Aus dem Institut für Medizinische Statistik

(Prof. Dr. Tim Friede)

der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen

Nephrotoxizität bei immunsuppressiver Therapie nach Lebertransplantation

Ein systematischer Review und Metaanalyse

INAUGURAL-DISSERTATION

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

vorgelegt von

Narin Bari

aus

Borsaid/Syrien

Göttingen 2022

Dekan:	Prof. Dr. W. Brück
Betreuer:	Prof. Dr. T. Friede
Ko-Referent/in:	Prof. Dr. Jürgen Brockmöller
Promotor:	Prof. Dr. Ralf Dressel
Datum der mündlichen Prüfung:	29.11.2022

.

Die Daten, auf denen die vorgelegte Arbeit basiert, wurde publiziert:

Goralczyk AD, **Bari N**, Abu-Ajaj W, Lorf T, Ramadori G, Friede T, Obed A (2012): Calcineurin inhibitor sparing with mycophenolate mofetil in liver transplantion: a systematic review of randomized controlled trials. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg 12, 2601–260

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis 4

Tabellenverzeichnis 5

Abkürzungsverzeichnis 6

1 Einleitung 9

1.1 Die Lebertransplantation 10

1.1.1 Indikationen der Lebertransplantation 11

1.1.1.1 Alkoholinduzierte Leberzirrhose 14

1.1.1.2 Virushepatitis 15

1.1.1.3 Autoimmune Lebererkrankungen 15

1.1.1.4 Steatohepatitis 16

1.1.2 Der MELD-Score 16

1.2 Immunsuppressive Therapie 17

1.2.1 Das Mycophenolat-Mofetil 18

1.2.2 Die Calcineurininhibitoren 18

1.3 Komplikationen der Organtransplantation 19

1.4 Zielsetzung 20

2 Methoden 23

2.1 Metaanalyse und systematische Übersichtsarbeiten 23

2.2 Die systematische Literaturrecherche 24

2.2.1 Auswahlkriterien der Studien 25

2.2.1.1 Population 25

2.2.1.2 Therapie 26

2.2.1.3 Vergleichsgruppe 26

2.2.1.4 Primäre und sekundäre Endpunkte 26

2.2.1.5 Studiendesign 28

2.2.2 Die verwendeten Datenbanken 28

2.2.2.1 EMBASE 28

2.2.2.2 PubMed/MEDLINE 29

2.2.2.3 The Transplant Library 29
2.2.2.4 The Cochrane Library 29
2.2.2.5 Freie Suche 29
2.2.3 Beteiligung von Reviewern 30
2.2.4 Datenextraktion 30
2.2.5 Ermittlung der Studienqualität 31
2.2.6 Datenanalyse 31
2.3 Angewandte statistische Methoden 32
2.3.1 Das Fixed-Effects-Modell 32
2.3.2 Das Random-Effects-Modell 33
2.3.3 Heterogenitätsmaße 33
2.3.4 Cochrans Q-Test 34
2.3.5 Die Größe I^2 nach Higgins und Thompson 34
2.3.6 τ^2 nach DerSimonian und Laird 35
2.3.7 Metaregression 35
2.3.8 Forest-Plot 36
2.3.9 Intention to treat 36
2.3.10 Publikationsbias 37
2.3.11 Funnel-Plot 37
2.3.12 Verblindete Studie 37
2.3.13 Randomisierte Studie 38
3 Ergebnisse 39
3.1 Selektion der Studien 39
3.2 Eigenschaften der Studien 41
3.3 Gruppe I – De-novo-Einsatz von Mycophenolat-Mofetil 44
3.4 Gruppe II – Einsatz von Mycophenolat-Mofetil im Verlauf 45
3.5 Primäre Endpunkte 48
3.5.1 Akute Abstoßungsreaktion 48
3.5.2 Die Mortalität 49
3.5.3 Transplantatverlust 50
3.6 Sekundäre Endpunkte 52

3.6.1 Nierenfunktion via GFR 52
3.6.2 Weitere sekundäre Endpunkte 54

4 Diskussion 56

5 Zusammenfassung 65

6 Anhang 67

7 Literaturverzeichnis 73

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Häufigste Indikationen für eine Lebertransplantation in Deutschland, 2019 12

Abbildung 2: Flussdiagramm der Studienselektion..... 39

Abbildung 3: Forest-Plot zur akuten Abstoßungsreaktion 49

Abbildung 4: Forest-Plot zur Mortalität 50

Abbildung 5: Forest-Plot zum Transplantatverlust..... 52

Abbildung 6: Forest-Plot zur Nierenfunktion (GFR) 53

Abbildung S1: Funnel-Plot: Bias zu akuten Abstoßungsreaktionen..... 67

Abbildung S2: Funnel-Plot: Bias zu Motalität 68

Abbildung S3: Funnel-Plot: Bias zu Transplatverlust..... 68

Abbildung S4: Funnel-Plot: Bias zu GFR 69

Abbildung S5: Review-Protokoll zur Datenextraktion aus den Studien 72

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die Child-Pugh-Kriterien, angelehnt an Herold (2015)..... 13

Tabelle 2: Auswertung der Child-Pugh-Kriterien, angelehnt an Herold (2015). 13

Tabelle 3: Primäre und sekundäre Endpunkte der eingeschlossenen Studien 27

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien der Studien 28

Tabelle 5: Gruppeneinteilung der Studien nach dem Einsatz von MMF (Gruppe I: De-novo-Einsatz; Gruppe II: Einsatz im Verlauf) 40

Tabelle 6: Eigenschaften der Studienteilnehmer 43

Tabelle 7: Bias-Risiko der verwendeten Studien 44

Tabelle 8: Studien mit Umstellung auf MMF mit frühzeitiger Beendigung (nur in Sensitivitätsanalyse berücksichtigt) 46

Tabelle 9: Studien mit De-novo-Einsatz von MMF/Patienten mit normaler Nierenfunktion 46

Tabelle 10: Studien mit Umstellung auf MMF..... 47

Tabelle 11: Subgruppenanalyse zur Nierenfunktion..... 54

Tabelle 12: Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen unter MMF..... 55

Abkürzungsverzeichnis

A.	*Arteria*
AE	*adverse events*
AIH	Autoimmunhepatitis
AMA	antimitochondrialer Antikörper
AMSTAR	*Assessment of Multiple SysTemAtic Reviews*
AR	akute Abstoßungsreaktion *(= acute rejection)*
ASH	alkoholische Steatohepatitis
CD	Unterscheidungsgruppen (= *cluster of differentiation*)
CMV	Zytomegalie-Virus
CNI	Calcineurininhibitor(en)
CYA	Cyclosporin A
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
D	Tod des Transplantatempfängers (= *death*)
DM	Diabetes mellitus Typ 2
eGFR	geschätzte *(estimated)* glomeruläre Filtrationsrate
EMBASE	*Experta Medica Database*
ERC	endoskopische retrograde Cholangiographie
ESOT	*European Society for Organ Transplantation*
Exp.	Experimentalgruppe
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GL	Transplantatverlust *(= graft loss)*

HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HLP	Hyperlipoproteinämie
HTN	arterieller Hypertonus/arterielle Hypertonie
IL-2RA	Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper/-Antagonist
INR	*International Normalized Ratio*
ITT	*intention to treat*
k. A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
Kont.	Kontrollgruppe
LTX	*Liver transplantation*
M.	Morbus
MA	Metaanalyse
MD	mittlere Differenz
MDRD	*Modification of Diet in Renal Disease*
MELD-Score	Wert zur Ermittlung der Transplantationsdringlich-keit *(= Model of End Stage Liver Disease)*
MeSH	*Medical Subject Headings*
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MPA-EC	*enteric-coated* Mycophenolsäure (= *Mycophenol acid)*
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie

NASH	nichtalkoholische Steatohepatitis
NF-AT	*nuclear factor of activated T-cells*
NLM	*National Library of Medicine*
NNH	*Number needed to harm*
NNT	*Number needed to treat*
OLT	*orthotopic liver transplantation*
pANCA	perinukleäre antineutrophile cytoplasmatische Antikörper
Pat.	Patient
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PICOS	Teilnehmer/innen, Interventionen, Vergleich, Outcome, Studiendesign*(= Participants, Interventions, Comparisons, Outcome, Study design)*
PRISMA	*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PTDM	*Post-Transplant-Diabetes mellitus*
PTLD	*Post-Transplant lymphoproliferative disease*
RR	relatives Risiko
SAE	*severe adverse events*
sKrea	Serum-Kreatinin
SUB	Staats- und Universitätsbibliothek
Tac	Tacrolimus

1 Einleitung

In Deutschland werden jährlich ca. 870 Lebern transplantiert, im Jahre 2019 waren es insgesamt 831 Transplantationen (Deutsche Stiftung Organtransplantation). Durch den medizinischen Fortschritt der immunsuppressiven Therapie und perioperative Verbesserungen konnte in den letzten Jahren eine Verlängerung des Langzeitüberlebens lebertransplantierter Patienten[1] erzielt werden (Oosterlee und Rahmel 2012). In Europa liegt die Ein-Jahres-Überlebensrate bei über 80 %, für fünf Jahre liegt sie bei über 70 % und für zehn Jahre bei über 60 % (Schlitt et al. 2011). Hierzulande ist die 5-Jahres-Überlebensrate 75-80 % (Seehofer et al. 2013).

Durch die guten Ergebnisse der Überlebensquote werden vermehrt Spätkomplikationen diagnostiziert. Hierzu werden Sekundärmalignome, endokrinologische Störungen, wie der Morbus Cushing, der Diabetes mellitus Typ 2 (DM), arterieller Hypertonus (HTN), Hyperlipoproteinämie (HLP) und Rezidive der Grunderkrankung gezählt. Daneben ist als Früh- und Spätkomplikation das Nierenversagen zu erwähnen (Spada et al. 2004; Neuberger et al. 2009).

Begrenzt wird das Überleben der lebertransplantierten Patienten, trotz des guten Fortschritts der immunsuppressiven Therapie, maßgeblich durch Grund-, Begleit- und Folgeerkrankungen, die durch die Transplantation selbst begünstigt sein können (Spada et al. 2004; Neuberger et al. 2009). Hierzu zählt als eine der gefürchtetsten Komplikation vor allem das Nierenversagen (Feng et al. 2009). Dies ist unter anderem dadurch begründet, dass die Patienten zum einen oft schon vor der Organtransplantation an einer Niereninsuffizienz oder einer nierenschädigenden Erkrankung leiden (Sharma et al. 2011), zum anderen wird die

[1] *In der folgenden Dissertationsschrift wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Es bezieht sich auf Personen weiblichen, männlichen und diversen Geschlechts.*

Schädigung der Nieren durch die immunsuppressive Therapie, die nach einer solchen Transplantation erfolgen muss, begünstigt (Ojo et al. 2003). Daher wird in dieser Übersichtsarbeit ein Vergleich zwischen Mycophenolat-Mofetil (MMF), das nicht nephrotoxisch ist, mit dem nephrotoxischen Calcineurininhibitoren (CNI) angestellt. Ein Paper wurde zu dieser Übersichtsarbeit im American Journal of Transplantation veröffentlicht (Goralczyk et al. 2012).

1.1 Die Lebertransplantation

Die Leber ist das größte Organ im Bauchraum. Sie hat bei einem durchschnittlichen erwachsenen Menschen ein Gewicht von ca. 1,5 kg. Sie ist im rechten Oberbauch lokalisiert und für viele Funktionen im Körper verantwortlich. Das Organ bildet Gerinnungsfaktoren und Albumin. Zudem hat die Leber eine Entgiftungsfunktion im Körper: So baut sie unter anderem Ammoniak, Bilirubin und Alkohol ab. Außerdem laufen dort wichtige Stoffwechselprozesse, wie beispielsweise die Glykolyse und die Lipolyse ab.

Die Lebertransplantation ist nach der Nierentransplantation die häufigste durchgeführte Organtransplantation. Seit der ersten Lebertransplantation durch Thomas E. Starzl im März 1963 in Denver (Starzl et al. 1963) wurden in Europa mehr als 70 000 Lebertransplantationen durchgeführt. Sechs Jahre später transplantierte Alfred Gütgemann das erste Mal einem Patienten in Deutschland das Organ (Klinikum Uni München).

Dem Totspender wird die Leber entnommen und häufig als Split-Liver-Transplantation aufgeteilt, also unter Zuteilung eines Organs auf zwei Menschen: auf einen Erwachsenen und ein Kind. Dabei sollten mindestens 35 % des Lebervolumens intakt transplantiert werden. Die Transplantation erfolgt an der gleichen Stelle der kranken Leber des Empfängers, nachdem das Organ infolge eines Oberbauchschnitts zuvor entfernt wurde (orthotope Organtransplantation). Es erfolgt eine Rekonstruktion der venösen, arteriellen und Gallengangsgefäße. Für die arterielle Verbindung gibt es verschiedene Möglichkeiten. Hier kann z. B. eine Patcheinlage über den Truncus coeliakus erfolgen oder es wird eine Anastomose

zwischen der Arterie des Spenderorgans und der A. gastroduodenales des Empfängers gelegt. Schließlich wird der Gallengang zwischen Spenderorgan und Empfänger verbunden (Heidrich und Wursthorn 2016).

Mittlerweile wird die Leber auch immer häufiger als Lebendspende in Form einer Teilresektion transplantiert. Dieses Verfahren kommt des Öfteren bei Kindern vor, denen meist ein Elternteil einen Teil seiner Leber spendet (Largiadèr et al. 2012).

Zudem wird die Anzahl der Spenderorgane durch die Möglichkeit der Transplantation von infizierten Lebern mit HBV und HCV erhöht. Dies gelingt durch den Einsatz der fortschrittlichen antiviralen Behandlung des Empfängers vor der Transplantation oder unmittelbar kurz nach der Transplantation (Ballarin et al. 2017). Ferner bietet die sogenannte Maschinenperfusion eine gute Konsservierungsmethode, um die Haltbarkeit der Leber zu verlängern. Hierbei wird die Oxygenierung des Organs länger aufrechterhalten (Nasralla et al. 2018)

1.1.1 Indikationen der Lebertransplantation

Multiple Erkrankungen sind bekannt, die letztendlich zu einem akuten bzw. chronischen Leberversagen führen, die wiederum die Indikation für eine Lebertransplantation darstellen können. Die Leberzirrhose stellt die häufigste Indikation dar, wobei diese am ehesten durch eine nichtalkoholische und alkohol-assoziierte Steatohepatitis (NASH/ASH) sowie dem hepatozellulärem Karzinom (HCC) bedingt ist (Toniutto et al. 2017). Weitere Ursachen für eine Leberzirrhose können andere leberschädigende Erkrankungen, wie etwa virale Hepatitiden, das cholangiozelluläre Karzinom, parasitäre Erkrankungen, wie die Schistosomiasis, die vor allem in Entwicklungsländern vorkommen, Stoffwechselstörungen (z. B. Morbus (M.) Wilson, Hämochromatose) und Autoimmunerkrankungen der Leber sein (Largiadèr et al. 2012). Bei Kindern erfordert vor allem die Gallengangsatresie einen derartigen Eingriff (Graziadei et al. 2016; Herold 2015). Im Folgenden werden die häufigsten Erkrankungen erläutert.

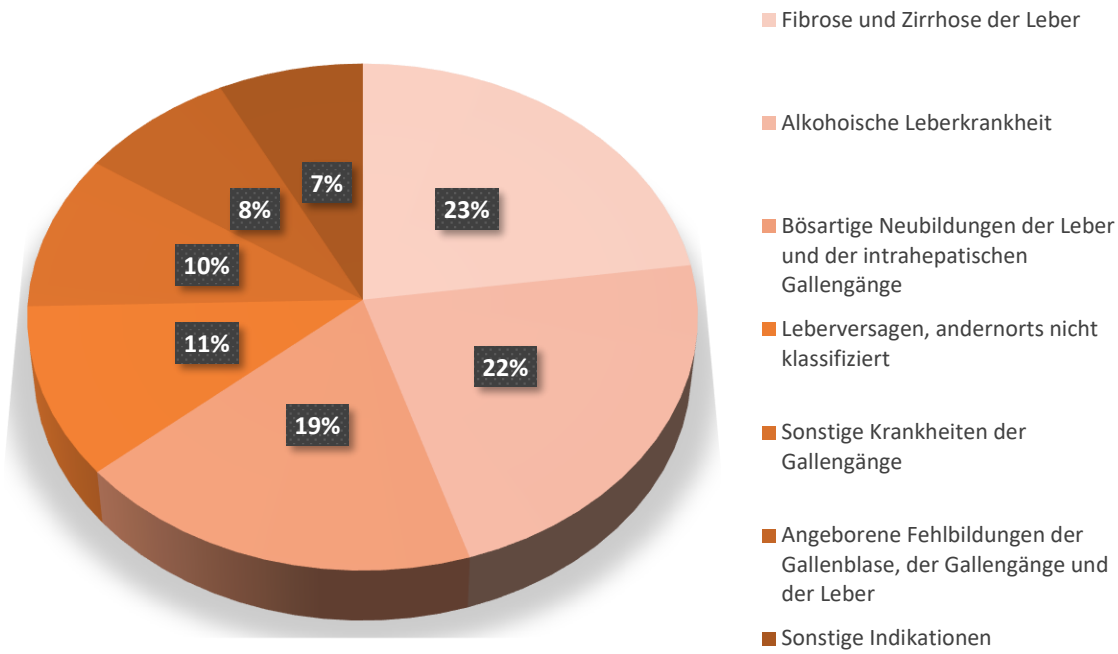

Abbildung 1: Häufigste Indikationen für eine Lebertransplantation in Deutschland, 2019

angelehnt an Deutsche Stiftung Organtransplantation. Unter „Sonstige Indikationen“ sind zu nennen: Sonstige Krankheiten der Leber, sonstige Stoffwechselstörungen, Störungen des Mineralstoffwechsels, Sonstige Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels, Zystische Fibrose

Die Inzidenz der Leberzirrhose liegt in Europa bei ca. 250 pro 100 000 Einwohner und Jahr. Männer sind doppelt so häufig von der Leberzirrhose betroffen wie Frauen. Bei der Zirrhose wird das gesunde Lebergewebe beschädigt und in Bindegewebe umgebaut. Patienten mit einer Leberzirrhose berichten von allgemeiner Müdigkeit und Leistungsschwäche. Ferner werden Gewichtsverlust und Oberbauchschmerzen angegeben. Das klinische Bild einer dekompensierten Leberzirrhose zeigt sich durch Bildung von Ödemen, Ikterus, Blutungsneigung sowie neurologische Veränderungen durch die hepatische Enzephalopathie. Des Weiteren sind Hautveränderungen, wie Erytheme palmar und plantar, die sog. Spider naevi (auch als „Lebersternchen“ bezeichnet) und Lacklippen typisch. Der

Schweregrad der Leberzirrhose wird mittels der Child-Pugh-Kriterien eingestuft. Nach Ermittlung eines Punktewertes kann eine Aussage bezüglich der Ein-Jahres-Überlebensrate gemacht werden. In Tabelle 1 wird ein Überblick über die Ermittlung der Child-Pugh-Kriterien gegeben.

Tabelle 1: Die Child-Pugh-Kriterien, angelehnt an Herold (2015)

Kriterium	**1 Punkt**	**2 Punkte**	**3 Punkte**
Albumin i. S. (g/dl)	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8
Bilirubin i. S. (mg/dl)	< 2,0	2,0–3,0	> 3,0
Bilirubin bei PBC und PSC	< 4	4–10	> 10
Quick in %	> 70	40–70	< 40
Aszites (sonographisch)	kein	leicht	mittelgradig
Enzephalopathie	keine	I–II Grades	III–IV. Grades

Zu den Child-Pugh-Kriterien zählen die links in der Tabelle aufgeführten Parameter, die laborchemisch und klinisch bestimmt werden können. Die erreichten Werte werden in Punkte (1, 2 oder 3) transformiert und addiert. Dies gibt Aufschluss über die Wahrscheinlichkeit des Überlebens nach einem Jahr (s. Tab. 2).

Nun kann mittels der addierten Punktzahl gesagt werden, wie hoch die Wahrscheinlichkeit des Überlebens nach einem Jahr ist (Tab. 2).

Tabelle 2: Auswertung der Child-Pugh-Kriterien, angelehnt an Herold (2015)

Child	**Summe der Punkte**	**1-Jahres-Überleben**
Child A	5–6 Punkte	100 %
Child B	7–9 Punkte	85 %
Child C	10–15 Punkte	35 %

Der laut Tabelle 1 errechnete Punktwert (Summe der Punkte) lässt sich zur jeweiligen Child-Gruppierung A, B oder C zuordnen. Dies wiederum lässt eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit in % des Überlebens nach einem Jahr zu.

Wie der Tabelle 1 zu entnehmen ist, wird in die Child-Pugh-Kriterien das Albumin, das von der Leber synthetisiert wird, einbezogen. Der Quick-Wert ist ein Wert, der bei mangelnder Produktion von Gerinnungsfaktoren, die in der Leber gebildet werden (Faktor 1, 9, 7 und 2), vermindert ist. Die sonographische Darstellung von Aszites und das Bild der hepatischen Enzephalopathie tragen ebenfalls zu den Kriterien bei. Die Enzephalopathie zeigt sich durch einen erhöhten Ammoniakwert im Blut sowie durch neurologische Veränderungen, wie Sprachstörungen, Somnolenz und Tremor. Das Bilirubin wird in der Leber wasserlöslich gemacht und kann folglich als konjugiertes Bilirubin in die Gallenblase und folglich mit der Gallensäure durch den Darm ausgeschieden werden. Bei der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) und der primär biliären Sklerose (PBS) gelten andere Bilirubin-Werte (Herold 2015).

Es sind viele Erkrankungen bekannt, die zu einer Leberzirrhose führen. Vor allem sind dies in Deutschland der übermäßige Genuss von Alkohol sowie die Virushepatitiden. Ferner sind Autoimmunerkrankungen, wie die PBS, ursächlich. In den folgenden Abschnitten werden einige dieser Ursachen der Leberzirrhose näher beschrieben.

1.1.1.1 Alkoholinduzierte Leberzirrhose

Alkohol ist die häufigste Ursache für die Entstehung einer Leberzirrhose. Der Alkohol wird in den Hepatozyten, den Leberzellen, durch die Alkoholdehydrogenase abgebaut und anschließend zum Teil zu Fettsäuren umgewandelt. Im Verlauf der Krankheit des Missbrauchs von Alkohol wird die Leber konsekutiv durch den übermäßigen Alkoholkonsum in eine Fettleber umgewandelt, die bei anhaltendem Konsum zu einer Leberzirrhose führt. Der tägliche Genuss von Alkohol sollte bei Frauen nicht höher als 20 g und bei Männern nicht höher als 40 g sein (Herold 2015). Voraussetzung für die Organvergabe bei Patienten mit einer Leberzirrhose auf dem Boden einer alkoholinduzierten Leberschädigung (ASH) ist eine Alkoholkarenz von sechs Monaten (Ärzteblatt 2019). Zum einen wird dadurch möglicherweise eine Progredienz der Leberzirrhose verhindert oder gar eine Verbesserung dieser ermöglicht. Zum anderen wird davon ausgegangen, dass eine anhaltende Alkoholabstinenz auch nach der Lebertransplantation nach

der Einhaltung einer sechsmonatigen Karenz wahrscheinlicher wird (Burra et al. 2016).

1.1.1.2 Virushepatitis

Eine chronische Virushepatitis, das bedeutet eine Hepatitis, die länger als sechs Monate andauert, ist durch die Viren der Gruppe B, C und D zu begründen, wobei die Hepatitis C am ehesten eine Neigung zur Chronifizierung hat. Diese sind durch Geschlechtsverkehr und durch Blut übertragbar. Es ist zudem bekannt, dass diese Viren zu Leberkrebs führen können. Eine Impfung ist gegen Hepatitis B und Hepatitis A verfügbar (Herold 2015).

1.1.1.3 Autoimmune Lebererkrankungen

Zu den autoimmun-entzündlichen Lebererkrankungen zählen unter anderem die Primär biliäre Cholangitis (PBC = *primary biliary chirrosis*) und die Primär sklerosierende Cholangitis (PSC = *primary sclerosing cholangitis*) sowie die Autoimmunhepatits. Ätiopathogenetisch sind sie durch genetische sowie Umweltfaktoren bedingt. Die PBC und PSB sind chronische Entzündungen der Gallengänge, wobei die Autoimmunhepatitis eine autoimmune Entzündung der Hepatozyten, also der Leberzellen, darstellt. Bei diesen Erkrankungen stellt die Lebertransplantation die einzig kurative Therapieoption dar (Carbone und Neuberger 2011).

Bei der PSC sind sowohl die inneren als auch die äußeren Gallenwege betroffen. Hierbei kommt es im Rahmen von entzündlichen Prozessen der Gallenwege zu einer Vernarbung und konsekutiv zu einer Stenosierung dieser. Die PSC tritt häufiger bei Männern und vermehrt bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, insbesondere der Colitis Ulcerosa, auf. Diagnostische Maßnahmen der PSC sind die endoskopische retrograde Cholangiographie (ERC) und die Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP). In den skandinavischen Ländern stellt die PSC sogar die häufigste Indikation zur Lebertransplantation dar (16% der Lebertransplantationen), da in diesen Ländern Erkrankungen wie Hepatitis C und eine ASH seltener vorkommen (Carbone und Neuberger 2014).

Die PBS tritt bei Frauen häufiger als bei Männern auf. Sie betrifft vor allem die kleinen Gallenwege und beschädigt im Verlauf die gesamte Leber. Da die PBS vor allem bei Patienten auftritt, die an Autoimmunerkrankungen, wie der rheumatoiden Arthritis, der Sklerodermie, der Autoimmunthyreoiditis und dem Sjörgen-Syndrom leiden, wird davon ausgegangen, dass es sich auch hierbei um eine Autoimmunerkrankung handelt.

Die Autoimmunhepatitis (AIH) ist ebenfalls ein entzündlicher Prozess der Hepatozyten. Die Erkrankung tritt eher selten auf und ist überwiegend bei Frauen diagnostizierbar (Herold 2015).

1.1.1.4 Steatohepatitis

Eine Verfettung der Leber – insbesondere in den Industrieländern vorkommend – wird durch die Einlagerung von Fetten in den Hepatozyten hervorgerufen. Diese bewirken einen Entzündungsprozess in der Leber durch die Zunahme von Granulozyten und Interleukinen. Das Endstadium der Fettleber ist der Übergang in eine Steatohepatitis und letzten Endes eine Leberzirrhose. Die Steatohepatitis ohne Alkohol als Ursache nennt sich nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH).

1.1.2 Der MELD-Score

Die Vergabe des Organs richtet sich nach der Dringlichkeit und Wartezeit des Patienten. Eine wichtige Methode zur Messung der Dringlichkeit ist der *Model of End Stage Liver Disease Score (MELD-Score)*. Dieser wird aus der Summe des Serum-Bilirubinwertes, des Kreatininwertes und der Prothrombinzeit ermittelt. Dabei werden bei einem Kreatininwert von 4 mg/dl und höher vier Punkte vergeben, wohingegen ein Kreatininwert von 1 mg/dl und niedriger auf einen Punkt aufgerundet wird.

Der MELD-Score kann Werte zwischen 6 und 42 annehmen. Bei 6 Punkten liegt die Dreimonatsmortalität bei 1 %, hingegen liegt diese bei einem Wert von 42 bei 100 %. Höhere Werte sprechen demnach für eine höhere Dringlichkeit der Transplantation (Pagliaro 2002; Schmidt 2007). Außerdem bedeutet dies, dass ein schlechterer (erhöhter) Kreatininwert die zu vergebende Punktzahl erhöht, was

wiederum impliziert, dass für einen Patienten mit Nierenschädigung das Erhalten eines Spenderorgans erleichtert ist (Pagliaro 2002). Daraus ergibt sich eine höhere Anzahl an Lebertransplantat-Patienten mit vorbestehender Nierenschädigung (Sharma et al. 2011).

1.2 Immunsuppressive Therapie

Bei Transplantierten liegt bis dato kein Standard für die immunsuppressive Therapie vor. Der Einsatz der Medikamente wird dem Patienten individuell zugeordnet (Movahedi et al. 2010). So wird initial eine Kombinationstherapie eingeleitet. Hierbei werden Antikörper (IL-2RA (CD25): Basiliximab, Daclizumab; OKT3 (CD3): Muromonab; CD52: Alemtuzumab) sowie Proliferationshemmer (Azathioprin, MMF) und Glukokortikoide eingesetzt. Dem folgt eine Erhaltungstherapie, die unter anderem aus CNI besteht (Movahedi et al. 2010).

Die Immunsuppressiva vom Typ der CNI, wie etwa Cyclosporin A oder Tacrolimus, sind zwar bekannt für ihre nephrotoxischen Nebenwirkungen, werden aber nach wie vor bei Patienten mit transplantierter Leber als Therapiemaßnahme eingesetzt (Chapman 2011). Neben den CNI steigt auch die Tendenz zur Verordnung der Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper (IL-2RA) Basiliximab (Simulect®) und Daclizumab (Zenapax®) bei lebertransplantierten Patienten (Meier-Kriesche et al. 2006). Durch die Verordnung der Antikörper, die eine entscheidende Rolle bei der Nierentransplantation spielen, wird sich eine Reduktion von Spätkomplikationen erhofft.

Bei guter Organfunktion kann nach sechs bis zwölf Monaten die immunsuppressive Therapie entweder reduziert oder die Medikamente können alternativ auf eine duale Therapie umgestellt werden. Die eingesetzten Glukokortikoide werden im Verlauf ausgeschlichen (Greig et al. 2003).

Besonders wichtig ist die optimale Einnahme der Immunsuppressiva, um die gefürchtete Abstoßungsreaktion möglichst zu verhindern. Hierbei ist vor allem in

der Zeit kurz nach der Transplantation die Ermittlung des Blutspiegels des jeweiligen Immunsuppressivums von Bedeutung.

1.2.1 Das Mycophenolat-Mofetil

Das Immunsuppressivum MMF, welches in Kombination mit CNI und Steroiden zur Abstoßungsprophylaxe nach allogener Nieren-, Herz- und Lebertransplantation eingesetzt wird, gibt es in Kapsel-, Tabletten- und Pulverform. Die Therapie sollte innerhalb von 72 Stunden nach der Transplantation eingeleitet werden – im Falle der Niere in einer Dosis von 2 g pro Tag. Das zu Mycophenolsäure metabolisierte Medikament ist ein kompetitiver, selektiver und reversibler Hemmer der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase. Dieses Enzym wird zur Synthese von Purinen benötigt, welche für die Proliferation von B- und T-Lymphozyten notwendig sind. Somit wirkt das MMF, auch unter CellCept bekannt, selektiv zytostatisch auf die Lymphozyten, da dieser Schritt für andere Zellproliferationen nicht benötigt wird.

Das Medikament darf nicht bei Frauen im gebärfähigen Alter eingesetzt werden. Für Kinder unter zwei Jahren ist diesbezüglich die Sachlage noch ungeklärt und der Einsatz daher nicht empfohlen. Der Einsatz von CellCept wird in einer Tripel-Therapie – in Kombination mit Cyclosporin und Steroiden – bei Patienten nach einer Leber-, Herz- oder Nierentransplantation empfohlen. Bei lebertransplantierten Patienten liegt die empfohlene Tagesdosis bei 3 g, nachdem das Medikament am ersten postoperativen Tag in der Tagesdosis von 2 g über vier Tage gut vertragen wurde (Lipsky 1996).

Bekannte Nebenwirkungen des Immunsuppressivums sind Lymphome und Hautkrebs; das Auftreten dieser Ereignisse steigt mit der Dauer der Einnahme des Medikaments. Besonders häufige Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, wie Erbrechen und Diarrhö (ALIUD Pharma GmbH 2017).

1.2.2 Die Calcineurininhibitoren

Die CNI werden aus Pilzen gewonnen. Dazu gehören Cyclosporin A, Tacrolimus und Pimecrolimus. In der Transplantationsmedizin werden Cyclosporin A und

Tacrolimus eingesetzt. Die empfohlene Tagesdosis bei Lebertransplantationen liegt bei 1-4 mg/kg Körpergewicht (KG) und ist vom Serumspiegel abhängig. Wie bereits dem Namen zu entnehmen ist, wird das Calcineurin durch die genannten Medikamente gehemmt. Diese Phosphatase spielt eine wichtige Rolle bei der Transkription von aktiven T-Zellen über die Blockade des Transkriptionsfaktors NF-AT. Durch die reduzierte Aktivierung der T-Zellen unterbleibt die Produktion von Botenstoffen und Zytokinen, wie Interleukin-2, die wiederum die Vermehrung von Lymphozyten bewirken würden. Die CNI werden neben der Transplantation auch in der Dermatologie und bei autoimmunologischen Erkrankungen, wie z. B. entzündlichen Darmerkrankungen, eingesetzt. Bekannte unerwünschte Nebenwirkungen sind Nephro- und Hepatotoxizität (Chapman 2011), erhöhter Blutdruck (Textor et al. 2000), Diabetes mellitus, Zahnfleischwucherung, interstitielle Beschwerden und – wie bei allen Immunsuppressiva – die erhöhte Infektanfälligkeit (Geissler und Schlitt 2009).

1.3 Komplikationen der Organtransplantation

Laut Schmidt et al. (2008) sind 10 % der Letalität in den ersten drei Monaten auf technische Komplikationen während der Operation zurückzuführen. Die Komplikationen sind darüber hinaus in Früh- und Spätkomplikationen einzuteilen (1. bis 6. Monat und ab dem 6. Monat postoperativ). Zu den Frühkomplikationen gehört vor allem die Nierenfunktionsstörung mit 30-60 %. Eine Nierenfunktionsstörung lässt sich beispielsweise laborchemisch durch die glomeruläre Filtrationsrate (GFR, Bildungsrate des Primärhahns) messen. Weitere Frühkomplikationen sind eine primäre Nichtfunktion des Organs, Thrombosen der Leberarterien oder Pfortader, Gallengangskomplikationen, zu denen die Leckagen, die Stenosen und die Papillendysfunktion gezählt werden, und Infektionen jeglicher Genese (viral, bakteriell, mykotisch). Eine weitere gefürchtete Frühkomplikation ist die akute zelluläre Abstoßungsreaktion mit einer Häufigkeit von 20-60 %, auf die im nächsten Punkt näher eingegangen wird (Wiesner et al. 1998).

Spätkomplikationen können in Form von Krankheitsrezidiven auftreten, wobei diese wesentlich von der Grunderkrankung abhängig sind. So wird bei einer Hepatitis-C-Virus-(HCV-)bedingten Lebertransplantation mit einer Rezidivrate von 100 % gerechnet, wohingegen diese bei Hepatitis-B-Virus-(HBV-)Infektionen bei 5-10 % liegt. Weitere Komplikationen, die sechs Monate nach dem operativen Eingriff auftreten können, sind ein De-novo-Diabetes mellitus, eine Adipositas, kardiovaskuläre Komplikationen, eine Malignomentstehung und chronische Gallengangsschäden, die sowohl ischämischer als auch nicht-ischämischer Genese sein können. Auch bei den Spätkomplikationen sind nephrologische Schädigungen in Form einer chronischen Niereninsuffizienz zu befürchten (5-Jahresinzidenz etwa 24 %) (Wiesner et al. 1998).

Bei der Abstoßungsreaktion werden drei Formen unterschieden: Die subakute Abstoßungsform wird durch Antikörper des Empfängers verursacht und tritt einige Stunden nach der Organtransplantation auf; sie kann sogar während der Operation auftreten. Die akute Abstoßungsreaktion wird durch die T-Zellen des Patienten bewirkt und kann bis zu drei Monate nach dem Eingriff auftreten. Schließlich gibt es die chronische Form der Abstoßungsreaktion. Diese kann auch noch Jahre nach der Transplantation auftreten. Die Ursache dieser Form ist noch nicht eindeutig geklärt. Eine Annahme ist, dass bei der chronischen Abstoßungsreaktion neben dem Immunsystem auch Faktoren, wie der Zustand des Organs vor der Transplantation und das Befinden des Patienten, eine bedeutende Rolle spielen. Schwere Begleiterkrankungen des Organempfängers beispielsweise können das transplantierte Organ beschädigen und das Risiko der Abstoßung erhöhen.

1.4 Zielsetzung

Laut Flechner (2008) wird bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen eine CNI-freie oder -sparende Therapie angestrebt, um so die gefürchtete Schädigung der Nierenfunktion zu reduzieren (Barkmann et al. 2000). So können, um eine dosisreduzierte Therapie mit CNI zu realisieren, die CNI mit einem zweiten

Immunsuppressivum ohne nephrotoxische Wirkung kombiniert werden (Farkas et al. 2009). Damit ergeben sich folgende Möglichkeiten: Entweder kommt eine reduzierte Dosis des CNIs in Kombination mit einem weiteren Immunsuppressivum zum Einsatz oder aber der CNI wird mit der Absicht, das Risiko für akutes beziehungsweise chronisches Nierenversagen zu vermindern, ganz aus dem Therapieschema genommen. Somit gewinnt der Einsatz des nicht-nephrotoxischen Immunsuppressivums MMF bei der Lebertransplantation an Bedeutung. Nach der Studie von Wiesner und Kollegen (2001) wird das MMF bei der Lebertransplantation empfohlen. Die Studie belegt, dass der Einsatz von MMF das Risiko einer akuten Abstoßung, verglichen mit anderen zur Kombinationstherapie mit CNI verfügbaren Medikamenten, wie etwa Azathioprin, Cyclosporin und Steroiden, senkt.

In der Studie wurde auch das Risiko des Transplantatverlusts und die Sterberate innerhalb der Gruppen verglichen, allerdings waren hier keine Unterschiede zu verzeichnen (Wiesner et al. 2001). Demzufolge wurden in diesem Review zwei unterschiedliche Vorgehensweisen zum Einsatz von MMF festgelegt, die in entsprechende Gruppen unterteilt werden konnten: Zum einen kommt das MMF unmittelbar nach der Transplantation in Kombination mit einer erniedrigten Dosis eines CNIs zum Einsatz (De-novo-Einsatz), zum anderen wird bei bestehender Kombinationstherapie mit einem CNI und einem weiteren Immunsuppressivum Letzteres im Laufe der bestehenden Behandlung durch MMF ersetzt. Zusätzlich wird der CNI dosisreduziert oder komplett ausgeschlichen.

Das MMF erhöht, wie andere Immunsuppressiva auch, das Infektionsrisiko – auch das der opportunistischen Infektionen. Außerdem können im Blutbild bei der Einnahme von MMF eine Leukopenie und eine Anämie nachgewiesen werden. Nieren- und lebertoxische Eigenschaften sind nicht bekannt (Mele und Halloran 2000; ALIUD Pharma GmbH 2017).

Im Rahmen dieser Metaanalyse soll bezüglich der ausgewählten Endpunkte durch gezielte Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien und Zusammenfassung der selektierten Studien ein quantitativer Überblick verschafft werden. Die primären Endpunkte sind Transplantatverlust, akute

Abstoßungsreaktion und Tod. Das Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit ist die Objektivierung der Wirkungen und Nebenwirkungen von MMF mit einer reduzierten CNI-Dosis im Vergleich zu einer Standard-CNI-Dosis. Demzufolge werden relevante Studien gesucht und anschließend quantitativ zusammengefasst. In Anbetracht der Zielsetzung für das systematische Review und die Metaanalyse lassen sich folgende Fragen stellen:

1. Kann durch eine reduzierte Dosierung von CNI in Kombination mit MMF das Risiko für die akute Abstoßungsreaktion, die Mortalität und den Transplantatverlust verändert werden?
2. Ist die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) als Parameter für die Nierenfunktion in den MMF-Gruppen signifikant besser als in den CNI-Gruppen?
3. Genügt es, wenn MMF in die Therapie hinzugefügt wird, um eine Verbesserung der GFR zu erzielen, oder trägt die CNI-Reduktion zu der Verbesserung der GFR bei?
4. Welche Nebenwirkungen können durch die Kombination mit MMF vermehrt beobachtet werden?

2 Methoden

2.1 Metaanalyse und systematische Übersichtsarbeiten

Metaanalysen sowie systematische Übersichtsarbeiten bzw. systematische Reviews sind Methoden, die in der Wissenschaft immer häufiger verwendet werden. Mithilfe dieser ist es möglich, anhand mehrerer primärer Studien einen Gesamteffekt darzustellen mit dem Ziel, die Aussagekraft der Ergebnisse zusammengefasst zu verdeutlichen.

Dabei wird im Review eine qualitative Auswertung der einzelnen Studien durchgeführt. Die Studien zu einem bestimmten Thema werden nach methodischen Qualitäten und Resultaten bewertet und aufgeteilt.

Zusätzlich wird in der Metaanalyse eine quantitative Auswertung der vorhandenen Daten aus den Studien durchgeführt. Hierbei werden die Stichproben aus den einbezogenen Studien insgesamt betrachtet und die Effekte statistisch zusammengefasst dargestellt. Das Hauptaugenmerk liegt dabei auf den Effektschätzer (z. B. Odds Ratio, relatives Risiko) (Montori et al. 2003).

Eine Metaanalyse vorhandener Daten kann zu neuen Fragen und Hypothesen führen, was für die Wissenschaft von großer Bedeutung ist. Zudem ermöglicht das Erstellen einer systematischen Übersichtsarbeit die Bewertung von Studienergebnissen, die in der Primärstudie aus unterschiedlichen Gründen nicht veröffentlicht wurden, beispielsweise weil sie nicht im Fokus der jeweiligen Studie lagen.

Trotz der Vorzüge der Metaanalyse kann es vorkommen, dass aussagekräftige Studien unberücksichtigt bleiben, weil einige Studien nicht veröffentlicht werden, da sie beispielsweise nicht vollendet wurden oder ein negatives bzw. ungünstiges Ergebnis erzielt wurde. Zum anderen besteht nicht auf alle Studien Zugriff.

Außerdem werden unterschiedliche Studiendesigns, abhängig von den Einschlusskriterien, teilweise als Gesamtheit bewertet. Dies kann die Genauigkeit der Metaanalyse trotz präziser Arbeit einschränken (Egger et al. 1997b). Daher

wird versucht mittels standardisierter Methoden, wie dem PRISMA-Statement, eine hohe Transparenz und Nachvollziehbarkeit zu erreichen.

Als Leitlinie wurde für die vorliegende Metaanalyse das Handbuch *„Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions“* (Higgins et al. 2009) verwendet. Außerdem wurde nach den Checklisten und Flussdiagrammen von Moher et al. (2009) in *„Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses: The PRISMA Statement“* gearbeitet. Zur guten Strukturierung der Metaanalyse wurden folgende publizierte Studien als Beispiele zurate gezogen: *„Interleukin 2 Receptor Antagonists for Liver Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Studies“* (Goralczyk et al. 2011); *„Interleukin 2 Receptor Antagonists for Renal Transplant Recipients: A Meta-Analysis of Randomized Trials“* (Webster et al. 2004); *„Calcineurin Inhibitor Sparing With Mycophenolate in Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis“* (Moore et al. 2009).

2.2 Die systematische Literaturrecherche

Folgende Datenbanken, welche vom *Cochrane Handbook* für die Recherchen von Publikationen empfohlen wurden, sind, unabhängig von Publikationsdatum und -sprache, durchsucht worden: *EMBASE, PubMed/MEDLINE, The Transplant Library* und *The Cochrane Library*. Die Literatursuche erfolgte Anfang November 2011. Der Zugang zu den Datenbanken erfolgte über die SUB Göttingen 2011 sowie über die SUB Hamburg 2011. Der Zugriff auf die *Transplant Library* wurde durch einen privaten Account ermöglicht.

Die Suche erfolgte mithilfe von booleschen Operatoren. Das sind Operatoren, die die Suche in Datenbanken optimieren sollen, da sie eine bessere Filterung der Suchbegriffe ermöglichen. Zu den wichtigsten booleschen Operatoren zählen OR, AND und NOT. In dieser Übersichtsarbeit lautete der Suchterminus: „Liver AND transplantation AND (Mycophenolate OR myfortic OR cellcept OR (mycophenlic AND acid))“.

Alle kontrolliert-randomisierten Studien, in denen MMF oder *enteric coated* Mycophenolsäure (*MPA-EC*) zusammen mit reduzierter CNI-Dosis beziehungsweise ohne CNI mit Placebo oder einer Standard-CNI-Dosis ohne den Einsatz von weiteren immunsuppressiven Medikamenten verglichen wurden, wurden ausgewählt. Die Datenrecherche erfolgte unabhängig voneinander durch die beiden Reviewerinnen Narin Bari und Nicola Hauke (N. B. und N. H.), um die Auswahl der berücksichtigten Studien in dieser Metaanalyse zu objektivieren. Die Übereinstimmung der Studienauswahl lag bei 97,2 % mit einem Kappa-Index von 0,74. Die recherchierten Datentreffer wurden in die Software *EndNote* übertragen und verarbeitet. Dazu wurden verschiedene Datenordner angelegt und die Studien nach zuvor festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien sortiert.

2.2.1 Auswahlkriterien der Studien

Zur strukturierten Vorgehensweise bei der Definition der Ein- und Ausschlusskriterien wurde der Leitfaden nach *PICOS* zu Hilfe genommen (Liberati et al. 2009). *PICOS* steht für „*Participants, Interventions, Comparisons, Outcome, Study design“*, zu Deutsch „Teilnehmer/innen, Interventionen, Vergleich, Outcome, Studiendesign“. Der Leitfaden beschreibt die Suchstrategie für die Auswahl der Population, der Intervention, der Vergleichsgruppe, der Ergebnisse und des Studiendesigns, welche in diese Metaanalyse einbezogen wurden.

2.2.1.1 Population

Berücksichtigt worden sind Studien, in denen Erwachsene mit Leberschaden und nachfolgender Lebertransplantation eingeschlossen worden waren. Studien, in denen Patienten mit anderen Organtransplantationen oder der gleichzeitigen Transplantation von mehreren Organen (z. B. Leber und Niere) und auch solche mit einer Retransplantation beobachtet worden waren, wurden ausgeschlossen.

2.2.1.2 Therapie

Berücksichtigt worden sind jene Therapieverfahren, in denen eine MMF-Gabe direkt im Anschluss an die Transplantation angeordnet wurde, und jene, in denen das MMF kurz nach der Lebertransplantation in Kombination mit einem anderen immunsuppressiven Medikament, wie einem CNI, gegeben wurde. Die beiden Gruppen bildeten demnach die folgenden Therapieverfahren:

1. De-novo-Einsatz von MMF
2. Einsatz von MMF ab dem 3. Monat nach der Lebertransplantation. Alle Behandlungsschemata bezüglich der Dosierung wurden einbezogen.

2.2.1.3 Vergleichsgruppe

Zur Vergleichsgruppe gehören lebertransplantierte Patienten, die kein Mycophenolat oder ein Placebo erhalten haben.

2.2.1.4 Primäre und sekundäre Endpunkte

Primäre Endpunkte sind Transplantatverlust, akute Abstoßungsreaktion und Tod, welche auch als Endpunkte in den Studien berücksichtigt worden sind. Außerdem wurde die Niereninsuffizienz, gemessen durch die GFR, ermittelt. Diese sollte entweder durch die *Modification of Diet in Renal Disease*-(*MDRD*)-Formel (Levey et al. 1999) oder durch die Cockcroft-Gault-Formel (Cockcroft und Gault 1976) bestimmt worden sein. Die Reviewer evaluierten den Serum-Kreatininwert und die Inzidenz der Nierendysfunktion mit Verwendung von Nierenersatzverfahren. Zusätzlich wurde eine Verbesserung der GFR oder des Serum-Kreatininwerts um 10 % des Ausgangswerts eingeschlossen. Des Weiteren wurden Malignome, inklusive der vom Typ der posttransplantativen lymphoproliferativen Erkrankungen (*PTLD*), einbezogen.

Nicht betrachtete Endpunkte sind Rezidive des hepatozellulären Karzinoms und infektiöse Komplikationen mit Cytomegalovirus. Auch kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie Hypertonie, Hyperlipoproteinämie und posttransplantativer Diabetes mellitus (PTDM), wurden nicht eingeschlossen. Die Reviewer bezogen Nebenwirkungen der Medikamente, wie die Veränderung der GFR und des Serum-

Kreatininwerts, Transplantatverlust, chronische Abstoßung, Retransplantation, Patientenüberlebensrate, Transplantatüberlebensrate, posttransplantativer Diabetes mellitus, maligne Erkrankungen, CMV-Infektion, Hypertonie und Hyperlipidämie, in Prozent ein.

Die Tabelle 3 verschafft einen Überblick über die primären und sekundären Endpunkte. Die Auswertung der primären Endpunkte wurde mittels binärer Messvariablen ermittelt, die der sekundären Endpunkte wurde zusätzlich auch mit stetigen und einer nominalen Variablen erfasst.

Tabelle 3: Primäre und sekundäre Endpunkte der eingeschlossenen Studien

Primäre Endpunkte	**Sekundäre Endpunkte**
• akute Abstoßungsrate (*acute rejection* = *AR*) • Transplantatverlust (*graft loss* = *GL*) • Tod eines Transplantatemfängers (*death* (*D*))	• dialysepflichtiges Nierenversagen (*renal failure*) • sekundäre Malignome (außer *HCC*-Rezidive) • posttransplantative lymphoproliverative Erkrankungen (PTLD) • De-novo-Hypertonus (HTN) • posttransplantativer Diabetes mellitus (PTDM) • De-novo-Hyperlipidämie (HLP) • Nebenwirkungen (*adverse events/reaction* (*AE*)) • Schwere Nebenwirkungen (*severe adverse events/reaction* (*SAE*)) • infektiöse Komplikationen *(infectious complications)*: bakteriell, viral, fungal • renale Dysfunktion: Serum-Kreatinin (sKrea) in [mg/dl] • geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (*eGFR*) in [ml/min]

Die folgende Tabelle zeigt die für diese Metaanalyse definierten primären (links) sowie sekundären (rechts) Endunkte.

2.2.1.5 Studiendesign

Es wurden kontrollierte, randomisierte sowie nicht randomisierte, prospektive und solche mit retrospektiver Kontrollgruppe, verblindete und nicht verblindete Studien berücksichtigt. Studien, die nicht kontrolliert oder retrospektiv erfolgten, wurden ausgeschlossen. Auch solche mit einem *Follow-up* von weniger als drei Monaten wurden nicht einbezogen. In der folgenden Tabelle 4 wird ein Überblick über die Auswahlkriterien gegeben.

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien der Studien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
• prospektive Studien • prospektive Studien mit retrospektiver Kontrollgruppe • kontrollierte Studien • verblindete/nicht verblindete Studien • randomisierte Studien/nicht randomisierte Studien • Lebertransplantation • Erstempfänger • Erwachsene	• retrospektive Studien • nicht-kontrollierte Studien • Multi- oder Kombinationstransplantationen • Retransplantierte • pharmakologische Studien • Follow-up kleiner als drei Monate

In dieser Tabelle werden links die Ein- und rechts die Ausschlusskriterien aufgeführt.

2.2.2 Die verwendeten Datenbanken

2.2.2.1 EMBASE

Die *Experta Medica Database* ist eine internationale Datenbank aus der gesamten Humanmedizin mit dem Schwerpunkt Europa und besteht seit 1947. Die Literatur umfasst unter anderem die Themengebiete der Pharmazie sowie der Toxikologie. Die Datenbank beinhaltet über 8500 internationale Zeitschriften aus 70 verschiedenen Ländern (Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e. V.).

2.2.2.2 PubMed/MEDLINE

PubMed ist eine englischsprachige Datenbank aus dem Bereich der Biomedizin (Gesundheitswesen, Biologie u. a.) der *National Library of Medicine (NLM, USA)*. Neben dem Zugriff auf *PubMed Central* erlaubt die Datenbank auch den freien Zugriff auf *MEDLINE*. Der Literaturbestand setzt sich aus mehr als 5600 biomedizinischen Zeitschriften zusammen (Wöckel und Hofmann 2017).

Zunächst wurde die Datenbank *MEDLINE* durchsucht, danach erfolgte die Recherche auf *PubMed*. Die Ergebnisse von *MEDLINE* waren Bestandteil der Ergebnisse von *PubMed*.

2.2.2.3 The Transplant Library

Die *Transplant Library* beinhaltet evidenzbasierte Informationen zu Organtransplantationen, systematische Reviews und Metaanalysen seit 2008 sowie randomisierte Kontrollstudien seit 1970 (ESOT).

2.2.2.4 The Cochrane Library

Die *Cochrane Library* der britischen Cochrane Collaboration, gegründet im Jahre 1974, umfasst insgesamt sechs Datenbanken (*Cochrane Reviews, OtherReviews, Clinical Trials, Methods Studies, Technology Assessments, Economic Evaluations*), die Informationen zu systematischen Reviews und klinischen Kontrollstudien beinhalten. Eine Zusammenfassung (*Abstract*) der Publikationen ist kostenlos aufrufbar (Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e. V.).

2.2.2.5 Freie Suche

Die Treffer der Datenbanken gaben Hinweise auf verschiedene Meetings, Kongresse und Forschungsgruppen. Meist gelang es, die Autoren mittels Webrecherche ausfindig zu machen und diese zu kontaktieren – leider selten mit Erfolg für diese Arbeit, denn die gefundenen Studien waren für die Metaanalyse irrelevant.

Doppelte Dateneinträge (997) wurden in der späteren Bearbeitung in *EndNote* aussortiert. Häufig waren Ergebnisse unvollständig (Fehlen des *Abstracts*, des Volltexts, des Verlags etc.), weshalb auch hier auf Vollständigkeit recherchiert

wurde. Die Kontaktdaten der Autorinnen und Autoren – meist die E-Mail-Adressen – wurden im WWW ausfindig gemacht und anschließend der jeweilige Autor kontaktiert. Auch dieses Vorgehen war nur eingeschränkt erfolgreich. Teilweise konnten die fehlenden Zusammenfassungen/Volltexte über das Max-Planck-Institut Göttingen oder über die Fernleihe durch die SUB Göttingen bestellt werden.

2.2.3 Beteiligung von Reviewern

Insgesamt beteiligten sich an der Ausarbeitung fünf Reviewer: Armin D. Goralczyk, Aiman Obed, Wijdan Abu-Ajaj, Nicola Hauke und Narin Bari (A. D. G., A. O., W. A.-A., N. H., N. B.). Die Literaturrecherche erfolgte durch drei Personen (A. D. G, A. O., N. B.). Die Ermittlung der Daten aus den Studien wurde mithilfe eines tabellarisch angefertigten Protokolls (siehe Anhang, Tab. 13) durchgeführt. Die Extraktion erfolgte unabhängig voneinander von zwei verschiedenen Reviewern (N. B. und W. A.-A.). Unstimmigkeiten wurden in einer Personengruppe zu dritt besprochen (A. G., N. B., W. A.-A.).

2.2.4 Datenextraktion

Es wurde ein Protokoll zur Datenextraktion erstellt. Das Protokoll beinhaltet folgende Punkte: Studienqualität, immunsuppressive Therapie, Patientendaten und die ermittelten Ergebnisse. Zunächst wurden alle Zeitangaben der ausgewählten Endpunkte in das Protokoll eingetragen. Wurden Daten als Median oder Interquartilsabstand angegeben, so wurden sie mithilfe von Rechenformeln aus dem Cochrane-Handbook (Higgins et al. 2009) in Mittelwert und Standardabweichung umgerechnet.

Daten, die in den Studien in Form von Grafiken dargestellt waren, wurden ebenfalls in die Metaanalyse eingefügt. Die Grafik wurde zunächst eingescannt und ausgedruckt, anschließend wurden, durch die genaue Einzeichnung in die jeweilige Grafik, die Daten aus der Grafik extrahiert. Bei fehlenden Daten wurde der jeweilige Erstautor kontaktiert, um diese zu erhalten.

2.2.5 Ermittlung der Studienqualität

Die Studienqualität wurde durch zwei Reviewer ermittelt (A. D. G., N. B.). Die Beurteilung erfolgte unabhängig voneinander und schließt folgende Kriterien ein, um Verzerrungen in den einzelnen Studien zu bewerten: Verblindung, Randomisierung, die korrekte Zuweisung der Probanden *(allocation concealment)*, die Eigenschaften der Patienten, die Angaben der Ergebnisse, die Begründung für die ausgeschiedenen Probanden, die Angabe der unvollständigen Ergebnisse sowie die *Intention-to-tread*-(ITT-)Analyse. Die Merkmale der Studienqualität wurden entsprechend dem Cochrane-Handbook (Higgins et al. 2009) entnommen.

2.2.6 Datenanalyse

Anhand *Cochrans Q-Tests* wurde die Heterogenität zwischen den Studien ermittelt. Außerdem wurde das *Random-Effects*-Modell (REM) als Analysemethode angewendet. Die Daten wurden mithilfe des Programms „*RevMan*“ Version 5 analysiert. Bei beobachteter signifikanter Heterogenität im primären Endpunkt zwischen den Studien erfolgte eine Subgruppenanalyse, die in folgende Kategorien unterteilt wurde:

1. De-Novo-Einsatz gegen Umstellung auf MMF (*Conversion*)
2. Reduktion der CNI-Dosis gegen die vollständige CNI-Elimination

Die Beurteilung der Publikationsbias erfolgte mithilfe von *Funnel-Plots* (Egger et al. 1997a, Dickersin et al. 1994), der „*Trim-and-fill*“-Methode (Duval und Tweedie 2000) und Tests für *Funnel-Plot*-Asymmetrie (Viechtbauer 2010). Lag ein Publikationsbias vor, wurde in dieser Metaanalyse das REM mit Daten ergänzt, die mithilfe der Trim-and-fill-Methode im Programm R unter Verwendung des metafor-Packages errechnet wurden. Der Effektivitätswert dichotomer Endpunkte ist das relative Risiko (*RR*) – das heißt, dass ein *RR*-Wert, der kleiner als 1 ist, für die Gruppe der mit MMF behandelten Patienten spricht und somit die Gabe von MMF befürwortet, hingegen ein $RR > 1$ dies eher entkräftet.

In den Studien werden auch kontinuierliche Endpunkte berücksichtigt (Weiß 2010). Wenn diese gegeben sind, werden sie als gewichtete mittlere Differenz (*MD*) wiedergegeben (Weiß 2010).

2.3 Angewandte statistische Methoden

Bei der statistischen Auswertung der Metaanalyse werden die Effektschätzer der Einzelstudien zusammengefasst und als gepoolte Effektschätzer bezeichnet. Es liegt eine dichotome Variable vor, wenn sich das Ergebnis einer Studie auf zwei mögliche Werte einer Variable beschränkt, beispielsweise „Verbesserung/keine Verbesserung“. Die einzelnen Studien werden dann in ihrem jeweiligen Effektschätzer und Standardfehler dargestellt.

Der Effektschätzer, das relative Risiko (*RR*), beschreibt das Verhältnis der Risiken dichotomer Variablen. Dadurch wird der Effekt von Therapiemaßnahmen beschrieben. Beträgt das relative Risiko 1, so bedeutet dies, dass zwischen der experimentellen und der Kontrollgruppe kein Unterschied besteht. Bei $RR < 1$ ist das Risiko in der experimentellen Gruppe kleiner, also die alternative Therapie wirksamer. Bei $RR > 1$ ist die Kontrollgruppe der experimentellen Gruppe überlegen.

2.3.1 Das Fixed-Effects-Modell

Das Modell vom festen Effekt, das *Fixed-Effects*-Modell (FEM), auch als *common effect model* bezeichnet, wird bei der Annahme einer gleichen Effektgröße, also ohne Heterogenität zwischen den Studien, angewendet. Die Formel (1) beschreibt das Modell wie folgt: Das Y_i ist der Effektschätzer der *i*-ten Studie und das μ ist der gesuchte wahre Effekt. ϵ_i gibt den Zufallsfehler bzw. den Schätzfehler an. Dabei ist ϵ_i normalverteilt mit einem Mittelwert von 0 und mit einer Varianz des quadrierten Standardfehlers der *i*-ten Studie σ_i^2 (Hartung et al. 2008).

$$Y_i = \mu + \epsilon_i \qquad (1)$$

2.3.2 Das Random-Effects-Modell

In das *Random-Effects-Modell* (REM) wird zusätzlich der Schätzer der Variabilität zwischen den Studien (U_i) einbezogen (siehe (2)). Somit wird die Heterogenität der Studien berücksichtigt. Sie lässt sich durch die Inverse-Varianz-Methode nach DerSimonian und Laird (1986) berechnen und ist eine Erweiterung des FEMs. U_i ist normalverteilt mit einem Erwartungswert von 0 und der Varianz (dem sogenannten Heterogenitätsparameter) τ^2. Bei einem $\tau = 0$ entspricht das Modell dem FEM *(Hartung et al. 2008)*.

$$Y_i = \mu + \epsilon_i + U_i \qquad (2)$$

2.3.3 Heterogenitätsmaße

Heterogenität kann zwischen den einzelnen Studien vorhanden sein. Das Studiendesign, die methodische Qualität der Studien, die Merkmale der Patienten und die Messtechniken, wie z. B. die Festsetzung der Grenzwerte oder die Interpretation der Ergebnisse, haben einen wichtigen Einfluss auf die Heterogenität (Higgins und Thompson 2002).

Es wird zwischen der klinischen und der statistischen Heterogenität unterschieden. Die klinische Heterogenität wird überwiegend durch die Eigenschaften der Patienten charakterisiert. Die statistische Heterogenität manifestiert sich durch die quantitativen Messwerte in den Studien. Das quantitative Zusammenfassen der einzelnen Effektschätzer kann mit dem REM und dem FEM berechnet werden. Für die Metaanalyse wurde das REM verwendet, da bei dieser Methode die Heterogenität der einzelnen Studien einbezogen wird (DerSimonian und Laird 1986; Cook et al. 1995; Duval und Tweedie 2000; Higgins und Thompson 2002; Weiß 2010). Graphisch wird das Zusammenfassen der Effektschätzer zu einem gepoolten Effektschätzer mit einem *Forest-Plot* dargestellt.

2.3.4 Cochrans Q-Test

Cochrans Q ist der am meisten verwendete statistische Test, mit dem die Heterogenität zwischen den Primärstudien erfasst wird. Hierbei wird das Maß der Varianz der Einzeleffektschätzer auf den Metaschätzer bezogen. Nach Berechnung dieser Formel kann nur die Aussage getroffen werden, ob eine Heterogenität zwischen den Studien vorhanden ist oder nicht. Die Frage, wie groß die Heterogenität in den Primärstudien ist, kann hiermit nicht beantwortet werden. In der Folge kann mit *Cochrans Q* dazu jedoch I^2 berechnet werden. Die Nullhypothese des *Q*-Tests besagt, dass keine Heterogenität zwischen den untersuchten Studien vorhanden ist. Ein signifikantes Ergebnis bedeutet, dass die Effektstärken der Studien unterschiedlich groß sind. In der Formel (3) wird *Cochrans Q* wie folgt berechnet (Hartung et al. 2008):

$$Q = \sum_{i=1}^{k} \frac{(Y_i - \hat{\mu})^2}{{\sigma_i}^2} \qquad (3)$$

wobei $\hat{\mu}$ der Effektschätzer aus dem FEM ist:

$$\hat{\mu} = \frac{\sum_{i=1}^{k} w_i Y_i}{\sum_{i=1}^{k} w_i} \qquad (4)$$

und sich die Gewichte w_i aus den inversen Varianzen ergeben:

$$w_i = \frac{1}{{\sigma^2}_i} \qquad (5)$$

2.3.5 Die Größe I^2 nach Higgins und Thompson

Das Maß I^2 beschreibt in einer Metaanalyse, inwieweit die Ergebnisse aus den einzelnen Studien heterogen sind, also sich in ihrem Effektmaß unterscheiden.

Bei einem Ergebnis von I^2 < 25 % besteht eine geringe Heterogenität, also eine hohe Homogenität (Ergebnisse verschiedener Studien ähneln sich). Wenn I^2 zwischen 25 % und 50 % liegt, ist eine mäßige Heterogenität vorhanden. Eine hohe Heterogenität liegt bei I^2 > 50 % vor, was die Interpretation der Metaanalyse methodisch erschwert (Higgins et al. 2003). In der Formel (6) sind die Variablen *K*, die Anzahl der Studien, und *Q* enthalten. *Q* ist dabei die Statistik von *Cochrans Q*-Test (Higgins und Thompson 2002).

$$I^2 = \frac{100\,\% \times Q - (K-1)}{Q} \qquad (6)$$

2.3.6 τ^2 nach DerSimonian und Laird

Die Berechnung der Heterogenität nach DerSimonian und Laird (1986) kann mittels *Cochrans Q* erfolgen. Der Test bestimmt die Inter-Studien-Varianz. Diese wird wie folgt aus den gegebenen Daten geschätzt: *K* ist die Anzahl der Studien und *w* der Gewichtungsfaktor der *i*-ten Studie (siehe (7); Higgins und Thompson 2002; Higgins et al. 2003).

$$\tau^2 = \frac{Q-(K-1)}{\sum w_i - \frac{\sum {w_i}^2}{\sum w_i}} \qquad (7)$$

2.3.7 Metaregression

Die Metaregression ist eine Verallgemeinerung der Metaanalyse. Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine Subgruppenanalyse und eine Metaregression für die primären Endpunkte und bei relevanter Heterogenität durchgeführt (*metafor-Package*, Viechtbauer 2010). Es wurden die aggregierten Studienergebnisse modelliert (z. B. *RR*). Zudem wurden die Kovariablen auf Studienebene (z. B. ob eine Umstellung vorlag) berücksichtigt. Dabei wurde lediglich in Subgruppen

unterteilt, wobei potentiell verschiedene Mittelwerte der Effektstärken erlaubt waren. So wurden Gruppeneinteilungen in Bezug auf die Art der Randomisierung, der Kontrollgruppenzugehörigkeit, die Art der CNI und die Zeiteinteilung durchgeführt. Die Zeiteinteilung der angegeben Messwerte bedeutet, dass die Beobachtungszeit von drei bis sechs Monaten mit der von zwölf Monaten und länger verglichen wurde. Es sollte dabei ermittelt werden, ob die festgestellte Heterogenität auf einen Einfluss der verschiedenen Analysemethoden der Messwerte in den einzelnen Studien zurückzuführen ist.

2.3.8 Forest-Plot

Das *Forest-Plot* stellt grafisch die eingehenden Daten und Ergebnisse der Metaanalyse dar. Im Folgenden wird das *Forest-Plot* der aus den in dieser Metaanalyse ermittelten Ergebnisse bezüglich der akuten Abstoßungsreaktion erklärt (Abbildung 3). Ganz links sind die Autoren und das Erscheinungsjahr der jeweiligen Studien aufgelistet, dann folgen die Kontroll- und Experimentalgruppen mit ihrem eingetretenen Ereignis (*event*) sowie die Anzahl der Gesamtteilnehmer *N* (*total*). Die vertikal eingezogene Linie liegt bei einem *RR* von 1. Die einzelnen waagerecht eingezogenen Linien stellen das *RR* und das entsprechende Konfidenzintervall der jeweiligen Studien dar; dies ist den einzelnen Gruppen (De-novo- und Umstellungsgruppe) sowie allen beteiligten Studien gemeinsam.

Ferner ist der berechnete Heterogenitätsmesswert – hier nach DerSimonian und Laird (1986) – angegeben, zum einen für die einzelnen Subgruppen und als Gesamtwert für alle Studien zusammen. Die Raute in dem *Forest-Plot* gibt das Gesamtergebnis der Metaanalyse an (siehe Abbildung 3).

2.3.9 Intention to treat

Bei einer ITT-Analyse wird darauf abgezielt, alle einst randomisierten Studienteilnehmer in der Gruppe auszuwerten, der sie von Beginn an zugeordnet waren, selbst wenn sie dieser durch Wechsel oder Abbruch nicht mehr zugehörig sind. Die ITT stellt eine wichtige Analyseform dar, die den internationalen Richtlinien

zufolge angewandt werden soll, um die Auswirkungen von Datenverlust zu vermeiden (Weiß, 2010).

2.3.10 Publikationsbias

Beim *publication bias* (Bias = systematischer Fehler einer Studie), auf Deutsch die Publikationsverzerrung, handelt es sich darum, dass bei einer Selektivität von Studien und der damit verbundenen Bewertung, z. B. im Rahmen einer Metaanalyse, die positiven signifikanten Resultate überschätzt werden, da nicht alle Studien Berücksichtigung finden, beispielsweise diejenigen Studien, die schlicht übersehen werden. Dies betrifft vor allem auch Studien, die wegen Nichtsignifikanz der Ergebnisse nicht veröffentlicht wurden und nicht einsehbar sind (Egger et al. 1997a).

2.3.11 Funnel-Plot

Das *Funnel-Plot* ist eine grafische Darstellung zur Einschätzung des Publikationsbias. Das Streudiagramm zeigt die Effektgröße einer Studie gegen ein Maß der Präzision, z. B. der Studiengröße. Dadurch wird verbildlicht, dass beispielsweise Studien mit kleiner Stichprobe ein größeres Streuungsmaß um die Effektgröße haben als solche mit großer Stichprobe, das heißt, dass die Werte in einer Trichterform angeordnet sind. Ist das *Funnel-Plot* nicht symmetrisch zum Mittelwert, so spricht dies für das Vorhandensein von einem Puplikationsbias, da Studien beispielsweise nicht veröffentlicht wurden, die gegenteilige Effektgrößen hatten (StatsDirect, Higgins et al. 2009).

2.3.12 Verblindete Studie

Bei der Verblindung geht es darum, dass ein Studienteilnehmer nicht weiß, um welche Behandlungsart es sich handelt. Es wird grob zwischen einfachverblindet und doppeltverblindet unterschieden. Bei der Einfachverblindung ist der Studienteilnehmer nicht darüber in Kenntnis gesetzt worden, was er verabreicht bekommt (z. B. ein neues Medikament zur Testung oder ein herkömmliches Medikament). Die Doppelverblindung lässt sowohl den Arzt als auch den Patienten im Ungewissen, was die Behandlungsmethode anbelangt. Von einer

Dreifachverblindung wird dann gesprochen, wenn auch der Datenerfasser nicht weiß, welche welcher Patient mit welcher Therapie behandelt worden ist. Die Verblindung dient der Unvoreingenommenheit von Arzt und Patient. Die Studienteilnehmer haben durch die Verblindung keine bestimmten Erwartungen an ihre Behandlung. Somit sind Beobachtungs- und Behandlungsgleichheit gegeben.

Beim *Allocation-Concealment*, der verdeckten Zuordnung, handelt es sich um eine Methode, die die Zuteilung der Patienten von Beginn bis zum Ende der Studie geheim hält. Dadurch soll die Wahrscheinlichkeit eines *Selection*-Bias reduziert werden (Weiß, 2010).

2.3.13 Randomisierte Studie

Die Randomisierung ist ein unter anderem bei klinischen Studien der häufig eingesetztes Verfahren. Dabei werden, z. B. zur Testung einer Therapieform, die Studienteilnehmer nach einem Zufallsprinzip der Gruppe einer Neubehandlung oder der Gruppe mit Placebo oder herkömmlicher Therapie zugeordnet. Die Randomisierung dient der Vermeidung von Verzerrungen durch *Confounder* (Störgrößen), wie z. B. Patientenmerkmalen (Weiß, 2010).

3 Ergebnisse

3.1 Selektion der Studien

Aus EMBASE wurden nach der Eingabe des Suchterminus in das Feld „Expertensuche“ 3991 Treffer gezeigt. In PubMed/MEDLINE ergab die Suche 824 Treffer in diesen Datenbanken. Bei Transplant Library konnten 147 Dateneinträge gefunden werden. Das Cochrane Library lieferte 197 Volltexte.

Nachdem die Zusammenfassungen von 4219 Suchtreffern gelesen wurden, mussten 4021 Studien ausgeschlossen werden. Die Gründe dafür sind unter anderem: Studien, die für die Metaanalyse nicht geeignet sind, wie beispielsweise nicht-kontrollierte Studien, keine Lebertransplantation, kein Einsatz von MMF. Es wurden 198 Volltexte gelesen, wobei letztendlich acht Studien infrage kamen. Die beschriebene Studienselektion schlüsselt das Flussdiagramm in Abbildung 2 genauer auf.

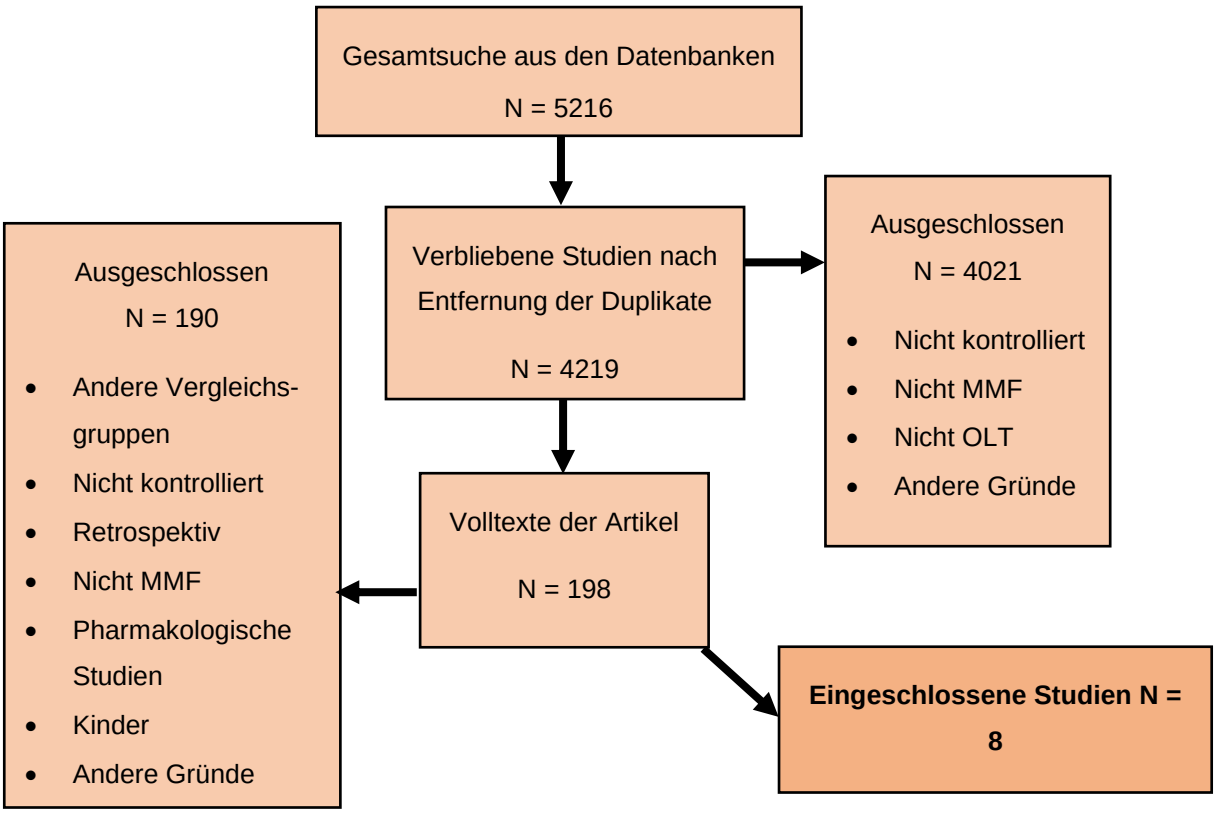

Abbildung 2: Flussdiagramm der Studienselektion
zitiert nach Goralczyk et al. 2012

Die letztendlich verbliebenen acht Studien waren: Beckebaum et al. 2009, Berlakovich et al. 2001, Pageaux et al. 2006, Schlitt et al. 2001, Schmeding et al. 2011, Stewart et al. 2001, Boudjema et al. 2011 und Neuberger et al. 2009. Aus den acht Studien konnten zwei Gruppen erstellt werden: Gruppe 1 mit zwei Studien zu MMF De-novo mit reduzierter CNI-Dosis, Gruppe 2 mit sechs Studien zur Umstellung auf MMF mit reduzierter Dosierung von CNI oder der vollständigen Entnahme von CNI aus dem Therapieschema. In Tabelle 5 sind die Eigenschaften der Studien und der betrachteten Gruppen dargestellt.

Tabelle 5: Gruppeneinteilung der Studien nach dem Einsatz von MMF (Gruppe I: De-novo-Einsatz; Gruppe II: Einsatz im Verlauf)

	Studie	**De-novo**	**Umstellung**	**Frühzeitig abgebrochen**	**CNI im Verlauf**
Gruppe I	*Boudjema et al. 2009*	ja	nein	nein	reduziert
	Neuberger et al. 2009	ja	nein	nein	reduziert
Gruppe II	*Beckebaum et al. 2009*	nein	ja	nein	reduziert
	Berlakovich et al. 2001	nein	ja	ja	komplett abgesetzt
	Pageaux et al. 2006	nein	ja	nein	reduziert
	Schlitt et al. 2001	nein	ja	nein	komplett abgesetzt
	Schmeding et al. 2011	nein	ja	nein	komplett abgesetzt
	Stewart et al. 2001	nein	ja	ja	komplett abgesetzt

Die Tabelle 5 listet die eingeschlossenen acht Studien auf, die in zwei Gruppen aufgeteilt wurden. Gruppe I beinhaltet die zwei Studien, in denen der De-novo Einsatz von MMF und die Reduktion von CNI erfolgte. Gruppe 2 beinhaltet die sechs Studien, in denen eine Umstellung auf MMF und ein komplettes Absetzen oder eine Reduktion von CNI erfolgte.

Bei den sechs Studien (Gruppe II), in denen das MMF zu einem späteren Zeitpunkt nach der Lebertransplantation eingesetzt wurde, fand in zwei Studien, bei Beckebaum et al. (2009) und Pageaux et al. (2006), die Therapieumstellung

derart statt, dass das Therapieschema der Patienten weiterhin den CNI beinhaltete, die Patienten aber in einer reduzierten Dosierung in Kombination mit MMF behandelt wurden. In vier der ausgewählten Studien, Berlakovich und Kollegen (2001), Schlitt und Kollegen (2001), Schmeding und Kollegen (2011) und Stewart und Kollegen (2001), wurde im Verlauf der CNI ganz abgesetzt. Der Vergleich fand jeweils mit einer Kontrollgruppe statt, die eine standardmäßige CNI-Behandlung ohne MMF erhielt.

In zwei Studien (Berlakovich et al. 2001; Stewart et al. 2001) aus den sechs genannten musste die CNI-Einnahme aufgrund von schweren Komplikationen, zu denen unter anderem die Niereninsuffizienz zählt, in der experimentellen Gruppe frühzeitig komplett abgebrochen werden.

In den Studien von Boudjema et al. (2011) und Neuberger et al. (2009) wurde den Patienten das MMF direkt nach der Lebertransplantation (De-novo-MMF) gegeben. Hierbei wurde das MMF mit einer niedrigen CNI-Dosis, dem Tacrolimus, kombiniert. Beide Studien verglichen die Kombinationsbehandlung mit einer Monotherapie einer normalen Tacrolimus-Dosis.

3.2 Eigenschaften der Studien

In Anbetracht des Alters, der Verteilung der Geschlechter und der Indikation für die Lebertransplantation fielen keine bemerkenswerten Unterschiede zwischen den untersuchten Studien auf. Damit verringert sich die Wahrscheinlichkeit der klinischen Heterogenität. Das *Follow-up* wurde in allen Studien bei mindestens sechs Monaten festgelegt, ausgeschlossen davon waren die beiden Studien von Berlakovich et al. (2001) und Stewart et al. (2001), die wegen Komplikationen in den experimentellen Gruppen frühzeitig beendet werden mussten. Dabei veröffentlichten Stewart und Kollegen einen Forschungsbericht zu ihrer Studie, während Berlakovich und Kollegen lediglich eine Zusammenfassung publizierten. Insgesamt verblieben sechs Studien mit einem *Follow-up* von sechs Monaten, die ausführlich analysiert werden konnten. Insgesamt waren in den acht Studien

907 Patienten randomisiert worden und 893 konnten in der Auswertung berücksichtigt werden. In keiner der Studien wurde die MPA-EC eingesetzt.

In Tabelle 6 werden ausführliche Angaben zu den Teilnehmern der Studien gemacht. Die Tabelle weist auf die einzelnen Studien hin. Darin sind die Anzahl der Teilnehmer, aufgeteilt in randomisierte und analysierte Probanden, sowie die Geschlechterverteilung und das Alter aufgeführt. Zudem können der Tabelle der Zeitpunkt nach der Lebertransplantation in Monaten, die GFR und das *Follow-up* in Monaten, in dem die Kontroll- und Experimentalgruppe beobachtet wurde, entnommen werden.

In allen Studien war das Serum-Kreatinin nahezu gleich verteilt, außer in zwei Studien (Schlitt et al. 2001; Schmeding et al. 2011): Hier war das Kreatinin in der experimentellen Gruppe höher. Die GFR wurde in drei Publikationen (Beckebaum et al. 2009; Schmeding et al. 2011; Neuberger et al. 2009) mithilfe der MDRD-Formel ermittelt. In zwei Arbeiten (Pageaux et al. 2006; Boudjema et al. 2011) wurde die Cockcroft-Gault-Methode (Cockcroft und Gault 1976) zur Bestimmung des Kreatinin-Werts angewendet. Eine Studie (Schlitt et al. 2001) hat die Berechnungsmethode der GFR nicht benannt und in den Experimenten von Berlakovich et al. (2001) und Stewart et al. (2001) wurde die GFR nicht angegeben. Zusammenfassend konnte festgestellt werden, dass alle Studien, mit Ausnahme der Untersuchung von Boudjema und Kollegen (2011), ihre Zuteilungsmethode *(Allocation-Concealment)* nicht erwähnt haben. Außerdem wurde die *Intention-to-treat*-Analyse in vier von acht Studien nicht durchgeführt. Zudem konnte nicht bei allen Studien festgestellt werden, wie die Autoren mit ihren fehlenden Daten umgegangen sind. Eine genaue Übersicht veranschaulicht Tabelle 7.

Tabelle 6: Eigenschaften der Studienteilnehmer

Studie	**Patienten randomisiert/ analysiert**		**Alter** (Jahre)		**Geschlecht** (männlich)		**Zeit nach Transplantation** (Monate)		**GFR initial** (ml/min)		**Follow-up** (Monate)
	Exp.	Kont.	Exp.	Kont.	Exp.	Kont.	Exp.	Kont.	Exp.	Kont.	
Studien mit De-novo MMF (Gruppe I)											
Boudjema et al. 2011	95/95	100/100	51 (44 - 57)†	52 (45 - 57)†	76 (80%)	67 (67%)	NA	NA	101 ± 39,3	99 ± 29,7	12
Neuberger et al. 2009	170/168	183/181	54 (18 - 73)‡	53 (19 - 69)‡	109 (64,9 %)	127 (70,2 %)	NA	NA	95,9 ± 36,8	93,5 ± 39,6	12
Studien mit Umstellung auf MMF (Gruppe II)											
Beckebaum et al. 2009	60/60	30/30	53 ± 12,8	57 ± 10,8	43 (72%)	20 (67%)	72,4 ± 54,9*	65,0 ± 49,9*	39,9 ± 10,1	41,3 ± 13,2	12
Berlakovich et al. 2001	8/8	7/7	NS	NS	NS	NS	4,31		NS	NS	>2
Pageaux et al. 2006	27/27	29/29	58 ± 8,6	57 ± 10,7	21 (78%)	24 (83%)	62,4 ± 39,6	68,4 ± 38,4	42,6 ± 10,9	42,8 ± 12,8	12 (24) §
Schlitt et al. 2001	15/14	15/14	49 ± 14	51 ± 12	12 (86%)	7 (50%)	76 (57–107)†	90 (57–107)†	49,9 ± 11,5	65,3 ± 24,1	6
Schmeding et al. 2011	75/72	75/70	50 ± 10,6	49 ± 12	44 (61%)	35 (50%)	68,4 ± 46,8	58,8 ± 39,6	59,2 ± 33,2	70,3 ± 15,9	60
Stewart et al. 2001	9/NS	9/NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	>3 (>1) #

Die Tabelle zeigt die eingeschlossenen Studien mit den Eigenschaften der Population der experimentellen sowie der Kontrollgruppe und dem zugehörigen Follow-Up
Exp.: Experimentelle Gruppe; Kont.: Kontrollgruppe
§: Studie wurde 24 Monate durchgeführt, es wurden aber Daten von zwölf Monaten in die Analyse aufgenommen; #: Daten von fünf Patienten waren nach drei oder mehr Monaten verfügbar und von fünf Patienten für einen oder mehr Monate in der Experimentalgruppe. Das Follow-up für die Patienten in der Kontrollgruppe wurde nicht spezifiziert; *: Daten wurden nur für die

Subgruppen vorgesehen; †: Daten wurden in Median und in Interquartilbereich angegeben; ‡: Daten wurden in Median angegeben; NS: Nicht festgelegt; NA: Nicht zutreffend

Tabelle 7: Bias-Risiko der verwendeten Studien

Studien	Rando-misiert	Alloca-tion-Con-cealment (Zutei-lung)	Pat.-Aus-walkrite-rien*	Ergebis-kriterien*	Pat. Aus-tritts-gründe*	Nicht vollstän-dige Er-gebnisse benannt	ITT Ana-lyse durchge-führt
Beckbaum et al. 2009	+	?	+	+	-	-	+
Berlakovich et al. 2001	+	?	-	-	+	-	-
Boudjema et al. 2011	+	+	+	+	+	-	+
Neuberger et al. 2009	+	?	+	+	+	+	-
Pageaux et al. 2006	+	?	+	+	+	-	+
Schlitt et al. 2001	+	?	+	+	+	-	-
Schmeding et al. 2011	+	?	+	+	+	-	-
Stewart et al. 2001	+	?	+	-	+	-	-

Die Tabelle zeigt die Bias-Risiken der Studienkriterien.
+: erfüllt das Kriterium; -: erfüllt das Kriterium nicht; ?: keine Information über das Kriterium
* = Adäquat beschrieben

3.3 Gruppe I – De-novo-Einsatz von Mycophenolat-Mofetil

In dieser Gruppe, bestehend aus zwei Studien, haben die Patienten direkt nach der Lebertransplantation eine Therapiekombination mit MMF erhalten (Boudjema et al. 2011; Neuberger et al. 2009). Die immunsuppressive Therapie erfolgte direkt nach der Transplantation mit einer Kombination aus einer reduzierten Dosis von CNI (Tacrolimus), MMF und Steroiden. Auch hier lag die MMF-Dosis bei 2-3 g pro Tag. Die Kontrollgruppe erhielt nur eine Kombination aus Tacrolimus und Steroiden. Die Differenz, der in der Kontroll- und der Experimentalgruppe

eingesetzten Dosierung der Medikamente wurde zunächst anhand der Initialdosis und im Verlauf anhand des mittleren Talspiegels ermittelt.

3.4 Gruppe II – Einsatz von Mycophenolat-Mofetil im Verlauf

In dieser Gruppe sind die sechs Studien enthalten, die erst im Verlauf der Therapie nach der Lebertransplantation MMF eingesetzt haben. Der Zeitpunkt der Umstellungstherapie lag in einem Zeitraum von fünf Jahren und mehr nach der Transplantation. Die immunsuppressive Therapie der Probanden bestand aus entweder einer CNI-Monotherapie oder einer Kombination von CNI mit Azathioprin oder Steroiden.

Bei dieser Kombinationstherapie wurde im Verlauf das Azathioprin aus dem Therapieplan genommen und die Therapie mit dem Steroid beibehalten. Das MMF wurde in das Therapieregime eingeschlichen. Die Startdosis lag bei 0,5-1 g pro Tag. Die MMF-Dosierung wurde stufenweise erhöht bis in einem Zeitraum von vier bis zwölf Wochen eine Zieldosis von 2-3 g pro Tag erreicht wurde. Sobald die Zieldosis erreicht war, wurde in zwei der sechs Studien, nämlich in denen von Beckenbaum et al. (2009) und Pageaux et al. (2006), die Dosis des CNI reduziert.

In den verbleibenden vier Studien wurde der CNI komplett aus der Therapie genommen. Schlitt et al. (2001) und Schmeding et al. (2011) haben nach Beendigung der Studie ein Drittel der Patienten wieder auf CNI eingestellt.

Die Studien von Berlakovich et al. (2001) und Stewart et al. (2001) mussten aufgrund schwerer Komplikationen, wie der akuten Abstoßungsreaktion und/oder des Transplantatverlusts, frühzeitig abgebrochen werden.

In den Tabelle 8 bis 10 wird ein Überblick über die immunsuppressive Therapie in den einzelnen Studien dargestellt. Hier wird die Dosierung der einzelnen eingesetzten Medikamente aufgelistet. Zu entnehmen ist die Dosierung sowohl in der experimentellen als auch in der kontrollierten Gruppe. Zudem sind hier auch weitere Immunsuppressiva aufgelistet, die die Patienten bekommen haben. Tabelle 8 zeigt dabei die Umstellungs-Studien, die frühzeitig beendet werden

mussten, Tabelle 9 die Gruppe der Studien mit De-novo-MMF und Tabelle 10 die vollständig durchgeführten *Conversions*-Studien.

Tabelle 8: Studien mit Umstellung auf MMF mit frühzeitiger Beendigung (nur in Sensitivitätsanalyse berücksichtigt)

Studie	**MMF** (nur Exp.)	**CNI**		**Andere**	**Abweichungen von CNI-Reduktion/ Elimination**	
		Exp.	Kont.		Exp.	Kont.
Stewart et al. 2001	500 mg 2 x tgl. von Woche 1–2, danach 1 g 2 x tgl.	Von Woche 5 an Reduzierung bis zu einem Talspiegel von < 5 ng/ml für Tac bzw. 50–75 ng/ml für Cya, Elimination in Woche 12	CNI-Gabe fortgesetzt bei einem Talspiegel von 5–10 ng/ml für Tac bzw. 75–100 ng/ml für Cya	Azathioprin in Exp. eingeschlossen, Fortsetzung der Steroidtherapie (nur bei einem Patienten)	Wiederaufnahme von CNI bei zwei Patienten	k. A.
Berlakovich et al. 2001	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Tabelle 9: Studien mit De-novo-Einsatz von MMF/Patienten mit normaler Nierenfunktion

	MMF (nur Exp.)	**CNI**		**Andere**	**Abweichungen von CNI-Reduktion/-Elimination**	
		Exp.	Kont.		Exp.	Kont.
Neuberger et al. 2009	1 g 2 x tgl.	Anfangsdosis von Tac bei 0,05–0,1 mg/Kg/Tag, Talspiegel ≤ 8 ng/ml	Anfangsdosis von Tac bei 0,1–0,15 mg/Kg/Tag, Talspiegel > 10 ng/ml	Steroidgabe wie gewohnt	Talspiegel von Tac 7,8 ± 2,7 ng/ml	Talspiegel von Tac 8,5 ± 3,7 ng/ml*
Boudjema et al. 2011	1,5 g 2 x tgl. bis Woche 6, danach 1 g 2 x tgl.	Anfangsdosis von Tac bei 0,08 mg/Kg/Tag, Talspiegel ≤ 10 ng/ml bis Woche 6, ≤ 8 ng/ml von Woche 7 bis Monat 6, danach ≤ 6 ng/ml	Anfangsdosis von Tac bei 0,15 mg/Kg/Tag, Talspiegel > 12 ng/ml bis Woche 6, > 10 ng/ml von Woche 7 bis Woche 12, > 8 ng/ml von Monat 4 bis	15–20 mg Prednisolon tgl. von Woche 1 bis 6, 10–16 mg von Woche 7 bis 12, 0–10 mg von Monat 4 bis 6	Talspiegel von Tac bei 7,3 ng/ml	Talspiegel von Tac bei 8,2 ng/ml

			Monat 6, danach > 6 ng/ml			

Tabelle 10: Studien mit Umstellung auf MMF

Studie	**MMF** (nur Exp.)	**CNI**		**Andere**	**Abweichungen von CNI-Reduktion/-Elimination**	
		Exp.	Kont.		Exp.	Kont.
Schlitt et al. 2001	250 mg 2 x tgl. in Woche 1, 500 mg 2 x tgl. in Woche 2, 750 mg 2 x tgl. in Woche 3, 1 g 2 x tgl. ab Woche 4	Von Woche 5 25%ige Dosisreduzierung pro Woche bis zur Elimination	Dosis unverändert	Azathioprin in Exp. eingeschlossen, Fortsetzung der Steroidtherapie	Wiederaufnahme von CNI bei vier Patienten	Keine
Pageaux et al. 2006	Schrittweise Dosiserhöhung von MMF, beginnend bei 500 mg 2 x tgl., innerhalb von 12 Wochen auf 1,5 g 2 x tgl. erhöht	Schrittweise Dosisreduzierung bis zu 50 % der Anfangsdosis	Dosis unverändert mindestens 75 % der Anfangsdosis	Fortsetzung der Steroidtherapie	54 % und 62 % Dosisreduzierung von Tac und Cya	11 % und 8 % Dosisreduzierung von Tac und Cya
Beckebaum et al. 2009	500 mg 2 x tgl. in der 1. Woche und 2,75 mg 2 x tgl. in Woche 4	Von Woche 5 an schrittweise Reduzierung bis zum Talspiegel 2–4 ng/ml für Tac bzw. 25–50 ng/ml für Cya	Dosis unverändert	k. A.	k. A.	k. A.
Schmeding et al. 2011	Start mit 500 mg, Erhöhung in der 1. Woche auf 1000 mg, maximaler Anstieg in der 3. Woche auf 2000 mg (Tagesdosis)	Schrittweise Reduktion der Initialdosis um 50 % in der 4. Woche, um 35 % in der 6. Woche, 25 % in der 8. Woche, 10 % in der 10. Woche, kein CNI in der 12. Woche	Dosis unverändert in Standarddosis	Steroide, Basiliximab bei allen Pat. als Induktionstherapie	Tacrolimus-Gabe bei Pat. mit Abstoßungsreaktion in der MMF-Gruppe bis zu einem Talspiegel von 5 µg/l.	Bei Abstoßungsreaktion Gabe von MMF, Start mit 500 mg, Anstieg auf 2000 mg Tagesdosis

Die Tabellen 8-10 zeigen die eingeschlossenen Studien mit den jeweiligen zum Einsatz gekommenen immunsuppressiven Therapieschemata.

3.5 Primäre Endpunkte

3.5.1 Akute Abstoßungsreaktion

Die akute Abstoßungsreaktion wurde in sieben Studien als Ergebnis berücksichtigt (Berlakovich et al. 2001; Pageaux et al. 2006; Schlitt et al. 2001; Schmeding et al. 2011; Stewart et al. 2001; Neuberger et al. 2009; Boudjema et al. 2011).

In der Gesamtanalyse zeigten sich Unterschiede im Hinblick auf die Risikorate bezüglich der akuten Abstoßungsreaktion mit einem Gesamteffektschätzer von (*RR* = 1,36, 95% *KI* = [0,75; 2,47]). Der *p*-Wert liegt bei 0,003 mit einer Heterogenität von 60%. Somit zeigt sich in Anbetracht der Gesamtanalyse kein Vorteil bei der Therapie mit MMF in Bezug auf die akute Abstoßungsreaktion. Dabei wurde bei Nullereignissen eine Kontinuitäts-Korrektur mit dem Wert 0,5 vorgenommen.

Zu verzeichnen waren allerdings beträchtliche Unterschiede zwischen den De-novo-Studien und den Umstellungsstudien: Erstere erzielten eine nicht signifikante leichte Risikosenkung der akuten Abstoßungsreaktion (*RR* = 0,84; 95% *KI* [0,51; 1,40]), während Letztere eine signifikante Erhöhung des Risikos bewirkt haben (*RR* = 4,96; 95% *KI* [1,75; 14,07]).

In Abbildung 3 ist das *Forest-Plot* zur akuten Abstoßungsreaktion dargestellt. Berücksichtigt wurden alle Studien, auch jene mit vorzeitiger Beendigung, sowie die Subgruppenanalyse der Studien, inklusive der vorzeitig beendeten Studien.

Abbildung S1 im Anhang zeigt das *Funnel-Plot* der akuten Abstoßungsreaktion. Hier ist eine asymmetrische Verteilung erkennbar, insbesondere die Punkte der Umstellungsstudien liegen ausschließlich über einem *RR* > 1, was auf einen Publikationsbias hindeutet.

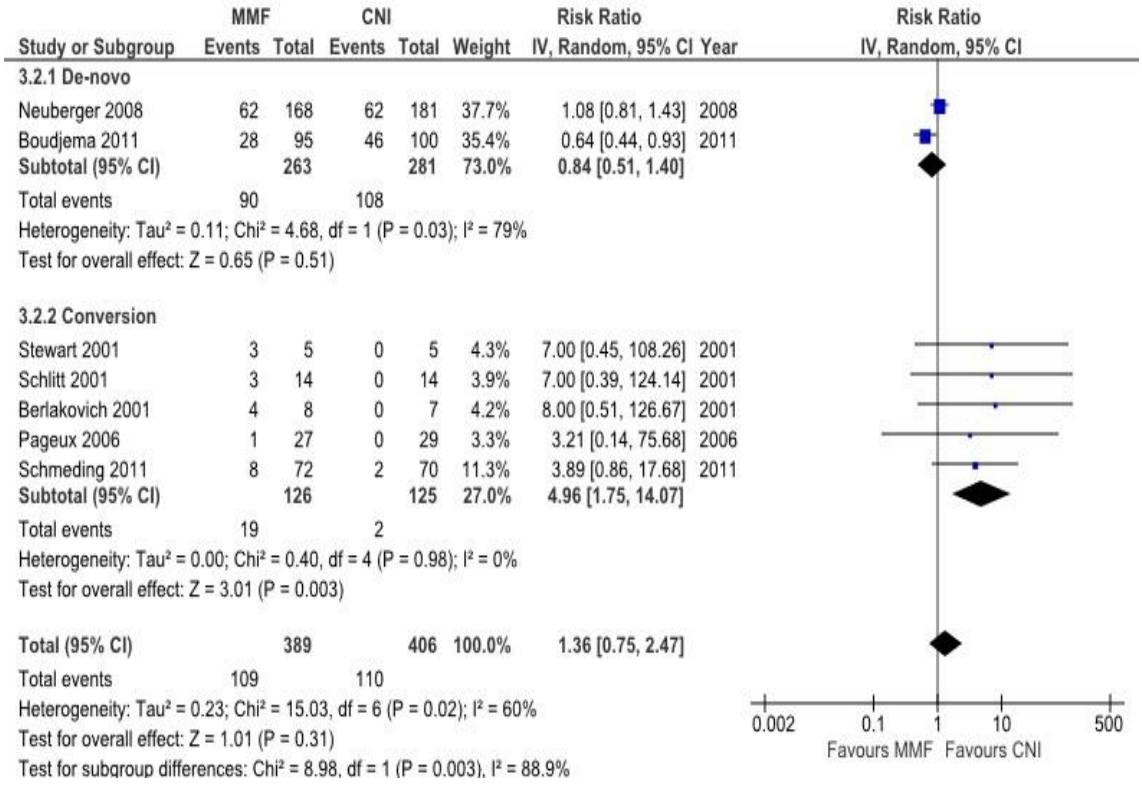

Abbildung 3: Forest-Plot zur akuten Abstoßungsreaktion

In der Gesamtanalyse zeigte sich kein Vorteil unter der Therapie mit MMF in Bezug auf die akute Abstorungsreaktion (RR = 1,36, 95% KI = [0,75; 2,47]). In der De-novo-Gruppe sah man eine nicht signifikante Risikosenkung der akuten Abstoßungsreaktion unter MMF (RR = 0,84; 95% KI [0,51; 1,40]). In der Umstellungsgruppe stellte sich ein erhöhtes Risiko der akuten Abstoßungsreaktion dar (RR = 4,96; 95% KI [1,75; 14,07]).

3.5.2 Die Mortalität

Sieben Studien berichteten über den Tod von Patienten. In der Gesamtanalyse zeigte sich ein *RR* von 1,30; 95% *KI* [0,78; 2,17] mit einem *p*-Wert von 0,32 und einem Heterogenitätsmaß von I^2 von 0%. Somit ist bei einer unbedeutenden Heterogenität (I^2 = 0) kein Vorteil bei Patienten mit MMF zu ermitteln. In der De-novo-Gruppe lag das *RR* bei 1,18; 95% *KI* [0,66; 2,11], *p* = 0,88 und in der Umstellungs-Gruppe bei 1,84; 95% *KI* [0,61; 5,57], *p* = 0,71. Eine Subgruppenanalyse wurde aus allen Studien in der Zeit nach drei und nach zwölf Monaten durchgeführt mit einem *RR* = 0,97; 95% *KI* [0,49; 1,91]. Zusammenfassend ist in Bezug auf die Sterberate kein signifikanter Unterschied zu vermerken; der *p*-Wert lag in

der Subgruppenanalyse bei 0,54. In Abbildung 4 ist das Forest-Plot dargestellt. In Abbildung S2 im Anhang ist aus dem *Funnel-Plot* eine eher symmetrische Verteilung und damit kein Publikationsbias ersichtlich.

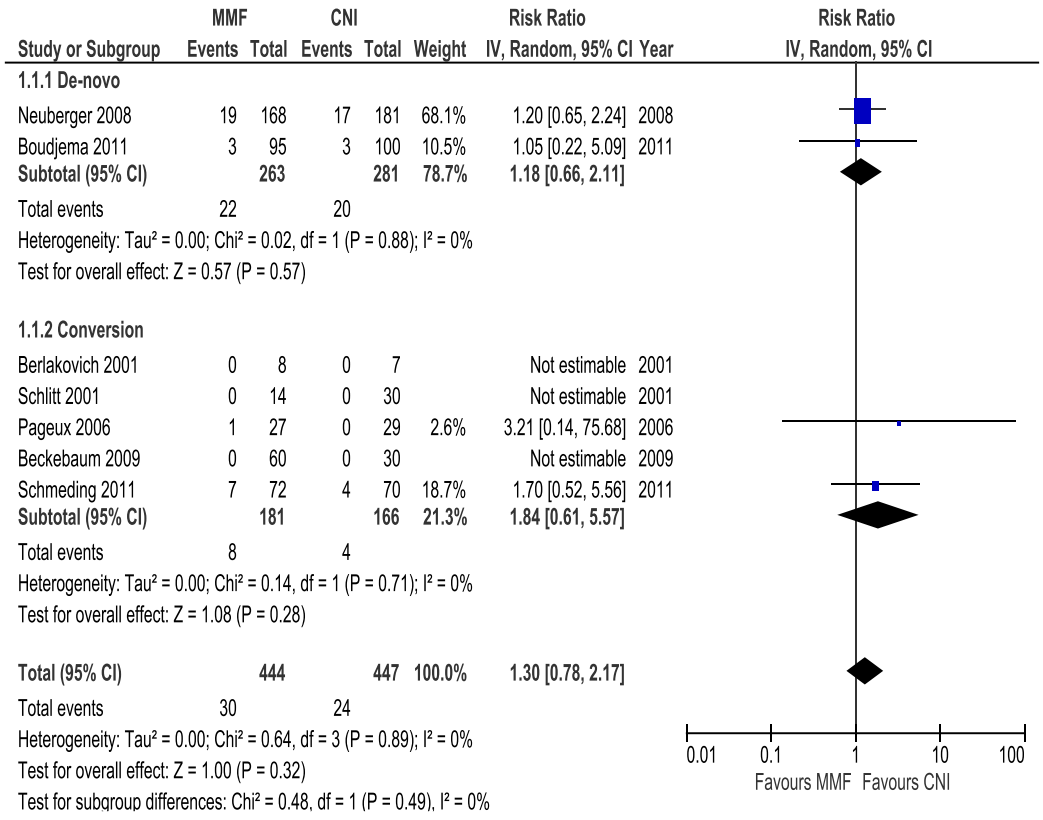

Abbildung 4: Forest-Plot zur Mortalität

Die Gesamtanalyse zeigte keinen Vorteil der MMF-Therapie in Bezug auf die Mortalität (RR = 1,30; 95% KI [0,78; 2,17]), so auch in der De-novo-Gruppe (RR = 1,18; 95% KI [0,66; 2,11]). Die Umstellungsgruppe zeigte ebenfalls keinen Vorteil unter MMF-Therapie RR = 1,84; 95% KI [0,61; 5,57]).

3.5.3 Transplantatverlust

Alle eingeschlossenen Studien berichteten über den Verlust des Transplantats. Aus allen aufgenommenen Studien der Metaanalyse wurde ein statistisch nicht signifikanter Unterschied zwischen den Studien im Bezug zum Transplantatverlust ermittelt. Der gepoolte Effektschätzer ist: *RR* =1,14; 95% *KI* [0,5; 2,21] mit einem *p*-Wert = 0,71.

In den Umstellungsstudien waren deskriptiv weniger Transplantatverluste in den CNI-Kontroll-Gruppen zu vermerken als bei einer Umstellungstherapie auf MMF (*RR* = 3,58; 95% *KI* [0,63; 20,22], *p* = 0,15). Ein Vorteil unter der Therapie mit MMF hat sich nicht gezeigt. In den beiden De-novo-Gruppen war das Transplantatverlust-Risiko nicht signifikant in den experimentellen Gruppen reduktiv (*RR* = 0,93; 95% *KI* [0,45; 1,92]). Die Heterogenität in allen Analysen ist zu vernachlässigen, da I^2 bei 0 liegt.

Zwei Studien der Umstellungsgruppen, die vorzeitig beendet wurden, verzeichneten einen Transplantatverlust als Folge der akuten Abstoßungsreaktion bei Patienten, die nicht auf die Therapie angesprochen haben (Berlakovic et al. 2001; Stewart et al. 2001) und wie oben gezeigt, tritt die akute Abstoßungsreaktion eher bei Patienten mit einer Umstellungsbehandlung auf.

Die Subgruppen-Analysen bzw. die Meta-Regression zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen der Eliminierung und Reduzierung von CNI. So ging aus den beendeten Studien nach 6 und 12 Monaten ein *RR* von 0,97 bei 95% *KI* [0,49; 1,92] hervor. In den beendeten und Umstellungsstudien wurde ein *RR* von 1,36; 95% *KI* [0,17; 10,81] ermittelt. Beide Analysen zeigten jedoch nur eine insignifikante Tendenz dazu, dass Patienten, die einer Umstellung unterzogen wurden, eher das Transplantat verlieren. Die Abbildung 5 zeigt das *Forest-Plot* zum Transplantatverlust. Berücksichtigt wurden alle Studien, auch jene mit vorzeitiger Beendigung, sowie die Sensitivitätsanalyse der Studien, inklusive der vorzeitig beendeten Studien. Abbildung S3 im Anhang lässt im *Funnel-Plot* eine Tendenz zur Asymmetrie, also einem Publikationsbias erkennen.

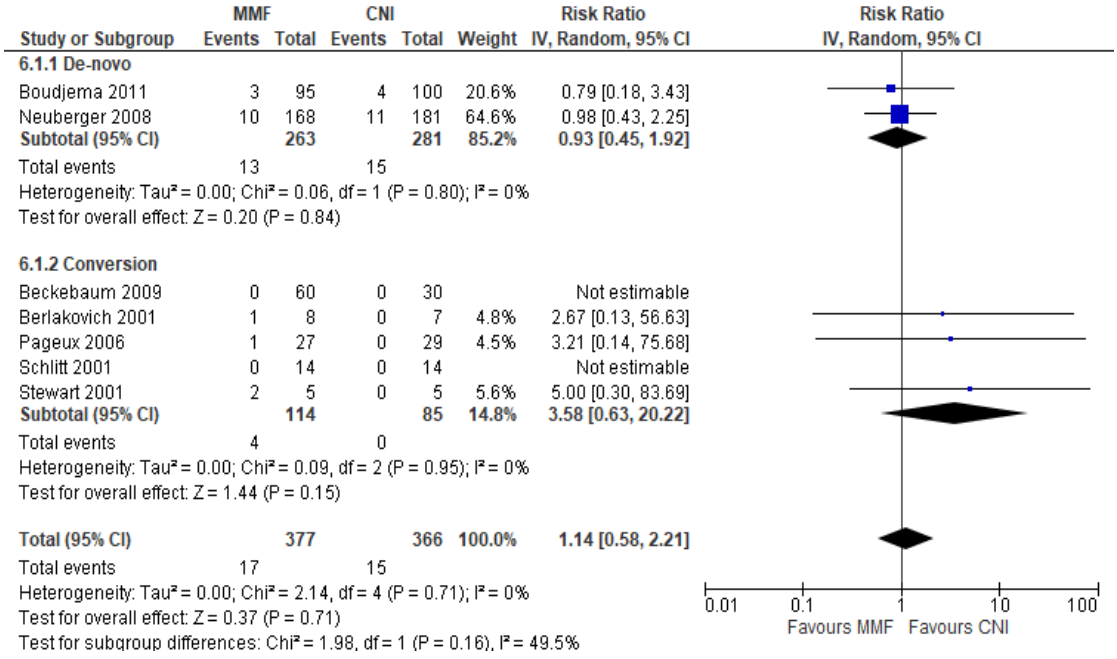

Abbildung 5: Forest-Plot zum Transplantatverlust

In der Gesamtanalyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf Transplantatverlust (*RR* =1,14; 95% *KI* [0,5; 2,21]). In der De-novo-Gruppe sah man eine nicht signifikante Reduktion von Transplantatverlust unter MMF (*RR* = 0,93; 95% *KI* [0,45; 1,92]). In den Umstellungsstudien sah man ebenfalls keinen Vorteil unter der MMF-Therapie (*RR* = 3,58; 95% *KI* [0,63; 20,22]).

3.6 Sekundäre Endpunkte

3.6.1 Nierenfunktion via GFR

Sechs Studien berücksichtigten die Nierenfunktion anhand der geschätzten GFR. Insgesamt gab es eine Verbesserung der GFR und damit der Nierenfunktion bei Patienten mit MMF und niedrigdosiertem CNI. In der *Conversions*-Gruppe mit einer statistischen Signifikanz bei einer *MD* von 8,27; 95% *KI* [3,65; 12,9] und einem *p*-Wert von < 0,001. In der De-novo-Gruppe war dies nicht signifikant bei einem *p*-Wert von 0,145; *MD* = 7,07; 95% *KI* [-2,44;16,59]. In der Gesamtanalyse war der Unterschied signifikant (*p*-Wert < 0,001; *MD* = 7,81; 95% *KI* [3,91; 11,71]). Die Heterogenität war bei den Studien zu vermerken (siehe Abbildung 6).

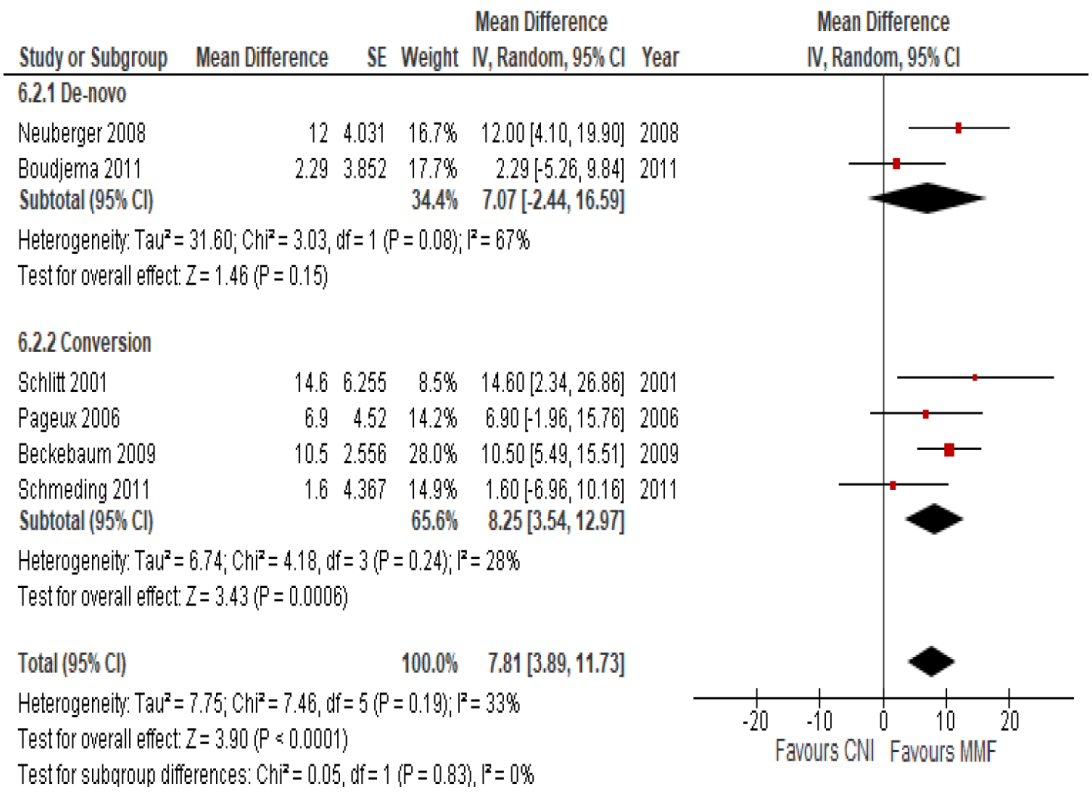

Abbildung 6: Forest-Plot zur Nierenfunktion (GFR)

Die Verbesserung der GFR waren, wie erwartet, bei den Patienten mit der Therapie mit MMF deutlich besser zu beobachten, am ehesten begründet durch die reduzierte Dosis des nephrotoxischen CNI in den Studien mit MMF. Zusätzlich konnte in den Studien von Beckebaum et al. (2009), Pageaux et al. (2006) und Schlitt et al. (2001) eine verbesserte GFR bei Patienten mit einer initial schweren Nierenfunktionsstörung beobachtet werden. Bemerkenswert war die weniger verbesserte GFR bei Patienten, die zu Beginn der Studiendurchführung nur eine milde Nierendysfunktion aufwiesen. Es wurde eine Subgruppenanalyse zur eGFR berechnet (siehe Tabelle 11). Das Serumkreatinin wurde in vier vollständig beendeten Studien und in drei Studien, die umgestellt und vollständig beendet wurden, angegeben. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Metaregression. Bei allen Studien, die vollständig beendet wurden, lag der *p*-Wert bei 0,009 und die *MD* bei -0,3; 95% *KI* [-0,52; -0,07]. Bei den umgestellten, beendeten Studien ergab sich ein *p*-Wert von < 0,001; *MD* = -0,43; 95% *KI* [-0,6; -0,25].

Das *Funnel-Plot* im Anhang zeigt die Tendenz zu einer Trichterform und weist demzufolge wenige Verzerrungen auf (Abbildung S4 im Anhang).

Tabelle 11: Subgruppenanalyse zur Nierenfunktion

Endpunkt	Sub-gruppe*	Studien	Patien-ten	Zeit	RR oder *MD* (CI)†	*P*‡ (ef-fect)	*Q*§	*P*# (het)
Serumkreati-nin	Alle beendeten	4	523	6 bis 12 Monate	*MD* -0,3 [-0,52; -0,07]	0,009	13,7	<0,01
Serumkreati-nin	Umgestellt und beendet	3	174	6 bis 12 Monate	*MD* -0,43 [-0,6; -0,25]	<0,001	0,13	0,93

*: Daten wurden nur für die Subgruppen vorgesehen; †: Riskratio oder Mittelwertsdifferenz mit Konfidenzintervall; ‡: *p*-Wert für den Gesamteffekts; §: *Cochranes Q*-Test; #: *p*-Wert für die Heterogenität

3.6.2 Weitere sekundäre Endpunkte

Wie in den vorausgegangenen Kapiteln bereits dargestellt, haben die CNI multiple unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen. Hierzu gehören unter anderem das erhöhte Risiko einer arteriellen Hypertonie und/oder eines Diabetes mellitus (Textor et al. 2000; McAlister et al. 2006). In den Studien von Schmeding et al. (2011), Boudjema et al. (2011) und Neuberger et al. (2009) wurden diese Nebenwirkungen genauer analysiert. Es konnte ein vermindertes Risiko für Hypertonie und Diabetes mellitus bei den Patienten beobachtet werden, welche eine reduzierte Dosis von CNI in Kombination mit MMF erhalten haben. Für die arterielle Hypertonie wurde ein signifikanter Unterschied mit einem *p*-Wert von 0,008 ermittelt. Bei einem *RR* von 0,76; 95% *KI* [0,62; 0,93] war das Ereignis der arteriellen Hypertonie in den experimentellen Gruppen seltener zu beobachten. Das Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus nach der Transplantation war nicht statistisch signifikant vermindert in den Experimentalgruppen (*RR* = 0,88; 95% *KI* = [0,73; 1,08], *p* = 0,22). Hingegen war das Risiko der Entwicklung einer Thrombozytopenie signifikant erhöht bei Patienten mit MMF-Therapie festzustellen (*RR* = 2,18; 95% *KI* = [1,21; 3,94], *p*-Wert = 0,009). So trat auch die

gastrointestinale Nebenwirkung, der Durchfall, unter MMF-Therapie vermehrt auf, jedoch nicht signifikant (*RR* = 1,48; 95% *KI* = [0,97; 2,25], *p*-Wert = 0,07). Eine Übersicht dazu findet sich in Tabelle 12.

Tabelle 12: Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen unter MMF

Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkung	**Anzahl der berücksichtigten Studien**	**Unter Einsatz von MMF**
Arterielle Hypertonie	2	**Erniedrigt** *RR* = 0,76; *95% KI* = [0,62; 0,93], *p* = 0,008
Diabetes mellitus	2	**Erniedrigt** *RR* = 0,88; *95% KI* = [0,73; 1,08], *p* = 0,22
Thrombozytopenie	3	**Erhöht** *RR* = 2,18; *95% KI* = [1,21; 3,94], *p* = 0,009
Gastrointestinale Nebenwirkung	5	**Erhöht** *RR* = 1,48; *95% KI* = [0,97; 2,25], *p* = 0,07

Tabelle 12 zeigt auf, ob das Risiko für den Eintritt der definierten unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen unter dem Einsatz von MMF erhöht oder erniedrigt sind.

4 Diskussion

Zusammengefasst zeigte sich in dieser Metaanalyse keine signifikante Verringerung der akuten Abstoßungsreaktion insgesamt oder bei Einsatz von MMF De-novo, allerdings eine signifikante Risikoerhöhung für eine akute Abstoßungsreaktion bei einer Umstellungstherapie auf MMF. Die Mortalität oder der Transplantatverlust konnten in keiner der untersuchten Studien gegenüber der Standardtherapie gesenkt werden. Als sekundärer Endpunkt wurde insgesamt und in den Umstellungsgruppen eine signifikante Verbesserung der Nierenfunktion festgestellt. In Bezug auf die Senkung der Nebenwirkungen bei Reduktion der Gabe von CNIs fanden sich Verbesserungen, aber auch Verschlechterungen. Es konnte keine geeignete Studie gefunden werden, in der MPA-EC eingesetzt wurde.

Die akute Abstoßungsreaktion ist eine sehr schwerwiegende Komplikation in der Transplantationsmedizin. Erfahrungsgemäß tritt diese Form der Abstoßungsreaktion eher im ersten Jahr nach der Transplantation auf und selten zu einem späteren Zeitpunkt. Im Rahmen dieser Metaanalyse zeigte sich kein Vorteil der MMF-Therapie gegenüber der Standardtherapie in Bezug auf die akute Abstoßungsreaktion in der Gesamt- und den Subgruppenanalysen. Einen beträchtlichen Unterschied gab es in der Häufigkeit der akuten Abstoßungsreaktionen zwischen den Studien, in denen die Patienten direkt nach der Transplantation mit MMF therapiert wurden (De-novo-Studien), und denen, in denen sie mit der Tripel-Therapie, der reduzierten Dosis von CNI mit Steroiden und MMF, behandelt wurden. Ausschließlich in den beiden De-novo-Studien wurde eine nichtsignifikante Tendenz zu einer Risikosenkung bei einem *RR* von 0,84 erzielt. In den Umstellungsstudien (*Conversion*) war dagegen ein signifikanter Nachteil der MMF-Therapie zu verzeichnen mit einem *RR* von 4,96. Aus diesem Grund scheint die Tripel-Therapie mit MMF nur bei Patienten direkt nach der Transplantation sinnvoll zu sein. Wie bereits erwähnt, wurde in den Umstellungsstudien eine Risikoerhöhung mittels der Therapie mit MMF gesehen. Dies kann verschiedene Gründe haben: Zum einen kann es an der unregelmäßigen Einnahme von MMF liegen und zum anderen besteht die Möglichkeit, dass die Dosierung von

MMF nicht korrekt eingestellt wird. Die optimale Bestimmung erfolgt anhand des Blutspiegels der MMF-Konzentration. In keiner der analysierten Studien wurde eine regelmäßige Messung der MMF-Blutkonzentration durchgeführt – mit dem Argument, es sei in einer Tripel-Therapie nicht relevant. Die Reviewer kommen zur Einschätzung, dass die Dosierung optimal eingestellt sein sollte, gerade wenn MMF als Hauptmedikament gegeben wird. Zusätzlich sollte die Blutkonzentration bestimmt werden.

Über die Feststellung hinaus, dass die akute Abstoßungsreaktion häufiger in den Umstellungsstudien zu beobachten ist, in denen die Studienteilnehmer im Therapieverlauf von CNI auf MMF umgestellt wurden, mussten sogar zwei Studien (Berlakovich et al. 2001; Stewart et al. 2001) aufgrund der Gefahr einer akuten Abstoßungsreaktion und des Transplantatverlustes frühzeitig abgebrochen werden. Im Verlauf der Umstellungsstudien musste am Ende der Studienphase ein Drittel der Population aus der Behandlungsgruppe wieder auf CNI eingestellt werden, um Komplikationen zu vermeiden.

Die Mortalität nach einem Lebertransplantat veränderte sich gegenüber der Standardtherapie weder insgesamt bei Studien mit MMF-Therapie, noch in den Subgruppen der De-novo-Therapie oder der Umstellungsgruppe signifikant. Demnach sind die MMF-Therapien bezüglich dieses Punktes der Standard-CNI-Therapie gleichwertig. Es ergab sich jedoch eine leichte Tendenz zur erhöhten Mortalität in der Standard-CNI-Therapie, welche sich aber nicht signifikant war. Letzten Endes kann dargestellt werden, dass es eine Therapie mit MMF, als Tripel-Therapie, sei sie direkt nach der Transplantation oder zu einem späteren Zeitpunkt eingesetzt, keine Risikosenkung in Bezug auf die Mortalität hat.

In Bezug auf den Transplantatverlust zeigte sich kein signifikanter Vorteil in den Studien mit MMF-Therapie. In den De-novo-Studien war bei einem *RR* von 0,93 eine statistisch nicht signifikante Risikosenkung zu sehen. Das Ergebnis gleicht dem der akuten Abstoßungsreaktion, da der Transplantatverlust hauptsächlich die Folge einer akuten Abstoßungsreaktion ist. In der Umstellungstherapie konnte ebenso keine signifikante Änderung des Transplantatrisikos festgestellt werden, jedoch wiesen die Ergebnisse in die Richtung einer Erhöhung, was auch

der Abbruch der bereits genannten Studien in Folge der Gefahr einer akuten Abstoßungsreaktion und des damit verbundenen Transplantatverlusts verdeutlichen.

Es ist aber durch die Metaanalyse deutlich geworden, dass die Reduzierung der CNI-Dosis zu einer Verbesserung der Nierenfunktion bei organtransplantierten Patienten beitragen kann. Dies zeichnet sich durch die verbesserten GFR-Werte bei jenen mit einer schweren Niereninsuffizienz in den Studien aus. Dieser Effekt war sowohl in der Gesamtanalyse als auch in den Umstellungsstudien zu finden, war jedoch in der Analyse der De-novo-Studien nicht signifikant. Auch in der Studie, die kein CNI zur Immunsuppression im Therapieschema vorsah, konnte dies beobachtet werden (Schlitt et al. 2001). Wichtig zu erwähnen ist, dass die Verbesserungen der renalen Funktion nicht zu erreichen sind, wenn das MMF allein in das Therapiekonzept mit einer Standarddosierung von CNI eingefügt wurde. Entscheidend ist die Dosisreduzierung des CNI, die im positiven Sinne einen erheblichen Einfluss auf die Nierenfunktion hat. Der Zusatz des MMF allein kann diesen Effekt nicht erzielen. Dieses Phänomen wurde auch in der Studie von Jain et al. (2002) deutlich.

Das zu dieser Arbeit veröffentlichte Paper von Goralczyk et al. (2012) *„Calcineurin inhibitor sparing with mycophenolate mofetil in liver transplantion: a systematic review of randomized controlled trials“* wurde bis dato 30-mal zitiert. So zitierten in einer Arbeit im Jahre 2019 Welker und Schnitzbauer mit dem Titel „Aktuelle Aspekte der Immunsuppression nach Transplantation solider Organe“ den veröffentlichten Artikel zu dieser Dissertation. Hierbei sind die Autoren insbesondere auf die Lebertransplantation eingegangen. Sie beschreiben die weiterhin bestehende Notwendigkeit vom CNI-Einsatz nach Lebertransplantationen und unter anderem die Langzeitnebenwirkungen von CNI, hier vor allem die Nephropathie. Die optimierte Therapie der Immunsuppression ist weiterhin individuell einzustellen und sollte dem Zustand des Patienten angepasst werden (Welker und Schnitzbauer 2019).

Eine Studie mit dem gleichen Thema wurde von Wang et al. 2017 veröffentlicht: *„Efficacy and safety of a reduced calcineurin inhibitor dose combined with*

mycophenolate mofetil in liver transplant patients with chronic renal dysfunction". In dieser Arbeit wurde die immunsuppressive Therapie mit MMF und CNI mit zwei unterschiedlichen CNI-reduzierten Dosierungen durchgeführt. Hierbei wurde der Vergleich zwischen CNI-Reduktion um 50 % und um 75 % durchgeführt. Dabei wurde ebenfalls eine verbesserte Nierenfunktion unter MMF und reduzierter CNI-Dosis gezeigt. In der Arbeit von Wang et al. (2017) wurde das Paper von Goralczyk et al. (2012) zu dieser Dissertation zitiert.

In der zuvor definierten ersten Gruppe der analysierten Studien, also in der De-novo-MMF-Gruppe, wurde das MMF im Rahmen einer immunsupprimierenden Tripel-Therapie nach Lebertransplantation in Kombination mit Steroiden und CNI verabreicht. Die Kombinationstherapie ermöglichte das Abschwächen der unerwünschten Nebenwirkungen durch die Reduzierung der CNI. Langfristig wird eine chronische Niereninsuffizienz befürchtet, die die Lebensqualität der Patienten enorm einschränkt. Die Wahrscheinlichkeit, dass aus einer akuten Niereninsuffizienz eine chronische Niereninsuffizienz entsteht, ist größer, wenn die Betroffenen bereits vor der Transplantation an einer Nierendysfunktion leiden (Ojo et al. 2003).

Neben der nephrotoxischen Nebenwirkung sind die arterielle Hypertonie und der Diabetes mellitus typische unerwünschte Effekte der CNI. So konnte teilweise eine signifikante Risikoreduktion dieser Nebenwirkungen unter der Therapie mit MMF erzielt werden, die arterielle Hypertonie trat signifikant seltener auf, Diabetes mellitus trat nicht signifikant seltener auf, zeigte jedoch eine Tendenz in diese Richtung. Zugleich waren unter MMF erwartungsgemäß die Thrombozytopenie signifikant und die gastrointestinalen Nebenwirkungen nicht signifikant häufiger zu beobachten. Diese Erkenntnis zeigt wiederum, wie wichtig es ist, die immunsuppressive Therapie an den aktuellen Zustand des Patienten anzupassen.

Im Jahre 2016 wurde eine Studie von Cruz et al. mit dem Titel *„Efficacy and Safety of Monotherapy With Mycophenolate Mofetil in Liver Transplantation Patients With Nephrotoxicity“* veröffentlicht. In dieser Studie wurde versucht, den Vorteil einer immunsuppressiven Therapie ohne CNI darzustellen. Hier wurde die Umstellung der MMF-Monotherapie nach mehr als fünf Jahren nach der

Transplantation erreicht. Dadurch ist die schwerwiegende Abstoßungsreaktion geringer. Diese geringere Abstoßungsreaktion beruht auf der Anwendung von IL-2RA, welches die signifikanten Risiken der steroidresistenten akuten Abstoßungsreaktionen (SRAR) nach einer Lebertransplantation aufzeigt. Diese eben angesprochene signifikante Reduktion in der Studie von Cruz et al. (2016) wurde in der vorliegenden Metaregression nicht berücksichtigt, ist aber ein Anhaltspunkt für zukünftige Forschung.

In der Zeitschrift Der Gastroenterologe wurde 2018 ein Artikel von Kroy et al. mit dem Titel „*Immunsuppression nach Lebertransplantation*“ veröffentlicht. In diesem Artikel wurde weiterhin für die immunsuppressive Therapie nach einer Lebertransplantation kein festes Schema vorgeschrieben. Die Therapie richtet sich nach den möglichen Nebenwirkungen der Medikamente und dem individuellen Zustand des zu behandelnden, um die Wahrscheinlichkeit der Abstoßungsreaktion und die Mortalität zu minimieren.

Neben den hier schon erwähnten Faktoren, die eine Transplantation mit sich bringt, ist noch zu erwähnen, was den Transplantatverlust und den Tod einer Transplantatempfängers verhindern kann. In der durchgeführten Metaanalyse der De-novo-Studien in der Arbeit ist in der Statistik eine signifikante Tendenz mit einem *p*-Wert von 0,003 zu erkennen, dass die Transplantate abgestoßen werden. Somit ist die Abstoßungsrate unter reduziertem CNI und MMF nicht reduziert. Lediglich die Abstoßungsreaktion der Umstellungsgruppe wurde signifikant vergrößert und sollte bei einer solchen Therapie beachtet werden. In der heutigen Zeit sind es hingegen wenige Patienten, die tatsächlich eine Transplantation nicht mehr überleben. In der Metaregression und der Subgruppenanalyse konnten zudem für die Endpunkte Mortalität und Transplantatverlust keine signifikanten Effekte beobachtet werden.

Wang et al. (2010) beschrieben in ihrer Metaanalyse ebenfalls, dass keine Signifikanz für eine Reduktion der Todes- oder Transplantatverlust-Rate nachgewiesen werden konnte. Cai und Terasaki (2010) stellten eine signifikante Erhöhung der Überlebenszeit von Transplantat und Empfänger mit Induktionstherapie (bezieht sich hier auf alle Induktionstherapeutika und für die Kombination von

Basiliximab und Steroiden) im Vergleich zu denjenigen ohne Induktionstherapie über einen Zeitraum von fünf Jahren fest.

Die wesentliche Limitation, die sich in der vorliegenden Arbeit beobachten lässt, ist die geringe Anzahl an geeigneten RCT-Studien, die sich mit dem Thema der Dissertation auseinandersetzen. So mussten die Einschlusskriterien erweitert werden und beispielsweise auch nicht-randomisierte Studien berücksichtigt werden, was wiederum eine erhöhte Heterogenität bedingte. Es sollte kritisch hinterfragt werden, ob die Gesamtzahl von acht Studien im Hinblick auf die primären Endpunkte eine starke Aussagekraft hat, vor allem, wenn die *Funnel-Plot*s mit der graphischen Darstellung der Publikationsbias berücksichtigt werden. Hier zeigt sich bei einer asymmetrischen Verteilung ein Publikationsbias. Ein solcher war beispielsweise bei der Untersuchung der akuten Abstoßungsreaktion (Abbildung S1) und des Transplantatverlusts (Abbildung S3) vorhanden. Geringer fiel dieser bei der Mortalität (Abbildung S2) aus. Bei Untersuchung der GFR (Abbildung S4) war kein Publikationsbias festzustellen. Zudem wurden für die Literaturrecherche das Suchen in klinischen Registern, wie z. B. das Deutsche Register für klinische Studien (DRKS) nicht vorgenommen, demzufolge erhöht dies wiederum die Wahrscheinlichkeit für Publikationsbias.

Hierbei sind in den Studien deutliche Abstriche gemacht worden, was die Qualität und die einzelnen Parameter angehen. Auch die Qualitätsmerkmale sind nicht immer vergleichbar mit den Merkmalen der anderen Studien. Es fiel die Entscheidung, auch nichtrandomisierte kontrollierte Studien, Studien mit prospektiver Experimental- und historischer Kontrollgruppe und Studien, die statt Placebo keine entsprechende Heilhandlung verabreichten, in die Metaanalyse 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 Populationen von Studien eingeschlossen und zusammengefasst, die verschiedene Typen von IL-2RA oder verschiedene Begleitmedikationen, wie Typen des CNI oder zusätzlich eine MMF-Gabe, verabreicht bekamen.

Bei Erstellung dieser Metaanalyse trat damit das bekannte Problem von Metaanalysen, nämlich der Vergleich zwischen „Äpfeln und Birnen“ trotz der zuvor beschriebenen Ähnlichkeit der Patienteneigenschaften auf, wie an der teilweise vorhandenen Heterogenität zwischen den Studien zu sehen ist.

Eines der weiteren Probleme, welches immer wieder auftrat, war dabei das der unzureichenden detaillierten Beschreibung der Gruppen in den Originalstudien, zum Beispiel in der Studie von Beckebaum und Kollegen (2009). Somit konnten Differenzen in den verwendeten Methoden nicht erfasst werden und die Erstellung von Subgruppen mit übergeordneten Kategorien erfolgte ohne Berücksichtigung dieser Details.

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 aussagekräftige Evaluation der Qualität zu ermöglichen. Zukünftige Studien sollten ihre Methoden zur Qualitätssicherung detaillierter veröffentlichen und sich beim Aufbau der Studie beispielsweise nach den CONSORT Statement Methoden richten (Schulz et al. 2010).

Neben den kritisierten aufgetretenen negativen Problematiken haben die Metaanalysen allerdings auch eine Vielzahl an positiven Aspekten, die es gilt zu erwähnen. Metaanalysen sind vor dem Hintergrund der stetig wachsenden und immer unübersichtlicher werdenden Menge an Publikationen in vielen Disziplinen als ein von pragmatischen Interessen geleistetes Werkzeug entwickelt worden.

Zur Diskussion diese Arbeit betreffend steht dazu dennoch die Problematik der Transparenz der einzelnen in die Metanalyse einbezogenen Studien. Die PRISMA-Checkliste vernimmt beispielsweise keine direkten Interessenskonflikte

der einzelnen Autoren der einbezogenen Studien (Moher et al. 2009). Dies wurde zum Beispiel auch in dieser Arbeit nicht berücksichtigt. Die Checkliste ist aktuell in Bearbeitung (PRISMA). Hingegen gibt es mittlerweile weitere neue Checklisten und Qualitätsbewertungsinstrumente, wie zum Beispiel das AMSTAR (Shea et al. 2007) und das neuere AMSTAR 2 (Shea et al. 2017). Es ist ein Instrument, welches aus elf Items besteht und eine übersichtliche und einfache Möglichkeit bietet, die Qualität von systematischen Reviews zu beurteilen und die Relevanz der Ergebnisse einzuordnen. Hier wird beispielsweise gezielt nach Interessenskonflikten der Autoren gefragt (Coenen et al. 2013).

Ferner existieren mittlerweile zur besseren Transparenz, dem Vermeiden von Doppelarbeiten oder der Reduktion von Publikationsbias bei Metanalysen Datenbanken zur Registrierung von geplanten Metaanalysen. Eine dieser Datenbanken ist PROSPERO, welche seit 2013 die Registrierung internationaler Metanalysen und systematischer Reviews erlaubt (Schiavo 2019). Eine Studie von Sideri und Kollegen (2018) konnte dabei zeigen, dass die Qualität der registrierten Übersichtsarbeiten deutlich höher war, als diese der nichtregistrierten Studien. Auch die drei Autoren Stewart, Moher und Shekelle konnten die Sinnhaftigkeit der Registrierung von Übersichtsarbeiten zur Besserung der Transparenz, Vermeidung von Doppelstudien und Reduktion von Bias herausarbeiten (Stewart et al. 2012).

Da Metaanalysen heute meist nur in Bezug auf eine bestimmte Fragestellung angewandt werden, die durch Forscher mit ähnlicher theoretischer und methodischer Grundorientierung innerhalb einer bestimmten zeitlichen Spanne bearbeitet werden, laufen diese in ihrer Anwendung bisher kaum Gefahr, auf inkommensurable Wissensbestände zu treffen, obwohl diese Beschränkung natürlich potenziell besteht.

Weiterhin stellt sich aus wissenschaftstheoretischer Perspektive auch die Frage, welchen eigenen Beitrag Metaanalysen überhaupt zur Theorieentwicklung und -prüfung leisten können oder ob die Metaanalyse nicht per se einfach nur ein statistisches Instrument darstellt, das völlig atheoretisch angelegt ist. Dazu unterscheiden Miller und Pollock (1994) zwischen drei Typen von Metaanalysen:

1. Metaanalysen vom Typ A integrieren Studien zu einer bereits vorhandenen Fragestellung und prüfen die Signifikanz der ermittelten integrierten Effektstärke. So untersuchte auch diese Meta-Analyse bereits vorhandene Fragestellungen der MMF-Therapie nach einer Lebertransplantation.

2. Metaanalysen vom Typ B untersuchen Moderatoren, die bereits in anderen Studien untersucht wurden und aus den Primäruntersuchungen auch direkt ermittelbar sind, wie z. B. das Geschlecht der Probanden. So können bestehende Theorien angepasst werden.

3. Typ-C-Metaanalysen schließlich testen neue, also in bisheriger Primärforschung noch nicht untersuchte Hypothesen. Dazu werden theoretisch relevante Moderatorvariablen auf der Basis von Informationen aus der Studie sowie des Kontextes neu generiert (Mullen et al. 1991).

Metaanalysen sind deswegen auch so zu beurteilen, dass sie dazu dienen, ein Ergebnis zusammenzufassen und somit zu einem fundierten Ergebnis zu kommen. Sie haben eine gewisse Informationsintegration und sollen dem Leser vermitteln, was im Umgang mit den Daten wichtig ist, die gewonnen werden, wenn etwas untersucht und analytisch betrachtet wird.

5 Zusammenfassung

Anhand dieser Metaanalyse konnte dargelegt werden, dass die Therapie, in der MMF direkt nach der Lebertransplantation mit einer reduzierten Dosis CNI eingesetzt wurde (De-novo-Studien), die akute Abstoßungsreaktion gegenüber der Standard-CNI-Therapie senken kann. Andererseits konnten bei Patienten, die sich einer Umstellungstherapie unterzogen, vermehrte akute Abstoßungsreaktionen festgestellt werden. Die Mortalitätsrate und die Rate eines Transplantatverlusts blieben gegenüber der Standardtherapie unverändert. Das Risiko eines Transplantatverlusts bei Umstellungstherapie konnte jedoch aufgrund der Steigerung der akuten Abstoßungsreaktion nicht ausgeschlossen werden. Demgegenüber wurde gefunden, dass der Einsatz von MMF zusammen mit einer reduzierten CNI-Dosis zu Gunsten der Nierenfunktion ist und die Nebenwirkung der CNIs, die arterielle Hypertonie, senkt, jedoch auch das Thrombozytopenierisiko erhöht.

Komplikationen sind vor allem bei denjenigen Patienten aufgetreten, bei denen die CNI vollständig aus dem Therapieschema entnommen wurden. Anhand der Erkenntnis der verbesserten Nierenfunktion (*number needed to treat* = 2) in der Umstellungstherapie und der Gefahr der akuten Abstoßungsreaktion (*number needed to harm* = 7), muss über den Einsatz von MMF für jeden Patienten im Einzelnen entschieden werden.

Somit kann in dieser Arbeit die De-novo-Therapie mit MMF und einer geringen CNI-Dosis als Alternativmethode zur Standard-CNI-Behandlung nach einer Lebertransplantation eingesetzt werden. Allerdings zeigt sich hier lediglich eine leichte, insignifikante Verbesserung der akuten Abstoßungsreaktion, aber schwerwiegende Komplikationen und Nebenwirkungen treten nicht signifikant häufiger auf. Anzumerken ist dabei allerdings die geringe Anzahl der dafür eingeflossenen Studien, die diese Aussagen limitiert. Bei einer Umstellungstherapie ist die im Verlauf niedrigere Dosierung von CNIs der kompletten Absetzung vorzuziehen. Zudem steht die verbesserte Nierenfunktion dem höheren Risiko einer

Abstoßung des Lebertransplantats gegenüber und sollte für jeden Einzelfall abgewogen werden.

6 Anhang

Abbildung 7 bis 10 bilden die *Funnel-Plot*s zu den jeweiligen Studien ab. Diese zeigen die Publikationsbias der primären Endpunkte. Ist das *Funnel-Plot* nicht symmetrisch zum Mittelwert, so spricht dies für das Vorhandensein von einem Publikationsbias (siehe 2.3.11).

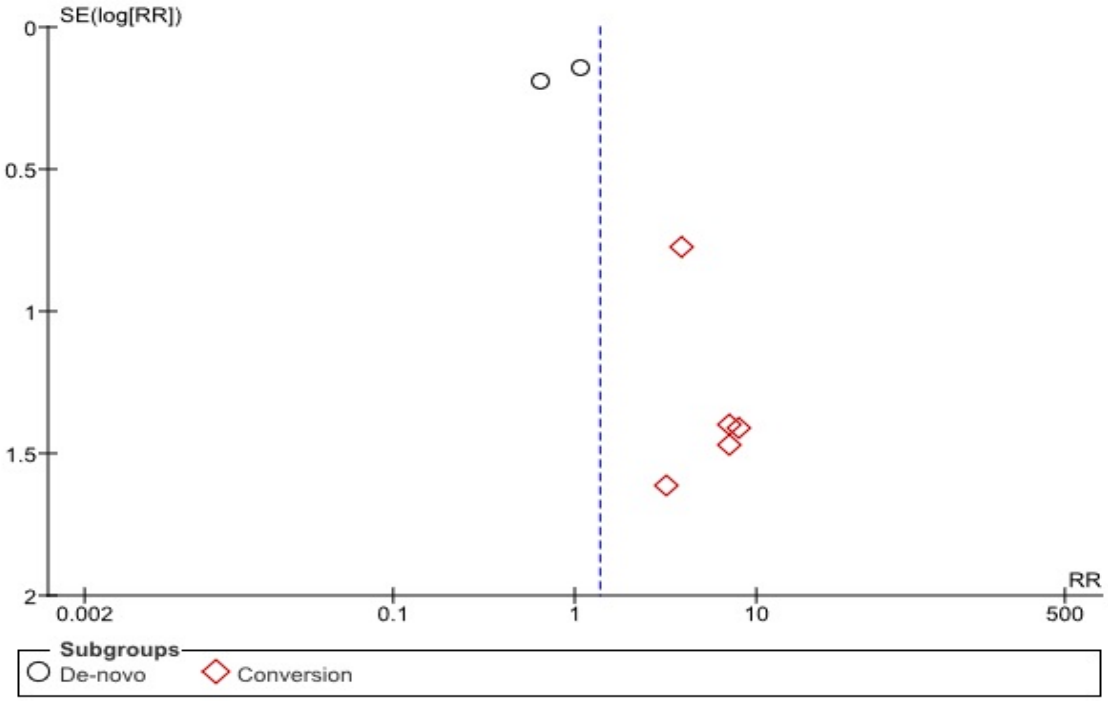

Abbildung S1: Funnel-Plot: Bias zu akuten Abstoßungsreaktionen

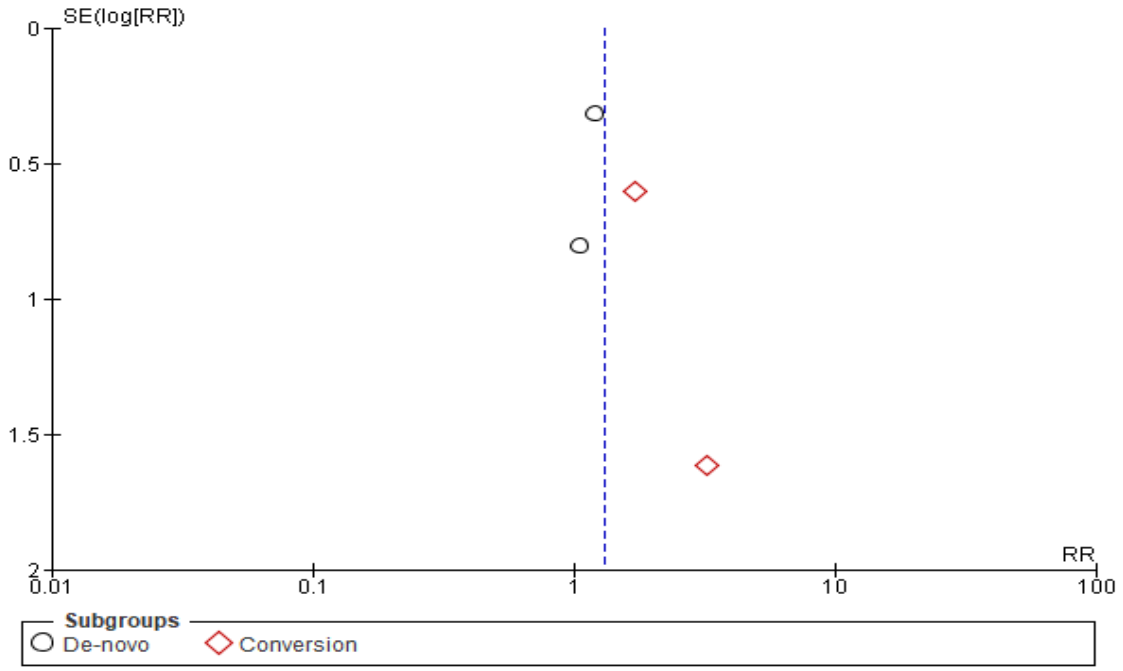

Abbildung S2: Funnel-Plot: Bias zu Motalität

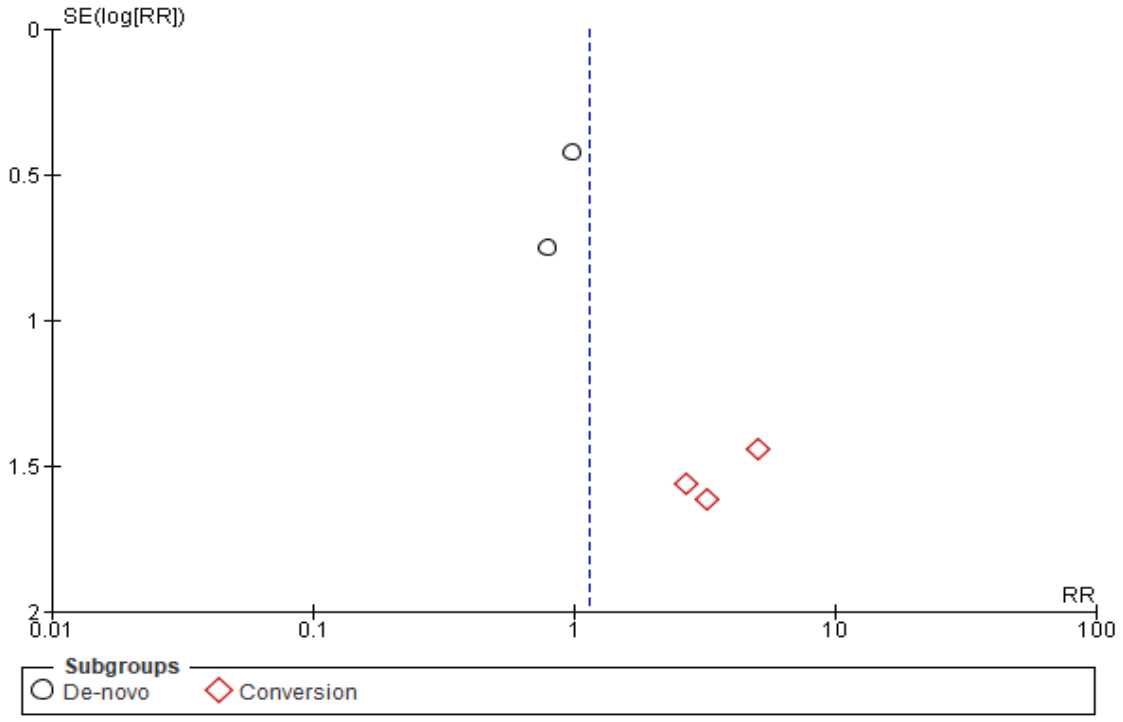

Abbildung S3: Funnel-Plot: Bias zu Transplatverlust

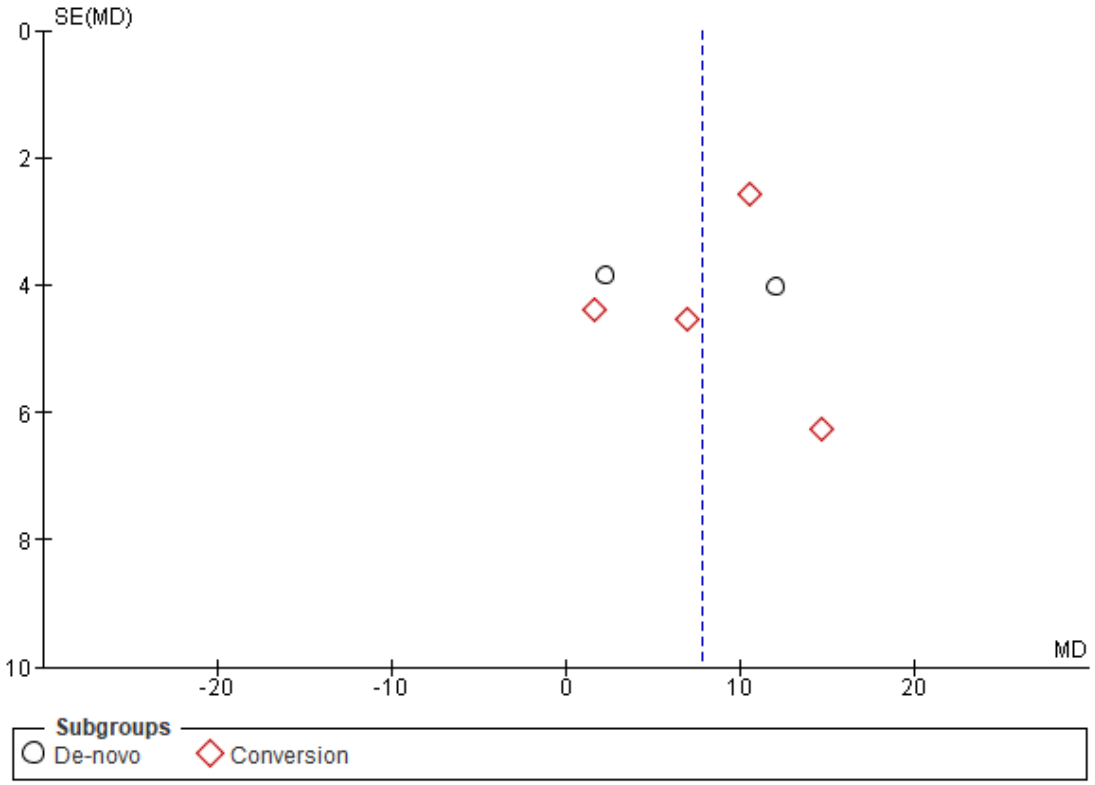

Abbildung S4: Funnel-Plot: Bias zu GFR

Reviewer/in:

Date of review:

Study ID or Reference ID:	
Journal Reference:	
Study or Article Title:	
Authors:	
Comments:	
Other References:	

	Size (random)	Size (analysis)	Treatment
Control group:			
Experimental group:			

	Yes	No	Comments
controlled			
prospective			
randomized			
blinded			
multicenter			

Reviewer/in:

Date of review:

Study ID or Reference ID:	
Journal Reference:	
Study or Article Title:	
Authors:	
Comments:	
Other References:	

	Size (random)	Size (analysis)	Treatment
Control group:			
Experimental group:			

	Yes	No	Comments
controlled			
prospective			
randomized			
blinded			
multicenter			

Results:

	Time point	Control N	Control value	Exper. N	Exper. value	Comment
Systolic						
Diastolic blood						
eGFR						
Recurrence of hepatocellular carcinoma						
Severe diarrhea with progressive weight loss						
Recurrent infections						
And severe anemia						
Abdominal pain						
Vomiting and/or nausea						
Respiratory tract infections						
Urinary tract infections						
Herpes zoster						
Other infectious complications						
Serum creatinine values improved						
Serum creatinine values unchanged						
Serum creatinine values increased						

Abbildung S5: Review-Protokoll zur Datenextraktion aus den Studien

Zur Extraktion der Daten aus den Studien wurde das dargestellte Review-Protokoll erstellt. Dann wurden die einzelnen Daten der Studien in das Protokoll eingefügt und schließlich ausgewertet.

7 Literaturverzeichnis

Ballarin R, Cucchetti A, Russo FP, Magistri P, Cescon M, Cillo U, Burra P, Pinna AD, Di Benedetto F (2017): Long term follow-up and outcome of liver transplantation from hepatitis B surface antigen positive donors. World J Gastroenterol 23, 2095–2105

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

Beckebaum S, Klein CG, Sotiropoulos GC, Saner FH, Gerken G, Paul A, Cicinnati VR (2009): Combined Mycophenolate Mofetil and Minimal Dose Calcineurin Inhibitor Therapy in Liver Transplant Patients: Clinical Results of a Prospective Randomized Study. Transplant Proc 41, 2567–2569

Berlakovich GA, Windhager T, Wamser P et al. (2001): Limits of MMF in liver transplantation – discontinuation of a CYA withdrawal trial. Am J Transplant 1Suppl. 1, 309

Boudjema K, Camus C, Saliba F, Calmus Y, Salamé E, Pageaux G, Ducerf C, Duvoux C, Mouchel C, Renault A et al. (2011): Reduced-Dose Tacrolimus with Mycophenolate Mofetil vs. Standard-Dose Tacrolimus in Liver Transplantation: A Randomized Study. Am J Transplant 11, 965–976

Burra P, Burroughs A, Graziadei I, Pirenne J, Valdecasas JC, Muiesan P, Samuel D, Forns X (2016): EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. J Hepatol 64, 433–485

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, 1511–1515

Carbone M, Neuberger J (2011): Liver transplantation in PBC and PSC: indications and disease recurrence. Clin Res Hepatol Gastroenterol 35, 446–454

Carbone M, Neuberger JM (2014): Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation. J Hepatol 60, 210–223

Chapman JR (2011): Chronic Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity – Lest We Forget. Am J Transplant 11, 693–697

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

Coenen M, Schuetz G, Dewey M (2013): Bewertung der methodischen Qualität von systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen: AMSTAR (A Measurement Tool for the Assessment of Multiple Systematic Reviews). RöFo - Fortschritte Auf Dem Geb Röntgenstrahlen Bildgeb Verfahr 184, 937–940

Cook DJ, Sackett DL, Spitzer WO (1995): Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the Potsdam Consultation on Meta-Analysis. Journal of clinical epidemiology 48, 167–171

Cruz CM, Pereira S, Gandara J, Ferreira S, Lopes V, Daniel J, Miranda HP (2016): Efficacy and Safety of Monotherapy With Mycophenolate Mofetil in Liver Transplantation Patients With Nephrotoxicity. Transplant Proc 48, 2341–2343

DerSimonian R, Laird N (1986): Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 7, 177–188

Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C (1994): Identifying relevant studies for systematic reviews. BMJ 309, 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, 455–463

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

Egger M, Smith GD, Phillips AN (1997b): Meta-analysis: principles and procedures. BMJ 315, 1533–1537

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

Feng ZZ, Tang J, Kim DY, Brown K, Abouljoud M, Gordon S, Yoshida A, Huang MA, Divine G, Moonka DK (2009): Renal insufficiency after liver transplantation in the MELD era compared to the pre-MELD era. Clin Transplant 23, 637–642

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, 1–15

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

Goralczyk AD, Hauke N, Bari N, Y. Tsui T, Lorf T, Obed A (2011): Interleukin 2 receptor antagonists for liver transplant recipients: A systematic review and meta-analysis of controlled studies. Hepatology 54, 541–554

Goralczyk AD, Bari N, Abu-Ajaj W, Lorf T, Ramadori G, Friede T, Obed A (2012): Calcineurin inhibitor sparing with mycophenolate mofetil in liver transplantation: a systematic review of randomized controlled trials. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg 12, 2601–2607

Graziadei I, Zoller H, Fickert P, Schneeberger S, Finkenstedt A, Peck-Radosavljevic M, Müller H, Kohl C, Sperner-Unterweger B, Eschertzhuber S, et al. (2016): Indications for liver transplantation in adults. Wien Klin Wochenschr 128, 679–690

Greig P, Lilly L, Scudamore C, Erb S, Yoshida E, Kneteman N, Bain V, Ghent C, Marotta P, Grant D, et al. (2003): Early steroid withdrawal after liver transplantation: The canadian tacrolimus versus microemulsion cyclosporin a trial: 1-year follow-up. Liver Transpl 9, 587–595

Hartung J, Knapp G, Sinha B (2008): Statistical Meta-Analysis With Applications. Wiley, New York

Heidrich B, Wursthorn K: Lebertransplantation. In: Manns MP, Schneidewind S (Hrsg.): Praxis der Hepatologie. Springer, Berlin 2016, 269–274

Herold G: Innere Medizin 2016. Gerd Herold, Köln 2015

Higgins JPT, Thompson SG (2002): Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. Stat Med 21, 1539–1558

Higgins JPT, Thompson SG, Deeks J, Altman D (2003): Measuring Inconsistency in Meta-Analyses. BMJ 327, 557–560

Jain A, Kashyap R, Demetris AJ, Eghstesad B, Pokharna R, Fung (2002): A prospective randomized trial of mycophenolate mofetil in liver transplant recipients with hepatitis C. Liver Transpl 8, 40–46

Kroy D, Trautwein C (2018): Immunsuppression nach Lebertransplantation. Gastroenterologe 13, 195–198

Largiadèr F, Keel MJB, Saeger H-D, Aigner F, Bastian JD: Checkliste Chirurgie. 10. Auflage; Thieme, Stuttgart 2012

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, 461–470

Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D (2009): The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. PLOS Med 6, e1000100

Lipsky JJ (1996): Mycophenolate mofetil. Lancet 348, 1357–1359

McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Gluud LL (2006): Cyclosporin versus Tacrolimus as Primary Immunosuppressant After Liver Transplantation: A Meta-Analysis. Am J Transplant 6, 1578–1585

Meier-Kriesche H-U, Li S, Gruessner RWG, Fung JJ, Bustami RT, Barr ML, Leichtman AB (2006): Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1994-2004. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg 6, 1111–1131

Mele TS, Halloran PF (2000): The use of mycophenolate mofetil in transplant recipients. Immunopharmacology 47, 215–245

Miller N, Pollock VE: Meta-analytic synthesis for theory development. In: Cooper H, Hedges LV (Hrsg.): The handbook of research synthesis. Russell Sage Foundation, New York 1994, 457–483

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG (2009): Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. Ann Intern Med 151, 264–269

Montori VM, Swiontkowski MF, Cook DJ (2003): Methodologic issues in systematic reviews and metaanalyses. Clin Orthop 413, 43–54

Moore J, Middleton L, Cockwell P, Adu D, Ball S, Little M A, Ready A, Wheatley K, Borrows R (2009): Calcineurin inhibitor sparing with mycophenolate in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. Transplantation 87, 591–605

Movahedi Z, Holt CD, Saab S (2010): Liver transplant: a primer. Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant 8, 83–90

Mullen B, Johnson C, Salas E (1991): Productivity loss in brainstorming groups: A meta-analytic integration. Basic Appl Soc Psych 12, 3–23

Nasralla D, Coussios CC, Mergental H, Akhtar MZ, Butler AJ, Ceresa CDL, Chiocchia V, Dutton SJ, García-Valdecasas JC, Heaton N, et al. (2018): A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation.

Neuberger JM, Mamelok RD, Neuhaus P, Pirenne J, Samuel D, Isoniemi H, Rostaing L, Rimola A, Marshall S, Mayer AD for The ReSpECT Study Group (2009): Delayed Introduction of Reduced-Dose Tacrolimus, and Renal Function in Liver Transplantation: The ‘ReSpECT’ Study. Am J Transplant 9, 327–336

Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, Arndorfer J, Christensen L, Merion RM (2003): Chronic Renal Failure after Transplantation of a Nonrenal Organ. N Engl J Med 349, 931–940

Pageaux G-P, Rostaing L, Calmus Y, Duvoux C, Vanlemmens C, Hardgwissen J, Bernard P-H, Barbotte E, Vercambre L, Bismuth M et al. (2006): Mycophenolate mofetil in combination with reduction of calcineurin inhibitors for chronic renal dysfunction after liver transplantation. Liver Transpl 12, 1755–1760

Pagliaro L (2002): MELD: the end of Child-Pugh classification? J Hepatol 36, 141–142

Schiavo JH (2019): PROSPERO: An International Register of Systematic Review Protocols. Med Ref Serv Q 38, 171–180

Schlitt HJ, Barkmann A, Böker KH, Emmanouilidis N, Rosenau J, Bahr MJ, Tusch G, Manns MP, Nashan B, Klempnauer J (2001): Replacement of calcineurin inhibitors with mycophenolate mofetil in liver-transplant patients with renal dysfunction: a randomised controlled study. Lancet 357, 587–591

Schlitt HJ, Loss M, Scherer MN, Becker T, Jauch K-W, Nashan B, Schmidt H, Settmacher U, Rogiers X, Neuhaus P et al. (2011): Aktuelle Entwicklungen der Lebertransplantation in Deutschland: MELD-basierte Organallokation und „incentives" für Transplantationszentren. Z. Für Gastroenterol 49, 30–38

Schmeding M, Kiessling A, Neuhaus R, Heidenhain C, Bahra M, Neuhaus P, Neumann UP (2011): Mycophenolate Mofetil Monotherapy in Liver Transplantation: 5-year Follow-up of a Prospective Randomized Trial. Transplantation 92, 923–929

Schmidt J, Müller SA, Mehrabi A, Schemmer P, Büchler MW (2008): Orthotope Lebertransplantation. Chirurg 79, 112–120

Seehofer D, Schöning W, Neuhaus P (2013): [Deceased donor liver transplantation]. Chir Z Alle Geb Oper Medizen 84, 391–397

Sharma P, Schaubel DE, Guidinger MK, Goodrich NP, Ojo AO, Merion RM (2011): Impact of MELDBased Allocation on End-Stage Renal Disease After Liver Transplantation. Am J Transplant 11, 2372–2378

Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM (2007): Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol 7, 10

Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA (2017): AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ 358, j4008

Sideri S, Papageorgiou SN, Eliades T (2018): Registration in the international prospective register of systematic reviews (PROSPERO) of systematic review protocols was associated with increased review quality. J Clin Epidemiol 100, 103–110

Spada M, Bertani A, Petz W, Torri E, Sonzogni A, Guizzetti M, Lucianetti A, Riva S, Melzi ML, Stroppa P et al. (2004): A Randomized Trial for Tacrolimus and Steroids vs. Tacrolimus and Basiliximab in pediatric liver transplantation. Transplantation 78, 469

Starzl TE, Marchioro TL, Kaulla KNV, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR (1963): Homotransplantation Of The Liver In Humans. Surg Gynecol Obstet 117, 659

Stewart L, Moher D, Shekelle P (2012): Why prospective registration of systematic reviews makes sense. Syst Rev 1, 7

Stewart SF, Hudson M, Talbot D, Manas D, Day CP (2001): Mycophenolate mofetil monotherapy in liver transplantation. Lancet 35, 609–610

Textor SC, Taler SJ, Canzanello VJ, Schwartz L, Augustine JE (2000): Posttransplantation hypertension related to calcineurin inhibitors. Liver Transpl 6, 521–530

Toniutto P, Zanetto A, Ferrarese A, Burra P (2017): Current challenges and future directions for liver transplantation. Liver Int 37, 317–327

Viechtbauer W (2010): Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package. J Stat Softw 36, 1–48

Wang P, Que W, Li H, Yan L, Fu Z, Ye Q, Chen G, Dou K, Lu S, Yang Z, et al. (2017): Efficacy and safety of a reduced calcineurin inhibitor dose combined with mycophenolate mofetil in liver transplant patients with chronic renal dysfunction. Oncotarget 8, 57505–57515

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, 4567–4572

Webster AC, Playford EG, Higgins G, Chapman JR, Craig JC (2004): Interleukin 2 receptor antagonists for renal transplant recipients: a metaanalysis of randomized trials. Transpl 77, 166–176

Weiß C: Basiswissen Medizinische Statistik. 7. Auflage. Springer, Berlin 2010

Welker M-W, Schnitzbauer AA (2019): Aktuelle Aspekte der Immunsuppression nach Transplantation solider Organe. Gastroenterol 14, 289–295

Wiesner RH, Demetris AJ, Belle SH, Seaberg EC, Lake JR, Zetterman RK, Everhart J, Detre KM (1998): Acute hepatic allograft rejection: incidence, risk factors, and impact on outcome. Hepatol Baltim Md 28, 638–645

Wiesner RH, Rabkin J, Klintmalm G, McDiarmid S, Langnas A, Punch J, McMaster P, Kalayoglu M, Levy G, Freeman R, et al. (2001): A randomized double-blind comparative study of mycophenolate mofetil and azathioprine in combination with cyclosporine and corticosteroids in primary liver transplant recipients. Liver Transpl 7, 442–450

Wöckel C, Hofmann C (2017): Literaturrecherche mit PubMed – Schulungsunterlagen.

Internetquellen

Anlauf M (2006). Beurteilung von Therapien mit der „number needed to treat“. Dtsch Arztebl 103, A-3254, B-2831, C-2713. https://www.aerzteblatt.de/archiv/53674/Beurteilung-vonTherapien-mit-der-number-needed-to-treat; abgerufen am 04.04.2017

ALIUD Pharma GmbH (2017): Fachinformation Mycophenolatmofetil. http://fachinformation.srz.de/pdf/aliudpharma/mycophenolatmofetilal500mgfilmtabletten.pdf; abgerufen am 04.04.2017

Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. https://www.aerzteblatt.de/archiv/204796/Richtlinien-zur-Organtransplantation-gem-16-TPG; Zugriff am 06.09.2020

Cochrane Community (2011): Glossary. https://community.cochrane.org/glossary#letter-T; abgerufen am 18.12.2018

Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e. V (n. d.): Datenbanken für medizinische Literatur. http://www.ebm-netzwerk.de/pharmaziebibliothek/literatursuche/db-medizinischeliteratur; abgerufen am 12.01.2018

Deutsche Stiftung Organtransplantation Statistiken zur Organtransplantation. https://dso.de/organspende/statistiken-berichte/organtransplantation, Zugriff am 06.09.2020

ESOT (n. d.): Transplant Library. European Society for Organ Transplantation. http://www.esot.org/resources/transplant-library; abgerufen am 12.01.2018

Higgins J, Green S (Hrsg.) (2009): Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.0.2 [updated September 2009]. The Cochrane Collaboration. www.cochrane-handbook.org; abgerufen am 18.12.2018

Klinikum Uni München (n. d.). Lebertransplantation: Indikation und Nachsorge. http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Medizinische-Klinik-und-Poliklinik-II/download/inhalt/downloads/klinikleitfaden/kapitel_40_lebertransplan.pdf; abgerufen am 31.10.2017

Oosterlee A, Rahmel A (2012): Eurotransplant International Foundation Annual Report 2011. CIP-Gegevens Koninklijke Bibliotheek, Den Haag. http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=ar_2011.pdf; abgerufen am 03.09.2014

PRISMA. http://www.prisma-statement.org/News; Zugriff am 19.12.2020

Schmidt H (2007): Lebertransplantation: Eine faire Chance für jeden. Dtsch Arztebl 104, A-2324, B-2056, C-1988. https://www.aerzteblatt.de/archiv/56703/Lebertransplantation-Eine-faire-Chance-fuerjeden; abgerufen am 04.04.2017

StatsDirect Ltd. (n. d.): Bias in Meta-analyses (Funnel Plots and Tests). https://www.statsdirect.com/help/meta_analysis/bias_detection.htm; abgerufen am 18.12.201