

Aus dem Institut für Medizinische Statistik
(Prof. Dr. sc. hum. T. Friede)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Interleukin-2-Rezeptor-Antagonisten für
pädiatrische und adulte Lebertransplantatempfänger:
Systematische Reviews und Meta-Analysen kontrollierter Studien**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Nicola Dominique Crins, geb. Hauke
aus
Berlin

Göttingen 2015

Dekan:

Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

I. Berichterstatter:

Prof. Dr. sc. hum. T. Friede

II. Berichterstatter/in:

PD Dr. Ahmad Amanzada

III. Berichterstatter/in:

Prof. Dr. Margarete Schön

Tag der mündlichen Prüfung:

16.11.2016

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
1.1	Lebertransplantation und Immunsuppression.....	7
1.2	Monoklonale Antikörper.....	9
1.2.1	Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper.....	10
1.3	Zielsetzung.....	12
2	Material und Methoden	13
2.1	Allgemeines zur Methode.....	13
2.2	Systematische Literatursuche.....	13
2.3	Auswahl der Publikationen.....	14
2.4	Endpunkte.....	16
2.4.1	Primäre Endpunkte.....	16
2.4.2	Sekundäre Endpunkte.....	16
2.5	Beurteilung der Studienqualität.....	17
2.6	Datenextraktion.....	17
2.7	Datenanalyse.....	18
2.7.1	Einleitung.....	18
2.7.2	Effektmaße der Meta-Analyse.....	18
2.7.3	Modell mit zufälligen und festen Effekten.....	18
2.7.3.1	Das Modell.....	18
2.7.3.2	Effektschätzung.....	19
2.7.4	Schätzung der Heterogenität.....	20
2.7.4.1	Heterogenität I^2	20
2.7.4.2	Cochrane's-Q Test.....	21
2.7.5	Metaregression.....	21
2.7.6	Publikationsbias.....	22
2.7.6.1	Allgemeines.....	22
2.7.6.2	Funnel-Plot und <i>trim-and-fill</i> Methode.....	22
3	Ergebnisse und Diskussion	23
3.1	Studien mit pädiatrischen Patienten nach Lebertransplantation.....	23
3.1.1	Systematische Literatursuche.....	23
3.1.2	Charakteristik der eingeschlossenen Studien.....	23
3.1.3	Qualität der eingeschlossenen Studien.....	24
3.1.4	Analyse der primären und sekundären Endpunkte.....	25

3.1.4.1	Akute Abstoßungsreaktion.....	25
3.1.4.2	Steroidresistente akute Abstoßungsreaktion.....	26
3.1.4.3	Transplantatverlust und Tod des Transplantatempfängers.....	27
3.1.4.4	Renale Dysfunktion, Komplikationen und Nebenwirkungen.....	27
3.2	Studien mit adulten Patienten nach Lebertransplantation.....	28
3.2.1	Systematische Literatursuche.....	28
3.2.2	Charakteristik der eingeschlossenen Studien.....	28
3.2.3	Qualität der eingeschlossenen Studien.....	29
3.2.4	Analyse der primären und sekundären Endpunkte.....	30
3.2.4.1	Akute Abstoßungsreaktion.....	30
3.2.4.2	Steroidresistente akute Abstoßungsreaktion.....	31
3.2.4.3	Transplantatverlust und Tod des Transplantatempfängers.....	32
3.2.4.4	Renale Dysfunktion.....	32
3.2.4.5	Komplikationen und Nebenwirkungen.....	33
3.3	Gegenüberstellung der Meta-Analysen.....	33
3.4	Stärken und Limitationen.....	35
3.5	Fazit und Ausblick.....	35
4	Zusammenfassung.....	37
5	Literaturverzeichnis.....	39
6	Abkürzungsverzeichnis.....	50
7	Publikationen.....	53
7.1	Crins et al. 2014.....	53
7.2	Goralczyk et al. 2011.....	53

Publikationen als Teil dieser Dissertation

A) Crins ND, Röver C, Goralczyk AD, Friede T (2014): Interleukin-2 receptor antagonists for pediatric liver transplant recipients: A systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Pediatr Transplantation* 18, 839-850

B) Goralczyk AD, Hauke N, Bari N, Tung YT, Lorf T, Obed, A (2011): Interleukin 2 Receptor Antagonists for Liver Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Studies. *Hepatology* 54(2), 541-554

1 Einleitung

1.1 Lebertransplantation und Immunsuppression

Die erste Lebertransplantation am Menschen erfolgte durch Thomas E. Starzl 1963 in Denver an der University of Colorado (Starzl et al. 1963). In etwa 50 Jahren hat sich die Lebertransplantation aus einem experimentellen Verfahren zur Standardtherapie für Patienten mit einem terminalen Leberversagen entwickelt (National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement 1984). Der Erfolg einer Lebertransplantation ist jedoch von multiplen Faktoren abhängig. Die Entwicklung von wirksamen Immunsuppressiva ermöglicht heutzutage ein sehr gutes Langzeitüberleben von Patienten und Transplantaten (Oosterlee und Rahmel 2012). Für das Überleben des Transplantats ist die Suppression der Abstoßungsreaktionen entscheidend (Henne-Bruns et al. 2008). Laut Pschyrembel (2004, S. 8) ist eine „Abstoßungsreaktion [...] die Zerstörung eines Transplantats inf. [der] Immunantwort des Empfängers“. Sie bezeichnet den Abwehrprozess des Empfängers gegen die Transplantationsantigene des Transplantats (Henne-Bruns et al. 2008). Durch die lange Überlebenszeit treten aktuell die Spätkomplikationen der immunsuppressiven Therapie in den Therapiefokus, wie beispielsweise Calcineurin-Inhibitor (CNI) -assoziierte Niereninsuffizienz (Asrani et al. 2010). Zu den Spätkomplikationen zählen des Weiteren Sekundär malignome, Nierenversagen, Morbus Cushing, Diabetes mellitus Typ 2 (DM), arterieller Hypertonus (HTN), Hyperlipoproteinämie (HPL) und Rezidive der Grunderkrankung (Spada et al. 2006, Neuberger et al. 2009, Klintmalm et al. 2007, Boillot et al. 2005).

Mit der Zulassung der Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper (IL-2RA) Basiliximab (Simulect®) und Daclizumab (Zenapax®) erhielt die Immunsuppression einen neuen, vielversprechenden Ansatz zur Senkung der Spätkomplikationen. IL-2RA sind für Nierentransplantatempfänger, aber nicht zur Therapie nach Lebertransplantation zugelassen (EMA 2007, EMA 2008), trotzdem werden sie mit steigender Tendenz eingesetzt (Oosterlee und Rahmel 2012, Rockville 2009). Im Jahr 1997 betrug die Rate der Induktionstherapie mit Antikörpern bei Lebertransplantatempfängern 7% und stieg kontinuierlich, sodass sie im Jahr 2003 und 2004 bei 21% stand (Meier-Kriesche et al. 2006). In den USA erhielten im Jahr 2011 knapp 20% der Lebertransplantierten IL-2RA (Kim et al. 2013).

IL-2RA sollen die frühen akuten Abstoßungsreaktionen (AR) des Transplantats senken und dadurch die Transplantatfunktion langfristig erhalten (Neuhaus et al. 2002, Innocenti et al. 2003, EMEA 2007, EMEA 2008). Sie werden auch als Therapie einer mittleren oder schweren AR eingesetzt (Henne-Bruns et al. 2008). Die akute Abstoßung der transplantierten Leber stellt einen Risikofaktor für eine kurzzeitige Morbidität dar (Neuhaus et al. 2002). Eine Häufung kurzer Morbiditätsphasen führt laut Neuhaus et al. (2002) zur Beeinträchtigung der langfristigen Transplantatfunktion. Hierbei sei vor allem die Abstoßungsprävention im ersten Monat nach der Transplantation entscheidend (Neuhaus et al. 2002). Zudem soll mithilfe von IL2-RA die Dosis von Glukokortikoiden (Steroide) und Calcineurin-Inhibitoren (CNI) reduziert werden (Calmus et al. 2010, Neuberger et al. 2009, Humar et al. 2007), um Langzeitfolgen der immunsuppressiven Therapie zu minimieren. Steroid-freie Konzepte werden vor allem bei Transplantationen im Kindesalter präferiert, da Kinder durch die Steroid-Therapie zusätzlich zu den oben genannten Nebenwirkungen unter Langzeitnebenwirkungen wie Wachstumsstörungen in Form von Größen- und Gewichtsretardierung leiden (Spada et al. 2006). Die Datenlage bezüglich der Wirksamkeit und Dosierung von IL-2RA als Induktionstherapie nach Lebertransplantationen ist trotz publizierter Studien zur Zeit unklar. Die Ergebnisse der veröffentlichten Studien sind im Einzelnen aufgrund der geringen Anzahl beobachteter Patienten statistisch nicht aussagekräftig. Im Rahmen der Evidenz-basierten Medizin wird jedoch ein Nachweis der Evidenz und Effizienz für eine neue Heilbehandlung gefordert. Diese Maßnahme dient dem Schutz des Patienten und führt zudem zu einem ökonomischen und kosteneffizienten Einsatz von Medikamenten. Die Bewertung aller veröffentlichten Studien durch eine Meta-Analyse führt zu einem aussagekräftigen Gesamtergebnis, das über den Einsatz der IL-2RA im klinischen Alltag entscheiden kann.

Es gibt keine Standardimmunsuppression für Patienten nach Lebertransplantation (Movahedi et al. 2010). Vielmehr ist die Immunsuppression eine dem Patienten angepasste Individualtherapie. Es erfolgt eine Auswahl von verschiedenen Medikamenten, die jeweils an unterschiedlichen Schritten der Immunkaskade eingreifen, um dann in ihrem Effekt synergistisch zu wirken (Movahedi et al. 2010). Ziel der Kombinationstherapie ist es, die Nebenwirkungen einzelner Immunsuppressiva durch Reduktion der Dosis zu vermeiden oder erträglich zu halten (Movahedi et al. 2010). Es wird eine Balance zwischen Bewahrung der Organfunktion, dem erhöhten Infektionsrisiko und der Toxizität der immunsuppressiven Therapie angestrebt (Movahedi et al. 2010). Das zukünftige Ziel ist eine Modulation des Empfängerimmunsystems in der Weise, dass das

Transplantat ohne immunsuppressive Erhaltungstherapie akzeptiert wird und langfristig funktionstüchtig bleibt (Geissler und Schlitt 2009).

In den ersten Tagen bis zu einer Woche nach Transplantation erhält der Patient meistens eine Kombinationstherapie aus Antikörpern (IL-2RA (CD25): Basiliximab, Daclizumab; OKT3 (CD3): Muromonab; CD52: Alemtuzumab (Movahedi et al. 2010)), Proliferationshemmern (Azathioprin, Mycophenolatmofetil (MMF)) und Glukokortikoiden. Anschließend wird auf die Erhaltungstherapie umgestellt. Zumeist wird eine auf Tacrolimus basierende Dual- oder Tripel-Therapie durchgeführt. Bis in die 1990er Jahre wurde anstatt Tacrolimus hauptsächlich Ciclosporin verwendet (Movahedi et al. 2010). Nach sechs bis zwölf Monaten wird die Therapie bei guter Organfunktion reduziert. Es erfolgt eine Dosisreduktion der einzelnen Medikamente oder die Umstellung auf eine Dual-Therapie. CNI und Prednisolon oder CNI und MMF oder MMF und Prednisolon können als Kombination verabreicht werden. Alternativ kann auch eine Monotherapie mit Tacrolimus erfolgen (Movahedi et al. 2010). Patienten mit renaler Dysfunktion erhalten CNI-freie oder -sparende Therapiekonzepte (Flechner et al. 2008, Barkmann et al. 2000), um die Nierenfunktion zu schonen (Movahedi et al. 2010). Die Therapie mit Glukokortikoiden wird mit Beginn der Erhaltungstherapie innerhalb von drei (Greig et al. 2003) bis sechs Monaten stufenweise reduziert.

1.2 Monoklonale Antikörper

Zu den monoklonalen Antikörpern gehören der Anti-CD3-Antikörper Muromonab (OKT3), die Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper (IL-2RA) Basiliximab und Daclizumab und der Anti-CD52-Antikörper Alemtuzumab (Geissler und Schlitt 2009).

Monoklonale Antikörper werden als Induktionstherapie nach Lebertransplantation eingesetzt. Monoklonale Antikörper zirkulieren wochenlang im Kreislauf. Durch den selektiven Angriffspunkt im Immunsystem sind die Nebenwirkungen monoklonaler Antikörper geringer als die der polyklonalen Antikörper (Pillai und Levitsky 2009) oder anderer Immunsuppressiva (Geissler und Schlitt 2009). Bei monoklonalen Antikörpern fehlt die *first dose infusion reaction* (Pillai und Levitsky 2009), opportunistische Infektionen und PTLD sind im Vergleich mit Anti-Lymphozyten-Globulin (ALG) seltener (Pillai und Levitsky 2009).

1.2.1 Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper

IL-2RA sind monoklonale Anti-CD25-Antikörper. Sie binden spezifisch an die α -Kette des Interleukin-2-Rezeptors, der mit dem Oberflächenantigen-CD25 korrespondiert, welches nur auf aktivierten T-Lymphozyten zu finden ist. Durch die kompetitive Bindung des IL-2RA wird das Interleukin-2-Signal blockiert (Pascual et al. 2001). Die Interleukin-2-Signalkaskade führt über Second Messenger zum Eintritt in den proliferativen Zellzyklus aktivierter T-Lymphozyten und damit zu ihrer Differenzierung und klonalen Expansion (Queen et al. 1989). Durch die Blockade wird die Aktivierung der T-Lymphozyten und somit die Abstoßungsreaktion des Transplantats verhindert (EMEA 2007, EMEA 2008).

In großen randomisierten Studien wurde eine Reduktion der akuten Transplantatabstoßungsrate nach Nierentransplantation und ein gutes Toxizitäts- und Sicherheitsprofil nachgewiesen (Nashan et al. 1997, Vincenti et al. 1998, EMEA 2007, EMEA 2008). Webster et al. (2004) zeigten in ihrer Meta-Analyse eine signifikante Reduktion der akuten Abstoßungsreaktionen nach Nierentransplantation durch die zusätzliche Gabe von IL-2RA zur Standardimmunsuppression. Eine signifikante Erhöhung der Überlebensrate von Patienten, die zusätzlich IL-2RA zur Standardimmunsuppression erhielten, konnten Webster et al. (2004) jedoch nicht nachweisen. Bei beiden IL-2RA wurde eine gute Verträglichkeit nach Injektion beobachtet (Nashan et al. 1997, Pascual et al. 2001). Laut Pascual et al. (2001) kam es zu keinen toxischen Reaktionen, opportunistischen Erkrankungen oder Neoplasien im Zeitraum der Protokoll-Therapie. In Studien wurde von keiner Erhöhung der PTLD-Rate durch eine zusätzliche Induktionstherapie mit IL-2RA berichtet (Mucha et al. 2007). Es wurden bereits Fallstudien mit IL-2RA als Erhaltungstherapie bei Kindern nach Lebertransplantation und PTLD durchgeführt (Dharnidharka 2003). Der Einsatz der IL-2RA gilt als sicher und führt zu keinen signifikanten Nebenwirkungen (Fasola et al. 2005, Neuhaus et al. 2002).

Daclizumab (Zenapax®) ist ein humanisierter Antikörper, der mittels totaler Gensynthese aus Oligonukleotiden hergestellt wird (Queen et al. 1989, Pascual et al. 2001). Sein humaner Anteil beträgt 90%. Nur die kritischen hypervariablen Segmente für die Bindungsspezifität sind murin (Pascual et al. 2001). Daclizumab wurde zum 26. Februar 1999 zugelassen (EMEA 2007). Am 1. Januar 2009 wurde Daclizumab aus wirtschaftli-

chen Gründen, auf Bitten des Herstellers Roche, wieder vom Markt genommen (EMEA 2009).

In der Regel erhält der Patient insgesamt fünf Einzeldosen im Abstand von zwei Wochen von je 1 mg/kgKG. Die erste Behandlung mit Daclizumab erfolgt als Kurzinfusion (50 ml sterile Salzlösung über 15 Minuten i.v.) innerhalb von 24 Stunden vor der Transplantation (EMEA 2007). Damit wird über 90% der Lymphozyten-Proliferation für mindestens zwölf Wochen blockiert (Pascual et al. 2001).

Laut Pascual et al. (2001) kam es durch das lange Therapieprotokoll (60 Tage) zu verlängerten Liegezeiten im Krankenhaus. Um dies zu vermeiden, wurde die Anzahl der Einzeldosen auf zwei bis drei reduziert und dafür die Menge der Einzeldosis auf je 2 mg/kg/KG verdoppelt (Pascual et al. 2001). Für dieses Therapieprotokoll liegen jedoch laut Pascual et al. (2001) keine Phase-3-Studien vor. Fasola et al. (2005) verglichen in ihrer Studie Patientengruppen, die eine unterschiedliche Anzahl von Daclizumab-Gaben bekamen. Hierbei wurde kein Unterschied zwischen einer einfachen Gabe und einer multiplen Gabe des IL-2RA bezüglich der Wirksamkeit oder Inzidenz der Studienendpunkte beobachtet.

Basiliximab (Simulect®) ist ein auf dem Markt verfügbarer chimärer murin-humanisierter Antikörper (Nashan et al. 1997). Er ist seit dem 9. Oktober 1998 für die Nierentransplantation zugelassen (EMEA 2008). Basiliximab setzt sich aus einem humanen Immunglobulin-G1 (IgG1) als konstante schwere Ketten und einer κ -Leichtkette zusammen (Pascual et al. 2001). Die Chimärisation und Humanisierung haben erfolgreich zur Unterdrückung einer potenten Immunantwort auf den murinen Anteil des Antikörpers geführt (Nashan et al. 1997).

Basiliximab ist ein lösliches Pulver, das in Form einer Injektionslösung als Bolus oder als zwanzigminütige Infusion intravenös verabreicht wird (EMEA 2008). Der Antikörper wird in zwei Einzeldosen von je 20 mg verabreicht (EMEA 2008). Körpergewicht oder Geschlecht haben keinen Einfluss auf den Wirkungsspiegel (EMEA 2008). Bei Kindern unter 35 kg Körpergewicht wird die Dosis auf zweimal 10 mg reduziert. Die erste Dosis wird maximal zwei Stunden vor Transplantation und die zweite Dosis am vierten postoperativen Tag verabreicht (EMEA 2008). Die prophylaktische Inhibition der ersten Dosis der IL-2RA hält vier bis sechs Wochen an (Pascual et al. 2001).

1.3 Zielsetzung

Ziele dieser Arbeit sind ein systematischer Review und eine Meta-Analyse, um die Wirksamkeit der IL-2RA bei Patienten nach Lebertransplantation zu analysieren.

Es soll evaluiert werden, ob der Einsatz von IL-2RA die akuten Abstoßungsreaktionen (AR) und steroidresistenten akuten Abstoßungsreaktionen (SRAR) der Lebertransplantate signifikant reduziert (Primäre Endpunkte).

Als Parameter des Langzeiterfolges untersucht diese Arbeit zudem, ob die zusätzliche IL-2RA-Gabe das Auftreten von Transplantatverlust (GL) und Tod des Transplantatempfängers (D) signifikant verringert (Primäre Endpunkte).

Es soll evaluiert werden, ob typische Langzeit-Nebenwirkungen, die von Calcineurin-Inhibitoren und Glukokortikoiden induziert werden, durch immunsuppressive Protokolle mit verzögerter und/oder reduzierter CNI-Gabe und reduzierter oder ohne Steroid-Gabe signifikant reduziert werden (Sekundäre Endpunkte). Zusätzlich werden sekundäre Endpunkte ausgewertet, die das Sicherheitsprofil der Langzeit-Immunsuppression widerspiegeln.

Die Arbeit ist über einen längeren Zeitraum entstanden. Die in der Publikation von Goralczyk et al. (2011) veröffentlichten Daten sind im Rahmen der Dissertation nochmals aktualisiert worden.

2 Material und Methoden

2.1 Allgemeines zur Methode

Die Durchführung der systematischen Literatursuche, die Auswahl der Ein- und Ausschlusskriterien, die Wahl primärer und sekundärer Endpunkte sowie die statistische Analyse orientieren sich an dem „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions“ (Higgins et al. 2009, Kapitel 6, Kapitel 6.1.1.2) und den Meta-Analysen von Webster et al. (2004) und Kasturi et al. (2010) sowie dem Review von Webster et al. (2009). Des Weiteren wurde sich an den Checklisten und Flussdiagrammen von Moher et al. (2009) und Stroup et al. (2000) orientiert.

2.2 Systematische Literatursuche

Die ausgewählten Suchbegriffe wurden mit Booleschen Retrievals verknüpft. Die Literatursuche erfolgte zunächst ohne sprachliche oder zeitliche Limitierungen in fünf gängigen Datenbanken (EMBASE, The Transplant Library, PubMed, Medline, The Cochrane Library). Für alle erwachsenen Lebertransplantatempfänger wurde die Recherche in allen Datenbanken mit Varianten des folgenden Suchterminus durchgeführt: <liver transplantation AND (basiliximab OR daclizumab OR zenapax OR simulect OR "interleukin 2 receptor" OR "interleukin-2 receptor")>.

Für die Recherche nach Studien mit Kindern als Lebertransplantatempfänger wurde folgender Suchterm und Variationen genutzt: <liver transplantation AND (basiliximab OR daclizumab OR zenapax OR simulect OR "interleukin 2 receptor" OR "interleukin-2 receptor") AND (child OR children OR pediatric)>.

Alle erzielten Suchergebnisse wurden mit dem Literaturreferenz-Manager JabRef Version 2.6.0 gespeichert (Dickersin et al. 1994). Die Referenzlisten aller in Betracht kommenden Studien wurden manuell nach weiteren geeigneten Studien durchsucht.

Die erste Literatursuche für Erwachsene nach Lebertransplantation erfolgte im September 2009. Das letzte vollständige Update der Recherche erfolgte bis zum 27. Dezember 2012. Da kein öffentlicher oder privater Zugang zur Datenbank EMBASE möglich war, erfolgte aus dieser Datenbank das letzte Update zum 31.10.2010. Die syste-

matische Literatursuche der Studien über IL-2RA-Gabe nach Lebertransplantation bei Kindern erfolgte im November und Dezember 2012 in den Datenbanken The Transplant Library, PubMed und The Cochrane Library.

Die Datentreffer der Literatursuche wiesen teilweise unvollständige Datensätze auf. Im Einzelfall mussten fehlende Abstracte und vollständige Texte (Volltext) publizierter Studien mithilfe der Duplikate und durch Kontaktierung des Autors ermittelt werden. Die fehlenden Daten wurden manuell im Bibliotheksbestand gesucht, kopiert und digitalisiert oder über Fernleihe bestellt. Weiterhin wurde der Erstautor angeschrieben. Publikationen, die nicht in Deutsch oder Englisch veröffentlicht worden sind, wurden durch einen Muttersprachler mit medizinischer Ausbildung übersetzt (siehe Goralczyk et al. 2011).

2.3 Auswahl der Publikationen

Nach der primären Suche in den Datenbanken erfolgte die Prüfung des Titels, des Autors, des Erscheinungsdatums, identischer Publikations-Referenzen und des Herausgebers aller Datentreffer, um Duplikate auszuschließen. Die Auswahl der verbliebenen Studien erfolgte manuell und mit Hilfe des JabRef-Managers.

Falls von einer Studie mehrere Veröffentlichungen vorlagen, wurde für die Meta-Analyse die letzte Volltext-Veröffentlichung als Index-Publikation ausgewählt, die möglichst eine Nachbeobachtungszeit von einem Jahr haben sollte. Zusatzinformationen aus den ergänzenden Veröffentlichungen, die die Endpunkte betreffen, wurden extrahiert und in der Studiencharakteristik entsprechend ergänzt.

Es wurden Artikel zu anderen Themen, nicht kontrollierte Studien und Studien mit anderen Vergleichsmedikamenten ausgeschlossen. Als zweiter Untersuchungsschritt erfolgte die inhaltliche Prüfung der Abstracts. Anhand des Volltextes wurde in einem dritten Untersuchungsschritt beurteilt, ob diese Studien in die Meta-Analyse einzuschließen sind. Die drei Untersuchungsschritte wurden parallel von zwei Reviewern ausgeführt. Das Ergebnis wurde mit einem dritten Reviewer diskutiert. Details zu den Reviewern finden sich in den Publikationen Goralczyk et al. (2011) und Crins et al. (2014).

Die Auswahl der Studien erfolgte nach definierten Ein- und Ausschlusskriterien. Primär sollten verblindete, randomisierte, prospektive und kontrollierte Studien über Erstempfänger eines Lebertransplantats in die Meta-Analyse eingeschlossen werden. Mangels

einer ausreichenden Anzahl von solchen Studien wurden auch nicht-verblindete und nicht-randomisierte Studien eingeschlossen. Zudem erfolgte der Einschluss von Studien mit prospektiver Experimentalgruppe und retrospektiver Kontrollgruppe, da nach der Expertenmeinung der Rezensenten der Zeitschrift „*Hepatology*“ historische Kontrollgruppen nicht grundsätzlich den simultanen nicht-randomisierten Kontrollgruppen unterlegen seien. Der Vorteil der historischen Kontrollgruppen bestehe zudem darin, von dem Risiko der Selektionsverzerrung unabhängig zu sein.

Studien über Lebertransplantationen bei Kindern wurden separat von den Studien über adulte Lebertransplantatempfänger analysiert (siehe Kapitel 3.1). Da die Lebertransplantation bei Kindern im Vergleich zu der bei Erwachsenen in der Medikamentendosierung, der Art der Transplantationsmethoden (erhöhte Split-Lebertransplantationsrate) und der Überlebenszeitraten von Organ und Empfänger abweichen.

Pharmakologische Studien wurden aufgrund der sehr kurzen Nachbeobachtungszeit ausgeschlossen. Retransplantierte und Multiorgantransplantierte sind aufgrund ihres erhöhten Abstoßungsrisikos von der Meta-Analyse ausgeschlossen worden.

IL-2RA wurden mit Placebo oder keiner äquivalenten Medikamentengabe verglichen. Alle weiteren immunsuppressiven Medikamente, wie z.B. MMF, wurden mit gleicher Dosierung in Experimental- und Kontrollarm verabreicht. Zusätzlich wurden zwei medikamentöse Forschungsansätze mit alternativer Basisimmunsuppression in die Meta-Analyse eingeschlossen. Hierzu wurden für die Meta-Analyse drei Vergleichsgruppen gebildet.

Die erste beinhaltet alle kontrollierten Studien, die IL-2RA mit Placebo oder keiner Heilbehandlung (keinem Medikament) vergleichen. In beiden Studienarmen wird ansonsten mit Standardimmunsuppression therapiert. Im Folgenden wird diese Gruppe *IL-2RA only* genannt. In der zweiten Untergruppe werden alle kontrollierten Studien eingeschlossen, die IL-2RA und verzögerte und/oder reduzierte CNI-Gabe in ihrer Experimentalgruppe verabreichen. Diese Studien vergleichen ihre Experimentalgruppe mit einer Kontrollgruppe, die Placebo oder keine Heilbehandlung in Kombination mit Standardimmunsuppression therapiert. Diese Subgruppe wird im Folgenden als *delayed/reduced CNI* bezeichnet. Die dritte Untergruppe schließt alle kontrollierten Studien ein, die IL-2RA und reduzierte oder keine Glukokortikoid-Gabe mit Placebo oder keiner Heilbehandlung und Standardimmunsuppression vergleichen. Sie wird in dieser Arbeit mit *no/low steroids* abgekürzt.

2.4 Endpunkte

2.4.1 Primäre Endpunkte

Die primären Endpunkte wurden als binomiale Messvariablen ausgewertet. Es wurde die Anzahl der Patienten und Patientinnen mit folgenden Ereignissen analysiert:

- akute Abstoßungsreaktion (*acute rejection* (AR); Definition: medikamentös behandelt (Tippner et al. 2001))
- steroidresistente akute Abstoßungsreaktion (*steroid resistant acute rejection* (SRAR))
- Transplantatverlust (*graft loss* (GL))
- Tod des Transplantatempfängers (*death* (D))

2.4.2 Sekundäre Endpunkte

Das Risiko des Auftretens typischer Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie wurde als binäre Messvariablen analysiert:

- renale Dysfunktion (fasst Dialyse-pflichtiges Nierenversagen, Oligurie, Anurie, renale Dysfunktion zusammen; Definition: Nephrotoxizität als Nebenwirkung der CNI-Therapie (Farkas et al. 2009))
- sekundäre Malignome (außer HCC-Rezidive)
- Lymphom
- Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD)
- De novo-arterieller Hypertonus (HTN; Glukokortikoid-Nebenwirkung)
- Post-Transplant-Diabetes mellitus (PTDM; Glukokortikoid-Nebenwirkung)
- De novo-Hyperlipoproteinämie (HLP; Glukokortikoid-Nebenwirkung)
- unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW, *adverse events* (AE))
- schwere unerwünschte Arzneimittelwirkung (SUAW, *severe AE* (SAE))
- infektiöse Komplikationen (*infectious complication*): bakteriell, viral, fungal
- CMV-Infektion

Zudem wurden folgende kontinuierliche sekundäre Endpunkte als Messvariablen analysiert:

- Serum-Kreatinin (sKrea) in [mg/dl]

- geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) in [ml/min] (Schätzung bei Erwachsenen nach der Cockcroft-Gault-Formel (Cockcroft und Gault 1976) oder mittels der Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) -Formel nach Levey et al. (1999))

2.5 Beurteilung der Studienqualität

Die zu bewertenden Daten und die Autoren wurden gegenüber den Gutachtern nicht verblindet. Folgende Qualitätsmerkmale wurden bewertet: Verblindung, Randomisierung, verdeckte Zuordnung (*concealment of allocation*), Intention-to-treat-Analyse (ITT-Analyse), Vollständigkeit der Nachbeobachtungszeit (*completeness of follow-up*) und die Methoden der Studien, mit fehlenden Daten oder Messwerten umzugehen (*missing values*). Die Definitionen der Qualitätsmerkmale sind dem Cochrane Handbook (Higgins et al. 2009, Kapitel 15.8, 16.1, 16.2.1), dem Cochrane-Glossar (2011) oder dem Review von Webster et al. (2009, S. 6) entnommen.

Patienten brachen die Studie vorzeitig ab, wenn sie starben, erneut transplantiert wurden, nicht mehr zu den Messungen erschienen oder aufgrund von Komplikationen aus dem Studienprotokoll ausschieden.

2.6 Datenextraktion

Die Datenextraktion erfolgte mithilfe eines selbst entworfenen, standardisierten Studienauswahlprotokolls. Für den Fall, dass Messdatenwerte nicht explizit im Fließtext oder in Tabellen genannt wurden, erfolgte die Extraktion aus vorhandenen Grafiken. Kontinuierliche Daten wurden als arithmetischer Mittelwert (*mean*) und seiner Standardabweichung (SD) extrahiert. Daten, die nur im Median mit Minimum und Maximum angegeben waren, wurden von der Datenanalyse ausgeschlossen.

Im Falle, dass relevante Messwerte nicht in der Publikation aufgeführt waren, wurden die Autoren um diese Daten in schriftlicher Form gebeten. Da keine Antworten zu den fehlenden Messvariablen eintrafen, wurde entsprechend Higgins et al. (2009, Kapitel 16.1.2) die Analyse nur mit vorhandenen Messdaten durchgeführt.

2.7 Datenanalyse

2.7.1 Einleitung

Die Meta-Analyse ist eine statistische Methode, um mehrere Studienergebnisse zu einer Fragestellung quantitativ zusammenzufassen. Ziel ist, die Genauigkeit des Effektschätzers zu erhöhen, um ein aussagekräftigeres Gesamtergebnis im Vergleich zu den Einzelstudien zu erhalten. Zur Analyse der Daten wurde das Statistikprogramm „R environment for statistical computing“, Version 2.11.0 (R Development Core Team 2010) mit den Paketen „metafor“, Version 1.4-0 (Viechtbauer 2010), „meta“, Version 1.5-0 (letztes Update von Schwarzer 2013, Version 3.1-0), und „lme4“, Version 0.999375-37 (Bates und Maechler 2010) verwendet.

2.7.2 Effektmaße der Meta-Analyse

Zur Berechnung des Effekts bei dichotomen Variablen wird das relative Risiko (RR) (Cochrane-Glossar 2011, Schwarzer et al. 2004) und bei kontinuierlichen Endpunkten die Mittelwertdifferenz (*mean difference*, MD) benutzt. Das Ergebnis einer Analyse ist hinsichtlich der Prüftherapie zum 5%-Niveau signifikant, wenn das 95%-Konfidenzintervall für das RR nicht die 1 enthält oder (äquivalent) wenn der p-Wert kleiner als 0,05 ist (Higgins et al. 2009, Kapitel 12.4.1). Die Ergebnisse der Endpunkte der Meta-Analyse und die Einzelergebnisse der analysierten Studien werden durch einen Forest-Plot grafisch dargestellt (Cochrane-Glossar 2011). Die NNT gibt an, wie viele Patienten im Mittel mit der neuen Behandlungsmethode therapiert werden müssen, um einen Patienten vor einem unerwünschten Ereignis zu bewahren (Cochrane-Glossar 2011).

2.7.3 Modelle mit zufälligen und festen Effekten

2.7.3.1 Das Modell

Beide Modelle sind statistische Methoden, um Ergebnisse aus einzelnen Studien zusammenzufassen. Die Methoden werden zur Analyse kontinuierlicher und binärer Daten für Meta-Analysen verwendet. Sie unterscheiden sich in ihrer Annahme über die Ursache

der Ungenauigkeit des Gesamtschätzers (Cochrane-Glossar 2011). Das Modell mit festen Effekten (*fixed effects model*) geht davon aus, dass jede Studie denselben Effekt schätzt. Unterschiede in den Schätzern der einzelnen Studien werden lediglich durch eine Ungenauigkeit der Schätzung verursacht. Die Ungenauigkeit des Gesamteffekts ist daher nur durch die Variation **innerhalb** der einzelnen Studien beeinflusst (Cochrane-Glossar 2011). Das Modell mit zufälligen Effekten (*random effects model*, REM) geht zusätzlich von einer Variation des Effekts **zwischen** den unterschiedlichen Studien aus. Deshalb wird bei diesem Modell der Einfluss auf die Ungenauigkeit des Gesamteffekts durch die Variation innerhalb der einzelnen Studien und die Variation zwischen den Studien geschätzt (Cochrane-Glossar 2011). Das Modell mit festen Effekten lässt sich nach Hartung et al. (2008, S. 44) darstellen als

$$Y_i = \mu + \varepsilon_i \quad (1)$$

wobei Y_i der Effektschätzer der i -ten Studie ist. μ ist der gesuchte wahre Effekt, und ε_i ist der Schätzfehler, der auf die begrenzte Präzision der Messung zurückzuführen ist. In der Regel wird angenommen, dass ε_i normalverteilt ist mit Mittelwert 0 und Varianz gleich σ^2_i , dem quadrierten Standardfehler der i -ten Studie.

Das Modell mit zufälligen Effekten nach Hartung et al. (2008, S. 74) wird dann formuliert als

$$Y_i = \mu + u_i + \varepsilon_i \quad (2)$$

wobei der zusätzliche Term u_i als Schätzer der Variation zwischen den Studien wiederum als normalverteilt mit Varianz τ^2 angenommen wird. Die Heterogenität $\tau^2 \geq 0$ modelliert dabei eine zusätzliche Streuung zwischen den Ergebnissen der einzelnen Studien, die nicht allein auf mangelnde Genauigkeit der Parameterschätzung zurückzuführen ist. Mögliche Ursachen sind zum Beispiel Unterschiede in den Patientencharakteristika oder Intervention zwischen den Studien (Cochrane-Glossar 2011). Die Ergebnisse der vorliegenden Meta-Analyse werden als REM angegeben.

2.7.3.2 Effektschätzung

Das Modell mit zufälligen Effekten lässt sich mithilfe der *inverse-variance*-Methode nach DerSimonian und Laird (1986) berechnen. Die gepoolten Schätzer ergeben sich dabei

jeweils als gewichtete Mittel der Einzelergebnisse, wobei die Gewichte proportional zum Inversen der Summe von σ_i^2 und τ^2 sind. Der Schätzer hat damit nach Hartung et al. (2008, S. 93) die Form

$$\hat{\mu} = \sum_{i=1}^k w_i Y_i \quad (3)$$

wobei sich die Gewichte w_i nach Hartung et al. (2008, S.93) eben ergeben als

$$w_i = \frac{\frac{1}{\sigma_i^2 + \tau^2}}{\sum_{j=1}^k \frac{1}{\sigma_j^2 + \tau^2}} \quad (4)$$

Das Modell mit festen Effekten schätzt $\tau = 0$. Bei wachsendem τ gleichen sich die Gewichte an, während die größten Unterschiede bei $\tau = 0$ zu beobachten sind.

Zur Schätzung der Heterogenität τ steht eine große Anzahl von Verfahren zu Verfügung (siehe Sidik und Jonkman 2007). Es wurden hier die im metafor Package implementierte *restricted maximum likelihood* (REML) Methode verwendet (Viechtbauer 2010). Die Konfidenzintervalle für die residuale Heterogenität τ^2 und die übrigen Parameter wurden nach der *Q-profile* Methode ermittelt (Viechtbauer 2007). Es wurden Wald-Tests durchgeführt und Konfidenzintervalle für die Schätzer der Parameter gewonnen (Paket „metafor“, Viechtbauer 2010).

2.7.4 Schätzung der Heterogenität

2.7.4.1 Heterogenität I^2

Zur Schätzung des Anteils der Heterogenität zwischen den Studien an der Gesamtstreuung wurde I^2 nach Higgins et al. (2003, siehe (6)) berechnet. I^2 gibt in Prozent an, welcher Anteil der Variation (Abweichung) zwischen den Studien durch Heterogenität bedingt ist. Berechnung von I^2 :

$$I^2 = (Q - (k-1)) / Q \quad (5)$$

wobei k die Anzahl der Studien und Q die *Cochran's heterogeneity statistic* ist.

2.7.4.2 Cochran's Q-Test

Der Q-Test nach Cochran ist ein Test auf Heterogenität zwischen Studien in einer Meta-Analyse (Higgins et al. 2003). Q kann aus I^2 und umgekehrt berechnet werden. Der Test stellt das Verhältnis von gemessener Heterogenität und Gesamtvariabilität dar.

Die Berechnung des Q-Test nach Cochran erfolgte nach Hartung et al. (2008, S.37):

$$Q = \sum_{i=1}^k \frac{(y_i - \hat{\mu})^2}{\sigma_i^2} \quad (6)$$

2.7.5 Metaregression

Bei allen primären Endpunkten und bei beobachteter signifikanter Heterogenität erfolgte eine Subgruppenanalyse und Metaregression („metafor“ package, Viechtbauer 2010). Diese erfolgte in folgenden a priori definierten Gruppen: Randomisierungsstatus, Vergleichsgruppenzugehörigkeit, Art des IL-2RA, Art des CNI, der zusätzliche Gebrauch von MMF und Zeitgruppe. Für die primäre Analyse wurden die Effektmesswerte der Studien mit verschiedenen Nachbeobachtungszeiten gepoolt. Die Zeitgruppe aller Messwerte von „drei bis sechs Monaten“ wurde mit der Gruppe „zwölf Monate und länger“ verglichen. Die Metaregression der Subgruppen erfolgte, um einen möglichen Einfluss durch die Unterschiede in der Analyse auf die Messwerte zu beurteilen, und feststellen zu können, ob dieser Einfluss der Grund für die beobachtete Heterogenität ist.

Der Effekt von Studienlevel-Kovariaten auf die Gesamtabstoßungsrate wurde mittels des geeigneten generalisierten linearen gemischten Modells (GLMM = *generalized linear mixed model*) nach Bates und Maechler (2010) bewertet, da es sich statistisch betrachtet um ein gemischtes Modell handelt, sobald $\tau > 0$ ist.

Wurde eine Heterogenität beobachtet, erfolgte eine Regressionsdiagnostik des Modells mit zufälligen Effekten. Dafür wurde die Berechnung der externen *Studentized residuals*, der *Cook's distance* und die Gewichtung mithilfe von passenden Modellen durchgeführt, um auffällige Studien zu identifizieren und ihren Einfluss zu quantifizieren (Paket „metafor“, Viechtbauer 2010). Die residuale Heterogenität wurde durch das Schätzen

von τ^2 und der Test Statistik Q mittels der *leave-one-out deletion* Methode erkundet. Bei dieser Methode wird die Schätzung von τ^2 und der Test Statistik Q durch das Entfernen jeder einzelnen Studie in der Berechnung geprüft (Paket „metafor“, Viechtbauer 2010).

2.7.6 Publikationsbias

2.7.6.1 Allgemeines

Als Publikationsbias wird die Verzerrung des gesuchten tatsächlichen Effektschätzers durch nicht veröffentlichte Studienergebnisse bezeichnet. Es gibt eine unbekannte Anzahl an Studien mit statistisch nicht signifikanten Ergebnissen, nicht den Standardmethoden folgenden Studien oder Studien mit Mängeln in der Auswahl der Population, sodass diese nach der Durchführung nicht veröffentlicht wurden. Auch diese Studien tragen zur Schätzung des wahren Effektschätzers bei und sollten daher in den Analysen berücksichtigt werden. Die Nichtberücksichtigung solcher Literatur führt zu einer Überschätzung des Therapieeffektes, dem sogenannten *publication bias* (Hilgers et al. 2007, S. 289).

2.7.6.2 Funnel-Plot und trim-and-fill-Methode

Das Streudiagramm ist eine visuelle Darstellung des Publikationsbia(s) basierend auf der Annahme, dass die Verfügbarkeit der Daten (also Publikationen) unabhängig von Größe und Richtung des Messfehlers ist (Egger et al. 1997). Besteht kein Publikationsbias, hat der Funnel-Plot eine symmetrische Form entsprechend eines umgekehrten Trichters, denn alle Schätzer zielen auf den tatsächlich vorliegenden Wert (Egger et al. 1997). Besteht ein Publikationsbias, so ist der Graph schräg oder asymmetrisch, da Abweichungen der gemessenen Werte in der einen oder anderen Richtung bevorzugt oder gar nicht publiziert werden (Egger et al. 1997). Der Test auf Funnel-Plot-Asymmetrie nach Viechtbauer (2010) bestätigt potentiell bestehende Asymmetrie.

Bestand der Verdacht auf ein Publikationsbias, wurde das Modell mit zufälligen Effekten mit Daten, die mithilfe der *trim-and-fill*-Methode geschätzt wurden, erweitert (Viechtbauer 2010). Die *trim-and-fill*-Methode nach Duval und Tweedie (2000) ist eine grafische Methode, die Schätzer der nicht veröffentlichten Studien in die Grafik einzufügen.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Studien mit pädiatrischen Patienten nach Lebertransplantation

3.1.1 Systematische Literatursuche

Die Literatursuche der Datenbanken erbrachte insgesamt 325 Datentreffer (siehe Crins et al. 2014, Fig. 1). Nach der Durchsicht des Volltextes verblieben 20 kontrollierte Studien. Von diesen waren 13 ergänzende Veröffentlichungen wie Abstracts und Follow-up-Berichte (Ganschow et al. 2001a, Ganschow et al. 2000b, Ganschow et al. 2001c, 2 x Schüler et al. 2004, Heffron et al. 2001a, Heffron et al. 2002, 2 x Spada et al. 2004a, Spada et al. 2004b, Reding et al. 2003, Heffron et al. 2001b). In einer Studie wurden die Ergebnisse der Lebertransplantationen von Erwachsenen und Kindern zusammengefasst (Heffron et al. 2002). Sechs Englisch sprachige Studien qualifizierten sich für die Meta-Analyse.

3.1.2 Charakteristik der eingeschlossenen Studien

Drei Studien (Ganschow et al. 2005, Gibelli et al. 2004, Schuller et al. 2005) wurden für die Meta-Analyse der Vergleichsgruppe 1: *IL-2RA only* zugeordnet. Heffron et al. (2003) entsprechen den Kriterien der Vergleichsgruppe 2: *delayed/reduced CNI*. Zwei Studien (Spada et al. 2006, Gras et al. 2008) wurden in die Vergleichsgruppe 3: *no/low steroids* eingeordnet. Als zusätzliches Ausschlusskriterium gaben Spada et al. (2006) schwere Nierendysfunktion und Gras et al. (2008) Autoimmunhepatitis an. Insgesamt werden 429 (Exp 247/Kon 182) Lebertransplantierte in der vorliegenden Arbeit analysiert. Ganschow et al. (2005) und Gibelli et al. (2004) sprachen von *matched patients* in der Kontrollgruppe. Das mittlere Alter der Transplantatempfänger beträgt in der Experimentalgruppe 3,6 Jahre und in der Kontrollgruppe 3,5 Jahre. Das Geschlechterverhältnis der Transplantatempfänger in den Studien mit Angaben beträgt in der Experimentalgruppe von Jungen zu Mädchen 1:0,9 (78/87) und in der Kontrollgruppe 1:0,7 (42/60). Keine Studie gab ihren Patienten einen Placebo in der Kontrollgruppe. In zwei Studien wurde Daclizumab als Induktionsmedikament verwendet (Schuller et al. 2005, Heffron

et al. 2003). Als Calcineurin-Inhibitor wurden in zwei Studien (Ganschow et al. 2005, Gibelli et al. 2004) Ciclosporin A verabreicht. Die Studien Schuller et al. (2005) und Heffron et al. (2003) verabreichten zusätzlich Mycophenolatmofetil (MMF). In der Studie Gras et al. (2008) wurden die ersten neun Kinder der Studie aus Sicherheitsgründen mit MMF therapiert. In allen Studien erhielten die Patienten Glukokortikoide – mit Ausnahme der Patienten, die in der Vergleichsgruppe *no/low steroids* eine Steroid-freie Intervention erhielten (Spada et al. 2006, Gras et al. 2008). In zwei Studien betrug die Follow-up-Zeit für die primären Endpunkte nur sechs Monate (Gibelli et al. 2004, Schuller et al. 2005). Die Zusammenfassung der Charakteristik und die detaillierte Beschreibung der Begleitmedikation befindet sich in Tabelle 1 sowie Tabelle 3 in Crins et al. (2014).

3.1.3 Qualität der eingeschlossenen Studien

Eine Verblindung wurde bei keiner der analysierten Studien beschrieben. Lediglich drei Studien waren prospektiv (Schuller et al. 2005, Heffron et al. 2003, Spada et al. 2006) und zwei davon waren randomisiert (Heffron et al. 2003, Spada et al. 2006). Die verdeckte Zuordnung (*allocation concealment*) der Randomisierung bei Heffron et al. (2003) war inadäquat, da eine Randomisierung (3:1) mit sequenzieller Zuweisung erfolgte. Spada et al. (2006) berichteten von einer Randomisierung, beschrieben aber nicht das Vorgehen, sodass diese Zuordnung als unklar bewertet werden muss. Drei Studien arbeiteten mit einer retrospektiven Kontrollgruppe (Ganschow et al. 2005, Gibelli et al. 2004, Gras et al. 2008). Vier Studien führten eine adäquate (ITT)-Analyse durch, wobei Spada et al. (2006) Details dazu beschrieben. Bei drei Studien (Ganschow et al. 2005, Schuller et al. 2005, Gras et al. 2008) wird von einer Durchführung der ITT-Analyse ausgegangen, da die Autoren am Ende von allen Patienten berichten. Gibelli et al. (2004) schlossen Patienten von seiner Studie aus, die nur eine Dosis des Prüfpräparats erhielten. Diese Studie wurde daher als *per-protocol analysis* eingestuft (Higgins et al. 2009, Kapitel 16.2.1). Es wurden keine präzisen Angaben über die Handhabung fehlender Messwerte gemacht. Die Vollständigkeit der Nachbeobachtungszeit wurde lediglich bei Spada et al. (2006) und Gras et al. (2008) angegeben. In der Tabelle 2 in Crins et al. (2014) werden die Details der Qualitätsbeurteilung der eingeschlossenen Studien beschrieben.

	ProE	ProK	Rand	AlCo	Blind	ITT	Inkom
Ganschow et al. 2005	+	-	-	?	-	+	-
Gibelli et al. 2004	+	-	-	?	-	+	-
Schuller et al. 2005	+	+	-	?	-	+	-
Heffron et al. 2003	+	+	+	-	?	?	-
Spada et al. 2006	+	+	+	?	?	+	-
Gras et al. 2008	+	-	-	?	-	+	-

Abb. 1: Zusammenfassung des Biasrisikos aller eingeschlossenen Studien.

Abkürzungen: rote Kreise - inadäquat oder „nicht getan“; gelbe Kreise - unklar; grüne Kreise - durchgeführt und adäquat; ProE - Prospektive Experimentalgruppe; ProK - Simultane Kontrollgruppe; Rand - Randomisierung; AlCo - allocation concealment; Blind - Verblindung; ITT - ITT-Analyse; Inkom - inkomplette Daten der Endpunkte.

3.1.4 Analyse der primären und sekundären Endpunkte

3.1.4.1 Akute Abstoßungsreaktion

Die Gabe von IL-2RA zusätzlich zur medikamentösen Standard-Zweifach- oder Dreifachtherapie reduziert signifikant das Risiko eine AR zu erleiden (RR 0,38; CI [0,22-0,66]; $p=0,0005$; Fig. 2 in Crins et al. 2014). Die NNT ist 3,6. Gibelli et al. (2004), eine kleine ältere Studie mit retrospektiver Kontrollgruppe und großer Abweichung des Effektschätzers, verursacht in der Meta-Analyse eine signifikante Heterogenität $p\text{-Het}=0,0126$ (AR aller Studien ohne Gibelli et al. [2004]: RR 0,30; CI [0,21-0,43]; $p<0,0001$; $p\text{-Het}=0,9368$). In den Subgruppen randomisierte Studien, Basiliximab, Daclizumab, mit zusätzlicher MMF-Gabe, Vergleichsgruppe 3: *no/low steroids*, Tacrolimus, prospektive Studien, „AR klinisch definiert und histologisch gesichert“ und zum Nachbeobachtungszeitpunkt von „zwölf Monate und länger“ werden akute Abstoßungsreaktionen durch die Gabe von IL-2RA in der Experimental-Gruppe statistisch signifikant reduziert (Details siehe Crins et al. 2014). Bei der Meta-Analyse der Studien mit pädiatrischen Patienten zeigt sich keine statistisch signifikante Reduktion der AR für die Subgruppen nicht-randomisierten Studien und Studien mit dem Nachbeobachtungszeitpunkt von „sechs Monaten“, für die Subgruppe mit Ciclosporin basierter Immunsuppression, für die Vergleichsgruppe 1: *IL-2RA only* und für die Subgruppe historische Kontrollgruppe. Im Funnel-Plot, sortiert nach Art der Definition der AR, zeigt sich lediglich die Studie mit nicht berichteter Methode abweichend im Vergleich zu den Studien mit klinischer Definition der AR und anschließend bioptischer Sicherung. Der Regressionstest des Funnel-Plot aller akuten Abstoßungsreaktionen zeigt keine signifikante Asymmetrie ($p=0,1491$). Dies spricht für kein vorhandenes Publikationsbias. Zudem zeigt die Metaregression,

dass die akute Abstoßungsreaktion eine knapp nicht signifikante reduktive Tendenz zugunsten des Moderators Nachbeobachtungszeit von „zwölf Monate und länger“ hat (Ratio des RR 0,44). Potentielle Konfounder wie Vergleichsgruppenzugehörigkeit zu *delayed/reduced CNI* und *no/low steroids*, das Modell ohne Kovariaten und die „klinische Definition der AR“ zeigen eine marginale residuale Heterogenität (Tabelle 1). Vergleichsweise wird auch bei Kindern nach Nierentransplantation eine ähnlich reduktive Tendenz der AR und SRAR durch Induktionstherapie mit IL-2RA beobachtet (Swiatecka-Urban et al. 2001, Vester et al. 2000, Vester et al. 2001). Es gibt nur vereinzelt publizierte pädiatrische Studien, die von einer IL-2RA-Induktionstherapie nach Lungen- und Herztransplantation berichten (Sweet et al. 2001, Ford et al. 2005, Grundy et al. 2009). Die Reduktion der AR durch IL-2RA ist nach Lebertransplantation deutlicher zu beobachten als bei Herz-, Nieren- oder Lungentransplantation.

Tabelle 1: Metaregression des Endpunkts akute Abstoßungsreaktion (Kinder)

Potentielle Störfaktoren	Anteil am RR	Test auf Moderatoren	Test auf Heterogenität	
	[95% CI]	p-Mod-Wert	τ^2 † [95% CI]	p-Het-Wert
Modell ohne Kovariaten	NA	NA	0,203 [0,008-1,960]	0,01
Daclizumab vs. Basiliximab	0,61 [0,17-2,24]	0,35	0,183 [0-3,735]	0,06
Tacrolimus vs. Ciclosporin A	0,53 [0,18-1,58]	0,18	0,147 [0-2,24]	0,12
MMF vs. kein MMF	0,49 [0,09-2,74]	0,32	0,086 [0-9,732]	0,25
Vergleichsgruppe 2 vs. Vergl. 1	0,69 [0,08-5,79]	0,77	0,318 [0,003-7,213]	0,02
Vergleichsgruppe 3 vs. Vergl. 1	0,64 [0,06-6,45]	0,77	0,318 [0,003-7,213]	0,02
Follow-up: 12 Mo/länger vs. 6 Mo	0,44 [0,18-1,08]	0,06	0,017 [0-2,854]	0,32
AR Definition klinisch vs. andere	0,41 [0,20-0,86]	0,04	0,243 [0,015-3,047]	0,008

Tabelle 1: Metaregression zur Untersuchung des summarischen Risikos / Gesamtrisikos des primären Endpunktes, hier die akute Abstoßungsreaktion, auf potentielle Störfaktoren. Die Ergebnisse werden als Anteil am relativen Risiko von jedem potentiellen Modifikator im Vergleich mit dem relativen Risiko der Referenzkategorie dieses Störfaktors angegeben. Ratio < 1 entspricht einem kleineren relativen Risiko der Studien, die diesen potentiellen Störfaktor haben, damit reflektieren sie jedoch ebenfalls einen größeren Nutzen für dieses Merkmal. **Abkürzungen:** **p-Mod** - p-Wert für den Test auf Moderatoren; τ^2 † - Schätzung der residualen Heterogenität; **p-Het** - p-Wert für den Heterogenitätstest; **NA** - not available (nicht verfügbar); **CI** - Konfidenzintervall; **vs.** - versus, **AR** - akute Abstoßungsreaktion, **RR** - relatives Risiko, **Mo** - Monate, **Vergl.** - Vergleichsgruppe, **MMF** - Mycophenolatmofetil.

3.1.4.2 Steroidresistente akute Abstoßungsreaktion

In Spada et al. (2006) wurden keine SRAR - Ereignisse beobachtet, diese Studie wird bei der Meta-Analyse nicht berücksichtigt. Das Auftreten einer SRAR nach Lebertransplantation bei pädiatrischen Patienten wird durch die zusätzliche Gabe von IL-2RA deutlich reduziert. Das Ergebnis ist aber statistisch nicht signifikant (RR 0,44; CI [0,19-1,03]; p=0,12; p-Het=0,3107; 5 Kohorten). Auch hier ist die Studie Gibelli et al. (2004) für eine signifikante Heterogenität (p-Het=0,4863) in der Meta-Analyse verantwortlich. Nach ihrem Ausschluss von der Analyse, lässt sich eine statistisch signifikante Reduktion der SRAR beobachten (RR 0,34; CI [0,14-0,79]; p=0,0123; p-Het=0,4863; 4 Kohorten). Die

Subgruppenanalyse der Studien beschreibt eine signifikante Reduktion der SRAR zugunsten der IL-2RA-Induktionstherapie zum Nachbeobachtungszeitpunkt von „zwölf Monate und länger“, für randomisierte Studien, für alle Tacrolimus-basierten Studien sowie für die Subgruppe mit prospektive Studien, die eine zusätzliche MMF-Gabe durchführten und gleichzeitig Daclizumab verwendeten (Details siehe Crins et al. 2014). Es zeigt sich hingegen keine signifikante Reduktion der SRAR zugunsten der Experimentalgruppe durch die Verwendung von Ciclosporin, durch die Basiliximab-Gabe, in der Subgruppe ohne zusätzliche MMF-Gabe, den medikamentösen Vergleichsgruppen, bei den nicht-randomisierten Studien und bei Studien mit historischer Kontrollgruppe. In der Metaregression wird keine statistisch signifikante Heterogenität beobachtet.

3.1.4.3 Transplantatverlust und Tod des Transplantatempfängers

Durch die Gabe von IL-2RA lässt sich die Sterbe- und Transplantatverlustrate in der Experimentalgruppe um ein Drittel reduzieren. Auch wenn das Ergebnis statistisch nicht signifikant ist (GL: RR 0,65; CI [0,34-1,21]; p=1737; p-Het=0,3616; 4 Kohorten; D: RR 0,61; CI [0,27-1,37]; p=0,2296; 4 Kohorten), hat es für die betroffenen pädiatrischen Patienten eine relevante Bedeutung. Das Ergebnis ist zudem vergleichbar mit dem reduktiven Trend, der in der Meta-Analyse bei adulten Patienten nach Lebertransplantation zu beobachten ist. Mögliche Ursachen für das statistisch nicht signifikante Ergebnis liegen zum einen in der zu geringen Patientenzahl und Nachbeobachtungsdauer und zum anderen an der statistisch abweichenden Studie von Spada et al. (2006).

3.1.4.4 Renale Dysfunktion, Komplikationen und Nebenwirkungen

Durch die zusätzliche Therapie mit IL-2RA konnte das Auftreten von renaler Dysfunktion, HTN, Infektion im Allgemeinen und bakteriellen Infektionen in der Experimentalgruppe reduziert werden. Keines der Ergebnisse ist statistisch signifikant (Details siehe Crins et al. 2014). Das Risiko an einer PTLD, viralen oder fungalen Infektionen zu erkranken ist in der Experimentalgruppe sogar erhöht (siehe Crins et al. 2014). Die sekundären Endpunkte Malignität, PTDM und HLP konnten aufgrund spärlicher Daten nicht analysiert werden. Eine Subgruppenanalyse ist nur für die Vergleichsgruppe 1: IL-

2RA *only* und nur für die sekundären Endpunkte renale Dysfunktion, HTN und PTLD möglich. Hier zeigt sich eine reduktive Tendenz.

3.2 Studien mit adulten Patienten nach Lebertransplantation

3.2.1 Systematische Literatursuche

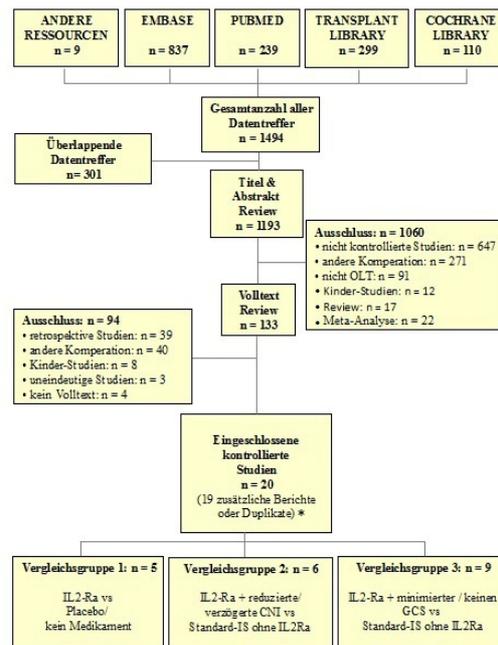


Abb. 2: Flussdiagramm der systematischen Literatursuche und Sortierung der Datentreffer. **Abkürzungen:** IL-2Ra -Interleukin-2-Rezeptor-Antagonisten; IS - Immunsuppression; OLT - orthotope Lebertransplantation; GCS - Glukokortikoide; * - Ergänzende Veröffentlichungen zumeist Kongress-Abstracts oder Follow-up-Berichte: Mayer et al. 2003, Filippini et al. 2001, Filippini et al. 2002, Filippini et al. 2004, Filippini et al. 2005, Fasola et al. 2004, Heffron et al. 2001a, Kato et al. 2001, Kato et al. 2005, Klintmalm et al. 2007, Klintmalm et al. 2008, Klintmalm et al. 2009, Sher et al. 2012, Lupo et al. 2005, Mayer und Neuberger 2008, Kovarik et al. 1998, Kovarik et al. 2001.

Die systematische Literatursuche erbrachte insgesamt 1494 Datentreffer (siehe Abb. 2). 20 Studien entsprachen den Einschlusskriterien und qualifizierten sich für die Meta-Analyse (siehe Table 1, Goralczyk et al. 2011). Durch das Update der systematischen Literatursuche konnten zwei weitere Studien (Hu et al. 2012, Neumann et al. 2012, beide Vergleichsgruppe 3: *no/low steroids*) für die Meta-Analyse eingeschlossen werden.

3.2.2 Charakteristik der eingeschlossenen Studien

In der vorliegenden Meta-Analyse wurden 3328 adulte Lebertransplantierte analysiert. Das Alter der Transplantatempfänger betrug zwischen 44 und 64 Jahren. Das Geschlechterverhältnis der Transplantatempfänger betrug in der Experimentalgruppe von Männern zu Frauen 2,3:1 und in der Kontrollgruppe 2,2:1. Fünf Studien konnten der

Vergleichsgruppe 1: *IL-2RA only*, sechs weitere Studien konnten der Vergleichsgruppe 2: *delayed/reduced CNI* und neun Studien der Vergleichsgruppe 3: *no/low steroids* zugeordnet werden. Je sechs Studien wählten Untergruppen der transplantierten Patienten, wie „normale Nierenfunktion“ oder „HCV-Positivität“ aus. Zwei Studien berichteten über die Verabreichung eines Placebos in Form von sterilem Wasser (Neuhaus et al. 2002, Yan et al. 2004). Die überwiegende Anzahl der Studien verwendeten Daclizumab als Induktionsmedikament (12 Studien). Dreiviertel der Studien verabreichten Tacrolimus als Calcineurin-Inhibitor (15 Studien). Nur vier Studien hatten eine Nachbeobachtungszeit von drei bis sechs Monaten. In 14 Studien erhielten die Patienten zusätzlich MMF. In allen Studien erhielten die Patienten Glukokortikoide mit Ausnahme der Experimentalgruppe der Vergleichsgruppe *no/low steroids*, die eine Steroid-freie Intervention bekamen (6 Studien). Die Studie Hu et al. (2012) verglich die IL2RA-Gabe mit drei Kontrollgruppen mit unterschiedlicher Dauer der Methylprednisolon-Gabe. In die Meta-Analyse wurde nur die Kontrollgruppe 2 mit einer Prednisolon-Gabe über 3 Monate eingeschlossen, da diese der in der *no/low steroids*-Vergleichsgruppe durchschnittlichen Glukokortikoid-Gabe entspricht. In der Studie Neuberger et al. (2009) erhielt die Experimentalgruppe zusätzlich zur Reduktion auch eine verzögerte Tacrolimus-Gabe. Weitere Details finden sich in Table 1 in Goralczyk et al. (2011).

3.2.3 Qualität der eingeschlossenen Studien

Neuhaus et al. (2002) und Yan et al. (2004) wurden doppelt blind und Placebo-kontrolliert durchgeführt. 15 Studien waren randomisiert, vier nicht-randomisiert. Heffron et al. (2001c) wurden als nicht-randomisiert eingestuft, da hier der Status der Randomisierung nicht festgestellt werden konnte. Humar et al. (2007) verglichen mit einer retrospektiven Kontrollgruppe. Die verdeckte Zuordnung (*allocation concealment*) der Randomisierung wurde für fünf Studien als adäquat eingestuft. Bei elf Studien wurde von der Durchführung einer Randomisierung berichtet, allerdings fehlten Informationen zur Vorgehensweise. Die Studie Heffron et al. (2001c) spricht nicht von Randomisierung, wurde aber prospektiv durchgeführt und daher als unklar in der verdeckten Zuordnung eingestuft. Bei Lin et al. (2005) wurden Patienten der Experimentalgruppe zugeordnet, die im Vergleich zur Kontrollgruppe schwerer erkrankt waren und/oder einen höheren intraoperativen Blutverlust erlitten hatten. Zwei Studien beschrieben eine adäquate Durchführung der Intention-to-treat-Analyse (ITT-Analyse). In fünf weiteren Studien

wurde von einer Durchführung der ITT-Analyse ausgegangen, da die Analyse-Daten vollständig waren. In sieben Studien wurde die Durchführung der ITT-Analyse als unklar und in sechs Studien als nicht durchgeführt eingestuft. Acht Studien führten nach Beurteilung des Studienassessments eine *per protocol analysis* (pp-Analyse, Higgins et al. 2009, Kapitel 16.2.1) durch. In drei Studien wurde nachweislich eine *available case analysis* (ACA, Higgins et al. 2009, Kapitel 16.2.1) für kontinuierliche Variablen durchgeführt. Vier Studien setzten die Methode *last-observation-carried forward* (LOCF) ein (Higgins et al. 2009, Kapitel 16.2.1). Im Mittel erreichte die Vollständigkeit der Nachbeobachtungszeit zum Zeitpunkt von zwölf Monaten 71,05% in der Experimental- und 80,68% (6 Studien; Analyse ohne Kato et al. 2007) in der Kontrollgruppe. Weitere Details finden sich in Table 2 in Goralczyk et al. (2011).

3.2.4 Analyse der primären und sekundären Endpunkte

3.2.4.1 Akute Abstoßungsreaktion

Die Anwendung von IL-2RA zusätzlich zur medikamentösen Standard-Zweifach- oder Dreifachtherapie reduziert statistisch signifikant das Risiko der akuten Abstoßungsreaktionen (AR) nach Lebertransplantation (RR 0,83; CI [0,74-0,93]; p=0,0007, 21 Kohorten). Die NNT ist 18. Die Subgruppenanalyse zeigt, dass die Gabe von IL-2RA zusätzlich zur immunsuppressiven Standardtherapie nach Lebertransplantation die Inzidenz der AR in den Subgruppen *delayed/reduced CNI* (RR 0,68; CI [0,52-0,88]; p=0,0346; 6 Kohorten), *no/low steroids* (RR 0,88; CI [0,77-1,00]; p=0,0859; 10 Kohorten), randomisierte Studien (RR 0,85; CI [0,75-0,96]; p=0,03; 15 Kohorten), Studien mit Daclizumab-Gabe (RR 0,77; CI [0,64-0,92]; p=0,003; 13 Kohorten), Studien mit zusätzlicher MMF-Gabe (RR 0,72; CI [0,62-0,83]; p=0,0007; 15 Kohorten) und zum Nachbeobachtungszeitpunkt von „zwölf Monaten und länger“ (RR 0,82; CI [0,71-0,94]; p=0,0014; 16 Kohorten) statistisch signifikant reduziert. Bei den Subgruppen *IL-2RA only* (RR 0,88; CI [0,76-1,03]; p=0,1914; 5 Kohorten), nicht-randomisierte Studien (RR 0,73; CI [0,52-1,03]; p=0,03; 6 Kohorten), Studien mit Basiliximab-Gabe (RR 0,88; CI [0,75-1,04]; p=0,17; 8 Kohorten), Studien ohne zusätzliche MMF-Gabe (RR 0,91; CI [0,80-1,03]; p=0,18; 6 Kohorten) und zum Nachbeobachtungszeitpunkt von „drei bis sechs Monaten“ (RR 0,79; CI [0,56-1,11]; p=0,17; 5 Kohorten) konnte eine statistisch nicht signifikante Reduktion der AR nachge-

wiesen werden. Die Inspektion des Funnel-Plots beweist, dass die Studien beider IL-2RA-Typen gleich verteilt sind. Die Metaregression (Tabelle 2) deckt einen positiven synergistischen Effekt der zusätzlichen MMF-Gabe in der Anwendung mit IL-2RA auf. (Details siehe Goralczyk et al. 2011). Die signifikante Reduktion der AR ist unabhängig von der Wahl des CNI. In der Metaregression sind marginale Veränderungen der residualen Heterogenität nachweisbar, keine davon zeigt Signifikanz (Tabelle 2). Auch Wang et al. (2010) beschreiben in ihrer Meta-Analyse eine statistisch signifikante Reduktion der AR, allerdings ebenfalls nur für die Induktionstherapie mit Daclizumab.

Tabelle 2: Metaregression des Endpunkts akute Abstoßungsreaktion

Potentielle Störfaktoren	Anteil am relativen Risiko	Test auf Moderatoren	Test auf Heterogenität	
	[95% CI]	p-Mod-Wert	τ^2 † [95% CI]	p-Het-Wert
Modell ohne Kovariaten	NA	NA	0,0009 [0-0,063]	0,64
Daclizumab vs. Basiliximab	0,89 [0,71-1,12]	0,31	0,006 [0-0,070]	0,64
Tacrolimus vs. Ciclosporin A	1,05 [0,79-1,38]	0,74	0,009 [0-0,073]	0,57
MMF vs. kein MMF	0,79 [0,64-0,98]	0,03	0 [0-0,051]	0,82
Vergleichsgruppe 2 vs. Vergleichsgruppe 1	0,77 [0,58-1,02]	0,13	0 [0-0,062]	0,75
Vergleichsgruppe 3 vs. Vergleichsgruppe 1	0,99 [0,79-1,26]	0,13	0 [0-0,062]	0,75
Follow-up-Messung 12 Monate und länger vs. 3 bis 6 Monate	0,96 [0,73-1,26]	0,73	0,006 [0-0,075]	0,60
Definition der AR Protokollbiopsie vs. klinisch	1,07 [0,84-1,36]	0,07	0 [0-0,0466]	0,81
Definition der AR ns vs. klinisch	0,71 [0,52-0,98]	0,07	0 [0-0,0466]	0,81
Definition der AR klinisch + ns vs. Biopsie	0,80 [0,69-0,92]	0,35	0,005 [0-0,065]	0,72

Tabelle 2: Metaregression zur Untersuchung des summarischen Risikos / Gesamtrisikos des primären Endpunktes, hier die akute Abstoßungsreaktion, auf potentielle Störfaktoren. Die Ergebnisse werden als Anteil am relativen Risiko von jedem potentiellen Modifikator im Vergleich mit dem relativen Risiko der Referenzkategorie dieses Störfaktors angegeben. Ratio < 1 entspricht einem kleineren relativen Risiko der Studien, die diesen potentiellen Störfaktor haben, damit reflektieren sie jedoch ebenfalls einen größeren Nutzen für dieses Merkmal. **Abkürzungen:** p-Mod - p-Wert für den Test auf Moderatoren; τ^2 † - Schätzung der residualen Heterogenität; p-Het - p-Wert für den Heterogenitätstest; NA - not available (nicht verfügbar); CI - Konfidenzintervall; vs. - versus, AR - akute Abstoßungsreaktion; ns - not stated (nicht berichtet).

3.2.4.2 Steroidresistente akute Abstoßungsreaktion

Die Anwendung von IL-2RA reduziert signifikant das Risiko der steroidresistenten akuten Abstoßungsreaktionen (SRAR) nach Lebertransplantation (RR 0,66; CI[0,48-0,91]; p=0,011, 6 Kohorten; Goralczyk et al. 2011, Fig. 3). Die NNT ist 29. Die signifikante Reduktion der SRAR wird nur bei Studien mit dem Messzeitpunkt von „drei und sechs Monaten“ (RR 0,44; CI [0,21-0,94]; p=0,03; 3 Kohorten) und nur bei randomisierten Studien (RR 0,65; CI [0,47-0,91]; p=0,011; 5 Kohorten) beobachtet. In der Metaregression ist der Effekt unabhängig von anderen Studienlevel-Kovariaten. Die Meta-Analyse wies keine signifikante Heterogenität auf.

3.2.4.3 Transplantatverlust und Tod des Transplantatempfängers

In der Meta-Analyse aller eingeschlossenen Studien zeigt sich eine statistisch nicht signifikante reduktive Tendenz von Transplantatverlusten (GL: RR 0,96; CI [0,75-1,23]; p=0,89; 18 Kohorten) und Sterbefällen (D: RR 0,87; CI [0,60-1,10]; p=0,25; 19 Kohorten) bei Patienten nach Lebertransplantation in der Experimentalgruppe. In der Metaregression und Subgruppenanalyse der Endpunkte konnten keine signifikanten Effekte in den Subgruppen beobachtet werden. Es ist lediglich eine marginale Heterogenität in den Analysen nachweisbar. Wang et al. (2010) beschreiben in ihrer Meta-Analyse ebenfalls, dass keine Signifikanz für eine Reduktion der D- oder GL-Rate nachgewiesen werden konnte. Cai und Terasaki (2010) stellten eine signifikante Erhöhung der Überlebenszeit von Transplantat und Empfänger mit Induktionstherapie (bezieht sich auf alle Induktionstherapeutika und für die Kombination von Basiliximab und Steroiden) im Vergleich zu den Empfängern ohne Induktionstherapie über einen Zeitraum von fünf Jahren fest.

3.2.4.4 Renale Dysfunktion

Die reduzierte und/oder verzögerte Gabe von Calcineurin-Inhibitoren in Kombination mit IL-2RA-Gabe führt zu einer statistisch signifikanten Besserung der renalen Langzeitfunktion (Vergleichsgruppe 2: *delayed/reduced CNI*: eGFR: MD 6,29; 95% CI [1,66-10,91]; p=0,008; 3 Kohorten und Serum-Kreatinins: MD -0,05 95% CI [-0,11-(-0,01)]; p=0,03; 3 Kohorten; Goralczyk et al. 2011, Table 4). Zudem wurde auch eine statistisch signifikante Reduktion der Inzidenz renaler Dysfunktionen beobachtet (gepoolter Endpunkt, RR 0,46; 95% CI [0,27-0,78]; p=0,004, 5 Kohorten). In der Analyse aller vorhandenen Serum-Werte zeigt sich eine signifikante Heterogenität für die Werte des Serum-Kreatinins (p-Het=0,008). Ursache hierfür war ein entgegengesetzter Effekt zwischen den Vergleichsgruppen *delayed/reduced CNI* und *no/low steroids* (Goralczyk et al. 2011). Im Gegensatz dazu stellten Wang et al. (2010) keine signifikante Differenz der renalen Insuffizienz zwischen den Behandlungsarmen in ihrer Meta-Analyse fest.

3.2.4.5 *Komplikationen und Nebenwirkungen*

Durch die zusätzliche IL-2RA-Gabe konnte das Auftreten eines Post-Transplant-Diabetes mellitus (PTDM) bei Patienten nach Lebertransplantation statistisch signifikant reduziert werden (RR 0,54; CI [0,37-0,78]; $p=0,001$; 11 Kohorten; $p\text{-Het}=0,003$). Mit Hilfe eines Steroid reduziertem/freiem Therapiekonzeptes wurde die Inzidenz von PTDM sogar um 60% gesenkt (Vergleichsgruppe 3: *no/low steroids*: RR 0,42; CI [0,31-0,55]; $p\leq 0,0001$; 7 Kohorten, Heterogenität=63%). Wang et al. (2010) beschreiben in ihrer Meta-Analyse gleichsinnige reduktive Effekte. Die Vermeidung von Steroiden in Kombination mit IL-2RA ist eine evidente Maßnahme für Patienten mit Diabetes-Risiko. Die NNT ist zwölf. Eine weiterführende Analyse sollte die Wirkung der reduzierten Glukokortikoid-Dosis von der IL-2RA-Gabe differenzieren. Das Auftreten eines *de novo* HTN wird durch ein Steroid reduziertes/freies Therapiekonzept mit IL-2RA-Gabe signifikant reduziert (Vergleichsgruppe 3: *no/low steroids*: RR 0,49; CI [0,25 -0,96], $p=0,04$; 6 Kohorten; häufigste Definition: *de novo* arterieller Hypertonus, der medikamentös behandelt werden musste). Hierbei zeigt sich jedoch eine signifikante Heterogenität (89%; $p\text{-Het} < 0,0001$), verursacht durch heterogene Definitionen und entgegengesetzte Effekte der unterschiedlichen Vergleichsgruppen ($p < 0,0001$, Goralczyk et al. 2011). Die NNT ist elf. Die Anwendung von IL-2RA zusätzlich zur medikamentösen Standard-Zweifach- oder Dreifachtherapie erhöht im Nachbeobachtungszeitraum von mindestens zwölf Monaten nicht das Risiko eine maligne Erkrankungen, bakteriellen oder viralen Infektion, unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen (SUAW) im Allgemeinen oder anderen metabolischen oder kardiovaskulären Erkrankungen, wie *de novo* einsetzender Hyperlipoproteinämie (HLP), zu leiden (Goralczyk et al. 2011: Table 4).

3.3 Gegenüberstellung der Meta-Analysen

Der Einschluss der Studien (Hu et al. 2012, Neumann et al. 2012, Update 27.12.2012) führt zu Änderung der in Goralczyk et al. (2011) angegebenen NNT. Es müssen 18 statt 15 adulte Patienten zusätzlich mit IL-2RA therapiert werden, um eine AR zu verhindern. Ebenso hat sich die NNT für PTDM von 8 (Goralczyk et al. 2011) auf 12 erhöht. Durch die zwei eingeschlossenen Studien zeigt sich eine signifikante Reduktion des *de novo* HTN in der Vergleichsgruppe 3: *no/low steroids* zugunsten der IL-2RA-Induktionstherapie bei

adulten Patienten nach Lebertransplantation. NNT ist 11. In der Gegenüberstellung der Ergebnisse beider Meta-Analysen wird ersichtlich, dass der Effekt durch die zusätzliche IL-2RA-Gabe nach Lebertransplantation mit einer Zweidrittel AR-Reduktion stärker bei Kindern (RR 0,38; NNT=4), als bei Erwachsenen (RR 0,83; NNT=18) zu beobachten ist. Bei den pädiatrischen Studien wird die AR unabhängig vom IL-2RA-Typ statistisch signifikant reduziert.

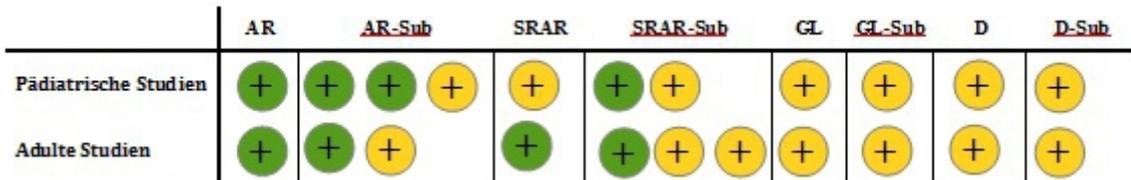


Abb. 3: Vergleich der Ergebnisse der pädiatrischen und adulten Meta-Analysen.
Abkürzungen: rote Kreise – statistisch signifikanter negativer Effekt; grüne Kreise – statistisch signifikanter positiver Effekt; gelbe Kreise – nicht signifikanter Effekt;
 AR – Akute Abstoßungsreaktion; SRAR – Steroidresistente akute Abstoßungsreaktion; GL – Transplantatverlust; D – Tod des Patienten

In der Subgruppen-Analyse der adulten Patienten ist die Reduktion der AR durch Basiliximab statistisch nicht signifikant (Goralczyk et al. 2011, Wang et al. 2010). Dafür zeigt die Subgruppenanalyse bei adulten Patienten für beide CNI-Typen eine statistisch signifikante Senkung der AR-Inzidenz. In der pädiatrischen Analyse wurde die AR-Rate in der Subgruppe Ciclosporin (RR 0,30, 2 Kohorten) nicht signifikant reduziert. In der Vergleichsgruppe 2: *delayed/reduced CNI* konnte bei den pädiatrischen Studien, keine Meta-Analyse erfolgen, da nur eine Studie eingeschlossen wurde (Heffron et al. 2003). Beide Meta-Analysen zeigen eine signifikante Reduktion der SRAR-Rate in der Subgruppenanalyse der randomisierten Studien. Trotz ähnlich großer Studienanzahl wird das Auftreten von SRAR bei Kindern (5 Studien) durch die additive Gabe von IL-2RA statistisch nicht signifikant reduziert (RR 0,44, p=0,12). Im Vergleich hierzu kommt es bei adulten Patienten nach Lebertransplantation durch die zusätzliche IL-2RA-Gabe zu einer signifikanten Reduktion von SRAR (RR 0,66; p=0,011). In der Analyse der pädiatrischen Studien sind, im Gegensatz zur Analyse der adulten Studien, die Subgruppen mit Tacrolimus-Gabe, mit zusätzlicher MMF-Gabe und mit der Nachbeobachtungszeit von „12 Monaten und länger“ statistisch signifikant. Für das nicht-signifikante Gesamtergebnis könnte die sehr geringe Anzahl der analysierten Patienten ursächlich sein (pädiatrische Patienten: 359; adulte Patienten: 1501). Es finden sich keine Unterschiede bei den Ergebnissen der Meta-Analysen bezüglich der Sterbefälle und Transplantatverlustrate.

3.4 Stärken und Limitationen

Eine Hauptlimitation dieser Meta-Analyse ist die geringe Anzahl an randomisierten Studien im Vergleich zur Nierentransplantation (Webster et al. 2004). Deshalb mussten bei der Auswahl der Studien Abstriche bezüglich ihrer Qualitätsmerkmale gemacht werden. Es fiel die Entscheidung, auch nicht-randomisierte kontrollierte Studien, Studien mit prospektiver Experimental- und historischer Kontrollgruppe und Studien, die statt Placebo keine entsprechende Heilbehandlung verabreichten, in die Meta-Analyse einzuschließen. Viele der Studien untersuchten den Effekt von reduzierter oder verzögerter Begleitmedikation. Deshalb wurden diese Studien in die Analyse in Form von vordefinierten Vergleichsgruppen eingeschlossen. Weiterhin wurden Patienten von Studien eingeschlossen und zusammengefasst, die verschiedene Typen von IL2-RA oder verschiedene Begleitmedikationen, wie Typ des CNI oder zusätzlich eine MMF-Gabe, verabreicht bekamen. Auch Veröffentlichungen, die unterschiedliche Nachbeobachtungszeiten für ihre Studienendpunkte aufwiesen, wurden in die Analyse aufgenommen. Es wurden Endpunkte mit unterschiedlichen Messzeitpunkten zusammengefasst. Wegen des Datenmangels für sekundäre Endpunkte erfolgte die ausführliche Analyse nur bei den primären Endpunkten. Es fehlte an präzisen Angaben zur Durchführung der verdeckten Zuordnung, zur Art der ITT-Analyse, zu fehlenden Messdaten und zur Vollständigkeit der Nachbeobachtungszeit. Retrospektiv betrachtet, wäre bei der Durchführung von Studien eine Vorgehensweise nach Standardverfahren wünschenswert, um eine evidente Evaluation der Qualität zu ermöglichen. Zukünftige Studien sollten ihre Methoden zur Qualitätssicherung detaillierter veröffentlichen und sich beim Aufbau der Studie beispielsweise nach den Methoden des Cochrane Handbook (Higgins et al. 2009) richten. Ein weiteres Problem war die unzureichend detaillierte Beschreibung und Angabe der Definition der Endpunkte. Dieses Problem sollte durch Gruppierung der Daten in übergeordnete Kategorien gelöst werden. Daher sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu bewerten.

3.5 Fazit und Ausblick

Es bleibt festzustellen, dass der Gebrauch von IL-2RA das Risiko einer AR (NNT=18) und einer SRAR (NNT=29) bei Erwachsenen statistisch signifikant reduziert. Bei Kindern ist dieser Effekt trotz geringer Studienanzahl ebenfalls statistisch hoch signifikant (AR:

NNT= 4). Basiliximab und Daclizumab erzielten einen vergleichbaren Effekt auf die Reduktion des Abstoßungsrisikos. IL-2RA erlaubt die Reduktion der immunsuppressiven Begleitmedikation, um unerwünschte Wirkungen der CNI und Steroide zu vermeiden. IL-2RA in Kombination mit reduzierter und/oder verzögerter CNI-Gabe schützt die Nierenfunktion bei erwachsenen Patienten. Ein medikamentöses Konzept mit IL-2RA und Steroid-freier/reduzierter Therapie kann das Risiko für das Auftreten eines PTDM (NNT=12) und *de novo* HTN (NNT=11) bei Erwachsenen vermeiden. In dieser Meta-Analyse wird eine relevante Reduktion der Sterbe- und Transplantatverlustrate bei Kindern nach Lebertransplantation beobachtet.

Es bedarf jedoch weiterer Beobachtung der Endpunkte, um eine Langzeitwirkung der verminderten Abstoßungsraten und deren Zusammenhang mit der Sterbe- und Transplantatverlustrate zu erforschen. Die Analyse von Studien unterschiedlichster Qualität bestätigt die Wichtigkeit einer Evidenz-basierten Medizin und damit einhergehender standardisierter Verfahren, um Forschungsergebnisse vergleichbar zu machen.

4 Zusammenfassung

Einleitung: Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper (IL-2RA) sind monoklonale Anti-IgG-Antikörper, die den Interleukin-2-Rezeptor aktivierter T-Zellen blockieren und so zu einer Reduktion von akuten Abstoßungsreaktionen (AR) führen (EMEA 2007, EMEA 2008). Basiliximab und Daclizumab sind für die immunsuppressive Therapie nach Nierentransplantation zugelassen. Ziel dieser Arbeit ist die Durchführung einer Meta-Analyse aller verfügbaren kontrollierten Studien, die Erwachsene und Kinder nach primärer Lebertransplantation mit einer Induktionstherapie mit IL-2RA behandelten und diese mit Placebo oder keiner Heilbehandlung verglichen. Die Meta-Analyse soll zeigen, dass durch IL-2RA die AR, SRAR (steroidresistente AR), Tod des Patienten (D), Transplantatverlust (GL) sowie CNI- und Steroid-bedingte Nebenwirkungen durch Dosisreduktion signifikant reduziert werden.

Material und Methoden: Studienselektion: Erwachsene und Kinder nach primärer Lebertransplantation wurden getrennt analysiert. Folgende Studien wurden eingeschlossen: verblindet, nicht verblindet, randomisiert, nicht randomisiert, prospektiv und mit retrospektiver Kontrollgruppe. Die systematische Literatursuche erfolgte mithilfe von Stichwörtern und Booleschen Operatoren in den Datenbanken The Transplant

Library, PubMed und The Cochrane Library, für Studien mit adultem Patientenkollektiv zusätzlich in EMBASE und Medline. Entsprechend der immunsuppressiven Erhaltungstherapie fand eine Einteilung in drei Vergleichsgruppen statt: 1) *IL-2RA only*: IL-2RA vs. Placebo oder keine Medikation; in beiden Studienarmen wurde die gleiche immunsuppressive Erhaltungstherapie verabreicht. 2) *delayed/reduced CNI*: IL-2RA und verzögerte und/oder reduzierte CNI-Gabe vs. Placebo oder keine Medikation in Kombination mit immunsuppressiver Standardtherapie. 3) *no/low steroids*: IL-2RA und reduzierte oder keine Glukokortikoid-Gabe vs. Placebo oder kein Vergleichsmedikament und immunsuppressive Standardtherapie. Die Studienqualität wurde nach Verblindungs- und Randomisierungsstatus, *allocation concealment*, ITT-Analyse, Vollständigkeit der Nachbeobachtungszeit und dem Umgang mit fehlenden Daten bewertet. Datenanalyse: Eine Meta-Analyse erfolgte für die primären Endpunkte AR, SRAR, GL und D sowie für die sekundären Endpunkten renale Dysfunktion, eGFR, Serum-Kreatinin, PTDM, HTN, PTLT, Malignität, Infektionen und HLP. Die Analyse der Endpunkte wurde mit dem Modell mit zufälligen Effekten durchgeführt. Dichotome Endpunkte wurden als relatives Risiko (RR) mit einem 95%-Konfidenzintervall (CI) angegeben und mittels Forest-Plot dargestellt. Kontinuierliche Endpunkte wurden als Mittelwertdifferenz mit einem 95%-CI analysiert. Die residuale Heterogenität τ^2 des Modells mit zufälligen Effekten wurde mittels der REML-Methode geschätzt (Viechtbauer 2010). Bei signifikanter Heterogenität von primären Endpunkten erfolgten eine Subgruppenanalyse (Parameter: Vergleichsgruppe, IL-2RA-Typ, CNI-Typ, MMF-Gebrauch, Zeitgruppe) und eine Metaregression. Für die Analyse wurde das Statistikprogramm „R environment for statistical computing“ Version 2.11.0 (R Development Core Team 2010) verwendet.

Ergebnisse: Studien mit pädiatrischen Patienten: Die Literatursuche erzielte 325 Datentreffer. Sechs Volltext-Studien erfüllten die Einschlusskriterien. Die Anwendung von IL-2RA zusätzlich zur medikamentösen Standard-Zweifach- oder Dreifachtherapie reduzierte signifikant das Risiko von AR (RR 0,38 CI [0,22-0,66]; p=0,0126; NNT=4). Zum Follow-up-Zeitpunkt von ≥ 12 Monaten wurde die SRAR signifikant reduziert (RR 0,33; CI [0,12-0,89]; p=0,3058). GL und D zeigen eine reduktive Tendenz durch die zusätzliche IL-2RA-Gabe. Die Meta-Analyse der sekundären Endpunkte zeigte keine statistisch signifikante Reduktion zugunsten der Experimentalgruppe. Studien mit adulten Patienten: Die Literatursuche erzielte 1494 Datentreffer. 17 Volltextstudien und drei Abstracts erfüllten die Einschlusskriterien. Die Anwendung von IL-2RA zusätzlich zur medikamentösen Standard-Zweifach- oder Dreifachtherapie reduzierte signifikant das Risiko der AR

(RR 0,83 CI [0,74-0,93]; p=0,0007; NNT=18) und SRAR (RR 0,66 CI [0,48-0,91]; p=0,011; NNT=29). IL-2RA führten zu keiner statistisch signifikanten Reduzierung der Anzahl von GL oder D. In Studien der Vergleichsgruppe *delayed/reduced CNI* wurden eine signifikante Reduktion der gepoolten renalen Dysfunktionen (RR 0,46; CI [0,27-0,78]; p=0,004; 5 Kohorten), des Serum-Kreatinin (MD -0,05; [0,11-0,01]; p=0,03; 3 Kohorten) sowie eine signifikante Steigerung der eGFR beobachtet. Bei Patienten der Vergleichsgruppe *no/low steroids* zeigte sich eine signifikante Reduktion des PTDM (RR 0,42; CI [0,31-0,55]; p<0,0001; NNT=12) und des HTN (RR 0,49; CI [0,25-0,96]; p=0,04; NNT=11). Weitere sekundäre Endpunkte zeigten keine signifikanten Ergebnisse.

Schlussfolgerung und Fazit: Die IL-2RA-Induktionstherapie kann als sicher und ohne signifikante Nebenwirkungen für mindestens zwölf Monate bei Patienten nach Lebertransplantation beurteilt werden. IL-2RA reduziert signifikant die AR bei pädiatrischen und adulten Patienten nach Lebertransplantation und SRAR bei adulten Patienten. D und GL werden reduziert.

5 Literaturverzeichnis

Asrani SK, Leise MD, West CP, Murad MH, Pedersen RA, Erwin PJ (2010): Use of sirolimus in liver transplant recipients with renal insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 52, 1360-1370

Barkmann A, Nashan B, Schmidt HH, Böker KH, Emmanouilidis N, Rosenau J, Bahr MJ, Hoffmann MW, Manns MP, Klempnauer J, Schlitt HJ (2000): Improvement of acute and chronic renal dysfunction in liver transplant patients after substitution of calcineurin inhibitors by mycophenolate mofetil. *Transplantation* 69(9), 1886-1890

Bates D, Maechler M (2010): lme4: Linear mixed-effects models using Eigen and S4 classes. R package version 0.999375-35. 2010. URL (letzter Zugriff am 02.09.2014): <http://cran.r-project.org/package=lme4>

Boillot O, Mayer DA, Boudjema K, Salizzoni M, Gridelli B, Filipponi F, Trunecka P, Krawczyk M, Clavien PA, Ducerf C, Margarit C, Margreiter R, Pallardo JM, Hoeckerstedt K, Pageaux GP, and the Monoclonal Antibodies vs. STERoids (MASTER) Study Group (2005): Corticosteroid-Free Immunosuppression With Tacrolimus Following Induction With Daclizumab: A Large Randomized Clinical Study. *Liver Transpl* 11(1), 61-67

Cai J, Terasaki PI (2010): Induction immunosuppression improves long-term graft and patient outcome in organ transplantation: an analysis of United Network for Organ Sharing registry data. *Transplantation* 90(12), 1511-1515

Calmus Y, Kamar N, Gugenheim J, Duvoux C, Ducerf C, Wolf P (2010): Assessing renal function with daclizumab induction and delayed tacrolimus introduction in liver transplant recipients. *Transplantation* 89, 1504-1510

Cochrane-Glossar (2011): URL (letzter Zugriff am 02.09.2014): <http://www.cochrane.de/cochrane-glossar>

Cockcroft DW, Gault MH (1976): Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16(1), 31-41

Crins ND, Röver C, Goralczyk AD, Friede T (2014): Interleukin-2 receptor antagonists for pediatric liver transplant recipients: A systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Pediatr Transplantation* 18, 839-850

Deeks JJ, Altman DG, Bradburn MJ: Statistical methods for examining heterogeneity and combining results from several studies in meta-analysis. in: *Systematic Reviews in Health Care*; hrsg. v. Egger M, Smith GD, Altman DG; 2. Auflage; BMJ Books, London 2001

De Simone P, De Carlis L, Filipponi F, Grazi G, Cuomo O, Santaniello

W (2007): Results of a multicenter, randomized, open label, controlled clinical trial comparing basiliximab versus steroids in hepatitis C positive liver transplant patients. *Transpl Int* 20(Suppl 2), 33

DerSimonian R, Laird N (1986): Meta-Analysis in Clinical Trials. *Clin Trials* 7, 177-188

Dharnidharka V (2003): Editorial Dual monoclonal antibody therapy for the treatment of PTLT? *Pediatr Transplantation* 7, 337-338

Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C (1994): Identifying relevant studies for systematic reviews. *BMJ* 309(6964), 1286-1291

Duval SL, Tweedie RL (2000): Trim and fill: a simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics* 56(2), 455-463

Egger M, Davey SG, Schneider M, Minder C (1997): Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 315, 629-634

European Medicines Agency (EMA) (2007): European Public Assessment Report (APAR) Zenapax EPAR summary for the public. URL (letzter Zugriff am 04.09.2014): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000198/WC500057570.pdf

European Medicines Agency (EMA) (2008): European Public Assessment Report (APAR) Simulect EPAR summary for the public. URL (letzter Zugriff am 04.09.2014): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000207/WC500053541.pdf

European Medicines Agency (EMA) (2009): Public statement on Zenapax (Daclizumab) Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. URL (letzter Zugriff am 13.09.2014): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/11/WC500011995.pdf

Farkas SA, Schnitzbauer AA, Kirchner G, Obed A, Banas B, Schlitt HJ (2009): Calcineurin inhibitor minimization protocols in liver transplantation. *Transpl Int* 22(1), 49-60

Fasola CG, Heffron TG, Sher L, Douglas DD, Brown R, Ham J, Teperman L, Hanaway M, Eckhoff D, Washburn KW, Millis M, Roberts J, Charlton M, Baliga P, Pruett T, Koneru B, Pomfret E, Abecassis M, Klintmalm GB (2004): Multicenter randomized hepatitis C (HCV) three trial post liver transplantation (OLT) - a 90-day report. *Hepatology* 40(4S1), 163A

Fasola CG, Smallwood G, Martinez E, Steiber A, Heffron TG (2005): Daclizumab (DZB) induction in adult hepatitis C (HCV) liver transplant recipients (OLT): a single center experience with different antibody doses. *Liver Transpl* 11(7), C-44

Filipponi F, Salizzoni M, Grazi G, Pisati R, Ferrara R (2001): Study of simulect-based, steroid-free immunosuppressive regimen in HCV+ de novo liver transplant patients - preliminary results. *Transplant Proc* 33(7-8), 3211-3212

Filipponi F, Salizzoni M, Grazi G, Castagneto M, Fassati L, Valente U, Naccarato R, Rossi M, Bresadola F, Forti D, Ferrara R, Corbetta G (2002): Effects of a simulect-based, steroid-free immunosuppressive regimen in HCV+ de novo liver transplant recipients abstract. *Liver Transpl* 8(6), 3537

Filipponi F, Callea F, Salizzoni M, Grazi GL, Fassati LR, Rossi M, Risaliti A, Burra P, Agnes S, De Carlis L, Valente U, Ferrara R, Pisati R (2004): Double-blind comparison of hepatitis C histological recurrence Rate in HCV+ Liver transplant recipients given basiliximab + steroids or basiliximab + placebo, in addition to cyclosporine and azathioprine. *Transplantation* 78(10), 1488-1495

Filipponi F, Santaniello W, De Carlis L, Grazi G, Castagneto M, Burra P, Salizzoni M, Valente U, Bresadola F, Rossi M, Fassati L (2005): Simulect vs Steroids in De Novo HCV+Liver Transplant Patients: A Randomized Trial. URL (letzter Zugriff 25.09.2012): http://www.abstracts2view.com/esot_etco_archive/view.phpnu=ESOT05L_965&terms=

Flechner SM, Kobashigawa J, Klintmalm G (2008): Calcineurin inhibitor-sparing regimens in solid organ transplantation: focus on improving renal function and nephrotoxicity. *Clin Transplant* 22(1), 1-15

Ford KA, Cale CM, Rees PG, Elliott MJ, Burch M (2009): Initial data on basiliximab in critically ill children undergoing heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 24(9), 1284-1288

Ganschow R, Broering DC, Stuerenburg I, Rogiers X, Hellwege HH, Burdelski M (2001a): First experience with basiliximab in pediatric liver graft recipients. *Pediatr Transplantation* 5, 353-358

Ganschow R, Grabhorn E, Burdelski M (2001b): Correspondence Basiliximab in paediatric liver-transplant recipients. *Lancet* 357, 388

Ganschow R, Lyons M, Grabhorn E, Venzke A, Broering DC, Rogiers X, Hellwege HH, Burdelski M (2001c): Experience With Basiliximab in Pediatric Liver Graft Recipients. *Transpl Proc* 33, 3606-3607

Ganschow R, Grabhorn E, Schulz A, Von Hugo A, Rogiers X, Burdelski M (2005): Long-term results of basiliximab induction immunosuppression in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplantation* 9, 741-745

Geissler EK, Schlitt HJ (2009): Immunosuppression for liver transplantation. *Gut* 58, 452-463

Gibelli NEM, Pinho-Apezato ML, Miyatani HT, Maksoud-Filho JG, Silva MM, Ayoub AAR, Santos MM, Velhote MCP, Tannuri U, Maksoud JG (2004): Basiliximab-Chimeric Anti-IL2-R Monoclonal Antibody in Pediatric Liver Transplantation: Comparative Study. *Transplant Proc* 36, 956-957

Goralczyk AG, Hauke N, Lorf T, Obed A (2010): P083 Meta-Analysis of Interleukin-2-Receptor Antagonists for Liver Transplant Recipients. URL (letzter Zugriff am 14.04.2014): <http://dtg2010.abstractmanagement.de/program/index.phpconViewSession=1327&action=papers&showDay=67&amsysID=8bc51pj05illrdvav4cq7vml23>

Goralczyk AD, Hauke N, Bari N, Tung YT, Lorf T, Obed, A (2011): Interleukin 2 Receptor Antagonists for Liver Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Studies. *Hepatology* 54(2), 541-554

Gras JM, Gerken S, Beguin C, Janssen M, Smets F, Otte J-B, Sokal E, Reding R (2008): Steroid-Free, Tacrolimus-Basiliximab Immunosuppression in Pediatric Liver Transplantation: Clinical and Pharmacoeconomic Study in 50 Children. *Liver Transpl* 14, 469-477

Greig P, Lilly L, Scudamore C, Erb S, Yoshida E, Kneteman N, Bain V, Ghent C, Marotta P, Grant D, Wall W, Tchervenkov J, Barkun J, Roy A, Marleau D, McAlister V, Peltekian K (2003): Early steroid withdrawal after liver transplantation: the Canadian tacrolimus versus microemulsion cyclosporin A trial: 1-year follow-up. *Liver Transpl* 9(6), 587-595

Grundy N, Simmonds J, Dawkins H, Rees P, Aurora P, Burch M (2009): Preimplantation basiliximab reduces incidence of early acute rejection in pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 28(12), 1279-1284

Hartung J, Knapp G, Sinha BK: Statistical meta-analysis with applications. Wiley; New York 2008

Hauke N, Goralczyk AG, Lorf T, Obed A (2010): P083 Interleukin-2-Rezeptor-Inhibitoren für Patienten nach Lebertransplantation: eine Meta-Analyse prospektiv kontrollierter Studien. Postervortrag auf dem Kongress der Deutschen Transplantationsgesellschaft Transplantation 2010 – Gemeinsam handeln! vom 7. - 9. Oktober 2010 in Hamburg. UR (letzter Zugriff 09.10|2010): www.dtg2010.de

Heffron TG, Smallwood GA, Davis L, De Vera M, Martinez F, Stieber AC (2001a): Randomized Liver Transplant Trial Evaluating Daclizumab Induction While Sparing Calcineurin Induction. *Hepatology* 34(4), 201A

Heffron TG, Pillen T, Smallwood GA, De Vera M, Martinez F, Romero R (2001b): Single-Dose Induction With Daclizumab Immediately After Liver Transplantation in Pediatric Patients. *Transplant Proc* 33, 1449

Heffron TG, Smallwood GA, De Vera ME, Davis L, Martinez E, Stieber AC (2001c): Daclizumab induction in liver transplant recipients. *Transplant Proc* 33, 1527

Heffron TG, Smallwood GA, Pillen T, Davis L, Martinez F, Romero R, Stieber AC (2002): Liver Transplant Induction Trial of Daclizumab to Spare Calcineurin Inhibition. *Transplant Proc* 34, 1514-1515

Heffron TG, Pillen T, Smallwood GA, Welch D, Oakley B, Romero R (2003): Pediatric Liver Transplantation With Daclizumab Induction Therapy. *Transplantation* 75, 2040-2043

Henne-Bruns D, Dürig M, Kremer B: Chirurgie. (Duale Reihe), 3. Auflage; Thieme Verlag, Stuttgart 2008, 1350-1358

Higgins J, Green S, (Hrsg.) (2009): Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.0.2 [updated September 2009]. The Cochrane Collaboration. URL (letzter Zugriff am 14.09.2014): www.cochrane-handbook.org

Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG (2003): Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 327, 557-560

Hilgers R-D, Bauer P, Scheiber V: Einführung in die Medizinische Statistik. (Statistik und ihre Anwendung; hrsg. von Dette H, Härdle W), 2. Auflage; Springer Berlin Heidelberg 2007

Hu B, Wu LW, Tai Q, He XS, Zhu XF (2012): Safety and efficacy of four steroid-minimization protocols in liver transplant recipients: 3-year follow-up in a single center. *J Dig Dis*, (in press). Doi: 10.1111/1751-2980.1200

Humar A, Crotteau S, Gruessner A, Kandaswamy R, Gruessner R, Payne W, Lake J (2007): Steroid minimization in liver transplant recipients: impact on hepatitis C recurrence and post-transplant diabetes. *Clin Transplant* 21, 526-531

Innocenti F, Humeres R, Zamboni M, Sanhueza E, Zapata R, Hepp J, Rius M (2003): IL-2 receptor blockers in liver transplantation: initial experience with daclizumab in Chile. *Transplant Proc* 35, 2520-2521

Kasturi KS, Chennareddygar S, Mummadi RR (2010): Effect of bisphosphonates on bone mineral density in liver transplant patients: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Transpl Int* 23, 200-207

Kato T, Neff GW, Montalbano M, Hung O, Lavandera R, Levi D, Nery J, Nishida S, Reddy R, O'Brien C, Schiff ER, Tzakis AG (2001): Steroid-free induction with Daclizumab and Tacrolimus in liver transplant recipients with Hepatitis C- A preliminary report abstract. *Hepatology*. 34(4), 362A

Kato T, Yoshida H, Sadfar K, Martinez E, Nishida S, Moon J, Madariaga J, Selvaggi G, Levi D, Ruiz P, Schiff E, Tzakis A (2005): Steroid-free induction and preemptive antiviral therapy for liver transplant recipients with hepatitis C: a preliminary report from a prospective randomized study. *Transplant Proc* 35, 1217-1219

Kato T, Gaynor JJ, Yoshida H, Montalvano M, Takahashi H, Pyrsopoulos N (2007): Randomized trial of steroid-free induction versus corticosteroid maintenance among orthotopic liver transplant recipients with hepatitis C virus: impact on hepatic fibrosis progression at one year. *Transplantation* 84, 829-835

Kim WR, Stock PG, Smith JM, Heimbach JK, Skeans MA, Edwards EB, Harper AM, Snyder JJ, Israni AK, Kasiske BL (2013): OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report: liver. *Am J Transplant* 13(Suppl 1), 73-102

Klintmalm GB, Washburn WK, Rudich SM, Heffron TG, Teperman LW, Fasola C, Eckhoff DE, Netto GJ, Katz E (2007): Corticosteroid-free immunosuppression with daclizumab in HCV(+) liver transplant recipients: 1-year interim results of the HCV-3 study. *Liver Transpl* 13(11), 1521-1531

Klintmalm GB, Fasola CG, Jennings L, Heffron TG, Sher L, Mulligan D, Brown R, Ham J, Teperman L, Rudich S, Eckhoff D, Washburn K, Millis M, Roberts J, Charlton M, Baliga P, Pruett T, Pomfret E, Koneru B (2008): Hepatitis C (HCV)-3 study - benefits of a steroid-free immunosuppression (is) regimen in HCV-infected liver transplant recipients (OLT) may become evident only after long-term follow up. *Liver Transpl* 14(7S1), S105

Klintmalm G, Fasola CG, Jennings LW, BStudy Group (2009): Hepatitis C (HCV)-3 study: day-90 protocol biopsy (PB) grade is a surrogate marker for severe HCV recurrence (R), on PB, at years 1 and 2 post liver transplantation (OLT). *Transplant Library*

Klintmalm GB, Davis GL, Teperman L, Netto GJ, Washburn K, Rudrich SM, Pomfret Ea, Vargas HE, Brown R, Eckhoff D, Pruett TL et. al. (2011): A Randomized, Multicenter Study Comparing Steroid-Free Immunosuppression and Standard Immunosuppression for Liver Transplant Recipients With Chronic Hepatitis C. *Liver Transpl* 17, 1394-1403

Kovarik J, Breidenbach T, Gerbeau C, Korn A, Schmidt AG, Nashan B (1998): Disposition and immunodynamics of basiliximab in liver allograft recipients. *Clin Pharmacol Ther* 64, 66-72

Kovarik JM, Nashan B, Neuhaus P, Clavien P-A, Gerbeau C, Hall ML, Korn A, Simulect Liver Transplant Study Group (2001): A population pharmacokinetic screen to identify demographic-clinical covariates of basiliximab in liver transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 69, 201-209

Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D (1999): A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 130(6), 461-470

Lin CC, Chuang FR, Lee CH, Wang CC, Chen YS, Liu YW (2005): The renal-sparing efficacy of basiliximab in adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 11, 1258-1264

Lu AW, Zheng SS, Wu J, Liang TB, Wang WL, Shen Y (2006): Dual, triple and quadruple oral tacrolimus-based immunosuppression regimens after orthotopic liver transplantation: a randomised comparative study of regimens. *Nat Med J China* 86, 3389-3392

Lupo L, Ricci P, Caputi L, Tandoi F, Aquilino F, Di Palma G, Gallerani A, Cesana A, Stefano M, Memeo V (2005): Basiliximab vs steroids in liver transplantation immunosuppression. A prospective randomized clinical trial abstract. *Liver Transpl* 11(7), C75

Lupo L, Panzera P, Tandoi F, Carbotta G, Giannelli G, Santantonio T (2008): Basiliximab versus steroids in double therapy immunosuppression in liver transplantation: a prospective randomized clinical trial. *Transplantation* 86, 925-931

Mayer AD, Neuberger J (2008): Benefit Of Mycophenolate Mofetil, Delayed And Reduced Tacrolimus And Daclizumab In De Novo Liver Transplantation – Results From The Per Protocol Population At 12 Months. *Transplantation* 86(2S), 98-99

Mayer D, Boillot O, Boudjema K (2003): Steriod-free immunosuppression with tacrolimus after daclizumab induction: A multicentre, comparative, randomised study abstract. URL (letzter Zugriff am 25.09.2012): <http://www.esot.org/Content.aspx?item=130>

Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RWG, Fung JJ, Bustami RT, Barr ML, Leichtman AB (2006): Immunosuppression: Evolution in Practice and Trends, 1994–2004. *Am J Transplant* 6(2), 1111-1131

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group (2009): Reprint-Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: the PRISMA Statement. *Phys Ther* 89(9), 873-880

Movahedi Z, Holt CD, Saab S (2010): Liver Transplant: A Primer. *Exp Clin Transplant* 2, 83-90

Mucha K, Foronczewicz B, Niemczyk K, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Stanisławek-Sut O, Zieniewicz K, Krawczyk M, Paczek L (2007): Tonsil enlargement after liver transplantation in adults--reason enough for tonsillectomy? Two cases of tonsillar posttransplantation lymphoproliferative disease. *Liver Transpl* 13(6), 918-923

Nashan B, Moore R, Amlot P, Schmidt AG, Abeywickrama K, Soullillou JP (1997): Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. CHIB 201 International Study Group. *Lancet* 350(9086), 1193-1198

National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement (1984): Liver Transplantation-June 20-23, 1983. *Hepatology* 4(1), 107S-110S

Neuberger J, Mamelok R, Neuhaus P, Pirenne J, Samuel D, Isoniemi H, Rostainig L, Rimola A, Marshall S, Mayer AD (2009): Delayed introduction of reduced-dose tacrolimus, and renal function in liver transplantation: the ReSpECT' study. *Am J Transplant* 9, 327-336

Neuhaus P, Clavien PA, Kittur D, Salizzoni M, Rimola A, Abeywickrama K, Ortmann E, Chodoff L, Hall M, Korn A, Nashan B; CHIC 304 International Liver Study Group (2002): Improved treatment response with basiliximab immunoprophylaxis after liver transplantation: results from a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Liver Transpl* 8(2), 132-142

Neumann U, Samuel D, Trunečka P, Gugenheim J, Gerunda GE, Friman S (2012): A Randomized Multicenter Study Comparing a Tacrolimus-Based Protocol with and without Steroids in HCV-Positive Liver Allograft Recipients. *J Transplant* 2012(894215), 1-9

Oosterlee A, Rahmel A (2012): Eurotransplant International Foundation Annual Report 2011. CIP-GEDEVENS KONINKLIJKE BIBLIOTHEEK, DEN HAAG. ISBN-EAN: 978-90-71658-00-6. URL (letzter Zugriff am 03.09.2014): http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=ar_2011.pdf

Pascual J, Marcén R, Ortuño J (2001): Anti-interleukin-2 receptor antibodies: basiliximab and daclizumab. *Nephrol Dial Transplant* 16(9), 1756-1760

Pillai AA, Levitsky J (2009): Overview of immunosuppression in liver transplantation. *World J Gastroenterol*, 15(34), 4225-4233

Pschyrembel W: Klinisches Wörterbuch. 260. Auflage; Walter De Gruyter, Berlin 2004

Queen C, Schneider WP, Selick HE, Payne PW, Landolfi NF, Duncan JF, Avdalovic NM, Levitt M, Junghans RP, Waldmann TA (1989): A humanized antibody that binds to the interleukin 2 receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86(24), 10029-10033

R Development Core Team (2010): R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0. URL (letzter Zugriff am 14.09.2014): <http://www.r-project.org/>

Reding R, Gras J, Sokal E, Otte J-B, Davies HFS (2003): Steroid-free liver transplantation in children. *Lancet* 362, 2068-2070

Rockville MD (2009): 2009 OPTN/SRTR Annual Report 1999-2008 USA: HHS/HRSA/HSB/DOT. (letzter Zugriff am 04.09.2014): http://www.ustransplant.org/annual_reports/current

Schmeding M, Sauer IM, Kiessling A, Pratschke J, Neuhaus R, Neuhaus P (2007): Influence of basiliximab induction therapy on long-term outcome after liver transplantation, a prospectively randomised trial. *Ann Transplant* 12, 15-21

Schüler SL, Wiederkehr JC, Coelho-Lemos ICM, Avilla SG, Schulz C (2004) = P764 Daclizumab Induction Therapy Associated With Tacrolimus-MMF Has Better Outcome Compared To Tacrolimus-MMF Alone In Pediatric Living Donor Liver Transplantation. *Transplantation* 78(2s), 469

Schuller S, Wiederkehr JC, Coelho-Lemos IM, Avilla SG, Schultz C (2005): Daclizumab Induction Therapy Associated With Tacrolimus-MMF Has Better Outcome Compared With Tacrolimus-MMF Alone in Pediatric Living Donor Liver Transplantation. *Transplant Proc* 37, 1151-1152

Schwarzer G (2013): meta. Meta-Analysis with R. R package version 3.1-0. URL (letzter Zugriff 03.09.2014):<http://cran.r-project.org/web/packages/meta/index.html>

Schwarzer G, Türp JC, Antes G (2004): Die Vierfeldertafel (in Interventionsstudiesherdien): Risiko – Risikodifferenz – Relatives Risiko. *Dtsch Zahnärztl Z* 59(8), 421-422

Sher L, Jennings L, Rudich S, Alexopoulos SP, Netto G, Teperman L, Kinkhabwala M, Brown RS Jr, Pomfret E, Klintmalm G; HCV-3 Study Group (2012): Results of live donor liver transplantation in patients with hepatitis C virus infection: the HCV 3 trial experience. *Clin Transplant* 26(3), 502-509

Sidik K, Jonkman JN (2007): A comparison of heterogeneity variance estimators in combining results of studies. *Stat Med* 26(9), 1964-1981

Spada M, Bertani A, Petz M, Torri E, Sonzogni A, Guizzetti M, Lucianetti A, Riva S, Melzi ML, Stroppa P, Torre G, Colledan M, Gridelli B (2004a): P763 A Randomized Trial For Tacrolimus And Steroids vs. Tacrolimus and Basiliximab in Pediatric Liver Transplantation. *Transplantation* 78(2S), 469

Spada M, Bertania A, Petz W, Torri E, Sonzogni A, Guizzefti M, Lucianefti A, Riva S, Melzi ML, Stroppa P, Torre G, Colledan M, Gridelli B (2004b) 713 A Randomized Trial For Tacrolimus And Steroids Vs. Tacrolimus And Basiliximab In Pediatric Liver Transplantation. *Hepatology* 40(4,S1), 473A

Spada M, Petz W, Bertani A, Riva S, Sonzogni A, Giovannelli M, Torri E, Torre G, Colledan M, Gridelli B (2006): Randomized Trial of Basiliximab Induction versus Steroid Therapy in Pediatric Liver Allograft Recipients Under Tacrolimus Immunosuppression. *Am J Transplant* 6, 1913-1921

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

Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker AB, for the Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) Group (2000): Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology: A Proposal for Reporting. *JAMA* 283(15), 2008-2012

Sweet SC, Dela Morena MT, Shapiro SD, Mendeloff EN, Huddleston CB (2001): Interleukine-2 receptor blockade with daclizumab decreases the incidence of acute rejection in pediatric lung transplantation. Abstract 211, ISHLT 21th Congress 2001, Vancouver, Canada. *J Heart Lung Transplant* 20, 221-222

Swiatecka-Urban A, Garcia C, Feuerstein D, Suzuki S, Devarajan P, Schechner R, Greenstein S, Tellis V, Kaskel F (2001): Basiliximab induction improves the outcome of renal transplants in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 16(9), 693-696

Tippner C, Nashan B, Hoshino K, Schmidt-Sandte E, Akimaru K, Böker KH, Schlitt HJ (2001): Clinical and subclinical acute rejection early after liver transplantation: contributing factors and relevance for the long-term course. *Transplantation* 72, 1122-1128

Vester U, Kranz B, Testa G, Malago M, Broelsch CE, Hoyer PF (2000): Basiliximab as induction therapy in pediatric renal transplantation: single center experience from Essex, Germany. *Pediatr Transplant* 4, 85

Vester U, Kranz B, Testa G, Malago M, Beelen D, Broelsch CE, Hoyer PF (2001): Efficacy and tolerability of interleukin-2 receptor blockade with basiliximab in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant* 5(4), 297-301

Viechtbauer W (2007): Confidence intervals for the amount of heterogeneity in meta-analysis. *Stat Med* 26, 37-52

Viechtbauer W (2010): Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *J Stat Softw* 36(3), 1-43

Vincenti F, Kirkman R, Light S, Bumgardner G, Pescovitz M, Halloran P, Neylan J, Wilkinson A, Ekberg H, Gaston R, Backman L, Burdick J (1998): Interleukin-2-receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. Daclizumab Triple Therapy Study Group. *N Engl J Med* 338(3), 161-165

Wang XF, Li JD, Peng Y, Dai Y, Shi G, Xu W (2010): Interleukin-2 receptor antagonists in liver transplantation: a meta-analysis of randomized trials. *Transplant Proc* 42(10), 4567-4572

Washburn K, Speeg KV, Esterl R, Tourtellot C, Pollack M, Half G (2000): Liver transplantation using minimal steroids, prograf, cellcept and daclizumab abstract. *Transplantation* 69(9), S166

Washburn K, Speeg KV, Esterl R, Cigarroa F, Pollack M, Tourtellot C (2001): Steroid elimination 24 hours after liver transplantation using daclizumab, tacrolimus, and mycophenolate mofetil. *Transplantation* 72, 1675-1679

Webster AC, Playford EG, Higgins GY, Chapman JR, Craig JC (2004): Interleukin 2 receptor antagonists for renal transplant recipients: a meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 77(2), 166-176

Webster AC, Playford EG, Higgins GY, Chapman JR, Craig JC (2009): Interleukin 2 Receptor Antagonists For kidney Transplant Recipients (Review). *The Cochrane Library* 3, 1-120

Yan L, Wang W, Li B, Lu S, Wen T (2004): Induction with basiliximab reduces acute rejection in Chinese liver transplant recipients treated with cyclosporin, steroids and MMF. *Liver Transpl* 10, C-5

Yoshida EM, Marotta PJ, Greig PD, Kneteman NM, Marleau D, Cantarovich M (2005): Evaluation of renal function in liver transplant recipients receiving daclizumab (Zenapax), mycophenolate mofetil, and a delayed, low-dose tacrolimus regimen vs. a standard-dose tacrolimus and mycophenolate mofetil regimen: a multicenter randomized clinical trial. *Liver Transpl* 11, 1064-1072

6 Abkürzungsverzeichnis

ACA	<i>available case analyses</i>
AE	<i>adverse events</i>
ALG	Anti-Lymphozyten-Globulin
AR	akute Abstoßungsreaktionen (= <i>acute rejection</i>)
ARR	absolute Risikoreduktion
ATG	Anti-Thymozyten-Globulin
ca.	circa
Cic A	Ciclosporin A
CD3	OKT3 (= Muromonab)
CD25	Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper/Antagonist
CD52	Alemtuzumab
CI	Konfidenzintervall (CI)
CMV	Zytomegalie-Virus
CNI	Calcineurin-Inhibitor oder Calcineurin-Inhibitoren
d	<i>day</i> = Tag
D	Tod des Transplantatempfängers (= <i>death</i>)
dl	Deciliter
DM	Diabetes mellitus Typ 2
eGFR	geschätzte (<i>estimated</i>) glomeruläre Filtrationsrate
ELTR	European Liver Transplant Registry
ELS	Everolimus
Exp	Experimentalgruppe
NFAT	<i>nuclear factor of activated T cells</i>
FK506	Tacrolimus
FK778	Leflunomid
FTY720	Fingolimod
GL	Transplantatverlust (= <i>graft loss</i>)
GLMM	generalisiertes lineares gemischtes Modell (= <i>generalized linear mixed model</i>)
HAT	Post-Transplant hepatische Arterienthrombose
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	hepatozelluläres Karzinom

HCV	Hepatitis-C-Virus
HLA	humanes Leukozytenantigen
HLP	Hyperlipoproteinämie
HSV	Herpes-simplex-Virus
HTN	arterieller Hypertonus / arterielle Hypertonie
ICR	Interquartilabstand
IgG1	Immunglobulin G1
IL-2RA	Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper/Antagonist
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
Kon	Kontrollgruppe
LOCF	<i>last-observation-carried forward</i>
LRLTs	<i>living related liver transplantations</i>
MA	Meta-Analyse
mg	Milligramm
<i>mean</i>	arithmetischer Mittelwert
MeSH	Medical Subject Headings
min	Minute
ml	Milliliter
MMF	Mycophenolatmofetil
MPA	Mycophenolsäure
MPA-EC	<i>enteric coated</i> Mycophenolsäure
mTOR-Inhibitoren	mechanistic target of rapamycin-Inhibitoren
n	Anzahl der Patienten
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NLM	National Library of Medicine
OKT3	Muromonab
PBC	primäre biliäre Zirrhose
PML	progressive multifokale Leukenzephalopathie
PP-Analyse	<i>per-protocol analysis</i>
PSC	primäre sklerosierende Cholangitis
PTDM	Post-Transplant-Diabetes mellitus
PTLD	Post-transplant lymphoproliferative disease
REML	<i>restricted maximum likelihood</i>
RES	retikuloendotheliales System

RR	relatives Risiko
RRR	Risikoreduktion
SAE	<i>severe adverse events</i>
SD	Standardabweichung (= <i>standard deviation</i>)
sKrea	Serum-Kreatinin
SRAR	steroidresistente akute Abstoßungsreaktion (<i>steroid resistant acute rejection</i>)
SRL	Sirolimus
SUAW	schwere unerwünschte Arzneimittelwirkung
TGF-β	Transforming Growth Factor-β
Tregs	regulatorische T-Zellen
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung

7 Publikationen

Die Ergebnisse wurden in folgenden Publikationen veröffentlicht:

Kongressbeiträge:

Abstract und Postervortrag*: Goralczyk AG, Hauke N, Lorf T, Obed A (2010): P083 Meta-Analysis of Interleukin-2-Receptor Antagonists for Liver Transplant Recipients. URL (letzter Zugriff am 14.04.2014):

<http://dtg2010.abstractmanagement.de/program/index.phpconViewSession=1327&action=papers&showDay=67&amsysID=8bc51pj05illrdvav4cq7vml23>

Zeitschriften:

Crins ND, Röver C, Goralczyk AD, Friede T (2014): Interleukin-2 receptor antagonists for pediatric liver transplant recipients: A systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Pediatr Transplantation* 18, 839-850

Goralczyk AD, Hauke N, Bari N, Tung YT, Lorf T, Obed, A (2011): Interleukin 2 Receptor Antagonists for Liver Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Studies. *Hepatology* 54(2), 541-554

Der Volltext beider Publikationen lassen sich in der Datenbank PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) einsehen.

*Für den Postervortrag auf dem Kongress der Deutschen Transplantationsgesellschaft „Transplantation 2010 – Gemeinsam handeln!“ vom 7. - 9. Oktober 2010 in Hamburg, Deutschland, wurde mir ein Preis verliehen, der mit 500 € dotiert war.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. sc. hum. Tim Friede für die Übernahme und Weiterbetreuung meiner Dissertation. Sowohl während der Entstehung der zweiten Publikation (Crins et al. 2014), des Verfassens und der Korrektur dieser Arbeit als auch in allen statistischen Fragen und Fragen zur Meta-Analyse hat Herr Friede mich stets sehr verlässlich und mit außergewöhnlichem Engagement unterstützt.

Bei Herrn Dr. Christian Röver bedanke ich mich herzlich für die vielfältige Unterstützung und Betreuung während der Entstehung der zweiten Publikation (Crins et al. 2014) und der Korrektur der Doktorarbeit. Mit viel Engagement hat mich Herr Röver immer bei allen statistischen Fragen, R-Skript-Fragen und allen Fragen zur Meta-Analyse unterstützt.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Aiman Obed für die Bereitstellung des Themas der Dissertation und die Betreuung. Während der Literatursuche und Auswahl der eingeschlossenen Studien für adulte Patienten nach Lebertransplantation sowie der Erstellung der Publikation (Goralczyk et al. 2011) unterstützte mich Herr Obed.

Bei Herrn Dr. med. Armin D. Goralczyk bedanke ich mich für die Unterstützung bei der Erstellung des statistischen Grundgerüsts, bei Fragen zum R-Skript sowie für die zeitintensive Betreuung in allen Belangen der Meta-Analyse.

Weiterhin danke ich allen Mitarbeitern der Bereichsbibliothek Medizin und der Universitätsbibliothek, die mir jederzeit bei Fragen zur Datenbankrecherche und Literatursuche behilflich waren.

Zuletzt möchte ich mich bei allen hier nicht namentlich genannten Personen bedanken, die Korrektur lasen und mich während der Doktorarbeit ermutigten und unterstützten.