in den ersten sechs Monaten nach LTX wurde die immunsuppressive Therapie, die CNI enthält, erkannt.

Diese Erkenntnisse führten in den letzten Jahren zu Studien mit dem Ziel, neue immunsuppressive Strategien nach LTX zu entwickeln. Es wurde auch ein hoher MELD-Score zusammen mit der Einnahme von CNI-haltigen Immunsupresiva in diesen Studien behandelt. Diese Kombination wird kritisch für das Langzeitüberleben der Transplantierten betrachtet. Eine schlechte Nierenfunktion bedeutet eine verringerte Überlebenswahrscheinlichkeit gegenüber Patienten mit gleichem MELD-Score und besserer Nierenfunktion. (39)

Sanchez et al. (89) stellten fest, dass die Nierenfunktion 3 Monate nach Transplantation die Langzeitprognose für die Nierenfunktion bestimmt. Pérez et al. (90) postulieren, dass ein Wechsel von CNI auf einen mTOR-Inhibitor (Everolimus)

## Einleitung

die Nierenfunktion (GFR und Kreatininkonzentration) verbessert. Somit ist eine nephrotoxische Immunsuppression nach Transplantation kontraproduktiv, vor allem bei Patienten, die bereits vor der Transplantation eine eingeschränkte Nierenfunktion hatten.

Die Ergebnisse der letzten Jahre zeigen, dass neue immunsuppressive Therapieregime mit einer verringerten Dosis oder dem Verzicht von CNI nach LTX benötigt werden, um die medikamentös bedingten renalen Schäden zu verhindern.

Dies wurde und wird in einigen Studien getestet, wobei es bisher noch sehr wenige Untersuchungen ohne den Zusatz von CNIs gibt.

Eine verheißungsvolle Studie hierzu ist die prospektive, randomisierte, 3-Arm, open-label, ELITE ReSpECT Studie, die den Nutzen von MMF und Daclizumab mit einer verringerten Dosis an Tacrolimus in einer und keinem Tacrolimus in der anderen Gruppe von de novo Lebertransplantatierten mit normaler Nierenfunktion untersucht hat. Hier zeigt sich nach einem Jahr in beiden Gruppen eine signifikant geringere Verschlechterung der Nierenfunktion, eine signifikant geringere Inzidenz für BPAR (Biopsie proven acute rejection) bei identischer Rate an Organverlusten und Todesfällen im Vergleich zu der Gruppe von Transplantierten mit Tacrolimus, MMF und Daclizumab.(39), (91)

Studien von Yoshida et al. (92), Schlitt et al. (93) und Schmeding et al. (94) kamen zu vergleichbaren Ergebnissen. Bei diesen Studien wurde gezeigt, dass die Substitution von CNI durch MMF sowohl eine akute, als auch eine chronische Niereninsuffizienz in den meisten Fällen verbessern kann.

Pageaux et al. (95) erprobten ein neues immunsuppressives Regime bei Patienten mit CNI verursachter chronischer Niereninsuffizienz. Hier etablierten sie MMF als Immunsuppressivum und verringerten zugleich die Dosis an CNI um bis zu 50%. Es konnte gezeigt werden, dass die Reduktion von CNI bereits um 25% eine signifikante Verbesserung der Nierenfunktion ein Jahr nach LTX mit sich bringt und dass es keine vermehrten Abstoßungen unter diesem Therapieregime gibt.

Es gibt zahlreiche ähnliche Studiendesigns, die eine CNI Reduktion in Kombination mit einem zusätzlichen Immunsuppressivum erprobt haben. Allerdings findet sich

## Einleitung

dabei keine Studie, die eine immunsuppressive Strategie ohne CNIs bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion direkt nach Lebertransplantation verfolgt.

Aus diesem Grund ist das Studiendesign der PATRON-Studie bisher das einzige, bei dem das Fehlen von CNIs während der ersten 30 Tagen nach Transplantation bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion beschrieben wird. Das Ziel ist, nephrotoxische Schäden und daraus resultierende renale Funktionseinschränkungen zu vermeiden. (39)

## 1.7 Immunsuppression

### 1.7.1 CNI (CYA/ Tacrolimus/ FK 506)

#### 1.7.1.1 Wirkmechanismus der CNIs (allg.)

Die Wirkung der Calcineurininhibitoren findet in den T-Lymphozyten statt. Die beiden Medikamente Cyclosporin A (CYA) und Tacrolimus binden intrazellulär jeweils an ein eigenes Immunophilin (CYA-> Cyclophilin, Tacrolimus-> FK-506-binding-protein 12 [FKBP-12]). Dadurch wird Calineurin und die Synthese von Interleukin 2 und anderer Zytokine gehemmt, was der wesentliche Wirkmechanismus dieser Medikamentengruppe ist. Die Nebenwirkungen beider Substanzen erklären sich durch die unterschiedlich Bindung an das jeweilige Immunophilin. (96-102)

Durch die Stimulation des T-Zell-Rezeptors kommt es intrazellulär zu einem Anstieg der Calciumkonzentration. Diese führt zur Aktivierung von Calcineurin über Calcium- und Calmodulinabhängige Proteinhosphatasen. Das aktivierte Calcineurin dephosphoryliert eine zytoplasmatische Untereinheit des „nuclear factor of activated T cells“ (NF-AT). Diese Untereinheit (NF-ATc) wird in den Zellkern transloziert und bindet an die nukleäre Untereinheit NT-ATn. Dieses Konstrukt aktiviert bestimmte Promoterregionen von Genen der DNA, welche die Transkription von Interleukin 2 initiieren. (96-102)

Die Familie der „nuclear factors of activated T cells“ (NF-AT 1 -4) sind Transkriptionsfaktoren, die durch Calcineurin aktiviert/dephosphoryliert werden. Durch sie wird die Synthese von Interleukin 2, aber auch von anderen Zytokinen (IL-

## Einleitung

4, IL-5, Interferon- $\gamma$ , Tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$ ), den Fas- und CD40-Liganden, kontrolliert. (103)

### 1.7.1.2 CYA

#### 1.7.1.2.1 Immunologischer Effekt von CYA

Die immunologische Wirkung von CYA entsteht durch Hemmung der Synthese von Zytokinen, insbesondere von Interleukin 2, aber auch von Interferon- $\gamma$ , IL-3, IL-4, IL-6, IL8, und TNF- $\alpha$ . Die zentrale Rolle der Immunsuppression spielt die Hemmung von IL-2. Durch sie wird die Zellteilung immunkompetenter Lymphozyten gehemmt. CYA blockiert den Zellzyklus in Phase G0 oder G1. Besonders betroffen sind die T-Helfer-Zellen, welche die Aktivität der zytotoxischen T-Zellen steuern. Sie triggern die akuten Abstoßungsreaktionen von Organen. Darüber hinaus wird auch die T-Zell-vermittelte Immunantwort gehemmt. Die T-Zell-unabhängige Antwort der B-Zellen ist kaum beeinflusst. Es werden lediglich die Aktivierung und, in sehr geringem Ausmaß, die Proliferation und Differenzierung gehemmt. Es findet also eine reversible Hemmung der Aktivierung und der Proliferation von Lymphozyten statt, die eine zentrale Rolle bei der akuten Abstoßung spielen. (104;105) In klinischen Studien zeigte sich, dass CYA das Ausmaß der IL-2-Synthese unmittelbar beeinflusst. (106)

#### 1.7.1.2.2 Nebenwirkungen von CYA

Es wird postuliert, dass CYA, also die Inhibition von Calcineurin, nephrotoxisch wirkt und zu Hypertension, Hyperlipidämie, neu aufgetretenem Diabetes mellitus, cardiovaskulären Problemen und zu Neurotoxizität führt. (102;107-109) Diese könnte bei Nierentransplantierten zum Organverlust und bei Lebertransplantierten eine akute und chronische Niereninsuffizienz verursachen. (67;102;110)

Die wesentliche, dosislimitierende Nebenwirkung ist die Nephrotoxizität. Diese wird bei Patienten nach Nieren-, Leber- und Herztransplantationen mit 25-38% angegeben und führt in bis zu 15% der Fälle zur terminalen Niereninsuffizienz nach Transplantation. (71;72)

Grundsätzlich kann man sagen, dass die Funktionseinschränkung der Niere vor allem durch einen akuten, funktionellen und dosisabhängig verringerten Blutfluss und verringerte GFR durch chronische strukturelle Veränderungen in der Niere zustande kommt. (111) Die Pathogenese der imunsuppressiv-induzierten Nephrotoxizität hat viele verschiedene Faktoren, die alle noch nicht abschließend geklärt sind.

## Einleitung

Dominierenden Faktoren der Nephrotoxizität sind renale und systemische Vasokonstriktion, Steigerung der Endothelin-1 Synthese, verringerte Synthese von NO und gesteigerte Expression von TGF- $\beta$ . (112;113)

Die Vasokonstriktion der Arteriolen und die daraus resultierende verringerte Hämodynamik in der Niere gehen auf eine Dysbalance zwischen Prostaglandin E2 und Thromboxan A2 zurück. Durch sie verringern sich die GFR, der renale Blutfluss und die Urinausscheidung. (114) Des Weiteren scheint es, dass durch CYA das sympathische Nervensystem aktiviert wird und es somit zu einer weiteren Vasokonstriktion im gesamten arteriellen Gefäßbett kommt. Durch länger andauernde Vasokonstriktion entstehen tubuläre Nekrosen und tubolointestinale Veränderungen, die zu einer chronischen, irreversiblen Niereninsuffizienz führen können. (102;115)

Ein weiterer Faktor der Vasokonstriktion ist Endothelin-1. Dies entfaltet in der Niere und im Gefäßbett seine Wirkung. Es verstärkt den Tonus der Gefäße und steuert dadurch den Blutfluss der Niere, die GFR und die Natrium Resorption. Durch eine erhöhte Endothelin-1 Konzentration entsteht eine veränderte Nephron-Architektur, bis hin zur interstitiellen Fibrose. Auch ein verstärkter Aufbau von extrazellulären Matrix-Proteinen in der Niere ist möglich. (102)

Die Konzentration von NO spielt eine zentrale Rolle in der Aufrechterhaltung des renalen Gefäßtonus. Eine erhöhte Synthese von NO durch CYA kann zur Entstehung von glomerulären und interstitiellen Läsionen führen. (116)

Ein weiterer Faktor der nephrotoxischen Nebenwirkungen von CYA ist die vermehrte Synthese von TGF-beta1. Dies ist ein Zytokin, dem eine direkte Verbindung zu interstitieller Fibrose und chronischer Nephrotoxizität zugeschrieben wird. Es wurde in Studien am Tiermodell, in vitro und in vivo gezeigt, dass es eine direkte Verbindung zwischen der CYA-Konzentration und einer gesteigerten Synthese von TGF-beta1 gibt. (113)

Khanna et al. zeigten, dass durch die Gabe eines anti-TGF-beta1-Antikörpers der fibrotische Umbau in der Niere verringert oder ganz verhindert werden kann. (117)

## Einleitung

Als Folge der Neurotoxizität von CYA wurden Krampfanfälle, Ataxien, Psychosen, Verwirrtheit und Desorientiertheit beschrieben. Möglicher Auslöser für Krampfanfälle ist eine Hypomagnesämie, die unter CYA entstehen kann. (73)

### 1.7.1.3 Tacrolimus

#### 1.7.1.3.1 Immunologischer Effekt von Tacrolimus

Die wesentliche Wirkung von Tacrolimus besteht in der Hemmung der Interleukin-2-Synthese der T-Zellen und somit auch in der Hemmung der IL-2 vermittelten T-Zell-Proliferation. Diese Wirkung findet ausgeprägt an Th1-Zellen statt. Dadurch wird die Synthese von IL-2, Interferon- $\gamma$  und TNF- $\alpha$  vermindert, welche für die Vermittlung der zellulären Immunantwort essentiell ist. (118-120)

Dieses Immunsuppressivum hat keinerlei Bedeutung für die sekundäre Proliferation von bereits aktivierten T-Zellen und auch nicht für die calciumabhängige T-Zell Aktivierung, wie sie bei CD28 stattfindet. Des Weiteren hat es auch keinen negativen Effekt auf die Antigenpräsentation, die mononukleären Phagozyten und die Funktion der natürlichen Killerzellen. (120)

Tacrolimus hemmt die IL-8 vermittelte Migration von Lymphozyten (121) und die IL-10 vermittelte Infiltration von zytotoxischen Zellen in das Transplantat. Dies beweisen eine geringere Konzentration von IL-10 unter Tacrolimus im Vergleich zu CYA, und der moderate Gewebsschaden während akuter Rejektionen. (122)

Ein weiterer Effekt dieses Medikaments ist die verringerte Fas-Expression auf Hepatozyten nach LTX. Sie bietet einen Schutz vor der Fas-vermittelten Apoptose des Transplantats. (123)

Im Tiermodell wurde gezeigt, dass diese Form der Immunsuppression den Schaden durch Reperfusion und Ischämie senkt (124), die Apoptose von T-Zellen durch Antikörper und Corticosteroide jedoch begünstigt. (125-127)

CYA und Tacrolimus, in geringer Menge, induzieren eine verstärkte Expression von TGF- $\beta$ . (74) Dies lässt sich durch die unterschiedliche Bindung der beiden Medikamente erklären. Tacrolimus bindet an FKBP-12, welche direkt mit der Typ-1-Isoform der TGF- $\beta$ -Rezeptoren assoziiert ist. Somit hemmt Tacrolimus teilweise direkt die Funktion des Rezeptors. Die dosisabhängigen Effekte von TGF- $\beta$  werden in der Literatur unterschiedlich beschrieben. Es soll eine Rolle in der Fibrinogense, bei

## Einleitung

der Proliferation von glatten Muskelzellen und auch bei chronischen Abstoßungen von transplantierten Nieren und bei der CNI-vermittelten Nephrotoxizität haben. (74;128;129)

### 1.7.1.3.2 Nebenwirkungen von Tacrolimus/ FK 506

Das Nebenwirkungsprofil von Tacrolimus ist weit gefächert. Es werden nephrotoxische, neurotoxische, diabetogene Effekte, wie auch arterielle Hypertonie und cardiale Arrhythmien beschrieben. Der nephrotoxische Effekt ähnelt dem des CYAs bezüglich Häufigkeit, klinischer Relevanz und Dosisabhängigkeit. In vitro wirkt das Medikament direkt zytotoxisch auf Tubulusepithelien und deren Proliferation. Beweisend hierfür sind: Störung des Prostaglandin-Metabolismus, Lipid-Peroxidation in der Zellmembran, vermehrte Endothelin-Sekretion, vermehrte Expression von TGF- $\beta$ , selektive Inhibition des renalen Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase-Gens. (77;130-132)

In vivo stehen vor allem die dosisabhängigen, funktionellen und eigentlich reversiblen Veränderungen im Vordergrund: Die glomeruläre Vasokonstriktion und die daraus entstehende Reduktion des renalen Blutflusses, des effektiven renalen Plasmaflusses und der GFR. Auch Vakuolisierung von Myozyten und Tubuluszellen, sowie renale Vaskulitiden wurden beschrieben. Bei anhaltender Einnahme des Medikaments kommt es zu irreversiblen / chronischen Schäden in der Niere. Diese lassen sich histopathologisch durch fokale arterioläre Medianekrosen, proximale Tubulusnekrosen, diffuse interstitielle Fibrose und arterioläre Hyalinose beschreiben. (79;80;82;83)

Der diabetogene Effekt wurde bisher nur in vitro beobachtet. Tacrolimus hemmt die Transkription des Insulin-Gens. Dies geschieht möglicherweise durch die Störung der calciumabhängigen Signaltransduktion und/oder durch Reduktion der glucosestimulierten Insulinsekretion. (133) Dieser Effekt wurde in neueren Studien an humanen Insellzell-Kulturen bestätigt. (134) Bei hohen Blutkonzentrationen von Tacrolimus kommt es zur Glucoseintoleranz und zu morphologischen Veränderungen der Inselzellen mit Granulation und Schwellung von endoplasmatischem Retikulum (rER), Golgi-Apparat und Mitochondrien in den  $\beta$ -Zellen. (129;135;136)

## **Einleitung**

All diese Beobachtungen konnten bisher noch nicht beim Menschen bestätigt werden, Neuerkrankungen unter Einnahme von Tacrolimus sind jedoch signifikant. (137;138)

Der neurologische Effekt ist vor allem bei intravenöser Gabe zu beobachten. Hier unterscheidet man zwischen leichten und starken Nebenwirkungen. Zu den starken Nebenwirkungen zählen: Akinesien, Aphasien, Krampfanfälle, Psychosen und Vigilanzstörungen bis zum Koma. (9;110)

Zu den leichten Nebenwirkungen werden vor allem Tremor, Kopfschmerzen und Schlafstörungen gezählt, aber auch Alpträume, Dysästhesien und Photophobie. All diese neurologischen Nebenwirkungen sind dosisabhängig und meist reversibel. (139;140)

### **1.7.1.4 Fazit**

Die Entdeckung der Calcineurinhibitoren stellte Anfang der 80er Jahre den Durchbruch in der Organtransplantation dar. Durch sie konnte das Langzeitüberleben des Patienten und des Organs, trotz einiger Nebenwirkungen, gesichert werden. (5;6;9)

Im Vergleich zu CYA, hat Tacrolimus ein vergleichbares Risikoprofil aber eine verbesserte immunsuppressive Wirkung. Außerdem ist es effektiver bei der Prophylaxe der akuten Rejektionen und stellt die „Rescue-Therapie“ bei therapierefraktären Rejektionen dar. (5;9)

### **1.7.2 mTOR (Sirolimus/ Everolimus)**

Die Immunsuppressiva, die unter dem Begriff mTOR geführt werden, sind Sirolimus und Everolimus. Sirolimus tauchte erstmals 1989 in der Literatur auf und wurde damals schon als bedeutend für den Einsatz nach Transplantationen bezeichnet. (17) Everolimus wurde 1999 erstmals experimentell bei Transplantationen am Menschen eingesetzt. (20-22) 2003 folgte die erste randomisierte Studie an Herztransplantierten, bei der sich herausstellte, dass unter dieser immunsuppressiven Medikation Allograftvaskulopathie verlangsamt auftreten. (23)

#### **1.7.2.1 Wirkmechanismus**

Die beiden Medikamente sind lipophile Makrolid-Antibiotika.

## Einleitung

Sirolimus bindet an das Immunophilin, ein FK-506 bindendes Protein (FKBP-12). Dieser Komplex inhibiert eine Serin-Threonin-Kinase der Familie der Phosphoinositide-Kinase-related-Kinasen (PIKK), welche dann „target of rapamycin“ (TOR) genannt wurde. (141;142)

Erste Beobachtungen wurden an Bierhefe, später auch an Säugerzellen gemacht. Aus TOR wurde mTOR (mamalian target of rapamycin). Diese spezielle Serin-Threonin-Kinase der Familie der PIKK ist eine zentrale Regulationseinheit der Zellproliferation und des Zellwachstums. Über mTOR werden diverse Aktivitäten wie Initiierung der Translation, der Transkription, der Apoptose und die Proteinstabilität gesteuert. Daraus erklärt sich, dass mTOR ein komplexes, antiproliferatives Wirkungsprofil besitzt. (141)

### 1.7.2.2 Hemmung der Zellproliferation

Das TOR-Protein ist eine 289-kDa-Serin-Threonin-Kinase, deren Aminosäuresequenz zu 95% der des Menschen, der Ratte und der Maus gleicht. (141) Bei Versuchen mit Mausföten wurde der Stoffwechselweg von TOR mit Sirolimus unterbrochen. Dort wurde gezeigt, dass sich unter Einfluss dieses Medikaments starke Wachstumsretardierungen und auch letale Ausgänge entwickeln können. Dies lässt den Schluß zu, dass mTOR vor allem für die Zellproliferation und für das Größenwachstum zuständig ist. (143)

In weiteren Versuchen wurde gezeigt, dass verschiedene Wachstumssignale, die über Insulinrezeptoren, Wachstumsfaktoren oder Aminosäuren gesteuert werden, mTOR aktivieren. Durch diese Aktivierung werden ribosomale p70S6-Kinasen phosphoryliert, welche die Translation ribosomaler Proteine verstärken. Diese Proteine sind essentiell für das Zellwachstum. (141)

TOR besitzt eine Schlüsselrolle in der Proteinbiosynthese und registriert den Ernährungszustand der Zelle. Bei ausreichender Ernährung und gutem Nährstoffangebot wird über TOR, als Pförtner fungierend, der Übergang von G1- in die S-Phase der Zellproliferation veranlasst. Daraus folgt, dass bei einer Blockierung von TOR eine verminderte Überführung in die S-Phase stattfindet und, im Zusammenhang mit Immunsuppression nach Transplantation, die Lymphozyten zwar in ihrer Proliferation, aber nicht in der Synthese von IL-2 gehemmt werden. (19;141-143)

## **Einleitung**

Die Effekte dieser Medikamentengruppe beziehen sich auf alle proliferierenden Zellen, nicht nur auf Lymphozyten. Daher wird auch die Proliferation von Endothel und mesenchymalen Zellen bei der Blockade von mTOR heruntergefahren. Dies wird als unerwünschte Nebenwirkungen beschrieben. Die Hemmung der Vaskulopathie und Allograft-Nephropathie dagegen ist als positiver Effekt zu werten. (19;141-143)

### **1.7.2.3 Antineoplastische Wirkung**

Durch die verzögerte Proliferation der Zellen unter Sirolimus werden transplantierte Tumore in ihrem Wachstum gehindert, da die Stoffwechselvorgänge von Tumoren der mTOR-Aktivierung vor bzw. nachgeschaltet sind. Es ist bekannt, dass bei vielen Tumoren eine Dysregulation des G1-Transits vorliegt. Aus diesem Grund ist die Inhibition von mTOR bei Tumorleiden der Grund für den Zellarrest bzw. für die Verlangsamung des Zellwachstums. (141)

In-vivo- und in vitro-Versuche zeigten, dass sowohl die Tumorproliferation, als auch die Tumorangiogenese durch Sirolimus verlangsamt, teilweise sogar blockiert wurde. (144) Dies hatte zur Folge, dass die mTOR-Blockade unter Sirolimus in klinischen Studien zur Behandlung von Prostata-, Brust-, Pankreas-, Nierenzell-, Hirn-, (malignen Gliomen, Glioblastomen, Astrozytomen und Oligodendroglomen), primären Knochentumoren und Knochenmetastasen eingesetzt wurde. (141;145;146) Darüber hinaus konnte eine verringerte Neoplasierate bei Transplantatempfängern unter mTOR-Medikation festgestellt werden. (141;145;147;148)

### **1.7.2.4 Nebenwirkungen**

Das Nebenwirkungsprofil dieser Immunsuppressiva erklärt sich weitgehend aus ihrem Wirkmechanismus. Typische dosisabhängige Nebenwirkungen, die etwa 35% der immunsupprimierten Patienten betreffen, sind Wundheilungsstörungen und die Entwicklung von Lymphozelen. (144;145;149)

Auch eine verzögerte Transplantatprimärfunktion wurde beobachtet. Hier stellt sich die Frage, ob dies mit der verzögerten Erholung nach dem Ischämie-Reperfusionsschaden oder mit der Nebenwirkung des Immunsuppressivums zusammenhängt. (150)

Hinzu kommen, wie bei allen Immunsuppressiva, opportunistische Infektionen. Bei Sirolimus wurden vermehrt Pneumonien mit dem Erreger *Pneumocystis carinii*

## **Einleitung**

beobachtet. Als milde Nebenwirkungen werden Hyperlipidämie, Anämie und Stomatitis genannt, die sich ohne Absetzen des Medikaments gut beherrschen lassen. (145)

### **1.7.2.5 Fazit**

Diese relativ junge Klasse der Immunsuppressiva zeigt im Vergleich zu älteren (CNIs zum Beispiel) Vorteile, sowohl in ihrem Nebenwirkungsprofil, als auch in ihrer antiproliferativen Potenz. Ihr elementarer Vorteil ist, dass sie keinen Einfluß auf die Funktion der Nieren haben, also nicht nephrotoxisch sind. (19;144;145)

Somit ist diese Substanzklasse eine Alternative zu älteren Immunsuppressiva, obwohl noch immer nicht geklärt ist, welche therapeutische Breite sie besitzen, in welchem Bereich der optimale Zielspiegel liegt und welches Patientenkollektiv für diese Art der Medikation prädestiniert ist.

## Problemstellung und Hypothese

### 2. Problemstellung und Hypothese

Der MELD-Score setzt sich aus Gerinnungswert (INR), Bilirubin und Nierenfunktion (Kreatinin) zusammen. Das HRS spielt bei zirrhotischen Leerveränderungen eine große Rolle und beeinflusst die Nierenfunktion negativ, sodass Patienten mit schlechter Nierenfunktion in der MELD-Allokation überrepräsentiert sind. Bis dato werden Patienten nach LTX mit hochdosierten Immunsuppressiva behandelt, um eine Abstoßung zu verhindern. Diese Therapieregime sind zumeist nephrotoxisch, sodass sich die Nierenfunktion im Verlauf weiter bis zur Dialysepflichtigkeit verschlechtert.

Aus den genannten Gründen sucht man nach alternativen immunsuppressiven Therapieregimen, welche die Nierenfunktion nicht beinträchtigen oder sie nach LTX gar verbessern. Ein gangbarer Weg könnte dabei sein, die immunsuppressive Therapie anfangs zu reduzieren und erst allmählich zu steigern (Bottom-Up Immunsuppression) bei Verzicht auf nephrotoxische Substanzen.

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir, ob eine CNI-freie (Sirolimus-basierte) immunsuppressive Therapie nach LTX geeignet ist, die Nierenfunktion bei gleichbleibender oder nur leicht ansteigender Abstoßungsrate zu verbessern oder zumindest zu erhalten.

Folgende Hypothesen wurden untersucht:

- CNI-freie immunsuppressive Therapie ist wirksam hinsichtlich des Auftretens von steroid-resistenten akuten Abstoßungen, die das Organüberleben reduzieren könnten
- Die Vermeidung bzw. frühzeitige Vermeidung von nephrotoxischen Immunsuppressiva führt zu einer besseren Nierenfunktion im Langzeitverlauf

Diese Hypothesen sollten zunächst in einer retrospektiven Analyse nach Umstellung der immunsuppressiven Therapie untersucht werden und anschließend, falls die retrospektive Analyse positive Ergebnisse liefert, prospektiv untersucht werden.

### 3. Patienten und Methoden

#### 3.1 Retrospektive Pilotstudie nach Umstellung der immunsuppressiven Therapie auf ein Bottom-Up Regime bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung in der MELD-Ära

Zwischen Januar 2006 und Juni 2008 wurden 125 Lebertransplantationen an der Universität Regensburg vorgenommen. Aus diesem Kollektiv konnten 30 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin  $\geq 1,5$  mg/dl und/oder eGFR (Cockcroft-Gault-Formel)  $<50$  ml/min) vor Lebertransplantation identifiziert und retrospektiv analysiert werden. Aus diesen bildeten wir zwei Gruppen von je 15 Patienten mit und ohne Bottom-Up immunsuppressivem Therapieregime.

Die Therapie in der ersten Gruppe (A) bestand aus CyA (Blutspiegel zwischen 100-120 ng/dl, Startdosis 0,5 mg/kg Körpergewicht i.v./d), MMF (2 x 1 g/d), Basiliximab (20 mg an Tag 0 und 4) und Prednisolon (1 mg/kg Körpergewicht in einem absteigenden Stufenschema bis zu 6 Monaten).

Die zweite Gruppe (B) wurde CNI-frei mit MMF (2 x 1 g/d), Basiliximab (20 mg an Tag 0 und 4) und Prednisolon (1 mg/kg Körpergewicht in einem absteigenden Stufenschema bis zu 6 Monaten) behandelt. Zeigte sich bei Patienten der Gruppe B eine durch Biopsie bewiesene akute Abstoßung (BPAR), wurde die Therapie um Sirolimus oder CYA erweitert. Patienten ohne BPAR wurden bei stabilen Verhältnissen nach 30 Tagen zur Verhinderung einer Abstoßungsreaktion mit Sirolimus weiterbehandelt. Das therapeutische Vorgehen entsprach den individuellen Krankheitsverläufen der einzelnen Patienten. (47)

Beide Gruppen wurden über 1 Jahr verfolgt. Untersuchungsparameter waren: Nierenfunktion (durch eGFR (Cockcroft-Gault) und Serum-Kreatinin), perioperative Dialyse, Länge der Dialyse, Infektionen, beatmungspflichtige Intervalle mit Reintubation oder Tracheotomie, Dauer des Intensivstationsaufenthalts, BPARs, Sterberate. Die Blutkonzentration von Sirolimus und CyA wurden mit HPLC-MS (high-performance liquid chromatographie-mass spectrometrie) in der Einheit ng/ml gemessen. (47)

## **Patienten und Methoden**

Das Studienziel war, eine angepasste Immunsuppression bei Vermeidung der Überimmunsuppression und Verbesserung der Nierenfunktion zu erarbeiten. (47)

### **3.2 Einarmige prospektive Evaluation des CNI-freien Bottom-Up Arms der retrospektiven Pilot-Untersuchung (PATRON07)**

#### **3.2.1 PATRON07-Studie**

Ziel der PATRON-Studie war es, die Sicherheit und die Effektivität eines CNI-freien immunsuppressiven Regimes bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz nach Lebertransplantation zu evaluieren. Falls dieses Regime genügend immunsuppressive Sicherheit und zugleich einen Benefit für die Nierenfunktion bedeuten würde, wäre ein inovatives Konzept für die Kurz- und Langzeit-Prognose der Nierenfunktion nach Lebertransplantation gefunden. (47)

Es gibt verschiedene Ursachen der Niereninsuffizienz nach LTX (siehe oben), die im Einzelnen, wie auch in Kombination, zur Niereninsuffizienz und in der Folge zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko führen können. Einer der Hauptgründe ist die nephrotoxische Immunsuppression (CNI). Bisher gibt es noch kein immunsuppressives Regime nach Lebertransplantation, das ohne den Zusatz von CNIs bei niereninsuffizienten Patienten auskommt. Die bisherigen Therapieschemata basieren auf einem Calcineurin-Inhibitor (CNI) und einem oder zwei zusätzlichen Immunsuppressiva wie Steroide, MMF oder anti-CD45-monoklonalen Antikörpern. (47)

##### **3.2.1.1 Einschlusskriterien**

In die PATRON-Studie wurden die Patienten aufgenommen, die eine primäre Lebertransplantation erhielten, älter als 18 Jahre waren, ein HRS vorzuweisen hatten, Patientinnen im gebärfähigen Alter, die zu einer konsequenten Kontrazeption während der Studienzeit (12 Monate) und 12 Wochen nach Ende der Studie bereit waren, Patienten, die eine eGFR von kleiner 50 ml/min oder einen Serum-Kreatinin-Wert von mehr als 1,5 mg/dl zum Zeitpunkt der Transplantation hatten (47):

## Patienten und Methoden

- Primäre LTX
- > 18 Jahre
- HRS
- eGFR < 50 ml/min oder Serum-Kreatinin >1,5 mg/dl zum Zeitpunkt der Transplantation
- konsequente Kontrazeption bei Frauen im gebärfähigen Alter

### 3.2.1.2 Ausschlusskriterien

In die PATRON-Studie wurden keine Patienten aufgenommen, bei denen vor Transplantation schon ein Nierenersatzverfahren von mehr als 14 Tagen durchgeführt werden musste, Patienten mit einem hepatzellulären Karzinom, einer eingeschränkten Nierenfunktion nicht aufgrund eines HRS, einer Hypersensibilität/Allergie gegen mTOR-Inhibitoren, Mycophenolate oder anti CD-25 monoklonale Antikörper, einer Thrombozytenzahl unter 50.000/ml vor dem Beginn der mTOR Inhibition, mit Triglyceriden von mehr als 350 mg/dl und Cholesterin von mehr als 300 mg/dl trotz einer optimalen medikamentösen Therapie, mit bestehenden systemischen Infektionen oder bekannten Wundheilungsstörungen, Patienten denen mehrere Organe transplantiert werden mussten, Patienten die einen Hinweis auf eine Arteria hepatica Stenose vor Beginn der Therapie mit Sirolimus hatten. Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen der Verdacht bestand, dass sie, aus welchem Grund auch immer, die vorgeschriebene Studienmedikation nicht konsequent einnehmen würden, Patienten, die nicht selbstständig unterschreiben dürfen und schwangere Patientinnen. (47)

- Dialyse > 14 Tage vor LTX
- HCC
- Ursachen für eingeschränkte Nierenfunktion, nicht durch HRS
- Hypersensibilität/Allergie gegen mTOR Inhibitoren, Mycophenolate oder CD 25 monoklonale Antikörper
- Thrombozyten unter 50.000/ml vor LTX
- Triglyceride > 350 oder Cholesterin > 300 trotz optimaler medikamentöser Therapie
- Bestehende systemische Infektionen und Wundheilungsstörungen
- Empfänger mehrerer Organe
- Hinweise auf A. hepatica Stenose vor Therapiebeginn

## Patienten und Methoden

- Hinweis auf Non-Compliance in Bezug auf Studienmedikation
- Gesetzlich betreute Patienten
- Schwangere Patientinnen

### 3.2.1.3 Immunsuppressive Therapie in der PATRON07-Studie (Bottom-UP)

Ziel dieser Studie war es, eine neue CNI-freie Immunsuppression nach LTX zu etablieren. Aus diesem Grund wurde eine immunsuppressive Strategie entwickelt, bei der primär mit drei Immunsuppressiva, Prednisolon, MMF und Basiliximab, ab dem Tag der LTX und im Verlauf mit Sirolimus therapiert wurde, wobei es das Ziel war, die CNI-freie Therapie so lang wie möglich fortzuführen und dann Sirolimus als Immunsuppressivum (Tag 10) hinzuzufügen. Außerdem sollte die Dosis an Prednisolon langsam reduziert werden, MMF wurde immer mit derselben Dosis verabreicht und Basiliximab wurde an Tag 0 (entspricht Tag der Transplantation) und an Tag 4 gegeben. Bestenfalls sollte die Studienmedikation an Tag 30 nur noch Sirolimus und MMF beinhalten. (47)

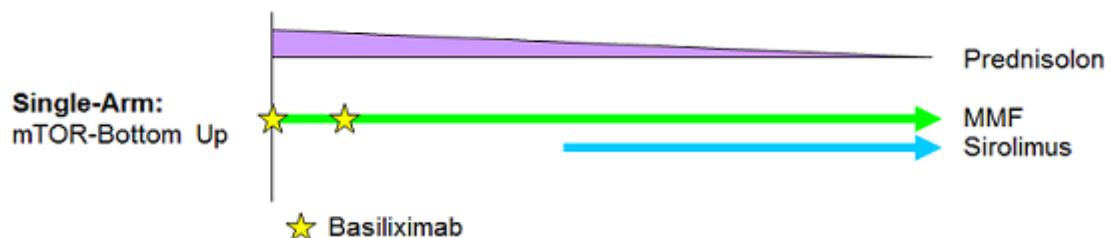


Abbildung 1: Immunsuppressives Regime der PATRON07-Studie (47)

### 3.2.1.4 Endpunkte

#### 3.2.1.4.1 Primärer Endpunkt

Das Ziel der PATRON-Studie war, eine CNI-freie Immunsuppression bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nach LTX zu evaluieren, welche auf einer Antkörper- (anti-CD25 monoklonale Antikörper), MMF- und einer mTOR-Inhibitor-Therapie (Sirolimus) basiert. Daher wurde der primäre Endpunkt definiert als Inzidenz von steroid-resistenten akuten Abstoßungen innerhalb von 30 Tagen nach LTX, wenn diese histologisch gesichert waren und sich nach zwei Zyklen Prednisolon-Therapie (drei Tage) nicht besserten. (47)

## Patienten und Methoden

### 3.2.1.4.2 Sekundäre Endpunkte

Die sekundären Endpunkte wurden definiert als:

- Inzidenz von akuten Abstoßungsreaktionen innerhalb von 30 Tagen, 3, 6 und 12 Monaten nach LTX
- Anzahl an akuten Abstoßungsreaktionen pro Patient
- Zeitpunkt der akuten Abstoßungsreaktionen nach LTX
- Verbesserung oder Verschlechterung der Nierenfunktion in Monat 1, 3, 6 und 12 nach LTX in Vergleich zu der vor LTX bestehenden Nierenfunktion
- Anzahl an Patienten, die ein Nierenersatzverfahren erhielten
- Dauer des Nierenersatzverfahrens
- Funktion des transplantierten Organs
- Infektiöse Komplikationen
- Therapiefehler (Wiedereinführung einer CNI-haltigen Therapie)
- Hämato-lymphatische Nebenwirkungen
- Inzidenz von A. hepatica Stenosen
- Wundheilungsstörungen
- Mortalität

(47)

### 3.2.1.4.3 Fallzahlkalkulation und Studiendesign

Als primärer Endpunkt wurden steroid-resistente akute Abstoßungen gewählt, da diese bei Auftreten relevant für das Organüberleben sind. Man entschied sich für ein prospektives, unkontrolliertes zwei-Stufen-Design: bisher gibt es kaum Daten zu einer de novo CNI-freien Immunsuppression bei Lebertransplantation. Diese unkontrollierte Pilot Studie ist für eine einzige Klinik durchführbar und besitzt einen angemessenen relevanten Endpunkt, der irreversiblen Organverlust abbildet. (47)

Das zweistufige Design bietet die Möglichkeit, eine erste Gruppe mit neun Patienten zu untersuchen. Diese wird fortlaufend evaluiert und es kann zu jedem Zeitpunkt entschieden werden, ob die Studie frühzeitig beendet werden muss, oder ob weiter rekrutiert und nochmals 18 Patienten eingeschlossen werden, um eine Gesamtgröße von 27 Patienten zu erreichen. So ist die PATRON-Studie eine prospektive, offene, Zwei-Stufen-Studie. (47)

## Patienten und Methoden

Der primäre Endpunkt beschreibt die Häufigkeit von steroid-resistenten Abstoßungen innerhalb der ersten 30 Tage nach Lebertransplantation. Basierend auf Cochrane und Medline Daten, welche etwa 2200 Patienten beinhalten, beträgt die Menge steroid-resistenter Abstoßungen innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation mit CNI und CNI-verminderten immunsuppressiven Protokollen etwa 12,5% aller Patienten. 87,5% der Patienten weisen keine steroid-resistenten Abstoßung im Verlauf des ersten Jahres nach Lebertransplantation auf. (47)

Auf diesen Daten basierend wurde folgende Hypothese erhoben:

$H_0$ : Die wirkliche Antwort auf die Eintrittswahrscheinlichkeit  $p$  ist geringer als die uninteressante Menge  $p_0$  ( $p \leq p_0$ ). Versus  $H_1$ : Die tatsächliche Eintrittswahrscheinlichkeit  $p$  ist wenigstens die Zielebene  $p_1$  ( $p \geq p_1$ ). In dieser Studie wird der uninteressante Bereich als  $p_0 = 0.80$  bezeichnet, was eine akute steroid-resistente Abstoßung bei 20% der beobachteten Patienten innerhalb von 30 Tagen nach LTX bedeutet. Die Zielebene wird als  $p_1 = 0.95$  definiert, dies bedeutet, dass 5% des Gesamtkollektivs innerhalb von 30 Tagen eine frühe steroid-resistente Abstoßung erleiden. (47)

Von dieser Annahme ausgehend werden neun Patienten in der ersten Phase beobachtet. Falls sieben oder weniger Patienten nicht auf diese Therapie ansprechen, wird die Untersuchung beendet. Wenn sieben oder mehr Patienten auf diese Regime ansprechen, werden weitere 18 Patienten in die Untersuchung aufgenommen. (47)

Bei einer Gesamtmenge von 27 Patienten werden folgende Entscheidungen gefällt:

Wenn 23 oder weniger Patienten nicht auf die Therapie reagieren, kann  $H_0$  nicht angenommen werden. Bei Eintritt dieses Falls ist die immunsuppressive Therapie mit hoher Wahrscheinlichkeit als eine nicht wirksame Therapie einzustufen, ihre Testung in einer größeren Studie daher wertlos. (47)

Wenn 24 oder mehr Patienten auf die Therapie reagieren, kann  $H_0$  angenommen werden. In diesem Fall ist das immunsuppressive Regime als wirksame Therapie einzustufen. (47)

Wenn die Therapie als nicht wirksam eingestuft wird, ergibt sich eine Eintrittswahrscheinlichkeit für die Wirksamkeit von 0.049 (die Ziel-Signifikanz wurde

## **Patienten und Methoden**

auf 5% festgelegt). Ist die Therapie als wirksam eingestuft, erwartet man eine Eintrittswahrscheinlichkeit für die Unwirksamkeit von 0.198 (das Ziel für diese Menge wurde auf 20% festgelegt). Die bestätigende Analyse wird auf das zu behandelnde Kollektiv angewendet. (47)

### **3.2.1.5 Genehmigung durch Behörden**

Die Studie wird in Anlehnung an die Deklaration von Helsinki in ihrer aktuellen Version und der Good Clinical Practice/International Committee of Harmonization-Richtlinien (GCP/ICH) durchgeführt.

Die unabhängige Ethikkomission der Universität Regensburg erteilte die Zulassung der Studie am 16. November 2007 (Geschäfteszeichen: **07-111-0012**). Das BfArM genehmigte die Durchführung der Studie im November 2008 (EudraCT-Nummer 2007-003561-40). Zudem erging die Genehmigung der Regierungsoberbehörde der Oberpfalz am 15. Januar 2008. Die Studie ist seit 15. Januar 2008 unter <http://www.clinicaltrials.gov> (NCT00604357) gelistet. (47)

### **3.2.1.6 Datenerhebung in der PATRON07-Studie (prospektive Erhebung)**

Die Datenerhebung beginnt am Tag 0 (Zeitpunkt vor Transplantation) und endet zwölf Monate nach Transplantation. In den ersten 30 Tagen nach Transplantation gibt es neun Visiten, die am Tag der Transplantation beginnen. Während der ersten zehn Tage sind fünf Visiten angesetzt. Ab Tag 10 wird das Visitenintervall verlängert, so dass alle fünf Tage, also an Tag 10, Tag 15, Tag 20, Tag 25 und Tag 30 eine Visite abgehalten wird und danach in Abständen von drei Monaten.

Zu Beginn der Dokumentation werden das Alter, Geschlecht und Demographie des Patienten aufgenommen, die Grundkrankheit, die zur Transplantation führt und relevante anamnestische Daten beschrieben.

Bei den Vitalzeichen werden Größe, Gewicht, Puls, Blutdruck, Körpertemperatur, der Karnowsky-Index und EKG-Pathologien bestimmt. Diese Angaben werden bei jeder Patientenvisite erneut erhoben, um den Verlauf der Vitalzeichen, die Entwicklung des Gewichts und den Karnowsky-Index nachvollziehen zu können. Ab Visitentag 2 werden zusätzlich zu den Vitalzeichen der Beatmungsstatus, die Gabe von Katecholaminen und die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie dokumentiert. Bei Patientinnen, die vor der Menopause transplantiert werden, wird ein Schwangerschaftstest durchgeführt. Visitenlabor, Urinanalyse und die Berechnung

## Patienten und Methoden

der GFR nach der Cockroft-Gault-Formel und der MDRD-Formel finden bei jeder der 13 Visiten statt.

Das Visitenlabor umfasst Blutbild (Hämoglobin, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten) und die Bestimmung von Natrium, Kalium, Kreatinin, Harnstoff, GOT, GPT, Gamma-GT, Alkalische Phosphatase, Bilirubin (gesamt), Cholinesterase, Lactatdehydrogenase, Quick-Wert, INR und partielle Thromboplastinzeit (pTT). Bei der Visite 1, also am Tag der Transplantation, wird zusätzlich Cholesterin, Triglyceride, HbA1c, Cystatin C und die Blutgruppe bestimmt und der Infektionsstatus des Patienten in Bezug auf Hepatitis B und C, Cytomegalivirus (CMV Ig M und CMV Ig G), Epstein-Barr-Virus (EBV) und Humanes Immundefizienz-Virus (HIV) getestet.

An allen Visitentagen wird die Medikation des Patienten dokumentiert. Bei der Einnahme immunsuppressiver Medikamente wird zusätzlich an allen Visitentagen die Konzentration der jeweiligen Substanz im Blut bestimmt.

Am Visitentag 1 wird die Grunderkrankung, die zur Transplantation geführt hat und der MELD-Score angegeben, sowie nach Child-Pugh klassifiziert. Zu diesem Zeitpunkt werden auch Informationen zum Organspender aufgenommen: Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Demographie, Spender-Umstände (Lebendspende, Organentnahme nach Feststellung des Todes), Infektstatus (Hepatitis B und C, CMV, HIV), Gamma-GT und Natrium, die erste kalte Ischämiezeit des Organs (Abklemmen der Gefäße bis zur Organentnahme) und die Flüssigkeit, die zur Spülung des Organs benutzt wurde.

Bei Visite 1 wird der Verlauf der Transplantation beschrieben: Die kalte Ischämiezeit gesamt (von Organentnahme bis zum Gefäßanschluss im Empfänger), die Anastomose des Gallengangs (end zu end, side zu side, Hepaticojejunostomie), der Blutverlust gesamt, die Menge an verabreichtem fresh frozen Plasma (FFP) und Erythrozytenkonzentraten, an refundiertem Cell-Saver Blut, an verabreichten Katecholaminen und die Diurese bzw. renale Ersatztherapie.

Eine sonographische Untersuchung des Abdomens und im Speziellen des Transplantats in Bezug auf Flussverhältnisse in den Gefäßen, Parenchymverhältnisse und freie Flüssigkeit werden einen Tag, zehn Tage, drei Monate, sechs Monate und zwölf Monate nach LTX durchgeführt.

## Patienten und Methoden

Ab Tag 1 nach Transplantation müssen während jeder Visite eine mögliche akute Rejektion des Transplantats mit genauer Behandlung, sowie unerwünschte Ereignisse, auch wenn sie ohne kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation stehen, dokumentiert werden. (47)

	Tag											Monat		
	0	1	2	3	4	10	14/15	20/21	25/26	30	3	6	12	
Krankengeschichte <sup>1</sup>	X													
Daten zur Transplantation	X													
cGFR	X	X	x	X	x	X	x	x	X	x	x	x	x	x
Labor <sup>2</sup>	X	X	x	X	x	X	x	x	X	x	x	x	x	x
Ultraschall <sup>3</sup>	X	X				X					x	x	x	
Abstoßung		X	x	X	x	X	x	x	X	x	x	x	x	x
AE (z.B. Infektion, Nierenunterstützung, Wundheilung)	X	X	x	X	x	X	x	x	X	x	x	x	x	x
Sirolimus Konzentration (4-10 ng/mL)							x	x	X	x	x	x	x	x

**Tabelle 4: Übersicht Visittage PATRON07-Studie (47)**

1: Hauptaugenmerk auf Lebererkrankung, stattgefundene Infektionen, Nierenerekrankungen

2: Na, K, Kreatinine, HArnstoff, GOT, GPT, AP, yGT, Bilirubin, CHE, LDH, Quick, pTT, Hb, Leukozyten, Thrombozyten, Cholesterin und Triglyceride (day 0 and 30)

3: Zusätzliche Untersuchungen im Falle von pathologischen Auffälligkeiten und Indikationen.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse der retrospektiven Pilot-Analyse der Bottom-Up Immunsuppression

#### 4.1.1 Demographische Übersicht

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten beider Gruppen zeigten keine Unterschiede in Alter, Geschlecht und BMI. Der gemittelte labMELD-Score der ersten Gruppe (A) lag bei 28 (im Bereich zwischen 17-38), der der Vergleichsgruppe (B) bei 26 (im Bereich zwischen 10-40). Die Ursachen für die Lebererkrankung waren in beiden Gruppen vergleichbar. In der Gruppe (B) befand sich jedoch eine signifikant höhere Anzahl an HCC-Patienten. Auch die CMV-Konstellation zwischen Spender und Empfänger war in beiden Gruppen ähnlich, identisch die kalten und warmen Ischämiezeiten. In der Gruppe A mussten signifikant mehr Blutprodukte intraoperativ verabreicht werden als in der Vergleichsgruppe. (39)

	Arm 1 n=15	Arm 2 n=15	p-Wert
<b>Alter (Jahren)</b>	59 (46 bis 68)	58.5 (43 bis 68)	0.92
<b>Geschlecht</b>	13 männlich	13 männlich	0.70
	2 weiblich	2 weiblich	0.32
<b>BMI</b>	27 (19 von 34)	25 (23 von 33)	0.43
<b>LabMELD</b>	28 (17 von 38)	26 (10 von 40)	0.91
<b>Diabetes</b>	3 von 15	5 von 15	0.83
<b>Art. Hypertonus</b>	4 von 15	5 von 15	0.82

**Tabelle 5: Demographische Daten beider Gruppen, retrospektive Pilot-Analyse mit Bottom-Up-Immunsuppression (39)**

## Ergebnisse

### 4.1.2 Signifikant verbesserte Nierenfunktion in der Bottom-Up Gruppe

In Bezug auf Dialyse nach Transplantation zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. In der Gruppe A mussten 9 von 15 Patienten im Mittel 13 Tage (Werte: 1 - 35 Tage) einer Dialyse zugeführt werden, in der Vergleichsgruppe lediglich 4 der 15 Patienten, wobei der Median bei einem Tag lag. (39)

Der Ausgangswert der Nierenfunktion war in beiden Gruppen gleich, jedoch zeigten sich nach 6 und 12 Monaten in Gruppe B signifikant bessere Nierenfunktionsparameter (Serumkreatinin und eGFR) als in Gruppe A (eGFR p 0,042 nach 6 Monaten, p 0,027 nach 12 Monaten, Serum-Kreatinin p 0,006 nach 6 Monaten, p 0,006 nach 12 Monaten). (39)

	Gruppe A n=15	Gruppe B n=15	p
<b>Tag 0</b>	52 (17 bis 76)	33 (18 bis 76)	0.105
<b>Monat 6</b>	59 (30 bis 83)	70 (53 bis 166)	0.042
<b>Monat 12</b>	55 (29 bis 88)	76 (56 bis 156)	0.027

**Tabelle 6: Nierenfunktion im Median (Minimum bis Maximum), eGFR-Werte (Cockcroft-Gault) in ml/min, retrospektive Pilot-Analyse mit Bottom-Up-Immunsuppression (39)**

	Gruppe A n=15	Gruppe B n= 15	p
<b>Tag 0</b>	1,8 (1,5 bis 4,0)	2,4 (1,5 bis 3,0)	0,24
<b>Monat 6</b>	1,3 (0,9 bis 4,0)	1,1 (0,4 bis 1,90)	0,006
<b>Monat 12</b>	1,6 (0,9 bis 3,2)	1,2 (0,7 bis 1,5)	0,006

**Tabelle 7: Nierenfunktion dargestellt im Median (Minimum bis Maximum) Serum-Kreatinin mg/dl, retrospektive Pilot-Analyse mit Bottom-Up-Immunsuppression (39)**

### 4.1.3 Akute Abstoßungen

BPAR trat dreimal in Gruppe A, fünfmal in Gruppe B auf. Alle Patienten mit einer Episode von BPAR wurden initial mit einem Steroid Bolus (500 mg/d für 3 Tage)

## **Ergebnisse**

behandelt. In der Gruppe A wurde zusätzlich die Konzentration von CyA erhöht, in der Gruppe B CyA oder Sirolimus der bestehenden Immunsuppression hinzugefügt. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die BANFF Score activity index (RAI) ist erwähnenswert. Hier zeigte sich, dass in der Gruppe A weniger aggressive Abstoßungen auftraten als in der Vergleichsgruppe, sie alle waren unter Therapie reversibel. Die Gesamt mortalität bezifferte sich auf 7 innerhalb des ersten Jahres, in der Gruppe A starben 4, in der Gruppe B 3 Patienten. Der Vergleich der Einjahresmortalität zeigte keinen signifikanten Unterschied beider Gruppen. (39)

### **4.1.4 Unerwünschte Ereignisse und Daten der Immunsuppression**

In Summe wurden 92 unerwünschte Ereignisse beschrieben, welche sich gleichmäßig auf beide Gruppen verteilten (jeweils 46). Die für Sirolimus typischen Nebenwirkungen: orale Ulzera, schlechtere Wundheilung, Thrombozytopenie und periphere Ödeme, waren in der Gruppe B etwas, jedoch nicht signifikant erhöht. Zu erwähnen ist, dass in dieser Gruppe keine Thrombosen der Arteriae (Aa.) Hepatica auftraten. Die Häufigkeit des Auftretens von intraabdominalen Abszessen, Biliomen, sowie Cholangitis oder Cholestase waren in beiden Gruppen vergleichbar. Nicht signifikant, aber erhöht waren in der Gruppe A Pneumonien und konsekutives Lungenversagen, was zu Reintubation und/oder zu Tracheotomie geführt hat. Zusammenfassend haben die Komplikationen in der Gruppe A zu einem signifikant längeren Aufenthalt in der Intensivstation geführt als in der Gruppe B. (39)

In der Gruppe A behielt man die Immunsuppression mit CyA bei Werten von 120 bis 140 ng/ml bei. In der frühen postoperativen Periode war das Therapieziel 140 ng/ml (Median am dritten postOP Tag: 142 ng/ml (Werte zwischen 115 und 165 ng/ml)), die Dosis wurde dann langsam auf 120 ng/ml reduziert (Median nach einem Jahr: 123 ng/ml (Werte zwischen 98 und 163 ng/ml)). (39)

In der Vergleichsgruppe wurde lediglich bei BPARs CyA oder Sirolimus zur erweiterten Immunsuppression hinzugefügt. In dieser Gruppe bekamen vier Patienten CyA (Werte zwischen 80 und 100 ng/ml), ein Patient erhielt Sirolimus. Bei den Patienten, die CyA nach einer BPAR bekamen, lagen die CyA-Werte unter denen der Gruppe A, eine Signifikanz gegenüber der Gruppe B war nicht erkennbar. (39)

## **Ergebnisse**

Fünf Patienten der Gruppe B, die keine klinischen Zeichen einer Abstoßung, keine Nebenwirkungen von MMF und einen stabilen Verlauf zeigten, bekamen ab dem 30. Tag nach Transplantation Sirolimus als erweiterte Immunsuppression. Ein Jahr nach Transplantation hatten acht von zwölf Patienten eine CYA-freie immunsuppressive Therapie. (39)

Die vor Transplantation bestehende Nierenfunktion war in beiden Gruppen vergleichbar. In der Gruppe A zeigte sich ein Serum-Kreatinin im Mittel von 1,8 mg/dl (Werte zwischen 1,5 und 4,0 mg/dl), in der Vergleichsgruppe von 2,4 mg/dl (Werte zwischen 1,5 und 4,0 mg/dl). (39)

In Gruppe B mussten zwei Patienten vor Transplantation dialysiert werden, in Gruppe A kein Patient. (39)

## **4.2 Ergebnisse aus PATRON07**

### **4.2.1 Demographischen Daten der Empfänger**

Die Gesamtzahl der Studienteilnehmer betrug 27 (n=27), unter ihnen waren acht Frauen mit einem Durchschnittsalter von 55,7 Jahren (26,7 - 66,8 Jahre). Der MELD-Score lag zwischen 13 und 40, der Durchschnittswert betrug 26,7 (Median 28), die Standard-Abweichung 9,0. Bei sechs Probanden wurde zum Zeitpunkt der Transplantation eine Dialysetherapie vorgenommen. Der Kreatininwert vor Transplantation betrug im Durchschnitt 2,1 mg/dl (von 0,4 mg/dl - 6,2 mg/dl) (Median  $2,0 \pm 1,1$  mg/dl), die durchschnittliche GFR nach Cockroft-Gault (ml/min) lag bei 39,7 (15 - 131 ml/min) (Median  $38 \pm 25,8$  ml/min), nach MDRD (ml/min) durchschnittlich bei 30,6 (11 - 70 ml/min) (Median  $24 \pm 17,1$  ml/min). (42)

Der Durchschnittswert weiterer im Blut untersuchter Parameter waren: INR-Wert 1,7 (1,0 - 2,6), Bilirubin am Tag 0 10,9 mg/dl (0,3 - 35 mg/dl), Hämoglobin (Hb) 9,2 mg/dl (6,4/nl - 12,8/nl), Leukozyten 6,7/nl (2,7/nl - 13,9/nl), Thrombozyten 91/nl (18/nl - 317/nl), Natrium vor Transplantation 134,5 mmol/l (121 mmol/l – 145 mmol/l), Cholesterinesterase 2684 U/l (1031 U/l - 6179 U/l), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) 191 U/l (11 U/l - 1430 U/l), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) 95 U/l (7 U/l - 631 U/l),  $\gamma$ -Glutaryltransferase ( $\gamma$ -GT) vor Transplantation 147 U/l (24 U/L - 561 U/l) alkalische Phosphatase (AP) 191 U/l (58 U/l - 1010 U/l). (42)

# Ergebnisse

## Recipient Baseline

Demographics	Median	Min. to Max.	Mean	Std.-Dev.
<b>n=27</b>				
Alter	55,7	26,7 bis 66,8	53,7	9,2
Geschlecht		19 männlich 8 weiblich		
MELD	28	13 bis 40	26,7	9,0
Dialyse (j/n)		6 j 21 n		
Kreatinin (mg/dl)	2,0	0,4 bis 6,2	2,1	1,1
INR	1,5	1,0 bis 2,6	1,7	0,1
Bilirubin (mg/dL)	4,6	0,3 bis 35	10,9	11,6
GFR				
Cockcroft-Gault (ml/min.)	38	15 bis 131	39,7	25,8
MDRD (ml/min.)	24	11 bis 70	30,6	17,1
Karnowsky-Index	30	10 bis 100	44,8	28,5
Natrium (mmol/L)	135	121 bis 145	134,5	5,5
Cholinesterase (U/l)	2148	1031 bis 6179	2684	1391
Hämoglobin (g/dL)	9,1	6,4 bis 12,8	9,2	1,7
Leukozyten (/nl)	6,1	2,7 bis 13,9	6,7	2,6
Thrombozyten (/nl)	61	18 bis 317	91	81
GOT (U/L)	56	11 bis 1430	191	326

## Ergebnisse

GPT (U/L)	59	7 bis 631	95	135
gamma-Glutaryltransferase (U/L)	109	24 bis 561	147	136
Alkalische Phosphatase (U/L)	138	58 bis 1010	191	189

**Tabelle 8: Demographische Daten Empfänger, PATRON07 (42)**

Die Genese der zur Transplantation führenden Erkrankungen war unterschiedlich. Führend waren die nutritiv-toxische Genese (n=12), gefolgt von chronischer Hepatitis-C-Infektion (n=3), α-1-Antitrypsin-Mangel (n=3), akutem Leberversagen (n=2), polyzystischer Lebererkrankung, chronischer Hepatitis-B-Infektion, primär sklerosierender Cholangitis, primär biliäre Zirrhose, sekundär sklerosierender Zirrhose, kryptogener Leberzirrhose und Budd-Chiari-Syndrom (alle n=1). (42)

Ursachen der Leberzirrhose	n
Nutritiv-toxisch	12
Hepatitis-C-Infektion	3
Alpha-1-Antitrypsin Mangel	3
Akutes Leberversagen	2
Polyzystische Lebererkrankung	1
Hepatitis-B-Infektion	1
Primär sklerosierende Cholangitis	1
Primär biliäre Cholangitis	1
Sekundär sklerosierende Cholangitis	1
Kryptogen	1
Budd-Chiari Syndrom	1
<b>Insgesamt</b>	<b>27</b>

**Tabelle 9: Ursachen Leberzirrhose, PATRON07 (42)**

## Ergebnisse

### 4.2.2 Demographische Daten der Spender

Die transplantierten Organe waren in den meisten Fällen Organe in toto (n=26), einmal wurde eine Split-Leber (erweiterter rechter Leberlappen) transplantiert.

Die Organspender waren in 16 Fällen Frauen mit durchschnittlichem Alter von 43,3 Jahren (15 bis 69 Jahre) und Mittelwert der Körpergröße von 173 cm (150 cm bis 190cm), des Körpergewichts von 76 kg (60 kg bis 120 kg) und des Body-Mass-Index von 25 (19 bis 38).

Der durchschnittliche Wert des Natriumgehalts bei den Spendern lag bei 145 mmol/l (129 mmol/l bis 158 mmol/l), der der  $\gamma$ -GT im Mittel bei 81 U/l (1 U/l bis 614 U/l).

Die Zeit zwischen Abklemmen der Gefäße bis zur Organentnahme (Cross-Clamp-Hepatectomy) dauerte im Durchschnitt 40 Minuten (15 min bis 63 min).

Der Status der Cytomegalieinfektion (CMV) von Spender und Empfänger war relativ ausgeglichen, wobei die größte Gruppe (n=10) die war, in der sowohl Spender, als auch Empfänger CMV negativ waren. In 6 Fällen waren Spender und Empfänger CMV positiv, in 6 weiteren Fällen war der Empfänger CMV negativ, der Spender jedoch CMV positiv und in der kleinsten Gruppe (n=5) war der Empfänger CMV positiv und der Spender CMV negativ.

Die kalte Ischämiezeit (Zeitpunkt zwischen Organentnahme und Eröffnung der Gefäße im Empfänger-Situs) betrug durchschnittlich 533 Minuten (390 min bis 770min), der Blutverlust lag im Durchschnitt bei 2671 ml (200 ml bis 16000 ml). (42)

---

Spender- und Transplantationsdaten	Median	Min. to Max.	Mean	Std.-Dev.
<b>n=27</b>				
Alter	44	15 bis 69	43,3	13,8
Geschlecht		16 männlich 11 weiblich		
Gewicht (kg)	70	60 bis 120	76	15,2

---

## Ergebnisse

Größe (cm)	173	150 bis 190	173	8,4
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25	19 bis 38	25	5
Natrium (mmol/l)	147	129 bis 158	145	7
yGT (U/l)	26	1 bis 614	81	139
Warme ischämie Zeit (min)	43	15 bis 63	40	10
		6 +/+		
CMV-Empfänger zu		5 +/-		
CMV-Spender-Status		6 -/+		
		10 -/-		
CIT (min)	522	390 bis 770	533	102
Blutverlust (min)	1900	200 bis 16.000	2671	3259

**Tabelle 10: Spender- und Transplantationsdaten, PATRON07 (42)**  
Organ Typ: gesamtes Organ (26), erweiterter rechter Organ Split (1)

### 4.2.3 Endpunkte der PATRON07-Studie

#### 4.2.3.1 Auswertung primärer Endpunkt

Keiner der ersten neun Patienten hatte eine akute Abstoßungsreaktion innerhalb der ersten 30 Tage, sodass wir das immunsuppressive Protokoll für sicher hielten und weitere 18 Patienten einschlossen. Diese 27 Patienten wurden, da es zu keiner steroid-resistenten Abstoßungsreaktion gekommen war, für ein Jahr nach LTX beobachtet. (42)

In den ersten 30 Tagen kam es zu fünf Episoden (18,5%) von BPAR (biopsy proven acute rejection), wobei es zu keiner steroid-resistenten Abstoßung (BPAR ohne Besserung nach zwei Zyklen Prednisolon 500 mg über drei Tage) eines transplantierten Organs kam. Die fünf Episoden innerhalb der ersten 30 Tage fanden an Tag 7, 9, 12, 15, und 23 statt. Lediglich eine Person wurde auf ein Tacrolimus basierte Immunsuppression umgestellt, von den übrigen vier Patienten hatten zwei

## **Ergebnisse**

ein Sirolimusspiegel unter 4 ng/ml, welcher daraufhin angehoben wurde, die anderen beiden Patienten hatten einen normalen Sirolimusspiegel. (42)

### **4.2.3.2 Auswertung sekundäre Endpunkte**

4.2.3.2.1 Inzidenz für akute Abstoßungsreaktionen nach 30 Tagen, drei Monaten, sechs Monaten und zwölf Monaten.

Während der Beobachtungszeit von zwölf Monaten kam es zu 13 akuten Abstoßungsreaktionen bei zehn von 27 Patienten (37%), wobei drei Patienten zwei akute Abstoßungen erlitten. Die Aktivitätsstufen der Abstoßungsreaktionen (RAI) waren: RAI 3 (n=4), RAI 4 (n=1), RAI 5 (n=2), RAI 6 (n=4) und RAI 7 (n=2). (42)

Die Zahl akuter Abstoßungsreaktionen betrug während der ersten 30 Tage fünf, dies sind 18,5% der Transplantierten.

Zwischen Anfang des zweiten Monates und Ende des dritten Monats kam es zu vier weiteren akuten Abstoßungsreaktionen, sodass die Gesamtinzidenz bei 29,6% liegt.

Zwischen Monat 4 und 6 kam es zu keiner weiteren Abstoßungreaktion.

Innerhalb des letzten Beobachtungszeitraums (Monat 7 – Ende Monat 12) traten vier akute Abstoßungsreaktionen auf, sodass die Gesamtinzidenz (nicht pro Patient) am Ende des Beobachtungszeitpunkts (Ende Monat 12) bei 13 (48%) liegt. (42)

Zusammenfassend gab es fünf akute Abstoßungsreaktionen vor Ende des ersten Studienmonats und acht nach dem ersten bis Ende des zwölften Studienmonats. Vier der Abstoßungsreaktionen traten vor dem sechsten Monat (zweiter bis Ende sechster Studienmonat), vier nach dem sechsten Monat (siebten bis Ende zwölften Studienmonat) auf. (42)

4.2.3.2.2 Anzahl akuter Abstoßungsreaktionen pro Patient.

Wie bereits beschrieben traten bei zehn Patienten (37%) während des gesamten Beobachtungszeitraums akute Abstoßungsreaktionen auf, wobei drei der zehn Patienten zwei akute Abstoßungen durchmachten und damit die Gesamtanzahl der akuten Abstoßungen auf 13 stieg (48%). (42)

4.2.3.2.3 Zeitpunkt akuter Abstoßungsreaktionen nach LTX

Die Zeitpunkte der akuten Abstoßungsreaktionen waren die Tage: 7, 9, 12, 15, 23, 38, 82, 60, 90, 183, 191, 208 und 330. (42)

## Ergebnisse

### 4.2.3.2.4 Verbesserung und Verschlechterung der Nierenfunktion im Monat 1, 3, 6 und 12 nach LTX, im Vergleich zu der Nierenfunktion vor LTX

Die Nierenfunktion der Patienten wurde nach der Transplantation mittels Bestimmungen von Kreatinin, Harnstoff und GFR, die sowohl in MDRD als auch in Cockcroft-Gault berechnet wurden, regelmäßig überprüft. Hier zeigte sich im Vergleich zum Ausgangswert eine wesentliche Verbesserung der Nierenfunktion in allen gemessenen und berechneten Laborwerten. Signifikant ( $p=0,007$ ) verbesserte sich die Nierenfunktion innerhalb der ersten 30 Tage nach LTX. (42)

Parameter	Tag 0	Tag 30	Monat 3	Monat 6	Monat 12
Kreatinin (mg/dl)	2,1	1,4	1,2	1,5	1,4
Harnstoff (mg/dl)	106,0	79,4	59,1	61,2	55,6
GFR (ml/min) Cockcroft-Gault	50	83	84	68	70
GFR (ml/min) MDRD	37	72	73	62	65

**Tabelle 11: Durchschnittswerte Nierenfunktion aller Patienten, PATRON07 (42)**

Die GFR (MDRD und Cockcroft-Gault) zeigte im dritten Monat eine, verglichen mit dem Ausgangswert, signifikante ( $p <0,001$ ) Verbesserung der Nierenfunktion.

In den folgenden Monaten konnte eine, allerdings nicht signifikante, Verbesserung der Nierenfunktion in den nicht nur errechneten, sondern auch in den gemessenen Werten (Kreatinin und Harnstoff), beobachtet werden.

Bei Kreatinin war eine Reduktion des Ausgangswertes (2,1 mg/dl) um 0,7 mg/dl nach 30 Tagen, eine weitere Reduktion auf 1,2 mg/dl nach drei Monaten, dann ein sanfter Anstieg auf 1,5 mg/dl und nach zwölf Monaten eine leichte Reduktion um 0,1 mg/dl auf 1,4 mg/dl nachzuweisen.

Der Harnstoff fiel nach insgesamt zwölf Monaten um fast die Hälfte, von 106 mg/dl auf 55,6 mg/dl. Bereits nach 30 Tagen verringerte sich der Ausgangswert um etwa ein Drittel auf 79,4 mg/dl, nach drei Monaten auf 59,1 mg/dl und stieg nach sechs Monaten leicht an auf 62 mg/dl.

## Ergebnisse

Die errechnete Nierenfunktion durch MDRD und Cockcroft-Gault zeigte ebenfalls eine Verbesserung über den gesamten Beobachtungszeitraum. Auffällig ist, dass sich die Nierenfunktion bereits nach 30 Tagen um mehr als 50% verbessert hat: MDRD von 37 ml/min auf 72 ml/min und Cockcroft-Gault von 50 ml/min auf 83 ml/min. Im weiteren Verlauf kam es bis zum dritten Monat zu einer minimalen Verbesserung der Nierenfunktion, die, verglichen mit dem Ausgangswert, signifikant war (MDRD von 72 ml/min auf 73 ml/min und Cockcroft-Gault von 83 ml/min auf 84 ml/min). In Monat 6 verschlechterte sich die Nierenfunktion (MDRD von 73 ml/min auf 62 ml/min und Cockcroft-Gault von 84 ml/min auf 68 ml/min), nach zwölf Monaten verbesserte sie sich wieder, jedoch nicht signifikant (MDRD von 62 ml/min auf 65 ml/min und Cockcroft-Gault von 68 ml/min auf 70 ml/min). (42)

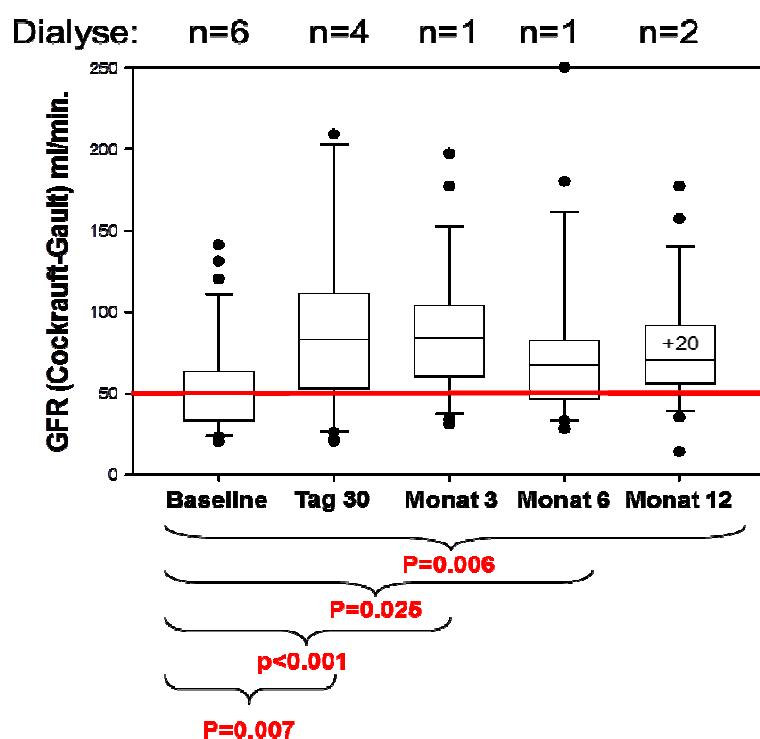


Abbildung 2: Nierenfunktion (GFR in ml/min nach Cockroft-Gault) vor LTX (Baseline), nach LTX an Tag 30, Monat 3, Monat 6 und Monat 12, PATRON07 (42)

## Ergebnisse

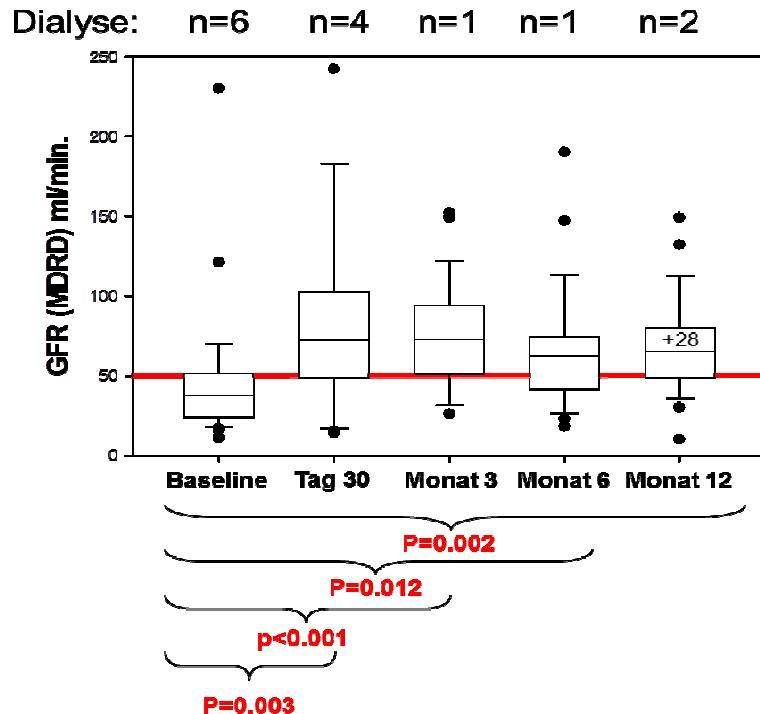


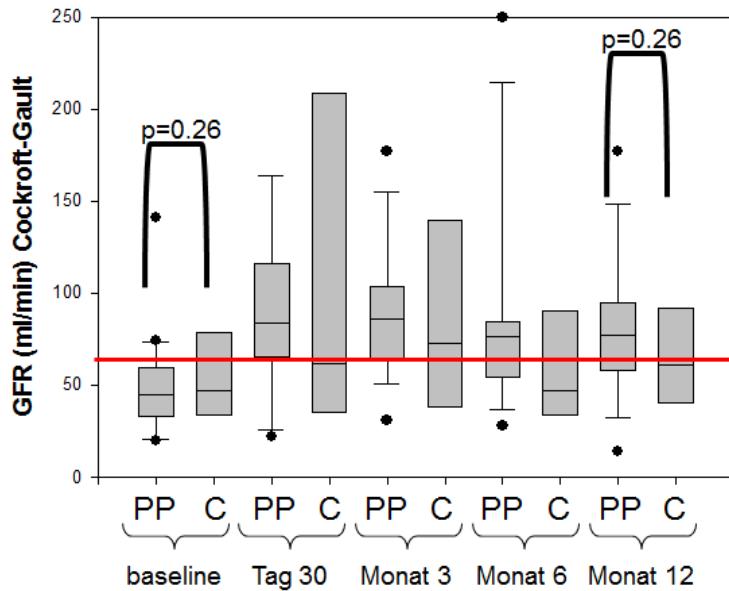
Abbildung 3: Nierenfunktion (GFR in ml/min nach MDRD) vor LTX (Baseline), nach LTX an Tag 30, Monat 3, Monat 6 und Monat 12, PATRON07 (42)

Die Subgruppenanalyse ergab, dass in den Gruppen, die nach Protokoll behandelt wurden (CNI frei) und die, die im Verlauf CNI bekommen haben, kein signifikanter Unterschied in der Nierenfunktion erkennbar war. Dieses Ergebnis war unabhängig vom Zeitpunkt der Betrachtung (primärer Endpunkt am Tag 30, sekundärer Endpunkt nach zwölf Monaten) und der Berechnungsformel (MDRD und Cockroft-Gault).

Es zeigte sich an Tag 30 nach Transplantation eine bessere Nierenfunktion (66 ml/min versus 43 ml/min; p=0,047) in der Gruppe die 30 Tage CNI-frei therapiert wurden (n=20) verglichen mit den Patienten die mit CNI therapiert wurden (n=7). (42)

Nach einem Jahr wurden Patienten ohne CNI (n=15) Patienten mit CNI (n=12) gegenübergestellt. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied in GFR (MDRD) ein Jahr nach Transplantation (p=0,16). (42)

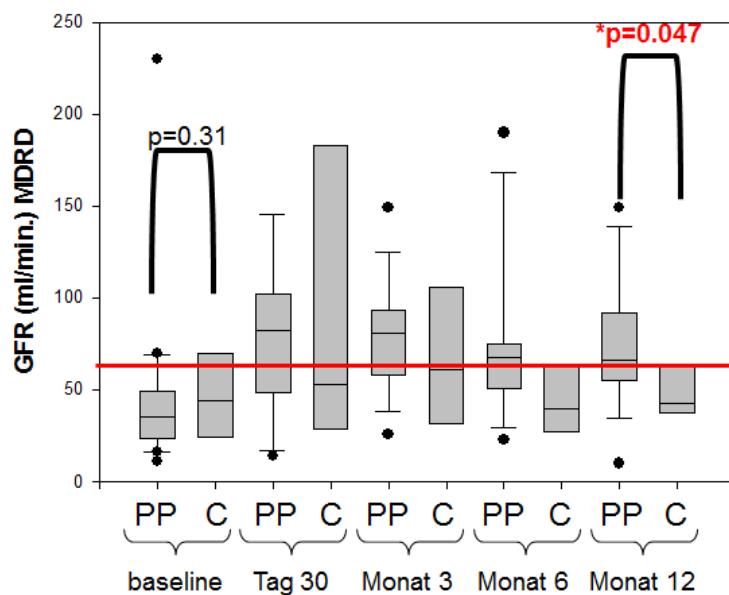
## Ergebnisse



**Abbildung 4: Subgruppenanalyse der Nierenfunktion (GFR in ml/min nach Cockcroft-Gault) bis zum primären Endpunkt, PATRON07 (42)**

Subgruppenanalyse der Nierenfunktion bis zum primären Endpunkt:

GRF > 60 ml/min oder Creatinin > 1.5 mg/dL und CNI-freie IS innerhalb der ersten 30 Tage nach Transplantation (Protokollgruppe [PP] vs. Kontrollgruppe [C])

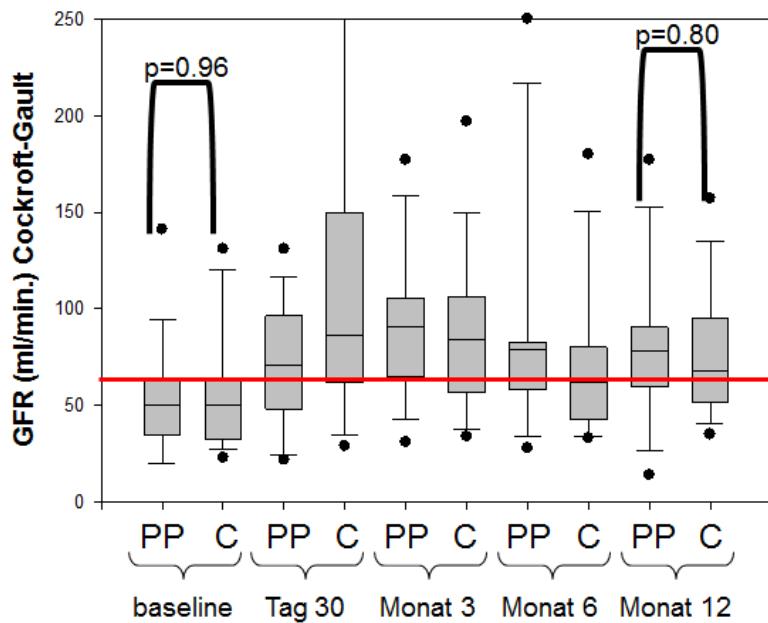


**Abbildung 5: Subgruppenanalyse der Nierenfunktion (GFR in ml/min nach MDRD) bis zum primären Endpunkt, PATRON07 (42)**

Subgruppenanalyse der Nierenfunktion bis zum primären Endpunkt:

GRF > 60 ml/min oder Creatinin > 1.5 mg/dL und CNI-freie IS innerhalb der ersten 30 Tage nach Transplantation (Protokollgruppe [PP] vs. Kontrollgruppe [C])

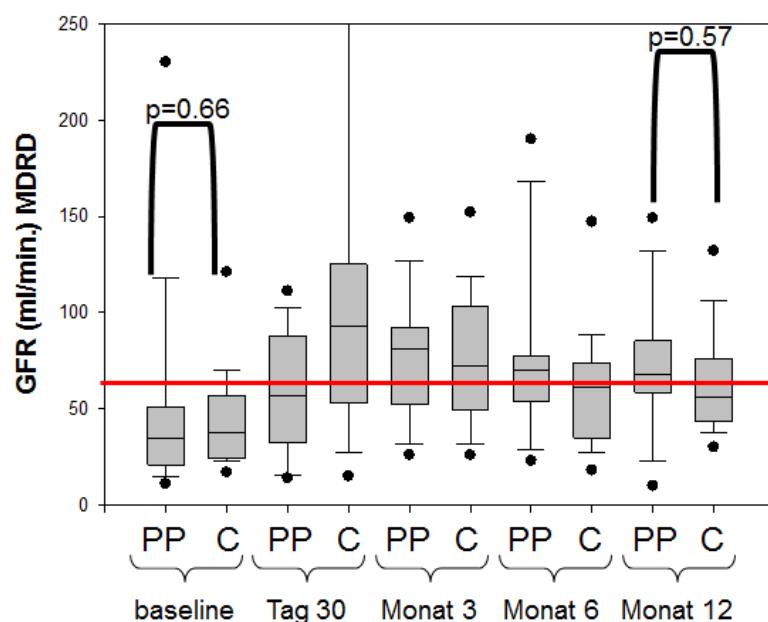
## Ergebnisse



**Abbildung 6: Subgruppenanalyse der Nierenfunktion (GFR in ml/min nach Cockcroft-Gault) bis zum sekundären Endpunkt, PATRON07 (42)**

Subgruppenanalyse der Nierenfunktion bis zum sekundären Endpunkt:

GRF > 60 ml/min oder Creatinin > 1.5 mg/dL und CNI-freie IS innerhalb von 12 Monaten nach Transplantation (Protokollgruppe [PP] vs. Kontrollgruppe [C])



**Abbildung 7: Subgruppenanalyse der Nierenfunktion (GFR in ml/min nach MDRD) bis zum sekundären Endpunkt, PATRON07 (42)**

Subgruppenanalyse der Nierenfunktion bis zum sekundären Endpunkt:

GRF > 60 ml/min oder Creatinin > 1.5 mg/dL und CNI-freie IS innerhalb von 12 Monaten nach Transplantation (Protokollgruppe [PP] vs. Kontrollgruppe [C])

## Ergebnisse

### 4.2.3.2.5 Renale Ersatztherapie

Vor Lebertransplantation erhielten sechs Patienten ein Nierenersatzverfahren, bis zu Tag 30 nach LTX waren es noch vier Patienten, bis zum zwölften Monat wurden zwei Patienten dialysiert. Zwei zusätzliche Patienten erhielten eine Dialysetherapie in den letzten Lebenstagen auf Intensivstation. (42)

### 4.2.3.2.6 Funktion der transplantierten Leber

Ziel der Lebertransplantation ist die Wiederherstellung der Leberfunktion, sodass Eliminationsprozesse (Bilirubin), Syntheseprozesse (INR) und andere Funktionen normal ablaufen.

An den, im Beobachtungszeitraum erhobenen Laborwerten der lebertransplantierten Patienten zeigt sich, dass diese Funktionen gut übernommen werden. (42)

Parameter	Baseline	Tag 30	Monat 3	Monat 6	Monat 12
Bilirubin (mg/dL)	10,9	1,2	0,7	0,5	0,6
INR	1,7	1,1	1,1	1,0	1,1
GOT (UI/L)	191	33	27	58	30
GPT (UI/L)	96,4	61,5	40,9	64,1	33,3
γ-GT (U/L)	131	199,9	196,6	176,2	98,8

**Tabelle 12: Durchschnittliche Leberwerte vor LTX (Baseline), nach LTX an Tag 30, Monat 3, Monat 6 und Monat 12, PATRON07 (42)**

Bilirubin und INR normalisierten sich bereits 30 Tage nach Transplantation. Dasselbe gilt für GOT unserer Kohorte (n=27) nach 30 Tagen, für GPT nach etwa zwölf Monaten. Die γ-GT ist der einzige Laborwert, der über die gesamte Beobachtungszeit (zwölf Monate) nur langsam fällt und im gesamten Beobachtungszeitraum nie im Normalbereich ist. (42)

### 4.2.3.2.7 Infektiöse Komplikationen

Während der zwölfmonatigen Beobachtungszeit nach LTX kam es bei den 27 Patienten zu insgesamt 43 infektiösen Episoden, wobei die Wundheilungsstörung führend war. Sie trat bei 19 Patienten auf (70%). Die zweithäufigste Infektion, die

## Ergebnisse

Pneumonie, betraf sieben Patienten (26%), gefolgt von intraabdomineller Abszessbildung in sechs Fällen (22%). (42)

Infektion	Häufigkeit	%
Wundheilungsstörung	19	70
Pneumonie	7	26
Intraabdomineller Abszess	6	22
Cholangitis	4	15
Infektion des Urogenitaltraktes	4	15
Colitis/Divertikulitis	2	7
Leberabszess	2	7
Gastroenteritis	1	4
Mucositis	1	4
Nekrotisierende Pankreatitis	1	4
Peritonitis	1	4

**Tabelle 13: Infektiöse Komplikationen nach LTX, PATRON07 (42)**

4.2.3.2.8 Behandlungsfehler, definiert als Einsetzen einer CNI-Immunsuppression Während der Beobachtungszeit von 30 Tagen mussten lediglich bei fünf Patienten das immunsuppressive Regime auf ein CNI-Regime umgestellt werden. Aufgrund von Wundheilungsstörungen wurde Tacrolimus verabreicht (protokollkonform).

Während der ersten zehn Tage erhielt nur ein Patient (3,7%) eine CNI-enthaltende Immunsuppression (Tacrolimus), die restlichen 26 Patienten wurden ohne CNI immunsupprimiert.

Nach 20 Tagen erhielten fünf Patienten (19%) eine CNI enthaltene Immunsuppression. Diese bekamen sie aufgrund verschiedener SAEs (Wundheilungsstörungen, Clostridium difficile Colitis).

Nach 30 Tagen waren es weiterhin fünf Patienten (19%), die nicht CNI-frei behandelt wurden. Zwei Patienten erhielten weder einen mTOR-Inhibitor, noch eine CNI-

## Ergebnisse

enthaltende immunsuppressive Medikation. An Tag 30 erhielten 16 Patienten Sirolimus/MMF/Steroide, sechs Patienten MMF/Steroide und fünf Patienten erhielten CNI (vier Patienten Tacrolimus und ein Patient CyA). (42)

Ursachen für die Umstellung der Studienmedikation auf eine CNI-enthaltende Immunsuppression waren: Wundheilungsstörungen, akute Abstoßungsreaktionen, Hyperlipidämie, Clostridium difficile Colitis und Proteinurie. (42)

---

	<ul style="list-style-type: none"><li>• 1 Patient mit BPAR, Veränderung der Immunsuppression an Tag 8 auf Tacrolimus</li></ul>
Tag 10	<ul style="list-style-type: none"><li>• 7 Patienten mit MMF und Steroiden</li><li>• 19 Patienten mit Sirolimus, MMF und Steroiden</li></ul>
Tag 20	<ul style="list-style-type: none"><li>• 3 Patienten mit Tacrolimus, aufgrund von Wundheilungsstörungen (protokollkonform)</li><li>• 1 Patient mit Tacrolimus, aufgrund von Clostridien difficile colitis (protokollkonform)</li></ul>
Tag 30	<ul style="list-style-type: none"><li>• 1 Patient mit BPAR, Veränderung der Immunsuppression an Tag 8 auf Tacrolimus</li><li>• 4 Patienten mit MMF und Steroiden</li><li>• 18 Patienten mit Sirolimus, MMF und Steroiden</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• 3 Patienten mit Tacrolimus, aufgrund von Wundheilungsstörungen (protokollkonform)</li><li>• 1 Patient mit Tacrolimus, aufgrund von Clostridien difficile colitis (protokollkonform)</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• 1 Patient mit BPAR, Veränderung der Immunsuppression an Tag 8 auf Tacrolimus</li><li>• 6 Patienten mit MMF und Steroiden</li><li>• 16 Patienten mit Sirolimus, MMF und Steroiden</li></ul>

---

**Tabelle 14: Behandlungsfehler, definiert als Ansetzen einer CNI-Immunsuppression an Tag 10, Tag 20 und Tag 30 nach LTX, PATRON07 (42)**

Nach 30 Tagen erhielten 22 (81%) Patienten eine CNI-freie Immunsuppression und zwölf Monaten nach LTX waren 56% der Patienten weiterhin auf einem CNI-freien

## Ergebnisse

immunsuppressiven Regime. (42) Ursachen, die eine Umstellung der Studienmedikation auf ein CNI-basierendes Regime nach Tag 30 nötig machten, waren: Akute Abstoßungsreaktionen (n=4), Wundheilungsstörungen (n=2), septische Arteria hepaticae Thrombose mit Re-Transplantation und Hyperlipidämie. (42)

Während der gesamten Beobachtungszeit von zwölf Monaten waren maximal acht Patienten mit einer CNI enthaltenen Immunsuppression behandelt worden, bei einigen musste das immunsuppressive Regime aufgrund von Operationen kurzfristig verändert werden. (42)

Immunsuppression	Tag 30 n = 27	Monat 6 n= 25	Monat 12 n =25
CNI-frei	22 (81%)	19 (70%)	15 (56%)
CNI enthaltend	5	6 <sup>1</sup>	8 <sup>2</sup>

**Tabelle 15: Immunsuppressives Regime an Tag 30, Monat6 und Monat 12 nach LTX, PATRON07 (42)**

<sup>1</sup> Bei 3 Patienten vorübergehend auf CNI enthaltene Immunsuppression geändert aufgrund von Hernien-Operation

<sup>2</sup> Bei 4 Patienten vorübergehend auf CNI enthaltene Immunsuppression geändert aufgrund von Hernien-Operation

### 4.2.3.2.9 Hämatologisch/lymphatische Nebenwirkungen

Während der gesamten Beobachtungszeit von zwölf Monaten traten insgesamt 16 pathologische Veränderungen (59%) im Blutbild auf. Mit elf Fällen (41%) war die Anämie am häufigsten, gefolgt von Thrombozytopenie in sieben (26%) und Panzytopenie in fünf Fällen (19%). (42)

Bei zwei der zehn Patienten traten während des Beobachtungszeitraums zwei der Pathologien gleichzeitig auf, einmal Thrombopenie mit Leukopenie und einmal Anämie mit Thrombopenie.

### 4.2.3.2.10 Inzidenz von A. hepatica Stenosen

In einem der 27 Fälle kam es zu einer Stenose der A. hepatica im Rahmen eines septischen Geschehens (3,7%). (42)

## Ergebnisse

### 4.2.3.2.11 Wundheilungsstörungen

Insgesamt gab es 19 Episoden von Wundheilungsstörungen (70%). In drei der 19 Fälle musste die Immunsuppression umgestellt werden (11,11%), in zwei Fällen auf Cyclosporin A und in einem Fall auf Tacrolimus. Nach Tacrolimusumstellung konnte im Verlauf und nach Abheilung der Wundheilungsstörung erneut auf Sirolimus umgestellt werden, was bis zum Ende der Beobachtungszeit fortgeführt wurde. (42)

### 4.2.3.3 Unerwünschte Ereignisse (AEs und SAEs)

Im gesamten Beobachtungszeitraum kam es zu 433 unerwünschten Ereignissen (AEs und SAEs). In der Summe aller unerwünschter Ereignisse sind die häufigsten: Proteinurie (n=10), Pleuraergüsse (n=21), periphere Ödeme (n=13), Wundheilungsstörungen (n=19), Anämie (n=11), akute Abstoßungsreaktionen (n=13), Dialyse (n=12), erhöhte Transaminasen (n=11), Narbenhernien (n=11) und Cholestase (n=10). (42)

Anämie	n=11
Arterielle Hypertonie	n=6
Aszites	n=9
Billiäre Komplikationen	n=8
Blutungen	n=6
Cholangitis	n=6
Cholestase	n=10
Dialyse <sup>1</sup>	n=12
CRP-Erhöhung	n=5
Diarrhoe	n=6
Erhöhte Transaminasen	n=10
Fasziendeheszenz	n=7
Fieber	n=9
Flüssigkeitsansammlungen	n=5
Hyperglykämie	n=5
Hyperkaliämie	n=2

## Ergebnisse

Hyperlipidämie	n=5
Intraabdominelle Abszesse	n=6
Narbenhernie	n=11
Nierenfunktionsstörung	n=5
Leukopenie	n=9
Ödeme	n=13
Panzytopenie	n=5
Pleuraerguss	n=21
Portalvenenstenose	n=1
Proteinurie	n=10
Respiratorische Erschöpfung	n=5
Schmerzen	n=6
Thrombopenie	n=7
Wundheilungsstörungen	n=19

**Tabelle 16: Unerwünschte Ereignisse (AEs, SAEs), PATRON07**

<sup>1</sup>Insgesamt wurden 45 Visiten mit Dialysetherapie dokumentiert. Es gab 12 Perioden, in denen die Dialysetherapie nicht unterbrochen wurde.

### 4.2.3.4 Mortalität

Die Gesamtmortalität der Kohorte (n=27) betrug 7,4%, dies entsprach 2 Todesfällen. (42)

Der erste Todesfall betraf eine 65 jährige Patientin mit α-1-Antitrypsinmangel, die mit einem labMELD von 28 lebertransplantiert wurde. Es wurde nach LTX mit einer Immunsuppression von MMF, Steroiden und Basiliximab an Tag 0 und 4 therapiert. Sirolimus in niedriger Dosierung wurde zehn Tage nach der Transplantation begonnen. Am zehnten Tag nach LTX kam es zu einer akuten Abstoßungsreaktion (RAI 3), die über Tage mit einem Steroidbolus gut behandelt werden konnte. Die Patientin erhielt ab Tag 2 nach LTX eine renale Ersatztherapie, gleichzeitig traten Durchfälle im Rahmen einer Clostridium-difficile-Colitis auf. Die immunsuppressive Therapie wurde unterbrochen und eine explorative Laparotomie mit subtotaler Colektomie durchgeführt. Kurz nach der Operation verstarb die Patientin. Zum Zeitpunkt des Todes war die Funktion des transplantierten Organs gut. Die

## **Ergebnisse**

Kombination aus Dialyse und fulminanter Clostridium-difficile-Infektion führten zum Tode. (42)

Der zweite Todesfall war ein 42 jähriger Patient mit einer äthyltoxischen Leberzirrhose, der bei einem labMELD von 40 transplantiert wurde. Der Patient wurde bereits vor LTX und auch nach LTX mit einer renalen Ersatztherapie behandelt. Am Tag 0 bis 4 nach LTX bestand die Therapie aus einer Immunsuppression von MMF, Steroiden und Basiliximab. Die Sirolimustherapie wurde an Tag 10 nach LTX begonnen. Wegen wiederholter intraabdomineller Komplikationen, verbunden mit wiederholten Operationen bei sehr schlechter klinischer Verfassung, wurde das CNI-freie immunsuppressive Regime reduziert und im Verlauf (Tag 25) abgesetzt. Es folgten weitere Komplikationen (Pneumonie, respiratorische Insuffizienz und Magenperforation). Letztendlich verstarb der Patient aufgrund von Multiorganversagen. (42)

### 5. Diskussion

Der primäre Endpunkt der PATRON-Studie wurde nach 27 Patienten erreicht. In der intention-to-treat Analyse kam es zu keiner steroidresistenten Abstoßung innerhalb der ersten 30 Tage nach LTX. Damit können wir feststellen, dass diese getestete Therapie bei Patienten, die sich einer LTX unterziehen müssen und eine vorbestehend eingeschränkte Nierenfunktion haben, wie in unserer ersten Hypothese angenommen, effektiv wirkt. Ebenfalls kann man hervorheben, dass keines der transplantierten Organe durch eine akute Abstoßung oder durch wiederholte Abstoßungen verloren wurde. In Bezug auf die Nierenfunktion zeigt sich eine Verbesserung in allen Laborwerten und berechneten Werten. In den ersten drei Monaten fand sich eine signifikant verbesserte Nierenfunktion verglichen mit dem Ausgangswert. In den folgenden Monaten verbesserte sich die Nierenfunktion, jedoch nicht signifikant.

#### 5.1 Abstoßungen

In der gesamten Beobachtungszeit kam es in der PATRON-Studie insgesamt zu 13 (48%) akuten Abstoßungsreaktionen (drei Patienten mit zwei akuten Abstoßungen). In der Literatur werden die akuten Abstoßungsreaktionen nach LTX auf 36% bis 57% beziffert, unabhängig von der Immunsuppression. (151) Verglichen mit der Literatur kam es in unserer Studie nicht zu häufigeren Abstoßungsreaktionen nach LTX (48%). Somit lässt sich anhand unserer Daten postulieren, dass eine akute Abstoßungsreaktion, unabhängig vom immunsuppressiven Regime, in etwa gleich häufig vorkommt und man somit keinen Benefit in einem der Therapieregime erkennen kann. Diese Hypothese untermauert eine Studie von Asrani et al., in der ebenfalls Tacrolimus gegen Sirolimus nach LTX verglichen wurde. Auch hier zeigt sich in keiner der beiden Gruppen eine höhere akute Abstoßungsreaktionsrate. (152) Dies wird in einer Studie von Sterneck et al. bekräftigt, in der Everolimus mit CNI nach LTX verglichen wird. Hier kommt es zwar zu vermehrten Abstoßungen in der Gruppe, die mit Everolimus behandelt wird, dieser Unterschied ist allerdings nicht signifikant.

## **Diskussion**

Im gesamten Beobachtungszeitraum (zwölf Monate) kam es zu keiner akuten steroidresistenten Abstoßungsreaktion. In vergleichbaren Studien (Campsen et al.) wurde von einer 50%igen Reduktion akuter steroidresistenter Abstoßungsreaktionen unter Sirolimus im Vergleich zu CYA berichtet, wobei die Studienpopulation, verglichen mit unserer Studie, größer war. (153).

Somit kann festgehalten werden, dass ein immunsuppressive CNI-freies Regime in Bezug auf akute Abstoßungsreaktionen sicher und der Therapie mit CNI nicht unterlegen ist.

### **5.1.1 Abstoßungen in den ersten 30 Tagen**

In den ersten 30 Tagen kam es zu keiner steroidresistenten akuten Abstoßungsreaktion der transplantierten Organe. Es entwickelten sich in fünf Fällen akute Abstoßungsreaktionen, sie ließen sich jedoch durch eine Akuttherapie mit Steroiden gut beherrschen.

In der Literatur finden sich keine vergleichbaren Daten, die sich auf den Beobachtungszeitraum der ersten 30 Tage beziehen. Es ist zu diskutieren, ob unsere Ergebnisse auf der erst zu einem späteren Zeitpunkt (zehn Tage) begonnenen, mehrfachen immunsuppressiven Therapie (Bottom-Up) oder an der Kombination der verschiedenen Immunsuppressiva (Sirolimus/MMF/Steroid) an sich beruhen. Auszuschließen ist, dass der Einfluss von CNI die Abstoßungsreaktion verhindert, da in den ersten zehn Tagen ein Patient, im weiteren Verlauf der ersten 30 Tage fünf Patienten mit einem CNI behandelt wurden.

### **5.1.2 Abstoßungen nach 30 Tagen bis 12 Monaten**

In der PATRON-Studie fanden Abstoßungsreaktionen an Tag 7, 9, 12, 15, 23, 38, 60, 82, 90, 183, 191, 208, und 330 statt, neun Abstoßungen innerhalb der ersten sechs Monate. Dies belegt die Studie von Asrani et. al ebenfalls, wobei dort auch gezeigt wird, dass Abstoßungsreaktionen unabhängig von der immunsuppressiven Therapie (Tacrolimus vs. Sirolimus) vor allem in den ersten sechs Monaten auftreten. (152) Im „Nephron-Trial“ wurde ebenfalls festgestellt, dass die meisten Abstoßungsreaktionen innerhalb der ersten sechs Monate nach LTX ablaufen. Auch in dieser Studie wurde Sirolimus/MMF und CYA/MMF gegenübergestellt. Hier zeigten sich allerdings vermehrte Abstoßungen in dem Patientenkollektiv, das mit Sirolimus behandelt wurde. Aus den Studienergebnissen geht nicht hervor, wann die Patienten in welche

## Diskussion

Studiengruppe (Sirolimus/MMF vs. CYA/MMF) randomisiert wurden und ab wann sie die Studienmedikation erhalten haben. Es wird lediglich von einem Zeitintervall von vier bis zwölf Wochen nach LTX gesprochen. (154) Aus diesem Grund ist ein direkter Vergleich mit der PATRON-Studie nur schwer zu ziehen, aber es bestätigt zumindest unsere Beobachtungen. Die Studie von Teperman et al. zeigt, dass es zu signifikant früheren Abstoßungen in der Gruppe der mit Sirolimus (SIR) behandelten Patienten kommt. Auch die Studie von Abdelmalek et al. zeigt häufigere Abstoßungsreaktionen innerhalb der ersten sechs Monate unter Sirolimus, jedoch vor allem zwischen dem dritten und sechsten Monat nach LTX. (155).

In vielen Studien wird von vermehrten Abstoßungsreaktionen innerhalb der ersten sechs Monate nach Transplantation gesprochen, wobei dies, abhängig von der Studie, nicht immer von der Studienmedikation (CNI vs. CNI-frei) abhängt, sondern als allgemeines Problem nach LTX dargestellt wird. In Summe scheint es so zu sein, dass unter SIR häufiger, meist milde Abstoßungsreaktionen während der ersten sechs Monate nach LTX auftreten.

Ausgehend von den vorher besprochenen Studien und der PATRON-Studie ist zu diskutieren, warum es bei jeglicher Immunsuppression innerhalb der ersten sechs Monate nach LTX zu vermehrten Abstoßungsreaktionen kommt, verglichen mit der folgenden Beobachtungszeit, in unserer Studie und im „Nephron-Trial“ bis Monat 12 (154), bei Asrani et al. (152) bis Monat 21. Am ehesten ist hier an eine überschießende Graft-Versus-Host Reaktion zu denken, und/oder einen instabilen Serumspiegel des Immunsuppressivums (zu hoch oder zu niedrig), oder auch die Noncompliance der Patienten in Bezug auf die Studienmedikation. Außerdem stellt sich die Frage, ob der Grund für besseres Organüberleben und weniger steroidresistente Abstoßungsreaktionen der spätere Einsatz von Sirolimus ist, oder in einem späteren Beginn einer CNI enthaltenden Medikation liegt.

In früheren Studien wurde berichtet, dass es bei einer unverzüglichen immunsuppressiven Therapie mit Sirolimus nach LTX zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko, vermehrtem Organverlust und Infektionen bzw. Wundheilungsstörungen kommt.

Vermutlich stellt, wie im „Nephron-Trial“ beschrieben (154), eine später begonnene (hier vier Wochen oder bei PATRON mindestens zehn Tage nach LTX)

## Diskussion

immunsuppressive Therapie mit Sirolimus (Bottom-Up) einen Vorteil gegenüber anderen CNI-freien Therapieregimen dar, da man zwar vermehrte Abstoßungsreaktionen innerhalb der ersten sechs Monate beobachtet, das Organüberleben jedoch gesteigert und der Schweregrad der Abstoßungsreaktionen vermindert werden konnte. Ergebnisse des „Nephron-Trial“ (154) müssen denen der PATRON-Studie gegenübergestellt werden: In der PATRON-Studie wurde allen Patienten eine CNI-freie Medikation ab dem ersten Tag und den meisten Studienteilnehmern Sirolimus ab dem zehnten Tag nach LTX verabreicht. Somit ist nicht evident, ob eine Medikation mit Sirolimus nach zehn Tagen, vier Wochen oder später nach LTX einen Vorteil in Bezug auf akute Abstoßungsreaktionen und Organüberleben darstellt. In unserer Studie ist es zu Abstoßungsreaktionen vor allem in den ersten sechs Monaten gekommen, diese waren aber mild und mit Cortison-Therapie effektiv zu behandeln.

Man könnte auch eine weitere immunsuppressive Therapie diskutieren, bei der mit einem CNI-Regime begonnen wird und nach einer gewissen Zeit (zehn Tage, vier Wochen oder sechs Monate) ausschleichend auf ein CNI-freies Regime umgestellt wird. So würde man sowohl die akuten Abstoßungsreaktionen in den ersten sechs Monaten nach LTX, als auch die, unter der CNI-freien Medikation häufig vorkommenden Wundheilungsstörungen vermeiden. Es gibt jedoch auch Studien, in denen Abstoßungsreaktionen unter CNI ebenso häufig während der ersten sechs Monate beschrieben sind, wie unter CNI-freier Therapie.

Es wäre interessant, Therapien mit medikamentösen Partnern der Immunsuppressiva (CNI und CNI-frei), z.B. Antimetabolite, MMF, Steroide usw., in Kombination mit und ohne CNI zu beleuchten, um so eventuell die Ursache der vermehrten Abstoßungsreaktionen zu finden. Man könnte auch einen Schritt weiter gehen und die gesamte Begleitmedikation auf eventuelle Unverträglichkeiten, unerwünschte Wirkungen von Seiten der Kombination mit dem Immunsuppressivum und unerwünschte Wirkungen des Immunsuppressivums per se (labiler Serumspiegel des Immunsuppressivums, Abschwächung der Wirkung, usw.) prüfen, um dies als mögliche Ursache vermehrter Abstoßungsreaktionen in den ersten sechs Monaten ausschließen zu können.

Mit Ausblick in die Zukunft, sollte eine molekulargenetische/labortechnische Zuordnung einer individuellen, immunsuppressiven Medikation angestrebt werden,

## Diskussion

da hierbei Nebenwirkungen der einzelnen Medikamente minimiert und somit das Organ- und vor allem Patientenüberleben weiter verbessert werden könnten.

### 5.2 Nierenfunktion

In der PATRON-Studie konnte gezeigt werden, dass durch die oben beschriebene Veränderung des immunsuppressiven Regimes (Bottom Up), die Nierenfunktion, im Vergleich zum Ausgangswert vor LTX, in den ersten zwölf Monaten, im dritten Monat sogar signifikant, verbessert werden konnte. Auch hier ist zu diskutieren, ob dies an der immunsuppressiven Medikation (Sirolimus), der immunsuppressiven Strategie (Bottom-Up) oder an einer, wegen auftretender Nebenwirkungen, teilweise späten Umstellung auf eine CNI-enthaltene Immunsuppression (Drug Holiday) liegt. Hervorzuheben ist, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Nierenfunktion der Patienten gibt, die im Verlauf CNI erhalten haben (Drug Holiday), gegenüber den Patienten, die dauerhaft mit Sirolimus behandelt wurden. Aus diesem Grund wird die These: sofortige CNI-freie Therapie nach LTX, als Ursache für die Verbesserung der Nierenfunktion untermauert. Vorgeschädigte Organe, hier vor allem die Nieren, hätten eine Regenerationszeit und würden nicht durch eine nephrotoxische Medikation weiter zu geschädigt.

Betrachtet man vergleichbare Studien, so zeigt sich auch dort eine Verbesserung der Nierenfunktion unter CNI-freier Medikation. Bemerkenswert ist eine Studie von Teperman et al.. Hier wurden Patienten frühestens nach vier, spätestens nach zwölf Wochen mit Sirolimus behandelt. In dieser Studie wird gezeigt, dass die Nierenfunktion im Verlauf von zwölf Monaten in Bezug auf GFR, und Serum-Kreatinin und Kreatinin-Clearance verbessert ist, teilweise sogar signifikant. Hier sieht man die signifikante Verbesserung der Nierenfunktion in Bezug auf GFR erst in Monat 6 und 12, in Bezug auf Serum-Kreatinin erst in Monat 12. Bemerkenswert ist, dass in dieser Studie frühestens nach vier Wochen, spätestens nach zwölf Wochen, immunsuppressiv therapiert wird. (154) Verglichen mit den von uns erhobenen Daten verstärkt dies die These, dass eine mehrfache immunsuppressive Strategie erst nach einer gewissen Zeit (zehn Tage oder mehr) zum Einsatz kommen sollte, um dem frisch transplantierten Organ und den, schon vor LTX geschädigten Organen eine Regenerationszeit mit möglichst geringer Medikamentenbelastung zu geben.

## Diskussion

Auch eine Studie von Fischer et al. zeigt eine, wenn auch nicht signifikante Verbesserung der Nierenfunktion, mit einem im Verlauf CNI-freien Therapieregime. In dieser Studie werden die Patienten frühestens nach acht Wochen mit einem mTOR-Inhibitor (Everolimus) behandelt, davor wird mit einem Antikörper (Basiliximab), CNI (TAC oder CYA) und in einigen Fällen zusätzlich mit einem Steroid therapiert. Nach frühestens vier Wochen post LTX wird randomisiert. Hier findet im CNI-freien Arm eine langsame Reduktion des CNIs statt, bis es zum Wechsel auf Everolimus kommt. Der andere Arm wird durchgehend mit CNI therapiert. (156) Die Ergebnisse bringen die weiter oben geäußerte These teilweise in's Wanken, da in der Studie von Fischer et al. nicht von einer Verschlechterung der Nierenfunktion berichtet wird, obwohl von Beginn an mit CNI behandelt und erst im Verlauf auf eine CNI-freie Medikation umgestellt wird. Allerdings sollte angemerkt werden, dass es in der Studie von Fischer et al., nicht zu einer signifikanten Verbesserung der Nierenfunktion gekommen ist, sodass man dies der primären Medikation mit CNI anlasten könnte. Dem steht die Studie von Sterneck et al. entgegen. Hier findet eine langsame Reduktion von CNI und Beginn einer mTor-Inhibition (Everolimus) nach vier Wochen statt, die nach acht Wochen auf eine völlig CNI-freie Immunsuppression umgestellt wird. Hier zeigt sich in der CNI-freien Gruppe eine signifikante Verbesserung der Nierenfunktion innerhalb der ersten elf Monate. Bemerkenswert ist auch, dass es zu einer Verbesserung der Nierenfunktion ab dem Zeitpunkt der Verringerung der Dosis von CNI in der Gruppe kommt, die im Verlauf auf Everolimus umgestellt wird. (157) Dies wiederum verstärkt die aufgestellte Hypothese, dass CNI-freie Therapie und auch eine Reduktion von CNI oder die spätere Umstellung auf ein CNI-freies Regime, die Nierenfunktion teilweise sogar signifikant verbessert. Allerdings zeigt diese Arbeit, dass eine zu späte Umstellung auf ein CNI-freies Regime, wie auch bei Teperman et al. (vier bis zwölf Wochen nach LTX), nicht mehr zu einer signifikanten Verbesserung der Nierenfunktion führt. Dies könnte man der nephrotoxischen Wirkung des CNIs zuschreiben, die auch nach Umstellung nicht mehr reversibel zu sein scheint. Daher lässt sich festhalten, dass eine frühzeitige (<zwölf Wochen) Umstellung auf ein CNI-freies Regime die Nierenfunktion, teilweise sogar signifikant, verbessern kann. Außerdem könnte man sich, wie oben beschrieben, das Nebenwirkungsspektrum eines CNIs zu Nutze machen und z.B. Wundheilungsstörungen, wie sie vor allem bei SIR vorkommen, umgehen.

## Diskussion

Vergleicht man die PATRON-Studie mit Studien, bei denen der Beginn bzw. die Umstellung auf ein CNI-freies Regime erst nach vier Wochen erfolgt, fällt auf, dass es in diesen Studien auch erst später (PATRON: Monat 3 nach LTX vs. Teperman et al.: sechs und zwölf Monate nach LTX) zu einer signifikanten Verbesserung der Nierenfunktion kommt. Diese These wird durch Cotterell et al. und Sindhi et al. untermauert. Auch sie berichten, dass eine frühzeitige Umstellung auf ein CNI-freies Regime mit einer signifikanten Verbesserung der Nierenfunktion einhergeht. (158;159) Eine randomisierte multizentrische Studie von De Simeone et al. ergibt ebenfalls, dass die zu späte (> drei Jahre nach LTX) Umstellung von CNI auf Everolimus die Nierenfunktion nicht verbessert. (160) Basierend auf diesen Ergebnissen lässt sich ein weiteres Mal feststellen, dass eine frühzeitige CNI-freie Immunsuppression (Bottom-Up) nach LTX die Nierenfunktion im Verlauf des ersten Jahres nach Transplantation am effektivsten verbessert.

In Anlehnung an unsere Studie (PATRON07) fällt auf, dass ein immunsuppressives CNI-freies Regime eine Verbesserung der Nierenfunktion auch dann erzielt, wenn die CNI-freie Therapie, z.B. mit Sirolimus oder Everolimus, erst nach einer gewissen Zeit (vier bis acht Wochen) eingesetzt wird. Hierbei ist zu diskutieren, wie die Immunsuppression bis zum Beginn der Therapie mit mTOR-Inhibitoren aussehen sollte. Ist es von Nutzen, einen CNI zu verwenden und diesen stufenweise bis zum Wechsel der Medikation zu reduzieren, oder sollte eine CNI-freie, jedoch auch zu Beginn mTor-Inhibitor-freie Immunsuppression, z.B. mit MMF oder der Kombination aus MMF und Steroid, bevorzugt werden? Hier stellen sich Fragen nach Kosten und Nutzen, nach Nebenwirkungsprofilen der einzelnen Medikamente oder Medikamentenkombinationen, nach Möglichkeiten einer, für den einzelnen Patienten sensibel und individuell angepassten, immunsuppressiven Therapie.

Eine Studie von Gerhardt et al. zeigt eine, allerdings nicht signifikante, Verbesserung der Nierenfunktion von Patienten nach LTX, die mit MMF und einer reduzierten Dosis CNI therapiert werden, verglichen mit einer Gruppe, die CNI-frei, jedoch nicht mit Sirolimus (MMF/Prednisolon) therapiert wird. In dieser Studie wird die geplante Studienmedikation mit dem ersten Tag nach LTX begonnen und im Verlauf angepasst. Dabei zeigt sich, dass die Gruppe der Patienten, die mit MMF und reduzierter Dosis von CNI behandelt wird, eine bessere Nierenfunktion aufweist, als

## **Diskussion**

die Gruppe, die CNI-frei behandelt wird, was völlig kontrovers zu den gerade beschriebenen Studien ist. (161)

Es stellt sich die Frage, ob eine CNI-freie (PATRON) oder CNI-reduzierte Therapie, kombiniert mit einem anderen Immunsuppressivum (z.B. MMF) ab dem ersten Tag nach LTX, oder eine Therapie, bei der die CNI-freie Immunsuppression erst nach einem gewissen Zeitraum eingesetzt wird, für eine Verbesserung der Nierenfunktion sorgen würde. Eine vergleichende Studie könnte die Antwort hierzu liefern.

Den oben beschriebenen Studien muss eine Studie von Abdelmalek et al. gegenübergestellt werden, in der randomisiert Patienten sechs Jahre nach LTX innerhalb von 24 Stunden von einer CNI-Therapie auf Sirolimus umgestellt wurden. Die Vergleichsgruppe wurde dauerhaft mit CNI behandelt. Diese Studie ergab, dass es keinen Unterschied bei der Nierenfunktion in diesen beiden Gruppen gibt. (162) Dies führt zu der Frage, ob das späte Absetzen von CNI (z.B. > sechs Monate) überhaupt noch einen Einfluss auf die Nierenfunktion hat. Vermutlich ist es bereits zu irreversiblen Schäden der Nieren unter der sechsmonatigen Therapie mit CNI gekommen, sodass eine späte Umstellung auf eine nephroprotektive CNI-freie Mediaktion nicht mehr zu einer Verbesserung der Nierenfunktion führt. Diese Studie zeigt auch, dass es keine signifikante Verbesserung der Nierenfunktion bei CNI-enthaltender Immunsuppression gibt.

### **5.3 Bottom-Up Studienmedikation vs. Drug Holiday für bessere Nierenfunktion**

Prinzipiell wurden in dem vorangegenagenden Abschnitt die Möglichkeiten der CNI-freien immunsuppressiven Therapie beleuchtet. In Folgendem soll noch einmal eine Gegenüberstellung beider Regime erfolgen.

Leider gibt es zu dem Therapieregime des Drug Holiday keine spezifischen Studien, da Medikamentenumstellung, wie auch in der PATRON-Studie, eine individuelle Entscheidung bei jedem Patienten darstellt. Es gibt viele Gründe, die Immunsuppression von einem CNI-freien Regime auf ein CNI-enthaltendes Regime umzustellen. Ein Hauptgrund sind auftretende Nebenwirkungen der ersten Studienmedikation, in unserem Fall betraf es Sirolimus.

## **Diskussion**

In unserem Patientenkollektiv waren die Gründe für eine Medikamentenumstellung: Transaminasenerhöhung, akute Abstoßungsreaktionen, unklares Fieber, Operationen (Narbenhernie, Platzbauch) und Wundheilungsstörungen. Bei Operationen wurde vorübergehend SIR ausgesetzt, um die Wahrscheinlichkeit einer Wundheilungsstörung gering zu halten. In unserer Studie wurde in einigen Fällen nach drei Monaten die Medikation umgestellt, wobei die Nierenretentionsparameter nach diesen Umstellungen weitestgehend stabil blieben bzw. sie veränderten sich nicht signifikant zu den Vorwerten. Im Vergleich zu den Patienten, die durchgehend CNI-frei behandelt wurden, zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Nierenfunktion nach Umstellung der Immunsuppression. Hieraus ist abzuleiten, dass ein Drug Holiday von CNIs nach LTX die Nierenfunktion verbessert und die Umstellung auf eine CNI-enthaltene Immunsuppression, aus welchem Grund auch immer, die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt. Daraus lässt sich ableiten, dass nach LTX bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion CNI-frei therapiert werden sollte, um die Nierenfunktion im Verlauf zu verbessern. Sollte eine Umstellung der immunsuppressiven Therapie notwendig sein, ist anzustreben, dies so spät wie möglich durchzuführen, um den Nieren eine möglichst lange Regenerationszeit zu ermöglichen. Auch eine späte Umstellung auf eine CNI-Therapie schränkt die Nierenfunktion in der Folge nicht ein.

Dies bedeutet, dass ein primär CNI-freies immunsuppressives Regime nach LTX anzustreben ist, vor allem bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, aber auch bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, um diese nicht durch nephrotoxische Substanzen zu beeinträchtigen.

## **5.4 Nebenwirkungen der Studienmedikation**

In der PATRON-Studie sind als häufigste Nebenwirkung die Wundheilungsstörung, Proteinurie, periphere Ödeme, Thrombozytopenie, Anämie, Pneumonie, Cholangitis, Infekte der ableitenden Harnwege, intraabdominelle Abszesse, Pleuraergüsse, erhöhte Transaminasen und Fasziendehiszenz zu nennen.

In Studien von Sterneck et al. und Abdelmalek et al. zeigte sich ein signifikant erhöhter Anteil an Patienten mit peripheren Ödemen, die CNI-frei (Everolimus/Sirolimus) behandelt wurden. (155) In der Gruppe, die mit CNI behandelt

## Diskussion

wurde, entwickelten sich signifikant seltener Ödeme. Diese Beobachtung machen wir auch in der PATRON-Studie und es zeigt, dass dies eine häufige Nebenwirkung der Medikamentengruppe (mTor) ist.

Gerhardt et al. und Abdelmalek et al. fanden eine große Bandbreite an Nebenwirkungen. Häufig waren Pleuraergüsse unklarer Herkunft, die auch in der PATRON-Studie gehäuft auffielen. (161).

Leider wurden in den Studien nicht genau beschrieben, wann Nebenwirkungen wie Pleuraergüsse, periphere Ödeme, Multiorganversagen, Pneumonien, usw., auftreten. Die unspezifischen Symptome beobachtet man auch nach großen Operationen oder bei schwer kranken, teilweise beatmeten Patienten, sodass man diese nicht der Studienmedikation zuschreiben kann.

Die Medikamentengruppe der mTor-Inhibitoren hat die sehr häufige Nebenwirkung der Wundheilungsstörung, wobei dies nur vereinzelt in Studien als häufige Nebenwirkung benannt wird. In einem Review von McKenna et al. wird die Option des Drug Holidays bezüglich SIR vor großen Operationen erwähnt und darauf verwiesen, SIR erst ca. zwei Wochen post LTX einzunehmen, um Wundheilungsstörungen zu vermeiden. Diese Strategie verfolgten wir in der PATRON-Studie (Beginn SIR Tag 10). (163) Dies könnte ein Grund dafür sein, dass es nicht zu vermehrten Wundheilungsstörungen unter SIR-Therapie gekommen ist.

Asrani et al. kommt zu dem Ergebnis, dass Wundheilungsstörungen ein Jahr nach LTX gleich häufig auftreten, unabhängig davon, ob mit Sirolimus oder mit CNI therapiert wird. (164).

Auch Thrombozytopenien fanden sich als häufige Nebenwirkung in der PATRON-Studie und bei Asrani et al. (PATRON: 22%, Asrani: > 50%), sowohl unter SIR-Medikation, als auch unter reduzierter TAC Dosis. In anderen Studien wurde diese Nebenwirkung nicht hervorgehoben, etwa bei Teperman et al. (154).

Wenn man die PATRON-Studie der Arbeit von Asrani et al. bezüglich der Nebenwirkung Thrombozytopenie gegenüberstellt, fällt auf, dass dieses Symptom bei der Kombination aus SIR und reduzierter Dosis an TAC und TAC als Monotherapie mehr als doppelt so häufig auftritt. (152) Dies lässt darauf schließen, dass eine CNI-freie Immunsuppression, bezogen auf die Nebenwirkung Thrombozytopenie, einer

## **Diskussion**

CNI-Therapie vorzuziehen ist, auch wenn CNI nur in reduzierter Dosis und als Kombinationspartner mit einem mTor-Inhibitor beteiligt ist.

In einer, der PATRON-Studie ähnlichen Arbeit von Asrani et al. wurde ein vermehrtes Auftreten von Thrombosen der A. hepatica und der Pfortader beschrieben. In dieser Studie wird SIR mit einer reduzierten Dosis von TAC, gegen TAC als Monosubstanz getestet. Hier fand sich jedoch kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens dieser Thrombosen, wobei die Gruppe, die mit SIR behandelt wurde, häufiger betroffen war. (152) Die Studie von Molinari et al. zeigt sogar, dass in dem Kollektiv, dass nur SIR erhalten hatte, signifikant weniger A. hepatica-Thrombosen auftraten, als in der Kontrollgruppe. (165) Somit ergibt die PATRON-Studie, in der die Patienten CNI-frei therapiert wurden, dass dieses Therapieregime einen klaren Vorteil bezüglich dieser schwerwiegenden Komplikationen (A. hepatica-Thrombose und Pfortaderthrombose) hat. (152).

## **Zusammenfassung und Schlussfolgerung**

### **6. Zusammenfassung und Schlussfolgerung**

In der PATRON-Studie konnte gezeigt werden, dass CNI-freie Immunsuppression ein wichtiger Grundstein des immunsuppressiven Regimes bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist. Ein wesentlicher Punkt ist, dass sich die Nierenfunktion nach LTX unter dieser Therapie verbessert, im dritten Monat sogar signifikant zum Ausgangswert. Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass ein Drug Holiday von einer CNI-enthaltenden Therapie die Nierenfunktion so verbessert, dass sie sich nach Umstellung auf eine CNI-Therapie anfänglich nicht verschlechtert. Darüber hinaus fanden wir, dass die Bottom-Up-Therapie auch in Bezug auf akute Abstoßungsreaktionen und Organüberleben eine sichere Therapiealternative ist.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Bottom-Up-Immunsuppression eine sichere und, auf die Nierenfunktion bezogen, verbessernde Immunsuppression bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist.

Wenn man die Ergebnisse unserer Studie (PATRON) mit anderen, ähnlich aufgebauten Studien vergleicht, zeigt sich, dass weitere Studien notwendig sind, den idealen zeitlichen Ablauf des immunsuppressiven Regimes zu bestimmen, um eine Balance zwischen Abstoßungsreaktionen, Verbesserung der Nierenfunktion und Nebenwirkungen der Studienmedikation zu erreichen.

## **Abkürzungsverzeichnis**

### **7. Abkürzungsverzeichnis**

ADH antidiuretisches Hormon

ALAT/GPT Alanin-Aminotransferase

ASAT/GOT Aspartat-Aminotransferase

BPAR Biopsy prove acute rejection

CMV Cytomegalievirus

CNI Calcineurininhibitor

CYA Cyclosporin A

EBV Epstein-Bar-Virus

EZR Extrazellulärraum

FFP fresh frozen Plasma

GFR glomeruläre Filtrationsrate

HBV Hepatitis-B-Virus

HCC hepatzelluläres Carzinom

HCV Hepatitis-C-Virus

HIV Humanes Immundefizit Virus

HKT Hämatokrit

HPLC-MS High performance liquid chromatographie-mass spectometrie

HRS hepatorenales Syndrom

HU High Urgency

IL Interleukin

INR International normalized Ratio

IS Immunsuppression

LTX Lebertransplantation

MELD Model for End-Stage Liver Disease

MMF Mycophenolatmofetil

mTOR mammalian Target of Rapamycin

NO Stickstoffmonoxid

pTT partielle Thromboplastinzeit

rER Endoplasmatisches Retikulum

SIR Sirolimus

TGF Transforming growth factor

TIPS transjugulärer intrahepatischer portosystemischer (Stent-)Shunt

## **Abkürzungsverzeichnis**

TNF Tumornekrosefaktor

UNOS United Network for Organ Sharing

### 8. Literaturverzeichnis

- (1) Borel JF. History of the discovery of cyclosporin and of its early pharmacological development. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114(12):433-437.
- (2) Heusler K, Pletscher A. The controversial early history of cyclosporin. *Swiss Med Wkly* 2001; 131(21-22):299-302.
- (3) Calne RY, White DJ, Thiru S et al. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 1978; 2(8104-5):1323-1327.
- (4) Klintmalm GB, Iwatsuki S, Starzl TE. Nephrotoxicity of cyclosporin A in liver and kidney transplant patients. *Lancet* 1981; 1(8218):470-471.
- (5) Cohen DJ, Loertscher R, Rubin MF, Tilney NL, Carpenter CB, Strom TB. Cyclosporine: a new immunosuppressive agent for organ transplantation. *Ann Intern Med* 1984; 101(5):667-682.
- (6) McMaster P, Jurewicz WA, Gunson BK, Clements D, Kirby RM, Angrisani L. The current state of liver and pancreas transplantation. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1985; 117:69-79.
- (7) Busuttil RW, Goldstein LI, Danovitch GM, Ament ME, Memsic LD. Liver transplantation today. *Ann Intern Med* 1986; 104(3):377-389.
- (8) Starzl TE, Iwatsuki S, Klintmalm G et al. Liver transplantation, 1980, with particular reference to cyclosporin-A. *Transplant Proc* 1981; 13(1 Pt 1):281-285.
- (9) Rupprecht H., Buchardi Ch., Mistry-Burchardi N., Fischereder M., Weidner S. *Calineurininhbitoren. Immunsuppression*. München: Elsevier Verlag, 2005: 1-48.
- (10) Starzl TE, Todo S, Fung J, Demetris AJ, Venkataraman R, Jain A. FK 506 for liver, kidney, and pancreas transplantation. *Lancet* 1989; 2(8670):1000-1004.
- (11) A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. The U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331(17):1110-1115.
- (12) Klintmalm GB, Goldstein R, Gonwa T et al. Use of FK 506 for the prevention of recurrent allograft rejection after successful conversion from cyclosporine for refractory rejection. US Multicenter FK 506 Liver Study Group. *Transplant Proc* 1993; 25(1 Pt 1):635-637.
- (13) Wiesner RH. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) versus cyclosporine in liver transplantation: a report of the United States FK506 Study Group. *Transplantation* 1998; 66(4):493-499.
- (14) Wong P, Devlin J, Gane E, Ramage J, Portmann B, Williams R. FK 506 rescue therapy for intractable liver allograft rejection. *Transpl Int* 1994; 7 Suppl 1:S70-S76.
- (15) Rupprecht H., Buchardi Ch., Mistry-Burchardi N., Fischereder M., Weidner S. *Antimetabolite. Immunsuppression*. München: Elsivier GmbH, 2005: 49-110.

## Literaturverzeichnis

- (16) Vezina C, Kudelski A, Sehgal SN. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle. *J Antibiot (Tokyo)* 1975; 28(10):721-726.
- (17) Calne RY, Collier DS, Lim S et al. Rapamycin for immunosuppression in organ allografting. *Lancet* 1989; 2(8656):227.
- (18) Dumont FJ, Melino MR, Staruch MJ, Koprak SL, Fischer PA, Sigal NH. The immunosuppressive macrolides FK-506 and rapamycin act as reciprocal antagonists in murine T cells. *J Immunol* 1990; 144(4):1418-1424.
- (19) Rupprecht H., Burchardi Ch., Mistry-Burchardi N., Fischereider M., Weidner S. mTOR Inhibitoren. *Immunsuppression*. München: Elsevier GmbH, 2005: 111-132.
- (20) Kahan BD, Wong RL, Carter C et al. A phase I study of a 4-week course of SDZ-RAD (RAD) quiescent cyclosporine-prednisone-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1999; 68(8):1100-1106.
- (21) Schuler W, Sedrani R, Cottens S et al. SDZ RAD, a new rapamycin derivative: pharmacological properties in vitro and in vivo. *Transplantation* 1997; 64(1):36-42.
- (22) Schuurman HJ, Cottens S, Fuchs S et al. SDZ RAD, a new rapamycin derivative: synergism with cyclosporine. *Transplantation* 1997; 64(1):32-35.
- (23) Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 2003; 349(9):847-858.
- (24) Silbernagl S., Lang F. *Hepatorenales Syndrom. Taschenatlas Pathophysiologie*. Thieme, 2009: 128.
- (25) Silbernagl S, Lang F. Niere, Salz-Wasserhaushalt. *Taschenatlas der Pathophysiologie*. Georg Thieme Verlag, 2005: 118-120.
- (26) Ho HL, Huang HC. Molecular mechanisms of circulatory dysfunction in cirrhotic portal hypertension. *J Chin Med Assoc* 2015.
- (27) Low G, Alexander GJ, Lomas DJ. Hepatorenal syndrome: aetiology, diagnosis, and treatment. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015:207012.
- (28) Urrunaga NH, Mindikoglu AL, Rockey DC. Renal dysfunction in cirrhosis. *Curr Opin Gastroenterol* 2015.
- (29) Siegenthaler W, mann-Vesti BR. Allgemeine und spezielle Pathophysiologie, hepatorenales Syndrom. *Klinische Pathophysiologie*. Thieme, 2006: 876-879.
- (30) Silbernagl S, Lang F. Niere, Salz-Wasserhaushalt. *Taschenatlas der Pathophysiologie*. Georg Thieme Verlag, 2005: 118-120.
- (31) von Schrenck T, Wolf G. Das hepatorenale Syndrom - Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt* 2000;97: A 2858-2862 [Heft43].
- (32) Silbernagl S, Lang F. Niere, Salz-Wasserhaushalt. *Taschenatlas der Pathophysiologie*. Georg Thieme Verlag, 2005: 118-120.

## Literaturverzeichnis

- (33) Saner FH, Cincinnati VR, Sotiropoulos G, Beckebaum S. Strategies to prevent or reduce acute and chronic kidney injury in liver transplantation. *Liver Int* 2011.
- (34) Arroyo V, Gines P, Gerbes AL et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996; 23(1):164-176.
- (35) Cabezuelo JB, Ramirez P, Rios A et al. Risk factors of acute renal failure after liver transplantation. *Kidney Int* 2006; 69(6):1073-1080.
- (36) Kremers WK, van IM, Kim WR et al. MELD score as a predictor of pretransplant and posttransplant survival in OPTN/UNOS status 1 patients. *Hepatology* 2004; 39(3):764-769.
- (37) Narayanan Menon KV, Nyberg SL, Harmsen WS et al. MELD and other factors associated with survival after liver transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4(5):819-825.
- (38) Paramesh AS, Roayaie S, Doan Y et al. Post-liver transplant acute renal failure: factors predicting development of end-stage renal disease. *Clin Transplant* 2004; 18(1):94-99.
- (39) Schnitzbauer AA, Doenecke A, Sothmann JL et al. Improved outcome after 'bottom-up' immunosuppression in liver transplant recipients with preoperative renal impairment. *Eur Surg Res* 2010; 45(3-4):356-367.
- (40) Yalavarthy R, Edelstein CL, Teitelbaum I. Acute renal failure and chronic kidney disease following liver transplantation. *Hemodial Int* 2007; 11 Suppl 3:S7-12.
- (41) Gainza FJ, Valdivieso A, Quintanilla N et al. Evaluation of acute renal failure in the liver transplantation perioperative period: incidence and impact. *Transplant Proc* 2002; 34(1):250-251.
- (42) Schnitzbauer AA, Sothmann J, Baier L et al. Calcineurin Inhibitor Free De Novo Immunosuppression in Liver Transplant Recipients With Pretransplant Renal Impairment: Results of a Pilot Study (PATRON07). *Transplantation* 2015; 99(12):2565-2575.
- (43) Fraley DS, Burr R, Bernardini J, Angus D, Kramer DJ, Johnson JP. Impact of acute renal failure on mortality in end-stage liver disease with or without transplantation. *Kidney Int* 1998; 54(2):518-524.
- (44) Campbell MS, Kotlyar DS, Brensinger CM et al. Renal function after orthotopic liver transplantation is predicted by duration of pretransplantation creatinine elevation. *Liver Transpl* 2005; 11(9):1048-1055.
- (45) Gonwa TA, Mai ML, Melton LB et al. Renal replacement therapy and orthotopic liver transplantation: the role of continuous veno-venous hemodialysis. *Transplantation* 2001; 71(10):1424-1428.
- (46) Lebron GM, Herrera Gutierrez ME, Seller PG, Curiel BE, Fernandez Ortega JF, Quesada GG. Risk factors for renal dysfunction in the postoperative course of liver transplant. *Liver Transpl* 2004; 10(11):1379-1385.
- (47) Schnitzbauer AA, Scherer MN, Rochon J et al. Study protocol: a pilot study to determine the safety and efficacy of induction-therapy, de novo MPA and delayed mTOR-inhibition in liver transplant recipients with impaired renal function. PATRON-study. *BMC Nephrol* 2010; 11:24.

## Literaturverzeichnis

- (48) Ojo AO, Held PJ, Port FK et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003; 349(10):931-940.
- (49) Farkas SA, Schnitzbauer AA, Kirchner G, Obed A, Banas B, Schlitt HJ. Calcineurin inhibitor minimization protocols in liver transplantation. *Transpl Int* 2009; 22(1):49-60.
- (50) Fabrizi F, Dixit V, Martin P, Messa P. Chronic kidney disease after liver transplantation: Recent evidence. *Int J Artif Organs* 2010; 33(11):803-811.
- (51) Herlenius G, Felldin M, Norden G et al. Conversion from calcineurin inhibitor to either mycophenolate mofetil or sirolimus improves renal function in liver transplant recipients with chronic kidney disease: results of a prospective randomized trial. *Transplant Proc* 2010; 42(10):4441-4448.
- (52) Patel HK, Patel A, Abouljoud M, Divine G, Moonka DK. Survival after liver transplantation in patients who develop renal insufficiency. *Transplant Proc* 2010; 42(10):4167-4170.
- (53) Schnitzbauer AA, Doenecke A, Sothmann JL et al. Improved outcome after 'bottom-up' immunosuppression in liver transplant recipients with preoperative renal impairment. *Eur Surg Res* 2010; 45(3-4):356-367.
- (54) Garces G, Contreras G, Carvalho D et al. Chronic kidney disease after orthotopic liver transplantation in recipients receiving tacrolimus. *Clin Nephrol* 2011; 75(2):150-157.
- (55) Pawarode A, Fine DM, Thuluvath PJ. Independent risk factors and natural history of renal dysfunction in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2003; 9(7):741-747.
- (56) Jung GE, Encke J, Schmidt J, Rahmel A. [Model for end-stage liver disease. New basis of allocation for liver transplantations]. *Chirurg* 2008; 79(2):157-163.
- (57) Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33(2):464-470.
- (58) Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31(4):864-871.
- (59) Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl* 2001; 7(7):567-580.
- (60) Biggins SW, Bambha K. MELD-based liver allocation: who is underserved? *Semin Liver Dis* 2006; 26(3):211-220.
- (61) Bundesärztekammer Deutschland. Richtlinien für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation.  
<http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/RiliOrgaLeber20110326.pdf>, 1-27. 2011.  
<http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/RiliOrgaLeber20110326.pdf>,  
Bundesärztekammer.  
Ref Type: Data File
- (62) Schmidt H. Eine faire Chance für jeden. *Deutsches Ärzteblatt* 2007; Jg. 104, Heft 34-35:A 2324-A2324.

## Literaturverzeichnis

- (63) Strassburg CP, Manns MP. [Liver transplantation: indications and results]. Internist (Berl) 2009; 50(5):550-560.
- (64) Freeman RB, Jr., Wiesner RH, Harper A et al. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. Liver Transpl 2002; 8(9):851-858.
- (65) Austin MT, Poulose BK, Ray WA, Arbogast PG, Feurer ID, Pinson CW. Model for end-stage liver disease: did the new liver allocation policy affect waiting list mortality? Arch Surg 2007; 142(11):1079-1085.
- (66) Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R. Results of the first year of the new liver allocation plan. Liver Transpl 2004; 10(1):7-15.
- (67) de Mattos AM, Olyaei AJ, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long-term consequences and challenges for the future. Am J Kidney Dis 2000; 35(2):333-346.
- (68) Gonwa TA, Mai ML, Melton LB et al. End-stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treatment. Transplantation 2001; 72(12):1934-1939.
- (69) Iwatsuki S, Esquivel CO, Klintmalm GB, Gordon RD, Shaw BW, Jr., Starzl TE. Nephrotoxicity of cyclosporine in liver transplantation. Transplant Proc 1985; 17(4 Suppl 1):191-195.
- (70) Platz KP, Mueller AR, Blumhardt G et al. Nephrotoxicity following orthotopic liver transplantation. A comparison between cyclosporine and FK506. Transplantation 1994; 58(2):170-178.
- (71) NEORAL® Oral Solution (cyclosporine oral solution, USP) MODIFIED. 2005. <http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/neoral.pdf>, Novartis Pharmaceuticals Corporation.  
Ref Type: Data File
- (72) Rossi SJ, Schroeder TJ, Hariharan S, First MR. Prevention and management of the adverse effects associated with immunosuppressive therapy. Drug Saf 1993; 9(2):104-131.
- (73) Satchithananda DK, Parameshwar J, Sharples L et al. The incidence of end-stage renal failure in 17 years of heart transplantation: a single center experience. J Heart Lung Transplant 2002; 21(6):651-657.
- (74) Khanna A, Cairns V, Hosenpud JD. Tacrolimus induces increased expression of transforming growth factor-beta1 in mammalian lymphoid as well as nonlymphoid cells. Transplantation 1999; 67(4):614-619.
- (75) Morris SM, Jr., Kepka-Lenhart D, Curthoys NP, McGill RL, Marcus RJ, Adler S. Disruption of renal function and gene expression by FK 506 and cyclosporine. Transplant Proc 1991; 23(6):3116-3118.
- (76) Moutabarrik A, Ishibashi M, Fukunaga M et al. FK506-induced kidney tubular cell injury. Transplantation 1992; 54(6):1041-1047.
- (77) Yamada K, Sugisaki Y, Suzuki S, Akimoto M, Amemiya H, Yamanaka N. New morphological changes induced by FK506 in a short period in the rat kidney and the effect of superoxide dismutase and OKY-046 on THEM: the relationship of FK506 nephrotoxicity to lipid

## Literaturverzeichnis

- peroxidation and change in production of thromboxane A2 in the kidney. *Transpl Int* 1992; 5 Suppl 1:S564-S567.
- (78) Yamada K, Sugisaki Y, Akimoto M, Yamanaka N. FK 506-induced juxtaglomerular apparatus hyperplasia and tubular damage in rat kidney--morphologic and biologic analysis. *Transplant Proc* 1992; 24(4):1396-1398.
- (79) Kumano K, Wang G, Endo T, Kuwao S. FK 506-induced nephrotoxicity in rats. *Transplant Proc* 1991; 23(1 Pt 1):512-515.
- (80) McCauley J. The nephrotoxicity of FK506 as compared with cyclosporine. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2(4):662-669.
- (81) Peters DH, Fitton A, Plosker GL, Faulds D. Tacrolimus. A review of its pharmacology, and therapeutic potential in hepatic and renal transplantation. *Drugs* 1993; 46(4):746-794.
- (82) Randhawa PS, Shapiro R, Jordan ML, Starzl TE, Demetris AJ. The histopathological changes associated with allograft rejection and drug toxicity in renal transplant recipients maintained on FK506. Clinical significance and comparison with cyclosporine. *Am J Surg Pathol* 1993; 17(1):60-68.
- (83) Yamada K, Sugisaki Y, Akimoto M, Yamanaka N. Short-term FK 506-induced morphological changes in rat kidneys. *Transplant Proc* 1991; 23(6):3130-3132.
- (84) Merion RM. Current status and future of liver transplantation. *Semin Liver Dis* 2010; 30(4):411-421.
- (85) Weismuller TJ, Fikatas P, Schmidt J et al. Multicentric evaluation of model for end-stage liver disease-based allocation and survival after liver transplantation in Germany--limitations of the 'sickest first'-concept. *Transpl Int* 2011; 24(1):91-99.
- (86) Schlitt HJ, Loss M, Scherer MN et al. [Current developments in liver transplantation in Germany: MELD-based organ allocation and incentives for transplant centres]. *Z Gastroenterol* 2011; 49(1):30-38.
- (87) Gonwa TA, Klintmalm GB, Levy M, Jennings LS, Goldstein RM, Husberg BS. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation* 1995; 59(3):361-365.
- (88) Wilkinson A, Pham PT. Kidney dysfunction in the recipients of liver transplants. *Liver Transpl* 2005;(11 Suppl 2):S47-S51.
- (89) Sanchez EQ, Melton LB, Chinnakotla S et al. Predicting renal failure after liver transplantation from measured glomerular filtration rate: review of up to 15 years of follow-up. *Transplantation* 2010; 89(2):232-235.
- (90) Perez T, Segovia R, Castro L, Roblero JP, Estela R. Conversion to everolimus in liver transplant patients with renal dysfunction. *Transplant Proc* 2011; 43(6):2307-2310.
- (91) Neuberger JM, Mamelok RD, Neuhaus P et al. Delayed introduction of reduced-dose tacrolimus, and renal function in liver transplantation: the 'ReSpECT' study. *Am J Transplant* 2009; 9(2):327-336.

## Literaturverzeichnis

- (92) Yoshida EM, Marotta PJ, Greig PD et al. Evaluation of renal function in liver transplant recipients receiving daclizumab (Zenapax), mycophenolate mofetil, and a delayed, low-dose tacrolimus regimen vs. a standard-dose tacrolimus and mycophenolate mofetil regimen: a multicenter randomized clinical trial. *Liver Transpl* 2005; 11(9):1064-1072.
- (93) Schlitt HJ, Barkmann A, Boker KH et al. Replacement of calcineurin inhibitors with mycophenolate mofetil in liver-transplant patients with renal dysfunction: a randomised controlled study. *Lancet* 2001; 357(9256):587-591.
- (94) Schmeding M, Kiessling A, Neuhaus R et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in liver transplantation: 5-year follow-up of a prospective randomized trial. *Transplantation* 2011; 92(8):923-929.
- (95) Pageaux GP, Rostaing L, Calmus Y et al. Mycophenolate mofetil in combination with reduction of calcineurin inhibitors for chronic renal dysfunction after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12(12):1755-1760.
- (96) Fruman DA, Klee CB, Bierer BE, Burakoff SJ. Calcineurin phosphatase activity in T lymphocytes is inhibited by FK 506 and cyclosporin A. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89(9):3686-3690.
- (97) Lane BC, Miller LN, Kawai M et al. Evaluation of calcineurin's role in the immunosuppressive activity of FK 506, related macrolactams, and cyclosporine. *Transplant Proc* 1993; 25(1 Pt 1):644-646.
- (98) Liu J, Farmer JD, Jr., Lane WS, Friedman J, Weissman I, Schreiber SL. Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. *Cell* 1991; 66(4):807-815.
- (99) Liu J, Albers MW, Wandless TJ et al. Inhibition of T cell signaling by immunophilin-ligand complexes correlates with loss of calcineurin phosphatase activity. *Biochemistry* 1992; 31(16):3896-3901.
- (100) Liu J. FK506 and cyclosporin, molecular probes for studying intracellular signal transduction. *Immunol Today* 1993; 14(6):290-295.
- (101) Morris R. Modes of action of FK506, cyclosporin A, and rapamycin. *Transplant Proc* 1994; 26(6):3272-3275.
- (102) Olyaei AJ, de Mattos AM, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: new insight and preventive strategies. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7(6):384-389.
- (103) Serfling E, Berberich-Siebelt F, Chuvpilo S et al. The role of NF-AT transcription factors in T cell activation and differentiation. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1498(1):1-18.
- (104) Dunn CJ, Wagstaff AJ, Perry CM, Plosker GL, Goa KL. Cyclosporin: an updated review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (neoral)1 in organ transplantation. *Drugs* 2001; 61(13):1957-2016.
- (105) Faulds D, Goa KL, Benfield P. Cyclosporin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in immunoregulatory disorders. *Drugs* 1993; 45(6):953-1040.

## Literaturverzeichnis

- (106) Kahan BD, Pellis NR, Leinikki P, Yoshimura N, Schreiber RD. Pharmacodynamic assays of the immunosuppressive action of cyclosporine therapy in transplant recipients. *Transplant Proc* 1987; 19(1 Pt 2):1695-1698.
- (107) Andoh TF, Burdmann EA, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: experimental and clinical observations. *Semin Nephrol* 1997; 17(1):34-45.
- (108) Burdmann EA, Andoh TF, Yu L, Bennett WM. Cyclosporine nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 2003; 23(5):465-476.
- (109) Romagnoli J, Citterio F, Violi P, Cadeddu F, Nanni G, Castagneto M. Post-transplant diabetes mellitus: a case-control analysis of the risk factors. *Transpl Int* 2005; 18(3):309-312.
- (110) Wijdicks EF, Wiesner RH, Krom RA. Neurotoxicity in liver transplant recipients with cyclosporine immunosuppression. *Neurology* 1995; 45(11):1962-1964.
- (111) Bennett WM. The nephrotoxicity of new and old immunosuppressive drugs. *Ren Fail* 1998; 20(5):687-690.
- (112) Campistol JM, Sacks SH. Mechanisms of nephrotoxicity. *Transplantation* 2000; 69(12 Suppl):SS5-10.
- (113) Vieira JM, Jr., Noronha IL, Malheiros DM, Burdmann EA. Cyclosporine-induced interstitial fibrosis and arteriolar TGF-beta expression with preserved renal blood flow. *Transplantation* 1999; 68(11):1746-1753.
- (114) Butterly DW, Spurney RF, Ruiz P, Griffiths R, Albrightson C, Coffman TM. A role for leukotrienes in cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int* 2000; 57(6):2586-2593.
- (115) Bennett WM, DeMattos A, Meyer MM, Andoh T, Barry JM. Chronic cyclosporine nephropathy: the Achilles' heel of immunosuppressive therapy. *Kidney Int* 1996; 50(4):1089-1100.
- (116) Amore A, Emancipator SN, Cirina P et al. Nitric oxide mediates cyclosporine-induced apoptosis in cultured renal cells. *Kidney Int* 2000; 57(4):1549-1559.
- (117) Khanna AK, Cairns VR, Becker CG, Hosenpud JD. Transforming growth factor (TGF)-beta mimics and anti-TGF-beta antibody abrogates the in vivo effects of cyclosporine: demonstration of a direct role of TGF-beta in immunosuppression and nephrotoxicity of cyclosporine. *Transplantation* 1999; 67(6):882-889.
- (118) Plosker GL, Foster RH. Tacrolimus: a further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation. *Drugs* 2000; 59(2):323-389.
- (119) Thomson AW, Bonham CA, Zeevi A. Mode of action of tacrolimus (FK506): molecular and cellular mechanisms. *Ther Drug Monit* 1995; 17(6):584-591.
- (120) Weimer R, Melk A, Daniel V, Friemann S, Padberg W, Opelz G. Switch from cyclosporine A to tacrolimus in renal transplant recipients: impact on Th1, Th2, and monokine responses. *Hum Immunol* 2000; 61(9):884-897.

## Literaturverzeichnis

- (121) Adams DH, Liu Q. FK506 inhibits human lymphocyte migration and the production of lymphocyte chemotactic factors in liver allograft recipients. *Hepatology* 1996; 23(6):1476-1483.
- (122) Ebbs A, Pan F, Wynn C, Erickson L, Kobayashi M, Jiang H. Tacrolimus treats ongoing allograft rejection by inhibiting interleukin-10 mediated functional cytotoxic cell infiltration. *Transplant Proc* 2002; 34(5):1378-1381.
- (123) Yokoyama I, Hayakawa A, Hayashi S, Kobayashi T, Negita M, Takagi H. Fas antigen expression of hepatocytes and its modification by immunosuppressants. *Dig Dis Sci* 1997; 42(12):2471-2475.
- (124) Dhar DK, Nagasue N, Kimoto T, Uchida M, Takemoto Y, Nakamura T. The salutary effect of FK506 in ischemia-reperfusion injury of the canine liver. *Transplantation* 1992; 54(4):583-588.
- (125) Migita K, Eguchi K, Kawabe Y, Tsukada T, Mizokami A, Nagataki S. FK506 augments activation-induced programmed cell death of T lymphocytes in vivo. *J Clin Invest* 1995; 96(2):727-732.
- (126) Migita K, Eguchi K, Kawabe Y, Origuchi T, Tominaga M, Nagataki S. FK506 potentiates steroid-induced T-cell apoptosis. *Transplantation* 1997; 64(9):1365-1369.
- (127) Migita K, Eguchi K. FK 506-mediated T-cell apoptosis induction. *Transplant Proc* 2001; 33(3):2292-2293.
- (128) Baan CC, van Riemsdijk-van Overbeeke IC, Balk AH et al. Conversion from cyclosporin A to tacrolimus is safe and decreases blood pressure, cholesterol levels and TGF-beta 1 type I receptor expression. *Clin Transplant* 2001; 15(4):276-283.
- (129) Spencer CM, Goa KL, Gillis JC. Tacrolimus. An update of its pharmacology and clinical efficacy in the management of organ transplantation. *Drugs* 1997; 54(6):925-975.
- (130) Morris SM, Jr., Kepka-Lenhart D, Curthoys NP, McGill RL, Marcus RJ, Adler S. Disruption of renal function and gene expression by FK 506 and cyclosporine. *Transplant Proc* 1991; 23(6):3116-3118.
- (131) Moutabarrik A, Ishibashi M, Fukunaga M et al. FK506-induced kidney tubular cell injury. *Transplantation* 1992; 54(6):1041-1047.
- (132) Yamada K, Sugisaki Y, Akimoto M, Yamanaka N. FK 506-induced juxtaglomerular apparatus hyperplasia and tubular damage in rat kidney--morphologic and biologic analysis. *Transplant Proc* 1992; 24(4):1396-1398.
- (133) Oetjen E, Baun D, Beimesche S et al. Inhibition of human insulin gene transcription by the immunosuppressive drugs cyclosporin A and tacrolimus in primary, mature islets of transgenic mice. *Mol Pharmacol* 2003; 63(6):1289-1295.
- (134) Polastri L, Galbiati F, Bertuzzi F et al. Secretory defects induced by immunosuppressive agents on human pancreatic beta-cells. *Acta Diabetol* 2002; 39(4):229-233.
- (135) Ricordi C, Zeng Y, Alejandro R et al. Effect of FK 506 on human pancreatic islets following renal subcapsular transplantation in diabetic nude mice. *Transplant Proc* 1992; 24(3):1042.

## Literaturverzeichnis

- (136) Ueki M, Yasunami Y, Ina K et al. Diabetogenic effects of FK506 on renal subcapsular islet isografts in rat. *Diabetes Res Clin Pract* 1993; 20(1):11-19.
- (137) Artz MA, Boots JM, Ligtenberg G et al. Improved cardiovascular risk profile and renal function in renal transplant patients after randomized conversion from cyclosporine to tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(7):1880-1888.
- (138) Kohnle M, Zimmermann U, Lutkes P, Albrecht KH, Philipp T, Heemann U. Conversion from cyclosporine A to tacrolimus after kidney transplantation due to hyperlipidemia. *Transpl Int* 2000; 13 Suppl 1:S345-S348.
- (139) Eidelman BH, bu-Elmagd K, Wilson J et al. Neurologic complications of FK 506. *Transplant Proc* 1991; 23(6):3175-3178.
- (140) Fung JJ, Alessiani M, bu-Elmagd K et al. Adverse effects associated with the use of FK 506. *Transplant Proc* 1991; 23(6):3105-3108.
- (141) Bjornsti MA, Houghton PJ. The TOR pathway: a target for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(5):335-348.
- (142) Muller-Steinhardt M, Wortmeier K, Fricke L, Ebel B, Hartel C. The pharmacodynamic effect of sirolimus: individual variation of cytokine mRNA expression profiles in human whole blood samples. *Immunobiology* 2009; 214(1):17-26.
- (143) Hentges KE, Sirry B, Gingeras AC et al. FRAP/mTOR is required for proliferation and patterning during embryonic development in the mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(24):13796-13801.
- (144) Chen YB, Sun YA, Gong JP. Effects of rapamycin in liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008; 7(1):25-28.
- (145) Buhaescu I, Izzedine H, Covic A. Sirolimus--challenging current perspectives. *Ther Drug Monit* 2006; 28(5):577-584.
- (146) Chang SM, Kuhn J, Wen P et al. Phase I/pharmacokinetic study of CCI-779 in patients with recurrent malignant glioma on enzyme-inducing antiepileptic drugs. *Invest New Drugs* 2004; 22(4):427-435.
- (147) Kahan BD, Yakupoglu YK, Schoenberg L et al. Low incidence of malignancy among sirolimus/cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 2005; 80(6):749-758.
- (148) Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation* 2005; 80(7):883-889.
- (149) Dean PG, Lund WJ, Larson TS et al. Wound-healing complications after kidney transplantation: a prospective, randomized comparison of sirolimus and tacrolimus. *Transplantation* 2004; 77(10):1555-1561.
- (150) McTaggart RA, Tomlanovich S, Bostrom A, Roberts JP, Feng S. Comparison of outcomes after delayed graft function: sirolimus-based versus other calcineurin-inhibitor sparing induction immunosuppression regimens. *Transplantation* 2004; 78(3):475-480.

## Literaturverzeichnis

- (151) Aydogan C, Sevmis S, Aktas S, Karakayali H, Demirhan B, Haberal M. Steroid-resistant acute rejections after liver transplant. *Exp Clin Transplant* 2010; 8(2):172-177.
- (152) Asrani SK, Wiesner RH, Trotter JF et al. De novo sirolimus and reduced-dose tacrolimus versus standard-dose tacrolimus after liver transplantation: the 2000-2003 phase II prospective randomized trial. *Am J Transplant* 2014; 14(2):356-366.
- (153) Campsen J, Zimmerman MA, Mandell S, Kaplan M, Kam I. A Decade of Experience Using mTor Inhibitors in Liver Transplantation. *J Transplant* 2011; 2011:913094.
- (154) Teperman L, Moonka D, Sebastian A et al. Calcineurin inhibitor-free mycophenolate mofetil/sirolimus maintenance in liver transplantation: the randomized spare-the-nephron trial. *Liver Transpl* 2013; 19(7):675-689.
- (155) Abdelmalek MF, Humar A, Stickel F et al. Sirolimus conversion regimen versus continued calcineurin inhibitors in liver allograft recipients: a randomized trial. *Am J Transplant* 2012; 12(3):694-705.
- (156) Fischer L, Klempnauer J, Beckebaum S et al. A randomized, controlled study to assess the conversion from calcineurin-inhibitors to everolimus after liver transplantation--PROTECT. *Am J Transplant* 2012; 12(7):1855-1865.
- (157) Sterneck M, Kaiser GM, Heyne N et al. Everolimus and early calcineurin inhibitor withdrawal: 3-year results from a randomized trial in liver transplantation. *Am J Transplant* 2014; 14(3):701-710.
- (158) Cotterell AH, Fisher RA, King AL et al. Calcineurin inhibitor-induced chronic nephrotoxicity in liver transplant patients is reversible using rapamycin as the primary immunosuppressive agent. *Clin Transplant* 2002; 16 Suppl 7:49-51.
- (159) Sindhi R, Seward J, Mazariegos G et al. Replacing calcineurin inhibitors with mTOR inhibitors in children. *Pediatr Transplant* 2005; 9(3):391-397.
- (160) De SP, Metselaar HJ, Fischer L et al. Conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus therapy in maintenance liver transplant recipients: a prospective, randomized, multicenter trial. *Liver Transpl* 2009; 15(10):1262-1269.
- (161) Gerhardt T, Terjung B, Knipper P et al. Renal impairment after liver transplantation - a pilot trial of calcineurin inhibitor-free vs. calcineurin inhibitor sparing immunosuppression in patients with mildly impaired renal function after liver transplantation. *Eur J Med Res* 2009; 14(5):210-215.
- (162) Abdelmalek MF, Humar A, Stickel F et al. Sirolimus conversion regimen versus continued calcineurin inhibitors in liver allograft recipients: a randomized trial. *Am J Transplant* 2012; 12(3):694-705.
- (163) McKenna GJ, Trotter JF. Sirolimus--it doesn't deserve its bad Rap(a). *J Hepatol* 2012; 56(1):285-287.
- (164) Asrani SK, Leise MD, West CP et al. Use of sirolimus in liver transplant recipients with renal insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2010; 52(4):1360-1370.
- (165) Molinari M, Berman K, Meeberg G et al. Multicentric outcome analysis of sirolimus-based immunosuppression in 252 liver transplant recipients. *Transpl Int* 2010; 23(2):155-168.

## **Literaturverzeichnis**

## **Danksagung**

### **9. Danksagung**

Ihnen, sehr geehrter Herr Prof. Dr. Schlitt, danke ich, für die Unterstützung und das Vertrauen in das Projekt PATRON07.

Ich danke Prof. Dr. Andreas Schnitzbauer für die Möglichkeit an dieser Studie mitzuarbeiten und im weiteren Verlauf für seine konstruktiven Verbesserungsvorschläge und die intensive, zeitaufwendige und effektive Betreuung in den letzten Jahren. Ebenso danke ich Prof. Dr. Marcus Scherer für die Betreuung.

Dir, liebe Julia, danke ich von ganzem Herzen für die Unterstützung, Motivation und Geduld über all die Jahre.

Euch, lieben Eltern und Mumi, widme ich diese Arbeit. Ohne euren Antrieb, liebevolle und vertrauensvolle Unterstützung über die vielen Jahre, wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

## **Lebenslauf**

### **10. Lebenslauf**

#### **Johannes Ludwig Sothmann**

Geburtsdatum / -ort 10.01.1982 in München

Familienstand ledig

Eltern Dr. med. Günther Sothmann, Arzt (selbstständig)

Dr. med. Margret Götz-Sothmann, Ärztin (selbstständig)

#### **Ausbildung**

1988 – 1992 Grundschule Zielstattstrasse, München

1992 – 2002 Thomas-Mann-Gymnasium, München

2002 – 2003 Zivildienst (Arbeiter-Samariter-Bund, München)

2002 Ausbildung zum Rettungssanitäter

2003 – 2011 Studium der Humanmedizin

Universität Ulm

Universität Regensburg

06/2011 Zweiter Abschnitt ärztliche Prüfung, Note: „gut“

#### **Beruflicher Werdegang**

01/2012 – 12/2016 **Weiterbildung als Assistenzarzt**

Seit 11/2015 Städtisches Klinikum München Harlaching, Klinik für Pneumologie, Gastroenterologie, Internistische Intensiv- und Beatmungsmedizin,

Prof. Dr. J. Meyer

## **Lebenslauf**

05/2015 – 10/2015 Städtisches Klinikum München Harlaching,  
Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin

Prof. Dr. H. Kühl

08/2014 – 04/2015 Städtisches Klinikum München Harlaching,  
Klinik für Pneumologie, Gastroenterologie, Internistische Intensiv-  
und Beatmungsmedizin

Prof. Dr. J. Meyer

01/2012 – 07/2014 Internistische Klinik Dr. Müller, München,

Prof. Dr. Dr. M. Gross

02/2013 Fortbildung Intensivmedizin (80h)

04/2013– 10/2013 Internistische-intensivmedizinische Weiterbildung

10/2013 Fortbildung Notfallmedizin (80h)

11/2013 – 02/2014 Internistische - sonographische Weiterbildung  
in Echokardiographie, Abdomensonographie und Doppler-  
Sonographie

## **Praktisches Jahr**

02/2010 – 05/2010 Klinik und Poliklinik der Chirurgie, Universität  
Regensburg, Prof. Dr. H.J. Schlitt

06/2010 – 09/2010 Klinik und Poliklinik für Innere Medizin,  
Universitätsspital Zürich, Prof. Dr. E. Battegay

10/2010 – 11/2010 Institut für Röntgendiagnostik, Universität  
Regensburg, Prof. Dr. C. Stroszczynski

11/2010 – 12/2010 Institut für Röntgendiagnostik, Concord  
Hospital, Universität Sydney, Prof. Dr. G. Ridley

01/2011 – 01/2011 Institut für Röntgendiagnostik, Universität  
Regensburg, Prof. Dr. C. Stroszczynski

## **Lebenslauf**

### **Famulatur**

08/2007 Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Städtisches Klinikum München Harlaching, Prof. Dr. J. Horn

04/2008 Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Universität Regensburg, Prof. Dr. H.J. Schlitt

08/2008 Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, Städtisches Klinikum München Harlaching, Dr. med. A. Spuhler

04/2009 Allgemeinarzt Famulatur, Dr. med. R. Kübler, München

## **Erklärung**

### **11. Erklärung**

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Thema

**CNI-freie immunsuppressive Strategie bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Lebertransplantation**

ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für die Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher, oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

---

München, den 6. Dezember 2016

Johannes Ludwig Sothmann