

Aus dem Lehrstuhl  
für Chirurgie  
Prof. Dr. Hans J. Schlitt  
der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

Retrospektive Analyse der Calcineurininhibitor-freien  
Bottom up-Therapieinduktion nach Lebertransplantation

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Christian Döllinger

2023



Aus dem Lehrstuhl  
für Chirurgie  
Prof. Dr. Hans J. Schlitt  
der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

Retrospektive Analyse der Calcineurininhibitor-freien  
Bottom up-Therapieinduktion nach Lebertransplantation

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Christian Döllinger

2023

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Hans J. Schlitt
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Bernhard Banas
Tag der mündlichen Prüfung	15.05.2024

Für meine Familie

## Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung .....	6
1.1 Leberfunktion und -versagen.....	6
1.2 Organallokation mittels MELD-Score .....	7
1.3 Beeinträchtigung der Nierenfunktion durch das hepatorenale Syndrom .....	8
1.4 Beeinträchtigte Funktion der Spenderlebern .....	9
1.4.1 Extended Criteria Donors.....	9
1.4.2 Einfluss des Hirntods auf das Transplantat.....	10
1.4.3 Ischämie und Reperfusion .....	11
1.5 Komplikationen im Umfeld der Lebertransplantation .....	12
1.5.1 Operationsbedingte Komplikationen.....	12
1.5.2 Allgemeine Komplikationen.....	13
1.5.3 Transplantatdysfunktion.....	14
1.5.4 Transplantatabstoßung.....	15
1.6 Immunsuppression nach Transplantation .....	16
1.6.1 Rolle der Calcineurininhibitoren.....	16
1.6.2 Rolle der mTOR-Inhibitoren.....	17
1.6.3 Bottom up-Induktionstherapie.....	17
1.7 Hintergründe und Ziele der Arbeit .....	18
2 Personen und Methoden .....	20
2.1 Patientenkollektiv .....	20
2.2 Studienarme.....	21
2.3 Herkunft der Daten.....	22
2.4 Statistische Auswertung und Aufbereitung .....	22
3 Ergebnisse .....	24
3.1 Spender.....	24
3.2 Empfänger vor Transplantation .....	25
3.3 Operation.....	28

3.4 Postoperative Entwicklung der Organempfänger .....	29
3.4.1 Medikamentöse Therapie .....	29
3.4.2. Postoperativer Verlauf auf Intensivstation.....	30
3.4.3 Entwicklung der Nierenfunktion .....	30
3.4.4 Entwicklung der Leberfunktion.....	34
3.4.5 Komplikationen.....	35
3.4.6 Abstoßungsverhalten .....	37
3.4.7 Transplantatfunktion und -verlust .....	38
3.4.8 Mortalität und Überleben.....	39
4 Diskussion.....	41
4.1 Fragestellung und Methodik .....	41
4.2 Diskussion der Ergebnisse .....	42
4.2.1 Spender .....	42
4.2.2 Empfänger vor Transplantation .....	43
4.2.3 Operation.....	44
4.2.4 Postoperative Entwicklung.....	46
4.3 Limitationen und Vorteile der Studie .....	52
4.4 Fazit.....	53
5 Zusammenfassung .....	56
6 Literaturverzeichnis.....	58
7 Tabellenverzeichnis .....	68
8 Abbildungsverzeichnis.....	69
9 Abkürzungsverzeichnis.....	70
10 Danksagung.....	

## **1 Einleitung**

### **1.1 Leberfunktion und -versagen**

Unter den Völkern der Antike existierte im Gegensatz zur modernen Medizin die Vorstellung, die Leber sei die Mitte des Körpers und damit sowohl Sitz des Lebens als auch der Seele. Als größte Drüse des menschlichen Organismus befindet sie sich im rechten Oberbauch an zentraler Stelle des Stoffwechsels und stellt gewissermaßen die Schaltstelle für zahlreiche physiologische Prozesse dar. Neben dem Abbau von Stoffwechselprodukten, Medikamenten sowie anderen körperfremden Substanzen bzw. deren Entsorgung, nimmt die Leber eine elementare Stellung in der Verstoffwechslung von Glukose und Lipiden ein. Darüber hinaus synthetisiert sie sämtliche Proteine des menschlichen Organismus, insbesondere auch für das Immunsystem und die Blutgerinnungskaskade. (1–3)

Das Auftreten eines akuten Leberversagens ist ein seltenes Phänomen, jedoch immer potentiell lebensgefährlich. In der Regel tritt es klinisch als Kombination aus Ikterus, Koagulopathie und hepatischer Enzephalopathie ohne vorbekannte Pathologien der Leber in Erscheinung. Die Akuität ist dabei abhängig vom zeitlichen Abstand zwischen der Ausbildung des Ikterus und der hepatischen Enzephalopathie. Je weniger akut sich der Verlauf gestaltet, desto niedriger liegt die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Erholung der Leberfunktion und umgekehrt. (4,5)

Akute Leberschädigungen sind in den Industriestaaten Europas und Nordamerikas häufiger medikamentös-toxisch als viral bedingt. Weltweit betrachtet überwiegt hingegen die virale Genese, insbesondere in weniger entwickelten Ländern. Die wichtigste Rolle hierfür spielen Hepatitis A- und E-, sowie zum Teil auch Hepatitis B-Viren (HBV). Als weitere Auslöser kommen hepatische Ischämien bzw. Hypoxien bei kardiovaskulärem oder respiratorischem Versagen in Frage. Weiterhin sind in diesem Zusammenhang maligne Infiltrationen, Leberventhrombosen im Rahmen eines akuten Budd-Chiari-Syndroms, Stoffwechselerkrankungen wie Morbus Wilson und der akute Leberausfall bei Schwangeren zu nennen. Eine Sonderform stellt das akut-auf-chronische Leberversagen bei vorbestehender Lebererkrankung dar. (4,5)

Die chronische Leberschädigung beruht in westlichen Nationen neben Hepatitis C-Viren (HCV) hauptsächlich auf nutritiv-toxischen Prozessen durch Alkoholmissbrauch oder die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung. Demgegenüber nehmen im asiatisch-pazifischen und afrikanischen Raum Infektionen mit HBV die dominierende Stellung ein. Wesentlich seltenere Ursachen sind beispielsweise Stoffwechselerkrankungen wie der bereits erwähnte Morbus Wilson oder Hämochromatosen sowie Autoimmunkrankheiten. (6–8)

Sie alle führen im Verlauf zum Untergang von geschädigten Hepatozyten. Dadurch werden inflammatorische Reaktionen in Gang gesetzt, in deren Folge das Leberparenchym zunehmend durch Bindegewebe ersetzt wird. Im Stadium der Leberzirrhose angelangt, ist das Organ weitestgehend bindegewebig umgebaut und hat seine charakteristische Struktur und Gefäßarchitektur unwiederbringlich verloren. Damit geht auch ein erhöhter Widerstand gegenüber dem portalen Blutfluss einher. Die daraus entstehende portale Hypertension führt in Verbindung mit der eingeschränkten Leberfunktion zur Entstehung der spezifischen Komplikationen einer Leberzirrhose. Dazu zählen Aszites, spontan bakterielle Peritonitiden, Koagulopathien, die hepatische Enzephalopathie, das hepatorenale Syndrom (HRS), das hepatopulmonale Syndrom, sowie Ösophagusvarizen bzw. Varizenblutungen. Darüber hinaus begünstigen zirrhotisch veränderte Lebern auch die Ausbildung hepatozellulärer Karzinome (HCC). (6–9)

Wird die Leber aufgrund eines akuten Leberversagens, chronischer oder maligner Erkrankungen irreversibel geschädigt, steht bisher noch immer kein standardmäßiges Organersatzverfahren zur Verfügung wie etwa im Fall der Nieren oder der Lunge. Als einzige fest etablierte Therapieoption verbleibt die Lebertransplantation (LTx), also die Verpflanzung einer Spenderleber. (6,10)

## **1.2 Organallokation mittels MELD-Score**

Nach wie vor besteht ein Missverhältnis zwischen dem Angebot und dem Bedarf an Spenderorganen. So führte die Stiftung Eurotransplant Ende des Jahres 2022 in Deutschland 841 Menschen auf der Warteliste für eine Spenderleber. Im selben Jahr wurden im Bundesgebiet insgesamt 748 Lebertransplantationen durchgeführt.

Gleichzeitig mussten 357 Menschen, die entweder verstorben oder nicht mehr transplantabel waren, von der Warteliste genommen werden. (11)

Um für eine möglichst gerechte Verteilung von Spenderlebern zu sorgen, findet im Eurotransplant-Gebiet der sogenannte MELD-Score Verwendung. Die Abkürzung MELD steht dabei für "Model for End-Stage Liver Disease". Seine Berechnung erfolgt unter Einbeziehung der Serumspiegel von Kreatinin sowie Gesamtbilirubin und der International Normalized Ratio (INR). (10,12)

Dieser Wert liefert eine gute prognostische Aussage in Bezug auf die Überlebensdauer des jeweiligen Patienten durch die Abschätzung der Schwere der zu Grunde liegenden Lebererkrankung. Manchmal wird diese jedoch nicht zur Gänze durch den MELD-Score erfasst, u.a. im Fall des HCC oder der zystischen Fibrose. Daher wurden zusätzlich sogenannte Standardausnahmen festgelegt. Bei High Urgency (HU)-Fällen mit hoher Dringlichkeit wird der MELD-Score hingegen gar nicht angewendet. (10,12)

Seit der Einführung des MELD-Systems hat zwar einerseits die Wartelisten-Mortalität abgenommen. Andererseits hat sich der durchschnittliche MELD-Wert der potentiellen Organempfänger inzwischen deutlich erhöht. Dementsprechend sind die betroffenen Patienten mittlerweile erheblich kränker und weisen mehr Komorbiditäten auf. (12,13)

### **1.3 Beeinträchtigung der Nierenfunktion durch das hepatorenale Syndrom**

Durch die Einbeziehung des Kreatinin-Werts in die MELD-Formel bildet diese auch Störungen der Nierenfunktion mit ab. Generell sind solche bei Patienten auf der Warteliste für eine LTx durchaus verbreitet. Präoperativ weist etwa ein Drittel des Patientenguts vorbestehende Nierenfunktionsstörungen auf. Je nach zeitlicher Entwicklung äußert sich die renale Dysfunktion entweder als akutes (AKI) oder chronisches Nierenversagen (CKD) bzw. als Kombination aus beidem. (14,15)

Eine Sonderform des AKI bei Leberzirrhose stellt das HRS dar. Darunter versteht man eine schwerwiegende Komplikation der chronischen Lebererkrankung, die laut Weber et al. von der Minnesota Medical School Minneapolis bei etwa 18% der Zirrhose-Patienten mit bekanntem Aszites vorliegt. Durch den erhöhten portalvenösen Druck

staut sich dabei das Blut vor der Leber an, während der Perfusionsdruck im systemischen Kreislauf sinkt. Infolgedessen verengen sich durch Autoregulation die Nierengefäße, was den renalen Blutfluss weiter reduziert. Daraufhin tritt ein AKI in Erscheinung; dieses ist theoretisch reversibel. (14,16,17)

Hinsichtlich des Schweregrades wird das HRS in zwei Gruppen unterteilt. Typ 1 ist durch eine rasche Verschlechterung der Nierenfunktion als Reaktion auf Ereignisse wie bakterielle Infektionen, gastrointestinale Blutungen oder Parazentesen ohne ausreichende Volumensubstitution mittels Plasmaexpandern gekennzeichnet. Definitionsgemäß muss dafür ein Anstieg des Serumkreatinins um mehr als das Doppelte auf über 2,5 mg/dl innerhalb von zwei Wochen vorliegen. Typ 2 zeichnet sich durch einen langsameren und weniger drastischen Verlauf aus. Konkret spricht man davon, wenn das Serumkreatinin Werte über 1,5 mg/dl erreicht bzw. die Kriterien für ein HRS vom Typ 1 nicht oder nicht vollständig erfüllt sind. Ein bestimmter Auslöser liegt in diesem Fall nicht vor. Unbehandelt beträgt das mediane Überleben beim Typ 1 zwei Wochen, beim Typ 2 hingegen vier bis sechs Monate. (15,16,18)

## **1.4 Beeinträchtigte Funktion der Spenderlebern**

### **1.4.1 Extended Criteria Donors**

In den westlichen Industrieländern ist die gegenwärtige gesellschaftliche Entwicklung geprägt von einer Zunahme der Lebenserwartung, während die Anzahl chronischer Erkrankungen bzw. Komorbiditäten ebenfalls ansteigt. Dies betrifft Organempfänger wie -spender gleichermaßen. So weisen die Spender im Vergleich zu früher neben einem höheren Alter auch größere Body Mass Indices (BMI) auf. Außerdem leiden sie häufiger an arterieller Hypertonie, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus. (19)

In Anbetracht dieser demographischen Tatsachen sowie des stetigen Mangels an Spenderorganen werden mittlerweile auch sog. Extended Criteria Donors (ECD) - also Spender mit erweiterten Kriterien - zur Organspende zugelassen. Unter diesem Begriff werden mangels einheitlichem Konsens meist erhöhtes Alter, Fettleibigkeit, hohe makrovesikuläre Verfettungsgrade der Lebern, lange Aufenthalte auf Intensivstation

(ITS), verlängerte kalte Ischämiezeiten (KIZ), Hypernatriämie, Sepsis, Alkoholismus, virale Infektionen, extrahepatische Neoplasien sowie die in Deutschland nicht praktizierte Einbeziehung von herztoten Spendern (DCD) zusammengefasst. (10,20,21)

In der Gesamtschau ermöglicht die Verwendung solcher "marginalen" Lebern die Erweiterung des Spenderpools. Während insgesamt mehr Transplantationen stattfinden können, sinkt die Wartelistenmortalität. Dennoch ist dieses Vorgehen mit Sorgen um eine mangelhafte Transplantatfunktion bis hin zum Transplantatversagen verbunden. Allerdings zeigten Tector et al. auf, dass sich von sämtlichen potentiellen ECD-Kriterien lediglich ein Spenderalter von über 60 Jahren und eine KIZ von mehr als 12 Stunden negativ auf das Transplantat- und Patientenüberleben auswirkt. Grundsätzlich sind von ECD-Lebern gegenüber Organen von idealen Spendern jedoch vergleichbare Outcomes zu erwarten. (20,21)

#### **1.4.2 Einfluss des Hirntods auf das Transplantat**

Gegenwärtig handelt es sich bei Organspenden noch immer nur zu einem geringen Teil um Lebendspenden. Es überwiegt nach wie vor die postmortale Spende. Daher stammt die breite Mehrheit der entsprechenden Organe von hirntoten Spendern. Doch mit dem Hirntod werden verschiedene organschädigende Prozesse in Gang gesetzt, von deren Folgen auch die Leber betroffen ist. (22,23)

Aufgrund der Erhöhung des intrakraniellen Drucks kommt es dabei zu einer massiven Katecholamin-Freisetzung. Dadurch entsteht eine hypertensive Krise, ebenso wie eine starke periphere Vasokonstriktion. Später schlägt dies infolge fallender Katecholamin-Spiegel sowie einer Hypovolämie in einen Kreislaufkollaps um. Bedingt durch die außer Kontrolle geratene hämodynamische Situation entwickelt sich im Bereich der Organe eine Ischämie mit einer Verschiebung des Stoffwechsels in den anaeroben bzw. sauren Bereich. (22,23)

Daneben treten in Zusammenhang mit dem Hirntod hormonelle Veränderungen in Erscheinung, die auf der Insuffizienz der beiden Hypophysenlappen beruhen. Am sichtbarsten wirkt sich dieser Zustand auf die Regulation des antidiuretischen Hormons (ADH) aus. Wegen des Mangels an ADH kann bei etwa 80% der

entsprechenden Patienten ein Diabetes insipidus diagnostiziert werden. Charakteristisch hierfür ist die Polyurie, welche mit einer Hybernatriämie vergesellschaftet ist und zur bereits genannten Hypovolämie beiträgt. (22,23)

Zusätzlich zu den beschriebenen hämodynamischen, metabolischen und hormonellen Veränderungen werden im Gehirn Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) und Interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) hochreguliert. Von diesen beiden Entzündungsmediatoren und Interleukin 6 (IL-6) angetrieben setzt eine komplexe systemische Entzündungsreaktion mit Beteiligung des Gerinnungs- bzw. Fibrinolyse-Systems sowie des Immun- und Komplementsystems ein. Dieser inflammatorische Prozess betrifft und schädigt sekundär auch die abdominalen Organe des Patienten. (22,24)

### **1.4.3 Ischämie und Reperfusion**

Eine solche Vorschädigung macht insbesondere die bereits erwähnten marginalen Organe anfällig für Ischämie- und Reperfusionsschäden (IRI). Dabei lässt sich die ischämische Phase grundsätzlich noch in kalte und warme Ischämie unterteilen. Während der KIZ erfolgt die Kühlung des zu transplantierenden Organs ex vivo während des Transports zum Empfänger. Mit der Verpflanzung beginnt die warme Ischämiezeit (WIZ), die bis zur Wiederdurchblutung des Transplantats andauert. (24–26)

Infolge der mangelnden Organdurchblutung liegt während der ischämischen Phase ein vermindertes Sauerstoffangebot vor, sodass weniger Adenosintriphosphat (ATP) gebildet werden kann. Mangels ATP kann der Natrium-Kalium-Gradient über der Zellmembran nicht aufrechterhalten werden, wodurch die Zellen anschwellen. Zudem werden in der ischämischen Phase reaktive Sauerstoffspezies (ROS) in den Mitochondrien gebildet und mit Beginn der Reperfusion freigesetzt. Sie aktivieren in Zusammenarbeit mit dem Komplementsystem die Lebermakrophagen. Neben weiteren ROS setzen diese IL-1 $\beta$  und TNF- $\alpha$  frei, wodurch eine sich gegenseitig verstärkende Reaktionskaskade in Gang gesetzt wird, die zum Einbau von Adhäsionsmolekülen in die Zellmembranen von Hepatozyten und Sinus-Endothelzellen führt bzw. T-Leukozyten und natürliche Killerzellen anlockt. Des Weiteren laufen simultan zur komplement- und leukozytär bzw. durch ROS

vermittelten Zellschädigung diverse intrazelluläre Reaktionen ab, die in die Apoptose oder Nekrose der betroffenen Zelle münden. (27,28)

Davon ausgehend wird das Outcome der Lebertransplantation negativ beeinflusst. Konkret steigt das Risiko, Abstoßungsreaktionen sowie ein Transplantatversagen zu entwickeln. Weiterhin wird mit der stattgehabten Ischämie und Reperfusion das Auftreten eines AKI in Verbindung gebracht. Dieses kann im Verlauf in ein CKD übergehen und erhöht auch bei relativ milden Verläufen Morbidität und Mortalität. (25,28,29)

## **1.5 Komplikationen im Umfeld der Lebertransplantation**

### **1.5.1 Operationsbedingte Komplikationen**

In der Regel sind bei der Verpflanzung des Transplants in den Körper des Empfängers drei Gefäßanschlüsse nötig, um den Blutzufuss über die Arteria hepatica und die Pfortader sowie den Abfluss der Lebervenen in die Vena cava inferior wieder herzustellen. Davon ausgehend treten gelegentlich vaskuläre Komplikationen in Erscheinung. Am gravierendsten sind dabei die Folgen einer Thrombose der Arteria hepatica, welche sich meist innerhalb der ersten drei Monate nach LTx manifestiert. Doch auch eine postoperativ entstandene Thrombose der Pfortader, die physiologischerweise etwa 80% des Blutzustroms zur Leber stellt, kann bis hin zum Transplantatversagen bzw. -verlust führen. Stenosen der drei genannten Gefäße bleiben jedoch oft asymptomatisch, wenn kein höhergradiger Verschluss vorliegt. Im Bereich der Anastomose der Arteria hepatica ist zudem die Ausbildung eines Pseudoaneurysmas möglich. Bei einer Ruptur können davon lebensgefährliche gastrointestinale bzw. abdominelle Blutungen ausgehen. (30–32)

Ebenso wie die Gefäße muss die Spenderleber während der LTx auch an das Gallengangssystem des Empfängers angeschlossen werden. Dies kann je nach zu Grunde liegender Anatomie und in Anbetracht der bekannten Vorerkrankungen bzw. Voroperationen des Patienten auf zwei verschiedene Arten erfolgen. Zum einen werden bei einer Choledochocholedochostomie die beiden Hauptgallengänge im Situs und am Transplantat miteinander verbunden. Zum anderen besteht die Möglichkeit

einer Verbindung zwischen dem Hauptgallengang der implantierten Leber mit dem Jejunum des Empfängers im Rahmen einer Choledochojejunostomie. (33)

Zu den frühen biliären Komplikationen der LTx zählen u.a. Gallelecks und entsprechend die abdominelle Ansammlung von Gallenflüssigkeit in Form von Biliomen. Gallengangsstrikturen hingegen treten eher im weiteren Verlauf nach fünf bis acht Monaten auf. Sie können in Abhängigkeit von ihrer Lokalisation grundsätzlich in Anastomosen- und Nicht-Anastomosenstenosen untergliedert werden. Während erstere im Wesentlichen auf narbigen Verwachsungen im Bereich der Anastomose beruhen, sind für letztere langstreckige Stenosen und das gleichzeitige Auftreten mehrerer Strikturen typisch, v.a. im hilären und intrahepatischen Bereich. An ihrer Entstehung scheinen nach aktuellem Kenntnisstand mehrere Faktoren beteiligt zu sein, wobei insbesondere Ischämien und immunologische Vorgänge eine Rolle spielen. Weiterhin stellen Stenosen bzw. Obstruktionen durch einliegende Gallengangssteine die Grundlage für die Ausbildung akuter Cholangitiden dar. (31,33,34)

Häufig treten postoperativ auch Nachblutungen auf, meist innerhalb der ersten 48 Stunden nach LTx. Ursächlich dafür sind z.B. intraoperative Verletzungen oder Insuffizienzen der angelegten Gefäßanastomosen. Daneben führt die hepatisch bedingte Störung der Blutgerinnung generell zu einer gesteigerten Blutungsneigung. (10,34,35)

### **1.5.2 Allgemeine Komplikationen**

Durch die Hospitalisierung sowie die neu begonnene Immunsuppression sind die Empfänger von Organtransplantaten postoperativ oft Infektionen ausgesetzt. Unmittelbar nach LTx dominieren nosokomiale bakterielle Erreger. Neben den bereits erwähnten Cholangitiden verursachen diese u.a. Pneumonien und Harnwegsinfekte, besonders bei beatmeten bzw. mit Blasenkatheter versorgten Patienten. (10,34)

Etwa vom zweiten bis zum sechsten Monat treten Viren in den Vordergrund. Von Bedeutung sind in dieser Hinsicht beispielsweise Infektionen mit dem Cytomegalievirus (CMV), die zwar in vielen Fällen asymptomatisch bleiben, aber auch bis zum Transplantatversagen führen können. Zusätzlich sind Reaktivierungen präoperativ

bestehender Virushepatitiden zu erwähnen, wobei sich im Fall von HCV nahezu ausnahmslos Rezidive entwickeln. Zudem sind im genannten Zeitraum Infektionen mit Pneumocystis-, Candida-, oder Aspergillen-Spezies aus dem mykotischen Bereich bzw. seltener auch mit bestimmten Bakterien wie Mycoplasmen und Listerien sowie Parasiten typisch. Nach etwa einem halben Jahr stimmt insbesondere bei bakteriellen Infekten das Keimspektrum wieder mit dem der Allgemeinbevölkerung überein. (10,34,36)

Im Anschluss an die Transplantation können durch perioperative Veränderungen des Volumenhaushalts oder die Gabe von Medikamenten hämodynamische Instabilität, Elektrolytverschiebungen, sowie Einschränkungen der pulmonalen und renalen Funktion beobachtet werden. Im langfristigen Verlauf gehen von der medikamentösen Immunsuppression u.a. metabolische, kardiovaskuläre und renale Komplikationen aus. Dazu zählen arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus, Osteoporose und CKD. Außerdem begünstigt die Unterdrückung des Immunsystems neben HCC-Rezidiven auch die Neubildung von Malignomen wie Hauttumoren und Lymphomen. Darüber hinaus sind neurologische Komplikationen möglich. (10,31,34)

### **1.5.3 Transplantatdysfunktion**

In der frühen postoperativen Phase ist die Funktion des Transplantats bedingt durch Ischämie und Reperfusion nicht selten eingeschränkt, worauf insbesondere die Verwendung von ECD-Organen einen negativen Einfluss auszuüben scheint. Grundsätzlich spricht man von einer Primary Graft Dysfunction, also einer primären Transplantatdysfunktion. Diese lässt sich in Abhängigkeit von Schwere und Verlauf zum einen in die primäre Nichtfunktion (PNF) und zum anderen in die frühe Transplantatdysfunktion (EAD) unterteilen. Die PNF bezeichnet dabei eine irreversible Funktionsverschlechterung bis hin zum Transplantatversagen, an welchem der Patient ohne notfallmäßige Retransplantation verstirbt. Als EAD wird dagegen ein weitaus weniger kritischer Zustand mit vorübergehend eingeschränkter Transplantatfunktion beschrieben. (37,38)

Einheitliche Definitionen zu den genannten Begriffen existieren in der Literatur bisher nicht. Gängig ist im klinischen Bereich jedoch der Ansatz nach Olthoff et al. Demnach besteht eine EAD beim einzelnen oder auch gemeinsamen Vorliegen eines

Gesamtbilirubins >10 mg/dl am siebten postoperativen Tag, einer INR >1,6 am siebten postoperativen Tag bzw. einer Transaminasenaktivität >2000 U/l innerhalb der ersten postoperativen Woche. (37–39)

#### **1.5.4 Transplantatabstoßung**

Je nach Studie liegt die Inzidenz für akute Abstoßungen nach LTx meist zwischen 15 und 40%. Ursächlich dafür sind T-Zell-vermittelte Immunreaktionen gegen das körperfremde Gewebe des Spenderorgans. Solche Abstoßungsreaktionen finden mehrheitlich innerhalb des ersten postoperativen Monats statt und machen sich durch den plötzlichen Funktionsabfall des Transplantats mit analogem Anstieg der Transaminasen und der Cholestaseparameter bemerkbar. Differentialdiagnostisch kommen in dieser Situation auch Infekte, ein IRI, vaskuläre oder biliäre Komplikationen der LTx sowie Rezidive der hepatischen Grunderkrankung in Frage. (40–42)

Daher erfordert die Diagnosestellung im Fall der akuten Abstoßung eine Biopsieentnahme. Die Schwere Biopsie-gesicherter akuter Abstoßungsreaktionen (BPAR) kann mit Hilfe des sogenannten Banff-Schemas quantifiziert werden. Dazu wird das Biopsat auf drei Kriterien untersucht, nämlich die portale Inflammation, die entzündlich bedingte Schädigung der Gallengänge und die Entzündung des venösen Endothels. Entsprechend dem jeweiligen Ausprägungsgrad ist für jedes der drei Kriterien die Vergabe von null bis zu maximal drei Punkten vorgesehen. Aus der Summe der Punktzahlen errechnet sich wiederum die Höhe des sogenannten Rejection Activity Index (RAI), der somit Werte von null bis zu neun Punkten annehmen kann. Allerdings ermöglicht die Höhe des RAI keinerlei Rückschlüsse auf die Auswirkungen der vorliegenden Abstoßungsreaktion bzw. ihr Ansprechen auf die Therapie. (40,42)

Für gewöhnlich sprechen akute Abstoßungsreaktionen bei Spenderlebern gut auf eine Steroid-Stoßtherapie an. Steroidresistente akute Abstoßungen (SRAR) sind eher selten, erhöhen jedoch das Risiko eines Transplantatversagens ebenso wie die Mortalität. Sie können u.a. durch die Gabe von Anti-Thymozytenglobulin behandelt werden. Außerdem stellt in beiden Fällen die Eskalation der Immunsuppression eine weitere Therapieoption dar. (40,41,43)

Während die früh auftretenden Abstoßungen in der Regel keine Auswirkungen auf die Transplantatfunktion mit sich bringen, ist bei den späteren Abstoßungsreaktionen das Gegenteil der Fall. Die Grenze liegt diesbezüglich bei etwa drei bis sechs Monaten nach Durchführung der LTx und fällt im Allgemeinen zeitlich mit der Deeskalation der initial stärkeren Immunsuppression zusammen. Langfristig gehen mit diesen sog. late onset-Abstoßungen ein niedrigeres Transplantat- und auch Patientenüberleben einher. Außerdem ist davon ausgehend der Übergang hin zu chronischen Abstoßungen möglich. (40,41)

## **1.6 Immunsuppression nach Transplantation**

### **1.6.1 Rolle der Calcineurininhibitoren**

Ab dem Tag der Transplantation ist der Organempfänger auf eine immunsuppressive Therapie angewiesen. Die Unterdrückung des Immunsystems soll Abstoßungen verhindern, um die Aufrechterhaltung der Transplantatfunktion zu gewährleisten. Anfangs wiesen Organtransplantate nur niedrige Überlebensraten auf. Das änderte sich in den frühen 1980er Jahren, als die Calcineurininhibitoren (CNIs) auf den Markt kamen. Sie steigerten das Einjahres-Transplantatüberleben auf über 80%. (44,45)

Heute wird diese Medikamentengruppe mit ihren beiden Hauptvertretern Tacrolimus und Cyclosporin A (CyA) standardmäßig zur Immunsuppression eingesetzt. Ihre gute Wirksamkeit beruht auf der Hemmung des Enzyms Calcineurin. Dadurch wird die Transkription sämtlicher Entzündungsmediatoren herunterreguliert. Mittlerweile wird bevorzugt auf das neuere Präparat Tacrolimus zurückgegriffen, da es mit einer niedrigeren Rate an akuten Abstoßungen und Transplantatverlusten einhergeht. (44,45)

Allerdings sind die Nebenwirkungen der CNIs keineswegs unbedeutend. Im Allgemeinen fördern sie die Ausbildung von Systemerkrankungen wie arterieller Hypertonie, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus. Zudem geht von ihnen eine malignomfördernde Wirkung aus. Darüber hinaus wohnen CNIs neuro- und insbesondere nephrotoxische Eigenschaften inne. Im Zuge dessen werden die Nieren der Behandelten durch die Ausbildung einer interstitiellen Fibrose irreversibel

geschädigt, was im postoperativen Verlauf zum gehäuften Auftreten eines CKD führt. (44–46)

### **1.6.2 Rolle der mTOR-Inhibitoren**

In der immunsuppressiven Therapie findet auch die Gruppe der mTOR-Inhibitoren Verwendung. Der Begriff mTOR steht für „mechanistic target of Rapamycin“, zu deutsch also „mechanistisches Ziel von Rapamycin“. Dabei ist Rapamycin ein anderer Name für das Immunsuppressivum Sirolimus. Davon leitet sich wiederum der Wirkstoff Everolimus ab. Beide Stoffe bewirken im Organismus eine Unterbrechung der Signalkette von Interleukin-2 (IL-2), wodurch eine Hemmung des mTOR-Proteinkomplexes stattfindet. Dieser hat eine Schlüsselposition in der Regulation des Zellwachstums und der Zellteilung inne. (44,47)

Hinsichtlich der Abstoßungsraten und des Transplantat- bzw. Patientenüberlebens erzielen die mTOR-Inhibitoren mit den CNIs vergleichbare Ergebnisse. Ebenso unterscheiden sich die beiden Medikamentengruppen in Bezug auf die Inzidenz von Infektionen nicht nennenswert. Außerdem bewirken mTOR-Inhibitoren meist eine langanhaltende Verbesserung der Nierenfunktion, wenn eine zuvor bestehende CNI-Therapie frühzeitig umgestellt wurde. Im Gegensatz dazu scheint dieser Effekt nur schwach oder gar nicht ausgeprägt zu sein, wenn die Immunsuppression nach LTx bereits initial mit mTOR-Inhibitoren durchgeführt wird. Darüber hinaus wirken mTOR-Inhibitoren antiproliferativ, sodass sie auch im onkologischen Bereich Anwendung finden. (44,48)

Dem gegenüber stehen Nebenwirkungen wie Hautausschläge, Ödeme und Mundulcera. Weiterhin greifen mTOR-Inhibitoren in den Lipidstoffwechsel ein, was u.a. zur Hyperlipidämie führt. Außerdem treten im Zusammenhang mit ihrer Verwendung Störungen der Wundheilung sowie der Blutbildung im Knochenmark auf. (44,48)

### **1.6.3 Bottom up-Induktionstherapie**

Um die unerwünschten Nebenwirkungen der CNIs abzumildern, wurde die Bottom up-Induktionstherapie als mögliche Alternative entwickelt. Hierbei handelt es sich um eine Form der Immunsuppression mit verzögerter Einführung der CNIs bzw. mTOR-Inhibitoren. Stattdessen erfolgt die Therapieinduktion auf der Basis von

Immunglobulinen gegen T-Zellen bzw. deren Oberflächenantigene, z.B. durch den Antikörper Basiliximab, der sich gegen IL-2 richtet. Zusätzlich werden der Antimetabolit Mycophenolatmofetil (MMF) sowie Steroide verabreicht. Letztere werden im Lauf der Zeit immer weiter reduziert und schließlich vollständig abgesetzt. (44,49,50)

Diese Medikamentenkombination ermöglicht den Einsatz niedriger CNI-Dosen, die je nach Bedarf eskaliert werden können. Das kommt insbesondere schwer vorerkrankten Patienten zugute, da hohe MELD-Scores auch mit einer eingeschränkten Immunkompetenz und damit einer gesteigerten Infektanfälligkeit einhergehen. Zudem ist die initial CNI- bzw. mTOR-Inhibitor-freie Therapie für die Erholung der renalen Funktion ausschlaggebend, v.a. bei präoperativ stark vorgeschädigten Nieren. Gleichzeitig muss das Risiko für akute Abstoßungsreaktionen im Blick behalten werden. (49–52)

### **1.7 Hintergründe und Ziele der Arbeit**

Basierend auf den ersten Erkenntnissen zur CNI-freien Bottom up-Induktionstherapie führten Schnitzbauer et. al am Universitätsklinikum Regensburg (UKR) eine Pilotstudie durch. Unter dem zu Grunde liegenden Therapie-Schema erhielten alle Studienteilnehmer initial nach LTx nur den IL2-Rezeptor-Antagonisten Basiliximab an den postoperativen Tagen 0 und 4, sowie Steroide und MMF. Frühestens ab Tag 10 wurde ihnen dann der mTOR-Inhibitor Sirolimus verabreicht. (49)

Dabei konnte festgestellt werden, dass die Erholung der Nierenfunktion im Wesentlichen auf einem CNI-freien Intervall von 10 bis 15 Tagen nach LTx beruhte. Parallel dazu fanden innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage zwar einige akute Abstoßungen statt, wovon sich jedoch keine Steroid-resistent zeigte. Folglich wurde das untersuchte Bottom up-Regime aus immunologischer Sicht als sicher eingestuft. (49)

Allerdings wies die Studie mit 27 Patienten nur einen geringen Umfang auf. Daher wurde im Zuge dieser Arbeit eine retrospektive Studie mit weitaus größerem Patientenkollektiv durchgeführt. Deren Ergebnisse sollten im Anschluss mit der

vorbestehenden Pilotstudie verglichen werden, um im Falle einer übereinstimmenden Datenlage Sicherheit und Nutzen des Bottom up-Ansatzes zu untermauern. (49)

## 2 Personen und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser Studie wurden retrospektiv sämtliche Lebertransplantationen bei erwachsenen Patienten untersucht, die zwischen dem 01.01.2006 und dem 04.05.2018 am UKR vorgenommen worden waren. Daneben wirkten sich weitere, im Vorfeld festgelegte Ein- und Ausschlusskriterien auf die endgültige Größe des Patientenkollektivs aus (siehe Abbildung 1).

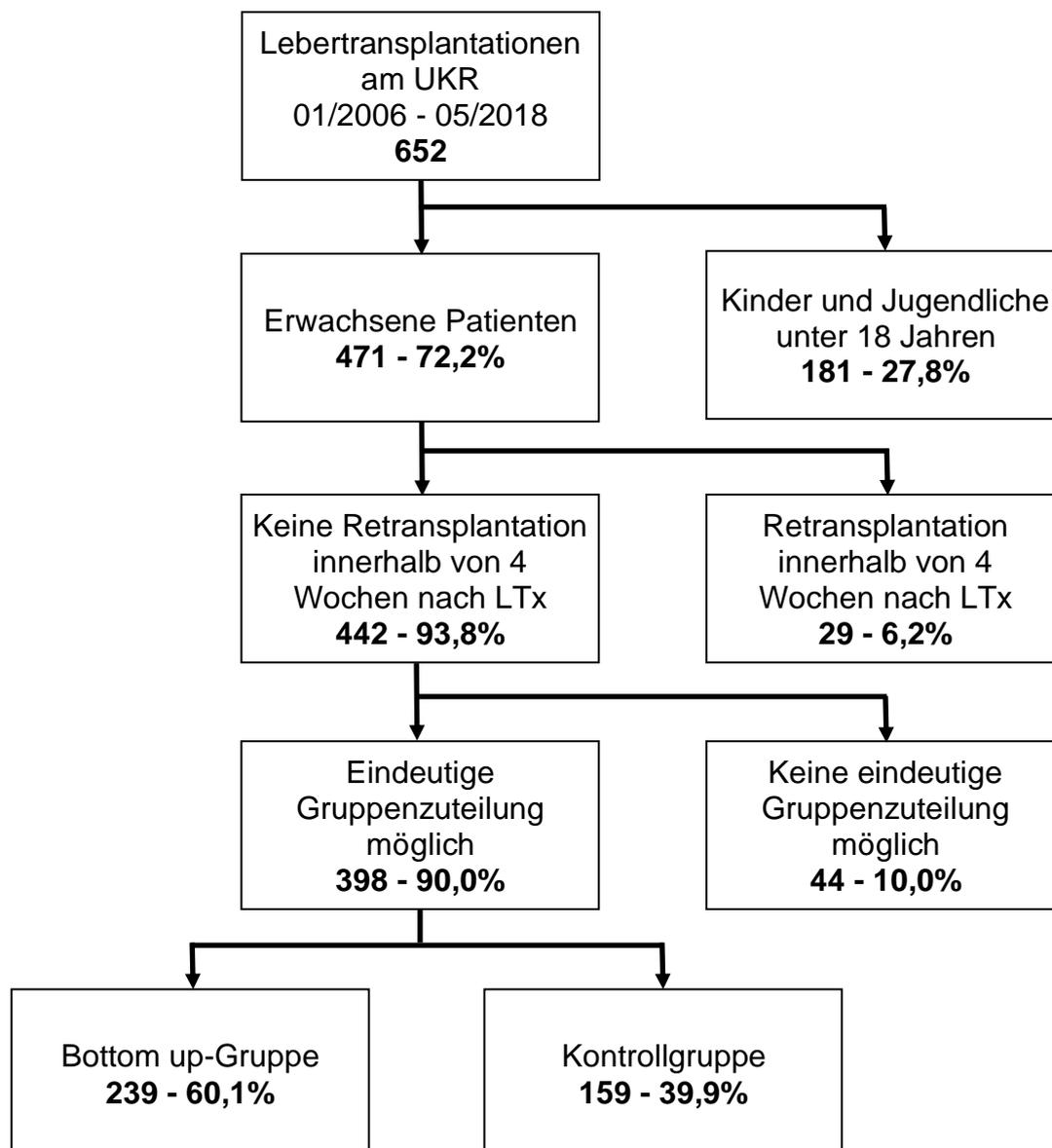


Abbildung 1: Ein- und Ausschlusskriterien

Wie aus dem Flussdiagramm hervorgeht, wurden im Beobachtungszeitraum zwischen Januar 2006 und Mai 2018 652 Lebertransplantationen vorgenommen. Davon

handelte es sich bei 471 Patienten um Erwachsene. Alle pädiatrischen Lebertransplantationen wurden ausgeschlossen. Ebenso erfolgte der Ausschluss, wenn innerhalb von 4 Wochen nach Ersttransplantation eine Retransplantation durchgeführt werden musste.

Die verbleibenden 442 Organempfänger sollten anhand ihres medikamentösen Therapieschemas nach der LTx in zwei Gruppen eingeteilt werden, nämlich die Bottom up-Gruppe mit verzögertem Einsatz von CNIs bzw. mTOR-Inhibitoren und die Kontrollgruppe. Folglich wurden all jene Patienten ausgeschlossen, deren Zuordnung nicht eindeutig möglich war. Dies war bei intraoperativem oder frühem postoperativen Tod sowie bei von den Studienvorgaben abweichender bzw. uneindeutiger Medikation der Fall. Dadurch reduzierte sich die Zahl der in die Studie einzuschließenden Transplantationen auf insgesamt 398.

## **2.2 Studienarme**

Das immunsuppressive Behandlungsschema legten die behandelnden Ärzte für jeden Patienten individuell fest. Dazu wurden Faktoren wie der gesundheitliche Zustand, die Nierenfunktion und die vermutete postoperative Immunkompetenz berücksichtigt. Bestanden diesbezüglich relevante Einschränkungen, wurde eine initial CNI- bzw. mTOR-Inhibitor-freie Therapie bevorzugt. Bei diesem Vorgehen war zwar von einem möglicherweise erhöhten Abstoßungsrisiko auszugehen. Es konnte aber durch die Tatsache gerechtfertigt werden, dass akute Abstoßungen von Spenderlebern als gut kontrollierbar gelten und sich v.a. in der frühen postoperativen Phase nicht negativ auf die Transplantatfunktion auszuwirken scheinen. (40,41,49)

Retrospektiv wurden in Abhängigkeit von der verabreichten Medikation zwei Studienarme gebildet. Beim ersten Studienarm handelte es sich um die Bottom up-Gruppe. Diese umfasste die 239 Fälle, in denen der Empfänger der Spenderleber frühestens ab dem fünften postoperativen Tag mit CNIs bzw. mTOR-Inhibitoren behandelt wurde. Stattdessen sollten bis dahin zur Immunsuppression lediglich das Steroid Prednisolon in abnehmender Dosierung, der Antimetabolit MMF sowie an Tag 0 und 4 je 20mg des IL2-Antagonisten Basiliximab verabreicht worden sein. Erfolgte jedoch frühzeitig, also vor dem fünften postoperativen Tag, eine immunsuppressive

Therapie mit CNIs bzw. mTOR-Inhibitoren, wurde der Patient der Kontrollgruppe zugeteilt. Dieser zweite Studienarm umfasste 159 Personen.

### **2.3 Herkunft der Daten**

Die Mehrheit der Informationen, insbesondere in Bezug auf die LTx, die Empfänger der betroffenen Organe sowie die Lebendspender, wurde dem klinikinternen SAP-System (SAP Deutschland SE & Co. KG, Walldorf, Deutschland) entnommen. Dies betraf Arztbriefe, Laborwerte, OP-Berichte, Pathologie- und Ultraschallbefunde und die Mehrzahl der Patientenakten. Unter den Arztbriefen befanden sich auch die Verlaufsberichte der LTx-Sprechstunde des UKR, aus denen die postoperativen Verläufe inkl. Angaben zur Organfunktion und zum Patientenüberleben hervorgingen. Ältere Patientenkurven wurden im Archiv des UKR auf Mikrofilm gesichtet. Sämtliche Empfängerdaten, die auf den Intensivstationen erhoben wurden, waren im Programm MetaVision Suite 6 (iMDsoft GmbH, Düsseldorf, Deutschland) aufgezeichnet und wurden für den Zweck der Studie von dort abgerufen. Alle Daten der hirntoten Organspender entstammten ausschließlich der Datenbank von Eurotransplant (Stiftung Eurotransplant, Leiden, Niederlande).

### **2.4 Statistische Auswertung und Aufbereitung**

Für beide Gruppen wurden stets die gleichen Parameter erhoben. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS Statistics (Version 25.0, IBM Corporation, Armonk, USA). Im Zuge der deskriptiven Statistik wurden zunächst die Lage- und Streuungsmaße bestimmt. Danach wurden die Ergebnisse beider Studienarmen mit Hilfe der schließenden Statistik verglichen.

Sowohl bei den Leberspendern als auch bei den Empfängern gingen die Nierenretentionsparameter nur in die Statistik ein, wenn Dialysefreiheit vorlag. Dies war in der vorliegenden Arbeit der Fall, sofern im Zeitraum von 48 Stunden vor der jeweiligen Messung keine Dialyse durchgeführt wurde. Die Schweregrade der akuten Abstoßungsereignisse wurden mittels RAI wiedergegeben, wobei für jeden Patient der höchste erreichte Wert in die Berechnungen einging. Zur Bewertung der chirurgischen

Komplikationen bzw. deren Schwere wurde der Clavien-Dindo-Score herangezogen und dabei ebenfalls die jeweilige maximale Ausprägung erfasst. (53)

Kategoriale Variablen wurden sowohl in absoluten als auch in relativen Zahlen aufgeführt. Zur Überprüfung der Unabhängigkeit auf Signifikanz kam Pearsons Chi-Quadrat-Test bzw. im Fall von erwarteten Zellhäufigkeiten  $<5$  in einer 2x2-Kreuztabelle Fishers exakter Test zur Anwendung. Bei kardinalen Variablen erfolgte die Angabe von Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung in Verbindung mit Minimum und Maximum. Davon ausgenommen war die genaue Verteilung der akuten Abstoßungsreaktionen, welche aus praktischen Gründen lediglich in absoluten Zahlen wiedergegeben wurde. Die Mittelwerte wurden bei vorliegender Normalverteilung mittels Student's t-Test, andernfalls durch Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests verglichen.

Die Überlebenszeit der Patienten ergab sich aus dem zeitlichen Abstand zwischen LTx und dem Todeszeitpunkt bzw. dem Studienende. Zur Analyse und Darstellung des Patientenüberlebens wurde davon ausgehend eine Kaplan-Meier-Kurve erstellt. Die Überlebensdauer wurde in Tagen angegeben und als Mittelwert in Kombination mit dem 95%-Konfidenzintervall (KI) dargestellt. Mittels Log-Rank-Test erfolgte die Überprüfung auf einen signifikanten Unterschied in der Ereigniswahrscheinlichkeit.

Alle durchgeführten Signifikanztests waren zweiseitig. Ab p-Werten  $<0,05$  wurden Unterschiede als statistisch signifikant erachtet. Diese wurden in den abgebildeten Tabellen und den mit Hilfe des Programms GraphPad Prism (Version 9.3.1, GraphPad Software Inc., San Diego, USA) erstellten Graphiken durch das Symbol \* kenntlich gemacht.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Spender

Über die Spender ließen sich sowohl auf demographischer als auch auf medizinischer Ebene Erkenntnisse gewinnen (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Spenderdaten

	Einheit	Bottom up	Kontrolle	p-Wert
Geschlecht				
- weiblich	n,%	95 (39,7%)	65 (40,9%)	0,906
- männlich		143 (59,8%)	93 (58,5%)	
Alter	Jahre	47±15 (15-86)	46±16 (13-78)	0,977
BMI	kg/m <sup>2</sup>	25,6±4,3 (16,0-46,0)	26,0±4,0 (17,0-47,0)	0,126
Art der Spende				
- Spende nach Hirntod	n,%	220 (92,1%)	139 (87,4%)	0,135
- Lebendspende		18 (7,5%)	19 (11,9%)	
Zeit auf Intensivstation (ITS)	Tage	5±5 (1-43)	5±4 (1-25)	0,712
Reanimationspflichtigkeit*	n,%	20 (8,4%)	22 (13,8%)	0,044
Beatmungsdauer	Tage	5±4 (1-30)	5±4 (1-20)	0,907
Natrium	mmol/l	147±8 (124-170)	147±7 (130-168)	0,793
Kreatinin*	mg/dl	1,15±0,95 (0,35-5,93)	1,29±1,07 (0,40-7,24)	0,027
Gesamtbilirubin*	mg/dl	0,7±0,5 (0,1-4,0)	0,8±0,8 (0,0-5,4)	0,049

Aspartat-Aminotransferase (ASAT)	U/l	81±110 (4-895)	114±247 (4-2402)	0,123
Alanin-Aminotransferase (ALAT)	U/l	62±92 (4-793)	82±160 (1-1395)	0,350
INR		1,2±0,2 (0,9-2,0)	1,2±0,3 (0,9-3,8)	0,794
Positiver CMV-Status	n,%	111 (46,4%)	77 (48,4%)	0,425

In die Berechnungen flossen nur diejenigen Serumkreatinin-Werte ein, die nicht unter Dialyse gemessen wurden. Dies war bei allen Spendern als mindestens 48 Stunden Dialysefreiheit vor der Organentnahme definiert.

Im Wesentlichen ähnelten sich die Ergebnisse der beiden Studienarme, wobei drei statistisch signifikante Unterschiede zulasten der Kontrollgruppe auffielen. Dies betraf zum einen den höheren Anteil der Reanimationen ( $p=0,044$ ), zum anderen die höheren Serumkreatinin- ( $p=0,027$ ) und Gesamtbilirubin-Werte ( $p=0,049$ ).

### 3.2 Empfänger vor Transplantation

Zur Evaluation des Allgemeinzustands der Organempfänger wurden Daten zur Situation vor der LTx analysiert. In diesem Zusammenhang wurde zunächst ausgewertet, wie häufig es sich bei den in die Studie eingeschlossenen Fällen um Erst- bzw. Retransplantationen handelte. Es präsentierte sich hierbei in beiden Gruppen ein ähnliches Bild (siehe Tabelle 2). Statistisch signifikante Divergenzen ergaben sich nicht.

Tabelle 2: Verteilung von Erst- und Retransplantationen

	Einheit	Bottom up	Kontrolle	p-Wert
Primäre LTx	n,%	214 (89,5%)	134 (84,3%)	0,121
Sekundäre LTx	n,%	22 (9,2%)	21 (13,2%)	0,208
Tertiäre LTx	n,%	3 (1,3%)	4 (2,5%)	0,444

Weiterhin wurde beleuchtet, in welchem Umfeld sich die späteren Organempfänger vor der LTx aufhielten. Von Interesse war, ob die Patienten zu Hause oder im Krankenhaus und dort auf Normalstation- oder ITS verweilten (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Umfeld der Organempfänger vor LTx

	Einheit	Bottom up	Kontrolle	p-Wert
Häusliches Umfeld*	n,%	87 (36,4%)	86 (54,1%)	<0,001
Normalstation	n,%	41 (17,2%)	29 (18,2%)	0,780
ITS*	n,%	108 (45,2%)	42 (26,4%)	<0,001

Insgesamt unterschieden sich die beiden Studienarme bezüglich des prästationären Umfelds signifikant ( $p < 0,001$ ). Dies beruhte auf der Tatsache, dass signifikant mehr spätere Bottom up-Patienten auf ITS behandelt wurden ( $p < 0,001$ ), während sich signifikant mehr Patienten der späteren Kontrollgruppe zu Hause aufhielten ( $p < 0,001$ ). Vergleichbar waren die auf Normalstation betreuten Patiententeile.

Darüber hinaus wurden auch bei den Empfängern demographische und medizinische Daten untersucht (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Empfängerdaten

	Einheit	Bottom up	Kontrolle	p-Wert
Geschlecht				
- weiblich	n,%	76 (31,8%)	41 (25,8%)	0,197
- männlich		163 (68,2%)	118 (74,2%)	
Alter	Jahre	52±12 (19-73)	51±11 (19-70)	0,256
BMI	kg/m <sup>2</sup>	27,1±5,6 (15,0-51,7)	25,8±4,5 (16,4-39,3)	0,056
labMELD*		27±11 (1-40)	21±10 (6-40)	<0,001
HU-Status	n,%	39 (16,3%)	21 (13,2%)	0,410

Kreatinin*	mg/dl	1,46±0,95 (0,24-6,60)	1,22±0,89 (0,17-7,20)	0,004
Gesamtbilirubin*	mg/dl	11,9±12,1 (0,4-53,5)	8,2±11,0 (0,1-56,8)	0,002
INR*		1,9±0,8 (0,9-5,2)	1,6±0,6 (0,9-4,8)	<0,001
ALAT	U/l	168±414 (8-2807)	156±386 (8-2786)	0,385
Dialysepflichtigkeit vor LTx*	n,%	81 (33,9%)	19 (11,9%)	<0,001
Dialysedauer vor LTx	Tage	12±18 (1-109)	11±13 (2-52)	0,413
Beatmungspflichtigkeit vor LTx*	n,%	63 (26,4%)	19 (11,9%)	0,001
Beatmungsdauer vor LTx	Tage	9±9 (1-55)	10±11 (1-38)	0,889
Diabetes mellitus	n,%	57 (23,8%)	42 (26,4%)	0,538
Positiver CMV-Status	n,%	80 (33,5%)	62 (39,0%)	0,739

In die Berechnungen flossen nur diejenigen Serumkreatinin-Werte ein, die nicht unter Dialyse gemessen wurden. Dies war bei allen Empfängern als mindestens 48 Stunden Dialysefreiheit vor der LTx definiert.

Die demographischen Daten deckten sich im Vergleich der beiden Gruppen weitestgehend. Laborchemisch wurden im Mittel signifikant höhere Werte des Serumkreatinins ( $p=0,004$ ), des Gesamtbilirubins ( $p=0,002$ ) sowie der INR ( $p<0,001$ ) gemessen. Der MELD-Score lag entsprechend signifikant über dem der Kontrollgruppe ( $p<0,001$ ). Des Weiteren waren signifikant mehr Empfänger in der Bottom up-Gruppe im Vorfeld der LTx dialyse- ( $p<0,001$ ) und beatmungspflichtig ( $p=0,001$ ). Bezüglich der Dialyse- bzw. Beatmungsdauer vor der Transplantation konnten zwischen den Studienarmen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

### 3.3 Operation

Im Zuge dieser Studie wurden diverse Operationsdaten erfasst und verglichen (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Operationsdaten

	Einheit	Bottom up	Kontrolle	p-Wert
KIZ	hh:mm	08:25±02:55 (00:25-16:11)	08:46±03:22 (00:11-17:25)	0,094
WIZ	hh:mm	00:54±00:52 (00:25-13:33)	00:55±00:41 (00:27-07:47)	0,936
Zweizeitige OP*	n,%	27 (11,3%)	7 (4,4%)	0,013
Dialysepflichtigkeit während LTx*	n,%	81 (33,9%)	17 (10,7%)	<0,001
Blutverlust	ml	3217±3695 (0-30000)	3349±3438 (0-21000)	0,755
Cellsaver-Blut	ml	933±1526 (0-16000)	884±1655 (0-13400)	0,307
Erythrozytenkonzentrate (EKs)*	n	5±4 (0-31)	3±4 (0-20)	<0,001
Thrombozytenkonzentrate (TKs)*	n	1±2 (0-9)	1±2 (0-12)	<0,001
Fresh Frozen Plasma (FFP)	n	14±11 (0-75)	12±10 (0-62)	0,052
Fibrinogen*	g	1,6±2,7 (0,0-14,0)	0,4±1,5 (0,0-14,0)	<0,001
Prothrombinkomplex-Konzentrat (PPSB)*	IE	668±1334 (0-8000)	253±661 (0-3000)	0,001
Kristalloid-Lösung*	ml	1988±1111 (0-7000)	2277±1196 (100-7500)	0,014
Kolloid-Lösung*	ml	569±799 (0-6000)	1005±1082 (0-9000)	<0,001

Bezüglich der Ischämiezeiten und des Blutverlusts ließen sich beim Gruppenvergleich keine Differenzen mit statistischer Signifikanz erkennen. Dahingegen erfolgte der Gallengangsanschluss in der Bottom up-Gruppe signifikant häufiger in einer separaten Operation ( $p=0,013$ ). Darüber hinaus waren signifikant mehr Bottom up-Organempfänger während der Transplantation dialysepflichtig ( $p<0,001$ ). Mit Blick auf die transfundierten Blutprodukte war der Bedarf im Bottom up-Arm signifikant höher. Es wurden signifikant mehr EKs ( $p<0,001$ ), TKs, ( $p<0,001$ ), Fibrinogen ( $p<0,001$ ) und PPSB ( $p=0,001$ ) benötigt. Umgekehrt wiesen die Patienten der Kontrollgruppe einen signifikant höheren Verbrauch an Kristalloid- ( $p=0,014$ ) und Kolloid-Lösung ( $p<0,001$ ) auf.

### 3.4 Postoperative Entwicklung der Organempfänger

#### 3.4.1 Medikamentöse Therapie

Nach der Transplantation entschied sich in Abhängigkeit von der Immunsuppression die Zugehörigkeit zum jeweiligen Studienarm. In diesem Zusammenhang wurden der Beginn der immunsuppressiven Therapie sowie die dazu verwendeten Medikamente gegenübergestellt (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Beginn der immunsuppressiven Medikation

	Einheit	Bottom up	Kontrolle	p-Wert
CNI bzw. mTOR-Inhibitor ab postoperativem Tag*	n	14±16 (5-167)	1±1 (0-4)	<0,001
CyA*	n,%	71 (29,7%)	112 (70,4%)	<0,001
Tacrolimus*	n,%	98 (41,0%)	37 (23,3%)	<0,001
Sirolimus*	n,%	27 (11,3%)	4 (2,5%)	0,001
Everolimus	n,%	19 (7,9%)	6 (3,8%)	0,093

Im Rahmen der vorliegenden Studie nahmen die Patienten des Bottom up-Ansatzes entsprechend der Einteilung in die beiden Studienarme erst signifikant später CNIs bzw. mTOR-Inhibitoren ein ( $p<0,001$ ). Signifikant unterschieden sich dabei auch die verabreichten Medikamente ( $p<0,001$ ). Insgesamt dominierten zwar die CNIs in

beiden Gruppen über die mTOR-Inhibitoren, doch die Verteilung gestaltete sich verschieden. So kam im Bottom up-Schema signifikant häufiger Tacrolimus zum Einsatz ( $p < 0,001$ ), während in der Kontrollgruppe signifikant öfter CyA verabreicht wurde ( $p < 0,001$ ). Ebenso stellte sich der größere Anteil des mTOR-Inhibitors Sirolimus unter den Bottom up-Patienten als statistisch signifikant heraus ( $p = 0,001$ ). Kein signifikanter Unterschied ergab sich hingegen bezüglich des weiteren mTOR-Inhibitors Everolimus.

### 3.4.2. Postoperativer Verlauf auf Intensivstation

Die Verlaufsbeobachtung der lebertransplantierten Patienten auf ITS ist in der nachfolgenden Tabelle dargestellt (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Postoperativer Verlauf auf ITS

	Einheit	Bottom up	Kontrolle	p-Wert
Dauer des initialen Aufenthalts auf ITS*	Tage	23±24 (1-128)	12±14 (1-79)	<0,001
Wiederaufnahme auf ITS				
- keine	n,%	184 (77,0%)	126 (79,2%)	0,595
- einmalig		43 (18,0%)	22 (13,8%)	0,272
- mehrmalig		12 (5,0%)	11 (6,9%)	0,427
Gesamtdauer der Aufenthalte auf ITS*	Tage	27±29 (1-160)	16±20 (1-150)	<0,001

Die maximale Anzahl der Wiederaufnahmen auf ITS betrug 5 und wurde in der Kontrollgruppe beobachtet.

Im Vergleich der beiden Studienkohorten verbrachten die Bottom up-Patienten signifikant mehr Zeit auf ITS, sowohl im Rahmen des initialen postoperativen Aufenthalts ( $p < 0,001$ ) als auch hinsichtlich der Gesamtdauer aller Intensiv-Aufenthalte ( $p < 0,001$ ). Im Gegensatz dazu ähnelten sich die beiden Gruppen bei der Anzahl der Wiederaufnahmen auf ITS.

### 3.4.3 Entwicklung der Nierenfunktion

Postoperativ stellten sich signifikant mehr Organempfänger des Bottom up-Schemas als dialysepflichtig heraus ( $p < 0,001$ ). Insgesamt handelte es sich in dieser Gruppe um

123 bzw. 51,5% der Patienten, in der Kontrollgruppe um 51 bzw. 32,1% der Patienten. Die relativen Anteile der dialysepflichtigen Patienten im zeitlichen Verlauf nach LTx bildet die nachfolgende Graphik ab (siehe Abbildung 2). Bezüglich der Dialysedauer unterschieden sich die beiden Studienarme jedoch nicht signifikant ( $p=0,730$ ). Bei den Bottom up-Patienten betrug sie im Mittel  $15\pm 22$  (1-126) Tage und in der Kontrollgruppe  $14\pm 21$  (1-103) Tage.

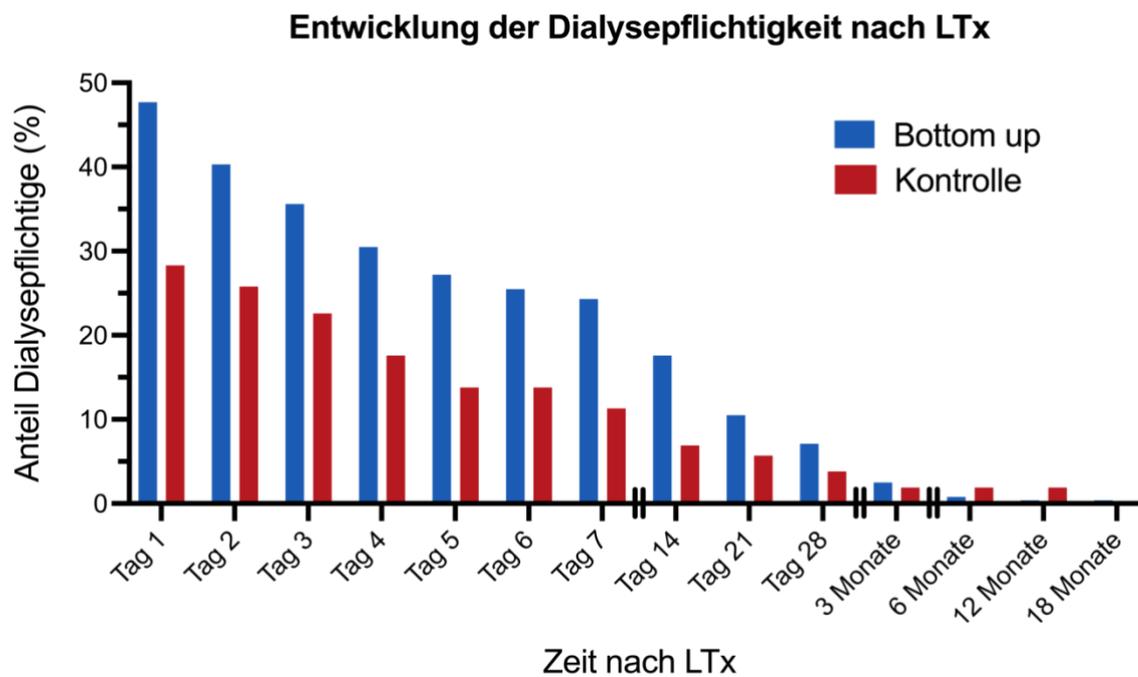


Abbildung 2: Entwicklung der Dialysepflichtigkeit nach LTx

Die Doppelstriche an der x-Achse zeigen Intervallsprünge auf dem Zeitstrahl an.

Zur weiteren Evaluation der Nierenfunktion nach LTx wurde die postoperative Entwicklung des Serumkreatinins (siehe Abbildung 3) und der glomerulären Filtrationsrate (GFR, siehe Abbildung 4) bei den dialysefreien Patienten beobachtet.

### Entwicklung des Serumkreatinins nach LTx

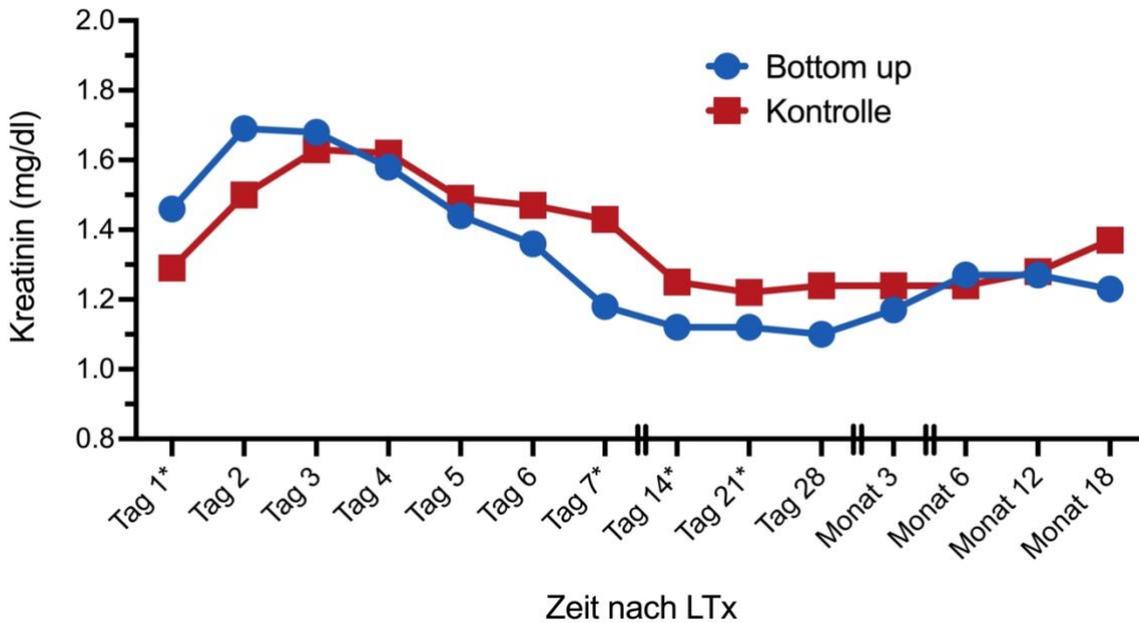


Abbildung 3: Entwicklung des Serumkreatinins nach LTx

Die Doppelstriche an der x-Achse zeigen Intervallsprünge auf dem Zeitstrahl an.

In die Berechnungen flossen nur diejenigen Serumkreatinin-Werte ein, die nicht unter Dialyse gemessen wurden. Dies war konkret als mindestens 48 Stunden Dialysefreiheit vor dem jeweiligen postoperativen Tag definiert.

Am ersten postoperativen Tag lag der Serumkreatinin-Spiegel mit  $1,46 \pm 0,64$  (0,31-3,40) mg/dl in der Bottom up-Gruppe signifikant über dem der Kontrollgruppe von  $1,29 \pm 0,58$  (0,27-3,67) mg/dl ( $p=0,043$ ). In den folgenden ein bis zwei Tagen verzeichneten beide Studienarme einen moderaten Anstieg, bevor die Kreatinin-Werte abzufallen begannen.

Dabei entwickelten sich die beiden Kurven etwas auseinander. Am 7. ( $p=0,039$ ), 14. ( $p=0,014$ ) und 21. postoperativen Tag ( $p=0,014$ ) erreichten die entsprechenden Unterschiede statistische Signifikanz zugunsten der Bottom up-Patienten. Zu diesen Zeitpunkten wiesen sie mittlere Kreatininspiegel von  $1,18 \pm 0,58$  (0,30-3,47) mg/dl,  $1,12 \pm 0,81$  (0,27-6,80) mg/dl und  $1,12 \pm 0,81$  (0,25-5,89) mg/dl auf, während in der Kontrollgruppe  $1,43 \pm 0,80$  (0,35-3,74) mg/dl,  $1,25 \pm 0,72$  (0,40-5,55) mg/dl sowie  $1,22 \pm 0,55$  (0,35-2,98) mg/dl verzeichnet wurden. Langfristig näherten sich die beiden Gruppen unter erneutem, leichtem Anstieg des Serumkreatinins und in Abwesenheit statistisch signifikanter Abweichungen wieder an.

### Entwicklung der GFR nach LTx

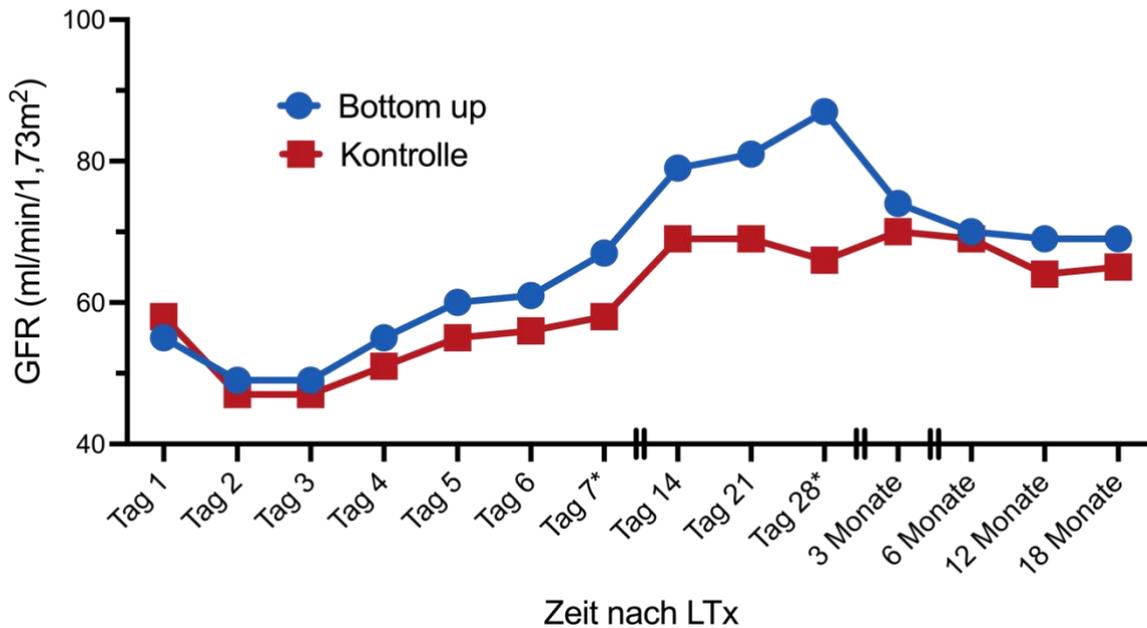


Abbildung 4: Entwicklung der GFR nach LTx

Die Doppelstriche an der x-Achse zeigen Intervallsprünge auf dem Zeitstrahl an.

In die Berechnungen flossen nur diejenigen GFR-Werte ein, die nicht unter Dialyse gemessen wurden. Dies war konkret als mindestens 48 Stunden Dialysefreiheit vor dem jeweiligen postoperativen Tag definiert.

Die mittlere GFR betrug am ersten postoperativen Tag in beiden Studienarmen etwas weniger als 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Nach einem milden Abfall stieg die GFR in beiden Gruppen ab dem vierten Tag nach LTx stetig an, wobei sich ein Vorteil für die Bottom up-Patienten herausstellte. An den postoperativen Tagen 7 (p=0,025) sowie 28 (p=0,042) waren die Abweichungen zwischen den beiden Studienarmen statistisch signifikant. Für den Bottom up-Arm ergab sich an den genannten beiden Tagen eine GFR von 67±34 (15-196) ml/min/1,73m<sup>2</sup> bzw. 87±43 (11-189) ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Die Kontrollgruppe hingegen erreichte 58±40 (14-158) ml/min/1,73m<sup>2</sup> und 66±41 (19-182) ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Im langfristigen Verlauf sank die GFR insbesondere im Bottom up-Arm wieder ab; die beiden Kurven glichen sich erneut an. Zum Ende des Beobachtungszeitraums bewegten sie sich auf einem relativ stabilen Niveau von etwa 70 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

### 3.4.4 Entwicklung der Leberfunktion

Um die Leberfunktion nach LTx beurteilen zu können, wurden die Verläufe der ASAT (siehe Abbildung 5) sowie der Gamma-Glutamyltranspeptidase ( $\gamma$ GT) in deren Eigenschaft als Cholestase-Parameter (siehe Abbildung 6) verfolgt.

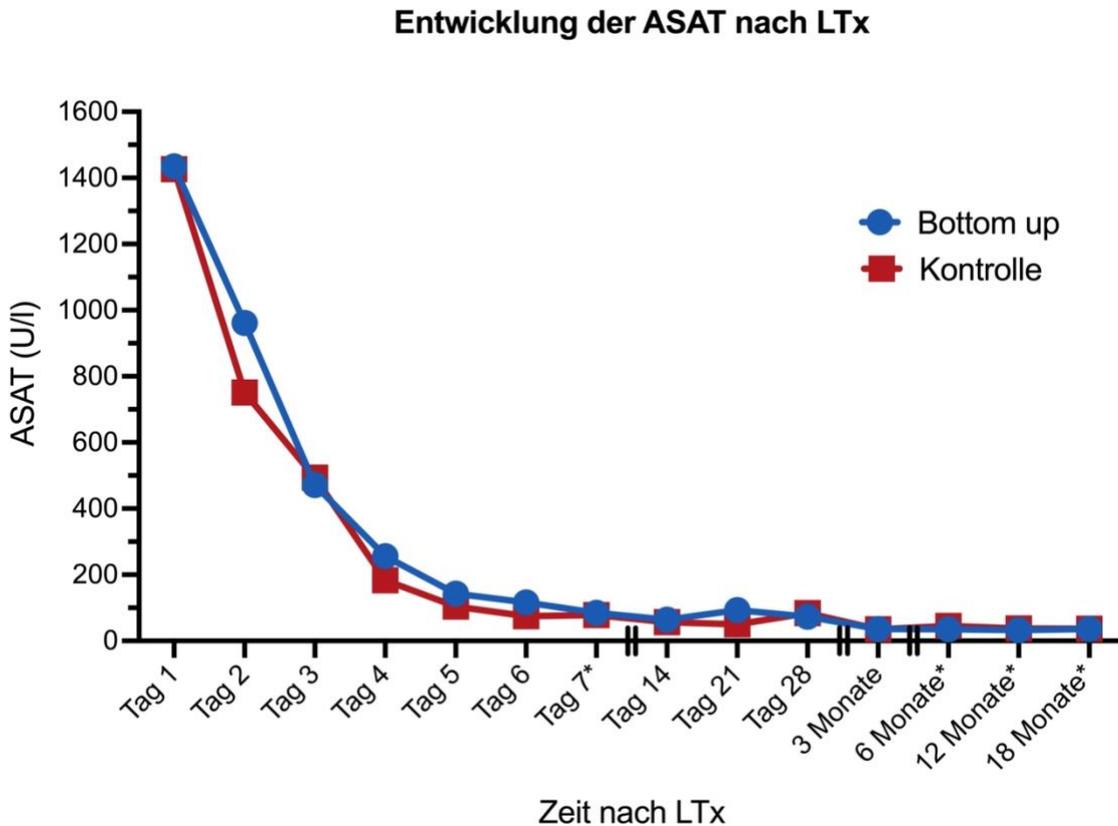


Abbildung 5: Entwicklung der ASAT nach LTx

Die Doppelstriche an der x-Achse zeigen Intervallsprünge auf dem Zeitstrahl an.

Der Ausgangspunkt beider Gruppen hinsichtlich der ASAT befand sich in etwa auf gleicher Höhe bei etwas über 1400 U/l. Danach fielen die Werte für beide Therapieschemata rasch ab und erreichten langfristig ein Plateau von etwa 35 U/l. Am 7. Tag nach LTx lag die ASAT in der Kontrollgruppe mit  $78 \pm 131$  (19-1269) U/l signifikant niedriger als im Bottom up-Arm mit  $85 \pm 79$  (8-580) U/l ( $p=0,045$ ). Dahingegen wurden zu den letzten drei Messzeitpunkten nach 6 ( $p=0,004$ ), 12 ( $p=0,017$ ) und 18 Monaten ( $p=0,037$ ) signifikante Unterschiede zugunsten der Bottom up-Gruppe verzeichnet, wobei die Werte für beide Studienarme als normwertig gelten konnten. Konkret wies sie zu den genannten Zeitpunkten ASAT-Aktivitäten von  $35 \pm 37$  (5-297) U/l,  $33 \pm 35$  (1-277) U/l und  $36 \pm 47$  (7-344) U/l auf. Analog wurden in der

Kontrollgruppe Werte von  $45 \pm 45$  (7-339) U/l,  $38 \pm 30$  (7-200) U/l bzw.  $37 \pm 31$  (6-195) U/l ermittelt.

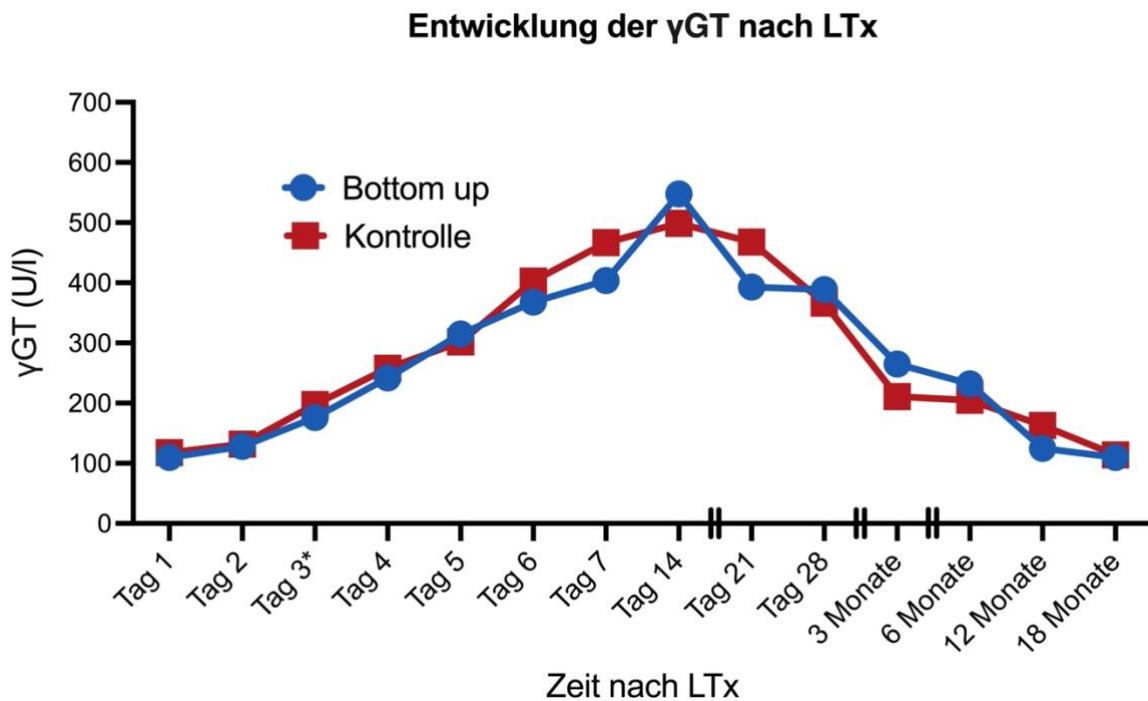


Abbildung 6: Entwicklung der  $\gamma$ GT nach LTx

Die Doppelstriche an der x-Achse zeigen Intervallsprünge auf dem Zeitstrahl an.

Beginnend mit ähnlichen Ausgangswerten im Bereich zwischen 110 und 120 U/l stieg die  $\gamma$ GT in beiden Gruppen zunächst kontinuierlich an. Das Maximum wurde jeweils an Tag 14 erreicht. Dieses betrug auf Seiten des Bottom up-Schemas  $548 \pm 568$  (30-3685) U/l und  $499 \pm 476$  (56-2242) U/l in der Kontrollgruppe. Danach fiel die  $\gamma$ GT in beiden Studienarmen mittel- und langfristig wieder bis auf das ursprüngliche Niveau von etwa 110 U/l ab. Lediglich an Tag 3 ergab sich bei einer Enzymaktivität von  $176 \pm 160$  (24-1094) U/l ein signifikanter Vorteil für die Bottom up-Patienten gegenüber der Kontrollgruppe mit  $198 \pm 149$  (28-740) U/l ( $p=0,025$ ).

### 3.4.5 Komplikationen

Die vorliegende Studie untersuchte das Auftreten spezifischer Komplikationen einer LTx und gab den entsprechenden Schweregrad mittels Clavien-Dindo-Score wieder (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Spezifische Komplikationen nach LTx

	Einheit	Bottom up	Kontrolle	p-Wert
Gallengangsstenose				
- Anastomosenstenose	n,%	78 (32,6%)	47 (29,6%)	0,581
- Nicht-Anastomosenstenose		20 (8,4%)	8 (5,0%)	0,797
Biliom	n,%	10 (4,2%)	4 (2,5%)	0,499
Galleleck	n,%	45 (18,8%)	27 (17,0%)	0,667
Cholangitis	n, %	91 (38,1%)	63 (39,6%)	0,779
Thrombose der Arteria hepatica	n,%	8 (3,3%)	3 (1,9%)	0,538
Thrombose der Pfortader	n,%	13 (5,4%)	8 (5,0%)	0,886
Revisions-OP innerhalb von 48h*	n,%	112 (46,9%)	42 (26,4%)	<0,001
Clavien-Dindo-Score				
- II		30 (12,6%)	19 (11,9%)	0,879
- IIIa*	n,%	41 (17,2%)	15 (9,2%)	0,029
- IIIb		117 (49,0%)	90 (56,6%)	0,067
- IVa		6 (2,5%)	4 (2,5%)	1,000

Pro Patient ging jeweils nur der maximal erreichte Clavien-Dindo-Score in die Statistik ein.

Stufe I entspricht der rein symptomatischen Therapie.

Stufe II entspricht dem Einsatz spezifischer Medikamente, parenteraler Ernährung sowie Bluttransfusionen.

Stufe III entspricht der Notwendigkeit von Interventionen ohne (IIIa) oder mit (IIIb) Allgemeinanästhesie.

Stufe IV entspricht einer lebensbedrohlichen Komplikation mit der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung bei Versagen eines (IVa) oder mehrerer (IVb) Organe.

Stufe V entspricht dem Tod des Patienten.

In diesem Zusammenhang stellte sich heraus, dass bezüglich biliärer Komplikationen wie Gallenwegsstenosen, Biliomen, Gallelecks oder Cholangitiden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden. Dasselbe Ergebnis bot sich hinsichtlich der Thrombosen im Bereich der Arteria hepatica bzw. der Pfortader. Jedoch wurden im Bottom up-Arm binnen 48 Stunden signifikant häufiger Revisions-OPs vorgenommen ( $p < 0,001$ ). Im Hinblick auf die Schwere der Komplikationen fiel nur bei Stufe IIIa des Clavien-Dindo-Scores ein signifikanter Überhang ( $p = 0,029$ ) zulasten

der Bottom up-Gruppe auf. Insgesamt wich die Verteilung zwischen beiden Studienarmen über alle Stufen betrachtet jedoch nicht signifikant voneinander ab. ( $p=0,270$ ).

HCV-Rezidive wurden bei 5 bzw. 2,1% der Patienten in der Bottom up-Gruppe beobachtet. In der Kontrollgruppe waren 9 bzw. 5,7% der Patienten betroffen. Statistische Signifikanz ging mit dieser Abweichung nicht einher ( $p=0,055$ ).

### 3.4.6 Abstoßungsverhalten

Zum Vergleich des Abstoßungsverhaltens wurden die akuten Abstoßungsereignisse chronologisch und mit ihrem Schweregrad erfasst (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Abstoßungsdaten

	Einheit	Bottom up	Kontrolle	p-Wert
Patienten mit BPAR		67 (28,0%)	39 (24,5%)	0,410
- Eine BPAR	n, %	58 (24,3%)	28 (17,6%)	0,104
- Mehr als eine BPAR		9 (3,8%)	11 (6,9%)	0,164
BPARs insgesamt	n	76	52	0,593
BPARs vor Einführung CNI/ mTOR-Inhibitor*	n	11	0	0,006
BPARs nach Einführung CNI/ mTOR-Inhibitor	n	65	52	0,725
BPARs innerhalb von 4 Wochen nach LTx	n	41	19	0,139
BPARs innerhalb von 3 Monaten nach LTx	n	59	33	0,251
BPARs später als 3 Monate nach LTx	n	17	19	0,296
SRARs insgesamt	n	6	4	0,997
Rejection Activity Index (RAI)		5±1 (2-9)	5±1 (2-8)	0,707

Pro Patient ging jeweils nur der maximal erreichte RAI in die Statistik ein.

Insgesamt lagen für beide Patientengruppen ähnlich hohe Anteile an BPARs vor, sowohl bei der Gesamtzahl als auch bei der Anzahl von Organempfängern mit nur einer oder mehreren BPARs. Die höchste Zahl an BPARs pro Patient betrug drei und wurde zweimalig in der Kontrollgruppe beobachtet. Auch das Auftreten von SRARs war für beide Gruppe im gleichen Bereich angesiedelt. Zudem wurden identische mittlere Werte des RAI erfasst. Doch im chronologischen Vergleich der beiden Therapiekonzepte fiel auf, dass nur Bottom up-Patienten vor der Einnahme von CNIs bzw. mTOR-Inhibitoren akute Abstoßungen verzeichneten, womit auch statistische Signifikanz einherging ( $p=0,006$ ). Konkret erlitten die elf betroffenen Organempfänger in dieser Situation jeweils genau ein Abstoßungsereignis. Zu allen weiteren betrachteten Zeitpunkten bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede.

### 3.4.7 Transplantatfunktion und -verlust

Eine Übersicht über die Datenlage bezüglich Transplantatfunktion und -verlust vermittelt die nachfolgende Aufstellung (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Transplantatfunktion und -verlust

	Einheit	Bottom up	Kontrolle	p-Wert
EAD	n,%	70 (29,3%)	43 (27,0%)	0,760
Transplantatverlust	n,%	15 (6,3%)	16 (10,1%)	0,223
Zeit ab LTx bis Transplantatverlust	Tage	497±889 (32-3420)	708±950 (20-3120)	0,220
Retransplantation	n,%	11 (4,6%)	15 (9,4%)	0,061

Die EAD wurde definiert als das einzelne oder gemeinsame Vorliegen der folgenden Kriterien: Gesamtbilirubin >10 mg/dl an Tag 7 nach LTx, INR >1,6 an Tag 7 nach LTx, ALAT und/oder ASAT >2000 U/l innerhalb der ersten Woche nach LTx.

Die beiden Studienarme unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf die Häufigkeit der EAD. Ebenso wenig traten signifikante Abweichungen hinsichtlich des Transplantatverlusts im weiteren Verlauf bzw. des entsprechenden Zeitpunkts nach LTx auf. Darüber hinaus wurden in der Bottom up-Gruppe weniger Retransplantationen vorgenommen. Statistische Signifikanz ging aber auch damit nicht einher.

### 3.4.8 Mortalität und Überleben

Die Untersuchung der beiden Patientengruppen auf Mortalität und Überleben fasst die nachstehende Tabelle zusammen (siehe Tabelle 11). Auf der Grundlage dieser Ergebnisse bestand kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Mortalität nach LTx sowie der verbleibenden Lebensdauer bis zum Tod.

Tabelle 11: Mortalitäts- und Überlebensdaten

	Einheit	Bottom up	Kontrolle	p-Wert
Exitus	n, %	58 (24,3%)	26 (16,4%)	0,120
Zeit ab LTx bis Exitus	Tage	262±594 (9-3330)	579±996 (6-3884)	0,196
Patientenüberleben nach LTx	Tage	2771 (95%-KI: 2490-3051)	3408 (95%-KI: 3045-3660)	0,092

Zur graphischen Darstellung des Patientenüberlebens wurden zusätzlich Kaplan-Meier-Kurven erstellt (Abbildung 7).

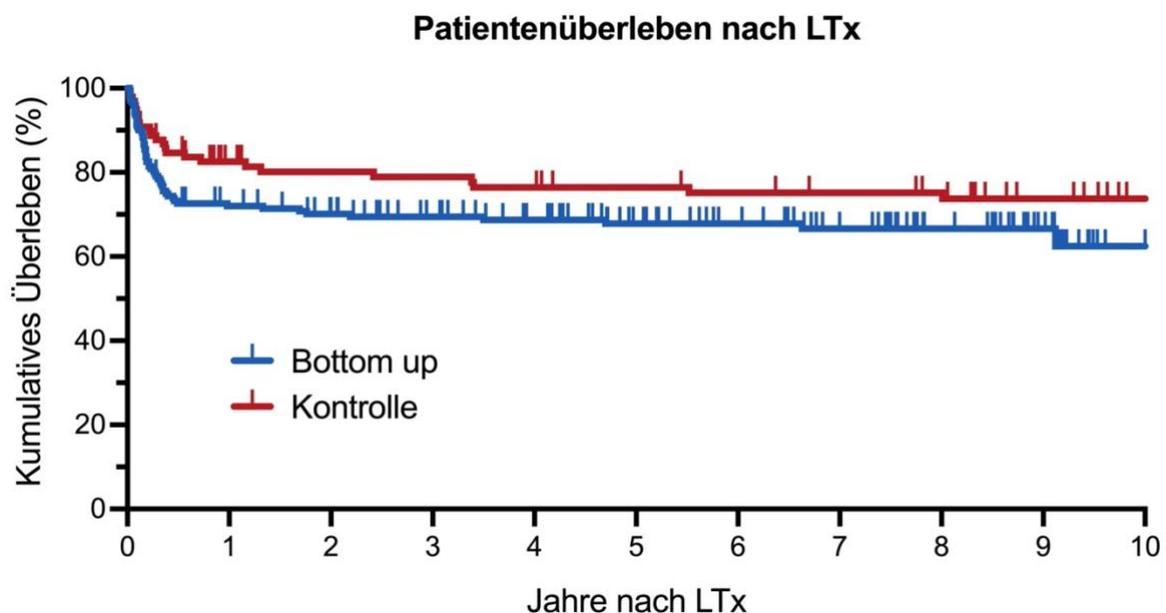


Abbildung 7: Patientenüberleben nach LTx

Im Vergleich wies die Kontrollgruppe etwas höhere kumulative Überlebensraten auf, nämlich nach einem Jahr 82,5%, nach fünf Jahren 76,5% und nach zehn Jahren 73,8% der Patienten. Zu diesen Zeitpunkten wurden für die Bottom up-Gruppe kumulativ

71,6%, 67,5% bzw. 62,1% ermittelt. Statistische Signifikanz wurde dabei abermals nicht erreicht. ( $p=0,092$ ).

## **4 Diskussion**

### **4.1 Fragestellung und Methodik**

Im Falle einer irreversiblen Schädigung der Leber besteht die einzige Behandlungsoption noch immer in der Transplantation einer Spenderleber. Damit geht in der Regel die dauerhafte Einnahme immunsuppressiver Medikamente einher, um etwaige Abstoßungen des Transplantats zu verhindern. Insbesondere die standardmäßig eingesetzten Substanzen aus der Klasse der CNIs wirken jedoch auch nephrotoxisch. Dies gestaltet sich insofern problematisch, als dass die Nieren der Organempfänger nicht selten bereits vorgeschädigt sind. Dadurch kann bei den betroffenen Patienten häufig eine Verschlechterung der Nierenfunktion sowie eine erhöhte Mortalität beobachtet werden. (6,10,14,49)

In ihrer Pilotstudie mit 27 Patienten stellten Schnitzbauer et al. von der Universität Regensburg deswegen ihr initial CNI- bzw. mTOR-Inhibitor-freies Therapieschema nach LTx vor. Im Zuge dessen hatten sie Lebertransplantierten postoperativ zunächst nur Steroide, den Antimetaboliten MMF sowie an Tag 0 bzw. 4 den IL-2-Rezeptorantagonisten Basiliximab verabreicht. Der mTOR-Inhibitor Sirolimus wurde erst verzögert angesetzt. Dieser sog. Bottom up-Ansatz stellte sich als positiv für die kurzfristige Entwicklung der Nierenfunktion heraus, bei gleichzeitig gewährleisteter immunologischer Sicherheit. (49)

Ausgehend von diesen Ergebnissen sollte die vorliegende retrospektive Studie weitere Erkenntnisse über die Bottom up-Therapie gewinnen. Das Ziel der Arbeit war es, den positiven Einfluss der Bottom up-Strategie auf die Nierenfunktion der betroffenen Patienten nachzuweisen und gleichzeitig aufzuzeigen, dass damit keine erhöhten Risiken in Bezug auf mögliche Komplikationen und das Abstoßungsverhalten einhergehen. Dazu bestand mit den 398 eingeschlossenen erwachsenen Patienten, die sich zwischen Januar 2006 und Mai 2018 einer LTx am UKR unterzogen, eine deutlich größere Studienpopulation. Diese wurde in Abhängigkeit vom immunsuppressiven Medikamentenregime in eine Bottom up- und eine Kontrollgruppe, bestehend aus 239 bzw. 159 Patienten, aufgeteilt. Deren Spender-, Empfänger- und OP- Daten, sowie die postoperative Entwicklung mit Fokus auf den Verlauf auf ITS, die Immunsuppression, die Entwicklung der Nieren- und

Leberfunktion, die aufgetretenen Komplikationen, das Abstoßungsverhalten, die Transplantatfunktion und die Mortalität bzw. das Überleben wurden im Rahmen dieser Studie analysiert und gegenübergestellt.

## **4.2 Diskussion der Ergebnisse**

### **4.2.1 Spender**

Die Spender unterschieden sich in Bezug auf die Reanimationspflichtigkeit sowie die Serumkreatinin- und Gesamtbilirubin-Werte signifikant. Zwar wurden Spender, deren Organe später an Bottom up-Empfänger vergeben wurden, signifikant seltener reanimiert ( $p=0,044$ ). Auf das Outcome der Transplantation dürfte sich dies nach aktueller Studienlage jedoch nicht ausgewirkt haben. Das bestätigen beispielsweise Mangus et al. Ihnen zufolge ergibt sich daraus kein signifikanter Unterschied bei der postoperativen Leberfunktion sowie dem Patientenüberleben nach einem bzw. zehn Jahren. (54,55)

Ebenso findet sich in der Literatur bezüglich der Kreatinin- und Bilirubinwerte im Spenderserum kein Anhalt für einen negativen Einfluss auf das Outcome der LTx. Somit fallen die signifikant zugunsten der Bottom up-Gruppe abweichenden Kreatinin- ( $p=0,027$ ) und Bilirubinspiegel ( $p=0,049$ ) nicht ins Gewicht. Stattdessen identifizierten Feng et al. Spendereigenschaften, die im Rahmen der LTx das Risiko eines Transplantatversagens erhöhten und entwickelten davon ausgehend den sogenannten Donor Risk Index (DRI). Konkret handelte es sich dabei neben Alter, Körpergröße und Ethnizität der Organspender um die in Deutschland nicht praktizierte DCD, die Ursache des Hirntods sowie Leberteilspenden. Von Bruns et al. wurde der DRI ebenso wie ein Serumnatriumspiegel von über 145 mmol/l als spenderbezogener Risikofaktor in Bezug auf das Patientenüberleben beschrieben. Letzterer war in der vorliegenden Studie in beiden Gruppen jeweils nur geringfügig und ohne signifikanten Unterschied erhöht, sodass daraus nicht auf einen merklichen Nachteil zulasten eines Studienarms geschlossen werden konnte. (56,57)

Weiterhin sind die o.g. Charakteristika bis auf die ethnische Zugehörigkeit und die Körpergröße meist auch Bestandteil der ECD-Kriterien, deren genaue Definition bis

heute uneinheitlich geblieben ist. Neben Tector et al. sahen u.a. auch Nair et al. bei der Verwendung von ECD-Organen im Vergleich zu optimalen Spenderlebern grundsätzlich vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich des Überlebens von Transplantat und Patient. Das war auch in der vorliegenden Studie der Fall, wo der Kontrollgruppe im Schnitt geringfügig weniger gute Organe zur Verfügung gestellt wurden als den weitaus schwerer vorerkrankten Bottom up-Patienten. Unterschiedliche postoperative Entwicklungen beruhten deshalb nicht auf den Spenderlebern, sondern auf dem Gesundheitszustand der Organempfänger und den angewandten Therapieschemata. (20,21,58,59)

#### **4.2.2 Empfänger vor Transplantation**

Bei der Auswertung der Empfängerdaten ergaben sich mehrere signifikante Abweichungen zwischen den beiden Studienarmen. Dadurch erschienen die Bottom up-Patienten deutlich kränker als diejenigen der Kontrollgruppe. So wurde unmittelbar vor ihrer Transplantation ein signifikant größerer Anteil der Bottom up-Patienten auf einer ITS behandelt ( $p < 0,001$ ). Im Gegenzug konnte ein signifikant geringerer Teil von ihnen im häuslichen Umfeld verbleiben ( $p < 0,001$ ). Ein präoperativer Aufenthalt auf ITS ist Sibulesky et al. zufolge mit einem geringeren Organ- und Patientenüberleben vergesellschaftet. (60)

In laborchemischer Hinsicht fielen signifikant höhere Kreatinin- ( $p = 0,004$ ) und Bilirubinspiegel ( $p = 0,002$ ) bzw. INR-Werte ( $p < 0,001$ ) in der Bottom up-Gruppe auf. Genau diese drei Parameter gehen in die Berechnung des MELD-Scores ein. Dieser erreichte im Bottom up-Schema einen signifikant höheren Wert ( $p < 0,001$ ). Davon ausgehend ist mit einer erhöhten postoperativen Mortalität zu rechnen, wie Studienergebnisse von Bruns et al. oder Wronka et al. belegen. (57,61)

Zusätzlich zu der bereits erwähnten Abweichung bezüglich des Serumkreatinins waren signifikant mehr Bottom up-Organempfänger vor ihrer LTx dialysepflichtig ( $p < 0,001$ ). Daraus wurde geschlussfolgert, dass sich die Nierenfunktion im Falle der Bottom up-Gruppe zum Zeitpunkt der LTx eingeschränkter darstellte als in der Kontrollgruppe. In älteren Studien wird laut Weber et al. die präoperative renale Dysfunktion mit einem negativen Outcome in Verbindung gebracht, insbesondere im Hinblick auf Mortalität bzw. Dialysepflichtigkeit, sowie das Auftreten einer Sepsis und

die Dauer des Aufenthalts auf ITS. Neuere Studien hingegen belegen, dass stattdessen die postoperative Nierenfunktion den Ausschlag für das Outcome gibt. Bei der präoperativen Dialyse ist dies gemäß ihren Erkenntnissen nicht der Fall. Dafür beeinträchtigt die postoperative Dialyse die Sterblichkeit, wie Horvatits et al. berichten. Zum gleichen Schluss kommen auch Zand et al. (14,62,63)

Weiterhin waren präoperativ signifikant mehr Bottom up-Patienten beatmungspflichtig ( $p < 0,001$ ). Laut Sibulesky et al. ergibt sich kein Hinweis darauf, dass sich die präoperative Beatmung negativ auf das Outcome der LTx auswirkt. Jedoch beschreiben Knaak et al., dass daraus dennoch einige, wenn auch zunächst weniger gravierend erscheinende Konsequenzen entstehen. Diese umfassen u.a. längere postoperative Aufenthalte auf ITS sowie beatmungsassoziierte Pneumonien. (60,64)

#### **4.2.3 Operation**

Darüber hinaus stellte sich bei der Analyse der Operationsdaten heraus, dass den Organempfängern der Bottom up-Gruppe perioperativ signifikant häufiger Blutprodukte transfundiert werden mussten. Dabei handelte es sich neben EKs ( $p < 0,001$ ) und TKs ( $p < 0,001$ ) auch um Fibrinogen ( $p < 0,001$ ) und PPSB ( $p = 0,001$ ). Dies kann darin begründet liegen, dass sich die entsprechenden Patienten zum Zeitpunkt der LTx in einem kritischeren gesundheitlichen Zustand befanden. In der Regel benötigen insbesondere schwer kranke Patienten im Verlauf der Operation mehr Blutprodukte. Passend dazu konnten Xia et al. bestätigen, dass Patienten mit höheren MELD-Scores während der Transplantation mehr Blutprodukte verabreicht werden müssen. Mit jeder solchen Gabe steigt allerdings das Risiko, dass sich Transfusionskomplikationen entwickeln. Dazu zählen u.a. Transfusionsreaktionen oder Volumenüberladungen. (65,66)

Speziell für die EKs ist zudem belegt, dass bei gehäufter Transfusion vermehrt Infektionen sowie Thrombosen der Arteria hepatica auftreten. Zudem zeigten de Boer et al. sowie Rana et al., dass die Gabe von EKs und TKs während der LTx mit einem niedrigeren Überleben der Transplantate und der Empfänger an sich vergesellschaftet ist. Das Outcome scheint in diesem Fall vom MELD-Score nicht beeinflusst zu werden. Zudem wird im Rahmen einer gestörten Koagulation Fibrinogen verabreicht, besonders bei massiver Blutung bzw. Blutverdünnung. Oft sinkt dadurch gleichzeitig

die Notwendigkeit, andere Blutprodukte transfundieren zu müssen. Insofern ist auch die signifikant häufigere Verwendung in der Bottom up-Gruppe wiederum als Indiz dafür zu erkennen, dass sich die entsprechenden Patienten in einer weitaus ernsteren Lage befanden als die Organempfänger des Kontrollarms. Genauso fügt sich der höhere Verbrauch an PPSB bei den Bottom up-Patienten in dieses Bild. PPSB kann Franchini und Lippi zufolge sogar Hochrisiko-Patienten transfundiert werden, denn es verursacht keine Überladung mit Volumen bei einem gleichzeitig sehr überschaubaren Thromboserisiko. (65,67–69)

Zusätzlich erfolgte im Bottom up-Arm die Anastomose der Gallenwege signifikant häufiger erst später im Verlauf einer Second Look-Operation ( $p=0,013$ ). Komorowski et al. empfehlen ein solches Vorgehen bei starken perioperativen Blutungen sowie ödematöser Schwellung des Magen-Darm-Trakts durch die verstärkte Volumenzufuhr. Damit stimmte der erhöhte Anteil dieser Maßnahme in der Bottom up-Gruppe ein weiteres Mal mit der kritischen Situation der ihr zugeordneten Patienten bzw. deren höheren perioperativen Bedarf an Blutprodukten überein. Weiterhin berichten Komorowski et al., dass der Gallengangsanschluss in einer separaten Operation im Falle eines zu erwartenden IRI ebenfalls angezeigt sein kann. Sie schildern allerdings auch damit verbundene Komplikationen, welche in der Folge bei ihren Patienten auftraten, nämlich Pfortaderthrombosen, Cholangitiden, Bakteriämien, Pneumonien und sonstige Infektionen. Solche Ereignisse betrafen 40% ihrer Studienpopulation; die Mortalitätsrate betrug 5%. Jedoch ist zu erwähnen, dass in diese Studie nur 40 Teilnehmer eingeschlossen waren, was sich limitierend auf deren Aussagekraft in Bezug auf das Outcome der LTx auswirkt. (70)

Im Gegensatz zu den bisherigen Ausführungen bezüglich der Operationsdaten existierten zwei Parameter, die für die Kontrollgruppe signifikant höher ausfielen. Dabei handelte es sich um das verabreichte Volumen an Kolloid- und Kristalloid-Lösung. Mit beiden lassen sich Flüssigkeitsverluste im Blutgefäßsystem zwar effizient ausgleichen. Für den vermehrten Einsatz von Kolloid-Lösungen sind in der Literatur aber je nach verwendeter Substanz sowohl Veränderungen der Blutgerinnung als auch die Entwicklung eines AKI beschrieben. Ebenso kann die Verwendung von Kristalloid-Lösungen mit bestimmten Risiken vergesellschaftet sein. Die Auswahl sollte daher in Abhängigkeit vom pH, der Elektrolytzusammensetzung, der Osmolarität und

der Verstoffwechslung erfolgen, um hyperchlorämische Azidosen oder die weitere Flüssigkeitsverlagerung in den intrazellulären Raum zu vermeiden. Darüber hinaus wurde in einer Studie von Myles et. al das restriktive perioperative Volumenmanagement bei großen Operationen im Bereich des Abdomens mit dem liberalen verglichen. Ihnen zufolge lag ein Zusammenhang zwischen ersterem und dem erhöhten Risiko eines AKI vor. Davon ausgehend untersuchten Carrier et al. in einem systematischen Review den Einfluss des perioperativen Flüssigkeitsregimes auf das Outcome von Lebertransplantationen. Sie erkannten jedoch keinen Einfluss des restriktiven Vorgehens auf die Entstehung eines AKI. Dennoch äußerten sie die Vermutung, dass ein eher restriktives Vorgehen bestimmte peri- und postoperative Parameter beeinflussen könnte. Dazu zählten sie konkret die Höhe des intraoperativen Blutverlusts, die Beatmungsdauer, die Dauer des Aufenthalts auf ITS sowie das Auftreten von Pneumonien und weiterer pulmonaler Komplikationen. Die vorsichtiger Volumensubstitution in der stärker vorerkrankten Bottom up-Gruppe lässt sich somit in diesem Zusammenhang deuten. (71–74)

#### **4.2.4 Postoperative Entwicklung**

Nach stattgehabter LTx wichen die eingeleiteten Therapien teils bedeutend voneinander ab. Der Natur der Studie entsprechend wurde in der Bottom up-Gruppe erst mit signifikanter Verzögerung eine immunsuppressive Therapie auf der Basis von CNIs oder mTOR-Inhibitoren eingeleitet ( $p < 0,001$ ). Aus diesem Vorgehen leiteten Schnitzbauer et al. ein günstigeres Nebenwirkungsprofil ab, zumal die MELD-Scores der betroffenen Patienten immer höher ausfallen. Sie sind im Schnitt kränker und weisen häufig deutliche Einschränkungen in Bezug auf das Immunsystem und die Nierenfunktion auf. (49,51)

Weiterhin fiel auf, dass signifikant mehr Patienten der Kontrollgruppe eine primäre Immunsuppression auf Basis von CyA erhielten ( $p < 0,001$ ). Im Bottom up-Arm hingegen war diese signifikant häufiger auf Tacrolimus ( $p < 0,001$ ) bzw. Sirolimus ( $p < 0,001$ ) aufgebaut. Somit profitierten letztere Patienten von einem für den weiteren Verlauf günstigeren Medikamentenregime. Tacrolimus wird innerhalb der CNIs oft CyA vorgezogen, da ihm bessere Patienten- und Transplantatüberlebensraten bescheinigt werden. Gleichzeitig gehen damit auch weniger akute Abstoßungsreaktionen inkl. SRARs einher. Dennoch handelt es sich bei Tacrolimus nach wie vor um einen

Vertreter der CNIs, sodass hinsichtlich der Nephrotoxizität sowie der Begünstigung von malignen Prozessen kein Vorteil gegenüber CyA besteht. Zudem bedingt die Einnahme von Tacrolimus mehr neu aufgetretene Fälle von Diabetes mellitus. (44,75,76)

Im Vergleich mit den CNIs erzielt die primäre Immunsuppression mit Sirolimus, einem Präparat aus der nierenschonenderen Medikamentengruppe der mTOR-Inhibitoren, ebenfalls einen hohen Grad an Sicherheit. Die sich daraus ergebende Rate der Transplantatverluste bzw. die Mortalität erreichen laut Molinari et al. ein ähnliches Niveau. Außerdem verzeichneten sie in ihrer Studie signifikant weniger akute Abstoßungen bzw. BPARs. Diese Aussagen stützen auch die Ergebnisse von Campsen et al., deren Beobachtungszeitraum jedoch lediglich auf ein Jahr ausgelegt war. Zudem gelang es Asrani et al. zu belegen, dass Sirolimus insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz bessere Ergebnisse gegenüber CNIs hervorbringt. Signifikanz erreichte dieser Unterschied allerdings nicht, im Gegensatz zur höheren Infektionsrate. Somit ist für die Bottom up-Patienten in der Gesamtschau von einer mildereren bzw. effizienteren Therapie im Hinblick auf das Outcome auszugehen. Trotzdem darf nicht unbeachtet gelassen werden, dass diese Gruppe zum Zeitpunkt der LTx deutlich schwerwiegender erkrankt war. Dadurch könnten sich von der Medikation ausgehende Vorteile wieder relativiert haben. (12,44,48,77,78)

Postoperativ verbrachten die Patienten des Bottom up-Arms sowohl initial ( $p < 0,001$ ) als auch insgesamt ( $p < 0,001$ ) signifikant mehr Tage auf ITS als die Organempfänger der Kontrollgruppe, was erneut vom kritischeren Zustand der Bottom up-Gruppe zeugte. Gemäß Graziadei sind die Hauptgründe für längere ITS-Aufenthalte Infekte der Atem- und Harnwege sowie Wundinfektionen. Erst danach folgen AKI, immunologische und chirurgische Komplikationen. Stratigopoulou et al. zufolge sinkt das Überleben von Transplantat und Patienten ab einer Liegedauer auf ITS von mehr als drei Tagen. Im Gegensatz dazu stellten Ragonete dos Anjos Agostini et al. fest, dass die Mortalität beim postoperativen Intensiv-Aufenthalt nach LTx nicht von der Liegezeit abhing. Als prädiktive Faktoren ermittelten sie stattdessen die Beatmungsdauer, die orotracheale Re-Intubation sowie den Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II-Score, welcher im intensivmedizinischen

Bereich herangezogen wird, um sowohl die Schwere der Erkrankung als auch die Überlebenschancen des Patienten einzuschätzen. (79–84)

Ausgehend von der erheblich größeren renalen Vorbelastung im präoperativen Zustand mussten auch nach LTx signifikant mehr Bottom up-Patienten dialysiert werden ( $p < 0,001$ ). Die postoperative Dialysepflichtigkeit wird u.a. von Zand et al. und Horvatits et al. mit einer Einschränkung der Nierenfunktion im Verlauf sowie einer gesteigerten Mortalität in Verbindung gebracht. Diese beruht hauptsächlich auf Gefäß- bzw. Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Infekten. (62,63)

Im Verlauf entwickelte sich die Nierenfunktion innerhalb des Bottom up-Arms jedoch etwas besser als in der Kontrollgruppe. Während die Serumkreatinin-Spiegel kontinuierlich abfielen, stieg die GFR an - in beiden Fällen stets zum Vorteil der Bottom up-Patienten. Langfristig verzeichneten beide Gruppen einen moderaten Wiederanstieg der Kreatinin-Werte bei gleichzeitigem leichten Absinken der GFR. Statistisch relevante Unterschiede traten dabei insbesondere kurz- bis mittelfristig auf. Zwar lag das mittlere Serumkreatinin in der Bottom up-Gruppe am ersten postoperativen Tag noch signifikant höher als in der Kontrollgruppe ( $p = 0,043$ ). Später wies der Bottom up-Arm an Tag 7 ( $p = 0,039$ ), 14 ( $p = 0,014$ ) und 21 ( $p = 0,014$ ) allerdings signifikant niedrigere Kreatininspiegel bzw. an Tag 7 ( $p = 0,025$ ) und 28 ( $p = 0,042$ ) eine signifikant höhere GFR auf. Diese Beobachtungen deckten sich mit den Ergebnissen von Schnitzbauer et al., welche die Grundlage der vorliegenden Studie bilden. In ihrer Pilotstudie wird von einer Verbesserung der Nierenfunktion in den ersten 30 postoperativen Tagen berichtet. Darüber hinaus stellte sich bei Patienten, die bis zum dritten postoperativen Monat noch keine Verbesserung erfahren hatten, eine solche auch nicht mehr ein. Bei allen anderen nahm die GFR innerhalb des ersten Jahres nach LTx im Mittel um 30 ml/min zu. Als ursächlich dafür werden hauptsächlich die ersten Tage direkt nach der Transplantation angesehen, während der die Immunsuppression ausschließlich mit Steroiden, MMF und Basiliximab durchgeführt wurde. (49)

Ungeachtet der Tatsache, dass die Arbeit von Schnitzbauer et al. insgesamt nur 27 Patienten umfasste, gelang es anderen Forschungsgruppen, mit deutlich größeren Studienpopulationen vergleichbare Ergebnisse zu erzielen. In diesem Zusammenhang

sind beispielsweise Neuberger et al. sowie Yoshida et al. zu nennen. Im Gegensatz zu Schnitzbauer et al. arbeiteten sie mit Tacrolimus anstatt des mTOR-Inhibitors Sirolimus als verzögertes Immunsuppressivum. Als IL-2-Rezeptor-Antagonist setzten sie Daclizumab statt Basiliximab ein. Dennoch lieferten ihre Recherchen die gleichen Erkenntnisse. So sahen Yoshida et al. ebenfalls eine signifikant verbesserte Nierenfunktion, welche sich aber auf den ersten postoperativen Monat beschränkte. Neuberger et al. ermittelten ein Jahr nach LTx eine signifikante verbesserte Funktion der Nieren. Zudem vermuteten sie genau wie die Gruppe um Schnitzbauer eine besondere Anfälligkeit der Nieren in den ersten Tagen nach LTx, insbesondere gegenüber CNIs. (49,52,85)

Im Gegensatz zu den Nieren liegen für die Beeinträchtigung der Leberfunktion durch Immunsuppressiva aus den Klassen der CNIs und der mTOR-Inhibitoren nur vage Indizien vor. Bekannt ist jedoch, dass beide über das hepatische Cytochrom P450-3A4-System verstoffwechselt werden. Außerdem wiesen Beckebaum et al. nach, dass eine Verringerung der CNI-Dosen bei lebertransplantierten Patienten zu einer Senkung der Transaminasen führt. Ebenso äußerten Neff et al. den Verdacht auf eine mögliche Hepatotoxizität von Sirolimus; über diesen scheint Everolimus erhaben zu sein. Weiterhin ist zu erwähnen, dass auch die in beiden Therapiegruppen eingesetzten Steroide die Genexpression von Leberenzymen induzieren. (86–90)

Zur Bewertung der Leberfunktion über die Zeit wurden in der vorliegenden Studie die Parameter ASAT und  $\gamma$ GT herangezogen. Die Bestimmung der ASAT diene dabei zur Abschätzung der hepatozellulären Schädigung. In der Literatur wird ihr charakteristischer Verlauf nach LTx mit einem starken initialen Anstieg beschrieben. Nach dem Erreichen des Peaks am ersten oder zweiten postoperativen Tag nehmen die Werte in der Folge kontinuierlich ab. Dieser Verlauf ließ sich in der vorliegenden Studie reproduzieren. Während an Tag 3 nach LTx ein statistisch signifikanter Vorteil auf Seiten der Kontrollgruppe bestand ( $p=0,045$ ), lagen die ASAT-Werte der Bottom up-Gruppe nach 6 ( $p=0,004$ ), 12 ( $p=0,017$ ) bzw. 18 ( $p=0,037$ ) Monaten signifikant unter denen des Kontrollarms, allerdings für beide im Normbereich. Zwar konnten Robertson et al. in ihrer Studie hohe ASAT-Werte an den Tagen 3 und 7 als Risikofaktor für den Verlust des Transplantats innerhalb der ersten 90 Tage nach LTx identifizieren. Langfristig gesehen führte in diesem Zusammenhang laut einer

retrospektiven Auswertung von Dopazo et al. über 20 Jahre hinweg aber die Dysfunktion des Transplantats ein Jahr nach LTx zu einer erhöhten Mortalität. Davon waren beide Studienkohorten aus laborchemischer Sicht im Mittel weit entfernt. Deswegen war trotz ihrer signifikant schlechteren ASAT-Werte kein negatives Langzeit-Outcome für die Kontrollgruppe abzusehen. (84,90–93)

Die  $\gamma$ GT fungiert insbesondere als biliärer Marker. Für sie wird in der Literatur nach LTx ein Anstieg bis in die zweite postoperative Woche hinein geschildert. Nach Erreichen des Maximums sinken die Werte wieder stetig ab. Dieses Bild ergab sich auch in der vorliegenden Arbeit. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen trat lediglich am dritten postoperativen Tag zugunsten der Bottom up-Patienten auf ( $p=0,025$ ). Da es sich hierbei um eine einmalige signifikante Abweichung bei ansonsten regelrechtem Kurvenverlauf handelte, wurde diesem Sachverhalt keine Relevanz hinsichtlich möglicher Nachteile für die Kontrollgruppe beigemessen. (90,91,94).

In Bezug auf das Eintreten von Komplikationen unterschieden sich die beiden Therapieschemata mit zwei Ausnahmen nicht wesentlich. So wurden innerhalb von 48 Stunden nach LTx signifikant mehr Bottom up-Patienten nachoperiert ( $p<0,001$ ). Die häufigste Ursache für solche Zweiteingriffe sind postoperative Blutungen. Laut Moghadamyeghaneh et al. erfolgen die Revisions-OPs meist bereits am ersten postoperativen Tag. Zwar werden in der Literatur negative Auswirkungen der Nachoperationen auf das Outcome der lebertransplantierten Patienten beschrieben, insbesondere im Hinblick auf Morbidität und Mortalität. Deren Entfaltung scheint aber abhängig vom Zeitpunkt zu sein. Bei frühen Zweit-OPs innerhalb von 7 Tagen nach der initialen LTx muss nicht mit negativen Einflüssen auf das Outcome gerechnet werden. Aufgrund des Zeitraums von höchstens 48 Stunden nach LTx ist daher im vorliegenden Fall trotz der signifikant häufigeren Zweiteingriffe nicht von einem Nachteil für die Bottom up-Gruppe auszugehen. (95–97)

Zudem wurden unter den Bottom up-Patienten signifikant mehr Komplikationen der Stufe IIIa nach Clavien-Dindo verzeichnet. Dennoch ergab sich in der Gesamtschau keine signifikant unterschiedliche Verteilung zwischen den beiden Studienarmen ( $p=0,270$ ). Vor diesem Hintergrund ist die einzelne, signifikante Abweichung zulasten

der Bottom up-Gruppe nicht zu verwerten. Der fünfstufige Clavien-Dindo-Score wird aufgrund seiner einfachen Anwendbarkeit und der guten Vergleichbarkeit häufig zur Bemessung der Schwere chirurgischer Komplikationen herangezogen. Gleichzeitig berücksichtigt er aber nicht die individuellen Vorerkrankungen der Patienten, welche bei der Ausbildung von Komplikationen eine nicht zu unterschätzende Rolle spielen können. (53)

Hinsichtlich der Abstoßungsereignisse stellte sich im Vergleich der beiden Studienarme eine ungleiche Verteilung der BPARs vor Einführung der CNIs bzw. mTOR-Inhibitoren zu Ungunsten der Bottom up-Patienten ( $p=0,006$ ) heraus. Allerdings lag diese Abweichung in der Natur der Studie begründet. Anders als im Bottom up-Schema wurde den Patienten der Kontrollgruppe bereits unmittelbar postoperativ eine Immunsuppression mit CNIs oder mTOR-Inhibitoren verabreicht, sodass gar nicht erst die Möglichkeit bestand, davor eine Abstoßungsreaktion zu entwickeln. Abgesehen davon präsentierten sich die Häufigkeit und Schwere der Abstoßungen einheitlich.

Im Wesentlichen spiegelten sich darin die Erkenntnisse von Schnitzbauer et al. wider. Sie beobachteten in ihrer kleinen Pilotstudie keine einzige SRAR; alle aufgetretenen BPARs erwiesen sich trotz unterschiedlicher Schwere als reversibel. Sowohl Yoshida et al. als auch Neuberger et al. konnten in Bezug auf die Häufigkeit von BPARs ebenfalls keine Nachteile feststellen, wenn zunächst lediglich mit Steroiden, MMF und einem IL-2-Rezeptor-Antagonisten immunsupprimiert wurde. Im ersten halben Jahr nach LTx ereigneten sich laut letzterer Forschungsgruppe sogar signifikant weniger behandlungsbedürftige BPARs. Zudem ließ sich ihnen zufolge auch unter initial CNI-freier Medikation kein gehäuftes Vorkommen von SRARs nachweisen. Wie die vorliegende und weitere Studien belegen, führt dieser therapeutische Ansatz trotz vermeintlich schwächerer Immunsuppression bezüglich der Abstoßungsreaktionen zu gleichwertigen Ergebnissen. (49,52,85)

Keinen signifikanten Unterschied ergaben auch die Untersuchungen zum Transplantatverlust und dem Patientenüberleben. Zuvor war Schnitzbauer et al. in ihrer Pilotstudie bereits aufgefallen, dass sich die Mortalität unter ihrem Bottom up-Medikamentenschema in vertretbaren Grenzen hielt. So lebten nach einem Jahr noch

92,6% der eingeschlossenen Patienten. Weiterhin machten sowohl Neuberger et al. als auch Yoshida et al. die Erfahrung, dass eine auf dem Bottom up-Ansatz beruhende Therapie nicht zu signifikant abweichenden Mortalitäts- bzw. Überlebensraten führte. Insofern stimmten deren Ergebnisse mit den Beobachtungen der vorliegenden Studie umfassend überein. (49,52,85)

#### **4.3 Limitationen und Vorteile der Studie**

Obwohl die Datenerhebung bzw. -verarbeitung im Rahmen dieser Arbeit so umfangreich und genau wie möglich durchgeführt wurde, ergaben sich dennoch Limitationen. Diese lagen zunächst im Studiendesign begründet. Wie bei einer retrospektiven Studie üblich, konnten nur tatsächlich vorhandene Daten aus den gesichteten Befunden bzw. Dokumentationen verwertet werden. Wenn an bestimmten Stellen Informationen nicht verfügbar waren oder fehlten, verblieben die entsprechenden Felder des Datensatzes ohne Eintrag. Darüber hinaus unterschieden sich die verabreichten Medikamente zur Immunsuppression zwischen der Bottom up- und der Kontrollgruppe signifikant. So erhielt erstere häufiger Tacrolimus und den mTOR-Inhibitor Sirolimus. Beide gelten in der Literatur als schonender bzw. zielführender als CyA, welches vermehrt in der Kontrollgruppe zum Einsatz kam. Des Weiteren wurden im präoperativen Bereich nur Vorerkrankungen erhoben, die in Bezug auf die Transplantation unmittelbar relevant waren. Andere, wie z.B. kardiovaskuläre, wurden nicht erfasst, obwohl sie einen nicht zu vernachlässigenden Einfluss auf die Mortalität und das Outcome ausüben können. (12,44,77,78)

Trotzdem bot die vorliegende Studie das Potential für wertvolle Ergebnisse, da bisher zum bearbeiteten Thema nur wenig bekannt war. Zwar existierten vereinzelt Studien wie diejenigen von Neuberger et al., Schnitzbauer et al. bzw. Yoshida et al. Jedoch wiesen diese z.T. eine geringere Anzahl an eingeschlossenen Patienten auf und waren in der Regel auf einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr beschränkt. In der vorliegenden Studie dagegen wurden die Nierenfunktion und anders als in den bisherigen Arbeiten auch die Leberfunktion über 18 Monate postoperativ beobachtet. Daneben konnten das Abstoßungsverhalten, die Transplantatverluste sowie das Überleben der Patienten oft über lange Zeiträume darüber hinaus verfolgt werden, was

einen weiteren Erkenntnisgewinn im Hinblick auf das Langzeit-Outcome des Bottom up-Ansatzes versprach. (49,52,85)

#### **4.4 Fazit**

Ausgehend von den Forschungsergebnissen von Schnitzbauer et al. diene diese retrospektive Datenanalyse dem Zweck, die Auswirkungen der CNI- bzw. mTOR-Inhibitor-freien Bottom up-Therapie auf das Outcome der lebertransplantierten Patienten zu untersuchen. (49)

Beginnend mit den Spendern standen für die späteren Bottom up-Organempfänger gegenüber der Kontrollgruppe qualitativ mindestens gleichwertige Organe zur Verfügung. Prä- und perioperativ befanden sich die Bottom up-Patienten jedoch in einem deutlich schlechteren gesundheitlichen Zustand, was sich anhand vieler Faktoren bemerkbar machte. Im Vorfeld der LTx verweilten sie signifikant seltener im häuslichen Umfeld ( $p < 0,001$ ), mussten dafür aber häufiger auf ITS behandelt werden ( $p < 0,001$ ). Zudem waren sie präoperativ signifikant öfter beatmungs- ( $p = 0,001$ ) bzw. dialysepflichtig ( $p < 0,001$ ). Laborchemisch wiesen sie signifikant höhere Kreatinin- ( $p = 0,004$ ), Bilirubin- ( $p = 0,002$ ), sowie INR-Werte ( $p < 0,001$ ) und infolgedessen auch MELD-Scores auf ( $p < 0,001$ ).

Intraoperativ bedurften in der Bottom up-Gruppe erneut signifikant mehr Patienten der Dialyse ( $p < 0,001$ ). Weiterhin bestand bei ihnen ein höherer Bedarf an Blutprodukten, sodass signifikant mehr EKs ( $p < 0,001$ ), TKs ( $p < 0,001$ ), Fibrinogen ( $p < 0,001$ ) und PPSB ( $p < 0,001$ ) transfundiert wurden. Im Gegensatz dazu erfolgte eine signifikant vorsichtigere Volumenzufuhr in Form von Kristalloid- ( $p = 0,014$ ) und Kolloid-Lösungen ( $p < 0,001$ ). Zusätzlich wurde die LTx im Bottom up-Arm signifikant häufiger zweizeitig, also mit separatem Gallengangsanschluss in einer zweiten Operation, durchgeführt ( $p = 0,013$ ). Unmittelbar postoperativ verbrachten die Bottom up-Patienten sowohl initial ( $p < 0,001$ ) als auch insgesamt signifikant mehr Zeit auf ITS ( $p < 0,001$ ). Außerdem mussten sie signifikant öfter innerhalb von 48 Stunden nach LTx operativ revidiert werden ( $p < 0,001$ ).

Entsprechend der schwerer wiegenden Vorerkrankungen erhielt die Bottom up-Gruppe eine vom Wirkprofil her günstigere bzw. schonendere initiale Immunsuppression. Dazu wurden ihr signifikant häufiger Tacrolimus ( $p < 0,001$ ) und Sirolimus ( $p = 0,001$ ) bzw. im Umkehrschluss weniger CyA verabreicht ( $p < 0,001$ ). Die ersten postoperativen Tage der Bottom up-Patienten verliefen entsprechend den Bedingungen der Studie grundsätzlich frei von CNIs bzw. mTOR-Inhibitoren. Diese Pharmaka wurden signifikant später als in der Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ), nämlich frühestens an Tag 5 nach LTx, eingeführt.

Obwohl zunächst noch signifikant mehr Bottom up-Organempfänger dialysepflichtig blieben ( $p < 0,001$ ), zeichneten sie sich durch eine bessere postoperative Erholung der Nierenfunktion aus. Zwar lag am ersten Tag nach LTx noch ein signifikant höheres Serumkreatinin als in der Kontrollgruppe vor ( $p = 0,043$ ). In der Folge erreichten sie aber signifikant niedrigere Kreatinin-Spiegel an den Tagen 7 ( $p = 0,039$ ), 14 ( $p = 0,014$ ) und 21 ( $p = 0,014$ ). Zugleich wurde an den Tagen 7 ( $p = 0,25$ ) und 28 ( $p = 0,042$ ) eine signifikant höhere GFR gemessen. Nach einem Monat nahm die Nierenfunktion wie in der Literatur beschrieben wieder etwas ab. Die beiden Studienarme näherten sich dabei auf ein vergleichbares Niveau an. (49,85)

Ebenso setzte ab der LTx eine kontinuierliche Verbesserung der Transplantatfunktion ein. So fiel die ASAT als Indikator der Hepatozytenschädigung kontinuierlich ab. Einmalig war sie im Kontrollarm am 7. postoperativen Tag signifikant niedriger ( $p = 0,045$ ); langfristig verzeichnete das Bottom up-Schema nach 6 ( $p = 0,004$ ), 12 ( $p = 0,017$ ) und 18 ( $p = 0,037$ ) Monaten signifikant niedrigere Werte. Zu auffälligen Erhöhungen kam es dabei aber auch in der Kontrollgruppe nicht. Als biliärer Marker diente die  $\gamma$ GT, welche bis zum 14. Tag nach LTx anstieg, um im Anschluss kontinuierlich abzufallen. Einzig an Tag 3 wurde in der Bottom up-Gruppe ein signifikant niedrigerer Wert verzeichnet ( $p = 0,025$ ), was jedoch ohne weitere Relevanz blieb. In Bezug auf die Parameter zur Evaluation der Leberfunktion zeigte sich somit ein regelrechter, der Literatur entsprechender Verlauf. (91,94)

Hinsichtlich der Komplikationsraten und des Abstoßungsverhaltens deckten sich die Daten beider Gruppen ebenfalls weitestgehend. Darüber hinaus ergaben sich keine Hinweise auf eine nachteilige Auswirkung des Bottom up-Ansatzes auf die

Transplantatfunktion und die Mortalität der Empfänger. Das entsprechende Behandlungsschema kann daher trotz der Limitationen dieser Studie als sichere Alternative zum herkömmlichen Medikamentenregime angesehen werden, insbesondere für Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion bzw. des Gesundheitszustands im Allgemeinen. Zur klinischen Reevaluation und kontinuierlichen Fortentwicklung der Bottom up-Therapie bedarf es in Zukunft allerdings noch weiterer Forschung.

## **5 Zusammenfassung**

Um nach einer LTx mögliche Abstoßungen zu verhindern und die Funktion des Transplantats zu gewährleisten, ist die Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten notwendig. Standardmäßig gehörten dazu bisher oft Präparate aus der nephrotoxischen Gattung der CNIs. Häufig sind die Organempfänger jedoch zusätzlich renal vorerkrankt. Sie sind dadurch von einer eingeschränkten Nierenfunktion und der damit einhergehenden Steigerung der Mortalität betroffen. Aus diesem Grund leiteten Schnitzbauer et al. im Rahmen ihrer Pilotstudie PATRON07 an der Universität Regensburg bei 27 Patienten nach LTx eine initial CNI-freie immunsuppressive Therapie ein. Ihr sog. Bottom up-Ansatz erwies sich als vorteilhaft in Bezug auf die Nierenfunktion und auch als immunologisch sicher. (49)

Darauf aufbauend bestand das Ziel der vorliegenden Arbeit darin, den potentiellen Nutzen sowie die Sicherheit der Bottom up-Therapie an einer größeren Studienpopulation zu untersuchen und ggf. Patientengruppen zu identifizieren, welche besonders von einem solchen Therapieansatz profitieren könnten. Dazu wurden im Zuge dieser retrospektiven deskriptiven Studie Daten von 398 erwachsenen Patienten analysiert, denen zwischen Januar 2006 und Anfang Mai 2018 am UKR eine Spenderleber verpflanzt worden war. 239 von ihnen wurden in die Bottom up-Gruppe eingeschlossen, der erst verzögert CNIs oder mTOR-Inhibitoren verabreicht wurden. Die anderen 159 Patienten gehörten der Kontrollgruppe an, welche diese Medikamente bereits unmittelbar postoperativ einnahm.

Dabei zeigte sich, dass die Patienten des Bottom up-Arms prä- und perioperativ wesentlich kränker waren als diejenigen des Kontrollarms. Trotzdem erholte sich ihre Nierenfunktion im ersten Monat nach LTx signifikant besser. Danach lagen für beide Gruppen gleichwertige Ergebnisse vor. Ebenso entwickelte sich die Funktion der Spenderlebern beider Studienarme im Mittel regelrecht. Darüber hinaus wiesen die beiden Gruppen vergleichbare Komplikations-, Abstoßungs-, Transplantatverlust- und Überlebensraten auf.

Somit konnte demonstriert werden, dass sich der Bottom up-Ansatz positiv auf die postoperative Nierenfunktion auswirkt. Zudem ist er sicher in der Anwendung und eignet sich insbesondere für schwerer vorerkrankte Patienten. Dennoch sollten in

Zukunft zusätzliche Studien bezüglich dieses Themas angestrebt werden. In diesem Zusammenhang kämen vor allem prospektiv randomisierte, multizentrische Studien in Frage, um die Therapie von Lebertransplantierten noch weiter verbessern zu können.

## **6 Literaturverzeichnis**

1. Riva MA, Riva E, Spicci M, Strazzabosco M, Giovannini M, Cesana G. "The city of Hepar": Rituals, gastronomy, and politics at the origins of the modern names for the liver. *J Hepatol.* 2011;55(5):1132–6.
2. Juza RM, Pauli EM. Clinical and surgical anatomy of the liver: A review for clinicians. Vol. 27, *Clinical Anatomy.* 2014;27(5):764–9.
3. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Curr Biol.* 2017;27(21):R1147–51.
4. Koch A, Trautwein C, Tacke F. Acute liver failure. *Medizinische Klin - Intensivmed und Notfallmedizin.* 2017;112(4):371–81.
5. Bernal W, Wendon J. Acute Liver Failure. *N Engl J Med.* 2013;369(26):2525–34.
6. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2014;383(9930):1749–61.
7. Nusrat S, Khan MS, Fazili J, Madhoun MF. Cirrhosis and its complications: Evidence based treatment. *World J Gastroenterol.* 2014;20(18):5442–60.
8. Zhou W, Zhang Q, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(23):7312–24.
9. Jepsen P. Comorbidity in cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(23):7223–30.
10. Seehofer D, Puhl G, Neuhaus P. Lebertransplantation. *Allg und Visz up2date.* 2008;2(6):383–406.
11. Eurotransplant International Foundation. Annual Report 2022. Leiden, Niederlande, 2023 [Abrufdatum: 15.09.2023, 12.10 Uhr]. Verfügbar unter: <https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2023/09/Annual-Report-ET-2022.pdf>
12. Asrani SK, Kamath PS. Model for end-stage liver disease score and MELD exceptions: 15 years later. *Hepatol Int.* 2015;9(3):346–54.
13. Quante M, Benckert C, Thelen A, Jonas S. Experience Since MELD Implementation: How Does the New System Deliver? *Int J Hepatol.* 2012;2012.

14. Weber ML, Ibrahim HN, Lake JR. Renal dysfunction in liver transplant recipients: Evaluation of the critical issues. *Liver Transplant*. 2012;18(11):1290–301.
15. Fabrizi F, Aghemo A, Messa P. Hepatorenal syndrome and novel advances in its management. *Kidney Blood Press Res*. 2013;37(6):588–601.
16. Lenz K, Buder R, Voglmayr M, Kapun L. Treatment and management of ascites and hepatorenal syndrome: An update. *Therap Adv Gastroenterol*. 2015;8(2):83–100.
17. Erly B, Carey WD, Kapoor B, McKinney JM, Tam M, Wang W. Hepatorenal Syndrome: A Review of Pathophysiology and Current Treatment Options. *Semin Intervent Radiol*. 2015;32(4):445–54.
18. Nadim MK, Kellum JA, Davenport A, Wong F, Davis C, Pannu N, et al. Hepatorenal syndrome: the 8th international consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group. *Crit Care*. 2012;16(1):R23.
19. Hassanain M, Simoneau E, Doi S, Aljiffry M, Aloraini A, Madkhali A, et al. Trends in brain-dead organ donor characteristics: a 13-year analysis. *Can J Surg*. 2016;59(3):154–60.
20. Nair A, Hashimoto K. Extended criteria donors in liver transplantation — from marginality to mainstream. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2018;7(5):386–8.
21. Tector AJ, Mangus RS, Chestovich P, Vianna R, Fridell JA, Milgrom ML, et al. Use of extended criteria livers decreases wait time for liver transplantation without adversely impacting posttransplant survival. *Ann Surg*. 2006;244(3):439–48.
22. Barklin A. Systemic inflammation in the brain-dead organ donor. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009;53(4):425–35.
23. Jiménez-Castro MB, Gracia-Sancho J, Peralta C. Brain death and marginal grafts in liver transplantation. *Cell Death Dis*. 2015;6(6):e1777.
24. Watts RP, Thom O, Fraser JF. Inflammatory Signalling Associated with Brain Dead Organ Donation: From Brain Injury to Brain Stem Death and Posttransplant Ischaemia Reperfusion Injury. *J Transpl*. 2013;2013.
25. Zhai Y, Petrowsky H, Hong JC, Busuttill RW, Kupiec-Weglinski JW. Ischaemia-reperfusion injury in liver transplantation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*.

- 2013;10(2):79–89.
26. Al-Kurd A, Kitajima T, Delvecchio K, Tayseer Shamaa M, Ivanics T, Yeddula S, et al. Short recipient warm ischemia time improves outcomes in deceased donor liver transplantation. *Transpl Int.* 2021;34(8):1422–32.
  27. Guan L, Fu P, Li P, Li Z, Liu H, Xin M, et al. Mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and protective effects of nitric oxide. *World J Gastrointest Surg.* 2014;6(7):122–8.
  28. Weigand K, Brost S, Steinebrunner N, Büchler M, Schemmer P, Müller M. Ischemia/Reperfusion injury in liver surgery and transplantation: Pathophysiology. *HPB Surg.* 2012;2012.
  29. Jochmans I, Meurisse N, Neyrinck A, Verhaegen M, Monbaliu D, Pirenne J. Hepatic ischemia/reperfusion injury associates with acute kidney injury in liver transplantation: Prospective cohort study. *Liver Transplant.* 2017;23(5):634–44.
  30. Ma L, Lu Q, Luo Y. Vascular complications after adult living donor liver transplantation: Evaluation with ultrasonography. *World J Gastroenterol.* 2016;22(4):1617–26.
  31. Yen LH, Sabatino JC. Imaging complications of liver transplantation: a multimodality pictorial review. *Abdom Radiol.* 2021;46(6):2444–57.
  32. Couri T, Harmath C, Baker T, Pillai A. Acute portal vein thrombosis after liver transplant presenting with subtle ultrasound abnormalities: A case report and literature review. *World J Hepatol.* 2019;11(2):234–41.
  33. Kochhar G, Parungao JM, Hanouneh IA, Parsi MA. Biliary complications following liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2013;19(19):2841–6.
  34. Moreno R, Berenguer M, Haym MB. Post-liver transplantation medical complications. *Ann Hepatol.* 2006;5(2):77–85.
  35. Schrem H, Klußmann A, Focken M, Emmanouilidis N, Oldhafer F, Klempnauer J, et al. Post-operative hemorrhage after liver transplantation: Risk factors and long-term outcome. *Ann Transplant.* 2016;21:46–55.
  36. Aguilera V. Hepatitis C Virus recurrence after liver transplantation: How to treat and when. *Transplant Proc.* 2014;46(9):3100–3.
  37. Neves DB, Rusi MB, Diaz LGG, Salvalaggio P. Primary graft dysfunction of the

- liver: definitions, diagnostic criteria and risk factors. *Einstein (São Paulo)*. 2016;14(4):567–72.
38. Nicolau-Raducu R, Cohen AJ, Bokhari A, Bohorquez H, Bruce D, Carmody I, et al. Predictive model and risk factors associated with a revised definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients. *Clin Transplant*. 2017;31(11):e13097.
  39. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a Current Definition of Early Allograft Dysfunction in Liver Transplant Recipients and Analysis of Risk Factors. *Liver Transplant*. 2010;16(8):943–9.
  40. Choudhary NS, Saigal S, Bansal RK, Saraf N, Gautam D, Soin AS. Acute and Chronic Rejection After Liver Transplantation: What A Clinician Needs to Know. *J Clin Exp Hepatol*. 2017;7(4):358–66.
  41. Dogan N, Hu A, Schmidt HH, Cicinnati VR, Beckebaum S, Kabar I. Acute allograft rejection in liver transplant recipients : Incidence , risk factors , treatment success , and impact on graft failure. *J Int Med Res*. 2018;46(9):3979–90.
  42. Höroldt BS, Burattin M, Gunson BK, Bramhall SR, Nightingale P, Hübscher SG, et al. Does the Banff rejection activity index predict outcome in patients with early acute cellular rejection following liver transplantation? *Liver Transplant*. 2006;12(7):1144–51.
  43. Lee JG, Lee J, Lee JJ, Song SH, Ju MK, Choi GH, et al. Efficacy of rabbit anti-thymocyte globulin for steroid-resistant acute rejection after liver transplantation. *Medicine*. 2016;23:e3711.
  44. van Sandwijk MS, Bemelman FJ, Ten Berge IJM. Immunosuppressive drugs after solid organ transplantation. *Neth J Med*. 2013;71(6):281–9.
  45. Gotthardt DN, Bruns H, Weiss KH, Schemmer P. Current strategies for immunosuppression following liver transplantation. *Langenbeck's Arch Surg*. 2014;399(8):981–8.
  46. Duvoux C, Pageaux GP. Review Immunosuppression in liver transplant recipients with renal impairment. *J Hepatol*. 2011;54(5):1041–54.
  47. Laplante M, Sabatini DM. MTOR signaling in growth control and disease. *Cell*.

- 2012;149(2):274–93.
48. Klintmalm GB, Nashan B. The Role of mTOR Inhibitors in Liver Transplantation: Reviewing the Evidence. *J Transplant*. 2014;2014.
  49. Schnitzbauer AA, Sothmann J, Baier L, Bein T, Geissler EK, Scherer MN, 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):2565–75.
  50. Polychronidis G, Houben P, Mieth M, Morath C, Gotthardt D, Schemmer P. Update: Immunsuppression bei Organtransplantationen. *Intensivmed up2date*. 2015;11(03):245–55.
  51. Richter S, Polychronidis G, Gotthardt DN, Houben P, Giese T, Sander A, et al. Effect of delayed CNI-based immunosuppression with Advagraf® on liver function after MELD-based liver transplantation [IMUTECT]. *BMC Surg*. 2014;14(1):1–6.
  52. Neuberger JM, Mamelok RD, Neuhaus P, Pirenne J, Samuel D, Isoniemi H, et al. Delayed introduction of reduced-dose tacrolimus, and renal function in liver transplantation: The “ReSpECT” study. *Am J Transplant*. 2009;9(2):327–36.
  53. Bolliger M, Kroehnert JA, Molineus F, Kandioler D, Schindl M, Riss P. Experiences with the standardized classification of surgical complications (Clavien-Dindo) in general surgery patients. *Eur Surg - Acta Chir Austriaca*. 2018;50(6):256–61.
  54. Sandroni C, Arrigo SD, Callaway CW, Cariou A, Dragancea I, Taccone FS, et al. The rate of brain death and organ donation in patients resuscitated from cardiac arrest: a systematic review and meta - analysis. *Intensive Care Med*. 2016;42(11):1661–71.
  55. Mangus RS, Schroering JR, Fridell JA. Impact of Donor Pre-Procurement Cardiac Arrest (PPCA) on Clinical Outcomes in Liver Transplantation. *Ann Transplant*. 2018;23:808–14.
  56. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DebRoy MA, et al. Characteristics associated with liver graft failure: The concept of a donor risk index. *Am J Transplant*. 2006;6(4):783–90.

57. Bruns H, Lozanovski VJ, Schultze D, Hillebrand N, Hinz U, Bu MW, et al. Prediction of Postoperative Mortality in Liver Transplantation in the Era of MELD-Based Liver Allocation : A Multivariate Analysis. *PLoS One*. 2014;9(6):13–5.
58. Saidi RF. Utilization of expanded criteria donors in liver transplantation. *Int J Organ Transplant Med*. 2013;4(2):46–59.
59. Solomon H. Opportunities and Challenges of Expanded Criteria Organs in Liver and Kidney Transplantation as a Response to Organ Shortage. *Mo Med*. 2011;108(4):269–74.
60. Sibulesky L, Heckman MG, Taner CB, Canabal JM, Diehl NN, Perry DK, et al. Outcomes following liver transplantation in intensive care unit patients. *World J Hepatol*. 2013;5(1):26–32.
61. Wronka KM, Grat M, Stypulkowski J, Bik E, Krasnodebski M, Masiar L, et al. Liver Transplantation Outcomes in Recipients with High Model for End-Stage Liver Disease (MELD) Scores : The Relevance of MELD Scores. *Ann Transplant*. 2017;22:251–6.
62. Horvatits T, Pischke S, Proske VM, Fischer L, Scheidat S, Thaiss F, et al. Outcome and natural course of renal dysfunction in liver transplant recipients with severely impaired kidney function prior to transplantation. *United Eur Gastroenterol J*. 2018;6(1):104–11.
63. Zand MS, Orloff MS, Abt P, Patel S, Tsoulfas G, Kashyap R, et al. High mortality in orthotopic liver transplant recipients who require hemodialysis. *Clin Transplant*. 2011;25(2):213–21.
64. Knaak J, Mcvey M, Bazerbachi F, Goldaracena N, Spetzler V, Selzner N, et al. Liver Transplantation in Patients With End-Stage Liver Disease Requiring Intensive Care Unit Admission and Intubation. *Liver Transplant*. 2015;21(6):761–7.
65. Clevenger B, Mallett S. Transfusion and coagulation management in liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2014;20(20):6146.
66. Xia VW, Du B, Braunfeld M, Neelakanta G, Hu K, Nourmand H, et al. Preoperative Characteristics and Intraoperative Transfusion and Vasopressor Requirements in Patients With Low Vs . High MELD Scores. *Liver Transplant*. 2006;12(4):614–20.

67. De Boer MT, Christensen MC, Asmussen M, Van Der Hilst CS, Hendriks HGD, Slooff MJH, et al. The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. *Anesth Analg*. 2008;106(1):32–44.
68. Rana A, Petrowsky H, Hong JC, Agopian VG, Kaldas FM, Farmer D, et al. Blood transfusion requirement during liver transplantation is an important risk factor for mortality. *J Am Coll Surg*. 2013;216(5):902–7.
69. Franchini M, Lippi G. Prothrombin complex concentrates: An update. *Blood Transfusion*. 2010;8(3):149–54.
70. Komorowski AL, Li WF, Millan CA, Huang TS, Yong CC, Lin TS, et al. Temporary abdominal closure and delayed biliary reconstruction due to massive bleeding in patients undergoing liver transplantation: An old trick in a new indication. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2016;23(2):118–24.
71. Groeneveld ABJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Update on the comparative safety of colloids: A systematic review of clinical studies. *Ann Surg*. 2011;253(3):470–83.
72. Nandhakumar A, McCluskey SA, Srinivas C, Chandy TT. Liver transplantation: Advances and perioperative care. *Indian J Anaesth*. 2012;56(4):326–35.
73. Myles PS, Bellomo R, Corcoran T, Forbes A, Peyton P, Story D, et al. Restrictive versus Liberal Fluid Therapy for Major Abdominal Surgery. *N Engl J Med*. 2018;378(24):2263–74.
74. Carrier FM, Chassé M, Wang HT, Aslanian P, Iorio S, Bilodeau M, et al. Restrictive fluid management strategies and outcomes in liver transplantation: a systematic review. *Can J Anesth*. 2020;67(1):109–27.
75. Moini M, Schilsky ML, Tichy EM. Review on immunosuppression in liver transplantation. *World J Hepatol*. 2015;7(10):1355–68.
76. McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: A meta-analysis. *Am J Transplant*. 2006;6(7):1578–85.
77. Molinari M, Berman K, Meeberg G, Shapiro JA, Bigam D, Trotter JF, et al. Multicentric outcome analysis of sirolimus-based immunosuppression in 252 liver transplant recipients. *Transpl Int*. 2010;23(2):155–68.

78. Campsen J, Zimmerman MA, Mandell S, Kaplan M, Kam I. A Decade of Experience Using mTor Inhibitors in Liver Transplantation. *J Transplant.* 2011;2011.
79. Graziadei I. Intensivmedizinisches Management vor und nach Lebertransplantation. *Medizinische Klin - Intensivmed und Notfallmedizin.* 2014;109(6):411–7.
80. Son YG, Lee H, Oh SY, Jung CW, Ryu HG. Risk Factors for Intensive Care Unit Readmission After Liver Transplantation: A Retrospective Cohort Study. *Ann Transplant.* 2018;23:767–74.
81. Stratigopoulou P, Paul A, Hoyer DP, Kykalos S, Saner FH, Sotiropoulos GC. High MELD score and extended operating time predict prolonged initial ICU stay after liver transplantation and influence the outcome. *PLoS One.* 2017;12(3):e0174173.
82. Ragonete dos Anjos Agostini AP, de Fatima Santana Boin I, Martins Tonella R, Heidemann dos Santos AM, Eiras Falcão AL, Muterli Logato C, et al. Mortality Predictors After Liver Transplant in the Intensive Care Unit. *Transplant Proc.* 2018;50(5):1424–7.
83. Godinjak A, Iglica A, Rama A, Tančica I, Jusufović S, Ajanović A, et al. Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in a medical intensive care unit. *Acta Med Acad.* 2016;45(2):97–103.
84. Bolondi G, Mocchegiani F, Montalti R, Nicolini D, Vivarelli M, De Pietri L. Predictive factors of short term outcome after liver transplantation: A review. *World J Gastroenterol.* 2016;22(26):5936–49.
85. Yoshida EM, Marotta PJ, Greig PD, Kneteman NM, Marleau D, Cantarovich M, 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 clinic. *Liver Transplant.* 2005;11(9):1064–72.
86. Kawahara T, Asthana S, Kneteman NM. M-TOR inhibitors: What role in liver transplantation? *J Hepatol.* 2011;55(6):1441–51.
87. Beckebaum S, Cicinnati VR, Klein CG, Brokalaki E, Yu Z, Malago M, et al. Impact

- of combined mycophenolate mofetil and low-dose calcineurin inhibitor therapy on renal function, cardiovascular risk factors, and graft function in liver transplant patients: Preliminary results of an open prospective study. *Transplant Proc.* 2004;36(9):2671–4.
88. Neff GW, Ruiz P, Madariaga JR, Nishida S, Montalbano M, Meyer D, et al. Sirolimus-associated hepatotoxicity in liver transplantation. *Ann Pharmacother.* 2004;38(10):1593–6.
  89. Tischer S, Fontana RJ. Drug-drug interactions with oral anti-HCV agents and idiosyncratic hepatotoxicity in the liver transplant setting. *J Hepatol.* 2014;60(4):872–84.
  90. Naik P, Sritharan V, Bandi P, Madhavarapu M. A Single Centre Prospective Study of Liver Function Tests in Post Liver Transplant Patients. *Indian J Clin Biochem.* 2013;28(1):38–45.
  91. Woo YS, Lee KH, Lee KT, Lee JK, Kim JM, Kwon CHD, et al. Postoperative changes of liver enzymes can distinguish between biliary stricture and graft rejection after living donor liver transplantation. *Med (United States).* 2017;96(40):e6892.
  92. Robertson FP, Bessell PR, Diaz-Nieto R, Thomas N, Rolando N, Fuller B, et al. High serum Aspartate transaminase levels on day 3 postliver transplantation correlates with graft and patient survival and would be a valid surrogate for outcome in liver transplantation clinical trials. *Transpl Int.* 2016;29(3):323–30.
  93. Dopazo C, Bilbao I, Castells LL, Sapisochin G, Moreiras C, Campos-Varela I, et al. Analysis of adult 20-year survivors after liver transplantation. *Hepatol Int.* 2015;9(3):461–70.
  94. Shahidi N, Azalgarra VM, Yoshida E. Use of monitoring gamma-glutamyl transpeptidase levels after liver transplant: A longitudinal retrospective analysis of a single-center's experience. *Exp Clin Transplant.* 2016;14(3):317–22.
  95. Thompson MA, Redden DT, Glueckert L, Smith AB, Crawford JH, Jones KA, et al. Risk factors associated with reoperation for bleeding following liver transplantation. *HPB Surg.* 2014;2014.
  96. Moghadamyeghaneh Z, Alameddine M, Jue JS, Guerra G, Selvaggi G, Nishida S, et al. A nationwide analysis of re-exploration after liver transplant. *HPB.*

2018;20(3):216–21.

97. Elsabbagh AM, Girlanda R, Hawksworth J, Pichert MD, Williams C, Pozzi A, et al. Impact of early reoperation on graft survival after liver transplantation: Univariate and multivariate analysis. *Clin Transplant*. 2018;32(6):139–48.

## **7 Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Spenderdaten .....	24
Tabelle 2: Verteilung von Erst- und Retransplantationen.....	25
Tabelle 3: Umfeld der Organempfänger vor LTx .....	26
Tabelle 4: Empfängerdaten .....	26
Tabelle 5: Operationsdaten .....	28
Tabelle 6: Beginn der immunsuppressiven Medikation.....	29
Tabelle 7: Postoperativer Verlauf auf ITS .....	30
Tabelle 8: Spezifische Komplikationen nach LTx .....	36
Tabelle 9: Abstoßungsdaten.....	37
Tabelle 10: Transplantatfunktion und -verlust.....	38
Tabelle 11: Mortalitäts- und Überlebensdaten.....	39

## **8 Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Ein- und Ausschlusskriterien.....	20
Abbildung 2: Entwicklung der Dialysepflichtigkeit nach LTx .....	31
Abbildung 3: Entwicklung des Serumkreatinins nach LTx.....	32
Abbildung 4: Entwicklung der GFR nach LTx .....	33
Abbildung 5: Entwicklung der ASAT nach LTx .....	34
Abbildung 6: Entwicklung der $\gamma$ GT nach LTx.....	35
Abbildung 7: Patientenüberleben nach LTx.....	39

## **9 Abkürzungsverzeichnis**

ADH.....	Antidiuretisches Hormon
AKI.....	Acute Kidney Injury
ALAT .....	Alanin-Aminotransferase
APACHE.....	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
ASAT .....	Aspartat-Aminotransferase
ATP.....	Adenosintriphosphat
BMI .....	Body Mass Index
BPAR.....	Biopsy-Proven Acute Rejection
CKD .....	Chronic Kidney Disease
CMV .....	Cytomegalie-Virus
CyA.....	Cyclosporin A
DCD.....	Donation after Cardiac Death
DRI .....	Donor Risk Index
EAD .....	Early Allograft Dysfunction
ECD.....	Extended Criteria Donor
EK.....	Erythrozytenkonzentrat
FFP.....	Fresh Frozen Plasma
GFR.....	Glomeruläre Filtrationsrate
γGT.....	Gamma-Glutamyltranspeptidase
HBV .....	Hepatitis B-Virus
HCC.....	Hepatozelluläres Karzinom
HCV .....	Hepatitis C-Virus
HRS.....	Hepatorenales Syndrom
HU .....	High Urgency
IL-1β .....	Interleukin 1β
IL-2 .....	Interleukin 2
IL-6 .....	Interleukin 6
INR .....	International Normalized Ratio
IRI.....	Ischemia Reperfusion Injury
ITS.....	Intensivstation
KI .....	Konfidenzintervall
KIZ.....	Kalte Ischämiezeit
LTx.....	Lebertransplantation

MELD .....	Model for End-Stage Liver Disease
MMF .....	Mycophenolatmofetil
mTOR.....	Mechanistic Target of Rapamycin
PNF .....	Primäre Nichtfunktion
PPSB.....	Prothrombinkomplex-Konzentrat
RAI.....	Rejection Activity Index
ROS.....	Reactive Oxygen Species
SRAR .....	Steroid-Resistant Acute Rejection
TK.....	Thrombozytenkonzentrat
TNF- $\alpha$ .....	Tumornekrosefaktor $\alpha$
UKR.....	Universitätsklinikum Regensburg
WIZ.....	Warme Ischämiezeit

## **10 Danksagung**

Am Ende eines langen Weges blicke ich in großer Dankbarkeit auf das Erreichte zurück. Zahlreiche Menschen haben auf unterschiedliche Art und Weise ihren persönlichen Anteil zu meiner Promotion beigetragen. Ihnen möchte ich an dieser Stelle meinen Dank aussprechen.

Zunächst gilt mein Dank meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Hans J. Schlitt, für die freundliche Betreuung meiner Dissertation und die damit verbundene, stets wohlwollende Unterstützung.

Zudem möchte ich Frau Dr. Dr. C. Maximilia Hottenrott ein herzliches Dankeschön dafür aussprechen, dass sie sich kurzfristig dazu bereit erklärt hat, mich bei dieser Arbeit als Betreuerin zu begleiten. Während der vergangenen fünf Jahre habe ich ihre kompetente und zupackende Art sehr zu schätzen gelernt.

Ein großes Dankeschön richte ich auch an meinen Freundeskreis, der mich einerseits durch regelmäßige Nachfragen zu meiner "Doktorarbeit" stetig antrieb und andererseits an den nötigen Stellen immer wieder für durchaus willkommene Abwechslung sorgte.

Nicht genug danken kann ich zuletzt meiner Familie, insbesondere meinen beiden Geschwistern und meinen Eltern, für den Zusammenhalt, den Rückhalt und die bedingungslose Unterstützung in allen Lebenslagen. Darum habe ich ihnen diese Arbeit gewidmet.