

I

Aus der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Kinderchirurgie

(Prof. Dr. med. M. Ghadimi)

im Zentrum Chirurgie

der medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Einfluss von Immunsuppression auf das Überleben und im

Verlauf nach Lebertransplantation

Primärer Endpunkt: Überleben

Sekundärer Endpunkt: Leben unter Immunsuppressiva im

Langzeitverlauf

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangen des Doktorgrades der Medizinischen Fakultät der

George-August-Universität zu Göttingen

Vorgelegt von Collins Tarh Achangwa

aus

Limbe (Kamerun)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Die Geschichte der Transplantation im Allgemeinen und die historische Entwicklung im Bereich der Lebertransplantation	1
1.2	Die Entwicklung der Überlebensraten und der Funktionsraten des Organs nach Lebertransplantation	3
1.3	Indikation zur Lebertransplantation.....	5
1.4	Indikation zur Retransplantation.....	10
1.4.1	Die primäre Nicht-Funktion.....	10
1.4.2	Die chronische Transplantatdysfunktion	11
1.4.3	Abstoßungsreaktionen.....	12
1.4.3.1	Die hyperakute Abstoßung	12
1.4.3.2	Die akute zelluläre Abstoßung.....	12
1.4.3.3	Die chronische Abstoßung.....	13
1.5	Die Immunsuppression	14
1.5.1	Tacrolimus	14
1.5.2	Sirolimus.....	15
1.5.3	Glukokortikoide	16
1.5.3.1	Genomischer – Nichtgenomischer Effekt.....	17
1.6	Nebenwirkungen der Immunsuppressiva.....	18
1.6.1	Nebenwirkungen von Tacrolimus.....	19
1.6.2	Nebenwirkungen von Sirolimus	20
1.6.3	Nebenwirkungen von Glukokortikoiden.....	21
2	Methoden	25
2.1	Ziel der Studie.....	25
2.2	Patientenkollektiv	25

2.3	Statistische Methoden.....	28
3	Ergebnisse.....	29
3.1	Datenbasis.....	29
3.2	Anwendungshistorie der Immunsuppressionstherapie	34
3.3	Nierenfunktion und Medikamenteneinnahme zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten.....	37
3.3.1	Nierenfunktion und Medikamenteneinnahme vor der Lebertransplantation.....	38
3.3.2	Nierenfunktion und Medikamenteneinnahme vier Wochen nach der Lebertransplantation.....	40
3.3.3	Nierenfunktion und Medikamenteneinnahme im späteren Verlauf nach der Lebertransplantation	41
3.3.4	Die Nierenfunktion im Verlauf.....	43
3.3.5	Die Medikamenteneinnahme im Verlauf.....	47
3.4	Komplikationen nach Lebertransplantation zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten.....	51
3.4.1	Komplikationen nach Lebertransplantation vier Wochen nach der Transplantation.....	51
3.4.2	Komplikationen nach Lebertransplantation im späteren Verlauf nach der Transplantation	53
3.4.3	Vergleich der beiden Untersuchungszeitpunkte im Hinblick auf Komplikationen nach der Lebertransplantation.....	55
4	Diskussion.....	58
4.1	Nebenwirkungen der Immunsuppressiva.....	59
4.1.1	Die Nierenfunktion	59
4.1.2	Auftreten einer Hyperlipidämie, einer Hypertonie oder eines Diabetes mellitus nach Lebertransplantation unter der Einnahme von Immunsuppressiva.....	62
4.1.2.1	Hyperlipidämie	62

4.1.2.2	Hypertonie.....	63
4.1.2.3	Diabetes mellitus.....	64
4.2	Komplikationen nach Lebertransplantation.....	64
5	Zusammenfassung.....	67
	Literaturverzeichnis	68
	Abbildungsverzeichnis.....	78
	Tabellenverzeichnis	81
	Abkürzungsverzeichnis.....	83
	Lebenslauf.....	84
	Dankansage.....	86

1 Einleitung

1.1 Die Geschichte der Transplantation im Allgemeinen und die historische Entwicklung im Bereich der Lebertransplantation

Im 17. Jahrhundert wurde der erste Versuch unternommen, zerstörte menschliche Haut durch tierisches Gewebe zu ersetzen, aber erst zu Beginn des 20. Jahrhunderts entwickelten sich langsam die Voraussetzungen für eine Organtransplantation.

1912 äußerte der Pathologe Görges Schöne als Erster die Vermutung, dass die Abstoßung von Transplantaten auf Immunprozesse zurückzuführen sei (IOP, Abruf 12/2012). Fremde Eiweißstoffe wirkten im Körper als Antigen, das die Bildung spezifischer Antikörper provozierte. Diese stoßen eine Immunreaktion an.

Im Jahr 1955 führte Claude Welsch die erste Lebertransplantation im Tierversuch durch (IOP, Abruf 12/2012). Im Jahr 1963 führte dann der amerikanische Chirurg Thomas E. Starzl nach über 200 Tierexperimenten die ersten drei Lebertransplantationen am Menschen durch (Starzl et al. 1963; Starzl et al. 1989). Der erste Patient verstarb noch während der Operation, der zweite nach siebeneinhalb und der dritte nach 22 Tagen.

Im Jahr 1967 konnten van Rood und seine Mitarbeiter in Leiden (Niederlande) in einer Studie nachweisen, dass die HLA-Übereinstimmung (human leucocyte antigen = menschliches Leukozytenantigen) bedeutenden Einfluss auf die Annahme des neuen Organs und die Überlebenszeit des Patienten hat. Sie gründeten auch die erste internationale Organisation für Organaustausch, genannt Eurotransplant (IOP, Abruf 12/2012).

Die Fortschritte in der chirurgischen operativen Technik und der Intensivmedizin sowie die Entwicklung von immer potenteren Immunsuppressiva tragen weltweit dazu bei, dass die Zahl der Organtransplantationen zunimmt. Die „Deutsche Stiftung Organtransplantation“ (DSO) hat die Daten aller Organtransplantationen im Zeitraum von 2002 bis 2011 in Deutschland veröffentlicht. In der folgenden Abbildung ist die Entwicklung der Organtransplantationszahlen einschließlich der Lebendspendetransplantationen im Zeitraum von 2002 bis 2011 dargestellt.

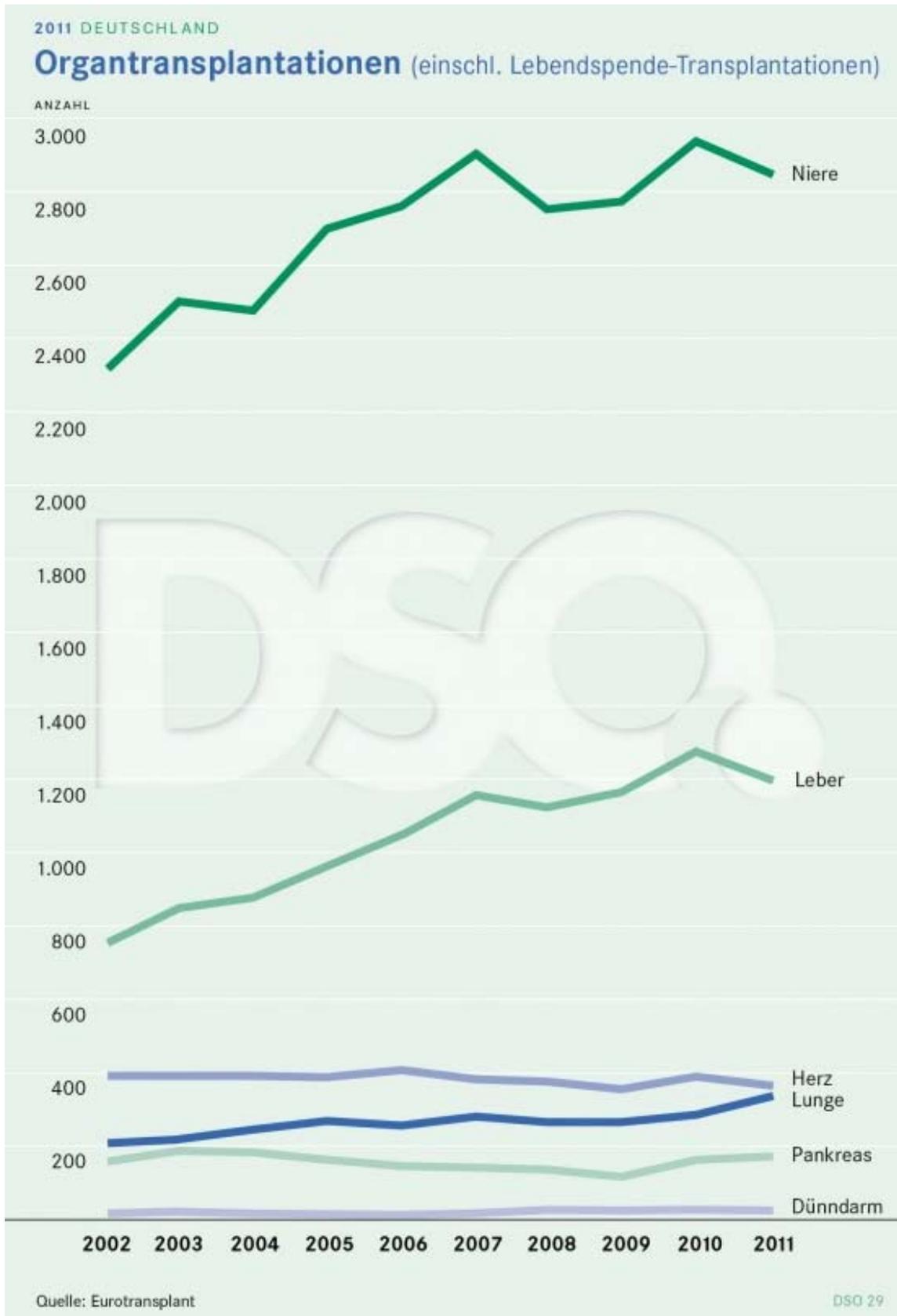


Abbildung 1: Organtransplantationen einschließlich Lebendspendetransplantationen 2002 bis 2011 (Deutsche Stiftung Organtransplantation, Abruf 12/2012, <http://www.dso.de/infocenter/presse/zahlen-zur-organspende-und-transplantation.html>). Die Verwendung der Abbildung 1 erfolgt mit freundlicher Genehmigung von der DSO.

Insgesamt wird bis zum Jahr 2010 ein stetiger Anstieg der Anzahl aller in Deutschland durchgeführten Transplantationen beobachtet. Im Jahr 2010 wurden in Deutschland insgesamt 5.083 Organe transplantiert, im Jahr 2011 war es mit 4.932 Organen weniger als im Vorjahr. Betrachtet man alleine die Zahl der Lebertransplantationen im Zeitraum von 2000 bis 2010, so lässt sich hier ein vergleichbarer Anstieg beobachten. Nachdem im Jahr 2000 nur 200 Patienten lebertransplantiert wurden, waren es im Jahr 2010 schon 1282 Patienten, im Jahr 2011 ging allerdings auch diese Zahl zurück, nämlich auf 1199 Patienten (DSO, Abruf 12/2012).

1.2 Die Entwicklung der Überlebensraten und der Funktionsraten des Organs nach Lebertransplantation

Durch den Wissenszuwachs und Forschungsaufwand aller an der Transplantationsmedizin beteiligten experimentellen und klinischen Disziplinen wurde eine fortwährende Weiterentwicklung der Transplantationsmedizin erreicht. Die Verbesserung des intra- und perioperativen Managements, insbesondere die Fortschritte in der immunsuppressiven Therapie und verbesserte Möglichkeiten der Organkonservierung konnten die Mortalität und Morbidität nach Lebertransplantation senken.

Im Europäischen Lebertransplantationsregister (european liver transplant registry, ELTR.), das 1985 durch die führenden Lebertransplantationszentren in Europa gegründet worden ist, werden alle in Europa durchgeführten Lebertransplantationen zentral registriert. Es schafft eine Verbindung aller Europäischen Lebertransplantationszentren und verfügt außerdem über eine Datenbank für den wissenschaftlichen Gebrauch sowie für Veröffentlichungen (ELTR. 2009). Standort ist das Paul Brouss Hospital in Villejuif, Frankreich. Zurzeit sind fast alle Europäischen Lebertransplantationszentren (145 Zentren aus 25 Ländern) im ELTR vertreten (ELTR. 2009).

In einer vom Europäischen Lebertransplantationsregister veröffentlichten Statistik ist die Verbesserung der Ein-, Fünf- und Zehn-Jahres-Überlebensrate lebertransplantierten Patienten im Zeitraum von 1985 bis 2004 dargestellt:

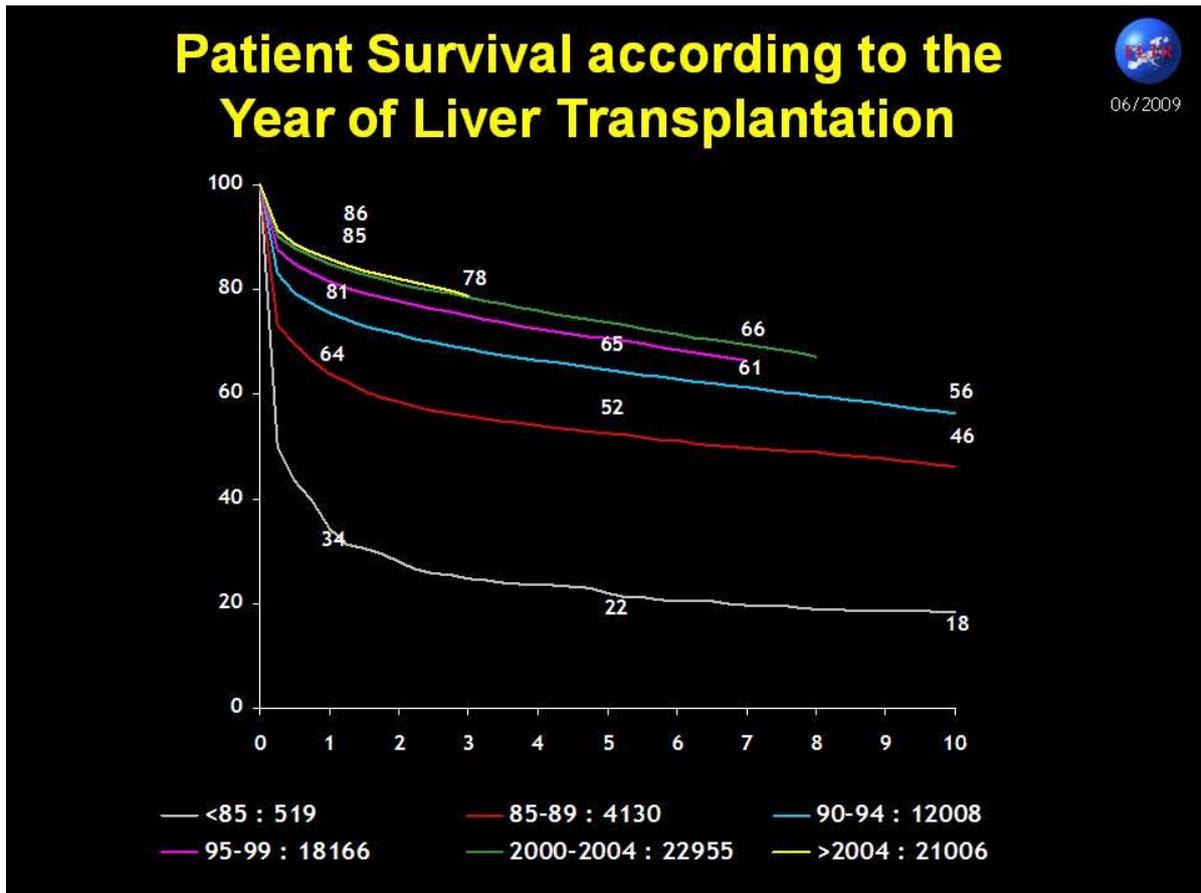


Abbildung 2: Langzeitüberleben der Patienten nach Lebertransplantation (ELT 2009).
Die Anwendung von Abb. 2 erfolgt mit der freundlichen Genehmigung von ELTR.

Die Überlebensraten und die Transplantatfunktionsraten nach Lebertransplantation konnten ebenfalls kontinuierlich verbessert werden. Insgesamt verbesserte sich im Bereich von Eurotransplant die Ein- und Fünf-Jahres-Überlebensrate nach Lebertransplantation. Die Ein-Jahres-Überlebensrate stieg von 34 Prozent in den Jahren vor 1985 auf 81 Prozent zwischen dem Jahr 1995 und 1999, während die Fünf-Jahres-Überlebensrate von 22 Prozent ebenfalls in den Jahren vor 1985 auf 61 Prozent zwischen dem Jahr 1995 und 1999 stieg (ELTR 2009). Im Jahr 2005 wurden bereits Ein-Jahres-Überlebensraten von über 90 Prozent und Fünf-Jahres-Überlebensraten von über 80 Prozent erreicht (Neuhaus und Pfitzmann 2005).

Anhand der Daten der *collaborative transplant study* aus den Jahren 1999-2008 lag die Ein-Jahres-Transplantatfunktionsrate nach Lebertransplantation in Deutschland im Zeitraum von

1999 bis 2008 (n=6.102) bei 75 Prozent die Fünf-Jahres-Transplantatfunktionsrate bei 55 Prozent (DSO. Abruf 12/2012).

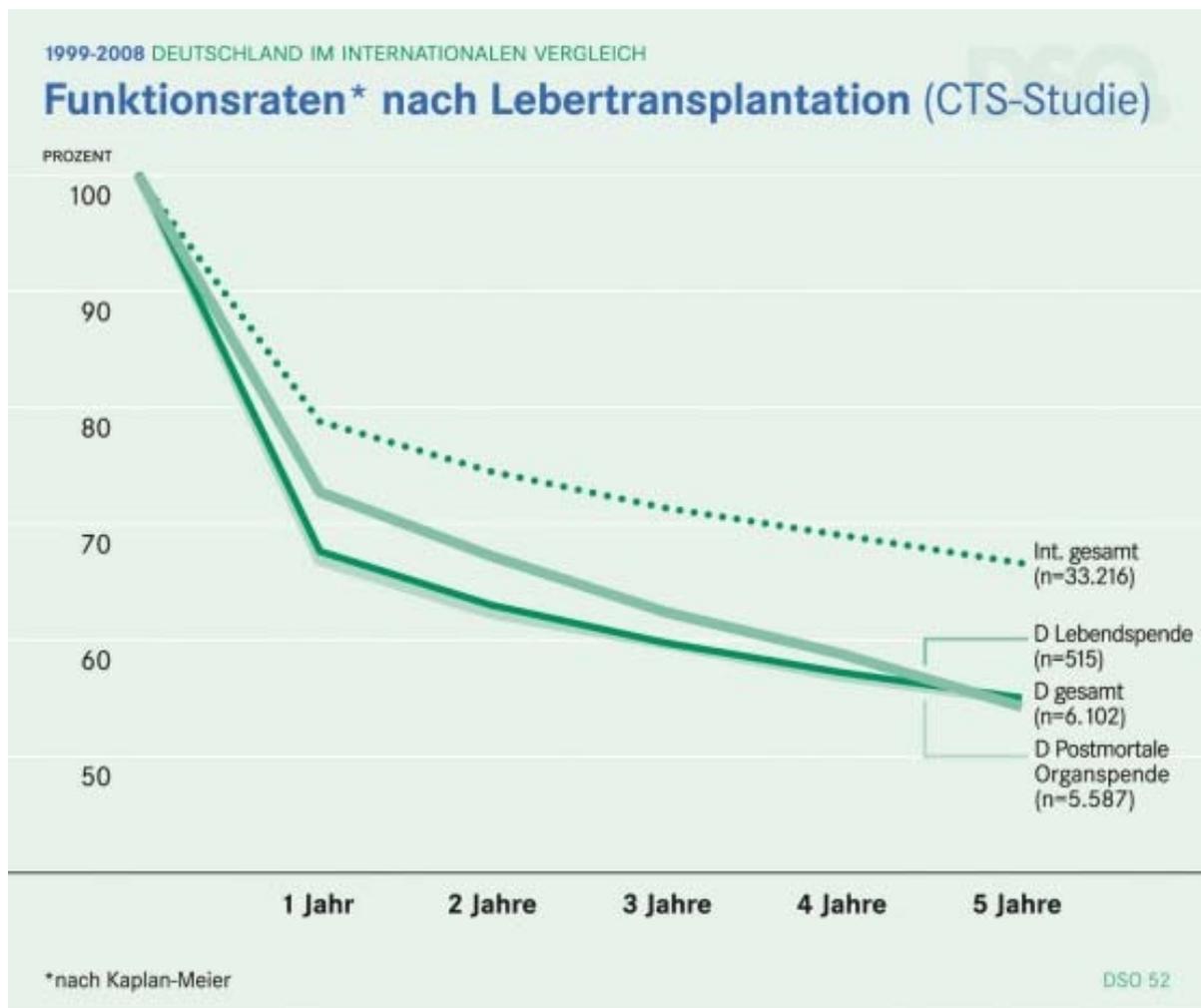


Abbildung 3: Funktionsraten nach Lebertransplantation 1999-2008 (Deutsche Stiftung Organtransplantation, Abruf 12/2012, <http://www.dso.de/infocenter/presse/zahlen-zur-organspende-und-transplantation.html>)

Die Anwendung der Abb. 3 erfolgt mit freundlicher Genehmigung der DSO.

1.3 Indikation zur Lebertransplantation

Die Indikation zur Lebertransplantation besteht generell bei Patienten mit einem fulminanten, akuten oder chronischen Leberversagen, unabhängig von der Grunderkrankung, durch die das Leberversagen hervorgerufen wird.

Die Mehrzahl der im Jahr 2006 in Deutschland durchgeführten Lebertransplantationen beruhen auf einer Leberzirrhose wie der folgenden Tabelle entnommen werden kann.

Die unterschiedlichen Indikationen für eine Lebertransplantation mit ihren Inzidenzen sind dort aufgeführt.

Indikationen für eine Lebertransplantation	Inzidenz in %
Zirrhose	25,9
Zirrhose, unbekante Ursache	20,2
Posthepatische Zirrhose	16,6
Hepatozelluläres Karzinom	9,7
Akutes Leberversagen	4,5
Akute oder subakute Hepatitis	4,2
Stoffwechselerkrankungen	2,9
Autoimmunzirrhose	2,5
Budd-Chiari-Syndrom	1,0
Cholangiozelluläres Karzinom	0,4

Tabelle 1: Indikationen zur Lebertransplantation in Deutschland im Jahr 2006 (modifiziert nach: Kirste, 2007). Die Verwendung von Tab. 1 erfolgt mit freundlicher Genehmigung der DSO.

Eine Leberzirrhose ist definiert als eine irreversible Destruktion des Leberparenchyms, die eine weitreichende Fibrose und eine knotige Leberstruktur zur Folge hat (Schweizer et al. 1993). Im Endstadium des chronischen Leberversagens zeigt sich das typische Bild einer Leberzirrhose.

Beim chronischen Leberversagen handelt es sich meist um Leberzirrhosen, überwiegend hervorgerufen durch eine chronische Hepatitis B oder C, eine alkoholtoxische Leberzirrhose oder durch cholestatische Erkrankungen. Die Lebertransplantation als Folge eines chronischen Leberversagens wird bei dem weitaus größeren Teil der Patienten vorgenommen.

Neoplastische Erkrankungen der Leber stellen in Abhängigkeit von der jeweiligen Neoplasie eine weitere Indikation dar. Hier ist das hepatozelluläre Karzinom mit 9,7 Prozent deutlich häufiger die Ursache als das cholangiozelluläre Karzinom mit 0,4 Prozent der Transplantationen.

Als Transplantationskriterien beim hepatozellulären Karzinom gelten ein einzelner Tumor mit einem Maximaldurchmesser von fünf Zentimetern und bei multiokulärem Wachstum nicht mehr als drei Tumoren, jeweils mit einer Größe von nicht mehr als drei Zentimetern und

keine Makroinvasion. Bei Transplantation unter eben diesen Bedingungen konnte das Fünf-Jahres-Überleben der Patienten mit hepatozellulärem Karzinom auf über 70 Prozent gesteigert und die Tumorrezidivrate auf unter 15 Prozent reduziert werden (Llovet et al. 2003; Neuhaus et al. 1999).

Jonas et al. (2001) beschreiben eine Ein-Jahres-Überlebensrate von 90 Prozent, eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 71 Prozent und eine Zehn-Jahres-Überlebensrate von 60 Prozent nach Lebertransplantation beim hepatozellulären Karzinom.

Bei Patienten mit cholangiozellulärem Karzinom sollte aufgrund der schlechten Prognose eine Lebertransplantation nur mit größter Zurückhaltung und allenfalls in Einzelindikation getroffen werden. Grund für die Zurückhaltung zur Transplantation sind die schlechten Ergebnisse nach orthotoper Lebertransplantation mit Ein-Jahres-Überlebensraten von nur 58 Prozent, Fünf-Jahres-Überlebensraten von nur 29 Prozent und Zehn-Jahres-Überlebensraten von 21 Prozent sowie hohe Tumorrezidivraten nach Lebertransplantation (Meyer et al. 2000; Pascher et al. 2003).

Lebermetastasen drücken ein generalisiertes Tumorleiden aus und stellen somit keine Indikation für eine Lebertransplantation dar (Strassburg und Manns 2002). Eine Ausnahme können Lebermetastasen neuroendokriner gastrointestinaler Tumoren sein, falls der Primärtumor kurativ reseziert werden konnte und sich keine extrahepatischen Manifestationen mehr finden. Ebenfalls bedacht werden muss, dass lebertransplantierte (immunsupprimierte) Patienten ein erhöhtes Tumorrisiko aufweisen (Cathomas et al. 2000), da die immunsuppressive Therapie nach Lebertransplantation die restliche gegen den Krebs gerichtete Aktivität des Körpers zerstört und damit ein Wiederauftreten der bösartigen Erkrankung fördert (Schlag und Hünerbein 2004).

Modifiziert nach einer Graphik des ELTR wird in der folgenden Abbildung dargestellt, inwieweit unterschiedliche maligne Tumorerkrankungen Primärindikation einer Lebertransplantation in den Jahren 1968 bis 2010 waren. Der Bereich der nicht näher spezifizierten Tumorerkrankungen umfasst Epitheloid-Hämangioendotheliom, Angiosarkom, Hepatoblastom und unbekannte tumoröse Erkrankungen.

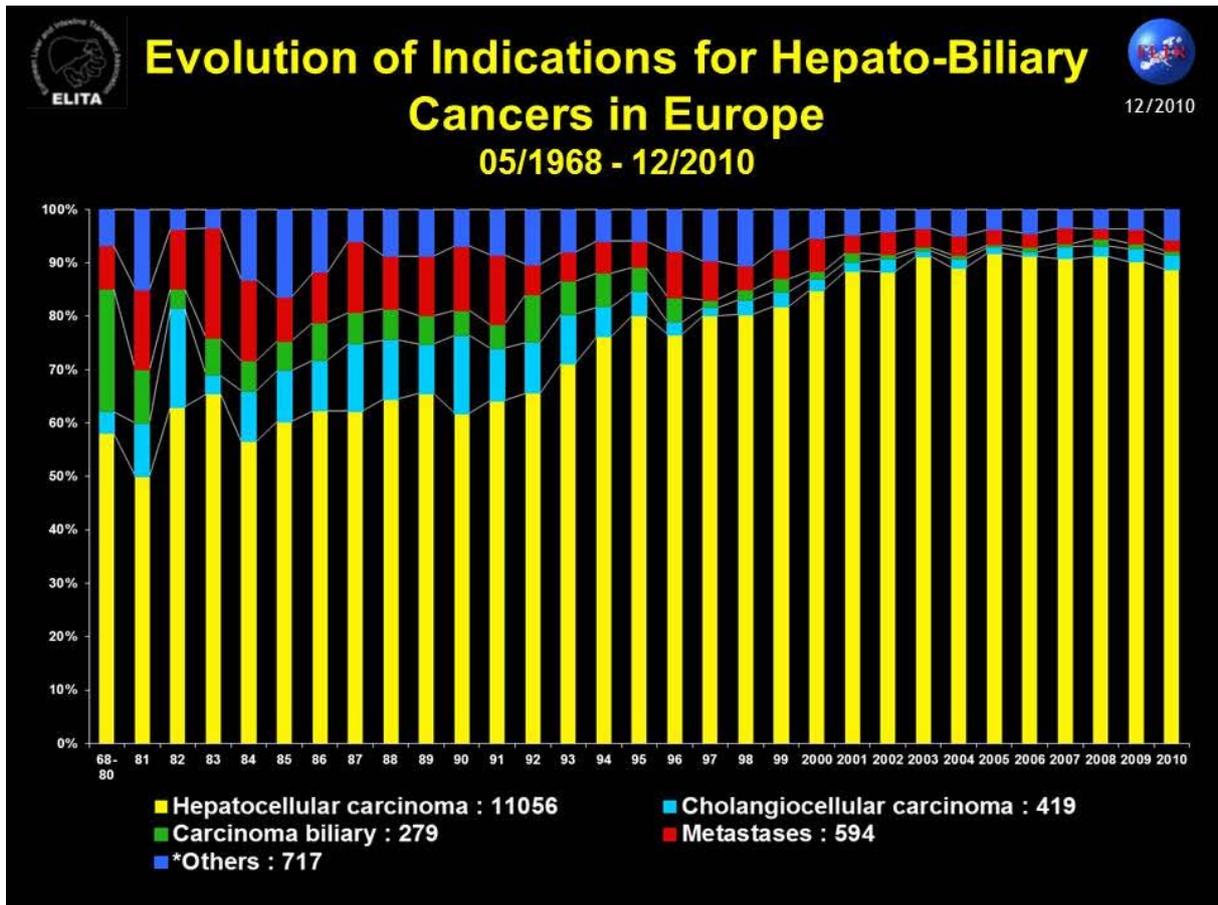


Abbildung 4: Vergleich von Tumorerkrankungen als primäre Indikation einer Lebertransplantation von 1968 bis 2010, www.eltr.org, Abruf 12/2012. Die Verwendung der Abbildung erfolgt mit freundlicher Genehmigung der ELTR.

Die Inzidenz eines akuten Leberversagens als Indikation für eine Lebertransplantation lag in Deutschland im Jahr 2006 bei 4,2 Prozent (siehe Tabelle oben). Das akute Leberversagen ist definiert als der Ausfall der Leberfunktion ohne eine vorbestehende (chronische) Lebererkrankung. Es stellt präoperativ eine lebensgefährliche Situation für den Patienten dar, da es durch den Ausfall aller Leberfunktionen zu einer Anreicherung von Stoffwechselmetaboliten im Körper und somit zu einer Schädigung auch anderer Organsysteme kommt. Klinisch stehen ein Ikterus, die hepatische Enzephalopathie und die Gerinnungsstörung als Ausdruck der synthetischen und exkretorischen Leberinsuffizienz im Vordergrund.

Die Einteilung eines akuten Leberversagens erfolgt anhand des zeitlichen Abstandes zwischen dem Ausfall der Leberfunktion und dem Auftreten der hepatischen Enzephalopathie. Beträgt dieser Zeitraum weniger als sieben Tage, liegt ein hyperakutes oder fulminantes

Leberversagen vor, bei acht bis 28 Tagen ein akutes Leberversagen und bei mehr als 28 Tagen ein subakutes Leberversagen (O'Grady et al. 1993).

Auf das akute Leberversagen muss notfallmäßig innerhalb von wenigen Stunden bis Tagen eine orthotope Lebertransplantation folgen. Patienten im akuten Leberversagen sind der Kategorie High Urgency (HU) zugeordnet und gelistet.

Wird innerhalb eines Zeitraumes von bis zu 24 Stunden einem HU-Patienten eine neue Leber transplantiert, so ist die Fünf-Jahres-Überlebensrate des Patienten wesentlich besser, als wenn es erst nach Ablauf dieser initialen 24 Stunden zu einer Transplantation kommt. Ziel bei High Urgent Fällen sollte somit sein, so schnell wie möglich zu transplantieren (Lee 2003).

Nach Ablauf der initialen 24 Stunden ist die Überlebensrate nach Lebertransplantation enttäuschend (Bismuth et al. 1996; McCashland et al. 1996). Dies wird teilweise verursacht durch ein schnelles Fortschreiten der hepatischen Enzephalopathie sowie durch ein Multiorganversagen, welches Tage bis Wochen nach der klinischen Aufnahme entstehen kann (Ellis und Wendon 1996; Hoofnagle et al. 1995). Ursächlich handelt es sich hauptsächlich um akute Hepatitiden, wie zum Beispiel Hepatitis B oder C, beziehungsweise nicht klassifizierbare Hepatitiden, gefolgt von Intoxikationen, beispielsweise durch Paracetamol oder Knollenblätterpilze.

Weitere Indikationen sind Stoffwechselerkrankungen, Autoimmunerkrankungen oder das Budd-Chiari-Syndrom wie der obenstehenden Tabelle entnommen werden kann.

Für den Erfolg der Lebertransplantation ist die unterschiedliche Ätiologie der Lebererkrankung der Patienten von Bedeutung. Der entscheidende Punkt für das Gelingen und guten Langzeitverlauf ist die rechtzeitige Entscheidung zur Lebertransplantation (Frühauf et al. 2002).

Während im weit fortgeschrittenen Stadium der Lebererkrankung und in der Notfallsituation des akuten Leberversagens die Erfolgsaussichten aufgrund der vorbestehenden Komplikationen durch den Leberausfall (hepatische Enzephalopathie, hepatorenales Syndrom) unmittelbar postoperativ reduziert sind (ca. 60%), ergibt sich jedoch nach postoperativ reduzierten Erfolgsaussichten ein stabiler Verlauf mit einer normalen Fünf-Jahres-Patientenüberlebensrate (Oberholzer et al. 1999; European Liver Transplant Registry (ELTR), www.eltr.org Abruf 12/2012).

1.4 Indikation zur Retransplantation

Eine Re- beziehungsweise Re-Retransplantation wird notwendig, wenn es zu einem akuten oder chronischen Transplantatversagen kommt. Am häufigsten tritt dieser Fall bei initialer Nichtfunktion, schwerer Dysfunktion, Leberarterienthrombose, Pfortaderthrombose, chronischer Abstoßung oder in zunehmendem Maße auch bei Rezidiv-Zirrhose bei Hepatitis C auf.

1.4.1 Die primäre Nicht-Funktion

Der wichtigste Grund für eine Retransplantation ist aber die primäre Nicht-Funktion des transplantierten Organs. Bis zu 36 Prozent des postoperativen Transplantatversagens gehen auf eine primäre Nicht-Funktion des Transplantats zurück (D'Alessandro et al. 1993; Quiroga et al. 1991). Hierbei handelt es sich um ein Organversagen nach Revaskularisierung. Dies hat entweder eine erneute, sofortige Retransplantation (Shaw und Wood 1989) oder den Tod des Patienten zur Folge (Oh et al. 2004).

Gründe für eine primäre Nicht-Funktion sind eine zu lange kalte Ischämiezeit von mehr als 12 Stunden, marginale Spenderorgane, beispielsweise vorbestehende Steatose des Transplantats, ein Organspenderalter von über 65 Jahren sowie eine Ischämievorschädigung des Transplantats beispielsweise durch einen Arteria-hepatica-Verschluss (Schemmer et al. 2005).

Eine initial schlechte Leberfunktion (Greig et al. 1989), stark erhöhte Leberenzyme, kein oder ein geringer Gallefluss, eine Enzephalopathie und/oder eine Koagulopathie (D'Alessandro et al. 1993) sind erste klinische Anzeichen einer primären Nicht-Funktion.

Es gibt jedoch auch Faktoren, die das Risiko, eine primäre Nicht-Funktion zu entwickeln, stetig erhöhen. Hierzu gehören unter anderem

- das weibliche Geschlecht (6,4%) im Vergleich zum männlichen Geschlecht (2,6%),
- afroamerikanische Organspender (9,5%) im Vergleich zu nicht-afroamerikanischen Organspendern (3,2%),
- eine schwere Enzephalopathie des Empfängers vor der Transplantation (11,3%) im Vergleich zu Organempfängern, die keine Enzephalopathie aufwiesen (3,1%),

- eine Prothrombin-Zeit des Empfängers von mehr als 50 Sekunden vor der Transplantation (10,9%) im Vergleich zu Empfängern mit einer PTT unter 50 Sekunden (2,8%),
- ein Größenunterschied der Spender- und Empfängerleber (22,9%) im Vergleich zu Spender- und Empfängerlebern, die keinen Größenunterschied zeigten (3,8%) (Oh et al. 2004).

1.4.2 Die chronische Transplantatdysfunktion

Die chronische Transplantatdysfunktion ist ein dynamisch-progredient verlaufender Prozess, der letztendlich auch zur Retransplantation führen kann. In besonderem Maße wird er durch akut schädigende Ereignisse in den ersten drei Monaten nach Transplantation beeinflusst.

Abhängig von der Frequenz und der Art der das Transplantat schädigenden Einflüsse kann dieser Prozess sehr schnell fortschreiten. Das chronische Transplantatversagen ist sehr wahrscheinlich Ausdruck eines multifaktoriellen Geschehens, das möglicherweise sogar eher von nicht-immunologischen als von spezifisch immunologischen Faktoren verursacht wird (Land 1995).

Die Transplantatfunktion wird in den ersten drei Monaten durch folgende Risikofaktoren beeinflusst:

- ein hohes Spenderalter
- postischämischer Reperfusionsschaden
- eine CMV-Infektion
- immunologisch bedingte akute Abstoßungskrisen.

Nach den ersten drei Monaten beeinflussen chronisch-kontinuierlich ablaufende Vorgänge das Langzeitüberleben. (Jain et al. 1999). Als chronisch-kontinuierlich ablaufende Vorgänge sind eine Unterimmunsuppression, HLA-Mismatches, akute und chronische, subklinisch ablaufende zelluläre und/oder humorale Immunreaktionen, immunsuppressive Medikamente sowie deren Nebenwirkungen zu nennen. Hierzu zählen die Hypertonie, die Hyperlipidämie, die Hyperglykämie, die Non-Compliance und die Fettleibigkeit des Patienten (Land 1995; Land et al. 1991; Müller-Eberhard 1984; Reuben 2001).

1.4.3 Abstoßungsreaktionen

Abstoßungsreaktionen sind trotz der Einführung potenter Immunsuppressionstherapien nach wie vor den häufigsten Grund für das Versagen der Transplantationsfunktion. Das Risiko der Abstoßungsreaktion ist in den ersten drei Monaten nach Transplantation am höchsten (Jain et al. 1999). Man unterscheidet die hyperakute, die akute zelluläre und die chronische Abstoßungsreaktion.

1.4.3.1 Die hyperakute Abstoßung

Die hyperakute Abstoßungsreaktion entsteht unmittelbar, d.h. innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Reperfusion. Bereits existierende Antikörper bewirken eine gerichtete Reaktion gegen das Gefäßsystem des Transplantates. Nach Bindung an die Endothelzellen wird über die Aktivierung der Komplementkaskade ein initialer Gefäßschaden hervorgerufen. Über die Freisetzung multipler Mediatoren und die Freilegung subendothelialer Strukturen wird die intravasale Koagulation gefördert, die schließlich in einer Thrombosierung und ischämischen Schädigung (Nekrose) des Transplantates endet (Forbes und Guttman 1984; Platt und Bach 1991; Platt et al. 1991). Generell handelt es sich bei der hyperakuten Abstoßung um einen irreversiblen Prozess, bei dem das transplantierte Organ funktionslos wird. Dieser Zustand kann therapeutisch oft nur noch mit einer Hepatektomie behandelt werden. Diese Abstoßungsart muss verhindert werden. Die beste Prävention ist die Überprüfung der ABO-Kompatibilität von Spender und Empfänger und Durchführung einer Cross-Match-Reaktion vor Transplantation.

1.4.3.2 Die akute zelluläre Abstoßung

Die akute Abstoßungsreaktion tritt zwischen mehreren Tagen und Monaten nach der Transplantation auf und ist die häufigste Ursache für den Verlust des Transplantats zwischen dem fünften und fünfzehnten postoperativen Tag (Portmann et al. 1995).

Innerhalb weniger Tage nach der Transplantation erfolgt eine komplexe Immunantwort, die in erster Linie T-Zell-vermittelt ist. Die initiale Aktivierung von Adhäsionsmolekülen, die Aktivierung verschiedener Zellpopulationen sowie von diesen Zellen exprimierte Zytokine und

Wachstumsfaktoren wie eine Expression von Interleukin-2, TNF und Interferon und der Einfluss einer Antikörperreaktion sind mit einer akuten Abstoßung assoziiert (Dallman 1993; Hayry et al. 1984; Mason und Morris 1986; Tilney et al. 1984). Dieser initialen Reaktion folgen eine Aktivierung von Effektorzellen und die Destruktion des Transplantats (Hayry et al., 1984; Hutchinson, 1986; Tilney und Kupiec-Weglinski 1991).

Morphologisch treten ausgeprägte zelluläre Infiltrate, primär durch T-Zell- und Makrophagen-Anreicherung bedingt, und ödematöse und nekrotisierende Veränderungen auf. In der Leber zeigen sich unterschiedlich ausgeprägte Kombinationen von Entzündung im Portalfeld, Zerstörung von Gallengängen und venöser Endothelialitis (Snover et al. 1984).

Die Prognose eines Patienten wird beeinflusst durch den Grad der genetischen Übereinstimmung, die initiale Transplantatfunktion, die Organspezifität und die Sensibilisierung des Empfängers (Tilney und Kupiec-Weglinski 1996).

1.4.3.3 Die chronische Abstoßung

Die chronische Transplantatabstoßung ist eine langsam fortschreitende Degeneration des Transplantats und somit eine Einschränkung der Transplantatfunktion. Die Diagnose „chronische Abstoßung“ basiert auf histomorphologischen Charakteristika der Biopsien und den klinischen Beobachtungen einer allmählich abnehmenden Transplantatfunktion.

Charakteristische Zeichen einer chronischen Abstoßung sind ein progredienter Anstieg der Cholestaseparameter sowie der Transaminasen. Chronische Abstoßung kann nur durch eine Transplantatbiopsie mit einer anschließenden histologischen Untersuchung gesichert werden. Morphologisch wird zwischen arteriosklerotischen Veränderungen und dem sogenannten *vanishing bile duct syndrome* (duktopenische Form der Abstoßung) mit bevorzugter Lokalisation im Bereich der kleineren interlobulären Gallengänge unterschieden (Wiesner et al. 1991).

Die Häufigkeit chronischer Abstoßungsreaktionen nach Lebertransplantation wird mit Inzidenzen zwischen 1,8 und 16,8 Prozent beschrieben (Wiesner et al. 1991). Diese Abweichung der Inzidenzen kann auf der einen Seite auf unterschiedlichen Verläufen und auf der anderen Seite auf einer nicht ganz eindeutigen Definition der chronischen Abstoßungen beruhen. Neben einem ausgeprägten Regenerationsvermögen kann in diesem Zusammenhang auch die geringere Immunogenität des Lebertransplantats eine Rolle spielen.

Eine Organabstoßung wird nach histologischer Diagnose unter Berücksichtigung der BANFF-Kriterien definiert. Die „BANFF-Classification“ dient der Beurteilung von akuten und chronischen Abstoßungsprozessen nach Organtransplantationen. Für jedes Organ gibt es Klassifizierungen typischer histologischer Abstoßungszeichen (Demetris et al. 1997; Ormonde et al. 1999).

1.5 Die Immunsuppression

Die immunsuppressive Therapie nach der Transplantation wird durchgeführt, um Abstoßungsepisoden zu unterdrücken. Die Therapieregimes mit Immunsuppressiva haben dazu geführt, das Überleben der Patienten zu verbessern. Es muss versucht werden, im Langzeitverlauf die Spätfolgen der immunsuppressiven Therapie zu mindern.

Es wird bei der immunsuppressiven Therapie zwischen einer Induktions-, Basis- und Erhaltungstherapie sowie einer Abstoßungstherapie unterschieden. Während die Induktionstherapie je nach Immunstatus mit einer Quadrupel- oder Tripel-Therapie erfolgt, kann die spätere Erhaltungstherapie als Monotherapie mit Calcineurininhibitoren oder anderen Substanzen erfolgen. Die Abstoßungstherapie erfolgt in der Regel mit einer Kortikosteroid-Stoßtherapie.

Die Substanzklassen der Immunsuppression sind:

- Glukokortikoide
- Calcineurininhibitoren wie Ciclosporin A oder Tacrolimus
- Mycophenolsäure-Derivate
- Azathioprin
- mTOR-Inhibitoren wie Sirolimus oder Everolimus

Die Substanzklassen, auf die in dieser Arbeit das Hauptaugenmerk gerichtet wird, werden im Folgenden detaillierter vorgestellt.

1.5.1 Tacrolimus

Tacrolimus wurde zehn Jahre nach Ciclosporin A in das Therapieregime der Nierentransplantation aufgenommen. Als Calcineurin-Blocker zeigt es eine ähnliche Wirkung wie Ciclosporin A (Offermann 2004).

Bei Tacrolimus handelt es sich um ein hydrophobes, makrozyklisches Lakton. Obwohl Tacrolimus auf molekularer Ebene über einen ähnlichen Wirkungsmechanismus angreift wie Ciclosporin A, unterscheidet es sich in der Struktur. In den letzten Jahren konnten noch weitere Metaboliten identifiziert werden, von denen einige eine Immunkreuzreaktivität verbunden mit einer pharmakologischen Aktivität aufweisen (Land 2004, Band 2). Auch in der Wirkstärke unterscheidet sich Tacrolimus von Ciclosporin A. Bei Tacrolimus handelt es um ein zehn- bis hundertmal stärker wirkende Substanz als bei Ciclosporin A (Takeuchi et al 2008).

Tacrolimus bindet an ein intrazelluläres Immunophilin, das FKBP (FK 506 binding protein), das nach Komplexierung mit Tacrolimus die Phosphataseaktivität von Calcineurin hemmt und somit auch die Dephosphorylierung des NFATc (Peter 1996, Band 2). FKBP gehört zu Familie der Peptidyl-cis-trans-Isomerase (Rotamase), die den Vorgang der Prolinpetid gebundenen Isomerisation katalysieren, der auch als „Rate-limiting Schritt“ in der Proteinentfernung bezeichnet wird.

Es gibt jedoch noch keine Anhaltspunkte, ob gerade die Hemmung der Proteinfaltung die Grundlage für die immunsuppressive Wirkung von Tacrolimus bildet. Es ist aber festzuhalten, dass der Komplex von Tacrolimus und FKBP durchaus wie auch der Ciclosporin-A-Ciclophilin-Komplex in der Lage ist, die intrazellulären transkriptionellen Reaktionskaskaden zu blockieren. Dadurch bewirkt auch Tacrolimus eine bedingte Transkriptionshemmung verschiedener Faktoren, die in der frühen Aktivierungsphase von T-Lymphozyten eine Rolle spielen, wie verschiedene Interleukine oder Wachstumsfaktoren, sodass die T-Zellen in der G₀-Phase des Zellzyklus verbleiben (Land 2004, Band 2).

In einer Therapie mit Tacrolimus muss die Dosierung anhand von klinischen Parametern und stetigen Kontrollen des Plasmaspiegels an die jeweilige Situation des einzelnen Patienten angepasst werden. Darauf ist speziell zu achten, da sich die Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit von Tacrolimus als sehr variabel erweist.

1.5.2 Sirolimus

Sirolimus gehört zu den neuesten Immunsuppressiva. Erst seit dem Jahr 2000 wurde es vermehrt für die Immunsuppressionskombinationstherapie nierentransplantierte Patienten eingesetzt. Es handelt sich um ein Makrolidantibiotikum, welches in Lösung als Gemisch von zwei

isomeren Formen, den cis- und trans-Rotameren vorliegt. Eine strukturelle Ähnlichkeit mit Tacrolimus ist gegeben. Ebenso wie Tacrolimus bindet Sirolimus an ein intrazelluläres Immunophilin, wobei es sich mit Tacrolimus die gleiche Bindungsstelle teilt. Obwohl es an dieselbe Bindungsstelle bindet, kommt es durch den FKBP-Sirolimus-Komplex nicht zu einer Bindung mit der Calcineurin-Phosphatase, sondern der Komplex geht eine Bindung mit dem sogenannten Zielprotein mTOR (= mammalian Target of Rapamycin) ein (Kirken und Wang, 2003). mTOR wurde erst 1990 von mehreren Forschungsgruppen identifiziert. Durch die Bindung kommt es zu einer Inhibition der mTOR-Aktivität und folglich zu einer Hemmung der T-Zell-Aktivierung. Die Transition der T-Zellen von der G1 in die S-Phase und der Beginn der Mitose werden somit verhindert (Peter 1996, Band 2). Im Gegensatz zu Ciclosporin A wirkt Sirolimus nicht nur selektiv auf T-Zellen, sondern hemmt generell die Signaltransduktion und die Zellaktivierung, die über Wachstumsfaktoren und deren Rezeptor vermittelt werden (Peter 1996, Band 2).

Sirolimus findet Anwendung in der Transplantationsmedizin als initiales Immunsuppressivum in Kombination mit Calcineurininhibitoren und Steroiden. Es zeichnet sich vor allem gegenüber Ciclosporin A und Tacrolimus durch seine fehlende Nephrotoxizität aus (Augustine et al. 2007; Mehrabi et al. 2006). Ebenfalls wird Sirolimus wegen seiner antiproliferativen Effekte in der Antitumorthherapie eingesetzt, wie zum Beispiel bei Patienten, die aufgrund eines hepatozellulären Karzinoms lebertransplantiert wurden (Knetemann et al. 2004).

1.5.3 Glukokortikoide

Vor allen Dingen in der Therapie akuter Abstoßungsreaktionen, aber auch zur Prophylaxe in Kombination mit anderen Immunsuppressiva ist diese Stoffgruppe nach wie vor unverzichtbar in der Transplantationsmedizin.

Durch die Verhinderung der Entwicklung von speziellen Liganden auf der Oberfläche der T-Zellen hemmen die Glukokortikoide die Bindung der antigenpräsentierenden Zellen an die T-Zellen und zeigen so Wirksamkeit auf das zweite Signal (Fessler et al. 1998; Bischof und Melms 1998). Durch die antiinflammatorischen Eigenschaften der Glukokortikoide ist zudem eine zellstabilisierende Wirkung am Transplantat erkennbar.

Es konnte 1970 durch gezielte In-vitro-Untersuchungen gezeigt werden, dass ausschließlich die proliferative Fähigkeit der Lymphozyten durch die Gabe von Glukokortikoiden eingeschränkt wird (Cosimi 1987). Mit weiteren Untersuchungen wurde deutlich, dass Steroide nicht nur die Funktion und Proliferation von Lymphozyten beeinflussen, sondern auch die Funktion von Makrophagen beeinträchtigen. Im Falle der Makrophagen kommt es zu einer Hemmung der Sekretion von Mediatorsubstanzen, die von den Makrophagen selbst sezerniert werden. Bei diesen Substanzen handelt es sich zum Beispiel um den migrationshemmenden Faktor, Interferon-g und Interleukin-1 (Crowe et al. 1999).

Mittelweile liegen vermehrt weitere Befunde vor, die darauf hinweisen, dass Glukokortikoide die T-Zell-Aktivierung hemmen, indem sie die Expression der Zytokin-Gene in beiden Zelltypen, in den antigenpräsentierenden Zellen und in den T-Lymphozyten blockieren (Crowe et al. 1999). Durch die Hemmung der Expression von Zytokin-Genen auf transkriptioneller und postranskriptioneller Ebene kommt es zu einer Synthesestörung von Interleukine und weiterer Botenstoffe. Unter normalen Bedingungen ohne Glukokortikoideinfluss sind IL-1 und IL-2 für die Expression von co-stimulierenden Molekülen und Adhäsionsmolekülen verantwortlich. Sie sind dafür verantwortlich, dass bei den T-Zellen Prozesse auf molekularer Ebene stattfinden.

Wird nun unter Glukokortikoidtherapie die Sekretion von IL-1 und IL-2 gehemmt, kommt es zu einer Blockierung der T-Zellen-Aktivierung (Crowe et al. 1999). Die dadurch bedingte immunsuppressive Wirkung der Glukokortikoide beschränkt sich nicht ausschließlich auf die Hemmung der Synthese und Freisetzung der oben genannten Mediatoren aus den antigenpräsentierenden Zellen und Lymphozyten, sondern nimmt weitläufigere Formen an. Durch die immunsuppressive und antiinflammatorische Wirkung der Glukokortikoide kommt es zusätzlich zu einer Blockierung der Zytokin-Gene in nicht immunologische Zellen (Crowe et al. 1999).

1.5.3.1 Genomischer – Nichtgenomischer Effekt

Bei Glukokortikoiden unterscheidet man in Abhängigkeit von der Dosierung den genomischen Effekt und den nichtgenomischen Effekt (Land 2004, Band 2).

Bei niedriger Glukokortikoiddosierung kommt es zu einem genomischen Effekt. Dieser ist abhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden zytosolischen Glukokortikoidrezeptoren. Man sollte jedoch beachten, dass der genomische Effekt der Glukokortikoide bei sofortigem Absetzen reversibel ist. Bei einem abrupten Abbruch der Glukokortikoidtherapie besteht die Gefahr eines so genannten „Rebound-Phänomens“, dass sich in einem Abstoßen des Transplantates äußern kann. Aus diesem Grund sollte bei Beendigung einer Therapie mit Steroiden oder Calcineurin-Inhibitoren auf ein Ausschleichen der Medikamente geachtet werden, um einen solchen Effekt zu vermeiden (Land 2004, Band 2).

Bei dem nichtgenomischen Effekt der Glukokortikoide handelt es sich um einen Effekt, der in Anwesenheit hoher Hormonkonzentration und einer sehr hohen, aber dennoch physiologischen Konzentration von Glukokortikoiden abläuft, und zwar äußerst rasch in Minuten bis zu Sekunden. Dieser Effekt wird über steroidselektive Membranrezeptoren vermittelt. Interessanterweise wird die Bindung an steroidselektive Membranrezeptoren bei hoher, unphysiologischer Konzentration an Glukokortikoiden übergangen, indem es zu einer unspezifischen Bindung der Steroide an die Zellmembran kommt. Daraus resultiert eine Änderung der physiologischen Eigenschaft der Membran und /oder eine Aktivitätsänderung der membranassoziierten Proteine (Land 2004, Band 2; C. Heinrich Diss 2005). Aufgrund des nichtgenomischen Effektes und des Risikos für Nebenwirkungen ist man darauf bedacht. Die Dosierung von Steroiden möglichst gering zu halten. Demzufolge wurden im Laufe der Zeit immer mehr Immunsuppressiva entwickelt, wie die Calcineurin-Inhibitoren, Proliferationsinhibitoren und andere, die einen spezifischeren Wirkungsmechanismus und weniger Nebenwirkungen aufweisen, als die hohen unphysiologischen Konzentrationen an Glukokortikoiden.

1.6 Nebenwirkungen der Immunsuppressiva

Die Gabe von Immunsuppression birgt nicht nur den Vorteil einer Verbesserung der Transplantaterhaltung, sondern auch einer Verlängerung der Überlebenszeit der transplantierten Patienten. Wie jede Medikamentenkombination haben auch die im Fokus der vorliegenden Arbeit stehenden Immunsuppressiva beachtliche Nebenwirkungen, auf die hier eingegangen werden soll.

Besonders die Hypertonie, Diabetes mellitus und Einschränkungen der Nierenfunktion der immunsuppressiv behandelten Patienten sind relevante Faktoren, welche die Lebensqualität und Prognose der Patienten einschränken.

1.6.1 Nebenwirkungen von Tacrolimus

Tacrolimus weist eine Reihe von Nebenwirkungen wie Nephrotoxizität, Neurotoxizität (Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Tremor und/oder Parästhesien), Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel, Hypertonus, depressive Zustände, Schlaflosigkeit und Nervosität auf (Karow und Lang-Roth 2004; Kaefer und Resch 2005; Land 2004, Band 2). Die auftretenden Nebenwirkungen sind in vielen Fällen dosisabhängig (Land 2004, Band 2).

Die hohe Nephrotoxizität des Tacrolimus zeigt sich in einer akuten und einer chronischen Form. Gerade die akute Nephrotoxizität ist durch eine Dosisänderung reversibel und wird durch einen vasokonstriktischen Effekt an den afferenten Arteriolen verursacht. Bei der chronischen Nephrotoxizität besteht die Schwierigkeit, die medikamenteninduzierte Veränderung von den alloimmunologischen Veränderungen in der Niere zu differenzieren. Selbst ein Biopsat kann in vielen Fällen keinen Aufschluss geben (Pilmore und Dittmer 2002; Weir et al. 2001).

Laut Studien kommt es unter Tacrolimus häufig zu einem Posttransplantationsdiabetes. Interessanterweise konnte man einen Rückgang des Posttransplantationsdiabetes nach einem Jahr bei einem Viertel bis zu einem Drittel der Patienten beobachten. Durch die Verabreichung von geringeren Dosen von Tacrolimus wurde das Auftreten von Posttransplantationsdiabetes auf ein Minimum reduziert (Cantarovich et al. 1998). Auch eine verminderte Stereoiddosis innerhalb der Kombination könnte dazu beigetragen haben.

Weiterhin kommt es unter der Therapie von Tacrolimus zu einer Veränderung der Blutfette. Tacrolimus weist jedoch einen weniger ausgeprägten Effekt auf das Lipidprofil als Ciclosporin A auf und hat somit ein geringeres kardiovaskuläres Risikoprofil.

Unter der Tacrolimus-Therapie ist die Entstehung eines Hypertonus die häufigste beschriebene Nebenwirkung. Nach neusten Studien scheint diese Nebenwirkung jedoch geringer zu sein als bei Ciclosporin A (Land 2004, Band 2; Radermacher et al. 1998). Dosisabhängig kommt es, wie schon in der Einleitung erwähnt, über zentrale Pathomechanismen einer renalen Vaso-

konstriktion und einer verminderten Natrium-ausscheidung zur Blutdruckerhöhung (Neal et al. 2001; Taler et al. 1999).

Gastrointestinale Beschwerden treten bei über 50% der behandelten Patienten mit Tacrolimus auf. Diese äußern sich in Form von Diarrhö, Nausea und Obstipation. Durch eine geringere Dosierung von Tacrolimus in einer Kombinationstherapie treten diese Nebenwirkungen in den Hintergrund. Eine erhöhte Infektanfälligkeit ist unter Tacrolimus ebenso wie unter jeder immunsuppressiven Therapie zu beobachten. Die Rate der lymphoproliferativen Erkrankungen liegt bei 0 Prozent (Land 2004, Band 2). Wie bei allen Calcineurin-Inhibitoren sind die auftretenden Nebenwirkungen in der Tacrolimus-Therapie von der Dosis abhängig und können daher durch eine entsprechende Einstellung der Therapie minimiert werden. Dieser Aspekt wurde bereits in der Studie von Böttiger ausführlich dargestellt (Böttiger et al. 1999).

1.6.2 Nebenwirkungen von Sirolimus

Bei einem vielseitigen Nebenwirkungsprofil von Sirolimus gehören Wundheilungsstörungen zu den ernsthaftesten Nebenwirkungen, da sie direkt nach der postoperativen Gabe von Sirolimus auftreten können. Diese Nebenwirkung der Wundheilungsstörung, die auf der starken antiproliferativen Wirkung von Sirolimus beruht, kann lebensbedrohlich für den Patienten sein (Valente et al. 2003; Knight et al. 2007; Cravedi et al. 2010). Somit haben vielen Chirurgen für einen zeitlich gesehen späteren Einsatz von Sirolimus in der Immunsuppressionskombinationstherapie entschieden.

Eine weitere Komplikation, die unter Sirolimustherapie auftreten kann, bezieht sich auf die interstitielle Pneumonie (Cravedi et al. 2010; Morcos et al. 2012). Auch diese kann lebensbedrohlich für den frisch transplantierten Patienten sein. Diese pneumotoxische Erkrankung stellt sich als bilaterale, interstitielle, basal ausgeprägte Pneumonie dar, die mit uncharakteristischen Beschwerden wie Fieber, trockener Husten, Dyspnoe und Müdigkeit einhergeht. Typisch für diese Erkrankung ist, dass in den meisten Fällen kein Erreger nachweisbar ist. In der Bronchiallavage findet man eine hohe Anzahl von CD-4+-T-Lymphozyten. Durch ein Absetzen von Sirolimus kommt es in den meisten Fällen zu einer raschen Besserung der klinischen Symptome.

Weiterhin gehört eine Hyperlipidämie auch zu den Nebenwirkungen, die durch Sirolimus induziert werden können (Groth et al. 1999). Es kommt unter Einnahme von Sirolimus zu einem signifikanten Anstieg des Gesamtcholesterins und der Triglyceride. Dieser erreicht seinen Höhepunkt nach drei Monaten unter Sirolimustherapie. Reduziert man die Dosis, sind die Laborwerte der Hyperlipidämie rückläufig. Man vermutet als Ursache den Einfluss des Enzyms mTOR auf die Lipase-Aktivität im Fettgewebe und auf die Insulinregulierung der Lipoproteinlipase. Durch den Einfluss des Sirolimus kommt es zu einem verminderten Abbau von Lipidpartikeln. Eine gleichzeitig erhöhte Syntheserate von Triglyceriden in der Leber und eine gesteigerte Sekretion von VLDL könnten die Hyperlipidämie erklären. Die Hyperlipidämie spielt einigen Studien zufolge nur innerhalb der ersten 12 Monate eine Rolle. Bereits nach Dosisreduktion kommt es rasch zu einer Risikosenkung für die Entwicklung einer Hyperlipidämie.

Über 50% der Patienten unter Sirolimustherapie entwickeln eine dosisabhängige Anämie, die nicht regenerativ ist. Sie geht mit niedrigen Serumeisenspiegeln und einer ausgeprägten Ferritinämie einher. Diese hämatologische Veränderung gilt als die schwerwiegendste Nebenwirkung unter Einnahme von Sirolimus. Sowohl eine Thrombozytopenie wie auch eine Leukopenie können durch Sirolimus induziert werden. Ebenso kann es unter Sirolimus zu Leberfunktionsstörungen kommen. Diese äußern sich in den ersten Monaten nach Transplantation in Form einer Konzentrationserhöhung von AST, ALAT und des Bilirubins im Plasma (Pfitzmann und Hummel, 2001).

Eine weitere Nebenwirkung, die mit der Einnahme von Sirolimus assoziiert ist, tritt im Bereich der unteren Extremitäten auf. Hier kommt es zu schmerzhaften Ödemen mit entzündlichem Charakter unklaren Alodystrophien und Arthralgien (Montalbano et al. 2004).

Viel seltener beobachtete Nebenwirkungen sind Diarrhöen, Müdigkeit und Emesis (Pfitzmann und Hummel 2001; Montalbano et al. 2004).

1.6.3 Nebenwirkungen von Glukokortikoiden

Glukokortikoide sind körpereigene Stoffe, die in der Nebennierenrinde reguliert sezerniert werden. Durch eine vermehrte externe Zufuhr von Glukokortikoiden im Rahmen der Immunsuppressionstherapie kommt es zu überschießenden metabolischen Wirkungen.

Glukokortikoide haben im Körper die Aufgabe der raschen Bereitstellung von Energie. Sie haben somit eine katabole Wirkung auf den Gesamtorganismus. Diese katabole Wirkung tritt besonders bei hoher Konzentration von Glukokortikoiden in der Erhaltungstherapie auf. Dabei kommt es zu einem vermehrten Abbau von Muskelmasse (eiweißkatabole Wirkung) und schwerwiegenden Knochenerkrankungen. Andererseits wird durch eine Hemmung des Aminosäuretransportes in der Muskelzelle die Synthese von Muskelprotein vermindert, was sich in einer Muskelatrophie äußert. Durch den vermehrten Muskelabbau wird übermäßig Muskelprotein in den Organismus freigesetzt. Diese Proteine werden in der Leber zu Glukose verstoffwechselt, um den Energiemangel, der durch die katabole Stoffwechsellage entsteht, auszugleichen. Durch den gesteigerten Eiweißverbrauch kommt es an den Muskeln zu einem vermehrten Muskeluntergang.

Weiterhin kann die Eiweißmatrix des Knochens durch den gesteigerten Eiweißkatabolismus und die antianabole Wirkung der Glukokortikoide betroffen sein, welches die Entwicklung einer Osteoporose fördert. Oft kommt es in den betroffenen Knochenarealen aber auch zu avaskulären, aseptischen Knochennekrosen. Ein weiterer Aspekt, der die Entstehung einer Osteoporose unter Glukokortikoidtherapie fördert, ist die durch sie verursachte Hemmung der Kalziumresorption, die mit einer Malabsorption von Kalzium verbunden ist. Dadurch bedingt kommt es zu einer vermehrten Hemmung der Osteoblasten und zu einer gesteigerten Osteoklastenaktivität, welche den Knochenabbau fördert und somit zur Entstehung des späteren Krankheitsbildes der Osteoporose beiträgt. Um dem entgegenzuwirken, ist es erforderlich, dass die Patienten während der Glukokortikoidtherapie ausreichend mit Kalzium, Vitamin D und Bisphosphonaten substituiert werden (Frey et al. 1995; Almond et al. 1994).

Bei längerer Anwendung von Kortikosteroiden lässt sich ebenfalls eine Hautatrophie feststellen sowie eine zunehmende Gefäßfragilität, die durch den Angriff der Glukokortikoide am Endothel verursacht wird (Peter 1996). Neben einem reduzierten intrazellulären Glukosetransport kommt es zu einer vermehrten Bereitstellung von Glukose durch die gesteigerte Glukoneogenese der Leber. Die dadurch resultierende Hyperglykämie und die durch die Glukokortikoide verursachte Insulinresistenz fördern eine Verschiebung des Stoffwechselgleichgewichts.

Diese Verschiebung führt zu einer prädiabetischen Stoffwechsellage und zum Krankheitsbild des Posttransplantationsdiabetes. Der Posttransplantationsdiabetes ist assoziiert mit einer reduzierten Nierenfunktion und stellt somit ein Risiko für ein verfrühtes Organversagen und ein

geringeres Patientenüberleben dar (Kasiske et al. 2003). Ebenfalls gilt er als einer der Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen, die wiederum auch einen negativen Effekt auf die Überlebenszeit von Patient und Organ nach Transplantation haben. Eine frühzeitige Diagnose und eine entsprechende Zusatzbehandlung wie auch eine gut dosierte Immunsuppressionstherapie minimieren das Manifestationsrisiko eines Posttransplantationsdiabetes (Wilkinson et al. 2005).

Glukokortikoide haben nicht nur eine rein metabolische Wirkung auf den Körper. Bei zu hoher, nicht mehr physiologischer Dosierung von Glukokortikoiden kommt es zu einer gesteigerten Fettumverteilung und einer gesteigerten Lipolyse mit Folge der Hyperlipidämie. Diese birgt das Risiko der Entwicklung einer Arteriosklerose beim Empfänger (Autoarteriosklerose) beziehungsweise im Transplantat (Alloarteriosklerose). Ebenso besteht bei zu hoher Glukokortikoidkonzentration die Gefahr der Entwicklung eines Morbus Cushing, der aber durch die zunehmend geringeren Steroiddosen heute nicht mehr als schwerwiegende Nebenwirkung betrachtet wird (Frey et al. 1995; Land 2004, Band 2).

Im Gegensatz zum Morbus Cushing als mögliche Nebenwirkung bei Glukokortikoidtherapie ist die weitaus häufigere Entstehung eines Hypertonus nicht zu vernachlässigen. Durch eine vermehrte Natriumretention wird die Entwicklung eines Hypertonus induziert. Außerdem fördert die vermehrte Natriumretention nicht nur die Bildung eines Pseudotumor cerebri, sondern begünstigt zusätzlich die Ödemneigung. Weitere Beobachtungen haben gezeigt, dass neben den oben genannten Nebenwirkungen Glukokortikoide auch Störungen am Auge induzieren. Diese äußert sich in einem Linsenkatarrakt am posterioren Pol mit der Gefahr einer Linsen-trübung, sollte sie nicht rechtzeitig vom Augenarzt erkannt werden. In sehr seltenen Fällen kommt es zu einer Glaukomverschlimmerung (Peter 1996; Land 2004, Band 2).

In verschiedenen Studien ist die antiinflammatorische und immunsuppressive Wirkung von Glukokortikoiden und die gestörte Wundheilung unter Glukokortikoidtherapie mehrfach beschrieben worden. Die Ursache dürfte hier auf die verminderte humorale Immunantwort, die verminderten entzündlichen und proliferativ-fibroblastischen Reaktionen sowie auf eine verminderte Funktion von Mikro- und Makrophagen zurückzuführen sein.

Unter niedrigdosierter Langzeitapplikation neigen die Patienten eher zu opportunistischen Infektionen. Hier sind speziell die Zytomegalie-Virus- und die Candida-Infektion zu nennen (Land 2004, Band 2).

Aufgrund der zahlreichen Nebenwirkungen sollte zu Beginn der Therapie mit Glukokortikoiden das Patient-Nutzen-Risiko und die individuelle Therapiedosis gut abgewogen werden.

2 Methoden

2.1 Ziel der Studie

Die Intention der vorliegenden retrospektiven Studie war es, den Einfluss von Tacrolimus auf die Nierenfunktion im Vergleich zu Sirolimus bei Patienten nach Lebertransplantation zu untersuchen. Dabei wurde als primärer Endpunkt das Überleben festgelegt. Sekundärer Endpunkt war die Überlebenszeit unter verschiedenen Immunsuppressiva im Verlauf.

Es wurden folgende Arbeitshypothesen aufgestellt:

1. Welche Therapieform ermöglicht eine längere Überlebenszeit der Patienten und ein längeres Organüberleben?
2. Welche weiteren Faktoren nehmen Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten und das Organüberleben?
3. Gibt es einen Unterschied in der Überlebenszeit der Patienten und des Organüberlebens bei unterschiedlicher Immunsuppressionskombinationstherapie?
4. In welcher Weise werden die Kreatininwerte unter den unterschiedlichen Immunsuppressionen beeinflusst?

2.2 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von März 1995 bis Januar 2005 wurden in der Universitätsklinik Göttingen in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie 188 Patienten lebertransplantiert. Diese erhielten entweder eine Leber eines lebenden Spenders oder die eines hirntoten Spenders.

149 der 188 Patienten kamen für die Studie in Frage, da sie entweder mit Tacrolimus oder Sirolimus oder mit beiden Immunsuppressiva als Teil ihrer Immunsuppressionstherapie behandelt wurden.

Von den 149 Patienten wechselten 21 Patienten das betreuende Krankenhaus, sodass sie für die Datenerhebung und Beobachtung im Verlauf nicht zur Verfügung standen. Somit standen letztlich 128 Patienten für die retrospektive Studie zur Verfügung. Die zum Zeitpunkt der Lebertransplantation erhobenen Daten und die im Verlauf der Nachkontrollen hinzugefügten Daten bilden die Basis für die vorliegende Studie.

Die 128 Patienten wurden in drei Gruppen basierend auf ihrer Immunsuppressionstherapie zum Zeitpunkt „vier Wochen und späterer Verlauf nach Lebertransplantation“ aufgeteilt:

Gruppe	Immunsuppressiva	Anzahl Patienten (4 Wochen nach Leber-Tx)	Anzahl Patienten (Späterer Verlauf nach Leber-Tx)
1	Tacrolimus	86	71
2	Sirolimus	14	8
3	Tacrolimus und Sirolimus	28	28

Tabelle 2: Unterteilung des Patientenkollektivs in drei Gruppen nach hauptsächlich verabreichtem Immunsuppressivum zum Zeitpunkt vier Wochen nach Lebertransplantation und im späteren Verlauf

Im Verlauf der untersuchten Jahre wurde aufgrund von Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten die Anzahl von Patienten in Gruppe 1 auf 71, in Gruppe 2 auf acht Patienten reduziert. Die Anzahl der Patienten in Gruppe 3 blieb gleich. Insgesamt wurden im späteren Verlauf noch für 107 Patienten die vollständigen Studiendaten erhoben.

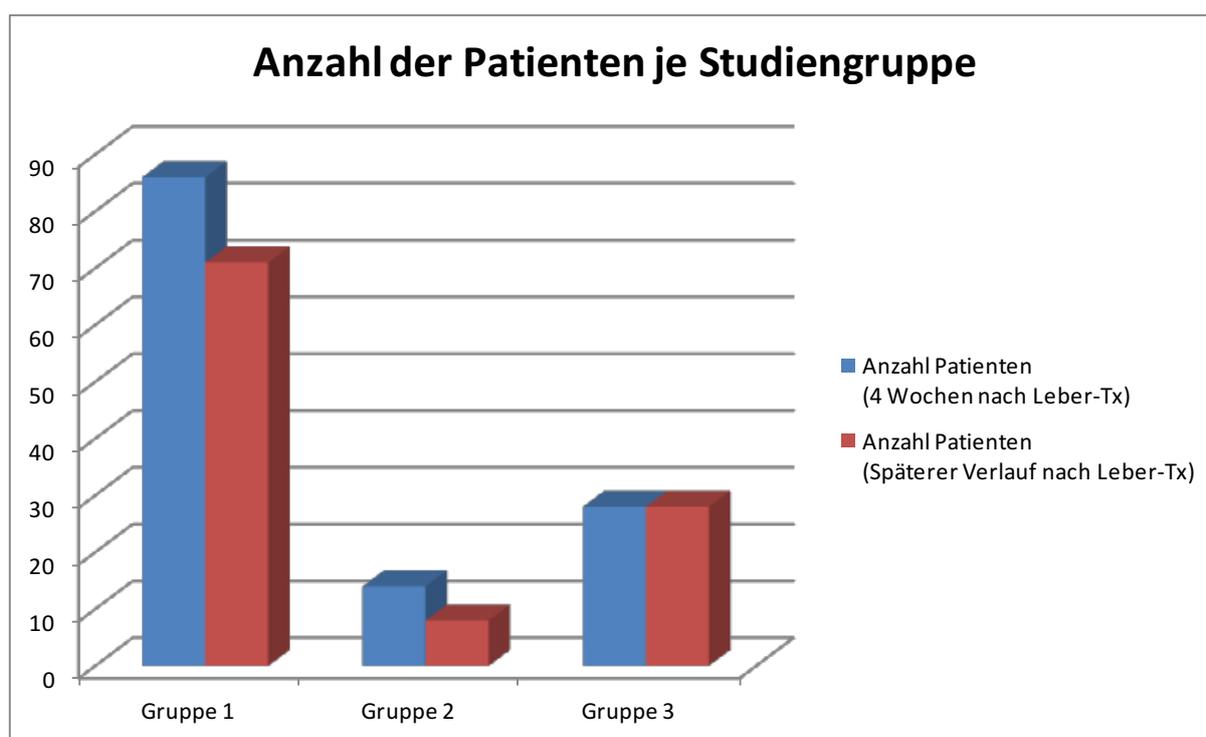


Abbildung 5: Anzahl der Patienten je Studiengruppe vier Wochen nach Lebertransplantation und im späteren Verlauf

Als Basis für die Datenerhebung dienten die Patientenakten und die Patientenkartekarten der chirurgischen Transplantationsambulanz des Universitätsklinikums Göttingen. Die Daten wurden aus Arztbriefen und verschiedenen Arzt- und Untersuchungsberichten erhoben.

Die Datenerhebung erfolgte in drei verschiedenen Phasen: vor der Lebertransplantation, vier Wochen nach Lebertransplantation und während der letzten Vorstellung im Verlauf nach der Transplantation in der Transplantationsambulanz des Universitätsklinikums Göttingen.

Für alle 128 Patienten wurden vor der Lebertransplantation folgende Daten erhoben:

- Alter
- Geschlecht
- Kreatininspiegel (mg/dl) zur Feststellung der Nierenfunktion
- Dialysepflichtigkeit (Ja/Nein)
- Einnahme von Fettsenkern (Ja/Nein)
- Einnahme von Antidiabetika (Ja/Nein)
- Einnahme von Antihypertensiva (Ja/Nein)

Für alle drei Gruppen wurden vier Wochen nach Lebertransplantation und im späteren Verlauf nach Lebertransplantation und Immunsuppressionsbehandlung folgende Daten erhoben:

- Kreatininspiegel (mg/dl) zur Feststellung der Nierenfunktion
- Dialysepflichtigkeit (Ja/Nein)
- Einnahme von Fettsenkern (Ja/Nein)
- Einnahme von Antidiabetika (Ja/Nein)
- Einnahme von Antihypertensiva (Ja/Nein)
- Diarrhöe
- Wundheilungsstörung
- Transplantatversagen
- Abstoßungsreaktion
- Verweildauer (bis zum Tag der letzten Vorstellung in der Transplantationsambulanz)

2.3 Statistische Methoden

Folgende Punkte wurden in die Auswertung einbezogen:

- Überleben des Patienten
- Nierenfunktion inklusive Dialysepflichtigkeit
- Wundheilungsstörung
- Diarrhöe
- Abstoßungsreaktion
- Transplantatversagen

In der deskriptiven Auswertung wurde je nach untersuchtem Kriterium Anzahl, relative Häufigkeit, Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Es wurden Boxplots zur grafischen Veranschaulichung verwendet. Boxplots zeigen Median und Interquartilrange. Ausreißer wurden durch Sternchen dargestellt. Für alle statistischen Test wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ festgesetzt.

Um die Mittelwerte von metrischen Daten (Alter, Kreatinin) zwischen den drei Gruppen zu vergleichen, wurde eine einfaktorische ANOVA herangezogen. Die Überlebenszeitanalyse wurde mittels Log-Rank Test ausgewertet und es wurde ein Kaplan-Meier-Plot angefertigt.

Als primäres Outcome wurde der gemessene Kreatininspiegel gesehen. Für die Auswertung wurde eine repeated measures ANOVA angewendet. Als Faktoren sind die Gruppen, Zeit und deren Wechselwirkung zu sehen. Für die statistische Auswertung und das Erstellen der Grafiken wurden die Programme Statistica Version 9, SPSS 20 und Microsoft Excel verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Datenbasis

Im Zeitraum von 1995 bis 2005 wurden insgesamt 188 Patienten in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie in der Universitätsklinik Göttingen lebertransplantiert. Die in die vorliegende Studie eingeschlossene Zahl von Patienten betrug letztlich 128, da 39 Patienten weder mit Sirolimus noch mit Tacrolimus behandelt wurden und 21 Patienten in ein anderes Transplantationszentrum wechselten beziehungsweise unvollständige Daten dieser Patienten aufgrund von fehlender Compliance keine Auswertung zuließen. Im Ergebnis wurden diese 60 Patienten aus der Studie ausgeschlossen.

Das Patientenkollektiv von 128 Patienten setzte sich zusammen aus 59 Frauen (46,1%) und 69 Männern (53,9%). Das durchschnittliche Lebensalter des Patientenkollektivs betrug zum Zeitpunkt der Lebertransplantation 49,0 Jahre (Standardabweichung ± 11 Jahre).

Die Alters- und Geschlechtsverteilung in den einzelnen Studiengruppen vor der Lebertransplantation zeigt die folgende Tabelle:

	Alter (Mittelwert \pm SD) [Jahre]	Geschlecht (Anteil Männer)
Gruppe 1	50 \pm 11	53,4%
Gruppe 2	52 \pm 7	57,1%
Gruppe 3	46 \pm 14	53,6%

Tabelle 3: Alters- und Geschlechtsverteilung der drei Gruppen zum Zeitpunkt der Lebertransplantation

Das durchschnittliche Alter in Gruppe 1 betrug 50 Jahre, in Gruppe 2 waren es 52 Jahre und in Gruppe 3 46 Jahre.

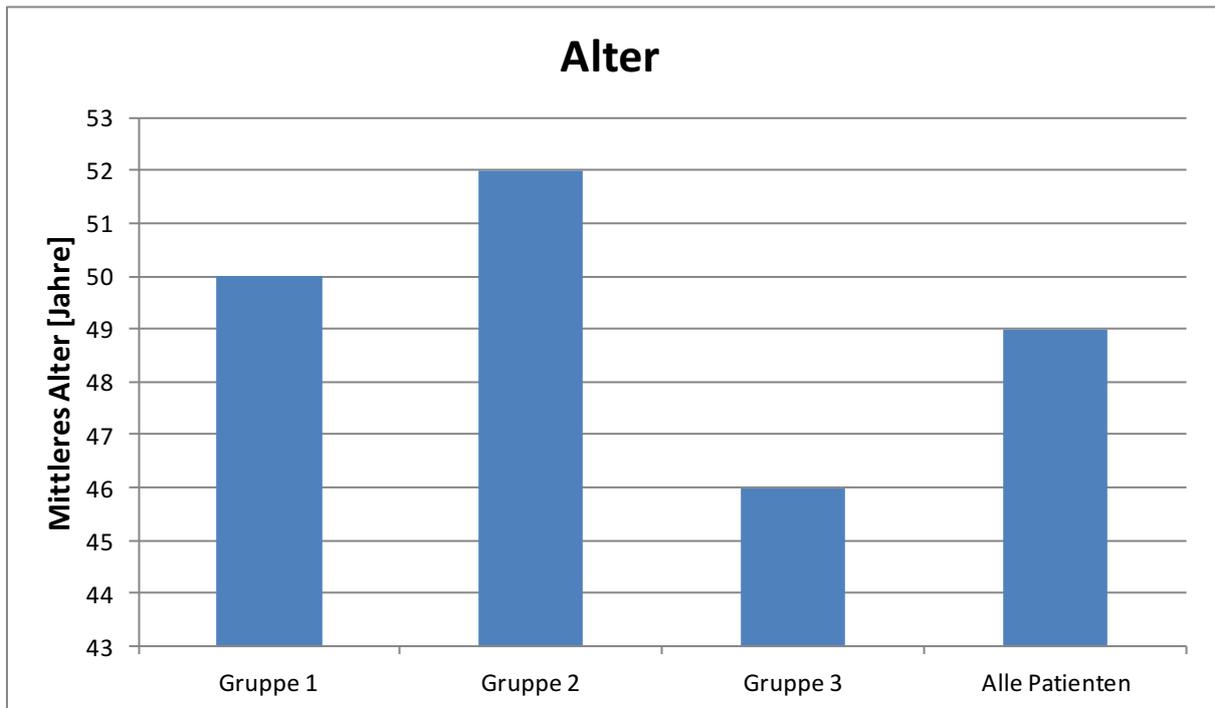


Abbildung 6: Durchschnittliches Alter des Studienkollektivs zum Zeitpunkt der Lebertransplantation

In Gruppe 1 betrug der Anteil an männlichen Patienten 53,4 Prozent, in Gruppe 2 57,1 Prozent und in Gruppe 3 53,6 Prozent.

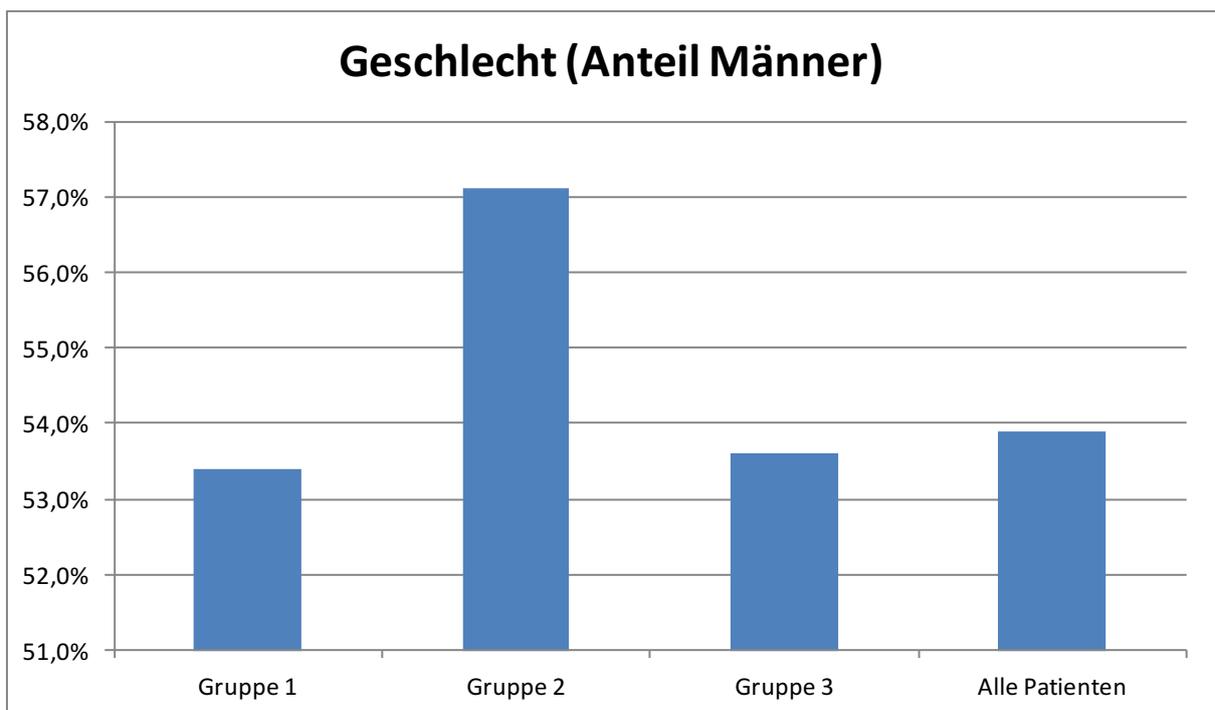


Abbildung 7: Anteil der männlichen Patienten im Studienkollektiv zum Zeitpunkt der Lebertransplantation

Weder in Bezug auf das Alter ($p = 0,1394$) noch in Bezug auf das Geschlecht ($p = 1,0000$) ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen.

Von den 128 Studienpatienten sind im Zeitraum von 1995 bis zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung in der Transplantationsambulanz im Jahre 2011 43 (33,6%) Patienten aufgrund verschiedener Ursachen verstorben.

Die folgenden Tabellen zeigen die Todesursachen und deren Häufigkeit auf:

Todesursache	n	%
Unbekannt	12	27,91%
Transplantatversagen	10	23,26%
Kreislaufversagen	7	16,28%
Tumor	5	11,63%
Multiorganversagen	4	9,30%
Blutung	2	4,65%
Sepsis	2	4,65%
COPD	1	2,33%

Tabelle 4: Todesursachen der 43 im Verlauf der Studie verstorbenen Patienten

Bei 27,91 Prozent der Studienpatienten war die Todesursache nicht bekannt. Unter den bekannten Todesursachen war mit 23,26 Prozent das Transplantatversagen der häufigste Grund des Versterbens gefolgt von Kreislaufversagen mit 16,28 Prozent und bösartigen Erkrankungen mit 11,63 Prozent. Weitere Todesursachen waren das Multiorganversagen mit 9,3 Prozent, eine Blutung beziehungsweise eine Sepsis mit jeweils 4,65 Prozent und die COPD mit 2,33 Prozent.

Die folgende Grafik stellt die Überlebenszeit der gesamten Studienpopulation anhand der Kaplan-Meier-Analyse dar.

Die Unterschiede in der Überlebenszeit zwischen den drei Studiengruppen sind bei $p = 0,4128$ nicht statistisch signifikant.

Die meisten Patienten (44,19%) verstarben innerhalb der ersten zehn Monate nach Lebertransplantation, meist wegen eines Transplantatversagens, aufgrund eines Kreislaufversagens oder wegen eines Multiorganversagens. Elf weitere Patienten verstarben nach mehr als zehn Monaten, aber innerhalb von etwas mehr als vier Jahren nach Lebertransplantation. Hier war bei den meisten Patienten die Todesursache nicht bekannt, drei erlagen einem Kreislaufversagen und jeweils ein Patient verstarb aufgrund von Transplantatversagen, Tumor oder Multiorganversagen. Die weiteren Todesursachen unterteilt nach Zeitpunkt des Todes nach Lebertransplantation können der folgenden Tabelle entnommen werden.

Überlebensmonate	n	Todesursachen	n
0-10 Monate	19	Transplantversagen	5
		Kreislaufversagen	4
		Multiorganversagen	3
		Unbekannt	2
		Sepsis	2
		Blutung	2
		Tumor	1
11-50 Monate	11	Unbekannt	5
		Kreislaufversagen	3
		Transplantatversagen	1
		Tumor	1
		Multiorganversagen	1
51-70 Monate	4	Tumor	2
		Schwere COPD	1
		Unbekannt	1
71-90 Monate	5	Unbekannt	2
		Transplantatversagen	2
		Tumor	1
90-136 Monate	4	Unbekannt	2
		Transplantatversagen	2

Tabelle 5: Todesursachen der 43 im Verlauf der Studie verstorbenen Patienten, unterteilt nach Überlebenszeit

3.2 Anwendungshistorie der Immunsuppressionstherapie

Von den 128 durchgeführten orthotopen Lebertransplantationen, die in die Studie eingeschlossen wurden, wurden postoperativ 86 Patienten mit Tacrolimus, 14 Patienten mit Sirolimus und 28 Patienten mit einer Kombination von Tacrolimus und Sirolimus immunsupprimiert.

Aufgrund von Unverträglichkeiten und Nebenwirkungen im Verlauf wurde bei einigen Patienten die Dosierung von Tacrolimus und Sirolimus reduziert. Diese Patienten erhielten zusätzlich weitere Immunsuppressiva. Eine Übersicht über alle im Patientenkollektiv vorkommenden Kombinationen von Immunsuppressiva gibt die folgende Tabelle:

Therapieform	Immunsuppressiva
Einfachtherapie	Tacrolimus
	Sirolimus
Zweifachtherapie	Tacrolimus - Sirolimus
	Tacrolimus - Prednisolon
	Sirolimus - Prednisolon
	Tacrolimus - Ciclosporin
	Tacrolimus - Cellcept
	Tacrolimus - Certican
	Sirolimus - Cellcept
	Sirolimus - Ciclosporin
Dreifachtherapie	Sirolimus - Cellcept - Ciclosporin
	Tacrolimus - Prednisolon - Ciclosporin
	Tacrolimus - Sirolimus - Prednisolon
	Tacrolimus - Sirolimus - Certican
	Tacrolimus - Cellcept - Prednisolon
	Tacrolimus - Sirolimus - Cellcept
	Tacrolimus - Prednisolon - Certican
Vierfachtherapie	Tacrolimus - Sirolimus - Cellcept - Prednisolon
	Tacrolimus - Sirolimus - Ciclosporin - Prednisolon

Tabelle 6: Übersicht über alle im Patientenkollektiv vorkommenden Kombinationen von Immunsuppressiva

In den ersten 4 Wochen postoperativ wurden 57 Patienten zusätzlich mit Steroiden, 40 Patienten zusätzlich mit Cellcept, fünf Patienten zusätzlich mit Ciclosporin und zwei Patienten zusätzlich mit Certican behandelt. Im späteren Verlauf waren es 48 Patienten, die zusätzlich mit Steroiden behandelt wurden. Weiterhin erhielten im späteren Verlauf drei Patienten zusätzlich Ciclosporin A und sieben Patienten zusätzlich Certican.

Im Zeitraum von März 1995 bis Januar 2005 ergab sich bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv von 128 Patienten folgende Verteilung der Immunsuppressionstherapie:

	Monotherapie	Dualtherapie	Tripeltherapie	Quadrupeltherapie
vier Wochen nach Lebertransplantation	34	60	31	3
im späteren Verlauf nach Lebertransplantation	42	73	11	2

Tabelle 7: Anzahl der verabreichten Substanzen im Verlauf nach Lebertransplantation

Vier Wochen nach der Lebertransplantation erhielten die meisten Patienten (46,88%) eine Dualtherapie bestehend aus zwei immunsuppressiv wirksamen Substanzen. Annähernd jeweils einem Viertel der Patienten wurden entweder eine Monotherapie oder eine Tripeltherapie verordnet. Lediglich drei Patienten (2,34%) erhielten eine Vierfachkombination immunsuppressiver Substanzen.

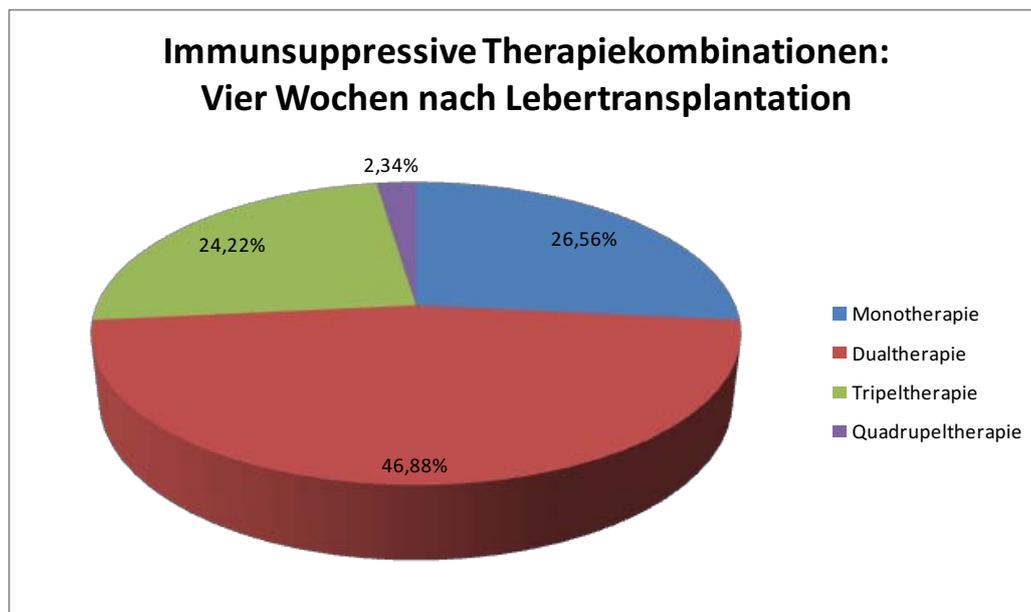


Abbildung 10: Immunsuppressive Therapiekombinationen vier Wochen nach Lebertransplantation

Auch im späteren Verlauf während der Nachuntersuchungszeit nach der Lebertransplantation erhielten die meisten Patienten (57,03%) eine Dualtherapie bestehend aus zwei immunsuppressiv wirksamen Substanzen. Der Anteil der Patienten mit einer Zweifachtherapie hat demnach zugenommen, während der Anteil der Patienten mit einer Dreifachtherapie um etwas mehr als 15 Prozent auf 8,59 Prozent abgenommen hat. Ebenfalls angestiegen ist der Anteil von Patienten mit einer Monotherapie. Deren Anteil beträgt nun 32,81 Prozent. Zwei Patienten erhielten auch im späteren Verlauf vier unterschiedliche immunsuppressive Substanzen.

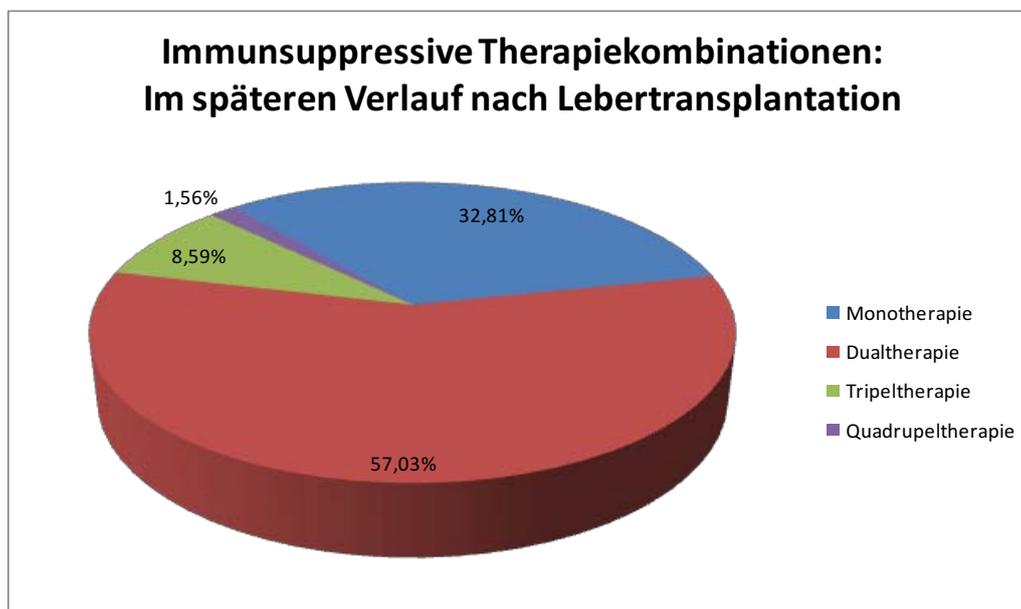


Abbildung 11: Immunsuppressive Therapiekombinationen im späteren Verlauf nach Lebertransplantation

Es wurde wie oben beschrieben verschiedene Medikamentenkombinationen verabreicht. In der vorliegenden Studie wurden nur die am häufigsten von der Transplantations-Ambulanz in Göttingen verabreichten Medikamentenkombinationen betrachtet. Folgende Therapiekombinationen wurden am häufigsten in der Studienzeit von vier Wochen nach orthotoper Lebertransplantation verordnet:

Immunsuppression Kombinationstherapie	Häufigkeit der Verordnung
Tacrolimus-Cellsept	18,8%
Tacrolimus-Prednisolon	12,5%
Tacrolimus-Sirolimus	10,2%
Tacrolimus-Prednisolon-Cellcept	14,8%

Tabelle 8: Häufigste immunsuppressive Medikamentenkombinationen vier Wochen nach Lebertransplantation

Folgende Therapiekombinationen wurden am häufigsten in der Studienzeit im späteren Verlauf nach orthotoper Lebertransplantation verordnet:

Immunsuppression Kombinationstherapie	Häufigkeit der Verordnung
Tacrolimus-Cellsept	10,2%
Tacrolimus-Prednisolon	21,9%
Tacrolimus-Sirolimus	14,1%
Sirolimus-Prednisolon	6,3%

Tabelle 9: Häufigste immunsuppressive Medikamentenkombinationen im späteren Verlauf nach Lebertransplantation

3.3 Nierenfunktion und Medikamenteneinnahme zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten

Da eine Einschränkung der Nierenfunktion, eine Erhöhung des Plasmaspiegels von Cholesterin und Triglyceriden und das Auftreten einer Hypertonie oder eines Diabetes mellitus zu den häufigen und am meisten beeinträchtigenden Nebenwirkungen der Immunsuppressiva Ta-

crolimus und Sirolimus gehören, wurden zu diesen vier Parametern in der vorliegenden Studie zu allen drei Untersuchungszeitpunkten Daten erhoben. Während die Nierenfunktion zum einen direkt durch die Höhe des Kreatininspiegels und zum anderen durch die Feststellung der Dialysepflichtigkeit bestimmt wurde, wurde eine Erhöhung des Plasmaspiegels von Cholesterin und Triglyceriden, das Auftreten einer Hypertonie oder eines Diabetes mellitus indirekt festgestellt, indem die Medikation der Patienten analysiert wurde.

3.3.1 Nierenfunktion und Medikamenteneinnahme vor der Lebertransplantation

Anhand der erhobenen Patientendaten vor der Lebertransplantation wurde anhand des Kreatininspiegels festgestellt, wie die Nierenfunktion des Patienten war. Weiterhin wurde geprüft, ob der Patient dialysepflichtig war und ob Medikamente wie Fettsenker, Antihypertensiva oder Antidiabetika eingenommen wurden. Die Ergebnisse können getrennt für die drei Gruppen der folgenden Tabelle entnommen werden:

		Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	p-Wert
Kreatinin(mg/dl)	Mittelwert	0,97	0,94	0,85	0,8383
Dialysepflichtig	ja	3	0	3	0,2423
	nein	83	14	25	
Fettsenker	ja	2	0	0	1,0000
	nein	84	14	28	
Antihypertensiva	ja	11	1	4	0,9219
	nein	75	13	24	
Antidiabetika	ja	4	2	2	0,2500
	nein	82	12	26	

Tabelle 10: Nierenfunktion und Medikamenteneinnahme vor der Lebertransplantation

Zur Definition der Nierenfunktionseinschränkung wurde ein Kreatininspiegel $> 1,3$ mg/dl festgelegt, das heißt, bei einem Kreatininspiegel $> 1,3$ mg/dl kann von einer Nierenfunktionseinschränkung besprochen werden.

Der mittlere Kreatininspiegel als Zeichen der Funktionsfähigkeit der Nieren lag in Gruppe 1 mit 0,97 mg/dl höher als in Gruppe 2 mit 0,94 mg/dl und höher als in Gruppe 3, in der der Wert bei 0,85 mg/dl lag. Dialysepflichtig waren vor der Lebertransplantation jeweils drei Patienten aus Gruppe 1 und Gruppe 3, jedoch kein Patient aus Gruppe 2. Von den untersuchten Medikamentengruppen wurden am häufigsten Antihypertensiva eingenommen. Insgesamt nahmen sechzehn Patienten aus dem Patientenkollektiv Antihypertensiva ein, davon elf aus Gruppe 1, einer aus Gruppe 2 und vier aus Gruppe 3. Fettsenker nahmen zwei Patienten aus Gruppe 1 ein, aus den anderen beiden Gruppen wurden keinem Patienten Fettsenker verordnet. Antidiabetika wurden von vier Patienten aus Gruppe 1 und von jeweils zwei Patienten aus den Gruppen 2 und 3 eingenommen.

Damit war der Anteil der dialysepflichtigen Patienten ebenso wie der Anteil der Patienten mit einer Hypertonie in Gruppe 3 am höchsten. Der Anteil von Patienten, die Antidiabetika bereits vor der Lebertransplantation einnahmen, war in Gruppe 2 am größten.

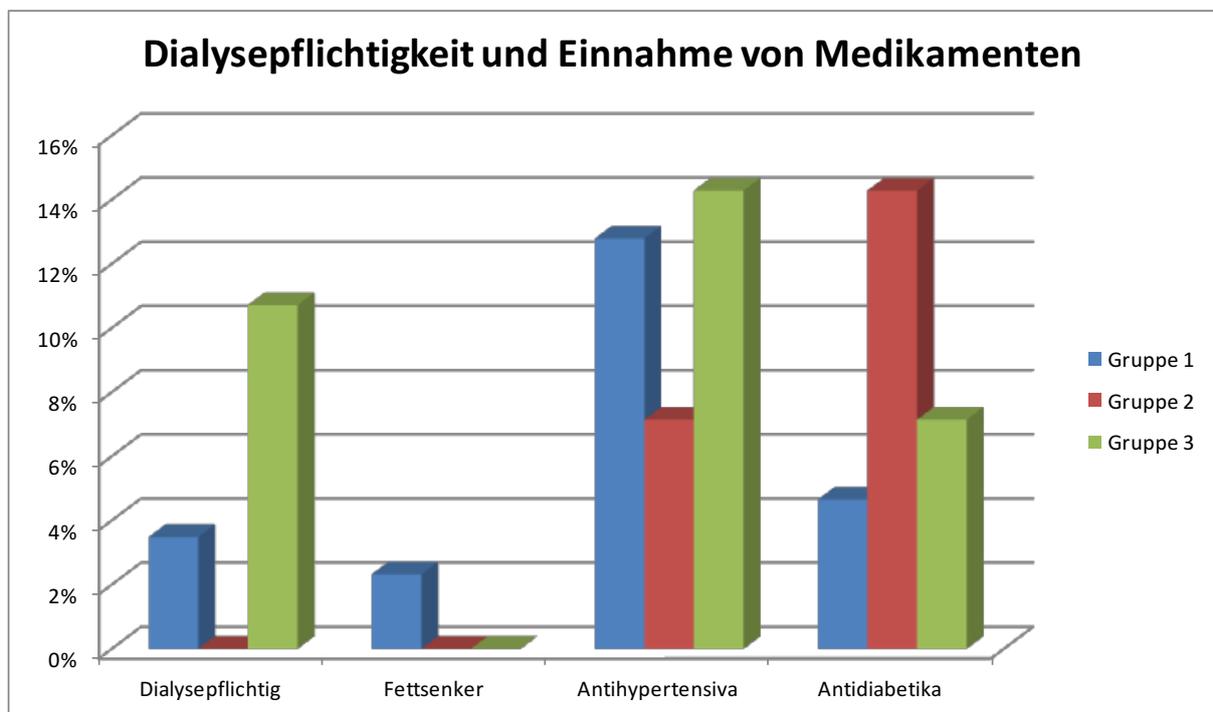


Abbildung 12: Anteil der dialysepflichtigen Patienten und Anteil der Patienten mit der Einnahme bestimmter Medikamente, unterteilt nach Studiengruppe, zum Zeitpunkt vor der Lebertransplantation

3.3.2 Nierenfunktion und Medikamenteneinnahme vier Wochen nach der Lebertransplantation

Zum Untersuchungszeitpunkt vier Wochen nach der Lebertransplantation ergaben sich die folgenden Werte:

		Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	p-Wert
Kreatinin(mg/dl)	Mittelwert (\pm SD)	1,4 (\pm 1,0)	1,3 (\pm 0,83)	1,4 (\pm 0,88)	0,7851
Dialysepflichtig	ja	15	2	5	1,0000
	nein	71	12	23	
Fettsenker	ja	2	0	0	1,0000
	nein	84	14	28	
Antihypertensiva	ja	23	5	7	0,7150
	nein	66	9	21	
Antidiabetika	ja	6	2	1	0,4099
	nein	80	12	27	

Tabelle 11: Nierenfunktion und Medikamenteneinnahme vier Wochen nach Lebertransplantation

Der mittlere Kreatininspiegel vier Wochen nach Lebertransplantation lag in Gruppe 1 und in Gruppe 3 mit 1,4 mg/dl geringfügig höher als in Gruppe 2 mit 1,3 mg/dl. Dialysepflichtig waren jeweils fünfzehn Patienten aus Gruppe 1, zwei Patienten aus Gruppe 2 und fünf Patienten aus Gruppe 3.

Von den untersuchten Medikamentengruppen wurden weiterhin am häufigsten Antihypertensiva eingenommen. Insgesamt nahmen vier Wochen nach der Lebertransplantation 35 Patienten Antihypertensiva ein, davon 23 aus Gruppe 1, fünf aus Gruppe 2 und sieben aus Gruppe 3. Fettsenker nahmen auch zu diesem Untersuchungszeitpunkt lediglich zwei Patienten aus Gruppe 1 ein, aus den anderen beiden Gruppen wurden keinem Patienten Fettsenker verordnet. Antidiabetika wurden von sechs Patienten aus Gruppe 1, von zwei Patienten aus Gruppe 2 und von einem Patienten aus Gruppe 3 eingenommen.

Damit war der Anteil der dialysepflichtigen Patienten weiterhin in Gruppe 3 am höchsten. Der Anteil von Patienten, die Antidiabetika bereits vor der Lebertransplantation einnahmen, war auch zum diesem Untersuchungszeitpunkt in Gruppe 2 am größten. Bei der Einnahme von Antihypertensiva veränderten sich die Anteile, sodass nun der Anteil dieser Patienten in Gruppe 2 am größten ist. Vor der Lebertransplantation war dies noch in Gruppe 3 der Fall.

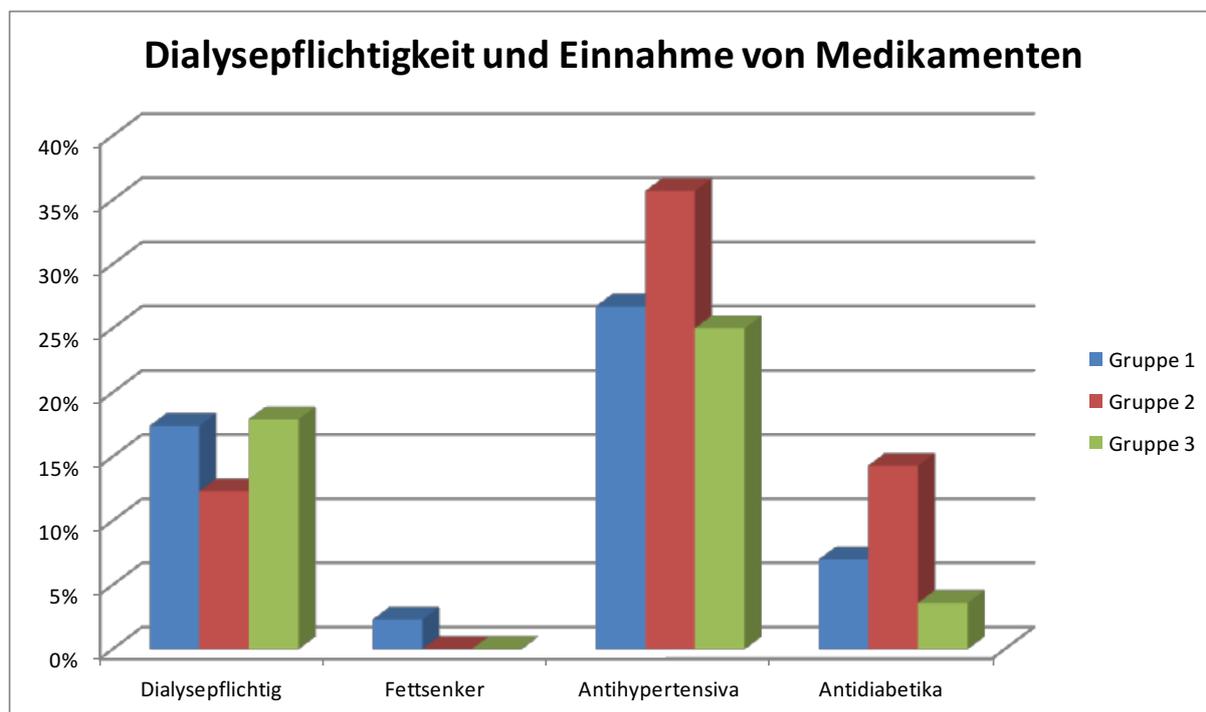


Abbildung 13: Anteil der dialysepflichtigen Patienten und Anteil der Patienten mit der Einnahme bestimmter Medikamente, unterteilt nach Studiengruppe, vier Wochen nach Lebertransplantation

3.3.3 Nierenfunktion und Medikamenteneinnahme im späteren Verlauf nach der Lebertransplantation

Im späteren Verlauf nach der Lebertransplantation ergaben sich die folgenden Werte:

		Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	p-Wert
Kreatinin(mg/dl)	Mittelwert (\pm SD)	0,99 (\pm 0,46)	1,4 (\pm 0,7)	1,1 (\pm 0,66)	0,0753
Dialysepflichtig	ja	6	2	3	0,2721
	nein	64	6	25	
Fettsenker	ja	3	0	0	0,6494
	nein	68	8	28	
Antihypertensiva	ja	16	4	7	0,2447
	nein	55	4	21	
Antidiabetika	ja	5	2	4	0,1280
	nein	66	6	24	

Tabelle 12: Nierenfunktion und Medikamenteneinnahme im späteren Verlauf nach Lebertransplantation

Der mittlere Kreatininspiegel im späteren Verlauf nach Lebertransplantation lag in Gruppe 1 mit 0,99 mg/dl niedriger als in Gruppe 2 mit 1,4 mg/dl und in Gruppe 3 mit 1,1 mg/dl. Dialysepflichtig waren sechs Patienten aus Gruppe 1, zwei Patienten aus Gruppe 2 und drei Patienten aus Gruppe 3.

Von den untersuchten Medikamentengruppen wurden auch im späteren Verlauf am häufigsten Antihypertensiva eingenommen. Insgesamt nahmen im späteren Verlauf nach der Lebertransplantation 27 Patienten Antihypertensiva ein, davon sechszehn aus Gruppe 1, vier aus Gruppe 2 und sieben aus Gruppe 3. Fettsenker nahmen zu diesem Untersuchungszeitpunkt drei Patienten aus Gruppe 1 ein, aus den anderen beiden Gruppen wurden keinem Patienten ein Fettsenker verordnet. Antidiabetika wurden von fünf Patienten aus Gruppe 1, von zwei Patienten aus Gruppe 2 und von vier Patienten aus Gruppe 3 eingenommen.

Im späteren Verlauf war anders als zu den vorhergehenden Untersuchungszeitpunkten der Anteil der dialysepflichtigen Patienten in Gruppe 2 am höchsten. Außerdem gilt weiterhin, dass auch der Anteil an Patienten, die Antihypertensiva oder Antidiabetika einnehmen, in Gruppe 2 am höchsten war.

Zu keinem Untersuchungszeitpunkt ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf alle fünf erhobenen Untersuchungsparameter zwischen den drei Gruppen.

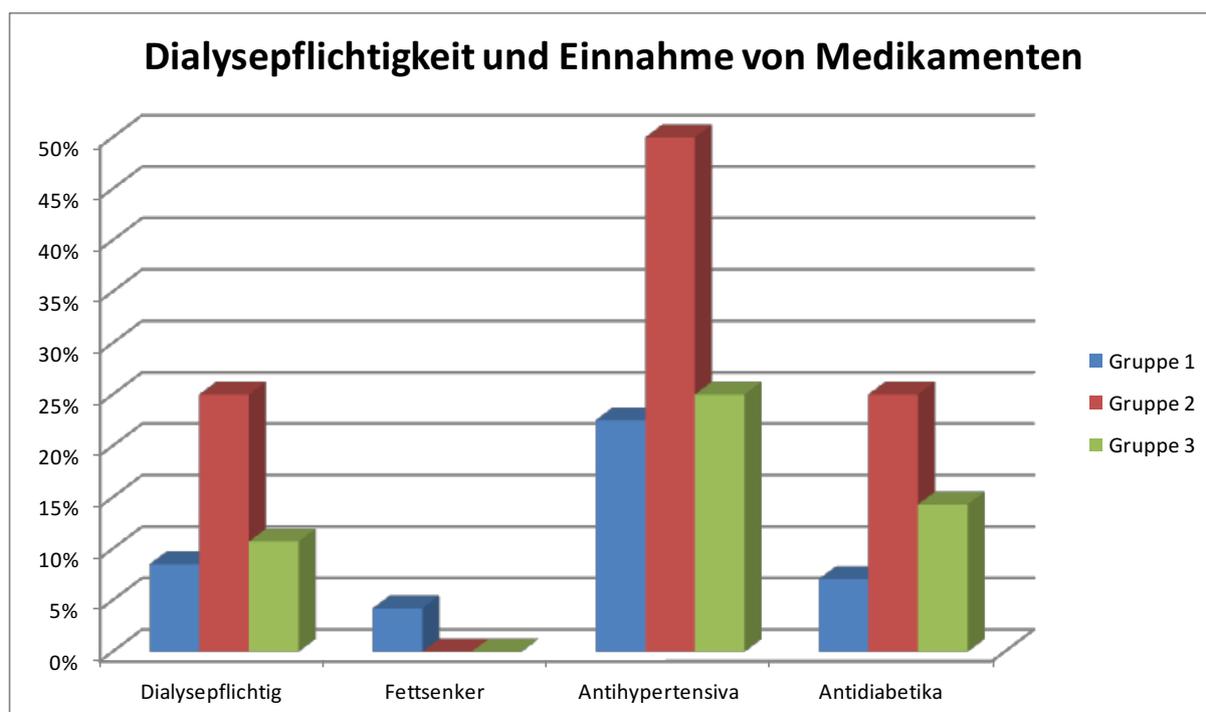


Abbildung 14: Anteil der dialysepflichtigen Patienten und Anteil der Patienten mit der Einnahme bestimmter Medikamente, unterteilt nach Studiengruppe, im späteren Verlauf nach Lebertransplantation

3.3.4 Die Nierenfunktion im Verlauf

Der Mittelwert der Kreatininkonzentration im Serum betrug im gesamten untersuchten Patientenkollektiv präoperativ 0,93 ($\pm 0,92$) mg/dl. Vier Wochen nach Lebertransplantation betrug er 1,4 ($\pm 0,9$) mg/dl und im späteren Verlauf nach Lebertransplantation über alle Patienten 1,1 ($\pm 0,5$) mg/dl. Dieser Unterschied zwischen den drei Untersuchungszeitpunkten war über das ganze Patientenkollektiv signifikant ($p=0,000$).

Untersucht man den Verlauf des Kreatininspiegels getrennt nach den drei Behandlungsgruppen, so sieht man, dass in Gruppe 1 der Kreatininspiegel 4 Wochen nach Lebertransplantation gegenüber dem Ausgangswert vor der Lebertransplantation um 0,43 mg/dl ansteigt und im späteren Verlauf wiederum sogar unter den Ausgangswert von 0,97 mg/dl fällt. In Gruppe 2 steigt der Kreatininspiegel nach 4 Wochen um 0,37 mg/dl an. Gering setzt sich dieser Anstieg auch im späteren Verlauf fort. In Gruppe 3 kommt es nach 4 Wochen ebenfalls zu einem Anstieg des Kreatininspiegels, hier um 0,55 mg/dl, der dann im späteren Verlauf wieder abfällt

und über dem Ausgangswert vor der Lebertransplantation liegt. Dieser Unterschied zwischen den drei Untersuchungszeitpunkten war sowohl für Gruppe 1 ($p=0,000$) als auch für Gruppe 3 ($p=0,001$) signifikant, für Gruppe 2 ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Untersuchungszeitpunkten.

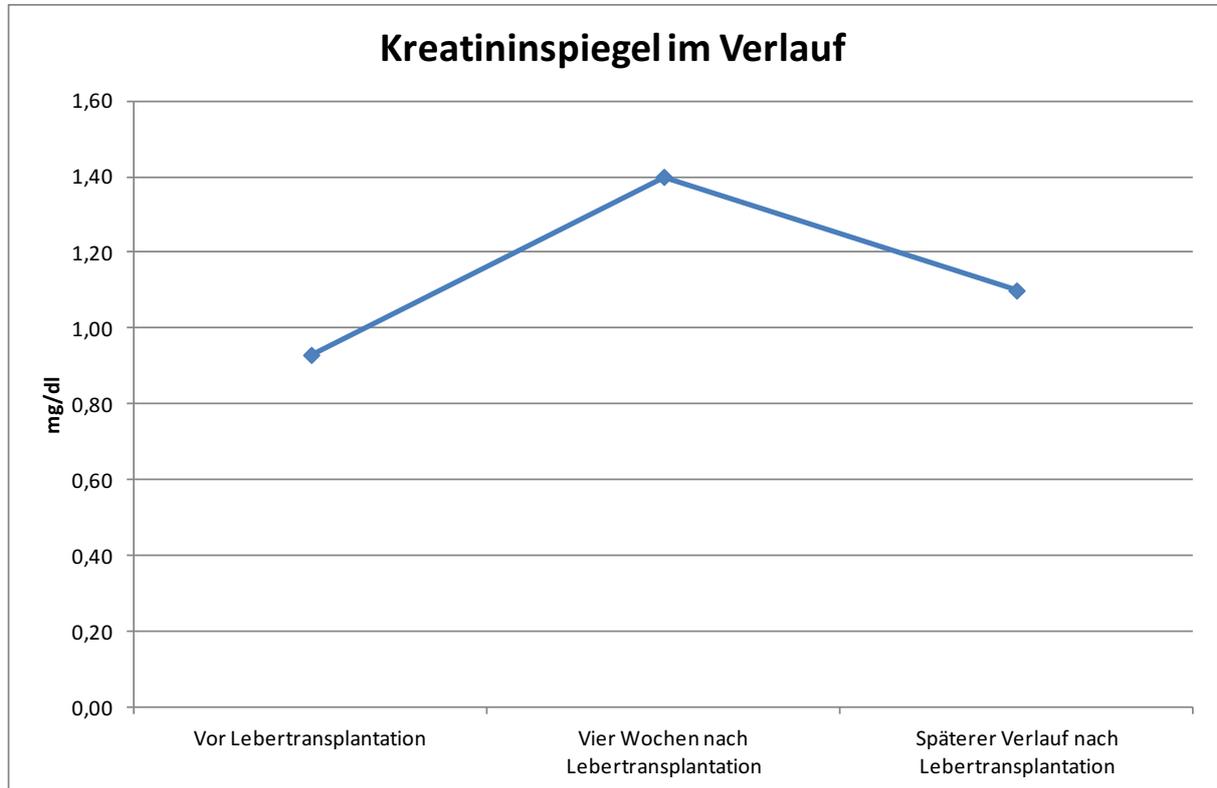


Abbildung 15: Kreatininspiegel im gesamten Patientenkollektiv im Verlauf

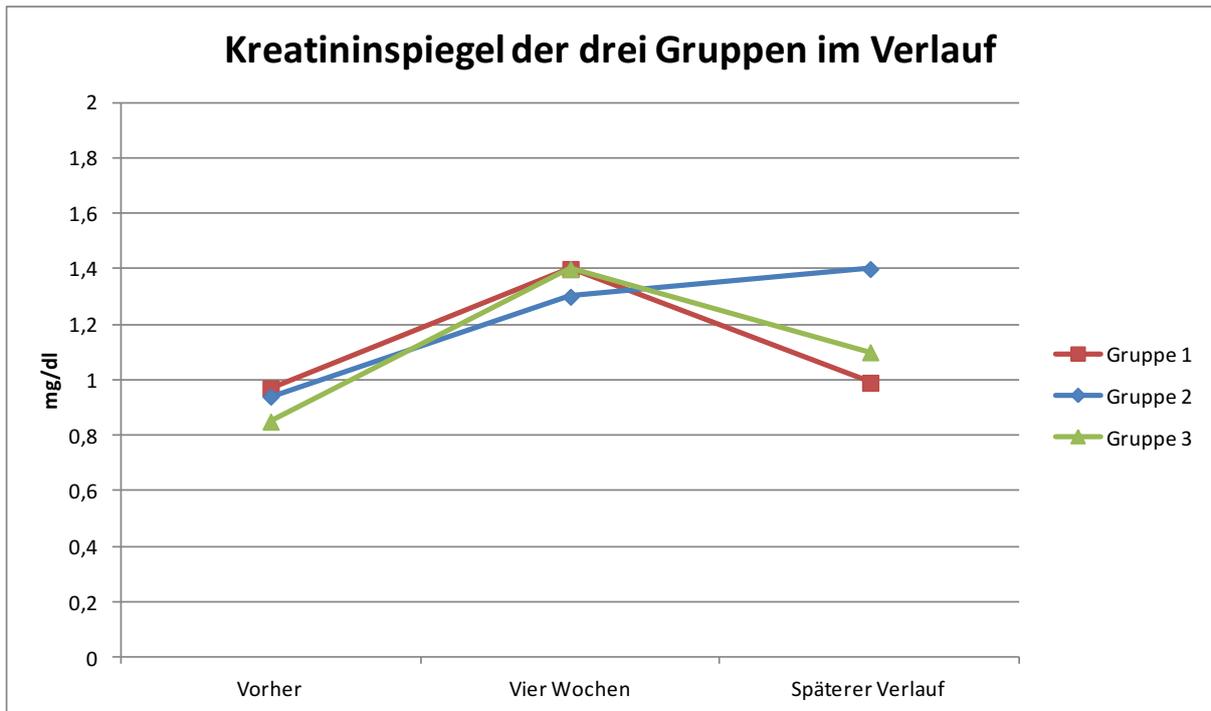


Abbildung 16: Kreatininspiegel der drei Untersuchungsgruppen im Verlauf

Von den 128 untersuchten Patienten wiesen 118 Patienten präoperativ keine Nierenfunktionseinschränkung auf. Zehn Patienten (7,8%) hatten bereits vor der Lebertransplantation eine Nierenfunktionseinschränkung, das heißt, ihr Kreatininwert lag über 1,3 mg/dl. Sechs dieser zehn Patienten mit einem erhöhten Kreatininspiegel waren dialysepflichtig, was einem Anteil an der gesamten Studienpopulation von 4,7 Prozent entspricht.

Zum Untersuchungszeitpunkt vier Wochen nach der Lebertransplantation und dem Beginn der Verabreichung von Immunsuppressiva erhöhte sich die Anzahl der Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin > 1,3 mg/dl) auf 57 (44,5%), von denen 22 Patienten (17,2 Prozent der gesamten Studienpopulation) dialysepflichtig waren.

Im späteren Verlauf nach der Lebertransplantation lag die Anzahl der Patienten mit einer Nierenfunktionseinschränkung bei 44, was einem Anteil von 41,1 Prozent entspricht. Von diesen 44 Patienten waren 11 Patienten dialysepflichtig (10,9 Prozent der gesamten Studienpopulation). Dieser Unterschied zwischen den drei Untersuchungszeitpunkten war über das ganze Patientenkollektiv signifikant ($p=0,006$).

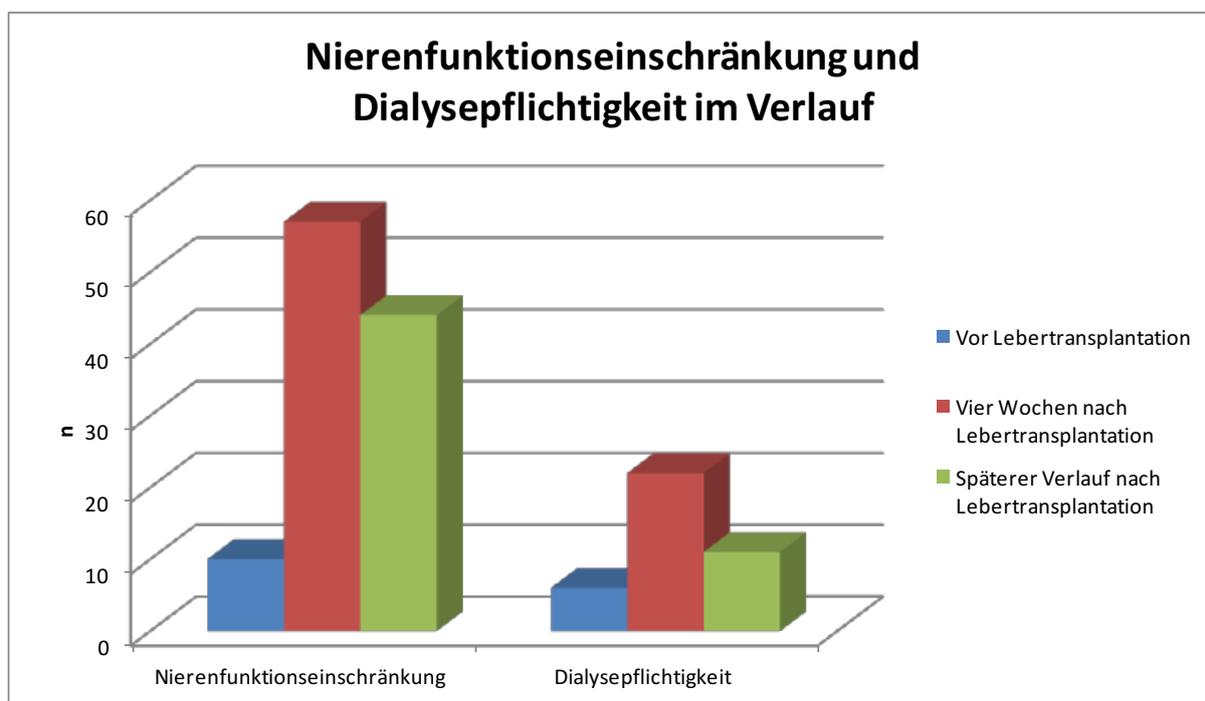


Abbildung 17: Nierenfunktionseinschränkung und Dialysepflichtigkeit im gesamten Patientenkollektiv im Verlauf

	Vor Lebertransplantation	Vier Wochen nach Lebertransplantation	Späterer Verlauf nach Lebertransplantation
Nierenfunktionseinschränkung	10	57	44
Dialysepflichtigkeit	6	22	11

Tabelle 13: Entwicklung der Nierenfunktion zu den drei Zeitpunkten vor Lebertransplantation, vier Wochen nach beziehungsweise im späteren Verlauf nach Lebertransplantation

Bei der Untersuchung der Nierenfunktion getrennt nach den drei untersuchten Gruppen zeigt sich ein Anstieg des Anteils der dialysepflichtigen Patienten in allen Gruppen vier Wochen nach der Lebertransplantation. Der Unterschied zwischen den drei Untersuchungszeitpunkten war für Gruppe 1 ($p=0,009$) signifikant, sowohl für Gruppe 2 als auch für Gruppe 3 ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Untersuchungszeitpunkten.

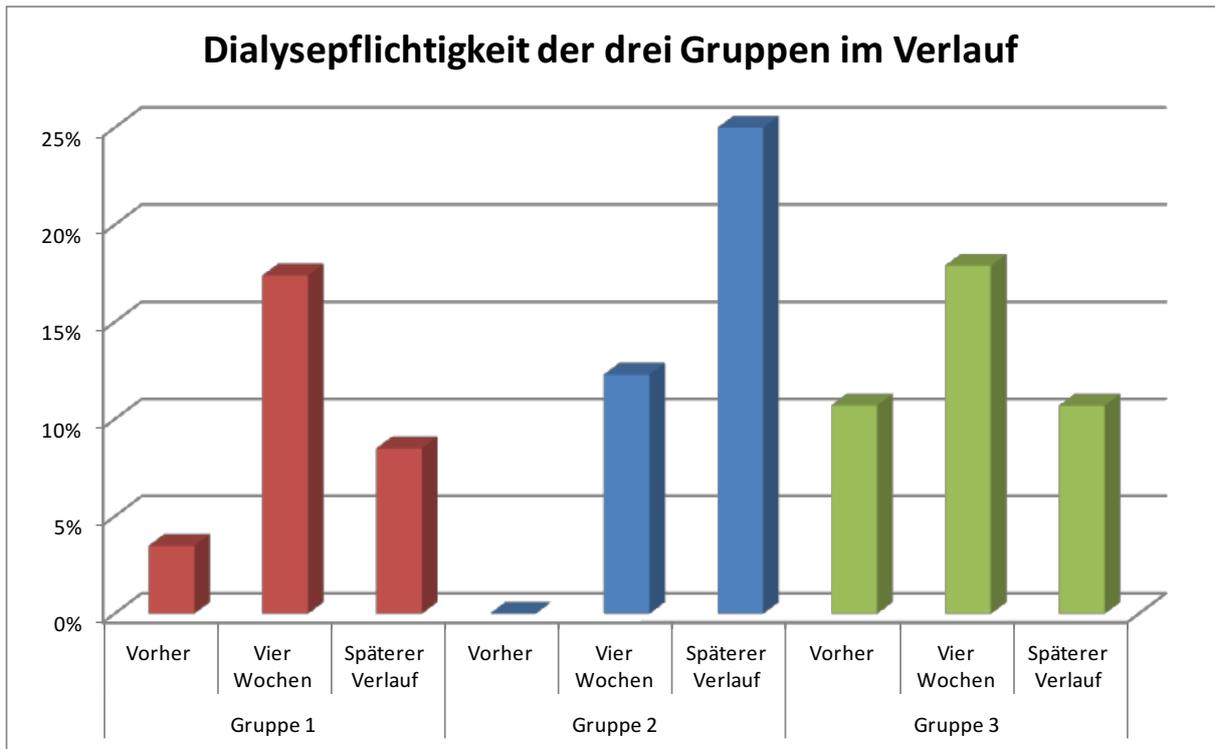


Abbildung 18: Dialysepflichtigkeit der drei Gruppen im Verlauf

3.3.5 Die Medikamenteneinnahme im Verlauf

Als Marker für das Auftreten einer Hyperlipidämie im Verlauf nach Lebertransplantation wurde die Einnahme eines Fettsenkers verwendet. Die Entwicklung der Einnahme von Fettsenkern im Verlauf zeigt die folgende Abbildung:

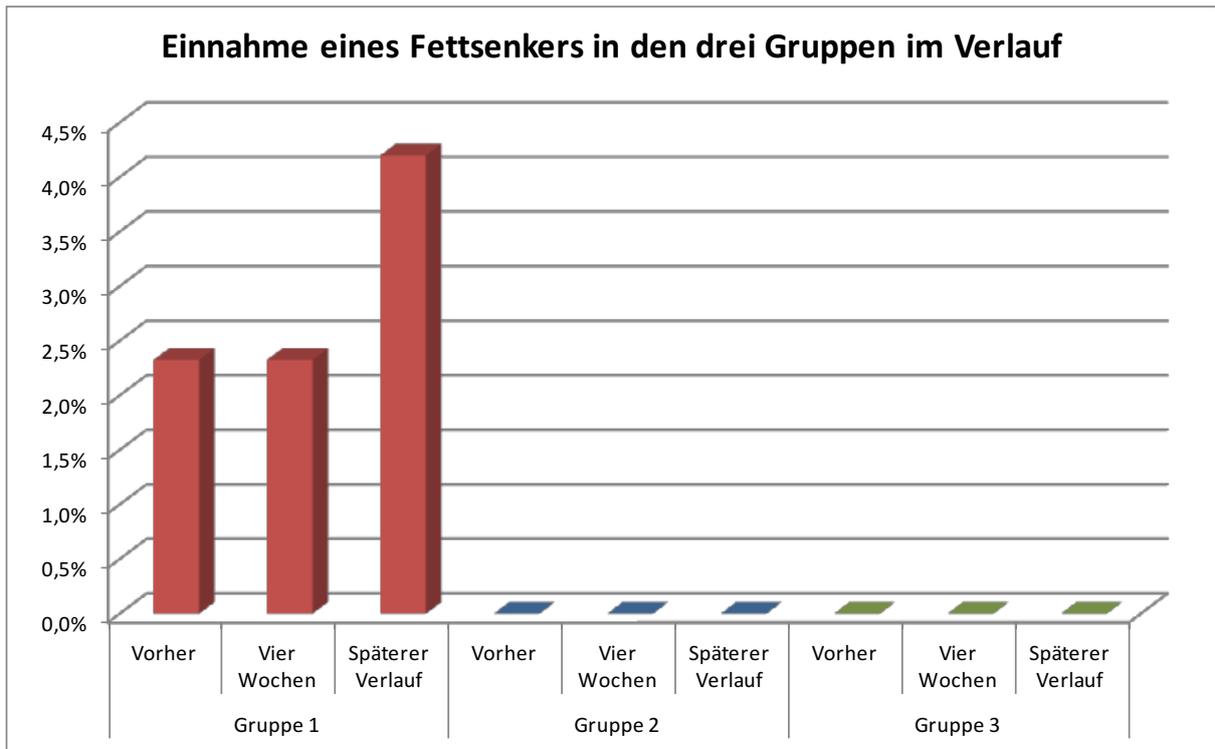


Abbildung 19: Einnahme eines Fettsenkers in den drei Gruppen im Verlauf

Lediglich in Gruppe 1 nahmen Patienten Fettsenker wegen einer Hyperlipidämie ein, in Gruppe 2 und 3 zeigte kein Patient zu keinem Untersuchungszeitpunkt eine behandlungspflichtige Hyperlipidämie. Es zeigte sich keine signifikante Veränderung im Verlauf über die drei Untersuchungszeitpunkte.

Als Marker für das Auftreten einer Hypertonie im Verlauf nach Lebertransplantation wurde die Einnahme eines Antihypertensivums verwendet. Insgesamt nahmen vor der Lebertransplantation 16 Patienten (12,5%) Antihypertensiva ein. Vier Wochen nach der Lebertransplantation stieg diese Zahl auf 35 Patienten (27,3%) an. Im späteren Verlauf nach der Lebertransplantation nahmen 27 Patienten (25,23%) Antihypertensiva ein. Dieser Unterschied im Zeitverlauf war signifikant ($p=0,006$).

Die Entwicklung der Einnahme von Antihypertensiva im Verlauf in den drei Gruppen zeigt die folgende Abbildung:

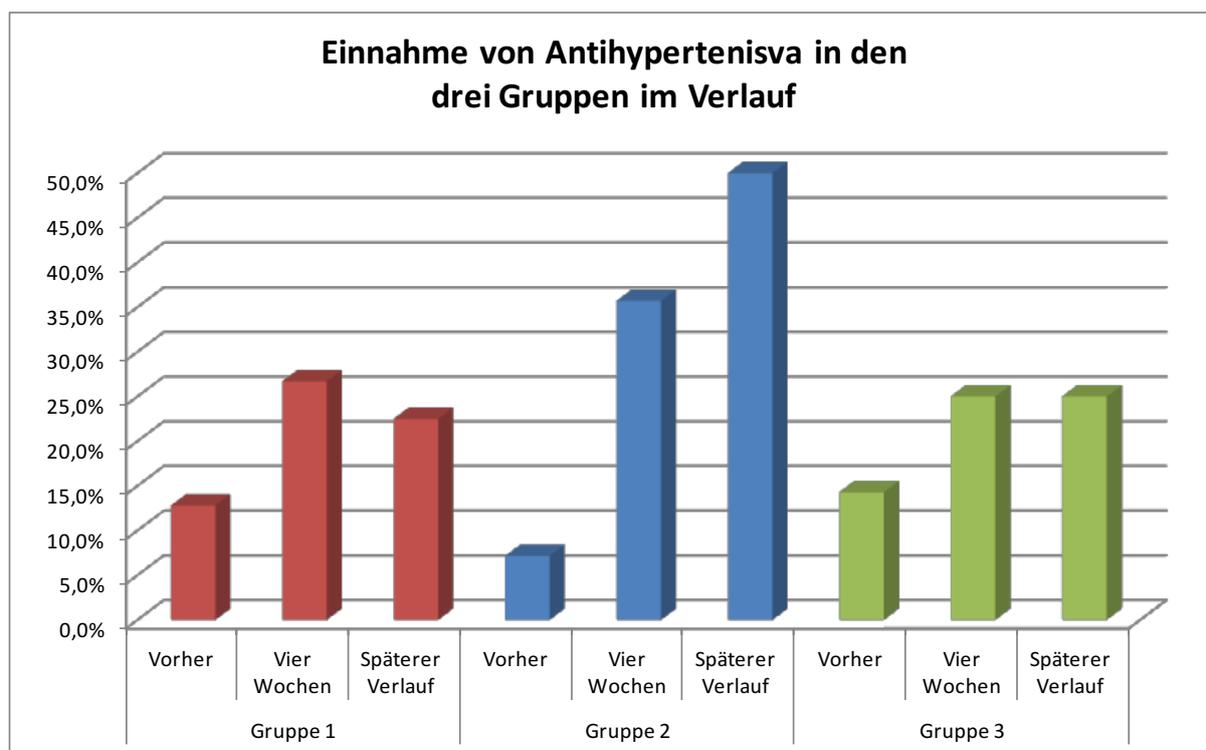


Abbildung 20: Einnahme von Antihypertensiva in den drei Gruppen im Verlauf

In allen drei Behandlungsgruppen stieg der Anteil der Patienten, die Antihypertensiva einnahmen, vier Wochen nach der Lebertransplantation an. In Gruppe 1 kam es zu einem Anstieg von 12,79 Prozent auf 26,7 Prozent, in Gruppe 2 von 7,14 Prozent auf 35,7 Prozent und in Gruppe 3 von 14,29 Prozent auf 25 Prozent. Zum Untersuchungszeitpunkt im späteren Verlauf war der Anteil der Patienten, die Antihypertensiva einnahmen, in Gruppe 1 wieder gefallen (auf 22,5 Prozent), in Gruppe 2 weiter gestiegen und in Gruppe 3 gleichgeblieben. Dabei war der Unterschied zwischen den drei Untersuchungszeitpunkten in Gruppe 2 signifikant ($p=0,028$), in den anderen beiden Gruppen jedoch nicht signifikant.

Als Marker für das Auftreten eines Diabetes mellitus im Verlauf nach Lebertransplantation wurde die Einnahme eines Antidiabetikums verwendet. Insgesamt nahmen vor der Lebertransplantation acht Patienten (6,25%) Antidiabetika ein. Vier Wochen nach der Lebertransplantation stieg diese Zahl auf neun Patienten (7,03%) an. Im späteren Verlauf nach der Lebertransplantation nahmen 13 Patienten (12,15%) Antidiabetika ein. Dieser Unterschied im Zeitverlauf war nicht signifikant.

Die Entwicklung der Einnahme von Antidiabetika im Verlauf in den drei Gruppen zeigt die folgende Abbildung:

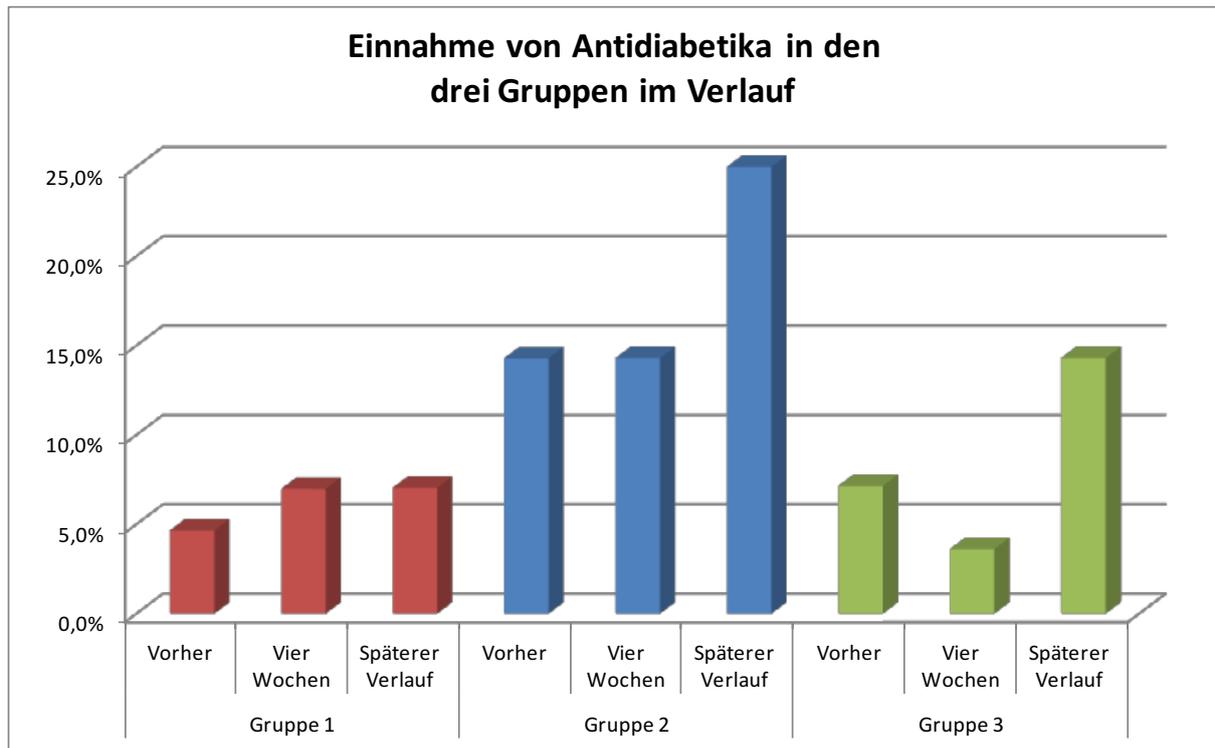


Abbildung 21: Einnahme von Antidiabetika in den drei Gruppen im Verlauf

In Gruppe 1 steigt der Anteil der Patienten, die Antidiabetika einnehmen, in den ersten vier Wochen nach der Lebertransplantation von 4,65 Prozent auf 6,98 Prozent an und bleibt dann im weiteren Verlauf weitestgehend konstant. In Gruppe zwei zeigt sich zwischen dem Zeitpunkt vor der Lebertransplantation und vier Wochen nach der Lebertransplantation kaum einer Veränderung. Ein Anstieg von ca. 14 Prozent auf 25 Prozent erfolgt jedoch im späteren Verlauf. In Gruppe drei sinkt der Anteil der Patienten, die Antidiabetika einnehmen, in den ersten vier Wochen nach der Lebertransplantation zunächst ab, um dann auf 14,3 Prozent anzusteigen. In keiner der drei Gruppen unterschieden sich die Untersuchungszeitpunkte signifikant voneinander.

3.4 Komplikationen nach Lebertransplantation zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten

Es wurden vier Wochen nach Beginn der Einnahme der Immunsuppressiva und im späteren Verlauf folgende Komplikationen der Lebertransplantation analysiert:

- Abstoßungsreaktion
- Transplantatversagen
- Diarrhöen
- Wundheilungsstörung

3.4.1 Komplikationen nach Lebertransplantation vier Wochen nach der Transplantation

Insgesamt trat bei zwei der 128 Patienten (1,6%) innerhalb der ersten vier Wochen nach Lebertransplantation eine Abstoßungsreaktion auf. Bei fünf Patienten (3,9%) wurde ein Transplantatversagen beobachtet. Diese Patienten konnten durch eine Erhöhung der Dosierung der Immunsuppressiva und die Gabe von Steroiden erfolgreich behandelt werden.

Sowohl die zwei Patienten, die eine Abstoßungsreaktion erlitten, als auch vier der fünf Patienten, die ein Transplantatversagen hatten, wurden mit Tacrolimus behandelt und gehörten somit Gruppe 1 an. Aus der Gruppe der Patienten, die mit Sirolimus behandelt wurden, hatte kein Patient eine Abstoßungsreaktion oder ein Transplantatversagen. Aus Gruppe 3 hatte ein Patient ein Transplantatversagen.

Weiterhin litten insgesamt sieben Patienten (5,5%) vier Wochen nach der Lebertransplantation unter Diarrhöen. Vier dieser Patienten gehörten zu Gruppe 1 und erhielten das Immunsuppressivum Tacrolimus, drei dieser Patienten gehörten zu Gruppe drei und erhielten eine Kombination aus Tacrolimus und Sirolimus als immunsuppressive Therapie.

An einer Wundheilungsstörung litten vier Wochen nach der Operation insgesamt 40 Patienten (31,25%). Es waren 27 Patienten aus Gruppe 1, drei Patienten aus Gruppe 2 und 10 Patienten aus Gruppe 3 betroffen.

Der Anteil der Abstoßungsreaktionen und des Transplantatversagens war in Gruppe 1 am höchsten, Diarrhöen und Wundheilungsstörungen traten relativ betrachtet am häufigsten in Gruppe 3 auf.

		Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	p-Wert
Abstoßungsreaktion	ja	2	0	0	1,0000
	nein	84	14	28	
Transplantatversagen	ja	4	0	1	1,0000
	nein	82	14	27	
Diarrhöen	ja	4	0	3	0,4582
	nein	82	14	25	
Wundheilungsstörung	ja	27	3	10	0,6716
	nein	59	11	18	

Tabelle 14: Komplikationen nach Lebertransplantation, vier Wochen nach Lebertransplantation

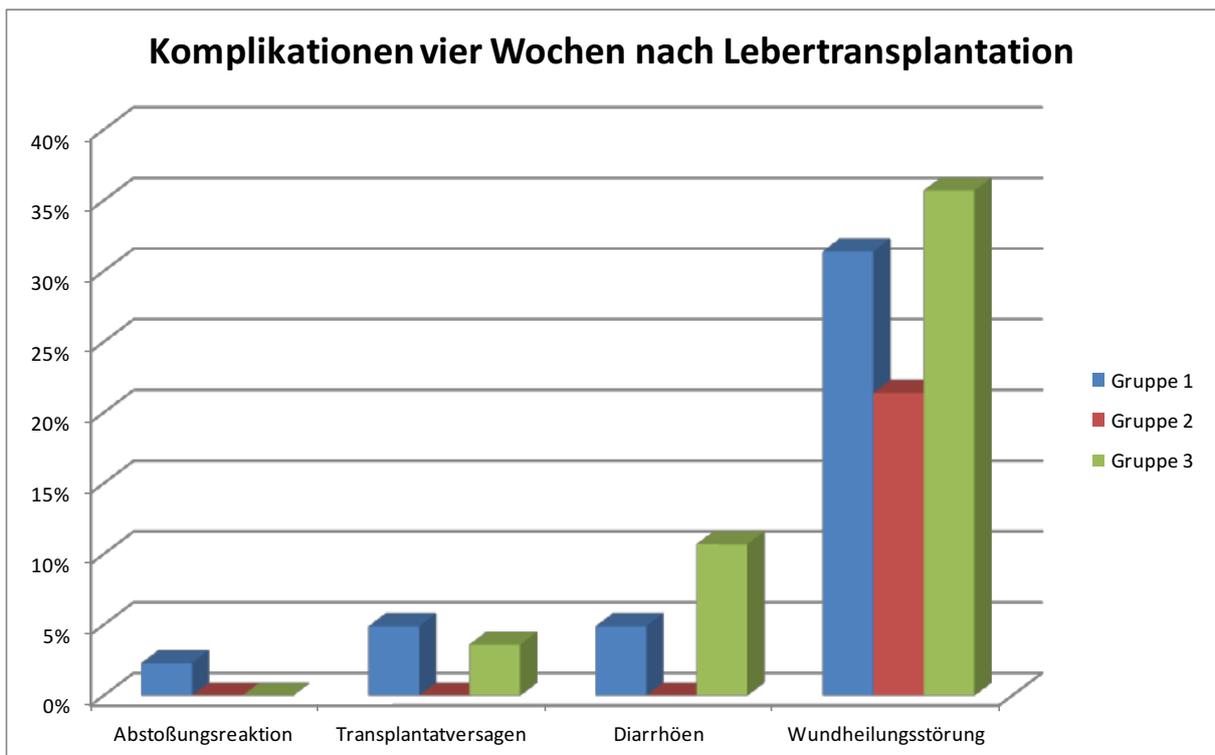


Abbildung 22: Anteil der Patienten mit Komplikationen, unterteilt nach Studiengruppe, vier Wochen nach Lebertransplantation

3.4.2 Komplikationen nach Lebertransplantation im späteren Verlauf nach der Transplantation

Im weiteren Untersuchungsverlauf trat bei insgesamt zehn Patienten eine Abstoßung auf. Von diesen zehn Patienten gehörten sieben zu Gruppe 1, einer zu Gruppe 2 und zwei zu Gruppe 3. Zu einem Transplantatversagen kam es im späteren Verlauf nach Lebertransplantation ebenfalls bei insgesamt zehn Patienten, von denen acht zu Gruppe 1 und jeweils einer zu Gruppe 2 beziehungsweise zu Gruppe 3 gehörten.

Von den zehn Patienten, bei denen ein chronisches Transplantatversagen beobachtet wurde, waren drei Patienten auch von einer Abstoßungsreaktion betroffen. Alle zehn betroffenen Patienten verstarben im Untersuchungszeitraum am Transplantatversagen. Von den zehn Patienten, die im Verlauf der Beobachtung an einem chronischen Transplantatversagen verstarben, wurden acht Patienten mit Tacrolimus, ein Patient mit Sirolimus und ein Patient mit Tacrolimus und Sirolimus therapiert. Die drei Patienten, die im Verlauf des Beobachtungszeitraums an einer chronischen Abstoßungsreaktion mit Transplantatversagen verstarben, wurden mit Tacrolimus therapiert.

Weiterhin litten insgesamt fünf Patienten im späteren Verlauf nach der Lebertransplantation unter Diarrhöen. Vier dieser Patienten gehörten zu Gruppe 1 und erhielten das Immunsuppressivum Tacrolimus, einer dieser Patienten gehörte zu Gruppe 3 und erhielt eine Kombination aus Tacrolimus und Sirolimus als immunsuppressive Therapie.

An einer Wundheilungsstörung litten im späteren Verlauf nach der Operation lediglich noch drei Patienten, die alle der Gruppe 1 angehörten.

Der Anteil an Abstoßungsreaktionen und Transplantatversagen war in Gruppe 2 am höchsten, während der Anteil an Patienten mit Diarrhöen und Wundheilungsstörungen in Gruppe 1 am höchsten lag. Weiterhin sind in der relativen Betrachtung mehr Patienten aus Gruppe 1 verstorben als aus den anderen beiden Gruppen.

		Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	p-Wert
Abstoßungsreaktion	ja	7	1	2	0,8760
	nein	64	7	26	
Transplantatversagen	ja	8	1	1	0,4568
	nein	63	7	27	
Diarrhöen	ja	4	0	1	1,0000
	nein	67	8	27	
Wundheilungsstörung	ja	3	0	0	0,6494
	nein	68	8	28	
Verstorben	ja	25	2	7	0,6635
	nein	46	6	21	

Tabelle 15: Komplikationen nach Lebertransplantation, im späteren Verlauf nach Lebertransplantation

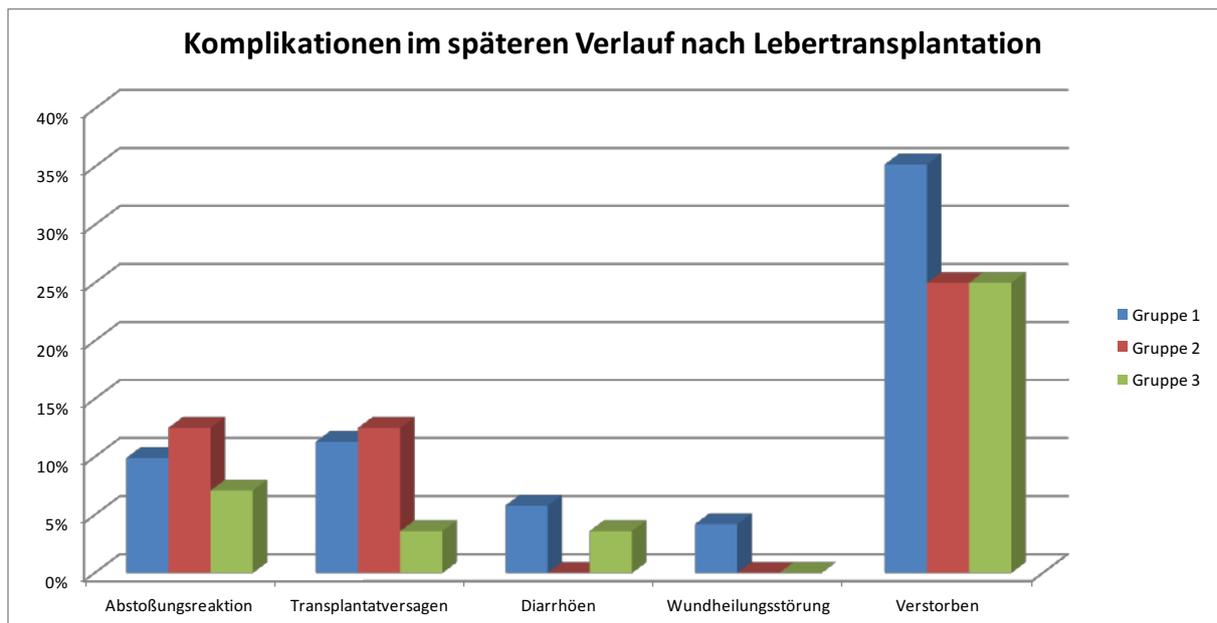


Abbildung 23: Anteil der Patienten mit Komplikationen, unterteilt nach Studiengruppe, im späteren Verlauf nach Lebertransplantation

3.4.3 Vergleich der beiden Untersuchungszeitpunkte im Hinblick auf Komplikationen nach der Lebertransplantation

Im Vergleich der beiden Untersuchungszeitpunkte – vier Wochen nach Lebertransplantation beziehungsweise im späteren Verlauf nach Lebertransplantation – zeigt sich, dass im späteren Verlauf in allen drei Untersuchungsgruppen der Anteil an Patienten mit einer Abstoßungsreaktion deutlich zugenommen hat. In Gruppe 1 kam es zu einer Zunahme der Abstoßungsreaktion von 2,3 Prozent auf 9,9 Prozent, in Gruppe 2 traten ebenso wie in Gruppe 3 alle Abstoßungsreaktionen erst im späteren Verlauf nach der Lebertransplantation auf.

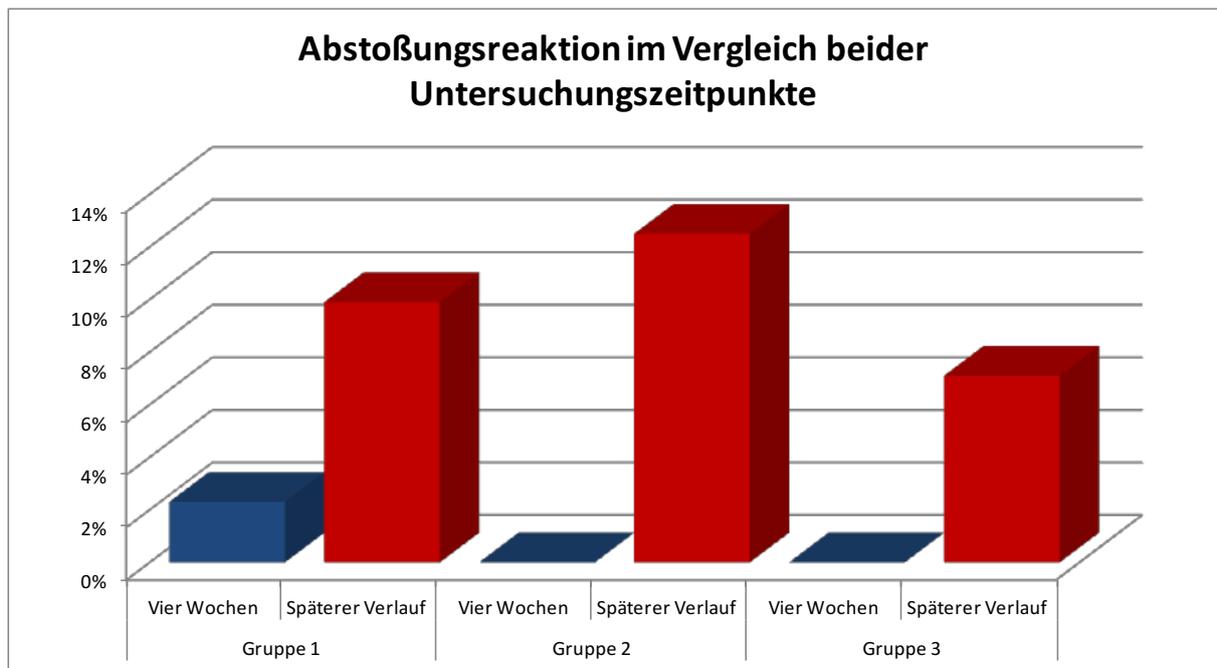


Abbildung 24: Anteil der Patienten mit einer Abstoßungsreaktion im Vergleich beider Untersuchungszeitpunkte vier Wochen und im späteren Verlauf nach der Lebertransplantation

Ein ähnlicher Verlauf zeigte sich in Gruppe 1 und in Gruppe 2 in Bezug auf das Transplantatversagen: in Gruppe 1 stieg der Anteil an Patienten mit Transplantatversagen von 4,9 Prozent auf 11,3 Prozent an, in Gruppe zwei betrug der Anstieg 12,5 Prozent, nachdem zum ersten Untersuchungszeitpunkt kein Patient von Transplantatversagen betroffen war. In Gruppe 3 blieb der Anteil der Patienten mit Transplantatversagen im Vergleich der beiden Untersuchungszeitpunkte konstant bei 3,6 Prozent.

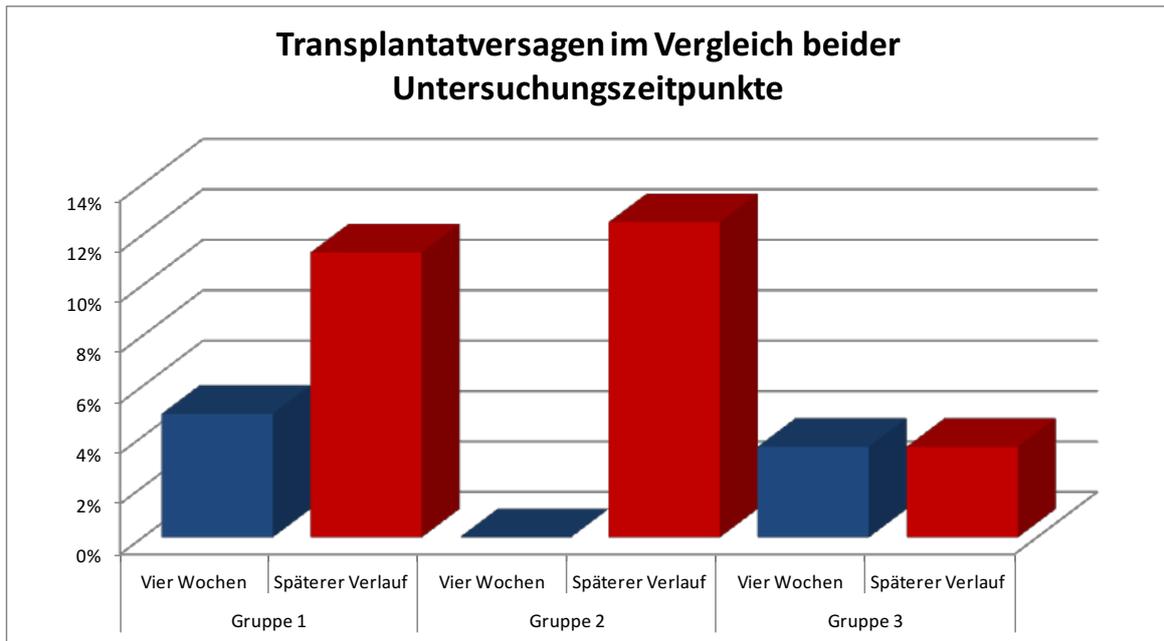


Abbildung 25: Anteil der Patienten mit Transplantatversagen im Vergleich beider Untersuchungszeitpunkte vier Wochen und im späteren Verlauf nach der Lebertransplantation

Der Anteil der Patienten mit Diarrhöen entwickelte sich in den drei Untersuchungsgruppen unterschiedlich. Während in Gruppe 2 kein Patient eine Diarrhöe entwickelte, nahm der Anteil von Patienten mit Diarrhöen in Gruppe 1 im Vergleich der beiden Untersuchungszeitpunkte von 4,9 Prozent auf 5,8 Prozent leicht zu. Der Anteil der Patienten in Gruppe 3 nahm von 10,7 Prozent auf 3,6 Prozent ab.

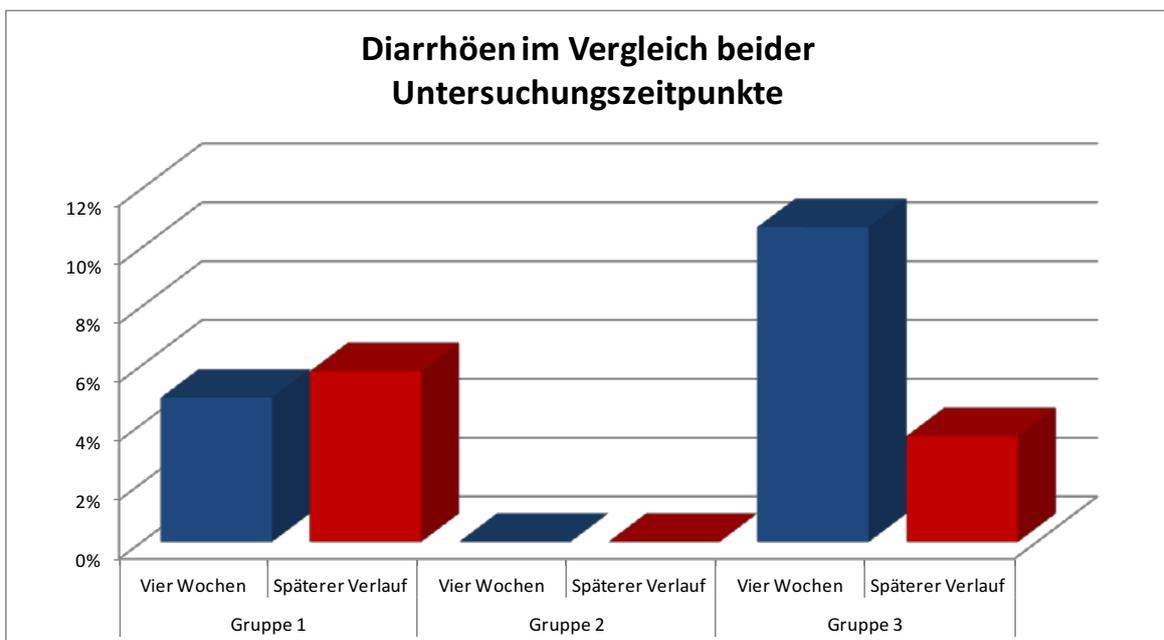


Abbildung 26: Anteil der Patienten mit Diarrhöen im Vergleich beider Untersuchungszeitpunkte vier Wochen und im späteren Verlauf nach der Lebertransplantation

Der Anteil von Patienten mit einer Wundheilungsstörung nahm in allen drei Gruppen vom Untersuchungszeitpunkt vier Wochen nach der Lebertransplantation bis zur Untersuchung im späteren Verlauf deutlich ab. In Gruppe 1 waren zunächst vier Wochen nach der Lebertransplantation 31,4 Prozent der Patienten von einer Wundheilungsstörung betroffen, im späteren Verlauf waren es noch 4,2 Prozent. In Gruppe 2 und Gruppe 3 waren im späteren Verlauf keine Patienten mehr von einer Wundheilungsstörung betroffen, während es vier Wochen nach der Lebertransplantation noch 21,4 Prozent beziehungsweise 35,7 Prozent waren.

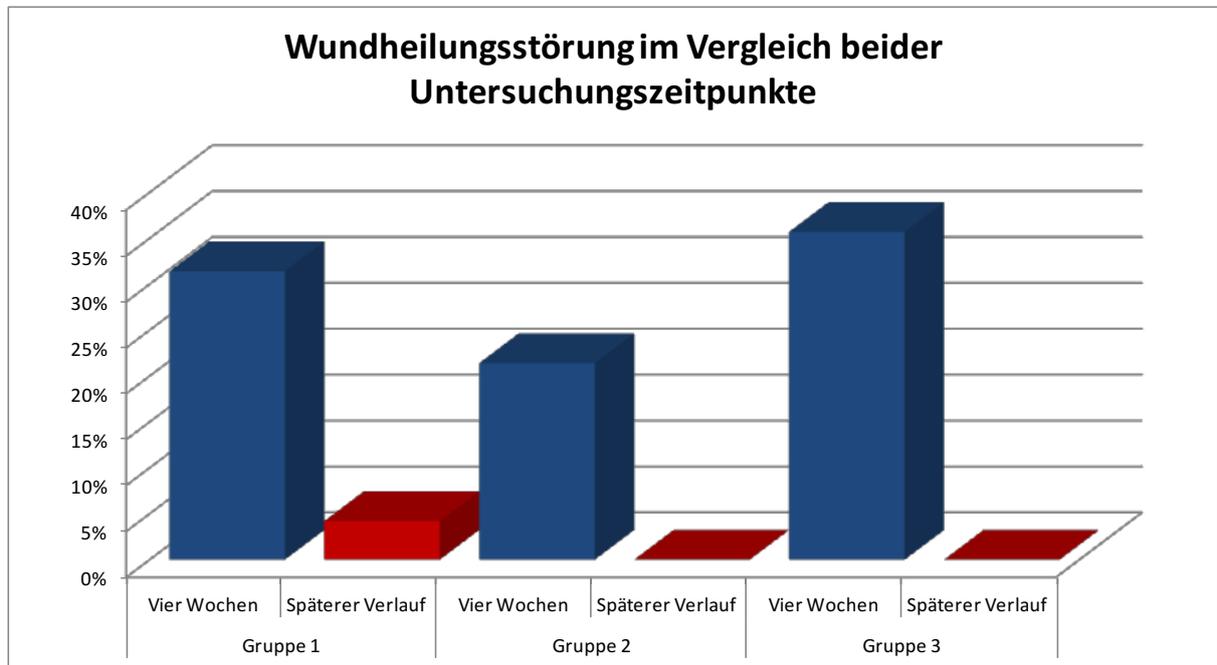


Abbildung 27: Anteil der Patienten mit einer Wundheilungsstörung im Vergleich beider Untersuchungszeitpunkte vier Wochen und im späteren Verlauf nach der Lebertransplantation

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss der Immunsuppressiva Tacrolimus und Sirolimus bei Patienten nach Lebertransplantation auf verschiedene Parameter wie die Überlebenszeit unter verschiedenen Immunsuppressiva im Verlauf, das Auftreten von Nebenwirkungen der Immunsuppressiva oder von Komplikationen nach der Lebertransplantation.

Für die Arbeit wurden die Ergebnisse von orthotopen Lebertransplantationen in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie in der Universitätsklinik Göttingen, die im Zeitraum von 1995 bis 2005 durchgeführt wurden, ausgewertet.

Die Ein-Jahres-Überlebensrate im vorliegenden Patientenkollektiv betrug 94 Prozent, die Fünf-Jahres-Überlebensrate 92,5 Prozent. Diese Zahlen liegen über den von Neuhaus und Pfitzmann (2005) beschriebenen Raten mit Ein-Jahres-Überlebensraten von über 90 Prozent und Fünf-Jahres-Überlebensraten von über 80 Prozent und ebenfalls über den von Zaghla et al. (2006) veröffentlichten Raten mit Ein-Jahres-Überlebensraten von 86,5 Prozent und Fünf-Jahres-Überlebensraten von 83 Prozent. Laut Eurotransplant betrug ab 1999 die Ein-Jahres-Überlebensrate 84 Prozent und die Fünf-Jahres-Überlebensrate 71 Prozent (Frühauf et al., 2002). Als Gründe für die verbesserten Überlebensraten kommen vor allem eine verbesserte Betreuung der Patienten direkt nach der Transplantation sowie eine Optimierung der immunsuppressiven Therapie in Betracht. Diese verminderten Abstoßungsreaktionen und Transplantatversagen.

In Bezug auf die Überlebenszeit der Patienten unter verschiedenen Immunsuppressiva konnte in der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Unterschied zwischen Tacrolimus, Sirolimus oder einer Kombinationstherapie aus beiden Immunsuppressiva festgestellt werden. Im Gegensatz hierzu beschrieben Watt et al. 2012 in einer großen retrospektiven Studie mit mehr als 25.000 Patienten eine höhere Überlebenszeit für Patienten, die mit Tacrolimus behandelt wurden im Vergleich zu Patienten, die mit Sirolimus (oder Ciclosporin A) behandelt wurden.

Da der Tod als Folge eines Leberversagens nach Lebertransplantationen immer seltener auftritt, entwickeln die Patienten im Langzeitverlauf mehr Krankheiten als Folge der Nebenwirkungen der jahrelangen immunsuppressiven Therapie. Diese sollen in den folgenden Abschnitten behandelt werden.

4.1 Nebenwirkungen der Immunsuppressiva

Es wurde untersucht, ob sich die verschiedenen Immunsuppressiva im Hinblick auf die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die letztendlich auch zu einer höheren Mortalität beitragen können, unterscheiden.

Erwähnenswert ist, dass die initiale Immunsuppression mit Sirolimus oder Everolimus in Kombination mit Mycophenolat-Mofetil bisher nicht zur Anwendung kommt, weil die Immunsuppressionstherapien bisher üblicherweise immer einen Calcineurininhibitor enthielten. Es ergab sich für die 14 Patienten, die in der vorliegenden Studie in einem Calcineurininhibitor-freien Regime geführt wurden, kein Nachteil gegenüber den üblichen immunsuppressiven Strategien. Damit scheint es eine weitere Therapieoption zu sein, eine Immunsuppressionstherapie initial ohne Calcineurininhibitor durchzuführen, indem man diesen durch Sirolimus ersetzt.

In einer größeren Studie wäre zu überprüfen, ob sich Nachteile für Patientengruppen mit eingeschränkter Nierenfunktion, Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonie bzw. andere körperliche Einschränkungen ergeben.

Tacrolimus weist eine hohe Nephrotoxizität auf, die sich sehr häufig in einem erhöhten Kreatininspiegel bis hin zum Entstehen einer Dialysepflichtigkeit zeigt (Gonwa et al. 2001; Mihatsch et al. 1998; Neau-Cransac et al. 2002). Zudem kommt es sehr häufig zu der Entwicklung eines Diabetes mellitus oder einer Hypertonie (Fachinformation Tacpan®). Der Effekt auf das Lipidprofil steht bei Tacrolimus eher im Hintergrund im Gegensatz zum Sirolimus, das sehr häufig einen Anstieg des Gesamtcholesterins und der Triglyceride verursacht (Fachinformation Tacpan®, Fachinformation Rapamune®). Nebenwirkungen wie eine Nierenfunktionsstörung oder eine Hypertonie sind bei der Gabe von Sirolimus kaum vorhanden, die Entstehung eines Diabetes mellitus kommt jedoch häufig vor (Fachinformation Rapamune®).

4.1.1 Die Nierenfunktion

Nierenfunktionseinschränkungen bis hin zur Niereninsuffizienz spielen mit einer Häufigkeit von 50 bis zu 90 Prozent eine wichtige Rolle bei lebertransplantierten Patienten und sind mit einer hohen Morbidität und Mortalität behaftet (Cohen et al. 2002; Fisher et al. 1998; Gines et

al. 2003; Gonwa et al. 2001; Moreno et al. 2003; Lynn et al. 2001). 30 bis 40 Prozent der Patienten zeigten im Langzeitverlauf eine permanente Nierenfunktionseinschränkung (Gonwa et al. 2001; Pawarode et al. 2003) und bis zu 10% eine Dialysepflichtigkeit (Lynn et al. 2001; Paramesh et al. 2004).

Zum Untersuchungszeitpunkt vier Wochen nach der Lebertransplantation waren 44,5 Prozent der Patienten im Untersuchungskollektiv von einer Nierenfunktionseinschränkung betroffen, 17,2 Prozent waren dialysepflichtig. Im späteren Verlauf nach der Lebertransplantation lag der Anteil von Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung bei 41,1 Prozent und 10,9 Prozent der gesamten Studienpopulation waren dialysepflichtig.

Der Kreatininspiegel, der in der vorliegenden Studie als Beobachtungsparameter zur Beurteilung einer Nierenfunktionseinschränkung diente, veränderte sich unter der Einnahme von Tacrolimus und/oder Sirolimus zwischen den drei Untersuchungszeitpunkten deutlich. Dabei zeigte sich in allen drei Gruppen ein - teilweise signifikanter - Anstieg des Kreatininwertes vier Wochen nach der Lebertransplantation. Ob dieser Anstieg eine direkte Folge der Einnahme der Immunsuppressiva Tacrolimus und/oder Sirolimus ist, lässt sich mit den erhobenen Daten nicht beantworten. Es wären auch weitere Ursachen wie beispielsweise die allgemeine körperliche Belastung durch den großen Eingriff, Komplikationen wie Infektionen in der postoperativen Phase oder die Einnahme weiterer Medikamente denkbar. In den beiden größten Gruppen (Gruppe 1 mit Tacrolimus und Gruppe 3 mit Tacrolimus/Sirolimus) fällt der Kreatininspiegel trotz der fortgesetzten Einnahme der Immunsuppressiva im späteren Verlauf wieder ab, in Gruppe 1 sogar unter den Ausgangswert, sodass hier eine dauerhaft schädigende Wirkung von Tacrolimus und/oder Sirolimus nicht vorzuliegen scheint. Möglicherweise wurde auch im Verlauf die Dosis der Immunsuppressiva reduziert, sodass die akuten Auswirkungen der Immunsuppressiva auf die Nierenfunktion abnehmen.

Der Anstieg des Kreatininspiegels in Gruppe 2 (Sirolimus) vom Untersuchungszeitpunkt nach vier Wochen im Vergleich zum späteren Verlauf ist aufgrund der relativ kleinen Gruppengröße von vierzehn beziehungsweise im späteren Verlauf acht Patienten nicht als repräsentativ anzusehen. Höchstwahrscheinlich ist der Anstieg durch das Sinken der Gruppengröße bedingt.

Zu keinem der Untersuchungszeitpunkte gab es einen statistisch signifikanten Unterschied der Auswirkungen der unterschiedlichen Immunsuppressiva auf den Kreatininspiegel, sodass in

der vorliegenden Arbeit weder eine Aussage dazu getroffen werden kann, ob die Einnahme der Immunsuppressiva generell einen Einfluss auf den Kreatininspiegel hat, noch ob es einen unterschiedlichen Einfluss der einzelnen Immunsuppressiva auf den Kreatininspiegel gibt. Aufgrund der Angaben zu den Häufigkeiten der Nebenwirkungen der Immunsuppressiva (Fachinformation Tacpan®, Fachinformation Rapamune®) wäre eine stärkere Beeinflussung des Kreatininspiegels durch Tacrolimus als durch Sirolimus zu erwarten gewesen, die jedoch in dem vergleichsweise kleinen Patientenkollektiv nicht zu beobachten war.

Neben dem Kreatininspiegel diene die Dialysepflichtigkeit als ein Kriterium zur Bestimmung der Nierenfunktion. In allen drei untersuchten Gruppen zeigte sich ein Anstieg des Anteils der dialysepflichtigen Patienten vier Wochen nach der Lebertransplantation. Der Unterschied zwischen den drei Untersuchungszeitpunkten war lediglich für Gruppe 1 signifikant, während sich sowohl für Gruppe 2 als auch für Gruppe 3 kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Untersuchungszeitpunkten ergab.

Ebenso wie bei den beobachteten steigenden Kreatininspiegeln lässt es sich mit den erhobenen Daten nicht beantworten, ob dieser Anstieg eine direkte Folge der Einnahme der Immunsuppressiva Tacrolimus und/oder Sirolimus ist. Wie bereits erörtert, wären auch bei der Dialysepflichtigkeit, die ja durchaus einen inhaltlichen Zusammenhang mit den steigenden Kreatininspiegeln aufweist, weitere Ursachen wie beispielsweise die allgemeine körperliche Belastung durch den großen Eingriff, Komplikationen wie Infektionen in der postoperativen Phase oder die Einnahme weiterer Medikamente denkbar.

In den beiden größten Gruppen (Gruppe 1 mit Tacrolimus und Gruppe 3 mit Tacrolimus/Sirolimus) fällt der Anteil der dialysepflichtigen Patienten trotz der fortgesetzten Einnahme der Immunsuppressiva im späteren Verlauf wieder ab, in Gruppe 3 auf den Ausgangswert, sodass auch in diesem untersuchten Parameter eine direkte Wirkung von Tacrolimus und/oder Sirolimus auf die Dialysepflichtigkeit nicht vorzuliegen scheint. Die Zunahme des Anteils der dialysepflichtigen Patienten in Gruppe 2 (Sirolimus) vom Untersuchungszeitpunkt nach vier Wochen im Vergleich zum späteren Verlauf ist aufgrund der relativ kleinen Gruppengröße von vierzehn Patienten nicht als repräsentativ anzusehen, zumal die absolute Zahl der dialysepflichtigen Patienten an beiden Untersuchungszeitpunkten bei zwei Patienten liegt. Der relative Anteil verändert sich jedoch stark, da sich die Gruppengröße von vierzehn auf acht Patienten reduziert.

Zudem gab es zu keinem der Untersuchungszeitpunkte einen statistisch signifikanten Unterschied der Auswirkungen der unterschiedlichen Immunsuppressiva auf das Auftreten einer Dialysepflichtigkeit. Es kann daher in der vorliegenden Arbeit weder eine Aussage dazu getroffen werden, ob die Einnahme der Immunsuppressiva generell einen Einfluss auf die Dialysepflichtigkeit hat, noch ob es einen unterschiedlichen Einfluss der einzelnen Immunsuppressiva auf die Dialysepflichtigkeit gibt. Aufgrund der Angaben zu den Häufigkeiten der Nebenwirkungen der Immunsuppressiva (Fachinformation Tacpan®, Fachinformation Rapamune®) und der Veröffentlichung von Asrani et al. (2010) wäre zu erwarten gewesen, dass der Anteil der dialysepflichtigen Patienten bei der Einnahme von Tacrolimus höher ist als bei der Einnahme von Sirolimus, was jedoch im vorliegenden Patientenkollektiv nicht zu erkennen war.

4.1.2 Auftreten einer Hyperlipidämie, einer Hypertonie oder eines Diabetes mellitus nach Lebertransplantation unter der Einnahme von Immunsuppressiva

4.1.2.1 Hyperlipidämie

Als Marker für das Auftreten einer Hyperlipidämie im Verlauf nach Lebertransplantation wurde die Einnahme eines Fettsenkens verwendet. Aufgrund der vorliegenden Arbeit kann zum einen keine Auswirkung der Einnahme von Immunsuppressiva auf eine behandlungsbedürftige Hyperlipidämie festgestellt werden, zum anderen können auch keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Immunsuppressiva festgestellt werden.

Gegebenenfalls hätte hier ein größerer Einfluss des Sirolimus festgestellt werden können, wenn man die Häufigkeitsangaben zu dieser Nebenwirkung aus den Fachinformationen zugrunde legt (Fachinformation Tacpan®, Fachinformation Rapamune®).

Allerdings wurde in der vorliegenden Arbeit als untersuchter Parameter nicht direkt die Höhe des Cholesterins oder der Triglyceride im Serum verwendet, sondern hilfsweise die Einnahme eines entsprechenden Medikaments, nämlich eines Fettsenkens, analysiert. Möglicherweise haben von jenen Patienten, die erhöhte Werte aufwiesen, nicht alle Patienten einen Fettsenker erhalten. Entweder erschien die Erhöhung dem behandelnden Arzt als nicht behandlungsbedürftig oder aber man verzichtete aufgrund der Vielzahl der Medikamente, die ein Patient

bereits einnahm, auf die Verordnung eines weiteren Medikaments, um die Gefahr von Wechselwirkungen und Nebenwirkungen nicht weiter zu erhöhen.

4.1.2.2 Hypertonie

Als Marker für das Auftreten einer Hypertonie im Verlauf nach Lebertransplantation wurde in der vorliegenden Untersuchung die Einnahme eines Antihypertensivums verwendet. Das Auftreten einer arteriellen Hypertonie, die ihrerseits einen Risikofaktor für verschiedene kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt, wird durch eine orthotope Lebertransplantation beeinflusst (Munoz et al. 2000; Neal et al. 2004; Reich et al. 1998; Textor et al. 1995, 2000).

Im Studienkollektiv nahmen vor der Lebertransplantation 12,5 Prozent der Patienten Antihypertensiva ein. Vier Wochen nach der Lebertransplantation stieg der Anteil auf 27,3 Prozent an. Im späteren Verlauf nach der Lebertransplantation waren es noch 25,23 Prozent der Patienten.

Wie auch in der Literatur beschrieben, findet man demnach im Studienkollektiv einen deutlichen Anstieg der Hypertonie. Allerdings werden die in der Literatur beschriebenen Raten von 30 Prozent und mehr nach Lebertransplantation nicht erreicht (Gonwa et al 2001; Neal et al. 2004; Taler et al. 1999; Textor et al. 1995). Da der Anstieg der Hypertonieraten vor allem auf die Gabe von Calcineurininhibitoren - hier insbesondere auf Cyclosporin A - zurückzuführen ist (Taler et al. 1999; Textor et al. 2000) und die Patienten im Studienkollektiv vorwiegend Tacrolimus und auch einige Patienten Sirolimus erhalten haben, ist dieser Unterschied erklärbar.

Aus der vorliegenden Arbeit lässt sich nicht schließen, dass die Einnahme von Immunsuppressiva einen signifikant blutdrucksteigernden Effekt hat, sodass die Einnahme von Antihypertensiva erforderlich wäre. Ebenso lässt sich kein Unterschied zwischen der Gabe von Tacrolimus oder Sirolimus erkennen, obwohl Sirolimus laut der Fachinformation deutlich weniger oft eine Hypertonie als Nebenwirkung verursacht als Tacrolimus. Auch hier ist es jedoch so, dass nicht direkt die Blutdruckwerte untersucht wurden, sondern die Einnahme der Antihypertensiva als Surrogatparameter diente. Bei der Entwicklung einer arteriellen Hypertonie nach einer Lebertransplantation muss auch die weitere Medikation, in diesem Fall die

Glukokortikoide, berücksichtigt werden, denn eine Kombination der Glukokortikoide mit Calcineurininhibitoren, kann zu einer Hypertonie führen (Taler et al. 1999).

4.1.2.3 Diabetes mellitus

Eine häufige Komplikation nach Lebertransplantation ist der Diabetes mellitus, der seinerseits wiederum einen Risikofaktor für weitere kardiovaskuläre, renale und zerebrale Erkrankungen darstellt. In der Literatur werden Inzidenzen eines nach Lebertransplantation auftretenden Diabetes mellitus von 2 bis 50 Prozent berichtet (Montori et al. 2002; Reisaeter und Hartmann 2001; John und Thuluvath 2002), die jeweils unter Betrachtung der Definition des Blutzuckerspiegels und der Untersuchungsdauer der jeweiligen Studie zu vergleichen sind.

Als Marker für das Auftreten eines Diabetes mellitus im Verlauf nach Lebertransplantation wurde in der vorliegenden Studie die Einnahme eines Antidiabetikums verwendet.

Insgesamt nahmen vor der Lebertransplantation 6,25 Prozent der Patienten Antidiabetika ein. Vier Wochen nach der Lebertransplantation stieg diese Zahl leicht auf 7,03 Prozent an. Im späteren Verlauf nach der Lebertransplantation nahmen 12,15 Prozent Antidiabetika ein. Dieser Unterschied im Zeitverlauf war nicht signifikant.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den jeweilig verwendeten Immunsuppressiva im Hinblick auf die Einnahme von Antidiabetika und damit im Hinblick auf die Entwicklung eines Diabetes mellitus oder zwischen den drei Untersuchungszeitpunkten im Verlauf. Aufgrund der vorliegenden Arbeit kann daher kein Einfluss einer Einnahme von Immunsuppressiva auf die Entwicklung eines Diabetes mellitus festgestellt werden. Auch hier dienten nicht direkt die Blutzuckerwerte als Marker, sondern die Einnahme der Antidiabetika wurde als Surrogatparameter untersucht.

4.2 Komplikationen nach Lebertransplantation

Es wurden als Komplikationen der Lebertransplantation in der vorliegenden Arbeit die Abstoßungsreaktion, das Transplantatversagen, Diarrhöen und Wundheilungsstörungen eingehender untersucht.

Akute Abstoßungsreaktionen innerhalb der ersten vier Wochen nach Lebertransplantation sind aufgrund der immunsuppressiven Therapie selten geworden. Gegebenenfalls sind sie durch eine zusätzliche Immunsuppression beziehungsweise eine höhere Dosierung der Basisimmunsuppression in den meisten Fällen beherrschbar. Im vorliegenden Patientenkollektiv lag die Rate der akuten Abstoßungsreaktionen bei 1,6 Prozent. Bei 3,9 Prozent wurde ein Transplantatversagen beobachtet. Alle Patienten konnten durch eine Erhöhung der Dosierung der Immunsuppressiva und die Gabe von Steroiden erfolgreich behandelt werden. Die Inzidenz der akuten Abstoßungsreaktion wird mit 20 bis 70 Prozent, abhängig von der immunsuppressiven Therapie, angegeben (Neuberger, 1999).

Sowohl die zwei Patienten, die eine Abstoßungsreaktion erlitten als auch die fünf Patienten, die ein Transplantatversagen hatten, wurden mit Tacrolimus (ein Fall in Kombination mit Sirolimus) behandelt. Es waren vier Wochen nach der Transplantation nur wenige Patienten von einer Abstoßungsreaktion oder einem Transplantatversagen betroffen, sodass eine Aussage, ob es hier Unterschiede zwischen Tacrolimus und Sirolimus gibt, aufgrund der vorliegenden Daten nicht getroffen werden kann.

Die Inzidenz chronischer Abstoßungsreaktionen ist rückläufig. In früheren Untersuchungen wurden Inzidenzen von 15 bis 20 Prozent beschrieben, aktuell sind es 4 bis 8 Prozent (Wiesner et al. 1991; Bechstein et al. 1993; Batts 1999; Neuberger 1999), was von einigen Autoren auf eine verbesserte immunsuppressive Therapie zurückgeführt wird (Goddard und Adams 2002; Garcia et al. 2000; Neuberger 1999). Die Schwankungsbreite ist durch eine nicht ganz eindeutige Definition bzw. Abgrenzung von chronischen Abstoßungsreaktionen, von der primären Lebererkrankung und von den entstandenen Komorbiditäten abhängig. Der größte Risikofaktor für eine chronische Abstoßungsreaktion ist eine bereits vorausgegangene akute Abstoßungsreaktion des Transplantats. Andere Risikofaktoren sind Lebererkrankungen wie eine primär sklerosierende Cholangitis, die primäre biliäre Zirrhose sowie eine autoimmune Hepatitis, eine Cytomegalie-Virus Infektion und eine zu niedrige Immunsuppression (Neuberger 1999).

Im späteren Verlauf waren mehr Patienten von einer Abstoßungsreaktion oder einem Transplantatversagen betroffen. Es trat bei 9,3 Prozent der Patienten eine Abstoßungsreaktion auf, wobei diese 12,5 Prozent der Patienten nach Sirolimus-Therapie, 9,9 Prozent nach Tacrolimus-Therapie und 7,1 Prozent nach einer Tacrolimus/Sirolimus-Kombinationstherapie

betraf. Damit liegen die Zahlen im untersuchten Patientenkollektiv in etwa im Bereich der in der Literatur beschriebenen Werte.

Zu einem Transplantatversagen kam es im späteren Verlauf nach Lebertransplantation ebenfalls bei 9,3 Prozent der Patienten, wobei dieses bei 12,5 Prozent der Patienten nach Sirolimus-Therapie, bei 11,3 Prozent nach Tacrolimus-Therapie und bei 3,6 Prozent nach einer Tacrolimus/Sirolimus-Kombinationstherapie auftrat. Alle zehn betroffenen Patienten verstarben im Untersuchungszeitraum an Transplantatversagen. Der Anteil an Abstoßungsreaktionen oder Transplantatversagen war unter den Patienten, die Sirolimus erhalten haben, am höchsten. Eine statistische Signifikanz lag hier jedoch nicht vor.

Auch in Bezug auf das Auftreten von Diarrhöen oder Wundheilungsstörungen ließ sich in der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten, die mit Tacrolimus behandelt wurden, und Patienten, die mit Sirolimus behandelt wurden, erkennen. Zwar war der Anteil der Diarrhöen und Wundheilungsstörungen relativ betrachtet am häufigsten in der Gruppe mit der Kombination aus Tacrolimus und Sirolimus zum Untersuchungszeitpunkt vier Wochen nach der Transplantation, im späteren Verlauf waren jedoch relativ gesehen mehr Patienten aus der Gruppe, die Tacrolimus erhielt, betroffen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ergab sich zu keinem der beiden Untersuchungszeitpunkte.

5 Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in der vorliegenden Arbeit kein Unterschied zwischen Tacrolimus und Sirolimus auf die Entstehung bestimmter Nebenwirkungen von Immunsuppressiva nach Lebertransplantation nachgewiesen werden konnte. Zum einen ist das gesamte Patientenkollektiv mit 128 Patienten recht klein und weiterhin ist der Anteil der Patienten, die Sirolimus erhalten haben, mit vierzehn Patienten vermutlich zu gering, um eine Aussage ableiten zu können. Weiterhin erhalten die Patienten, zumindest zeitweise oder auch dauerhaft, weitere Immunsuppressiva, die ihrerseits ebenfalls einen Einfluss auf das Auftreten von Nebenwirkungen haben. Als Beispiel seien an dieser Stelle die Glukokortikoide aufgegriffen, die in den ersten 4 Wochen postoperativ 57 Patienten zusätzlich erhalten haben und im späteren Verlauf 48 Patienten zusätzlich erhalten haben. Zu den Nebenwirkungen der Glukokortikoide zählen unter anderem Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie und die Hypertonie. Eine Auswirkung auf die Nierenfunktion ist bei Glukokortikoiden nicht bekannt.

Dennoch weist die vorliegende Analyse darauf hin, dass in der Transplantationsmedizin, bedingt durch die lebenslange Immunsuppression, auch der Langzeitverlauf der Patienten beobachtet werden muss. Erkrankungen wie Nierenleiden, Hypertonie oder Diabetes mellitus können verschlimmert werden oder neu auftreten und somit die Lebensqualität der lebertransplantierten Patienten senken. Eine weitere Verbesserung der patientenindividuellen Immunsuppressionstherapie ist erforderlich.

Da in der Lebertransplantation die Kombination aus Sirolimus oder Everolimus in Kombination mit Mycophenolat-Mofetil als immunsuppressive Strategie bisher nicht zum Einsatz kommt und in der vorliegenden Studie 14 Patienten mit einem Calcineurininhibitor-freien Regime geführt wurden, wäre in einer größeren Studie zu überprüfen, ob sich Nachteile für Patientengruppen mit eingeschränkter Nierenfunktion, Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonie bzw. anderen körperlichen Einschränkungen ergeben.

Literaturverzeichnis

Almond MK, Kwan JTC, Evans K, Cunningham J.(1994): Loss of Regional Bone Mineral Density in the First 12 Months following Renal Transplantation. *Nephron* 66, 52–57.

Asrani SK, Leise MD, West CP, Murad MH, Pedersen RA, Erwin PJ, Tian J, Wiesner RH, Kim WR. (2010 oct): Use of sirolimus in liver transplant recipients with renal insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 52(4), 1360-70.

Augustine JJ, Bodziak KA, Hricik DE: Use of sirolimus in solid organ transplantation. *Drugs* 2007; 67: 369-391.

Batts KP. Acute and chronic hepatic allograft rejection: pathology and classification. *Liver Transplantation Surgery*. 1999; 5: 21-29.

Bechstein WO, Keck H, Müller AR. Inzidenz irreversibler ductopenischer Abstoßungen nach Lebertransplantationen. *Zeitschrift für Transplantationsmedizin* 1993; 17.

Bischof F, Melms A. Glucocorticoids Inhibits CD40-Expression Of Peripheral CD4+-Lymphocytes; *Cell Immunology* 1998; 187: 38-44.

Bismuth H, Samuel D, Castaing D, Williams R, Pereira SP.: Liver transplantation in Europe for patients with acute liver failure. *Seminar Liver Disease* 1996; 16: 415-425.

Böttiger Y, Brattström C, Tydén G, Säwe J, Groth CG. Tacrolimus whole blood concentrations correlate closely to side-effects in renal transplant recipients. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1999 Sep; 48(3):445-8.

Cantarovich M, Barkun JS, Tchervenkov JI, Besner JG, Aspeslet L, Metrakos P. Comparison of neoral dose monitoring with cyclosporine trough levels versus 2-hr postdose levels in stable liver transplant patients. *Transplantation*. 1998 Dec 27;66(12):1621-7.

Cathomas G, Renner EL. Lebertransplantation und Tumoren: Risiko und Chance. *Schweizerische medizinische Wochenschrift*. 2000; 130: 963-968.

Cohen AJ, Stegall MD, Rosen CB, Wiesner RH, Leung N, Kremers WK, Zein NN. Chronic renal dysfunction late after liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2002; 8: 916- 921.

Cosimi AB. Clinical Development of Orthoclone OKT3; Transplantation Proceedings. 1987; 14(Suppl. 1): 7-16.

Cravedi P, Ruggenti P, Remuzzi G. 2010 Dec. Sirolimus for calcineurin inhibitors in organ transplantation: contra. *Kidney International* ; 78(11):1068-74.

Crowe A, Bruelisauer A, Duerr L, Guentz P, Lemaire M. 1999. Absorption and Intestinal Metabolism of SDZ-RAD and Rapamycin in Rats: *Drug Metabolism Disposition*; 27: 627-632.

D'Alessandro AM, Ploeg RJ, Knechtle SJ, Pirsch JD, Stegall MD, Hoffmann R, Sollinger HW, Belzer FO, Kalayoglu M 1993. Retransplantation of the liver: a seven year experience. *Transplantation*; 55: 1083-1087.

Dallman MJ. Cytokines as mediators of organ graft rejection and tolerance 1993. *Current Opinion Immunology*; 5: 788-793.

Demetris AJ, Batts KP, Dhillon AP 1997. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology*; 25: 658-663.

DSO: Deutsche Stiftung Organtransplantation. Zahlen zur Organspende und –transplantation, <http://www.dso.de/infocenter/presse/zahlen-zur-organspende-und-transplantation.html>, Abruf 12/2012.

Ellis A, Wendon J 1996. Circulatory, respiratory, cerebral and renal derangements in acute liver failure: pathophysiology and management. *Seminars in Liver Disease*; 16: 379-388.

ELTR: European Liver Transplant Registry. Results: Mortality and retransplantation. <http://www.eltr.org>, Juni 2009.

Fachinformation Rapamune®. Stand Juli 2011. Abruf unter <http://www.fachinfo.de/viewFI?FINR=006439&RL=Rapamune%26reg%3B%201%26nbsp%3Bmg/ml%20L%26ouml%3Bsung%20zum%20Einnehmen> (01/2013).

Fachinformation Tacpan®. Stand Februar 2012. Abruf unter <http://www.fachinfo.de/viewFI?FINR=013301&RL=Tacpan%26reg%3B%200%2C5%26nbsp%3Bmg/-1%26nbsp%3Bmg/-5%26nbsp%3Bmg%20Hartkapseln> (01/2013).

Fessler BJ, Palioganni F, Hama N et al. 1996. Glucocorticoids Modulate CD28-Mediated Pathways for Interleukin 2-Production in Human T-Cells; *Transplantation*; 62: 1113-1118.

Fisher NC, Nightingale PG, Gunson BK, Lipkin GW, Neuberger JM 1998. Chronic renal failure following liver transplantation: a retrospective analysis. *Transplantation*; 66: 59-66.

Forbes RD, Guttman RD. Pathogenetic studies of cardiac allograft rejection using inbred rat models. *Immunol Rev.* 1984; 77: 5-29.

Frey FJ, Marti HP, Mohacsi P, Renner E: Transplantation solider Organe. In: *Klinische Immunologie*. Hrsg v. Pichler P. Urban & Schwarzenberg München 1995:804-821.

Frühaufl NR, Malago M, Broelsch CE. Lebertransplantation - Indikation und Ergebnisse. *Med Welt* 2002; 53: 361-365.

Garcia RF, Garcia CE, McMaster P. Chronic rejection of the liver: the role of immunosuppression. *BioDrugs* 2000; 14: 283-297.

Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J. Hepatorenal syndrome. *Lancet.* 2003; 362: 1819-1827.

Goddard S, Adams DH. New approaches to immunosuppression in liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002; 17: 116-126.

Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, Hays SR, Goldstein RM, Levy MF, Klintmalm GB. End-stage renal disease (ERSD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treatment. *Transplantation* 2001; 72: 1934-1939.

Greig PD, Wolf GM, Abecassis M, Strasberg SM, Taylor B, Superina RA, Langer B, Glynn MF, Ettles M, Blendis L. Treatment of primary liver graft non-function with prostaglandin E1 results in increased graft and patient survival. *Transplant Proc.* 1989; 21: 2385-2388.

Groth CG, Bäckman L, Morales JM, Calne R, Kreis H, Lang P, Touraine JL, Claesson K, Campistol JM, Durand D, Wramner L, Brattström C, Charpentier B. Sirolimus (Rapamycin) Based Therapy In Human Renal Transplantation; *Transplantation.* 1999;67: 1036-1042.

Hayry P, von Willebrand E, Parthenais E, Nemlander A, Soots A, Lautenschlager I, Alföldy P, Renkonen R. The inflammatory mechanisms of allograft rejection. *Immunol Rev.* 1984; 77: 85-142.

Hoofnagle JH, Carithers RL Jr, Shapiro C, Ascher N. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. *Hepatology* 1995; 21: 240-252.

Hutchinson IV. Suppressor T cells in allogeneic models. *Transplantation* 1986; 41: 547- 555.

IOP: Interessengemeinschaft Organtransplantierter Patienten Berlin auf [http://www.transplantnet.ch/de/organtransplantation/weltweit/1900bis1959/ Transplantationszentrum des Universitätsspitals Bern](http://www.transplantnet.ch/de/organtransplantation/weltweit/1900bis1959/Transplantationszentrum%20des%20Universit%C3%A4tsspitals%20Bern)), Abruf 12/2012.

Jain AB, Kashyap R, Rakela J, Starzl TE, Fung JJ. Primary adult liver transplantation under tacrolimus: more than 90 months actual follow-up survival and adverse events. *Liver Transpl Surg.* 1999 Mar;5(2):144-50.

John PR, Thuluvath PJ. Outcome of patients with new-onset diabetes mellitus after liver transplantation compared with those without diabetes mellitus. *Liver Transpl.* 2002; 8: 708-713.

Jonas S, Bechstein WO, Steinmüller T, Herrmann M, Radke C, Berg T, Settmacher U, Neuhaus P. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology.* 2001; 33: 1080-1086.

Kaever V, Resch K. Principles of immunosuppression. *Pharm Unserer Zeit.* 2005;34(4):268-75. Review.

Karow T, Lang-Roth R. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 2004.

Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant.* 2003 Feb;3(2):178-85.

Kirken RA, Wang YL. Molecular actions of Sirolimus and mTor. *Transplant Proc.* 2003; 35: 227-230.

Kneteman NM, Oberholzer J, Al Saghier M, Meeberg GA, Blitz M, Ma MM, Wong WW, Gutfreund K, Mason AL, Jewell LD, Shapiro AM, Bain VG, Bigam DL. Sirolimus- based

immunosuppression for liver transplantation in the presence of extended criteria for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2004; 10: 1301-1311.

Knight RJ, Villa M, Laskey R, Benavides C, Schoenberg L, Welsh M, Kerman RH, Podder H, Van Buren CT, Katz SM, Kahan BD. Risk factors for impaired wound healing in sirolimus-treated renal transplant recipients. *Clin Transplant.* 2007 Jul-Aug; 21(4):460-5.

Land W, Schneeberger H, Schleibner S, Illner WD, Abendroth D, Hillebrand G, Gokel JM, Albert E, Fornara P. Long-term results in cadaveric renal transplantation under cyclosporin therapy. *Transplant Proc.* 1991; 23: 1244-1246.

Land, WG: Immunsuppressive Therapie. Band 2. Sonderausgabe in 4 Bänden, Thieme Stuttgart, 2004.

Lee WM. Acute liver failure in the United States. *Semin Liver Dis.* 2003; 23: 217-226.

Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2003; 362: 1907- 1917.

Lynn M, Abreo K, Zibari G, McDonald J. End-stage renal disease in liver transplants. *Clin Transplant* 2001; 15: 66-69.

Mason DW, Morris PJ. Effector mechanisms in allograft rejection. *Annu Rev Immunol.* 1986; 4: 119-145.

McCashland TM, Shaw BW Jr, Tape E. The American experience with transplantation for acute liver failure. *Semin Liver Dis.* 1996; 16: 427-433.

Mehrabi A, Fonouni H, Kashfi A, Schmied BM, Morath Ch, Sadeghi M, Schemmer P, Encke J, Sauer P, Zeier M, Weitz J, Buchler MW, Schmidt J. The role and value of sirolimus administration in kidney and liver transplantation. *Clin Transplant* 2006; 20: 30-43.

Meyer CG, Penn I, James L. Liver transplantation for cholangio carcinoma: results in 207 patients. *Transplantation* 2000; 69: 1633-1637.

Mihatsch MJ, Kyo M, Morozumi K, Yamaguchi Y, Nickleit V, Ryffel B. The side-effects of cyclosporine-A and Tacrolimus®. *Clin Nephrol.* 1998; 49: 356-363.

Montori VM, Basu A, Erwin PJ, Velosa JA, Gabriel SE, Kudva YC. Posttransplantation Diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care* 2002; 25: 583-592.

Montalbano M, Neff GW, Yamashiki N, Meyer D, Bettioli M, Slapak-Green G, Ruiz P, Manten E, Safdar K, O'Brien C, Tzakis AG. A retrospective review of liver transplant patients treated with sirolimus from a single center: an analysis of sirolimus-related complications. *Transplantation*. 2004 Jul 27;78(2):264-8.

Morcos A, Nair S, Keane MP, McElvaney NG, McCormick PA. Interstitial pneumonitis is a frequent complication in liver transplant recipients treated with sirolimus. *Ir J Med Sci*. 2012 Jun;181(2):231-5.

Moreno A, Meneu JC, Moreno E, Garcia I, Loinaz C, Jimenez C, Gomez R, Abradelo M. Results in split-liver transplantation. *Transplant Proc*. 2003; 35: 1810-1811.

Müller-Eberhard HJ. The membrane attack complex. *Springer Semin Immunopathol*. 1984; 7: 93-141.

Munoz SJ, Rothstein KD, Reich D, Manzarbeitia C. Long-term care of the liver transplant recipient. *Clin Liver Dis*. 2000; 4: 691-710.

Neal DA, Tom BD, Luan J, Wareham NJ, Gimson AE, Delriviere LD, Byrne CD, Alexander GJ. Is there disparity between risk and incidence of cardiovascular disease after liver transplant? *Transplantation* 2004; 77: 93-99.

Neau-Cransac M, Morel D, Bernard PH, Merville P, Revel P, Potaux L, Saric J. Renal failure after liver transplantation: outcome after calcineurin inhibitor withdrawal. *Clin Transplant*. 2002; 16: 368-373.

Neuhaus P, Jonas S, Bechstein WO, Wex C, Kling N, Settmacher U, Al-Abadi H. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc*. 1999; 31: 469-471.

Neuhaus P, Pfitzmann R. *Aktuelle Aspekte der Lebertransplantation*. Uni-Med, Bremen, 2005.

Neuberger J. Incidence, timing and risk factors for acute and chronic rejection. *Liver Transpl Surg*. 1999; 5: 30-36

O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993; 342: 273-275

Oberholzer J, Tripohl F, Fournier B, Cretin N, Bühler L, Caulfield A, Lou J, Philippe J, Morel P. Human Islet Transplantation: Lessons from 13 Auto- and 11 Allo- Transplantations. 9th Congress of European Society for Organ Transplantation 1999; 141.

Offermann G. Immunosuppression for long-term maintenance of renal allograft function. *Drugs*. 2004; 64(12):1325-38. Review.

Oh CK, Sawyer RG, Pelletier SJ, Pruett TL, Sanfey HA. Independent predictors for primary non-function after liver transplantation. *Yonsei Med. J.* 2004; 45: 1155-1161.

Ormonde DG, de Boer WB, Kierath A, Bell R, Shilkin KB, House AK, Jeffrey GP, Reed WD. Banff schema for grading liver allograft rejection: utility in clinical practice. *Liver Transpl Surg.* 1999; 5: 261-268.

Paramesh AS, Roayaie S, Doan Y, Schwartz ME, Emre S, Fishbein T, Florman S, Gondolesi GE, Krieger N, Ames S, Bromberg JS, Akalin E. Post-liver transplant acute renal failure: factors predicting development of end-stage renal disease. *Clin Transplant* 2004; 18: 94-99.

Pascher A, Jonas S, Neuhaus P. Intrahepatic cholangio carcinoma: indication for transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2003; 10: 282-287.

Pawarode A, Fine DM, Thuluvath PJ. Independent risk factors and natural history of renal dysfunction in liver transplant recipients. *Liver Transplant* 2003; 9: 741-747

Peter HH., Berchtold PE (Hrsg.), *Klinische Immunologie*, 2. Auflage, Urban und Schwarzenberg München 1996.

Pfizzmann R, Hummel M. Immunsuppressionstherapie und Abstoßungstherapie. In: Pfizzmann R, Neuhaus P, Hetzer R, eds. *Organtransplantation*, Berlin-New York: Walter de Gruyter, 2001: 23-29.

Pilmore HL, Dittmer ID. Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity Reduction In Dose Results In Marked Improvement In Renal Function In Patients With Coexisting Chronic Allografts Nephropathy; *ClinTransplant.* 2002; 16(3): 191-195.

Platt JL, Bach FH. The barrier to xenotransplantation. *Transplantation* 1991; 52:937-947.

Platt JL, Fischel RJ, Matas AJ, Reif SA, Bolman RM, Bach FH. Immunopathology of hyperacute xenograft rejection in a swine-to-primate model. *Transplantation* 1991; 52: 214- 220.

Portmann B, Slapak GI, Gane E, Williams R. Pathology and biopsy diagnosis of the transplanted liver. *Verh Dtsch Ges Pathol.* 1995; 79: 277-290.

Quiroga J, Colina I, Demetris AJ, Starzl TE, Van Thiel DH. Cause and timing of first allograft failure in orthotopic liver transplantation: a study of 177 consecutive patients. *Hepatology* 1991; 14: 1054-1062.

Radermacher J, Meiners M, Bramlage C, Kliem V, Behrend M, Schlitt HJ, Pichlmayr R, Koch KM, Brunkhorst R. Pronounced renal vasoconstriction and systemic hypertension in renal transplant patients treated with cyclosporin A versus FK 506. *Transpl Int.* 1998;11(1):3-10.

Reich D, Rothstein K, Manzarbeitia C, Munoz S. Common medical diseases after liver transplantation. *Semin Gastrointest Dis.* 1998; 9: 110-125.

Reisaeter AV, Hartmann A. Risk factors and incidence of posttransplant diabetes mellitus. *Transplantation Proc.* 2001; 33: 8-18.

Reuben A. Long-term management of the liver transplant patient: diabetes, hyperlipidämia, and obesity. *Liver Transpl.* 2001; 7: 13-21.

Schemmer P, Mehrabi A, Gebhard MM, Schmidt J, Friess H, Gutt CN, Klar E, Büchler MW. Spezielle Aspekte des Ischämie-/Reperfusionsschadens bei der Leber. *Transplant Linc.* 2005; 10: 32-43.

Schlag PM, Hünnerbein M. Chirurgische und multimodale Therapie von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome. *Viszeralchirurgie* 2004; 39: 345-349.

Schweizer RT, Alsina AE, Rosson AR, Bartus SA. Livertransplantation for metastatic neuroendocrine tumors. *Transplant Proc.* 1993; 25: 1973.

Shaw BW Jr, Wood RP. Improved results of retransplantation of the liver. *Transplant Proc.* 1989; 21: 2407-2408.

Snover DC, Sibley RK, Freese DK, Sharp HL, Bloomer JR, Najarian JS, Ascher NL. Orthotopic liver transplantation: a pathological study of 63 serial liver biopsies from 17 patients with special reference to the diagnostic features and natural history of rejection. *Hepatology* 1984; 4: 1212-1222.

Starzl TE, Todo S, Fung J, Demetris AJ, Venkataramman R, Jain A. FK 506 for liver, kidney, and pancreas transplantation. *Lancet*. 1989 Oct 28;2(8670):1000-4.

Starzl TE, Marchioro TL, von Kaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet*. 1963 December; 117: 659-676.

Strassburg CP, Manns MP. Partial liver transplantation and living donation from the viewpoint of internal medicine. *Internist (Berl)*. 2002; 43: 1551-1558.

Takeuchi H, Matsuno N, Hirano T, Toraishi T, Konno O, Nakamura Y, Iwamoto H, Hama K, Unezaki S, Nagao T. Evidence of different pharmacokinetics between cyclosporine and tacrolimus in renal transplant recipients: why cyclosporine is monitored by C2 level and tacrolimus by trough level. *Transplant Proc*. 2008 Sep; 40(7):2240-2.

Taler SJ, Textor SC, Canzanello VJ, Schwartz L. Cyclosporin-induced hypertension: incidence, pathogenesis and management. *Drug Saf*. 1999; 20: 437-449.

Textor SC, Canzanello VJ, Taler SJ, Schwartz L, Augustine J. Hypertension after liver transplantation. *Liver Transpl Surg*. 1995; 1: 20-28.

Textor SC, Taler SJ, Canzanello VJ, Schwartz L, Augustine JE. Posttransplantation hypertension related to calcineurin inhibitors. *Liver Transplant* 2000; 6: 521-530.

Tilney NL, Kupiec-Weglinski JW, Heidecke CD, Lear PA, Strom TB. Mechanisms of rejection and prolongation of vascularized organ allografts. *Immunol Rev*. 1984; 77: 185-216.

Tilney NL, Kupiec-Weglinski JW. The biology of acute transplant rejection. *Ann Surg*. 1991; 214: 98-106.

Tilney NL, Kupiec-Weglinski JW. Acute rejection. In: Tilney NL, Strom TB, Paul LC, eds. *Transplantation Biology: Cellular and molecular aspects*. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven, 1996: 556-566.

Valente JF, Hricik D, Weigel K, Seaman D, Knauss T, Siegel CT, Bodziak K, Schulak JA. Comparison of sirolimus vs. mycophenolate mofetil on surgical complications and wound healing in adult kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2003 Sep; 3(9):1128-34.

Watt KD, Dierkhising R, Heimbach JK, Charlton MR. Impact of sirolimus and tacrolimus on mortality and graft loss in liver transplant recipients with or without hepatitis C virus: an analysis of the Scientific Registry of Transplant Recipients Database. *Liver Transpl*. 2012 Sep;18(9):1029-36.

Weir MR., Ward MT, Blakut SA, Wassen DK, Cangro CB, Bartlett ST, Fink JC. Long-Term Impact Of Discontinued Or Reduced Calcineurin Inhibitor In Patients With Chronic Allograft Nephropathy; *KidneyInt* 2001;59(4): 1567-1573.

Wiesner RH, Ludwig J, van Hoek B, Krom RA. Current concepts in cell-mediated hepatic allograft rejection leading to ductopenia and liver failure. *Hepatology* 1991; 14: 721- 729.

Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, Home PD, Keown P, Kiberd B, Jardine A, Levitt N, Marchetti P, Markell M, Naicker S, O'Connell P, Schnitzler M, Standl E, Torregosa JV, Uchida K, Valantine H, Villamil F, Vincenti F, Wissing M. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant*. 2005 Jun;19(3):291-8.

Zaghla H, Selby RR, Chan LS, Kahn JA, Donovan JA, Jabbour N, Genyk Y, Mateo R, Gaggandeep S, Sher LS, Ramicone E, Fong TL. A comparison of sirolimus vs. calcineurin inhibitor-based immunosuppressive therapies in liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Feb 15;23(4):513-20.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Organtransplantationen einschließlich Lebendspendetransplantationen 2002 bis 2011 (Deutsche Stiftung Organtransplantation	2
Abbildung 2: Langzeitüberleben der Patienten nach Lebertransplantation (ELTR 2009)	4
Abbildung 3: Funktionsraten nach Lebertransplantation 1999-2008 (Deutsche Stiftung Organtransplantation.....	5
Abbildung 4: Vergleich von Tumorerkrankungen als primäre Indikation einer Leber- transplantation von 1968 bis 2010	8
Abbildung 5: Anzahl der Patienten je Studiengruppe vier Wochen nach Lebertrans- plantation und im späteren Verlauf.....	26
Abbildung 6: Durchschnittliches Alter des Studienkollektivs zum Zeitpunkt der Leber- transplantation.....	30
Abbildung 7: Anteil der männlichen Patienten im Studienkollektiv zum Zeitpunkt der Lebertransplantation.....	30
Abbildung 8: Überlebenskurve der gesamten Studienpopulation nach Kaplan-Meier	32
Abbildung 9: Überlebenskurve der drei Studiengruppen nach Kaplan-Meier	32
Abbildung 10: Immunsuppressive Therapiekombinationen vier Wochen nach Lebertrans- plantation.....	35
Abbildung 11: Immunsuppressive Therapiekombinationen im späteren Verlauf nach Lebertransplantation.....	36
Abbildung 12: Anteil der dialysepflichtigen Patienten und Anteil der Patienten mit der Einnahme bestimmter Medikamente, unterteilt nach Studiengruppe, zum Zeitpunkt vor der Lebertransplantation.....	39
Abbildung 13: Anteil der dialysepflichtigen Patienten und Anteil der Patienten mit der Einnahme bestimmter Medikamente, unterteilt nach Studiengruppe, vier Wochen nach Lebertransplantation.....	41

Abbildung 14: Anteil der dialysepflichtigen Patienten und Anteil der Patienten mit der Einnahme bestimmter Medikamente, unterteilt nach Studiengruppe, im späteren Verlauf nach Lebertransplantation	43
Abbildung 15: Kreatininspiegel im gesamten Patientenkollektiv im Verlauf	44
Abbildung 16: Kreatininspiegel der drei Untersuchungsgruppen im Verlauf	45
Abbildung 17: Nierenfunktionseinschränkung und Dialysepflichtigkeit im gesamten Patientenkollektiv im Verlauf	46
Abbildung 18: Dialysepflichtigkeit der drei Gruppen im Verlauf	47
Abbildung 19: Einnahme eines Fettsenkens in den drei Gruppen im Verlauf	48
Abbildung 20: Einnahme von Antihypertensiva in den drei Gruppen im Verlauf	49
Abbildung 21: Einnahme von Antidiabetika in den drei Gruppen im Verlauf	50
Abbildung 22: Anteil der Patienten mit Komplikationen, unterteilt nach Studiengruppe, vier Wochen nach Lebertransplantation	52
Abbildung 23: Anteil der Patienten mit Komplikationen, unterteilt nach Studiengruppe, im späteren Verlauf nach Lebertransplantation	54
Abbildung 24: Anteil der Patienten mit einer Abstoßungsreaktion im Vergleich beider Untersuchungszeitpunkte vier Wochen und im späteren Verlauf nach der Lebertransplantation.....	55
Abbildung 25: Anteil der Patienten mit Transplantatversagen im Vergleich beider Untersuchungszeitpunkte vier Wochen und im späteren Verlauf nach der Lebertransplantation.....	56
Abbildung 26: Anteil der Patienten mit Diarrhöen im Vergleich beider Untersuchungszeitpunkte vier Wochen und im späteren Verlauf nach der Lebertransplantation.....	56

Abbildung 27: Anteil der Patienten mit einer Wundheilungsstörung im Vergleich beider Untersuchungszeitpunkte vier Wochen und im späteren Verlauf nach der Lebertransplantation.....57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Indikationen zur Lebertransplantation in Deutschland im Jahr 2006	6
Tabelle 2: Unterteilung des Patientenkollektivs in drei Gruppen nach hauptsächlich verabreichtem Immunsuppressivum zum Zeitpunkt vier Wochen nach Lebertransplantation und im späteren Verlauf.....	26
Tabelle 3: Alters- und Geschlechtsverteilung der drei Gruppen zum Zeitpunkt der Lebertransplantation.....	29
Tabelle 4: Todesursachen der 43 im Verlauf der Studie verstorbenen Patienten	31
Tabelle 5: Todesursachen der 43 im Verlauf der Studie verstorbenen Patienten, unterteilt nach Überlebenszeit	33
Tabelle 6: Übersicht über alle im Patientenkollektiv vorkommenden Kombinationen von Immunsuppressiva	34
Tabelle 7: Anzahl der verabreichten Substanzen im Verlauf nach Lebertransplantation.....	35
Tabelle 8: Häufigste immunsuppressive Medikamentenkombinationen vier Wochen nach Lebertransplantation.....	37
Tabelle 9: Häufigste immunsuppressive Medikamentenkombinationen im späteren Verlauf nach Lebertransplantation.....	37
Tabelle 10: Nierenfunktion und Medikamenteneinnahme vor der Lebertransplantation.....	38
Tabelle 11: Nierenfunktion und Medikamenteneinnahme vier Wochen nach Lebertransplantation.....	40
Tabelle 12: Nierenfunktion und Medikamenteneinnahme im späteren Verlauf nach Lebertransplantation.....	42
Tabelle 13: Entwicklung der Nierenfunktion zu den drei Zeitpunkten vor Lebertransplantation, vier Wochen nach beziehungsweise im späteren Verlauf nach Lebertransplantation.....	46

Tabelle 14: Komplikationen nach Lebertransplantation, vier Wochen nach Lebertransplantation.....	52
Tabelle 15: Komplikationen nach Lebertransplantation, im späteren Verlauf nach Lebertransplantation.....	54

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	analysis of variance
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
ELTR	European Liver Transplant Registry
FKBP	FK 506 binding protein
AST	Aspartat-Aminotransaminase
ALAT	Alanin-Aminotransaminase
HLA	human leucocyte antigen
IL	Interleukin
IOP	Interessengemeinschaft Organtransplantierter Patienten
mTOR	mammalian target of rapamycin
NFATc	nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic
TNF	Tumornekrosefaktor
VLDL	very low density lipoprotein

Dankansage

Zunächst möchte ich mich an dieser Stelle bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Doktor-Arbeit unterstützt und motiviert haben.

Ganz besonders gilt dieses Dank Herrn PD. Dr. T. Lorf, der meine Arbeit und somit auch mich betreut hat. Nicht nur, dass er immer wieder durch kritisches Hinterfragen wertvolle Hinweise gab, auch seine moralische Unterstützung und Motivation waren unschlagbar. Er hat mich dazu gebracht, über meine Grenzen hinaus zu denken. Vielen Dank für die Geduld und Mühen.

Auch die Kollegen der Transplantationsambulanz und Station haben maßgeblich dazu beigetragen, dass diese Doktorarbeit nun so vorliegt. Vielen Dank für die Unterstützung und Zusammenarbeit.

Nicht zuletzt gebührt meinen verstorbenen Mutter (Susanne Achangwa) Dank, da Sie während des Studiums nicht nur finanziell, sondern vor allem auch emotional immer für mich da war. Besonderem Dank auch an meine Kinder (Rawlings und Collyne) für ihre Geduld.