

Diplomarbeit

# Evaluation von Nierenfunktionsparametern bei Patienten nach Lebertransplantation

eingereicht von

**Markus Robatscher**

Mat.Nr.: 0212230

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Transplantationschirurgie**

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Dr. med. univ. Daniela Kniepeiss

Ort, Datum ..... (Unterschrift)

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am .....*

*Unterschrift*

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei meiner Diplomarbeitsbetreuerin Priv.-Doz. Dr. med. univ. Daniela Kniepeiss bedanken, die im Rahmen meiner Arbeit immer ein offenes Ohr für meine Anliegen hatte. Ebenfalls ein großer Dank gilt Ass.-Dr. Doris Wagner für ihre große Unterstützung bei der Arbeit. Ich will mich auch bei dem Team der Abteilung Transplantationschirurgie bedanken, die mir das Gefühl gaben, voll akzeptiert zu werden und mich bei meiner Arbeit dort stets unterstützten.

Ein Riesen Dankeschön geht an meine Studienkollegin Katrin Mayrhofer, ohne deren Hilfe mein Studium sicherlich nicht so reibungslos verlaufen wäre.

Mein besonderer Dank gilt jedoch meinen Eltern und meinem Bruder, die für mich immer Rückhalt waren, für die Möglichkeit Studieren zu dürfen und die Unterstützung dies auch zu schaffen. Ich bin dankbar, dass ich in der glücklichen Lage bin eine Familie zu haben, die mir immer das Gefühl von Geborgenheit vermittelte.

## Zusammenfassung:

**Hintergrund:** Nach einer Transplantation ist das Risiko einer Nierenschädigung bei den Organempfängern immer noch sehr hoch. Anzustreben wäre eine Verbesserung der Langzeitüberlebensrate der Patienten, die eine OLT (orthotope Lebertransplantation) erhalten haben. Ein genaueres und sensitiveres Monitoring könnte dies begünstigen. Gleichungen zur Berechnung der glomerulären Filtrationsrate (GFR), die auf Serum-Kreatinin basieren, sind oft ungenau. Aus diesem Grund wurden Gleichungen getestet, die mit Serum-Cystatin C arbeiten. Das Ziel der Studie ist es, die Genauigkeit der verschiedenen Gleichungen zu vergleichen und eine Prognose für eine chronische Nierenschädigung (CKD) nach OLT zu ermitteln.

**Methoden:** In der Studie befanden sich 49 Probanden. Gemessen wurde Parameter für die Nierenfunktion ein Mal vor der OLT und fünf Mal nach der OLT, nämlich 1, 6, 9, 12 und 24 Monate später. Die verschiedenen GFRs wurden über die folgende Gleichungen ermittelt: Hoek, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD4), Larsson, Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) und Cockcroft Gault. Die Nierenschädigung ist definiert durch die Inulin-Clearance unter 60mL/min.

**Resultate:** 24 Monate nach OLT wurde bei 45% der Transplantatempfänger eine GFR von  $<60 \text{ mL/min/1,73m}^2$  bezogen auf die Inulin-Clearance ermittelt. CKD wurde am besten von den Gleichungen Hoek (94%), Larsson (100%), und CKD-EPI-CystC (94%) ermittelt. Die Gleichungen CKD-EPI-CystC-sCr und Hoek zeigten die geringste Bias mit 0,5 und 7,9 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

**Schlussfolgerung:** In der Bewertung der renalen Funktion erwiesen sich die Gleichungen, die mit Cystatin C arbeiten, als geeigneter, als die Gleichungen, die mit Serum-Kreatinin arbeiten. Bei der Ermittlung der CKD waren die Gleichungen Larsson, Hoek und CKD-EPI-Cyst C genauer.

## **Abstract:**

**Background:** After transplantation recipients' risk of renal failure is still very high. Medical aim would be an improvement of long time survival rate for recipients after orthotopic liver transplantation (OLT). Accurate and sensitive monitoring could favor achievements in this field. Equations calculating GFR rates, based on serum creatinin, are often inaccurate. For that reason, equations using cystatin c have been tested. The aim of this study is to compare the accuracy of the different equations and to assess chronic kidney disease (CKD) after OLT.

**Methods:** In this study 49 patients were enrolled. The measurement was conducted one time before the OLT and five times after OLT, namely 1, 6, 9, 12 and 24 months later. The different GFRs were calculated with the equations Hoek, modification of diet in renal disease (MDRD4), Larsson, chronic kidney disease epidemiology (CKD-EPI) and Cockcroft-Gault. Renal failure was defined as an inulin clearance below 60 mL/min.

**Results:** 24 months after OLT, 45% of the recipients had reached a GFR  $<60 \text{ mL/min/1,73m}^2$  according to the inulin clearance. The equations which identified best CKD were the Hoek (94%), Larsson (100%) and CKD-EPI-CystC (94%). The equations CKD-EPI-CystC-sCr and Hoek showed the smallest bias with 0,5 and 7,9 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

**Conclusions:** Evaluating renal function equations using cystatin c showed more accurate results than creatinin based equations. Detecting CKD, the Larsson, Hoek and CKD-EPI-CystC were the most accurate methods.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	ii
Zusammenfassung .....	iii
Glossar und Abkürzungen .....	vii
Abbildungsverzeichnis .....	viii
Tabellenverzeichnis .....	ix
1 Einleitung .....	10
<b>1.1 Allgemeine Aspekte zur Lebertransplantation .....</b>	<b>10</b>
1.1.1 Patientenauswahl zur OLT.....	10
1.1.2 Indikationen zur Lebertransplantation .....	10
1.1.3 Kontraindikationen .....	13
<b>1.2 Chirurgische Technik.....</b>	<b>15</b>
1.2.1 Spendermethoden .....	15
1.2.2 Transplantation der Spenderleber .....	16
<b>1.3 Postoperatives Management bei OLT .....</b>	<b>18</b>
1.3.1 Abstoßungsdiagnostik .....	18
1.3.2 Transplantatabstoßung.....	20
1.3.3 Banff- Schema für das Grading der Abstoßungsreaktion der Leber .	21
1.3.1 Immunsuppression .....	24
1.3.2 Beschreibung der Immunsuppressiva.....	25
1.3.3 Immunsuppressive Therapie nach einer Lebertransplantation .....	32
<b>1.4 Nierenversagen .....</b>	<b>34</b>
1.4.1 Akutes Nierenversagen .....	34
1.4.2 Intrarenales akutes Nierenversagen .....	35
1.4.3 Toxische Nephropathien .....	36
1.4.4 Ist Serumkreatinin wirklich ein guter Marker für die Testung der Nierenfunktion nach einer OLT? .....	41
1.4.5 Ziel der vorliegenden Studie und Diplomarbeit .....	42
2 Material und Methoden .....	43
<b>2.1 Beschreibung der Studiengruppe.....</b>	<b>43</b>
<b>2.2 Messmethoden .....</b>	<b>45</b>
2.2.1 Berechnung der glomerulären Filtrationsrate.....	45
2.2.2 Erhebung der Daten .....	46
2.2.3 Datenblatt .....	47
2.2.4 Definition der Nierenschädigung.....	48
2.2.5 Statistische Analyse.....	48

3	Ergebnisse - Resultate .....	50
3.1.1	Unterschiede zwischen MDRD 4 und den ermittelten GFRs .....	50
3.1.2	Prozentsatz der Patienten mit einer chronischen Nierenschädigung bezogen auf die verschiedenen Gleichungen der glomerulären Filtrationsraten .....	51
3.1.3	Inulin - Clearance und Nierenfunktion 24 Monate nach OLT .....	52
3.1.4	Verhalten der verschiedenen glomerulären Filtrationsraten 24 Monate nach Lebertransplantation .....	53
3.1.5	Korrelation der Inulin – Clearance und Bewertung der glomerulären Filtrationsrate 24 Monate nach einer Lebertransplantation .....	54
3.1.6	Bias, Präzision und Genauigkeit der verschiedenen glomerulären Filtrationsraten 24 Monate nach der Lebertransplantation .....	54
4	Diskussion.....	56
5	Literaturverzeichnis.....	59

## Glossar und Abkürzungen

ANV	Akutes Nierenversagen
ALG	Antilymphozytenglobulin
ATG	Antithymozytenglobulin
ATN	Akute tubuläre Nekrose
CNI	Calcineurininhibitoren
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology
CysC	Cystatin C
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HLA	Histokompatibilitätsantigene
Mb	Morbus
MHC	Major Histokompatibilitäts Komplex
MMF	Mycophenolat Mofetil
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
OLT	Orthotope Lebertransplantation
SCr	Serum-Kreatinin
u.a.	unter anderem
z.B.	zum Beispiel

# Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Primärindikation zur Lebertransplantation .....	13
<b>Abbildung 2:</b> Vereinfachte Übersicht zu den Hemmstoffen von Immunreaktionen .....	25
<b>Abbildung 3:</b> Interleukin 2 hemmende Wirkprinzipien.....	28
<b>Abbildung 4:</b> Einteilung und Häufigkeit unterschiedlicher Formen des akuten Nierenversagens. ....	34
<b>Abbildung 5:</b> Chronische Nierenschädigung bei nicht renalen Transplantatempfängern .....	39
<b>Abbildung 6:</b> Prozentsatz der Patienten mit einer Schädigung der Nierenfunktion anhand verschiedener glomerulärer Filtrationsraten.. ....	52
<b>Abbildung 7:</b> Genauigkeit der GFR prognostizierten Gleichungen. ....	54

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b>	Indikationen zur Lebertransplantation .....	11
<b>Tabelle 2</b>	Kontraindikationen zur Lebertransplantation .....	14
<b>Tabelle 3</b>	Zeichen der akuten Abstoßung .....	19
<b>Tabelle 4</b>	Grading der akuten allogenen Abstoßungsreaktion der Leber .....	22
<b>Tabelle 5</b>	Index der Abstoßungsreaktion (Rejektion Activity Index =RAI) .....	24
<b>Tabelle 6</b>	Ursache des intrarenalen akuten Nierenveragen .....	36
<b>Tabelle 7</b>	Generelle Risikofaktoren .....	40
<b>Tabelle 8</b>	Patientencharakteristika .....	43
<b>Tabelle 9</b>	Auflistung der Gleichungen für die glomeruläre Filtrationsrate.....	45
<b>Tabelle 10</b>	Glomeruläre Filtrationsraten zu den jeweils gemessenen Zeitpunkten. Alle Variablen sind als Median oder Interquartile angegeben.....	50
<b>Tabelle 11</b>	Prozentsatz der Patienten mit einer chronischen Schädigung der Nierenfunktion anhand verschiedener glomerulärer Filtrationsraten zu den jeweils gemessenen Zeitpunkten. ....	51
<b>Tabelle 12</b>	Korrelation der Inulin – Clearance und Bewertung der glomerulären Filtrationsrate 24 Monate nach einer Lebertransplantation.....	54
<b>Tabelle 13</b>	Patienten in Prozent, die eine renale Schädigung aufweisen, ermittelt über die Gleichungen der glomerulären Filtrationsrate bezogen auf den Standard. .....	53
<b>Tabelle 14</b>	Bias, Präzision und Genauigkeit von Kreatinin und Cystatin C.....	55

# **1 Einleitung**

## ***1.1 Allgemeine Aspekte zur Lebertransplantation***

### **1.1.1 Patientenauswahl zur OLT**

Die Lebertransplantation (OLT) ist für Patienten mit einem akuten oder chronischen Leberversagen im Endstadium die Therapie der Wahl.<sup>1</sup> Um die Voraussetzungen für eine Transplantation zu erfüllen, dürfen keine medizinischen oder chirurgischen Kontraindikationen gegeben sein. Ebenso wenig dürfen Begleiterkrankungen bestehen, die die Lebenserwartung massiv beeinflussen.<sup>2</sup> Eine Transplantation wird mit den zugehörigen Fachspezialisten (z.B. Hepatologe, Pädiater, Transplantationschirurg) abgeklärt und geplant. Die Patienten benötigen Informationen und Aufklärung über ihre lebenslange, immunsupprimierende Therapie und andere Begleittherapien, die notwendig für einen guten Langzeitverlauf nach einer orthotopen Lebertransplantation sein könnten. Die Unterstützung der Familie ist immer hilfreich für eine erfolgreiche Therapie.<sup>1</sup>

### **1.1.2 Indikationen zur Lebertransplantation**

Die Indikation Lebertransplantation kann bei Patienten gestellt werden, die entweder ein chronisches oder ein akutes Leberversagen erworben haben und für die keine konservative Therapie mehr zur Verfügung steht. Akute Lebertransplantationen machen nur einen kleinen Teil der OLT aus, sie müssen innerhalb von Stunden oder Tagen vollzogen werden.<sup>1,2</sup> In der folgenden Tabelle (Tab.1) findet man eine grobe Einteilung der Ursachen für ein akutes oder chronisches Leberversagen.

Gutartige Lebererkrankungen	
Chronische Lebererkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Posthepatische Zirrhose <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Hepatitis B</li> <li>✓ Hepatitis C</li> <li>✓ Hepatitis Non A/B/C</li> <li>✓ Autoimmunhepatitis</li> </ul> </li>   <li>• Cholestatische Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Primäre biliäre Zirrhose</li> <li>✓ Primäre/sekundäre sklerosierende Cholangitis</li> </ul> </li>   <li>• Alkoholische Zirrhose</li> <li>• Gallengangserkrankungen im Kindesalter <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Gallengangsatresie</li> <li>✓ Mb. Byler</li> </ul> </li> </ul>
Akutes Leberversagen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatitis A</li> <li>• Hepatitis B</li> <li>• Hepatitis C</li> <li>• Intoxikationen (z.B. Knollenblätterpilz)</li> <li>• Budd-Chiari-Syndrom</li> <li>• Andere Ursachen (z.B. Mb. Wilson)</li> </ul>
Bösartige Erkrankungen	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatozelluläres(+fibrolamelläres) Karzinom</li> <li>• Neuroendokriner Tumor (Lebermetastasen)</li> </ul>

Andere Ursachen	
Stoffwechsel- erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mb.Wilson</li> <li>• Hämochromatose</li> <li>• <math>\alpha</math>1-Antitrypsin-Mangel</li> </ul>
Gefäßkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Budd-Chiari-Syndrom</li> </ul>
Retransplantation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primäre (initiale) Nichtfunktion</li> <li>• Hepatitis-Rezidiv</li> <li>• Nicht beherrschbare akute Abstoßung</li> <li>• Ischämische und nicht ischämische Gallengangs-Veränderung</li> <li>• Gefäßverschlüsse</li> </ul>

Tabelle 1: Indikationen zur Lebertransplantation<sup>2</sup>

Bei der Indikationsstellung muss sowohl Schwere als auch Form der Erkrankungen berücksichtigt werden. Chronische Lebererkrankungen (>6 Monate) treten mit 90-95% viel häufiger auf, als das schnell eintretende akute Leberversagen (2-7%). Bei dem akuten Leberversagen wird nochmals zwischen fulminanter (<6 Wochen), subakuter (<3 Monate) und akuter Form (<6 Monate) unterschieden.<sup>1,2</sup>

Bei den benignen Lebererkrankungen stellt die Zirrhose mit Abstand die Hauptursache dar. Die Häufigkeit benigner Lebererkrankungen wird in Abbildung 1 dargestellt.<sup>2</sup>

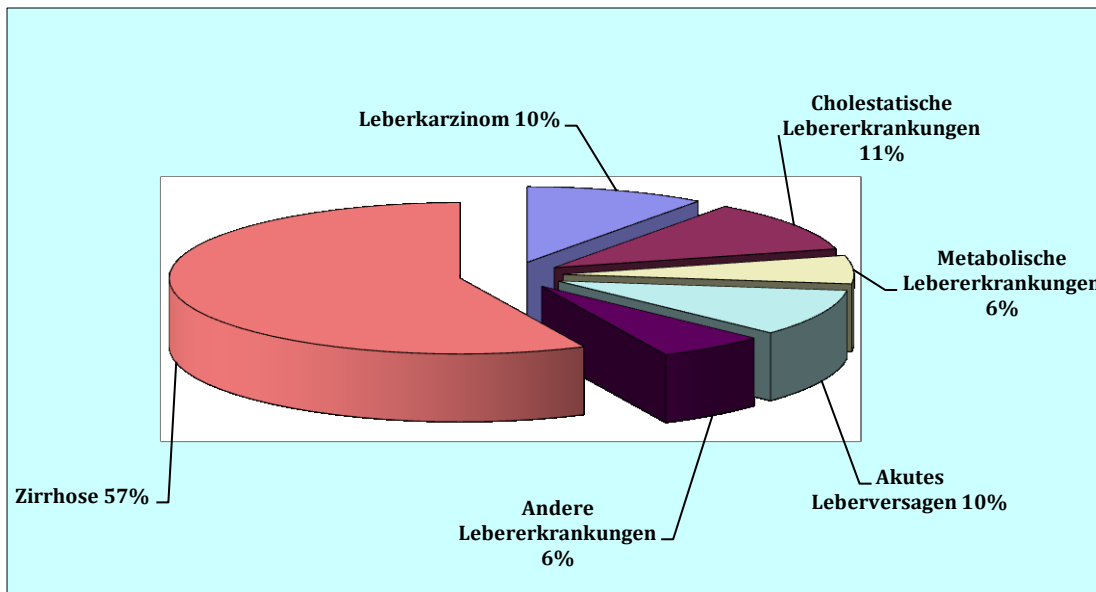


Abbildung 1: Primärindikation zur Lebertransplantation<sup>2</sup>

Bei den malignen Lebererkrankungen werden Transplantationen nur bei hepatozellulären Tumoren im T1-2 Stadium und Hepatoblastomen durchgeführt, da das Outcome bei den anderen Tumoren zu schlechte Ergebnisse brachte.<sup>2</sup>

### 1.1.3 Kontraindikationen

Absolute Kontraindikationen sind selten. Bei schweren klinischen oder technischen Gegebenheiten oder schlechten Kurz- und Langzeitprognosen kann es zu einer solchen Entscheidung kommen (Tab.2). Für eine Transplantation gibt es keine direkte Altersgrenze, da für eine erfolgreiche Transplantation u.a. die kardiale und pulmonale Funktion maßgeblich sind. Die Entscheidung muss individuell getroffen werden. Da nach einer orthotopen Lebertransplantation immunsuppressive Medikamente verabreicht werden, ist eine nichtkontrollierbare Infektion eine klare Kontraindikation. Sollte beim Organempfänger eine Begleiterkrankung zu Grunde liegen, muss diese natürlich für den weiteren Verlauf berücksichtigt werden, da immunsuppressive Medikamente die Prognose verändern können. Patienten mit psychischen oder neurologischen Leiden benötigen eine spezielle Vorsorge und Betreuung, so kann die bei diesen Patienten mögliche Problemstellung mit Compliance und Depression vermieden werden.

Ein kompletter Verschluss des splanchnischen venösen Zuflusses ist eine der wichtigsten chirurgischen Kontraindikationen. Thrombosen der Pfortader können mit einem Bypass umgangen werden. Die chirurgischen Alternativen bei Pfortaderverschluss sind allerdings mit einer höheren Komplikationsrate und schlechteren Ergebnissen behaftet.

Eine der führenden Kontraindikationen zur OLT ist ein anhaltender Drogen- und Alkoholabusus. Einstellung, Verhalten, Motivation und Compliance ist dabei ein wichtiger Faktor für eine Transplantation.<sup>1</sup>

Klinisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zu guter oder zu schlechter Allgemeinzustand</li> <li>• Fehlende Motivation des Patienten</li> <li>• Alter</li> </ul>
Technisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausgedehnte mesenteriale- und portalvenöse Thrombosen</li> </ul>
Schlechte Kurzzeitprognose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schweres hepatopulmonales Syndrom</li> <li>• Schwere Herz-und Lungenerkrankung</li> <li>• Ausgeprägte Malnutrition</li> <li>• Schwere Osteopenie</li> <li>• Schwere Infektionen, Sepsis, Multiorganversagen</li> </ul>
Schlechte Langzeitprognose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Extrahepatische Malignome</li> <li>• Große HCC</li> <li>• Polytoxikomanie</li> <li>• Neurologische Erkrankungen</li> <li>• Psychiatrische Erkrankungen</li> </ul>

Tabelle 2 Kontraindikation zur Lebertransplantation<sup>1</sup>

## **1.2 Chirurgische Technik**

### **1.2.1 Spendermethoden**

Die Lebertransplantation ist als Leichenspende oder als Lebendspende möglich. Die am häufigsten durchgeführte Transplantationstechnik, ist die orthotope Lebertransplantation. Die Splitlebertransplantation, Leberlebendspende und die Dominotransplantation haben sich durch den Mangel von Spenderorganen entwickelt.<sup>2</sup>

#### **Die Splitlebertransplantation**

Couinaud erbrachte durch die Lebersegmenteinteilung (Einteilung in 8 Segmente) und dessen hervorragende anatomische Beschreibung der Leber die Grundvoraussetzung für dieses Verfahren. Bei dieser Technik wird die Leber in zwei Teile getrennt. Oft wird der kleine linkslaterale Leberlappen (Segment 2 und 3) einem Kind implantiert, die Segmente 1 und 4-8 kann ein Erwachsener bekommen. Beim full split Verfahren teilt man die Leber für 2 erwachsene Empfänger auf. Das Spenderorgan muss hierfür entsprechend groß sein. Im Regelfall erfolgt die Teilung ex situ, eine Teilung in situ ist ebenfalls möglich.<sup>1,2</sup>

#### **Leberlebendspende**

Die Technik kam in Ländern erstmals zur Anwendung, die Organmangelproblematiken durch eine fehlende oder schlechte Hirntodregelung oder aus religiösen Gründen hatten. Als Spender wird meist ein Familienmitglied herangezogen. Nach der Transplantation kommt es zu einer Regeneration und Hypertrophie der Leberanteile im Empfänger und Spender, wo eine Regeneration innerhalb eines Jahres stattfinden kann.<sup>2</sup>

## **Dominotransplantation**

Der Einsatz dieser Technik wird bei Patienten vorgenommen, die an systemischen Erkrankungen leiden, die leberschädigend sind. Das klassische Beispiel ist hierfür die FAP (Familiäre Amyloidpolyneuropathie), bei der es nach längeren Zeiträumen zu Organschädigungen kommt. Hierbei wird einem Patienten, der eine Leber benötigt, die Leber eines FAB-Patienten mittels Dominotransplantation implantiert. Dieser ist meist ein älterer Patient und sollte die Schädigung des Organs durch FAB aufgrund seines höheren Alters nicht mehr erleben.<sup>2</sup>

### **1.2.2 Transplantation der Spenderleber**

Die orthotope Lebertransplantation ist die am häufigsten durchgeführte Technik. Orthotop bedeutet, dass das Spenderorgan an die anatomisch korrekte Stelle des Empfängers verpflanzt wird.

Es gibt 2 wesentliche Methoden der OLT: die Standard-Technik und die Piggy-back-Technik. Die beiden Methoden unterscheiden sich bei der Durchführung der Vena cava Anastomose.

#### **Standard-Technik**

Bei der Standardtechnik wird die Leber mit der retrohepatischen Vena cava entnommen. Hierfür wird die Vena cava supra- und infrahepatisch ausgeklemmt und durchtrennt. Bei der Implantation des Spenderorgans müssen zwei End-zu-End Anastomosen (supra-und infrahepatisch) zwischen der Empfänger- und Spender-Vena cava durchgeführt werden. Der Vorteil dieser Methode ist die anatomisch korrekte Rekonstruktion der Empfänger-Vena cava. Nachteile sind das erforderliche vollständige Ausklemmen der Vena cava des Empfängers, hämodynamische Instabilität, venöse Stauung infrahepatisch und eine längere Anastomosenzzeit. In manchen Fällen muss aufgrund der hämodynamischen Instabilität ein veno-venöser Bypass installiert werden.<sup>1,2</sup>

### **Piggy- Back – Technik**

Bei der Piggy-Back-Technik bleibt die Vena cava des Empfängers erhalten. Die Empfänger-Vena cava wird partiell ausgeklemmt und inzidiert. Die craniale Öffnung der Spender-Vena cava wird End-zu-Seit mit der Empfänger-Vena cava anastomosiert. Vorteil dieser Methode ist das partielle Ausklemmen, wodurch der Patient hämodynamisch stabiler ist und ein veno-venöser Bypass meist nicht indiziert ist. Die venöse infrahepatische Stauung ist geringer, die postoperative Nieren- und Darmfunktion dadurch besser. Da nur eine Anastomose zu nähen ist, ist die Anastomosenzeit und somit die warme Ischämiezeit üblicherweise kürzer. Die Größe des Lumens der Spender-Vena cava ist unbedeutend. Der Nachteil ist die Möglichkeit einer Thrombose der artifiziellen, singulären Lebervene des Transplantates.

Bei beiden Techniken werden die Strukturen des Ligamentum hepatoduodenale (Vena portae, Arteria hepatica, Ductus choledochus) in gleicher Weise versorgt: End-zu-End-Anastomosen aller 3 Strukturen. Die Verwendung eines T-Drains für den Ductus choledochus ist zentrumsspezifisch bzw. dem Operateur überlassen.<sup>1,2</sup>

## 1.3 Postoperatives Management bei OLT

### 1.3.1 Abstoßungsdiagnostik

Klinische, laborchemische und histologische Kriterien sind die Faktoren, die eine akute Abstoßungsreaktion definieren. In Tabelle 3 werden die wichtigsten Zeichen der akuten Abstoßung dargestellt. Da bei Biopsien frühpostoperativ häufig keine klinischen oder laborchemischen Korrelate nachgewiesen werden können, ist der histologische Nachweis alleine nicht ausreichend. Der Schweregrad von Klinik und Labor der akuten Abstoßung ist nicht immer ident mit dem des histologischen Befundes. Findet man eine histologische Abstoßung Grad II-III und nur eine geringe Klinik, sollte dennoch therapiert werden. Eine schwere Klinik und eine histologisch milde Abstoßung, Grad I, schließt eine steroidresistente Abstoßung nicht aus.<sup>1</sup>

#### Klinik:

- Fieber
- Veränderung der Gallenfarbe (heller)
- Abnahme der Galle-Viskosität
- Abnahme der Galleproduktion
- Ikterus
- Grippeähnliche Symptome

#### Laborchemie:

- Anstieg der Transaminasen (GOT und GPT)
- Anstieg der Cholestaseparameter (Bilirubin, alkalische Phosphatase, GGT)

## Histologie:

### ▪ Grad I

- ✓ Geringe, vorwiegende mononukleäre periportale Infiltrate (Lymphozyten und -blasten, Eosinophile, Neutrophile)
- ✓ Geringe Endothelitis, subendotheliale Inflammation der Portal- und Zentralvenen
- ✓ Geringe Veränderung der Gallengänge

### ▪ Grad II

- ✓ Zunehmende mononukleäre Infiltrate mehr als 1/3 der Portalfelder
- ✓ Zunehmende Endothelitis
- ✓ Moderate Veränderungen der Gallengänge

### ▪ Grad III

- ✓ Zunehmende mononukleäre Infiltrate, alle Portalfelder umfassend
- ✓ Schwere perivenöse Inflammation bis in das Leberparenchym reichend, Leberzellnekrose
- ✓ Zunehmende Veränderung der Gallengänge

**Tabelle 3 Zeichen der akuten Abstoßung<sup>1</sup>**

Die chronische Abstoßung nach Lebertransplantation ist klinisch ein schleichender Prozess, schreitet aber kontinuierlich fort und kann wenige Wochen bis Jahre dauern. Histologisch sieht man Zeichen eines Verschwindens der Gallengänge (Vanishing Bile Duct Syndrom). Beträgt der Verlust der Gallengänge mehr als 50%, ist von einer chronischen Abstoßung die Rede. In 85% der Fälle kommt es zu einer Obstruktion und gleichzeitigen Veränderung der mittelgroßen Leberarterien. Intimaverdickung, Schaumzellen, Endothelitis und portale Fibrose sind dabei zu beobachten. Die Areale, in welchen die Veränderungen stattfinden, sind des Öfteren mit einer Biopsie nicht zu erreichen und sind erst nach Explantation der Leber zu sehen. Die Biosynthese der Leber bleibt oft lange intakt. Ein großer Faktor ist daher

der klinische Zustand des Patienten, von dem auch die Indikation einer Retransplantation abhängt. Eine gute Prognose gibt es bei rechtzeitiger Indikationsstellung. Medikamentöse Rescue-Therapien haben nur bei frühzeitiger chronischer Abstoßung eine Chance auf Erfolg.<sup>1</sup>

### **1.3.2 Transplantatabstoßung**

Die Transplantatabstoßung wird aufgrund des klinischen Verlaufs der Pathogenetik und Morphologie in drei Typen unterschieden, die hyperakute, die akute und die chronische Abstoßung. Ihre ursprüngliche Namensgebung bekamen sie aufgrund der zeitlichen Abfolge nach Transplantation.

Der genaue Mechanismus, warum Transplantate Jahrzehnte lang ihrer Funktion nachkommen und andere nach kürzerer oder längerer Zeit abgestoßen werden, ist immer noch unklar.<sup>3</sup>

#### **Hyperakute Abstoßung**

Durch schon vorhandene alloreaktive Antikörper gegen Gruppenantigene (ABO) oder Histokompatibilitätsantigene wird eine hyperakute Abstoßung ausgelöst. Die Reaktion kann innerhalb von Minuten, Stunden oder Tagen entstehen und ist mit einem Verlust des Transplantates vergesellschaftet.

Es kommt zu einer Schwellung des Organs mit dunkelblau-roten Verfärbungen und hämorrhagischen Nekrosen. Sie entwickeln sich durch Fibrinthromben in kleineren Gefäßen. Diese Form der Abstoßung zeigt einen Rückgang, da es eine Weiterentwicklung der Immunsuppression gab.<sup>3</sup>

#### **Akute Abstoßung**

Die akute Abstoßungsreaktion entsteht meist in den ersten Wochen nach der Transplantation. Sie ist die häufigste Form der Abstoßungsreaktion und damit der Hauptgrund von Organdysfunktionen und Organversagen.<sup>3</sup>

Die wesentliche Ursache für die akute Abstoßung ist die T-Zell-Antwort des Empfängers. Die T-Helferzellen erkennen die MHC Klasse II Antigene des Spenders und beginnen Zytokine und Interleukine zu bilden. Die Bestimmung der HLA Typen

ist ebenfalls ein wichtiger Faktor für die Prognose der Abstoßungsreaktion, da die MHC-Antigene eine große Rolle in der Reaktion einnehmen. Zwischen HLA-identischen Geschwistern ist eine Abstoßung ebenfalls möglich. Die Antigene, die dies bewirken, werden Minor-Histokompatibilitätsantigene oder Minor-H-Antigene genannt. Deren Verhalten ist jedoch noch nicht komplett entschlüsselt.<sup>3,4</sup>

### **Chronische Abstoßung**

Diese Reaktion tritt in der Regel erst nach zwei Monaten nach Transplantation auf, oft aber auch bei Patienten, die zuvor Schübe einer akuten Abstoßung zeigten. Eines der Hauptmerkmale ist die obliterierte Schaumzellarteriopathie und eine Beteiligung von alloreaktiven B- und T-Zellen. Die Folge ist eine Minderdurchblutung, die zu einem Parenchymverlust und Fibrose führt. Es kommt durch verschiedene Einflüsse zu einer Anregung des Epithels und Endothels, wie zum Beispiel durch Zytokine, viral, physikalisch und immunologisch. Einer der wichtigsten Wachstumsfaktoren der dabei beteiligt ist, ist TGF- $\beta$ , das vom Endothel produziert wird. Es handelt sich dabei um ein pro-fibrinogenes Zytokin, das das Gefäß verengt und maßgeblich an der chronischen Abstoßung beteiligt ist.<sup>3,4</sup>

### **1.3.3 Banff-Schema für das Grading der Abstoßungsreaktion der Leber**

Eine allogene Abwehrreaktion von Organen ist nach allgemeinem Befund eine „immunologische Reaktion, die Organ oder Fremdgewebe präsentiert, deren möglicher Ausgang eine Organfehlfunktion oder ein Organversagen ist.“<sup>5</sup>

Im Banff-Schema kann eine generelle Bewertung des Reaktionsgrades nach Biopsie und nach Diagnose der Reaktion vorgenommen werden. Die Bewertung mild, mäßig und hochgradig der akuten Reaktion wurde als Grad I, II oder III bezeichnet.

Generelle Bewertung	Kriterien
Unbestimmt	Portale inflammatorische Infiltrate, mit fehlenden Kriterien um eine Diagnose zu treffen
Mild	Abwehrinfiltrate befinden sich nur zu einem kleinen Teil in den Portalfeldern, was generell als mild bezeichnet wird; die Infiltrate sind innerhalb der Portalfelder begrenzt.
Mäßig	Abwehrinfiltrate dehnen sich teilweise oder zur Gänze über das Portalfeld aus.
Hochgradig	Übertritt in das periportale Feld mit mäßig bis schwerer perivenöser Entzündung, die sich ins Leberparenchym ausbreitet und mit perivenösen Lebernekrosen assoziiert ist.

**Tabelle 4 Grading der akuten allogenen Abstoßungsreaktion der Leber**

Auch bei einer ausreichenden Menge von Biopsien geht man z.B. dann, wenn es zu keiner Diagnosefindung kommt oder weniger als fünf Abschnitte identifiziert werden können, wieder zurück zur pathologischen Bewertung.

Es wird für das Grading und Darstellen einer akuten allogenen Leberabstoßung folgender Aufbau empfohlen (obwohl nicht in jedem Fall alle Informationen benötigt werden). Die Einzelproben und die Zeit nach der Transplantation, wenn gültig, sollten an erster Stelle stehen. Anschließend folgt die histopathologische Diagnose. Wenn auch nicht gängig, ziehen manche Pathologen es vor, die Diagnose an erster Stelle zu listen, da diese anerkannt ist und die größte Signifikanz hat. Wie auch immer die Beurteilung aussieht, das heißt, ob eine akute Abstoßung vorliegt oder nicht, sollte grundsätzlich entweder bei der Diagnose oder bei der Beurteilung eine Biopsie gemacht werden.

Danach folgt die Auswertung des RAI (Rejektion Activity Index), siehe Tabelle 5.

Das Vorhandensein eines chronischen Schadens, wie z.B. die Schädigung eines Gallenganges oder ein arteriopathogener Verschluss, sollte aufgelistet werden. Zuletzt sollte der Pathologe einen Vergleich mit der neuesten Biopsie machen, wenn er die Meinung vertritt, dieser Vergleich wäre aufschlussreich.<sup>5</sup>

Kategorie	Kriterien	Score
Portale Inflammation	Beinhaltet größtenteils lymphozytische Infiltrate, keine nennenswerte Ausbreitung, nur minimal in Portalfelder	1
	Abwehrinfiltrate dehnen sich großflächig oder über das ganze Portalfeld aus; Mischinfiltrate, die Lymphozyten mit gelegentlichen Blasten, Neutrophilen und Eosinophilen beinhalten.	2
	Merkliche Expansion in fast allen Portalfeldern; sie beinhaltet ein Mischinfiltrat mit zahlreichen Blasten und Eosinophilen mit einem Überschuss in das periportale Parenchym.	3
Gallengang entzündliche Schädigung	Nur eine geringe Anzahl von Gallengängen ist mit Entzündungszellen umschlossen und infiltriert und nur wenige zeigen geringgradige reaktive Veränderungen, z.B. Anstieg an Zellkernen; bei Epithelzellen findet sich verhältnismäßig mehr Zytoplasma	1
	Fast alle Gallengänge sind mit Entzündungsinfiltrat befallen. Gelegentliche degenerative Veränderungen von Gallengängen sind zu beobachten ebenso wie Kern-Polymorphismen; ebenfalls ist ein unregelmäßiges und vakuolisiertes Epithel zu beobachten.	2
	Mehr als bei Score 2; fast alle Gallengänge zeigen degenerative Veränderungen oder fokale luminale Zerreißen.	3

Venöse Endothel	Hier sind einige subendotheliale Lymphozyteninfiltrate vorzufinden, die Mehrheit der Portalen- und/oder Lebervenen ist jedoch nicht betroffen.	1
	Es beinhalten fast alle Portale- und/oder Lebervenen subendotheliale Lymphozyteninfiltrate.	2
	Mehr als bei Score 2, mit milder oder schwerer perivenöser Entzündung, die sich in das perivenöse Parenchym ausbreitet und mit perivenöser Nekrose assoziiert ist.	3

Tabelle 5 Index der Abstoßungsreaktion (Rejektion Activity Index =RAI)

### 1.3.1 Immunsuppression

Nach einer Transplantation sind Abstoßungsreaktionen nur durch eine geeignete Immunsuppression zu unterbinden und die durch Medikamente verursachten, schädigenden Nebenwirkungen so minimal wie möglich zu halten. Bei der Abstoßung spielt die spezifische Immunabwehr, die eng mit der Lymphozytenaktivität vergesellschaftet ist, eine große Rolle. Der Zweck der immunsuppressiven Therapie besteht darin, die Lymphozyten in ihrer Aktivität zu hemmen. Um diesen Effekt zu erreichen, gibt es eine Reihe verschiedener Ansätze. Die dabei auftretenden Nebenwirkungen sind nicht außer Acht zu lassen. Die Medikation, mit der eine Abstoßung verhindert werden soll, muss lebenslang genommen werden, kann aber im Falle einer schweren Infektion unter täglicher Laborkontrolle vorübergehend abgesetzt werden. Es erfordert viel Wissen und Erfahrung, um die entstehende Abstoßungsreaktion zu unterbinden, dabei das Immunsystem nicht zu stark zu schwächen, um nicht jeglichen Viren und Infektionen hilflos ausgeliefert zu sein und eine Organschädigung zu vermeiden. Die Immunreaktion des Empfängers hängt vom Zeitpunkt der Transplantation (je früher desto stärker), vom Organ (am stärksten beim Knochenmark, dann Herz, Lunge, Niere, Leber) und vom Alter (je jünger desto mehr) ab. Weiters wird zur Verhinderung einer Abstoßung zwischen Induktionstherapie und Erhaltungstherapie unterschieden. Die Induktionstherapie startet in der ersten Woche nach der Transplantation. Dabei wird Lymphoglobulin und Methylprednisolon verabreicht, wobei ersteres hemmend auf die

Lymphozytenpopulationen wirkt und letzteres, ein Glucocortikoid, gute immunsupprimierende Eigenschaften aufweist. Die Erhaltungstherapie wird lebenslang durchgeführt und individuell an den Patienten angepasst. Ob ein oder mehrere Medikamente eingesetzt werden, ist patientenabhängig, mit dem Resultat, die Abstoßungsreaktion zu hemmen und die Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten. Die gängigen Immunsuppressiva werden im nächsten Kapitel kurz vorgestellt.<sup>1,6,7</sup>

### 1.3.2 Beschreibung der Immunsuppressiva

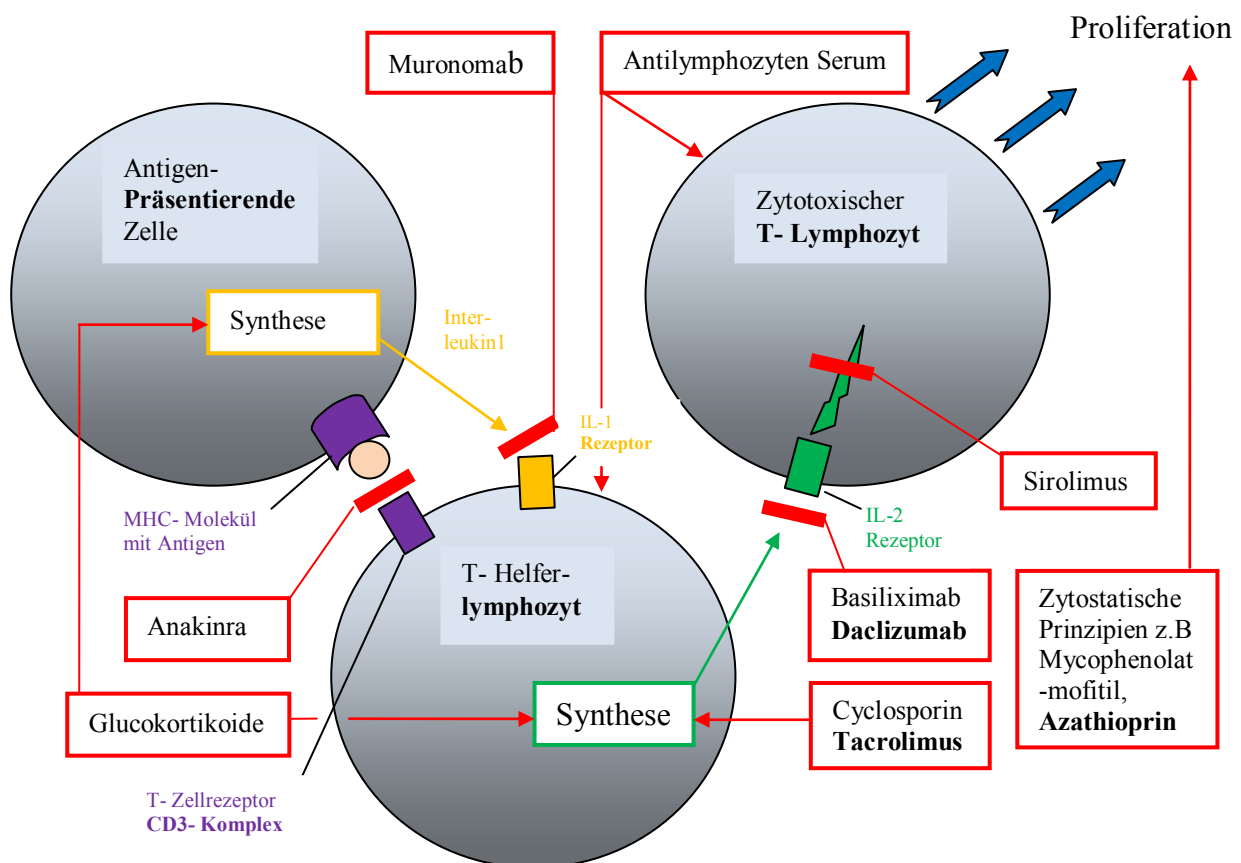


Abbildung 2: Vereinfachte Übersicht zu den Hemmstoffen von Immunreaktionen<sup>7</sup>

## Immunsuppressiva der Induktionstherapie

### ▪ Polyklonale Antikörper (ATG)

Substanz: Antithymozyten- und Antilymphozytenglobulin

Wirkungsweise: Antithymozyten- und Antilymphozytenglobulin werden durch die Immunisierung von Antithymozytenglobulin, (Thymoglobulin) bei Kaninchen oder Antilymphozytenglobulin (Lymphoglobulin) bei Pferden entwickelt. Sie wirken als polyklonale Antikörper gegen humane T-Lymphozyten. Wirkmechanismen sind, Zerstörung aktiver T-Zellen, B-Zell Apoptose, Blockade der Ko-Stimulation. Die Präparate kommen zur Prophylaxe und Therapie von Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantation zum Einsatz.<sup>8,9,10,11</sup>

In der klinischen Abteilung für Transplantationschirurgie in Graz wird ATG in Kombination mit Glukokortikoiden als Induktionstherapie verwendet.

Nebenwirkungen: Fieber, Schüttelfrost, Exanthem, Infektionen, Malignome

### Orthoclone OKT - 3®

Substanz: Muronomab CD3

Wirkungsweise: Muronomab CD3 ist ein muriner monoklonaler Antikörper, er richtet sich gegen den CD3-Komplex von T-Lymphozyten und hemmt die Antigenbindung.

Nebenwirkungen: Cytokines Freisetzungssyndrom mit grippeähnlichen Symptomen, schockähnliche Symptome;<sup>6,7</sup>

▪ Simulect®

Substanz: Basiliximab

Wirkungsweise: Ist ein kombinierter Antikörper mit Bestandteilen von Mensch und Maus, der Antikörper ist gegen den Interleukin-2-Rezeptor gerichtet und hemmt durch dessen Blockierung das Wachstum der T-Lymphozyten. Da die Gesamtzahl der Lymphozyten gleich bleibt, kommt es zu keinem Zytokin-Freisetzungssyndrom.<sup>6,7</sup>

▪ Zenapax®

Substanz: Daclizumab

Wirkungsweise: Ist ein kombinierter Antikörper der gegen den Interleukin-2-Rezeptor gerichtet ist. Er hemmt durch dessen Blockierung das Wachstum der T-Lymphozyten.<sup>6,7</sup>

Nebenwirkungen: Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, arterielle Hypertonie, Dyspnoe, verschiedene Störungen des Gastrointestinaltrakts.<sup>12</sup>

▪ Glukokortikoide

Substanz: Methylprednisolon (Urbason®), Prednison (Decortin®), Prednisolon (Aprednison®), Prednisolonhydrogensuccinat (Soludacortin®)

Wirkungsweise: Die immunsuppressive Wirkung von Glucocorticoiden richtet sich besonders gegen die zelluläre Abwehr. Dies geschieht durch eine Synthesehemmung von Zytokinen wie Interleukin-1, welches von Makrophagen zur Stimulation von T-Helferzellen abgegeben wird und Interleukin-2, das die Proliferation von zytotoxische T-Lymphozyten ankurbelt.



die Antikörpersynthese bleibt verschont, jedoch gibt es Wirkungen auf andere Zellen (z. B. Endothelzellen, Nierenzellen).

Nebenwirkungen: Bei Konzentrationen im therapeutischen Bereich kommt es zu einer reversiblen Nierenfunktionsstörung mit erhöhten Kreatininwerten. Bei übermäßig hohen Dosierungen oder in Kombination mit anderen nierenschädigenden Substanzen ist an eine Nephrotoxizität zu denken.

Andere unerwünschte Wirkungen sind: Störungen der Leberfunktion, Tremor, Hypertrichose und Hypertrophie der Gingiva. Bei Langzeittherapie (bei Organtransplantationen lebenslang!) kann es zu Bluthochdruck, Hyperlipidemie, Fettsucht und Diabetes Mellitus kommen.<sup>6,8</sup>

#### ▪ Prograf®

Substanz: Tacrolimus (FK 506)

Wirkungsweise: Chemisch gehört Tacrolimus zu den Makroliden, es bindet sich im Zytoplasma an einen Rezeptor, der ebenfalls zu den Immunophilinen gehört, nämlich das „FK binding protein- 12“ (FKBP-12). Der molekulare Wirkmechanismus ist dem von Ciclosporin fast identisch, es entsteht aus Tacrolimus und FKBP-12 ein Komplex, an dem sich Calcineurin anheftet. So wird die Aktivierung von T-Lymphozyten gehemmt und damit zelluläre Immunreaktionen vermindert. In klinisch wirksamen Konzentrationen wird die Antikörpersynthese nicht unterdrückt.

Nebenwirkungen: Bei Konzentrationen im therapeutischen Bereich kommt es zu reversiblen Nierenfunktionsstörungen mit gesteigerten Kreatininwerten. Im generellen ist der Wirkmechanismus ähnlich wie bei Ciclosporin, daher gibt

es auch ähnliche Nebenwirkungen. Andere Nebenwirkungen: Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, Bluthochdruck, Hypercholesterinämie, neurologische Störungen (z.B. Krämpfe, Psychosen).<sup>6,8,7</sup>

▪ CellCept®

Substanz: Mycophenolat -mofetil

Wirkungsweise: Mycophenolat-mofetil ist ein Prodrug, die Wirkform Mycophenolsäure wird durch Esterspaltung freigegeben. Durch Hemmung der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase wird die Neusynthese von Purinen beeinträchtigt, die Lymphozyten benötigen dies für ihre DNA - Synthese. Die meisten Zellen können einen großen Teil ihrer Purine wiederverwenden, da dies jedoch für T- und B- Lymphozyten ein Problem darstellt, wird relativ spezifisch die SNA-Synthese der Lymphozyten gehemmt.

Nebenwirkungen: Diarrhö, Erbrechen, Infektionen – bis hin zur Sepsis, Leukopenien, Anämie, Hypertonie<sup>6, 7, 13</sup>

▪ Imurek®

Substanz: Azathioprin

Wirkungsweise: Azathioprin ist ein inaktives Prodrug, der aktive Metabolit davon ist 6-Mercaptopurin, es besteht aber die Möglichkeit 6-Mercaptopurin direkt als Immunsuppressivum einzusetzen. 6-Mercaptopurin wirkt hemmend auf die Synthese von Purinnucleotiden. Es baut sich in die DNA und RNA ein und verändert deren Funktion, bis schließlich der Funktionsverlust und Tod der Zelle eintritt. Es werden die T-Lymphozyten stärker als die B-Lymphozyten beeinflusst, wodurch hauptsächlich die zelluläre Immunreaktion betroffen ist, die Antikörpersynthese wird nur geringgradig beeinflusst.

Nebenwirkungen: Knochenmarksdepression: Leukopenie, Thrombopenie, Pankreatitis, Störungen der Leberfunktion.<sup>6,8</sup>

▪ Myfortic®

Substanz: Mycophenolsäure

Wirkungsweise: Ähnliche Wirkungsweise wie CellCept.

Nebenwirkungen: Infektionen der Atemwege; Husten, grippeartige Beschwerden (Fieber, Müdigkeit), Nierenerkrankungen, Leberfunktionsstörungen, zeigt eine bessere gastrointestinale Verträglichkeit als Cellcept.<sup>12</sup>

▪ Rapamune®

Substanz: Sirolimus (Inhibitoren der Interleukin-2 induzierten Zellproliferation)

Wirkungsweise: Sirolimus ist ein Makrolid, isoliert aus dem *Streptomyces hygroscopicus*. Interleukin-2 bringt über einen Signaltransduktionsweg den Lymphozyten von der G1- in die S-Phase des Zellzyklus. Innerhalb dieses Signaltransduktionsweges liegt die Serin-/Threonin-Kinase mTOR (mammalian target of rapamycin). Nach Bindung von Sirolimus an den FKBP-12 (FK binding protein-12) wird mTOR gehemmt. Sirolimus hemmt zusätzlich Nicht-Immunzellen und vermindert Tumorwachstum und Angiogenese.

Nebenwirkungen: Als wichtigste unerwünschte Wirkungen wurden beobachtet: Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Anämie und Thrombocytopenie, Lymphocele, Wundheilungsstörungen.<sup>6,7,8</sup>

▪ Certican®

Substanz: Everolimus

Wirkungsweise: Everolimus ist ein Rapamycin-Analoga, dessen immunsuppressive Wirkung durch eine Hemmung der Cytokin induzierten Lymphozytenproliferation in Kraft tritt.

.Nebenwirkungen: Als wichtigste unerwünschte Wirkungen wurden beobachtet: Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Anämie und Thrombocytopenie, Lymphocele, Wundheilungsstörungen<sup>6,7,8,14</sup>

### 1.3.3 Immunsuppressive Therapie nach einer Lebertransplantation

Die Induktionstherapie nach einer Lebertransplantation ist zurzeit und je nach Transplantationszentrum eine Immunsuppression mit Interleukin-2-Rezeptorantagonisten oder Antithymozyten-/Antilymphozytenglobulin (ATG/ALG) in Kombination mit einem Kortisontaper. Als Erhaltungsimmunsuppression stehen einige Immunsuppressiva zur Verfügung, welche patientenindividuell angewendet werden. Man richtet sich nach dem Alter, Komorbiditäten, der Grundkrankheit des Patienten und möglichen Nebenwirkungen des Präparates. Kortison wird, wenn möglich, bis zum Ende des dritten postoperativen Monats ausgeschlichen und nur im Rahmen einer Abstoßungstherapie erneut verabreicht. Die akute Abstoßungsreaktion tritt häufig in den ersten Wochen nach einer Transplantation auf; was bedeutet, dass ungefähr 30% der akuten Abstoßungen im ersten postoperativen Monat stattfinden. Eine große Hilfestellung geben Medikamente, die Antilymphozytenreaktionen beinhalten, wie ATG/ALG oder auch Interleukin 2 Rezeptorantagonisten. In den ersten 3 Monaten nach der Lebertransplantation stellen Steroide eine Bereicherung in der Therapie dar. Tacrolimus ist ein gutes Medikament, um die Abstoßungsreaktion zu verhindern. Postoperativ ist ein Blutspiegel von ca. 5-12 ng/mL anzustreben, dies gilt ungefähr für die ersten 4 Wochen. Im ersten postoperativen Jahr sollte man sich bei einem Wert zwischen 3-10 ng/mL befinden,

danach sollte der Wert bei Abstoßungsfreiheit nicht mehr als 3-7 ng/mL betragen (die diesbezüglichen Blutspiegelwerte stammen vom Transplantationszentrum Graz).

Der Purinsynthesehemmer MMF (Mycophenolat mofetil) ist bei Patienten, die aus diversen Gründen eine höhere Basisimmunsuppression bekommen, ein hervorragendes Präparat, welches hier zum Einsatz kommen kann. Als Monotherapie ist es jedoch noch nicht zu empfehlen, da hier eine erhöhte Abstoßung zu verzeichnen ist.

Rapamyzin und Everolimus (Proliferationsinhibitoren), die mit Tacrolimus und Cyclosporin A synergetisch wirken, wird eine geringere Nephrotoxizität zugeschrieben.

Durch die Bestimmung des zellulären Immunstatus, neuer immunologischer Parameter, durch neue Techniken und Verfeinerung der Messmethoden könnte es möglicherweise in Zukunft bei Patienten nach einer Lebertransplantation effizientere und individuellere Therapien geben.<sup>1</sup>

## 1.4 Nierenversagen

### 1.4.1 Akutes Nierenversagen

Aus pathophysiologischen Gründen ergibt sich eine Erleichterung der Einteilung, die das akute Nierenversagen in prä-, intra- und postrenale Ursachen gliedert.

Bei einem durch verminderte Nierenperfusion bedingten Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR), bei dem keine strukturellen Nierenschäden entstehen, spricht man von der Gruppe der *prärenalen* akuten Nierenversagen (ANV). Findet man eine strukturelle Nierenschädigung und ist dabei eines der häufigsten morphologischen Erscheinungsbilder die akut tubuläre Nekrose, spricht man von der Gruppe der *intrarenalen* akuten Nierenversagen. Von der Gruppe der *postrenalen* akuten Nierenversagen spricht man, wenn es zu Urinabflussstörungen kommt.<sup>15</sup>

Da die Beschreibung aller Gruppen den Umfang der vorliegenden Arbeit sprengen würde, wird hier speziell auf die toxischen Schädigungen eingegangen. (grün markiert Abb. 4)

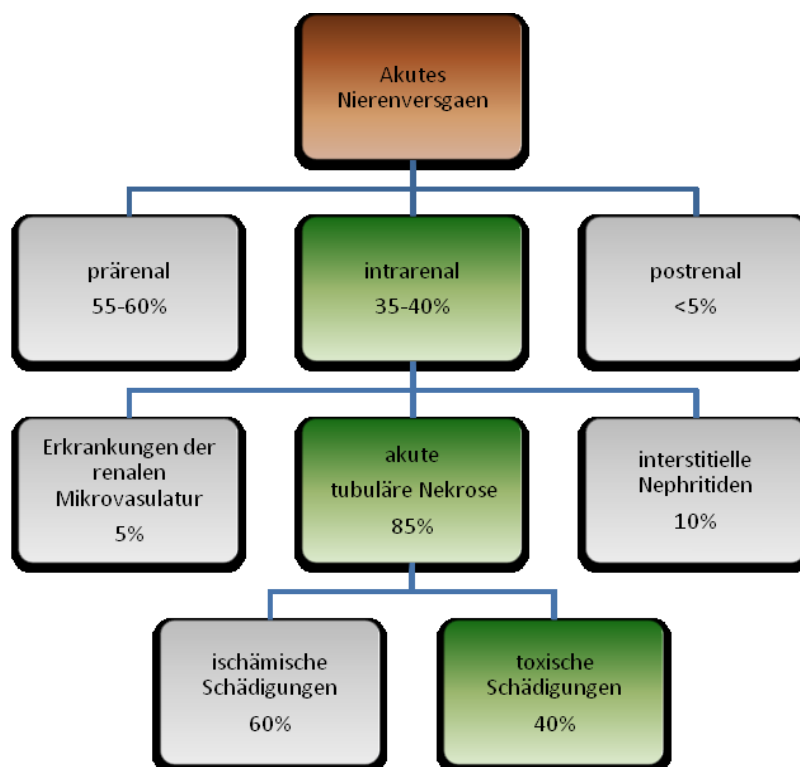


Abbildung 4: Einteilung und Häufigkeit unterschiedlicher Formen des akuten Nierenversagens

## 1.4.2 Intrarenales akutes Nierenversagen

Beim intrarenalen akuten Nierenversagen kommt es zu einer strukturellen Nierenschädigung. Hierbei kommt es trotz Beseitigung der schädigenden Ursache zu keiner sofortigen Wiederherstellung der Funktion der Niere.

Gruppe	Ursache
<b>Erkrankungen der großen renalen Gefäße</b>	
Befall der renalen Arterien	Thrombose, Cholesterinembolien,
Befall der renalen Venen	Thromboembolien, Dissektion, Vaskulitiden Thrombose, externe Kompression
<b>Erkrankungen der renalen Mikrovaskulatur und Glomerulopathien</b>	
Entzündliche Genese	Rapid progressive oder akute Glomerulonephritiden, Vaskulitiden, akute Transplantatabstoßung
Gesteigerter Vasotonus	Maligner Hypertonus, Röntgenkontrastmittel, Hyperkalzemie, Sklerodermie, Eklampsie
Mikroangiopathien	Hämolytisch urämisches Syndrom (HUS), thrombotisch thrombozytopenische Purpura (TTP), disseminierte intravasale Gerinnung (DIC), Hyperviskositätssyndrome
<b>Akute tubuläre Nekrosen</b>	
Ischämische Schädigung	Renale und kardiovaskuläre Veränderungen in der Schwangerschaft
Toxische Schädigung	Exogene Toxine: Antibiotika, Röntgenkontrastmittel, Zytostatika, Ethylenglykol

	Endogene Toxine: Myoglobin, Hämoglobin, Leichtkettenproteine, Harnsäure
<b>Interstitielle Nephritiden</b>	
Allergische Ätiologie	Antibiotika, Nicht steroidale Antirheumatika (NSAR)
Infektiös	Bakterien (Leptospirien), Viren (Zytomegalievirus, Hantaan- Virus), Pilze (Candida)
Infiltrative Prozesse	Lymphome, Leukämie, Sarkoidose
<b>Intratubuläre Obstruktion</b>	
	Oxalsäure, Aciclovir, Leichtkettenproteine, Harnsäure, Methotrexat

**Tabelle 6: Ursache des intrarenalen akuten Nierenversagens**

## Ursachen

Es gibt eine Vielzahl von Ursachen, die eine strukturelle Nierenschädigung begünstigen (Tab.6). Die häufigsten Faktoren für ein intrarenales ANV sind durch toxische oder ischämische Einflüsse verursachte akute tubuläre Nekrosen (ATN), kleine Nierengefäße, Glomerulopathien, Tubulopathien und interstitielle Nephritiden. Seltener wird ein ANV durch eine intratubuläre Obstruktion verursacht.<sup>9</sup>

### 1.4.3 Toxische Nephropathien

#### Calcineurin Inhibitoren (CNI)

Diese Immunsuppressiva gehören zur Standardtherapie nach Organtransplantationen und werden ebenfalls bei Autoimmunkrankheiten verwendet.

Das bei Studien meistgetestete Medikament ist Ciclosporin. Bei Organempfängern, die Ciclosporin bekamen, stellte man meist einen Abfall der Nierenfunktion fest, der sich in den ersten sechs Monaten nach Transplantation ereignete. Es gab einen Anstieg von CNI assoziierter chronischer Nephrotoxizität während der Dauer der Einnahme und zugleich wurde die Möglichkeit der Reversibilität limitiert.<sup>16</sup>

Bei Nephropathien, die durch Calcineurin entstehen, unterscheidet man zwischen:

- Akuten funktionellen Veränderungen
- Chronischer Toxizität<sup>9</sup>

### **Akute Effekte an der Niere**

CNI induzieren reversible Vasokonstriktionen der afferenten und efferenten Arteriolen, die maximal einige Stunden nach der Höchstkonzentration im Serum anhalten und kontinuierlich mit dem Abfall der Serumkonzentration den Tiefststand erreichen. Der Effekt dieses akuten Geschehens ist reversibel, es gibt auch einen ähnlichen Konzentrationsrückgang in der GFR, der einen Anstieg des Nierengefäßwiderstandes bewirkt. Es scheint, dass die Vasokonstriktion NO-Inhibitoren vermittelt, die einen Anstieg des Angiotensin II und des Thromboxan-Levels bewirken und es dadurch zu einem Anstieg der Endothelin-Aktivität kommt.<sup>10</sup>

### **Chronische Nephrotoxizität**

Trotz intensiver Studien von chronischen CNI-Nephropathien werden diese im Detail immer noch nicht ganz verstanden. Folgende Symptome sind durch das folgende klinische Bild von CNI-Nephropathien charakteristisch: ein farbloses Urinsediment, ein kontinuierliches Abfallen der Nierenfunktion und eine Albuminurie. Eine Proteinurie ist selten zu finden, kann aber Hinweis auf einen anderen Nierenschaden geben. Studien über Nierenbiopsien von Empfängern eines anderen Transplantates als einer Niere mit einer chronischen Nierenschädigung sind häufig zu finden. Studien über die Nierenhämodynamik bei Cyclosporin A therapierten Patienten zeigten einen Abfall der GFR in Verbindung mit einem reduzierten Blutfluss, einen erhöhten arteriellen Blutdruck, einen Anstieg des Nierengefäßwiderstandes und eine Albuminausscheidung. Hält dieser Zustand länger an, kommt es zu einer Schädigung der Arteriolen und eventuell zu einem glomerulären ischämischen Kollaps. Es bleibt

eine Schädigung der Nephronen durch die vermehrte Filtration, in manchen Fällen kann sich eine „end-stage renal disease“ (ESRD) entwickeln. Direkte und indirekte Mechanismen einer CNI verursachten Schädigung sind sehr nahe liegend. Es kommt bei der direkten Schädigung zu einem erhöhten oxidativen Stress und zu einer Schädigung des Endothels. Es wird auch ein pathogenetischer Zusammenhang auf das RAAS System vermutet. Weiters sind auch Veränderungen der Fibrogenese beobachtet worden.

Bei indirekten Mechanismen einer CNI vermittelten Schädigung werden Bluthochdruck, eine Retention von Natrium, Diabetes mellitus, und Dyslipidämien beobachtet.<sup>10</sup>

### **Calcineurininhibitor Nephrotoxizität zwischen Personen mit eigener Niere im Vergleich zu Nierentransplantierten**

Der Vergleich der Ursachen der Nephrotoxizität zwischen Nierentransplantierten und jenen, die keine Transplantation erhalten haben, ist eine schwere Aufgabe, da die Faktoren vielfältig und variabel sein können. Vom pathogenetischen Gesichtspunkt aus ist der faszinierendste Aspekt das Fehlen des Sympathikus bei den Nierentransplantierten, wogegen die körpereigene Niere von nichtrenal transplantierten Personen eine fehlende Stimulation des Sympathikus aufweist, dessen Hauptmechanismus mit der Calcineurininhibitor-induzierten Vasokonstriktion zusammenhängt. Auf der anderen Seite neigen diese Personen nicht zu immunvermittelter chronischer Abstoßung, welche den Effekt der Nephrotoxizität bildet.

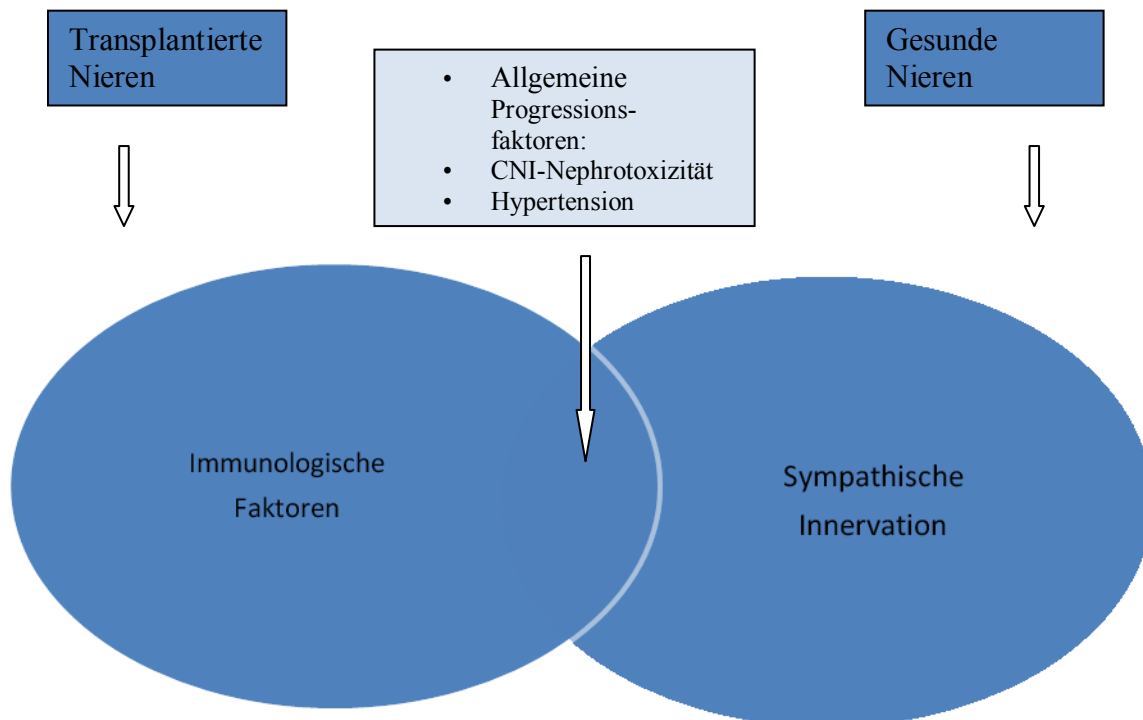


Abbildung 5: Chronische Nierenschädigung bei nicht renalen Transplantatempfängern

### Generelle Risikofaktoren für eine Nierenschädigung

Generelle Risikofaktoren für die Entwicklung einer progressiven Nierenfunktionsstörung bei Patienten, die keine Nierentransplantation erhalten haben.<sup>17</sup>

Setting	Risiko Faktoren
Präoperativ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alter</li> <li>Geschlecht</li> <li>Rasse</li> <li>Genetische Faktoren</li> <li>Status vor Transplantation</li> <li>Chronischer Nierendefekt (GFR&lt;90ml/min)</li> <li>Vorschäden der Niere</li> </ul>

	Dialysebehandlung vor Transplantation Hypertension Hyperlipidemie Diabetes Mellitus Hepatitis C Virus pos. Retransplantation
Intraoperativ	Akuter Nierenschaden Benötigen einer Dialyse Hypotension Blutdrucksteigernde Medikamente
Postoperativ	Akuter Nierenschaden Sepsis Cytomegalie Virus Infektion Calcinerun Inhibitor Exposition
Langzeit	Nierenfunktion nach 1 Jahr Proteinurie Hyperlipidemie Infektionen Calcinerun Inhibitor Exposition

**Tabelle 7 Generelle Risikofaktoren**

Vom morphologischen Gesichtspunkt aus betrachtet können einige feine Differenzen in der Nierenpathologie auf dem Matrixproteinlevel beobachtet werden. Eine Prävalenz von ischämischen Schäden über interstitielle Läsionen wurde ebenfalls beobachtet und könnte somit das Ergebnis von pathogenetischen Unterschieden sein. Man könnte auch spekulieren, dass die schädlichen hämodynamischen Calcineurininhibitor-Effekte durch eine natürliche sympathische Innervation und einen schweren ischämischen Schaden in gesunden Nieren verstärkt werden.<sup>11</sup>

#### **1.4.4 Ist Serum-Kreatinin wirklich ein guter Marker für die Testung der Nierenfunktion nach einer OLT?**

Kreatin wird für die Kontraktion der Muskulatur benötigt, in der Niere glomerulär filtriert und als Kreatinin über den Urin ausgeschieden. Von einer Nierenfunktionsstörung spricht man bei einer Erhöhung des Plasma-Kreatinin bei normaler Muskelaktivität. Die Bildungsrate der Kreatininbildung ist ausschließlich von der Muskelmasse abhängig.<sup>18</sup>

Der Anstieg des Serumkreatininwertes im ersten Jahr nach der Transplantation ist ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung eines chronischen Nierenschadens.<sup>19</sup> Die Studie (Thomas A. Gonwa) beschreibt ebenfalls einen engen Zusammenhang zwischen einem Anstieg von Serum-Kreatinin vor und 1 Jahr nach der OLT und einer chronischen Nierenschädigung.<sup>20</sup>

Eine reduzierte Muskelmasse, eine Hyperbilirubinämie oder eine verminderte Biosynthese von Kreatinin kann zu einem falsch niedrigen Serumkreatininwert führen. Ebenfalls findet man bei Patienten mit mikrovaskulären Erkrankungen wie Diabetes Mellitus und Schädigungen der Koronargefäße eine Neigung zu Nierenschädigungen, wobei auch die Möglichkeit einer nicht erkannten präexistenten Nierenschädigung besteht.<sup>21,22</sup> Patienten nach einer Transplantation weisen meist eine geringere Muskelmasse und weniger Kreatinin im Gegensatz zur gemessenen Bevölkerung, die zur Ermittlung der Genauigkeit der Gleichungen herangezogen wurde, auf.<sup>10</sup> Es stellt sich die Frage, ob es bei der Erhebung solcher Daten nicht sinnvoller wäre, eine andere Messmethode wie z.B. Inulin-clearance für die Bestimmung der Nierenfunktion zu verwenden.

### **1.4.5 Ziel der vorliegenden Studie und Diplomarbeit**

Die Transplantation ist Therapie der Wahl bei terminalem Organversagen. In den letzten Jahrzehnten verbesserten sich die immunsuppressiven Regime und damit stieg die Überlebensrate in der frühen Phase nach Transplantation. Das Nierenversagen wird durch diese Therapieregime begünstigt und ist im Bereich der Langzeitüberlebensrate bei Transplantatempfängern ein bedeutender Faktor.<sup>12,23,24</sup>

Ein genaueres und sensitiveres Monitoring für die Nierenfunktion wäre für eine bessere Überlebensrate der Patienten eine große Unterstützung. Aus diesem Grund wurden Serum Cystatin C- und Serum Kreatinin basierende Gleichungen miteinander verglichen. Das Ziel der Studie ist es, die Genauigkeit der verschiedenen Gleichungen zu vergleichen und eine Prognose für eine chronische Nierenschädigung (CKD) nach OLT zu ermitteln.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Beschreibung der Studiengruppe

Die Studie umfasste neunundvierzig (49) Patienten, die eine Lebertransplantation erhielten, dreiunddreißig (33) davon waren männlich, sechzehn (16) weiblich. Die Gründe für eine Lebertransplantation waren vielfältig, der größte Teil war alkoholbedingt mit 52%, es folgten Hepatitis mit 26%, hepatozelluläre Karzinome mit 10% und andere Erkrankungen mit 2%. Alle weiteren Patientenangaben finden sich in der folgenden Tabelle (Tab.8). Die Patienten wurden fortlaufend auf ambulanter Basis beobachtet. Die für die Studie benötigten klinischen - und Labordaten wurden vor der Transplantation und einen, sechs, zwölf bzw. vierundzwanzig Monate nach OLT aufgezeichnet. Schwangere Frauen waren von der Studie ausgeschlossen. Bei allen Patienten wurde eine orthotope Transplantation angewandt, dabei wurde die Piggy-back-Technik und retrograde Reperfusion durchgeführt.<sup>25</sup>

	<b>Männlich (n=33)</b>	<b>Weiblich (n=16)</b>
<b>Alter (Median, Bereich)</b>	54 (30-64)	54 (41-69)
<b>Indikation für OLT (%)</b>		
Alkohol	53	50
Hepatitis	23	31
HCC	15	0
Andere	9	19
<b>Hepatorenales - Syndrome vor OLT (%)</b>	9	19
<b>Dialyse vor OLT (%)</b>	2,9	0
<b>Antihypertensive Medikation vor OLT (%)</b>	30	31
<b>Diabetes vor OLT (%)</b>	12	13
<b>MARS vor OLT (%)</b>	0	2

Tabelle 8: Patientencharakteristika

Alle Patienten starteten mit einem Pferde-ATG von 2,0 bis 4,0 mg/kg/d (Lymphoglobulin®, Pasteur Merieux®) und einem Methylprednisolontaper, der mit 70 mg gestartet und über einen Zeitraum von 7 Tagen alle 8 Stunden verabreicht wurde. Die Dosis wurde jeden Tag um 10 mg reduziert. Calcineurin-Inhibitoren (CNI) wurden entsprechend der Nierenfunktion zwischen dem 1. und 3. Tag postoperativ eingeführt, der erwünschte Talspiegel sollte am 7. Tag erreicht sein. Zwischen dem

2. und 7. Tag leitete man Mycophenolat-Mofetil (MMF) ein, wobei der untere Ziellevel 1µg/mL betrug. Am 7. Tag startete man mit der Gabe von Aprednisolon von 15mg/d, dies wurde nach dem ersten Monat wieder ausgeschlichen und bis Ende des dritten postoperativen Monats, wenn möglich, abgesetzt. Die Erhaltungstherapie bestand bevorzugt aus MMF mit Tacrolimus und/oder Sirolimus. Patienten, die unter Hepatitis C litten, wurden eher mit Cyclosporin therapiert. Sirolimus wurde bevorzugt bei Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom (HCC) oder einer renalen Dysfunktion vor einer OLT eingesetzt. Der geplante untere Level von MMF lag über 1ng/mL, für Sirolimus 3-8ng/mL, für Tacrolimus 3-8ng/mL und für Cyclosporine zwischen 60 und 150ng/mL. Alle immunsuppressiven Medikamente wurden schrittweise eingeführt, entsprechend des unteren Levels ohne Startdosis. Kam es zu einer Nierenschädigung, wurde die Immunsuppression geändert und wenn möglich die CNI-Dosis reduziert. Eine Erhebung der Risikofaktoren (z.B. Hyperlipidämie, Hypertension) fand vor der OLT statt, nach der OLT wurden diese im Abstand von 12 und 24 Monaten wieder geprüft. Die Behandlungen von Hypertension, Diabetes Mellitus und Hyperlipidämie wurden ebenfalls dokumentiert. Für das Management der Risikofaktoren gemäß der Evidence-Based-Guidelines war eine medikamentöse Therapie zu induzieren.

## 2.2 Messmethoden

### 2.2.1 Berechnung der glomerulären Filtrationsrate

Für die Berechnung der glomerulären Filtrationsrate wurden verschiedene Gleichungen verwendet um bessere Vergleichswerte zu erhalten. Die MDRD (Diet in Renal Disease) Gleichung lautete  $GFR (MDRD4) = 186 * sCr^{-1.154} * \text{alter} * [0.724 \text{ wenn männlich}]$ , die Cockcroft Gault Gleichung lautete  $GFR = (140 - \text{alter}) * \text{gewicht} / sCr * (1.23 \text{ wenn männlich oder } 1.04 \text{ wenn weiblich})$ . Bei der Hoeck Berechnung wurde das Cystatin C in die Formel mit einbezogen, die Gleichung für Hoeck lautete  $GFR = -4.32 + 80.35 * 1/sCystC$ , auch die Larsson Gleichung beinhaltet Cystatin C, die Larson Gleichung lautete  $GFR = 77.239 * sCystC^{-1.2623}$ . Die Gleichung für CKD – EPI lautete  $GFR = 141 * \min(sCr/k, 1)^\alpha * \max(sCr/k, 1)^{-1.209} * 0.993^{\text{alter}} * [1.018 \text{ wenn weiblich}]$ . In der Gleichung für CKD – EPI Cystatin C wurde, wie die Gleichungsbezeichnung schon aussagt, Cystatin C in die Gleichung mit einbezogen (Stevens et al), die Gleichung lautete  $GFR = 76.7 * CystC^{-1.19}$ ;  $eGFR = 127.7 * sCystC^{-1.17} * \text{alter}^{-0.13} * (0.91 \text{ wenn weiblich}) * (1.06 \text{ wenn schwarz})$ . Dasselbe gilt für die Gleichung für CKD – EPI Cystatin C, Kreatinin, diese lautete  $GFR = 177.6 * sCr^{-0.65} * sCystC^{-0.57} * \text{alter}^{-0.20} * (0.82 \text{ wenn weiblich}) * (1.11 \text{ wenn schwarz})$ . Die Auflistung der beschriebenen Gleichungen folgt in der folgenden Tabelle (Tab.9).

	Verwendete Gleichungen
<b>MDRD 4</b>	$186 * sCr^{-1.154} * \text{alter} * [0.724 \text{ wenn männlich}]$
<b>Cockcroft Gault</b>	$(140 - \text{alter}) * \text{gewicht} / sCr * (1.23 \text{ wenn männlich oder } 1.04 \text{ wenn weiblich})$
<b>Hoeck</b>	$-4.32 + 80.35 * 1/sCystC$
<b>Larson</b>	$77.239 * sCystC^{-1.2623}$
<b>CKD - EPI</b>	$141 * \min(sCr/k, 1)^\alpha * \max(sCr/k, 1)^{-1.209} * 0.993^{\text{alter}} * [1.018 \text{ wenn Weiblich}]$
<b>CKD – EPI Cystatin C</b>	$76.7 * CystC^{-1.19}$ ; $eGFR = 127.7 * sCystC^{-1.17} * \text{alter}^{-0.13} * (0.91 \text{ wenn weiblich}) * (1.06 \text{ wenn schwarz})$
<b>CKD – EPI Cystatin C, Creatinine</b>	$177.6 * sCr^{-0.65} * sCystC^{-0.57} * \text{alter}^{-0.20} * (0.82 \text{ wenn weiblich}) * (1.11 \text{ wenn schwarz})$

Tabelle 9: Auflistung der Gleichungen für die glomeruläre Filtrationsrate

## 2.2.2 Erhebung der Daten

Die Patienten wurden fortlaufend auf ambulanter Basis beobachtet. Die klinischen - und Labordaten wurden für eine laufende Beobachtungsstudie vor und einen, sechs, zwölf und vierundzwanzig Monate nach der OLT aufgezeichnet. Die klinischen Daten beinhalteten Gewicht, Größe, Body-Maß-Index und Blutdruckwerte. Begleiterkrankungen (wie z.B. Diabetes Mellitus, Nierenversagen mit Dialyse) wurden evaluiert und dokumentiert. Die Nierenfunktion wurde wie beschrieben aufgezeichnet. Akut entzündliche Krankheiten, Transplantatabstoßung, Hyperlipidämie und/oder beginnender Diabetes Mellitus oder Hypertension wurden als „ungünstige Ereignisse“ dokumentiert und in die statistische Analyse mit einbezogen. Die immunsuppressive Therapie wurde individuell eingestellt.

Die Inulin-Clearance wurde 24 Monate nach vollzogener Lebertransplantation ermittelt. Zunächst wurden 250 mg Sinistrin intravenös injiziert, danach fand in folgendem Zeitabstand eine Erhebung der Inulin-Clearance statt: in den ersten 30 min alle 10 min, in den folgenden 30 min nach je 15 min, danach fortlaufend im Abstand von je 30 min.<sup>26</sup> Alle ermittelten Parameter wurden mit dem Standard verglichen, um eine prognostische Kapazität zu definieren. Im Anschluss (Kap. 1.2.3 Datenblatt) findet sich der Ermittlungsbogen für die Inulin-Clearance.

### **Serum-Kreatinin**

Die Ermittlung des Serum-Kreatinin (SCr) Level erfolgte über die Jaffe-Methode, mit einem kinetischen Colormetric Assay am Roche Hitachi 917 Analyzer (Roche Diagnostik GmbH, Mannheim, Deutschland).

### **Serum-Cystatin C**

Für die Ermittlung von Cystatin C wurde ein automatischer homogener Immunassay benützt, welcher mit Latex oder polystyrenen Partikeln mit Cystatin C spezifischen Antikörpern basierend auf der Nephelometrie (particle-enhanced nephelometric immunoassay, PENIA®, Dad Behring) gemäß den Erzeugerinstruktionen.<sup>27</sup>



## 2.2.4 Definition der Nierenschädigung

Bei der Definition des chronischen Nierenschadens (CKD) nach einer Lebertransplantation verwendete man die Inulin-Clearance als Standard. Nach Ablauf von 24 Monaten nach vollzogener Lebertransplantation ermittelte man die Inulin-Clearance. Der Standard zur Ermittlung der momentanen Nierenfunktion war mit einem Cut-off-Wert von 60mL/min definiert. Die Inulin-Clearance unter 60mL/min wurde als chronischer Nierenschaden festgelegt.<sup>18, 28, 29</sup>

Alle ermittelten Parameter wurden mit der Inulin-Clearance als ermitteltem Standard verglichen, um eine prognostische Kapazität zu einem früheren Zeitpunkt nach der OLT zu definieren.

## 2.2.5 Statistische Analyse

Die Daten wurden mit Hilfe der SPSS Version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ausgewertet. Sofern nicht anders angegeben, wurden alle Daten als Median und Interquatile beschrieben. Die Daten wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test und dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft. Weiters wurden die normalverteilten Variablen mit unpaaren T-Tests, die nicht normal verteilten Variablen mit dem Wilcoxon-Test verglichen. Ein Vergleich der kategorische Daten wurden je nach Eignung mit dem  $\chi^2$ -Test oder mit dem Fischer-Test vorgenommen. Die glomerulären Filtrationsraten wurden zu den gemessenen Zeitpunkten auf ihre Unterschiedlichkeit verglichen. Der cut-off von 60mL/min wurde für die Ermittlung der glomerulären Filtrationsraten verwendet, um zu den gemessenen Zeitpunkten eine Beurteilung der CKD zu ermöglichen. Um eine Beurteilung der ermittelten glomerulären Filtrationsraten zu ermöglichen, wurden diese mit den Standards verglichen. Für alle statistischen Analysen galt ein P-Wert von kleiner 0,05.

Des Weiteren war auch die Bewertung der Reliabilität der glomerulären Filtrationsraten 24 Monate nach OLT, die alle mit dem Standard verglichen wurde, nötig. Diese wurden durch die Bias, Präzision und Genauigkeit ermöglicht, wobei die Richtlinien hierfür in den Guidelines für chronische Nierenschädigung (CKD) der National Kidney Foundation (NKF) zu finden sind. Als Definition der Bias ist der Unterschied zwischen gemessener Inulin-Clearance und der glomerulären Filtrationsraten zu verstehen. Unter Präzision versteht man die Standardabweichung

zwischen der gemessenen Inulin-Clearance und der glomerulären Filtrationsraten. Die Genauigkeit ist definiert als prozentuelle glomeruläre Filtrationsraten der verschiedenen Gleichungen, die innerhalb 10% oder 30% der gemessenen Inulin-Clearance liegen, welche die NKF definierte. Die Genauigkeit ist definiert als Proportion der Werte die innerhalb 10% oder 30% der gemessenen Inulin-Clearance liegen.<sup>30</sup>

### 3 Ergebnisse - Resultate

#### 3.1.1 Unterschiede zwischen MDRD 4 und den ermittelten GFRs

Die Gleichungen MDRD4, CDK EPI und die Cockroft-Gault zeigten zu jedem gemessenen Zeitpunkt einen Median über 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>. Der Median der Gleichung von Serum Cystatin C blieb hingegen zu jedem gemessenen Zeitpunkt unter 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>.

	Vor der OLT	1 Monate nach OLT	6 Monate nach OLT	12 Monate nach OLT	24 Monate nach OLT
<b>MDRD 4</b> [mL/min/1.73m <sup>2</sup> ]	73.2 (58.6;85.7)	67.0 (55.8;79.3)	66.0 (54;78)	71 (58;78)	68.5 (58;77)
<b>CKD – EPI</b> [mL/min/1.73m <sup>2</sup> ]	76.3 (61.4;100.6)	71.7 (55.1;95.5)	65.5 (52.1;100.6)	70.7 (53.9;97.2)	68.1 (51.1;85.7)
<b>CKD – EPI-Cyst C</b> [mL/min/1.73m <sup>2</sup> ]	47.9 (35.7; 71.5)	46.7 (36; 57.4)	45.9 (34.3;59.9)	45.9 (33.2;56.8)	46.1 (32.7;56.7)
<b>CKD – EPI-Cyst C-Crea</b> [mL/min/1.73m <sup>2</sup> ]	59.6 (45.5;86.4)	61.1 (47.9;73.5)	58.9 (42.4;71.2)	58.5 (43.4;69,7)	54.2 (42.8;66.4)
<b>Hoek</b> [mL/min/1.73m <sup>2</sup> ]	50.5 (38.2;76.8)	50.0 (38.4;58.3)	48.5 (38.1;60.5)	49.6 (36.5;58.2)	49.2 (34.8;58.2)
<b>Larsson</b> [mL/min/1.73m <sup>2</sup> ]	47.7 (34.6;78.2)	47.1 (34.8;56.4)	45.5 (34.5;58.9)	46.7 (32.8;56.3)	46.3 (31.1; 56.3)
<b>Cockroft – Gault</b> [mL/min/1.73m <sup>2</sup> ]	86.6 (61.8;115.9)	93.7 (70.9;115.6)	78.3 (60.6;110.5)	83.8 (66.1;108.9)	79.6 (54.3;96.9)
<b>Serum Creatinine</b> [mg/dL]	1.1 (0.9;1.3)	1.1 (0.9;1.3)	1.2 (0.9;1.4)	1.1 (0.9;1.3)	1.2 (0.9;1.4)
<b>Cystatin C</b> [mg/L]	1.5 (1.0;1.9)	1.5 (1.3;1.9)	1.5 (1.2;1.9)	1.5 (1.3;2.0)	1.5 (1.3;2.1)

Tabelle 10: Glomeruläre Filtrationsraten zu den jeweils gemessenen Zeitpunkten. Alle Variablen sind als Median oder Interquartile angegeben.

Vergleicht man den MDRD4 - Wert vor der Lebertransplantation mit den Werten von CKD – EPI-Cyst C (p = 0,001), CKD - EPI - Cyst C-Crea (p = 0,03), Hoek (p = 0,002) und Larsson (p = 0,001), zeigte sich der MDRD4 – Wert im Vergleich zu den übrigen als signifikant höher. Einen Monat nach der Lebertransplantation zeigten die MDRD4 einen signifikant höheren Wert im Vergleich zu den Gleichungen von Larsson(p = 0,002) und CKD - EPI - Cyst C (p = 0,04). Die MDRD4 zeigte einen signifikant höheren Wert als die übrigen Gleichungswerte. Dies beinhaltete den

Serum Cystatin – C – Level 12 Monate nach Lebertransplantation ((MDRD4 vs. CKD - EPI - Cyst C (p = 0,001), MDRD4 vs. CKD - EPI - Cyst C – Crea (p = 0,002), MDRD vs. Hoek (p = 0,003), MDRD vs. Larsson (p = 0,004)), ((MDRD4 vs. CKD - EPI - Cyst C (p = 0,002), MDRD4 vs. CKD - EPI - Cyst C – Crea (p = 0,003), MDRD vs. Hoek (p = 0,004), MDRD vs. Larsson (p = 0,002))). Die Gleichung MDRD4 zeigte 24 Monate nach Lebertransplantation einen signifikant höheren Wert im Vergleich zu den Gleichungen CKD - EPI - Cyst C (p = 0,002), CKD - EPI - Cyst C-Crea (p = 0,03), Hoek (p = 0,002) und Larsson (p = 0,002). In der obigen Tabelle sind alle Filtrationsraten zu den gemessenen Zeitpunkten zusammengefasst. (Tab.10)

### 3.1.2 Prozentsatz der Patienten mit einer chronischen Nierenschädigung bezogen auf die verschiedenen Gleichungen der glomerulären Filtrationsraten

Die Gleichungen MDRD4, CKD-EPI und Cockcroft-Gault zeigten zu allen gemessenen Zeitpunkten die geringste Klassifizierung einer chronischen Nierenschädigung. (Ergebnisse sind in den weiß gekennzeichneten Zellen zu finden).

	Vor der OLT	1 Monate nach OLT	6 Monate nach OLT	12 Monate nach OLT	24 Monate nach OLT
<b>MDRD 4</b> (In %)	26	37	34	23	57
<b>CKD – EPI</b> (In %)	23	33	42,6	29	31,8
<b>Cockroft – Gault</b> (In %)	14	9,5	17	13	20,5
<b>CKD – EPI-Cyst C</b> (In %)	64	77	77	89	86
<b>CKD – EPI-Cyst C-Crea</b> (In %)	51	50	55	55	66
<b>Hoek</b> (In %)	60	77	72	85	86
<b>Larsson</b> (In %)	64	77	77	87	87

Tabelle 11 Prozentsatz der Patienten mit einer chronischen Schädigung der Nierenfunktion anhand verschiedener glomerulärer Filtrationsraten zu den jeweils gemessenen Zeitpunkten. (Rosa markierte Zellen enthalten in der Gleichung Cystatin C)

Auf Cystatin C basierende Gleichungen klassifizieren signifikant ( $p < 0,05$  zu jedem gemessenen Zeitpunkt) mehr Patienten mit einer chronischen Nierenschädigung. (Hoek, CKD-EPI-Cyst C, CKD-EPI-Cyst-C-Crea, Larsson in Tabelle rosa gekennzeichnet) Die genaue Auflistung der Patienten mit einer chronischen Schädigung der Nierenfunktion in Prozent, deren GFRs mit verschiedenen Gleichungen ermittelt wurden, findet man in Tabelle 11 und Abbildung 6.

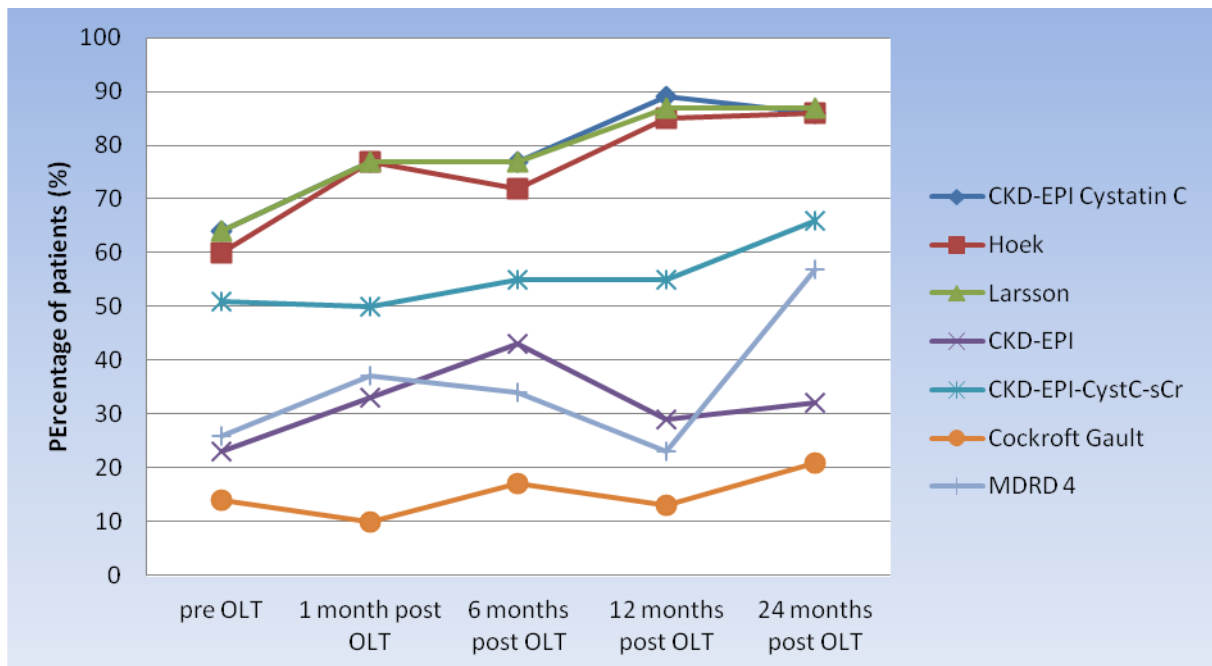


Abbildung 6 Figure: Prozentsatz der Patienten mit einer Schädigung der Nierenfunktion anhand verschiedener glomerulären Filtrationsraten. Werte unter  $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  wurden als cutoff bestimmt, um eine Schädigung der renalen Funktion für die gemessenen glomerulären Inulin-Clearance und Nierenfunktion 24 Monate nach einer Lebertransplantation zu definieren.

### 3.1.3 Inulin-Clearance und Nierenfunktion 24 Monate nach OLT

Inulin ist ein kleines, inertes polysaccharides Molekül, welches über die Glomerular direkt in den Urin gelangt und danach ausgeschieden wird ohne dabei resorbiert zu werden. Dadurch ist Inulin eine ausgezeichnete Substanz zur Testung der Nierenfunktion.<sup>31</sup> 24 Monate nach OLT, wurden die 49 Studienteilnehmer getestet, um eine Beurteilung der verwendeten Gleichungen zu erlangen. Im Mittel betrug die Inulin-Clearance  $60,1 \text{ mL/min/1,73m}^2$  in der gesamten Messgruppe. Beinahe die Hälfte der Messgruppe (43%,  $n = 20$ ) zeigte eine Inulin-Clearance von deutlich unter  $60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ .

### 3.1.4 Verhalten der verschiedenen glomerulären Filtrationsraten 24 Monate nach Lebertransplantation

Entsprechend den Ergebnissen der Inulin – Clearance erlitten 24 Monate nach der Lebertransplantation 20 Patienten einen chronischen Nierenschaden (CKD) im Stadium 3, 4 oder 5. Von diesen 20 Patienten erlitten 63,6% (n = 14) laut MDRD4, 45% (n = 9) laut CKD – EPI, 30% (n = 6) laut Cockroft Gault, 100% (n = 20) laut Larsson, 94% (n = 16) laut CKD – EPI-Cyst C, 94% (n= 16) laut Hoek und 76% (n = 13) laut CKD – EPI-Cyst C- Crea eine renale Schädigung. Entsprechend dieser Ergebnisse ermittelten die Formeln, die Cystatin C beinhalten (rosa in Zellen gekennzeichnet), eine renale Schädigung exakter.

		Prozent von inkorrekten Identifizierungen
Larsson nach OLT	24 months	100% (20/20)
CKD – EPI-Cyst C nach OLT	24 months	94% (16/20)
Hoek nach OLT	24 months	94% (16/20)
CKD – EPI-Cyst C- Crea nach OLT	24 months	76% (13/20)
MDRD 4 nach OLT	24 months	64% (14/20)
CKD – EPI nach OLT	24 months	45% (9/20)
Cockroft Gault nach OLT	24 months	30% (6/20)

Tabelle 12: Patienten in Prozent, die eine renale Schädigung aufweisen, ermittelt über die Gleichungen der glomerulären Filtrationsrate bezogen auf den Standard

### 3.1.5 Korrelation der Inulin – Clearance und Bewertung der glomerulären Filtrationsrate 24 Monate nach einer Lebertransplantation

Bei den Gleichungen CDK – EPI, Cockroft – Gault und CDK – EPI – Cyst C – Crea zeigte sich eine signifikante Korrelation mit den gemessenen glomerulären Filtrationsraten der Inulin – Clearance.

	p - Wert	r - Wert
<b>CKD – EPI</b>	0,002	0,468
<b>Cockroft – Gault</b>	0,001	0,486
<b>CKD – EPI-Cyst C-Crea</b>	0,001	0,524

Tabelle 13 Korrelation der Inulin-Clearance und Bewertung der glomerulären Filtrationsrate 24 Monate nach einer Lebertransplantation

### 3.1.6 Bias, Präzision und Genauigkeit der verschiedenen glomerulären Filtrationsraten 24 Monate nach der Lebertransplantation

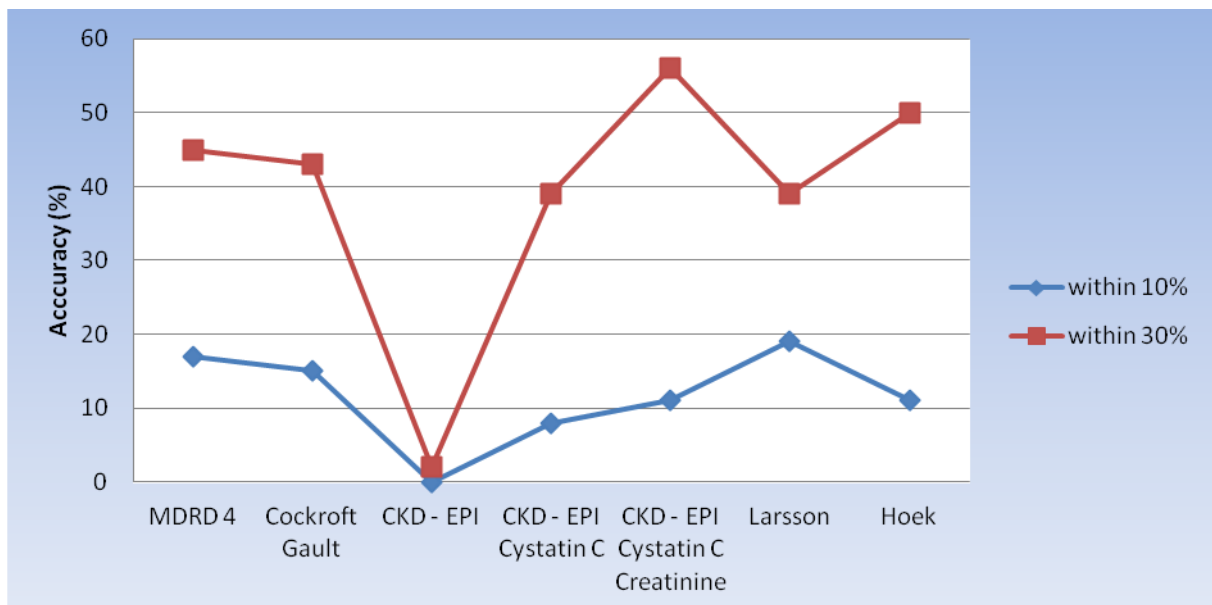


Abbildung 7: Genauigkeit der GFR prognostizierten Gleichungen. Die Genauigkeit ist definiert als Proportion der Werte die innerhalb 10% oder 30% der gemessenen Inulin-Clearance liegen.

Gleichungen, die Cystatin C beinhalten, sind gut geeignet zur Bewertung der glomerulären Filtrationsraten. Die Gleichung CKD - EPI - Cyst C - Crea arbeitet mit Serum Cystatin C und Serum Kreatinin, hat eine schlechte Bias (0,5 und 7,9mL/min/1,73m<sup>2</sup>), eine hohe Präzision (28,6mL/min/1,73m<sup>2</sup>) und einen hohen prozentuellen Wert (der mit 10% und 30% gewählt wurde) der Inulin – Clearance. (11% und 56%). Die Gleichungen, die Cystatin C beinhalten, zeigten eine moderate Bias (7,9 – 10,3mL/min/1,73m<sup>2</sup>), eine Präzision (20,3 - 23 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) und eine Genauigkeit mit 10% (8-19%) und mit 30% (39- 50%). Die Gleichungen MDRD4 und Cockroft – Gault zeigten eine hohe Bias (20 und 28 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) mit einer hohen (MDRD4 : 47,9) und einer moderaten (Cockroft – Gault : 22,4) Präzision. Die Genauigkeit lag bei 10% (MDRD4 : 17%, Cockroft – Gault : 15%) und bei 30% (MDRD4 : 45%, Cockroft – Gault : 43%).

	Bias	Präzision	Genauigkeit innerhalb 10%	Genauigkeit innerhalb 30%
<b>MDRD 4</b> [mL/min/1.73m <sup>2</sup> ]	20	47.9	17	45
<b>CKD – EPI</b> [mL/min/1.73m <sup>2</sup> ]	- 12.5	24.6	0	2
<b>CKD – EPI-Cyst C</b> [mL/min/1.73m <sup>2</sup> ]	10.2	20.3	8	39
<b>CKD – EPI-Cyst C-Crea</b> [mL/min/1.73m <sup>2</sup> ]	0.5	28.6	11	56
<b>Hoek</b> [mL/min/1.73m <sup>2</sup> ]	7.9	23.1	11	50
<b>Larsson</b> [mL/min/1.73m <sup>2</sup> ]	10.3	22.9	19	39
<b>Cockroft – Gault</b> [mL/min/1.73m <sup>2</sup> ]	-28.6	22.4	15	43

**Tabelle 14** Bias, Präzision und Genauigkeit von Kreatinin und Cystatin C. Die Bias wurde als Unterschied zwischen gemessener Inulin – Clearance und GFR definiert. Präzision wurde als Standardabweichung zwischen gemessener Inulin – Clearance und GFR definiert. Die Genauigkeit wurde als Proportion der Werte, die innerhalb von 10% oder 30% der gemessenen Inulin – Clearance liegen, definiert (Einheit von Präzision und Genauigkeit = mL/min/1,73m<sup>2</sup>).

## 4 Diskussion

Im Endstadium von Leberschäden ist eine Lebertransplantation Therapie der Wahl. In letzter Zeit gab es, infolge der Verbesserung der derzeitigen immunsuppressiven Therapie, einen Anstieg der Erfolgsrate. Dieser Anstieg der Überlebensrate führt zu einem Anstieg der Entwicklung von chronischen Nierenschäden (CKD) im long term follow up nach Transplantation.<sup>32,33,34</sup>

Von klinischer Wichtigkeit ist es, die Nierenfunktion eng mit einem hoch sensitiven Testsystem zu verbinden, welches nicht von medikamentösen Behandlungssystemen beeinflusst wird. Hier wird Cystatin C als Marker für die Testung der Nierenfunktion vorgestellt. Cystatin C ist ein kationisches Protein und verspricht ein guter Marker für das Monitoring der Nierenfunktion für Patienten, die verschiedene Transplantationen erleiden mussten, zu sein<sup>35</sup>.

Zurzeit wurde noch kein Standard für die Definition chronischer Nierenschaden (CKD) nach OLT definiert.<sup>26</sup> Die Gleichungen, die für die Bestimmung von Serum Kreatinin verwendet werden, führen tendenziell zu einer Überbestimmung der glomerulären Filtrationsrate.<sup>30,36,37</sup> Serumkreatinin ist der hauptsächlich verwendete Marker bei Routinelabors zur Überprüfung der Nierenfunktion. Die diagnostische Sensitivität ist limitiert, da sie bei progressiven Nierenschädigungen und erhöhter tubulärer Sekretion bei einer chronischen Nierenschädigung nicht zeitgerecht erkannt werden kann<sup>38</sup>.

Darüber hinaus besteht bei Kreatinin eine große Abhängigkeit zur Muskelmasse und zum Katabolismus.<sup>12</sup>

Zuverlässige Methoden zur Ermittlung der Nierenfunktion nach OLT sind zeitaufwendig und kostenintensiv.<sup>39,18</sup> Serum Cystatin C wird im Vergleich zu Serum Kreatinin kaum von Faktoren beeinflusst. Dadurch wurde mit Gleichungen die Cystatin C beinhalten gearbeitet, da diese eine größere Genauigkeit aufweisen.<sup>40</sup>

In dieser Arbeit vergleicht man Serum Cystatin C - und Serum Kreatinin basierende Gleichungen mit der gemessenen Inulin – Clearance als Standard. Serum Cystatin C basierende Gleichungen (Larson , Hoek und CKD – EPI – Cyst C Gleichungen) ermittelten eine größere Anzahl von Patienten mit einem chronischen Nierenschaden (CKD) im Vergleich zu den Gleichungen die auf Serum Kreatinin basierten. Die Inulin

- Clearance wurde dabei als Standard klassifiziert. Die Larsson Gleichung zeigte sich als gut geeignet mit einer Identifikation von 100% bei CKD betroffenen Patienten, bezogen auf die Inulin – Clearance, wogegen die Gleichung eine relativ hohe Bias ( $10,3\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ) und eine moderate Präzision und Genauigkeit aufwies. (Tab.14)

Die CKD – EPI ist eine auf Serum Cystatin C - und Serum Kreatinin basierende Gleichung mit einer Identifikation von 76% der getesteten Patienten mit CKD, mit der geringsten Bias ( $0,53\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ) und einer guten Präzision und Genauigkeit.

Die MDRD, die Cockcroft Gault und CKD – EPI hatten die geringste Identifikation von Patienten, die mit einer CKD betroffen waren. Die MDRD4 hatte die höchste Bias ( $203\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ), jedoch mit einer guten Präzision und Genauigkeit. Die Gleichungen Cockcroft Gault und CKD – EPI zeigten eine niedrige Bias aber auch eine geringe Präzision und Genauigkeit.

Die Gleichungen CKD – EPI - Cyst C – Crea und Hoek zeigten die höchste Genauigkeit mit einer moderaten Bias und Präzision der ermittelten glomerulären Filtrationsraten der Patienten. Es zeigte sich, dass diese zwei Gleichungen die beste Eignung für die Ermittlung der glomerulären Filtrationsraten in dieser Patientengruppe aufwiesen.

In den bisher durchgeführten anderen Studien, die auf Serum Cystatin C - und Serum Kreatinin basierende Gleichungen evaluierten, testete man nur zu einem Zeitpunkt.<sup>41,42</sup> In der vorliegenden Arbeit wurden alle Patienten 24 Monate nach Aufnahme erneut getestet. Dabei stellte sich heraus, dass die Gleichungen, die mit Serum Cystatin C arbeiteten, im Vergleich zu den anderen getesteten Gleichungen signifikant mehr Personen mit einer Nierenschädigung erkannten.

Die Ergebnisse der Gleichungen wurden mit der Inulin – Clearance als Standard 24 Monate nach Transplantation verglichen. Es wurde dabei ein vielversprechendes Ergebnis deutlich. Die Gleichungen, die mit Serum Cystatin C arbeiten, haben eine deutlich bessere Aussagekraft im Vergleich zu den Gleichungen, die mit Serum Kreatinin arbeiten.

Die Gleichungen, die mit Serum Kreatinin arbeiteten, zeigten ein unzureichendes Ergebnis um ein chronisches Nierenversagen zu diagnostizieren. Gleichungen, die mit Cystatin C arbeiteten, waren nicht das Maß der Dinge, jedoch stellte sich Cystatin

C als ein guter Informationsbringer dar, um frühzeitiger eine chronische Nierenschädigung (CKD) zu detektieren. Es sind mit Sicherheit noch weitere Untersuchungen im Bereich Inulin – Clearance nach Transplantation und ihre Beziehungen zu den verschiedenen Gleichungen der glomerulären Filtrationsraten nötig, um genaue Prognosen für ein chronisches Nierenversagen stellen zu können.

## 5 Literaturverzeichnis

- 
- <sup>1</sup> **Neuhaus P, Pfitzmann R.** Aktuelle Aspekte der Lebertransplantation .2.Aufl. Bremen: Uni-Med; 2005. S.12-52.
- <sup>2</sup> **Bechstein WO, Wullstein C.** Transplantation abdomineller Organe - Was gibt's neues? 1. Aufl. Bremen: Uni-Med; 2005.S.50-70.
- <sup>3</sup> **Böcker W, Denk H, Heitz P.** Pathologie. 3.Aufl. München: Elsevier; 2004.S.1180-81.
- <sup>4</sup> **M. Burdleski, P. Neuhaus(Hrsg.).** Tacrolimus – Eine neue Standardtherapie in der Lebertransplantation. Lengerich; Berlin; Düsseldorf; Leipzig; Ria; Skottsdale (USA); Wien; Zagreb: Pabst; 1998.S.76-90.
- <sup>5</sup> **Demetris JA, Batts PK, Dhillon PA, Ferrell L, Fung J.** Banff schema for grading liver allograft rejection: An international consensus document. By the American Association für the Study of Liver Diseases 1997;658-63.
- <sup>6</sup> **Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K.** Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 9. Aufl. München: Elsevier; 2005.S.393-399.
- <sup>7</sup> **Müller H, Moor K, Hein L.** Pharmakologie und Toxikologie. 16. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2006.S.301-309.
- <sup>8</sup> <http://www.thymoglobulin.com>, zugegriffen am 6.12.2011
- <sup>9</sup> [http://www.thieme.de/detailseiten/musterseiten/pdf/9783131406217\\_099\\_111.pdf](http://www.thieme.de/detailseiten/musterseiten/pdf/9783131406217_099_111.pdf), zugegriffen am 6.12.2011
- <sup>10</sup> <http://www.aktxpflge.de/symposien/2008/Referate/Thymoglobulin.pdf>, zugegriffen am 6.12.2011
- <sup>11</sup> [http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS\\_derivate\\_000000007756/Diss.\\_Melloh,\\_GC.pdf?hosts=](http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_000000007756/Diss._Melloh,_GC.pdf?hosts=), zugegriffen am 6.12.2011
- <sup>12</sup> <http://transplantation-cbf.charite.de/patienten/transplantation/medikamente/daclizumab/>, zugegriffen am 12.12.2011
- <sup>13</sup> **Lemmer B, Brune K.** Pharmakotherapie. Klinisch Pharmakologie. 12.Aufl. Berlin: Springer; 2004.S.178-87.
- <sup>14</sup> [http://www.uro.at/mm/mm021/AMP\\_Everolimus\\_1.pdf](http://www.uro.at/mm/mm021/AMP_Everolimus_1.pdf), zugegriffen am 6.12.2011
- <sup>15</sup> **Siegenthaler W, Beitr. von Bachmann LM.** Klinische Physiologie. 8.Aufl. Stuttgart; New York: Thime; 2001.S.927-935.
- <sup>16</sup> **Bloom RD, Reese PP.** Chronic kidney disease after nonrenal solid- organ transplantation. J Am Soc Nephrol 2007;18:3031-41.
- <sup>17</sup> **Stratta P, Canavese C, Quaglia M.** Posttransplant damage in nonrenal transplant recipients. International Society of Nephrology 2005;(68):1457-63.
- <sup>18</sup> **Löffler G.** Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie. 5. Aufl. Berlin: Springer; 2003.S.686-689.
- <sup>19</sup> **Fischer, NC, Neitingale PG, Gunson BK.** Chronic renal failure following liver transplantation: a retrospective analyse. Transplantation 1998;(66):59-66.
- <sup>20</sup> **Gonwa AT, Mai ML, Melto BL.** End-stage renal disease after orthotopic liver transplantation using calcineuron –based immunotherapy. Transplantation 2001;(72):1934-1939.

---

<sup>21</sup> **Schück O, Gottfriedova H, Maly J, Jabor A.** Glomerular filtration rate assessment in individuals after orthotopic liver transplantation based on serum cystatin C level. *Liver Transplant* 2002;(8):594-99.

**Pawarode A, Fine MD, Thuluvath JP.** Independent risk factors and natural history of renal dysfunction in liver transplant recipients; *liver transplantation* 2003;(9):741-747.

<sup>23</sup> **Ojo AO, Held PJ, Port FK.** Chronic renal failure after transplantation after nonrenal organ. *NEJM* 2003;349:931-40.

<sup>24</sup> **Lynn M, Abreo K, Zibari G.** End-stage renal disease in liver transplants. *Clinical Transplantation* 2001;15(Suppl 6):66-9.

<sup>25</sup> **Kniepeiss D, Iberer F, Grasser B.** Single center experience with retrograde reperfusion in liver transplantation. *Transplant Inter.* 2003;(16):730-5.

<sup>26</sup> **Zitta S, Stoschitzky K, Zweiker R, Oettl K, Reibnegger G.** Dynamic renal function testing by compartmental analysis: assessment of renal functional reserve in essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2000;(15):1162-69.

<sup>27</sup> **Finney H, Newmann DJ, Gruber W.** Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on the Behring nephelometer systems (BNA, BN II). *Clin Chem* 1997;43:1016-22.

<sup>28</sup> **Uhlig K, Macleod A, Craig J, et al.** Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology: a position statement from kidney disease improving global outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006;(12): 2058-65.

<sup>29</sup> **Kuehnle HF, von Dahl K, Schmidt FH.** Fully enzymatic inulin determination in small volume samples without deproteinization. *Nephron* 1992;62:104-107.

<sup>30</sup> **National Kidney Foundation.** K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 39 (Suppl 1):S1-S266;2002.

<sup>31</sup> **Stevens La, Coresh, J, Schmid, CH.** Estimating GFR using serum cystatin C Alone and in combination with serum creatinine: A pooled analysis of 3417 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(3):395-406.

<sup>32</sup> **Mells G, Neuberger J.** Long term care of the liver allograft recipients. *Semin Liv Dis* 2009; 29:102-111.

<sup>33</sup> **Merion RM.** Current status and future in liver transplantation. *Semin Liv Dis* 2010;30(4): 411-21.

<sup>34</sup> **Razonable RR, Findlay JY, O'Riordan A.** Critical care issues in patient after liver transplantation. *Liver Transpl* 2011;Marepub ahead of print.

<sup>35</sup> **Delanaye P, Nellessen E, Cavalier E.** Is cystatin C useful for the detection and the estimation of low glomerular filtration rate in heart transplant patients? *Transplantation* 2007;83(5):641-44.

<sup>36</sup> **Levey AS, Coresh j, Green T.** Chronic kidney disease epidemiology collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006;145:247-54.

<sup>37</sup> **Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I.** Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis* 2003;41:269-278.

<sup>38</sup> **Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP.** Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathy patients. *Kidney Int* 1985;28:830-38.

---

<sup>39</sup> **Brochner MJ, Giese J, Rossing N.** Renal inulin clearance versus total plasma clearance of <sup>51</sup>Cr – EDTA. Scand J Clin Lab Invest 1969;23:301 -305.

<sup>40</sup> **Huang SH, Macnab JJ, Sontrop JM.** Performance of the creatinine – based and the cystatin C based glomerular filtration rate (GFR) estimating equation in a heterogeneous sample of patients referred for nuclear GFR testing. Transl Res. 2011;157:357-67.

<sup>41</sup> **Boudville N, Salama M, Jeffrey JP, Ferrari P.** The inaccuracy of cystatin C and creatinine- based equation in predicting GFR in orthotopic liver transplant recipients. Nephrol Dial Transplant 2009; 24:2926-30.

<sup>42</sup> **Gerhardt T, Poge U, Stoffel- Wagner B.** Estimation of glomerular filtration rates after orthotopic liver transplantation: evaluation of cystatin C based equations. Liver Transplant 2006;12:1667-72.