

**Diplomarbeit**

**Die Entwicklung der gemessenen Nierenfunktion  
nach Lebertransplantation**

**Development of glomerular filtration rate defined by the inulin  
clearance after liver transplantation**

eingereicht von

**Cornelia Carina Blaschitz**

Geburtsdatum: 06.01.1988

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr<sup>in</sup>. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Transplantationschirurgie**

unter der Anleitung von Betreuerin

**Priv.-Doz<sup>in</sup>. Dr<sup>in</sup>. med. univ. Doris Wagner**

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*

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich gerne bei meiner Betreuerin Priv.-Doz<sup>in</sup>. Dr<sup>in</sup>. med. univ. Doris Wagner für die ausgezeichnete Betreuung bedanken. Sie unterstützte mich während des Verfassens der Diplomarbeit sehr und ich konnte mich immer an sie wenden. Somit konnte ich ihr jederzeit meine Anliegen kund tun und sie versuchte diese mit mir gemeinsam zu lösen.

Weiters möchte ich mich bei meinen Freunden bedanken, ohne die die Studienzeit halb so angenehm und amüsanter verlaufen wäre. Dank ihnen kam der Spaß auch nicht zu kurz.

Der größte Dank gilt jedoch meiner Familie, die immer hinter mir steht und mich motivierte, wenn ich einmal einen Ruck brauchte. Meine Mutter ermöglichte es mir nach Graz zu gehen und meinem Berufswunsch nachzugehen. Ohne sie, sowie den Rest der Familie, hätte es nicht funktioniert und ich wäre nie so weit gekommen.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Schon vor der orthotopen Lebertransplantation (OLT) leiden einige Patient/innen an einer chronischen Niereninsuffizienz (NINS). Die Wahrscheinlichkeit nach der OLT eine NINS zu entwickeln liegt bei 18% - 28%. Die Nierenfunktion wird in der klinischen Routine über die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) definiert. Eine genaue Diagnostik der Nierenfunktion ist in der klinischen Routine sehr schwierig, da die dafür geeigneten Verfahren – wie z.B. die Inulin-clearance (IC) sehr zeit- und kostenintensiv sind. Aus diesem Grund werden zumeist Formeln zur Berechnung der glomerulären Filtrationsrate (eGFR) verwendet und diese überschätzen. Weiters wird vielen Medikamenten wie etwa den Calcineurin-Inhibitoren (CNI) eine nephrotoxische Eigenschaft attribuiert, anderen Immunsuppressiva wie etwa den mTOR Inhibitoren, wird eine nierenschonender Wirkmechanismus unterstellt. Dies wurde bis jetzt allerdings nur mit Hilfe der eGFR ermittelt, aber noch nicht mit der gemessenen GFR. Das Ziel dieser Studie war, die IC nach der OLT zu messen und diese zwischen Patient/innen, die mit mTOR-Inhibitoren bzw. CNI immunsupprimiert sind, zu vergleichen. Unter anderem wurden die Ergebnisse verschiedener Formeln die das Serumkreatinin und/oder das Serum-Cystatin C berücksichtigen untereinander, mit der IC und zwischen der mTOR-Gruppe und CNI-Gruppe verglichen.

**Methoden:** In der Studienkohorte befanden sich 79 Patient/innen. Die Nierenfunktion wurde zu Beginn der Studie, nach 12 Monaten und nach 24 Monaten gemessen. Das Serumkreatinin und Serum-Cystatin C wurden alle 6 Monate bestimmt. Zur Ermittlung der eGFR wurden folgende Formeln verwendet: Cockcroft and Gault, MDRD-Kurzformel, CDK-EPI, CKD-EPI sCysC nach Stevens, GFR-Formel nach Hoek, GFR-Formel nach Larsson, CKD-EPI-Formel sCysC nach Inker, CKD-EPI-Formel sCr und sCysC nach Inker. Von einem Nierenschaden nach OLT spricht man definitionsgemäß ab einer gemessenen GFR < 60 ml/min. Nach KDOQI beginnt die pathologische Proteinurie bei 300 mg/d renaler Protein-Ausscheidung.

**Resultate:** Laut der IC lag die Nierenfunktion der mTOR-Gruppe und der CNI-Gruppe über die gesamten 24 Monate in etwa im gleichen Bereich. Keine der Formeln wies das gleiche Ergebnis auf. Zur Baseline wurde bei 46% der Studienteilnehmer/innen mit Hilfe der IC eine GFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> festgestellt, nach 24 Monaten waren es 45%. 54% der mTOR-Gruppe und 41% der CNI-Gruppe wiesen zu Beginn einen Nierenschaden nach OLT auf. Nach 24 Monaten waren bei der mTOR-Gruppe 48% und bei der CNI-Gruppe 43% davon betroffen. Keine der Formeln erfasste alle Betroffenen. Jedoch schnitten die Formeln, die das Serum-Cystatin C verwenden besser ab. 50% der mTOR-Gruppe und 39% der CNI-Gruppe hatten zu Beginn eine Proteinurie > 300 mg/d. Nach 24 Monaten hatten 62% der mTOR-Gruppe und 42% der CNI-Gruppe eine Proteinurie > 300 mg/d.

**Schlussfolgerung:** Die mTOR-Inhibitor basierende Immunsuppression nach einer OLT weist keinen relevanten positiven Effekt auf das Langzeitüberleben auf. Da die Nierenfunktion der CNI-Gruppe im Durchschnitt sogar ein wenig zunahm, sollte man die gefürchtete starke Nephrotoxizität in Frage stellen. Weiters ist keine Formel zur Ermittlung der GFR nach einer OLT geeignet. Jedoch lieferten die Serum-Cystatin C Formeln genauere Ergebnisse.

## **Abstract**

**Background:** Some liver transplant recipients suffer from chronic kidney disease (CKD) in advance to their orthotopic liver transplantation (OLT). The incidence of CKD after OLT is about 18%-28%. The kidney function in the clinical daily routine is defined by the glomerular filtration rate (GFR). Precise diagnostics of the kidney function are difficult in the clinical daily routine because the particularly suited method inulin clearance (IC) is too expensive and time consuming. As a result some formulas are used to estimate the GFR which overestimate the kidney function frequently. It's told that some medication like Calcineurin-Inhibitors are nephrotoxic, indeed other medication like mTOR-Inhibitors should have nephroprotective features. However these results were only estimated, but they were not measured. The aim of the study was to measure the IC after OLT and to compare the results between the mTOR-group and the CNI-group. We checked the formulas with serum-creatinine against the formulas with serum-cystatin C and also compared the results between the mTOR-group and the CNI-group.

**Methods:** Seventy nine patients were enrolled into this study. The IC was measured at the beginning of the study, after 12 months and after 24 months. The serum-creatinine and serum-cystatin C were determined every 6 months. For estimating the GFR these formulas were used: Cockcroft and Gault, MDRD4, CDK-EPI, CKD-EPI sCysC Stevens, Hoek, Larsson, CKD-EPI-formula sCysC Inker, CKD-EPI-formula sCr and sCysC Inker. Renal failure was defined as an IC below 60 ml/d. According to KDOQI the pathological proteinuria begins at > 300mg/d.

**Results:** According to the IC the renal function of the mTOR-group and CNI-group were within in the same range during the whole study period. The results of all formulas differed as compared to the IC. At baseline 46% of the study group had measured with the IC a GFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. After 24 months 45% had a GFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Baseline measurements showed that 54% of the mTOR-group and 41% of the CNI-group patients suffered from renal failure after OLT. Twenty four months later 48% of the mTOR-group and 43% of the CNI-group suffered from renal failure after OLT. Not any formula perceived all affected people. However, those formulas which use serum-cystatin C were more accurate

than the others. Fifty percent of the mTOR-group and 39% of the CNI-group showed proteinuria > 300 mg/d at baseline. After 24 months 62% of the mTOR-group and 42% of the CNI-group had a proteinuria > 300 mg/d.

**Conclusion:** MTOR based immunosuppression after OLT has no relevant positive effects on long-term survival or renal function. Formulas containing Cystatin C were more accurate to define renal function as compared to formulas with serum creatinine alone.

## **Abkürzungsverzeichnis**

AiH	Autoimmunhepatitis
ALG	Antilymphozytenglobulin
ALV	Akutes Leberversagen
ATG	Antithymozytenglobulin
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CMV	Cytomegalievirus
CNI	Calcineurin-Inhibitoren
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
eGFR	estimated GFR
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
EZR	Extrazellulären Raumes
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HBV	Hepatitis-B Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HWI	Harnwegsinfekt
i.v.	intravenös
IC	Inulin-Clearance
IgG	ImmunglobulinG
IL	Interleukin
INR	International Normalized Ratio
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KG	Körpergewicht

KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Kontraindikationen
LTX	Lebertransplantation
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MOV	Multiorganversagen
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
mTOR	mammalian Target of Rapamycin
NA	Noradrenalin
NINS	Niereninsuffizienz
NKF	National Kidney Foundation
OLT	Orthotope Lebertransplantation
PAP	Pulmonary Artery Pressure
PBC	Primär biliäre Zirrhose
PCR	Polychain Reaction
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
sCr	Serumkreatinin
sCysC	Serum-Cystatin C
UNOS	United Network for Organ Sharing
UW-Lösung	University of Wisconsin-Lösung
VC	Vena Cava

## Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1:</i> Child-Pugh-Score	4
<i>Tabelle 2:</i> Klassifikation der Immunsuppression	19
<i>Tabelle 3:</i> Stadien der Niereninsuffizienz nach NKF	23
<i>Tabelle 4:</i> am häufigsten verwendete Formeln zur Ermittlung der GFR	25
<i>Tabelle 5:</i> Ein- und Ausschlusskriterien	32
<i>Tabelle 6:</i> Baseline-Charakteristika aller Studienteilnehmer/innen	37
<i>Tabelle 7:</i> Baseline-Charakteristika der Studienteilnehmer/innen mTOR verglichen mit CNI	38
<i>Tabelle 8:</i> Patientencharakteristika nach dem Follow-up von 24 Monaten	40
<i>Tabelle 9:</i> Vergleich IC mit verschiedenen eGFR betreffend alle Teilnehmer/innen der Studie, alle Werte sind Mittelwerte mit der Einheit ml/min/1,73m <sup>2</sup>	41
<i>Tabelle 10:</i> Errechnete Nierenschäden in % der jeweiligen Formel inklusive Auflistung der Anzahl der richtig erkannten	49
<i>Tabelle 11:</i> Nierenschaden mTOR-Inhibitoren Gruppe verglichen mit CNI-Gruppe zur Baseline inkl. Auflistung der richtig erkannten Nierenschäden aufgeteilt auf mTOR und CNI	51
<i>Tabelle 12:</i> Nierenschaden mTOR-Inhibitoren Gruppe verglichen mit CNI-Gruppe nach 24 Monaten inkl. Auflistung der richtig erkannten Nierenschäden aufgeteilt auf mTOR und CNI	52
<i>Tabelle 13:</i> Anteil der Patient/innen mit Nierenschaden nach OLT zur Baseline, nach 12 bzw. 24 Monaten	53
<i>Tabelle 14:</i> Proteinurie verglichen zwischen CNI-Gruppe und mTOR-Gruppe	54

## **Abbildungsverzeichnis**

<i>Abbildung 1:</i> Inulin-Molekül	26
<i>Abbildung 2:</i> Indikationen zur Umstellung auf mTOR-Inhibitoren	39
<i>Abbildung 3:</i> Verlauf der Nierenfunktion über 24 Monate der mTOR-Gruppe laut den verschiedenen angewandten Formeln	43
<i>Abbildung 4:</i> Verlauf der Nierenfunktion über 24 Monate der CNI-Gruppe laut den verschiedenen angewandten Formeln	43
<i>Abbildung 5:</i> Verlauf der IC verglichen mit Verlauf von MDRD4 unterteilt in mTOR und CNI	44
<i>Abbildung 6:</i> Verlauf der IC verglichen mit Verlauf von CKD-EPI unterteilt in mTOR und CNI	45
<i>Abbildung 7:</i> Verlauf der IC verglichen mit Verlauf von CKD-EPI sCr & sCysC Inker unterteilt in mTOR und CNI	46
<i>Abbildung 8:</i> Prozent der Nierenschädigungen zu Beginn der Studie laut den verwendeten Formeln verglichen mit IC	47
<i>Abbildung 9:</i> Prozent der Nierenschädigungen nach 24 Monaten laut den verwendeten Formeln verglichen mit IC	48
<i>Abbildung 10:</i> Veranschaulichung der mittels IC identifizierten Nierenschädigungen zur Baseline (n=36) und den richtig identifizierten Nierenschädigungen mit Hilfe der Formeln	50
<i>Abbildung 11:</i> Veranschaulichung der mittels IC identifizierten Nierenschädigungen nach 24 Monaten (n=32) und den richtig identifizierten Nierenschädigungen mit Hilfe der Formeln	50

## **Formelverzeichnis**

<i>Formel 1:</i> MELD Score	4
<i>Formel 2:</i> Gleichungen zur Berechnung der GFR	34

# Inhaltsverzeichnis

<b>DANKSAGUNG</b>	<b>II</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>III</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>VI</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>VII</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>IX</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>X</b>
<b>FORMELVERZEICHNIS</b>	<b>X</b>
<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1 DIE LEBERTRANSPLANTATION	1
1.1.1 <i>Die Entwicklung der Lebertransplantation</i>	1
1.1.2 <i>Indikationen und Kontraindikationen der Lebertransplantation</i>	3
1.1.3 <i>Chirurgische Technik der Lebertransplantation</i>	8
1.2 POSTOPERATIVES MANAGEMENT	12
1.2.1 <i>Frühpostoperatives Management nach LTX (in Graz)</i>	12
1.2.2 <i>Ambulante Betreuung von LTX-Patienten am Transplantationszentrum Graz</i>	13
1.3 KOMPLIKATIONEN NACH DER LEBERTRANSPLANTATION	14
1.3.1 <i>Komplikationen in der frühen postoperativen Phase</i>	14
1.3.2 <i>Komplikationen in der späten postoperativen Phase</i>	16
1.4 IMMUNSUPPRESSION	19
1.4.1 <i>Lymphozyten-Antikörper</i>	20
1.4.2 <i>Calcineurin-Inhibitoren</i>	20
1.4.3 <i>Antimetabolite</i>	21
1.4.4 <i>mTOR-Inhibitoren</i>	21
1.4.5 <i>Glucocorticoide</i>	22
1.5 DIE NIERENFUNKTION	22
1.5.1 <i>Chronische Niereninsuffizienz</i>	22
1.5.2 <i>Berechnung der Glomerulären Filtrationsrate</i>	24
1.6 INULIN	26
	XI

1.6.1	<i>Was ist Inulin?</i>	26
1.6.2	<i>Verstoffwechslung von Inulin</i>	27
1.6.3	<i>Inulin in der Therapie oder als Arzneimittel</i>	27
1.6.4	<i>Sinistrin</i>	28
1.6.5	<i>Inutest</i>	28
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>30</b>
2.1	EINLEITUNG UND ZIEL DER STUDIE	30
2.2	BESCHREIBUNG DER STUDIENGRUPPE	32
2.3	METHODEN	33
2.3.1	<i>Berechnung der Glomerulären Filtrationsrate</i>	33
2.3.2	<i>Datenerhebung</i>	34
2.3.3	<i>Definition des Nierenschadens nach OLT</i>	36
2.3.4	<i>Statistische Analyse</i>	36
<b>3</b>	<b>RESULTATE</b>	<b>37</b>
3.1	PATIENTENCHARAKTERISTIKA	37
3.2	VERSCHIEDENE FORMELN ZUR BERECHNUNG DER GFR	40
3.2.1	<i>Verlauf der eGFR von mTOR und CNI über 24 Monate</i>	42
3.2.2	<i>Ausgewählte Formeln verglichen mit IC</i>	44
3.3	NIERENFUNKTIONSEINSCHRÄNKUNG LAUT EGFR	47
3.3.1	<i>Nierenschaden - mTOR verglichen mit CNI im Verlauf von 24 Monaten</i>	51
3.3.2	<i>Entwicklung der Nierenfunktion über 24 Monate gemessen mit der IC</i>	53
3.4	PROTEINURIE	53
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>55</b>
<b>5</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>59</b>

# **1 EINLEITUNG**

## **1.1 Die Lebertransplantation**

Dieses erste Kapitel soll einen allgemeinen Überblick über die orthotope Lebertransplantation (OLT) verschaffen. Zu Beginn wird über die Geschichte der Lebertransplantation berichtet. Es werden unter anderem die Indikationen der OLT und deren Evaluation behandelt. Weiters werden die Kontraindikationen und die chirurgische Technik, die man verwendet, besprochen.

### **1.1.1 Die Entwicklung der Lebertransplantation**

Die Idee der Menschen Organe und Organteile zu transplantieren kann man bis 500 v Christus zurückverfolgen. Die Transplantation ist ein Gegenstand zahlreicher Mythen und Legenden. Im 18. Jahrhundert wurden allerhand Erforschungen, die systematisch abliefen, von Gewebsübertragung, z.B. Haut, durchgeführt sowie die erste wissenschaftlich belegte Organtransplantation. Erst 1955 begann Claude Welch die Lebertransplantation an Tieren zu erforschen, bis schlussendlich 8 Jahre später, im Jahre 1963, die ersten drei orthotopen Lebertransplantationen vom amerikanischen Chirurg Thomas E. Starzl in Denver/USA im Abstand von 1-2 Monaten durchgeführt wurden (1). Der erste Patient war ein dreijähriger Knabe, der an einer kongenitalen bilären Atresie litt. Er verblutete noch am Operationstisch 4 Stunden nachdem die Revaskularisierung des Transplantates wieder begonnen hatte. Patient Nummer 2 war 48 Jahre alt, männlich und hatte sowohl eine Leberzirrhose als auch ein Leberkarzinom. Dieser Patient lebte noch für weitere 22 Tage. Der dritte Patient war auch männlich und 67 Jahre alt mit progressivem Ikterus und lebte postoperativ noch 7 ½ Tage. Starzl erkannte bei diesen OLTs, dass die Revaskularisationszeit vom Homograft nach dem Tod des Spenders eine wesentliche Rolle spielt. Denn je kürzer die Phase, in der die Leber nicht durchblutet wurde, war, desto länger war die postoperative Überlebenszeit (2). Nach der klinischen Einführung des antilymphozytären Serums im Jahre 1966 war Starzl

ermutigt 1967 eine weitere, nun erfolgreiche, LTX bei einem 19 Monate alten Mädchen durchzuführen, deren Grunderkrankung ein Leberkrazinom war. Das Mädchen überlebte 13 Monate lang, bis sie schlussendlich an den Komplikationen der Metastasen starb (3).

In der Zeit zwischen 1963 und 1968 führten weltweit in etwa 30 Teams 109 Lebertransplantationen durch. Davon überlebten insgesamt nur 8 Personen, wobei die mittlere Überlebensdauer 26 Monate betrug. Die erste Lebertransplantation in Deutschland wurde im Juni 1969 an der Universitätsklinik Bonn vom Chirurgie-Professor Alfred Gütgemann geleitet (4).

1988 war Rudolf Pichlmayer der erste, der eine erfolgreiche Teilung der Spenderleber in 2 Hälften durchführte (split liver transplantation) und diese Hälften dann in 2 verschiedene Empfänger einpflanzte. Diese Weiterentwicklung wird nun sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern angewendet (5).

Zu Beginn der Transplantationschirurgie standen nur Azathioprin und Corticosteroide als Immunsuppressiva zur Auswahl. Den eigentlichen Durchbruch erlangte die Transplantationschirurgie Ende der 70er Jahre, Anfang der 80er Jahre, als Cycloporin A – ein Calcineutin-Inhibitor - eingeführt wurde. Mit dem neuen Immunsuppressivum ging die Anzahl von Abstoßungsreaktionen stark zurück und die Transplantatüberlebenszeit wurde deutlich verlängert – 1-Jahres Überlebensrate über 70% (1).

Die heutige 1-Jahres Überlebensrate von über 90% und 5-Jahres Überlebensrate von über 80% wurde mit Hilfe von Präservationslösungen, die speziell für abdominelle Organe sind und die Ischämietoleranz verlängern, erreicht. Weiters sorgen die standartisierten Operationsmethoden und die Optimierung des peri- und postoperativen Managements für diese hohen Prozentsätze.

Leider ist es aber auch der Fall, dass viel mehr Personen auf der Warteliste stehen, als dass überhaupt Organe vorhanden sind. Alleine in Österreich wurden 2011 840 neue Patienten und Patientinnen auf der Warteliste registriert, und 649 Organe wurden 2011 transplantiert (6, 7).

## **1.1.2 Indikationen und Kontraindikationen der Lebertransplantation**

„Die generelle Definition einer Indikation zu Lebertransplantation erscheint zunächst einfach: Unheilbare chronische Lebererkrankungen“ (16).

### **1.1.2.1 Objektivierung der Indikationsstellung zu Lebertransplantation**

Jede Lebererkrankung, die entweder akut oder chronisch zu einem Leberversagen führt und bei der die konservativen Behandlungen schon ausgeschöpft sind, stellt grundsätzlich eine Indikation für eine Lebertransplantation dar. Manchmal ist es schwer zu erkennen, wann die konservative Therapie tatsächlich schon am Ende und die Leberfunktion vollkommen dekompensiert sind. Häufig stellt die Grunderkrankung alleine eine Indikation zu Leberersatztherapie, jedoch kann es sein, dass es aufgrund der schweren Begleiterkrankungen nicht möglich ist diese durchzuführen (8).

Kriterien, die europaweit standardisiert sind, helfen bei der Evaluation zu einer Lebertransplantation. Das Ergebnis dieser Evaluation wird in vielen Fällen nicht zu einer sofortigen Entscheidung der Lebertransplantation führen, sondern häufig vorher zu engmaschigen Kontrollen, die den optimalen Zeitpunkt einer Transplantation festlegen. Im Rahmen der Diagnostik werden folgende Fragen gestellt: Ursache der Erkrankung, Schwere der Funktionseinschränkung, Nebenerkrankungen, die das Risiko erhöhen, Alternativen zu LTX vorhanden, Prognose und Zeitpunkt der LTX, soziales Umfeld des Patienten bzw. der Patientin (9).

Abgesehen von den oben genannten Kriterien, werden noch zwei Punktesysteme als objektive Parameter zur Klassifizierung von Lebererkrankungen nach ihrem Schweregrad verwendet: der MELD-Score und der Child-Pugh Score.

Der MELD-Score (Model for End-Stage Liver Disease) wurde im Februar 2002 in den USA von der zentralen Vermittlungsinstitution United Network for Organ Sharing (UNOS) als neues Leberallokationssystem vorgestellt. Der Eurotransplant-Ausschuss beschloss 2003 diesen einzuführen (10). Ein Vorteil des MELD-Scores ist, dass nur drei Parameter zur Einschätzung der Leberfunktion verwendet werden. Diese Parameter wären die INR, das Bilirubin und das Kreatinin. Zur Einschätzung der kurzfristigen Prognose ist der MELD-Score

sehr gut. Er korreliert gut mit der Mortalität von Patient/innen, weshalb er nach der USA auch in den Eurotransplant-Ländern zur Priorisierung der Organ-Allokationen eingeführt wurde. Die Berechnung des MELD-Scores erweist sich als ein wenig umständlich, da dafür entweder die Excel-Tabelle verwendet werden muss, oder ein im Internet zu findender MELD-Score-Rechner (11).

$$\text{MELD} = 3.78 \times \log_e \text{ Serum Bilirubin (mg/dl)} + 11.20 \times \log_e \text{ INR} + 9.57 \times \log_e \text{ Serum Kreatinin (mg/dl)} + 6.43 \text{ (Konstante der Lebererkrankung)}$$

Jeder Wert unter 1 sollte auf 1 aufgerundet werden, damit das Ergebnis nicht auf 0 kommt.

**Formel 1: MELD Score**

Schon lange vor der Einführung des MELD-Score's wurde der Child-Pugh-Score, oder auch Child-Turcotte-Pugh-Score genannt, zur Prognose-Einschätzung der Patient/innen verwendet. Publiziert wurden die Child-Pugh-Kriterien erstmals 1964 von C.G. Child und J.G. Turcotte, die im Jahre 1972 von R.N. Pugh modifiziert wurden. In diesem Score werden 5 Kriterien miteinbezogen: gesamtes Serum-Bilirubin, Serum-Albumin, INR, Aszites und die hepatische Enzephalopathie. Es können Punkte von 1 bis 3 vergeben werden, wobei 1 am besten ist und 3 am schlechtesten. Daraus resultieren die Zirrhose-Stadien Child-Pugh A (5-6 Punkte), Child-Pugh B (7-9 Punkte) und Child-Pugh C (10-15 Punkte) (12).

Clinical and Lab Criteria	Points*		
	1	2	3
Encephalopathy	None	Mild to moderate (grade 1 or 2)	Severe (grade 3 or 4)
Ascites	None	Mild to moderate (diuretic responsive)	Severe (diuretic refractory)
Bilirubin (mg/dL)	< 2	2-3	>3
Albumin (g/dL)	> 3.5	2.8-3.5	<2.8
Prothrombin time			
Seconds prolonged	<4	4-6	>6
International normalized ratio	<1.7	1.7-2.3	>2.3
<b>Child-Turcotte-Pugh Class obtained by adding score for each parameter (total points)</b>			
Class A = 5 to 6 points (least severe liver disease)			
Class B = 7 to 9 points (moderately severe liver disease)			
Class C = 10 to 15 points (most severe liver disease)			

**Tabelle 1: Child-Pugh-Score (13)**

Ein Drittel der Patient/innen mit einem Child-Pugh C sterben ohne Transplantation innerhalb eines Jahres. Die 5-Jahres-Überlebensrate ohne Transplantation bei Patient/innen mit einem Child-Pugh B liegt hingegen bei 80% und bei Patient/innen mit einem Child-Pugh A bei 90%. Daraus folgt, dass bei einem Child-Pugh B mit den Vorbereitungen einer LTX begonnen werden sollte (14).

Nach den Richtlinien des Transplantationsgesetzes werden die hauptsächlichen Indikationen für eine Lebertransplantation festgesetzt:

- Leberparenchymerkrankungen: entweder posthepatitisch (A, B, C), autoimmun, alkoholisch
- Cholestatische Lebererkrankungen: wie zum Beispiel primär sklerosierende Cholangitis (PSC), primär biliäre Zirrhose (PBC), sekundär biliäre Zirrhose, extrahepatische Gallengangsstenose, Alagille-Syndrom.
- Primäre Stoffwechselerkrankungen:  $\alpha$ 1-Antitrypsinmangel, Morbus Wilson, Hämochromatose, Crigler-Najjar Typ1, Erythropoetische Protoporphyrinurie, familiäre Amyloidose, u.v.a.
- Akutes und fulminantes Leberversagen: fulminante Virus-Hepatitis, Intoxikationen (Knollenblätterpilz, Alkohol, Paracetamol, u.a.), Drogen
- Maligne Erkrankungen: Hepatozelluläres Karzinom (HCC), Neuroendokrine Tumore, Hepatoblastom, Cholangiozelluläres Karzinom
- Vaskuläre Erkrankungen: HELLP-Syndrom, Budd Chiari Syndrom, u.a. (15)

### **1.1.2.2 Spezielle Indikationen**

#### Hepatozelluläres Carcinom (HCC)

Ob ein HCC operiert wird, oder auch ein anderes Karzinom im Bereich der Leber, setzt strenge Indikationsstellungen voraus, bei denen die so genannten Milan-Kriterien erfüllt werden müssen. Diese besagen, dass ein solitärer HCC-Knoten kleiner als 5cm sein muss, bzw. wenn multiple Knoten vorhanden sind (es dürfen jedoch nicht mehr als drei sein) dürfen diese nicht größer als 3cm sein. Das Karzinom darf in keine Gefäße eingebrochen, sowie

nicht metastasiert sein. Im frühen Stadium ist eine Heilung des HCC mittels LTX möglich. Die chirurgische Resektion, lokale ablativ Verfahren und die OLT stehen für Patient/innen mit einer kompensierten Zirrhose (Child A) und solitärem HCC zur Verfügung. Das Problem bei den ersten zwei genannten Verfahren ist die hohe Rezidivrate, da nur die betroffene Region, jedoch nicht die zirrhotische Leber, die noch eventuelle Präkanzerosen besitzen kann, entfernt wird. Um diesem Problem, und dem Problem des Spenderorganmangels ein bisschen auszuweichen, wird in dieser Situation die Alternative der Leber-Lebendspende von Gebrauch gemacht (14).

### Alkoholtoxische Zirrhose

Die Dauer einer Alkoholkarenz, mindestens 6 Monate müssen es sein, vor einer OLT, begünstigt auch die postoperative Prognose. Somit stellen eine erfolgreich durchgeführt Suchttherapie, sowie eine psychologische Evaluierung, die eine stabile Persönlichkeit und soziale Integration bestätigt, eine willkommene Voraussetzung zu OLT dar (16).

### Hepatitis B

Ab einem Zirrhose-Stadium Child-Pugh B wird eine Indikation hinsichtlich auf OLT gestellt. Um einem Rezidiv vorzubeugen, wurde die HBV-Reinfektionsprophylaxe eingeführt, die in den meisten Zentren aus einer Kombination aus polyklonalem anti-HBs und der antiviralen Substanz Lamivudin besteht. Diese kostspielige Reinfektionsprophylaxe muss lebenslanglich fortgeführt werden, weshalb das Risiko der Selektion von resistenten Virusmutanten steigt. Vor einer Transplantation sollte versucht werden, die Virämie mit Hilfe von antiviralen Substanzen so weit wie möglich zu reduzieren, damit die Gefahr einer HBV-Reinfektion nach einer OLT sinkt (14,16).

### Hepatitis C

In etwa 30% der Patient/innen mit einer chronischen Hepatitis C entwickeln im Laufe der Krankheit eine Leberzirrhose, und zugleich steigt das Risiko ein HCC zu entwickeln als Folge der Zirrhose. Nach einer OLT beträgt die Reinfektionsrate nahezu 100%, aufgrund dessen weil noch keine effektive Reinfektionsprophylaxe gefunden wurde. Trotzdem beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate 60-70%. Jedoch steigt das Risiko einer Transplantat-Zirrhose bei denjenigen Patient/innen an, bei denen schon wenige Monaten nach der OLT mittels Leberbiopsie eine Reinfektion festgestellt wird. Daher wird noch heute nach einer antiviralen Therapie vor und nach der OLT geforscht.

### Autoimmunhepatitis

Die Autoimmunhepatitis spricht relativ gut auf eine immunsuppressive Therapie an, aber leider wird die Diagnose häufig zu spät erkannt, sodass die AiH in eine Zirrhose übergeht. Auch nach einer konsequenten immunsuppressiven Therapie besteht noch immer die Möglichkeit, dass sich eine Zirrhose entwickelt. Die Indikation einer Transplantation richtet sich, egal ob mit oder ohne immunsuppressive Therapie, nach den üblichen Kriterien (Child-Pugh-Score, MELD-Score).

### Primär biliäre Zirrhose (PBC)

Bei der PBC gilt wie bei den anderen Erkrankungen das Zirrhosestadium Child B als Indikation zur OLT. Unter anderem soll man bei einer chronischen Bilirubin-Erhöhung von über 5 mg/dl länger als 6 Monate andauernd über eine OLT nachdenken. Weiter Symptome, die eine OLT im Stadium Child A rechtfertigen sind nicht-therapierbarer Pruritus, ausgeprägte Müdigkeit und schwere symptomatische Osteopenie. Der Verlauf der PBC ist sehr variabel und schwer vorhersehbar (14,16).

### Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)

PSC hat eine narbige Schrumpfung der intra- und extrahepatischen Gallengänge zur Folge, die in einem MRCP typisch perlschnurartig aussehen. Ca. 70% der Betroffenen haben zusätzlich eine chronisch entzündliche Darmerkrankung. Eine Indikation für eine OLT sollte dann gestellt werden, wenn die interventionellen Maßnahmen zur Galleableitung schon ausgeschöpft sind und rezidivierende cholangitische Schübe auftreten (17).

### Akutes Leberversagen

Ca. 5-6% der OLT werden dem ALV zugerechnet, das sich in Enzephalopathie, Ikterus und Koagulopathie äußert. Die häufigste Ursache ist die Paracetamol-Vergiftung, gefolgt von Hepatitis A, E, B. Das ALV ohne Behandlung hat eine Mortalität von 100% entweder wegen dem Versagen selber oder wegen einer Sepsis bzw. im weiteren Sinne einem Multiorganversagen (MOV) (18).

### **1.1.2.3 Kontraindikationen**

Die Kontraindikationen (KI) setzen sich aus relativen und absoluten Kontraindikationen zusammen. Zu den relativen KI zählen das Alter, denn die kardialen und pulmonalen Funktionen nehmen mit dem Alter ab, und HIV-Infektionen, wenn sie mit der hochaktiven antiretroviralen Therapie gut behandelbar sind. Sollte eine unkontrollierte HIV-Infektion vorliegen mit Medikamenten-Resistenzen, Malnutrition und opportunistischen Infektionen, so stellt diese eine absolute KI dar. Weitere relative KI wären die Pfortaderthrombose, aufgrund chirurgisch-technischer Probleme, und das Cholangiocarcinom.

Eine absolute KI stellt eine fortgeschrittene kardiopulmonale Erkrankung dar, denn z. B. ein mittlerer pulmonalarterieller Druck von  $\geq 50$  mmHg hat eine postoperative Mortalität von 100% zur Folge. Nur Patienten/innen mit einem PAP  $< 35$  mmHg werden zur Operation zugelassen. COPD und Lungenfibrose zählen auch zu den absoluten KI, sowie KHK und Herzinsuffizienz. Alkohol- und Drogenabusus und fehlende Compliance des Patienten bzw. der Patientin sind häufige Kontraindikationen. Weiters werden noch die extrahepatischen Malignome, akute Alkoholhepatitis, andere aktive Infektionen (Pneumonie, Osteomyelitis, Pilzinfektionen) oder Sepsis, psychiatrische Erkrankungen und Hirntod zu den absoluten KI gezählt (18).

## **1.1.3 Chirurgische Technik der Lebertransplantation**

Es ist wichtig die Empfänger/innen richtig und früh genug auf eine LTX vorzubereiten. Wie das erfolgen sollte, und wie die Operationen an Sich bei Empfänger/in und Spender/in vor sich gehen, wird in diesem Kapitel behandelt.

### **1.1.3.1 Vorbereitung der Patienten**

Zur Vorbereitung auf die OLT wird ein/e Empfänger/in für ca. 14 Tage auf der Abteilung für Transplantationschirurgie stationär aufgenommen. Innerhalb dieser 14 Tage werden zahlreiche Untersuchungen und eventuell kleinere Eingriffe, falls sie notwendig erscheinen, durchgeführt. Mittels bildgebender Diagnostik (CT, Eisen-MRT bei HCC-Verdacht) und

Tumormarker-Bestimmung führt man einen extrahepatisch oder intrahepatisch Tumorausschluss durch. Außerdem sucht man Infektionsherde, z.B. im Bereich der Zähne oder im HNO-Bereich, die bei Bedarf sofort saniert werden. Wichtig ist die Evaluation der kardiologischen und pulmonalen Erkrankungen, z.B. Kardiomyopathie, KHK, Vitien, pulmonale Hypertonie, damit es während der Operation zu keiner Extremlastung des kardio-pulmonalen Systems kommt. Die präoperative Coeliacographie ist für die Planung der Gefäß-Anastomosen sehr vom Vorteil. Weiters kann man mit Hilfe dieser Angiographie Pfortader-Thrombosen ausschließen.

Während der Wartezeit auf ein geeignetes Transplantat werden die Patient/innen monatlich in die Ambulanz der Transplantationschirurgie zur Kontrolle gebeten. Es wird ihnen in der Zwischenzeit, aber auch nach der durchgeführten OLT, eine psychotherapeutische Hilfe angeboten, sowie eine Selbsthilfegruppe (14).

### **1.1.3.2 Spenderorgan-Auswahl**

Ein Spenderalter über 70 Jahre stellt heutzutage keine Kontraindikation mehr dar. Alleine die Leberfunktion ist ausschlaggebend, ob das Organ gespendet werden darf, oder nicht. Dafür werden die Leberfunktions- und syntheseparameter (Quick-Wert, Albumin, PCHE, ALT, AST), sowie die Cholestaseparameter (Bilirubin, GGT, AP) bestimmt. Kontraindikationen zur Spende sind Malignome, Sepsis, HIV-Infektion, Hepatitis B/C Infektionen und i.v. Drogenabusus. Andere Krankheiten des Spenders bzw. der Spenderin, beispielsweise Diabetes Mellitus, Hypertonie, Niereninsuffizienz, müssen im Einzelfall abgewogen werden (14).

Sollte der Allgemeinzustand des/der Empfängers/in schon sehr schlecht sein, muss die Transplantat-Leber postoperativ umso besser und schneller ihre Funktion aufnehmen. Denn die Reserven des/der Empfängers/in ein frühes Organversagen zu kompensieren sind zu gering (19).

### **1.1.3.3 Entnahme und Präparation des Spenderorgans**

Bei einer Multiorganentnahme wird standardmäßig eine mediane Laparotomie durchgeführt. Vor der Entnahme erfolgt eine makroskopische Begutachtung des Organs in situ. Hier werden die Größe, Farbe, Konsistenz und Form genau betrachtet. Der Fettgehalt der Leber sollte, wenn möglich, mittels Schnellschnitt-Diagnostik bestimmt werden. Dieser darf nämlich aufgrund schlechterer Funktionen nicht über 50% liegen.

Der erste Schritt ist die Präparation der rechten Iliacalgefäße mit Anschlingen und Kanülierung der Arteria iliaca. Als nächstes folgt die Abklemmung der Vena cava (VC) und das Setzen eines großen Schnittes entweder in die Vena cava oder Vena iliaca. Mit der Durchtrennung der Versorgung kommt es nun zur Explantation und somit zu anhepatischen Phase.

Die suprahepatische VC wird entnommen, die infrahepatische VC wird an der rechten Niere belassen. Gemeinsam mit dem Truncus Coeliacus wird die Arteria hepatica propria entnommen. Die Vena portae wird nach der Präparation bis an das Pankreas entnommen. Nun folgt die Entnahme der Leber.

Die „Back-Table“-Präparation erfolgt im Operationssaal des/der Empfängers/in. Hier werden zahlreiche Gefäße ligiert und übernäht, sodass diese individuell an den/die Empfänger/in angepasst werden. Sollte die Gallenblase noch nicht entfernt sein, so wird sie es im Zuge dessen. Weiters werden die Gallengänge mit UW-Lösung (University of Wisconsin-Lösung) gespült, was zusammen mit der externen Kühlung zur raschen Abkühlung des Organs führt. Damit wird der Sauerstoffbedarf der Leber auf ein Minimales Reduziert (14).

### **1.1.3.4 Implantation des Spenderorgans**

Idealerweise sollte die OLT innerhalb von 12 Stunden erfolgen, denn je kürzer die kalte Ischämiezeit ist, desto besser ist die Transplantatfunktion.

Im Allgemeinen kann man die Transplantation in 3 Phasen einteilen:

### Präparationsphase

Diese Phase beginnt mit einer queren rechtsseitigen Oberbauchlaparotomie mit einer Erweiterung median (umgekehrter L-Schnitt). Die Leber wird aus ihrer bindegewebigen Verankerung gelöst, die Gefäße werden dargestellt und der Gallengang möglichst lebernah abgesetzt. Zuletzt erfolgt die Präparation der supra- und infrahepatischen VC, die zugleich mit der Pfortader versuchsweise abgeklemmt wird, um zu entscheiden, ob eventuell ein venovenöser Bypass erforderlich ist, oder nicht.

### Anhepatische Phase

Die erkrankte Leber wird unter Schonung der rechten Nebennierenvene entfernt und histologisch untersucht. Anschließend wird die Spenderleber in den Situs gegeben und die Gefäße werden immer in der gleichen Reihenfolge anastomosiert: 1.) suprahepatische VC, 2.) infrahepatische VC, 3.) Pfortader (inklusive A. hepatica). Bevor die Anastomose der infrahepatischen VC fertiggestellt wird, wird ein Katheter eingelegt, um die kaliumreiche UW-Lösung auszuwaschen. Zuletzt wird die Gallengangsanastomose durchgeführt.

### Reperusionsphase

Nun ist darauf zu achten, dass die Perfusion homogen ist. Sobald sich ein „Landkartenphänomen“ zeichnet, kann man mit einer Dys- oder Nichtfunktion rechnen. Blutdruck und Elektrolyte müssen im Auge behalten werden. Zum Abschluss folgen die Blutstillung und der Verschluss des Abdomens (17).

### Piggy-Back Technik

Die Piggy-Back Technik (Huckepacktransplantation) wird von zahlreichen Zentren, auch in Graz, durchgeführt. Der Unterschied zur konventionellen Technik ist jener, dass der Einsatz des venovenösen Bypasses erspart bleibt und die VCI des/der Empfängers/in von der Leber abpräpariert und in situ gelassen wird. Die VC des/der Spenders/in wird in eine singuläre Lebervene umgewandelt und End-zu-Seit mit der Empfänger-VC anastomosiert (20).

### **1.1.3.5 Perioperatives Management**

Die Patient/innen sollten eine Antibiotika- und eine Candida/Pneumocystis carinii-Prophylaxe erhalten. Eine CMV-Prophylaxe erhalten nur jene Patient/innen mit einer Hochrisikokonstellation - wenn der Spender CMV-IgG-positiv oder der Empfänger CMV-IgG-negativ ist.

Ein Kreislaufmonitoring ist während der Operation sehr wichtig. Auf den Blutdruck und auf ein ausreichend hohes Herzzeitvolumen ist nach der Reperfusion zu achten. Der ungehinderte Abfluss in die VC ist bedeutsam, damit kein Reperfusionsschade entsteht. Sollte während der OP ein Katecholamin von Nöten sein, wird das Noradrenalin (NA) bevorzugt, denn die Durchblutung des Splanchnikusgebietes und der Leber bleibt unter NA besser erhalten als unter Adrenalin (21).

## **1.2 Postoperatives Management**

Das Kapitel soll das früh- und spätpostoperative Management mit besonderem Augenmerk auf das Transplantationszentrum Graz beschreiben. Es werden die frühe Mobilisation und die späteren regelmäßigen ambulanten Kontrollen näher gebracht.

### **1.2.1 Frühpostoperatives Management nach LTX (in Graz)**

Die invasiven Maßnahmen sollten so schnell wie möglich reduziert, aber so lange wie nötig belassen werden. Dazu gehören die Extubation, Entfernung der Magensonde, Entfernung von Drains und sonstigen Kathetern. Eine rasche Mobilisierung der Patient/innen wird angestrebt, sowie eine orale Kost. Täglich werden Labor- und Medikamentenspiegelkontrollen durchgeführt, zu dem kommen regelmäßige Sonographiekontrollen des Transplantates und Thoraxröntgen. Mit Hilfe dieser Maßnahmen können die immunsuppressiven Medikamente gut individuell angepasst werden und eine

Abstoßungsreaktion oder Frühkomplikationen des Transplantates rasch erkannt und therapiert werden.

Außerdem sind regelmäßige Verbandswechsel und Physiotherapie in der Wochenplanung enthalten.

### **1.2.2 Ambulante Betreuung von LTX-Patienten am Transplantationszentrum Graz**

Die regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen müssen von den Patient/innen wahrgenommen werden. Der Grund dafür ist, dass ein lückenloses Follow-up gewährleistet werden will, die immunsuppressive Therapie so niedrig wie möglich gehalten werden kann und der Patient bzw. die Patientin so wenige Nebenwirkungen wie möglich hat. In einer Patientenmappe werden alle, jede/n einzelne/n Patienten/in betreffenden, relevanten Ereignisse festgehalten, inklusive der Therapie und aktuellen Laborbefunden. Weiters werden in der Patientenmappe alle geplanten diagnostischen und therapeutischen Schritte vermerkt.

Abhängig davon, wie lange die Lebertransplantation her ist, müssen die Patient/innen alles vier bis zwölf Wochen zur Routinekontrolle erscheinen. Dabei werden ein physikalischer Status, Laborkontrolle, Kontrolle des Medikamentenspiegels und die CMV-Virologie betrachtet. Bei Bedarf wird die Therapie daraufhin modifiziert. Ein Thorax-Röntgen, eine Oberbauch-Sonographie und ein Hepatitis-Screening sind in etwa alles sechs bis acht Monaten von Nöten. Ausgenommen bei Patient/innen, die aufgrund einer Hepatitis B oder C transplantiert wurden, werden jedes dritte Monat eine Hepatitis PCR veranlasst.

Jährlich werden dermatologische, urologische, gynäkologische, augenärztliche und kardiologische Untersuchungen empfohlen, um ein eventuelles Malignom schon im Frühstadium zu erkennen. Zu den posttransplantat-Screening-Untersuchungen zählen auch alle zwei Jahre die Mammographie und eine Langzeitblutdruckmessung. Gastro- und Coloskopie werden alles drei Jahre empfohlen, sowie das Aufsuchen eines Zahnarztes/einer Zahnärztin und HNO Arztes/Ärztin (21).

## **1.3 Komplikationen nach der Lebertransplantation**

Die meisten Transplantationspatienten/innen müssen früher oder später mit Komplikationen rechnen, die verschieden aussehen können, wie wir im folgenden Teil sehen können.

### **1.3.1 Komplikationen in der frühen postoperativen Phase**

Die ersten 6 Monate nach der LTX zählen zur frühen postoperativen Phase. Die Komplikationen, die in dieser Phase am häufigsten auftreten werden nun erwähnt und näher beschrieben.

#### **1.3.1.1 Akute Abstoßungsreaktion**

Die akute Abstoßung ist die häufigste postoperative Komplikation, und ca. ein Drittel davon findet schon im ersten postoperativen Monat statt. Die Häufigkeit der akuten Abstoßungsreaktionen konnten mit Hilfe der Einführung der Induktionstherapie mit dem IL2-Rezeptor-Antagonisten Simulect® deutlich gesenkt werden. Ein allgemeines Symptom ist das Fieber. Anhand der Gallenfarbe und Gallenmenge (Ausbleiben der Galleproduktion), des Anstieges der Transaminasen und des Bilirubins im Blut sollte an eine Abstoßungsreaktion gedacht werden, die sich mit einer ultraschallgezielten Biopsie rasch bestätigen lässt.

Mit einer Steroidbolustherapie mit jeweils 500mg Methylprednisolon an drei aufeinander folgenden Tagen kann die Abstoßungsreaktion im Grunde gut behandelt werden. Meistens normalisieren sich die Transaminasen- und Bilirubin-Werte ziemlich schnell. Sollte die Abstoßungsreaktion steroidresistent sein, was heute nur mehr selten vorkommt, erfordert dies eine Intensivierung der Immunsuppression (16).

### **1.3.1.2 Gallengangskomplikationen**

Gallengangskomplikationen stellen nach der akuten Abstoßung die zweithäufigste frühpostoperative Komplikation mit 6-34% dar. Die meisten dieser Fälle treten innerhalb der ersten drei Monate auf. Dabei kann es sich um Strikturen, Undichtigkeiten, Steine, Fisteln, Dysfunktion des Musculus Sphincter Oddi oder rezidivierende Gallenwegserkrankungen handeln.

Die häufigste Komplikation der oben genannten Möglichkeiten ist die Obstruktion basierend auf einer Stenose im Bereich der Anastomose. Diese Strikturen bilden sich aufgrund von der Proliferation fibrotischen Gewebes, das im Endeffekt die Gänge verengt.

Die Sonographie, in der man typischerweise eine Dilatation proximal der Stenose inklusive dilatierter intrahepatische Gallengänge sieht, und MRCP sollten initial zur Darstellung der Gallenwege verwendet werden, bevor man eine ERCP, die invasiv ist, anwendet (20).

### **1.3.1.3 Infektionen**

Pneumonien, ascendierende Cholangitiden und Harnwegsinfekte (HWI) zählen zu den häufigsten Infektionen, die nach einer Lebertransplantation auftreten. Zur Reduktion des Infektionsrisikos versucht man, wie schon erwähnt, den/die Patienten/in so schnell wie möglich wieder auf enterale Ernährung umzustellen mit eventuellem Zusatz von probiotischen Substanzen. Sollte der zelluläre Immunstatus noch nicht ausreichend vorhanden sein, ist die Applikation von Immunglobulinen möglich. Die bestmögliche Vermeidung eines HWIs funktioniert mit Hilfe der frühzeitigen Entfernung des Blasenkatheters. Im Falle einer Pneumonie wird eine bronchoalveoläre Lavage (BAL), Abnahme der Blutkultur und serologische Untersuchung empfohlen, damit im Endeffekt eine spezifische Therapie eingeleitet werden kann, nachdem zu erst ein Breitband-Antibiotikum verabreicht wurde. CMV-Pneumonien kommen nur mehr relativ selten vor und dann nur bei schwerkranken Patient/innen oder bei Patient/innen mit einer zu hohen Dosis der Immunsuppression.

Akute Cholangitiden verlaufen meistens asymptomatisch bzw. mild. Schwere Cholangitiden kommen nur selten vor (14).

#### **1.3.1.4 Nachblutung**

Nachblutungen kommen bei 10%-15% der Patient/innen vor. Ursachen können entweder eine Verletzung der Leber bei der Spenderoperation, eine undichte Gefäßanastomose, sowie eine unzureichende Funktion der Leber sein. Die Verletzung der Leber und die undichte Anastomose müssen chirurgisch saniert werden, die unzureichende Funktion der Leber kann mit der Substitution von Gerinnungsfaktoren und mit der Aufnahme der Transplantatfunktion ausgeglichen werden (14).

#### **1.3.1.5 Gefäßkomplikationen**

Zu den Komplikationen der Arteria hepatica zählen Thrombosen, Stenosen und Pseudoaneurysmen, jedoch sind die Thrombosen die häufigsten mit einer Inzidenz von 4-14%. Da die Arteria hepatica mit kleinen Ausläufern die Gallengänge versorgt, kann die Thrombose zu einer Ischämie und Nekrose der Gallengänge führen. Aufgrund der postoperativen Routinekontrollen mit der Doppler-Sonographie, sind die Nekrosen selten geworden. Dank der frühen Diagnose und Thrombektomie, kann das Transplantat meist gerettet werden. Nur selten muss eine Retransplantation durchgeführt werden.

Unter anderem kann auch die Pfortader thrombosieren oder stenosieren. Die Thrombose präsentiert sich mit portaler Hypertension, Leberinsuffizienz, Aszites und Ödeme. Zur Diagnosestellung wird die Sonographie herangezogen (20).

### **1.3.2 Komplikationen in der späten postoperativen Phase**

Nach den ersten 6 postoperativen Monaten beginnt die späte postoperative Phase. Auch hier können noch Komplikationen auftreten, die häufig ganz unterschiedlich zur frühen postoperativen Phase aussehen können.

### **1.3.2.1 Chronische Abstoßungsreaktion**

Die chronische Abstoßung wird histologisch durch das Vanishing-Bile-Duct-Syndrom (=“Syndrom der verschwindenden Gallengänge“) charakterisiert. Dank der modernen Immunsuppression ist diese jedoch mit einer Häufigkeit von 4%-8% im langfristigen Verlauf relativ selten geworden. Eine vorausgegangene chronische Abstoßung, PBC, PSC, Autoimmunhepatitis als Grunderkrankung und zu niedriger Immunsuppressions-Spiegel stellen bekannte Risikofaktoren dar. Bei einer chronischen Abstoßung bleibt die Leberfunktion lange stabil, darum kann in Abhängigkeit des Befindens des/der Patienten/in die Indikation zur elektiven Retransplantation gestellt werden, die, wenn sie rechtzeitig erfolgt, eine gute Prognose hat (16).

### **1.3.2.2 Gallengangskomplikationen**

Bei der Ischemic-Type Biliary Lesion (ITBL) wird ein Konservierungsschaden oder eine Mikrozirkulationsstörung im Bereich der Gallenwege als Grund diskutiert. Die ITBL hat zur Folge, dass die großen Gallengänge destruiert werden (im Gegensatz zur Nekrose der kleinen intrahepatischen Gallengänge bei der Thrombose der A. hepatica). Dadurch kommt eine Cholestase zu Stande, mit Anstieg der GGT, AP und dem indirekten Bilirubin. Klinisch entwickelt der/die Patient/in einen Ikterus. Es muss eine endoskopische Intervention mit Stentimplantation oder eine operative Intervention mit einer Hepatiko- oder Hepatojejunostomie durchgeführt werden. Die Retransplantation ist häufig unvermeidbar (17).

### **1.3.2.3 Infektion**

Mehr als 50% der Todesfälle nach einer LTX sind auf eine Infektion zurückzuführen. Die zeitliche Häufung der Infektionen ist sehr typisch. In den ersten 6 Monaten handelt es sich meistens um opportunistische Infekte in Form von Virus-, Bakterien- oder Pilzinfektion. Am häufigsten handelt es sich jedoch um eine CMV-Infektion. Nach diesen 6 Monaten nimmt die Häufigkeit der Infektionserkrankungen ab. Bei niedriger Langzeitimmunsuppression nimmt

das Risiko für eine opportunistische Infektion ab. In weiterer Folge haben sie es mit den gleichen Erregern zu tun, wie die Allgemeinbevölkerung. Der Unterschied zu ihnen ist nur, dass die Infektion wesentlich schlimmer abläuft (22).

#### **1.3.2.4 Rezidiv der Grunderkrankung**

Um einem Rezidiv der Hepatitis B-Zirrhose vorzubeugen, muss lebenslang eine Prophylaxe mit Hepatitis B-Hyperimmunglobulin eingenommen werden. Ist der Titer zu niedrig (Anti-HBs-Titer < 100 U/l) besteht die Gefahr einer Reinfektion. Der Verlauf kann unterschiedlich aussehen. Durch die zusätzliche Gabe des Virostatikums Lamivudin besteht heute die Möglichkeit die HBV-Replikation suffizient zu senken, und somit die postoperative Reinfektionsrate auf unter 10% zu senken.

Leider gibt es noch keine Hyperimmunglobulin-Prophylaxe für Patient/innen, die wegen einer Hepatitis C-Zirrhose lebertransplantiert wurden. Zur Zeit kann man nur das Virostatikum Ribavirin in Kombination mit Interferon- $\alpha$  bzw. mit dem pegylierten Interferonen  $\alpha$ -2a oder  $\alpha$ -2b. Die serologische Reinfektion bei Hepatitis C beträgt nahezu 100%, die mit einer wiederkehrenden Transplantathepatitis und -fibrose einhergehen kann.

Der Alkoholabusus als Grunderkrankung der äthyltoxischen Leberzirrhose weist mit 20% eine hohe Rezidivrate auf. Aus diesem Grund ist die präoperative Auswahl, psychologische Evaluierung in Bezug auf stabile Persönlichkeit und gutem sozialem Umfeld, sowie die Betreuung des Patienten bzw. der Patientin sehr wichtig.

Beim Rezidivrisiko des HCCs ist unter anderem abhängig von der Größe des Primärtumors, die Anzahl der Herde und das Tumorstadium von Bedeutung. Trotz der guten bildgebenden Verfahren, mit der man die Tumorgöße ermitteln will, kann man das tatsächliche Tumorausmaß erst während der Transplantation erkennen bzw. nach der Transplantation vom Pathologen im Explantat festgestellt werden. Im frühen Tumorstadium (Stadium 1 oder 2) ist eine Heilung mit LTX möglich (14).

## 1.4 Immunsuppression

Die Immunsuppression nach einer Transplantation ist dann richtig eingestellt, wenn das Transplantat nicht abgestoßen wird, aber der Körper noch immer die Fähigkeit der immunologischen Kontrolle von Infektionen und Neoplasien besitzt. Das heißt, dass die Dosis so niedrig wie möglich, aber so hoch wie nötig sein muss um eine ideale Behandlung erzielen zu können.

Zu den Immunsuppressiver gehören die Lymphozyten-Antikörper, Calcineurin-Inhibitoren, Antimetabolite, mTOR-Inhibitoren und Corticosteroide. Diese verschiedenen Gruppen der Immunsuppressiver greifen von verschiedenen Seiten die T-Zell Aktivierungs-Kaskade an, im Normalfall mit Hilfe von Inhibierung der T-Zell Aktivierung oder Proliferation. Ein anderer Weg wäre die Reduktion der T-Zellen (23).

Drug	General mechanism	Specific mechanism	Advantages	Disadvantages
Cyclosporine	Inhibition of T-cell activation	Inhibits calcineurin (as a complex with cyclophilin) and blocks IL-2 transcription	Proven efficacy against rejection Years of experience with use	Promotes neoplasm and invasion diabetes Hyperlipidemia Hypertension Nephrotoxicity Neurotoxicity
Tacrolimus	Inhibition of T-cell activation	Inhibits calcineurin (as a complex with FKBP12) and blocks IL-2 transcription	Proven efficacy against rejection Years of experience with use	Nephrotoxicity Diabetes
Efalizumab	Inhibition of T-cell activation	Non-depleting antibody. Inhibits LFA-1, by blocking T-cell-APC interactions required for T-cell activation	Low nephrotoxicity	Requires use of additional immunosuppression Effects in liver recipients unknown
Belatacept	Inhibition of T-cell activation	Soluble CTLA-4 fragment. Blocks CD28 binding to CD80/86, inhibits T-cell costimulation	Low nephrotoxicity Need to administer only once a month	Requires use of additional immunosuppression Effects in liver recipients unknown
Anti-thymocyte globulin	Depletion of T cells	Antibody against lymphocytes	Low nephrotoxicity Promotion of Treg expansion/tolerance	Possible severe adverse reactions Requires use of additional immunosuppression Short-term use only
Alemtuzumab	Depletion of T cells	Anti-CD52 antibody. Depletes lymphocytes, NK cells, monocytes, and thymocytes.	Low nephrotoxicity Depletes cells from blood and lymph nodes	Requires use of additional immunosuppression Short-term use only Long-term effects unknown
MPA prodrugs	Inhibition of T-cell proliferation	IMPDH inhibitor: enzyme required for synthesis of guanosine nucleotides. Inhibits lymphocyte proliferation	Low nephrotoxicity	Acute rejection with monotherapy Gastrointestinal side effects
mTOR inhibitors	Inhibition of T-cell proliferation	Blocks mTORC1 complex and prevents IL-2-induced T-cell proliferation	Low nephrotoxicity Proposed promotion of tolerance Anti-malignancy effect	Black box warning (sirolimus) for liver transplantation (HAT) Impaired wound healing Mouth ulcers Hyperlipidemia Peripheral edema
Azathioprine	Inhibition of T-cell proliferation	Inhibits purine synthesis. Blocks immune cell proliferation	Inexpensive Possible antiviral effects	Relatively weak immunosuppression
IL-2 receptor antibodies	Inhibition of T-cell proliferation	Blocks IL-2 receptor signaling and lymphocyte proliferation	Avoidance of renal toxicity Specific effect on activated T cells	Requires use of additional immunosuppression Short-term use only Possible inhibition of tolerance induction
Steroids	Multiple	Multiple	Broad spectrum of effects Potential for resetting the immune system	Risk of HCV reinfection Diabetes Obesity Osteoporosis Hyperlipidemia Hypertension Peptic ulcers

APC: Antigen-presenting cell; CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4; HAT: Hepatic artery thrombosis; IMPDH: Inosine monophosphate dehydrogenase; MPA: Mycophenolic acid; NK: Natural killer.  
Table adapted from Pillai et al. [4] and Geissler et al. [17].

**Tabelle 2: Klassifikation der Immunsuppression (24)**

### **1.4.1 Lymphozyten-Antikörper**

Zu dieser Gruppe gehören Antithymozytenglobulin (ATG), Antilymphozytenglobulin (ALG), sowie der Interleukin-2-Rezeptor Antagonist (z.B. Basiliximab). Diese genannten Antikörper werden besonders in der perioperativen Phase alleine und in der frühpostoperativen Phase in Kombination mit Steroiden als Induktionstherapie eingesetzt (14).

### **1.4.2 Calcineurin-Inhibitoren**

Tacrolimus (Prograf®) und Cyclosporin A (Sandimmun®) sind die Hauptvertreter der Calcineurin-Inhibitoren (CNI), die nach einer Lebertransplantation verwendet werden. Die Hauptaufgabe dieser beiden ist die Inhibierung der T-Zell-Aktivierung durch Blockierung der IL-2-Transkription. Welche der beiden man verwendet, ist von den restlichen Medikamenten, die der/die Patient/in einnimmt, deren Interaktionen und Toxizität abhängig. Denn beide CNIs sind gleich gut bei der Bewahrung vor einer Abstoßung.

Akute und chronische Nephrotoxizität zählen zu den häufigsten Nebenwirkungen der CNIs. Fast 20% der Patient/innen entwickeln in den ersten fünf Jahren eine Niereninsuffizienz (NINS). Um dieser und einer Überdosis vorzubeugen, soll der Medikamentenspiegel regelmäßig gemessen werden. Beide können eine Hyperkaliämie und metabolische Azidose verursachen. Diabetes mellitus kommt bei Tacrolimus häufiger vor, sowie die Neurotoxizität, die sich mit Tremor, Agitiertheit, Halluzination oder Krampfanfälle äußert. Cyclosporin A führt dafür häufiger zur Hypertension und Hyperlipidämie. Beide fördern das Wachstum einer Neoplasie, was man besonders bei Patient/innen, die aufgrund eines HCCs lebertransplantiert wurden, beachten muss (24).

### 1.4.3 Antimetabolite

Mycophenolat-Mofetil (MMF, Cellcept®) ist ein Purin-Synthese-Hemmer, das zur Folge hat, dass die Proliferation der Lymphozyten und die Bildung von Antikörper reduziert werden. MMF hat bei Patienten/innen mit virusbedingter Leberzirrhose den Vorteil, dass es nicht nur immunsuppressiv, sondern auch in-vitro nachgewiesen gegen verschiedene Viren wirkt. Außerdem kann es bei Patient/innen, die aufgrund einer akuten Abstoßungsreaktion eine höhere Basisimmunsuppression benötigen, verwendet werden. Sollte bei einem Patienten bzw. bei einer Patientin eine CNI-induzierte Nephro-, Neuro oder Hepatotoxizität aufgetreten sein, so wird MMF zur Reduktion dieser eingesetzt. Um den gastrointestinalen Nebenwirkungen – Diarrhö, Erbrechen - entgegenzuwirken, wurde eine magensaftresistente Form als Natrium-Mycophenolat (enteric-coated Mycophenolsäure) auf den Markt gebracht. Myelosuppression ist eine weitere Nebenwirkung, weshalb man regelmäßig Laborkontrollen durchführen sollte.

Azathioprin (Immurek®) gehört auch zu dieser Gruppe der Immunsuppressiver, mit dem gleichen Wirkmechanismus wie MMF. Doch es wurde schon weitgehend von MMF ersetzt, da es nur eine schwache immunsuppressive Wirkung aufweist (14,24).

### 1.4.4 mTOR-Inhibitoren

Als Vertreter der mTOR-Inhibitoren (mammalian Target of Rapamycin) zählen Sirolimus (Rapamycin, Rapamune®) und Everolimus (Certican®). Sirolimus und Everolimus bilden einen Komplex mit dem Protein mTOR. Das hat zur Folge, dass dieses inaktiviert wird. Dies begünstigt die Abnahme der Proliferation der T-Zellen (25). Es wurde gezeigt, dass CNI-induzierte NINS nach einer baldigen Umstellung auf mTOR-Inhibitoren wieder rückläufig ist. Aufgrund der Tatsache, dass Sirolimus und Everolimus nicht die Aktivierung, sondern nur die Proliferation der T-Zellen hemmt, ist es positiv für die restliche Immunabwehr, da sie nicht vollkommen unterdrückt wird. Diese Wirkstoffgruppe wird gerne bei LTX Patienten/innen verwendet, die aufgrund eines HCC operiert wurden. Denn sie inhibieren den Zellwachstum, Tumorwachstum, Angiogenese und Metabolismus.

Nebenwirkungen der mTOR-I sind Hypercholesterinämie, Wundheilungsstörungen, Ödeme, Leukopenie und andere (24).

### **1.4.5 Glucocorticoide**

Die Funktion der Glucocorticoide besteht aus Hemmung der Prostaglandin-Synthese, Hemmung der IL-1 Transkription und IL-1-abhängige Aktivierung der Lymphozyten, Stabilisierung der lysosomalen Membran und Reduktion der Histamin- und Bradykinin-Freisetzung. Sie werden nach der LTX hoch dosiert in Kombination mit MMF eingesetzt. Unter anderem werden sie als Induktionstherapie in den ersten postoperativen drei Monaten, oder auch als Therapie bei einer akuten zellulären Abstoßung verwendet (24).

Neben den vielen Nebenwirkungen, die die Glucocorticoide haben (Ödeme, Gewichtszunahme, Magen-Ulcera, Diabetes Mellitus, Osteoporose, Hypertension), hat man in Studien das Wiederaufleben der des Hepatitis-C Virus und einer Leberzirrhose beobachten können. Es wurde aber noch nicht zu Genüge bewiesen (23).

## **1.5 Die Nierenfunktion**

Die Niere besitzt nicht nur eine, sondern verschiedene Aufgaben. Eine wichtige davon ist, dass sie die Wasser- und Salzausscheidung kontrolliert, um das Volumen und die Osmolalität des Extrazellulärraumes konstant zu halten. Sie spielt eine wichtige Rolle in der Regulation des Säure-Basen-Haushaltes, indem sie die  $H^+$  - und  $HCO_3^-$  -Ausscheidung an die aufgenommene Menge anpasst. Unter anderem eliminiert die Niere Fremdstoffe und Medikamente, aber hält wichtige Blutbestandteile wie Glucose und Aminosäuren zurück. Unter anderem werden Hormone wie das Erythropoetin und Renin in der Niere gebildet. Und das 25(OH)Vitamin-D<sub>3</sub> wird mit Hilfe der 1 $\alpha$ -Hydroxylase in der Niere zum aktiven Calcitriol umgewandelt (26).

### **1.5.1 Chronische Niereninsuffizienz**

Der Begriff chronische Niereninsuffizienz (NINS) wurde in der Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) 2002 von der National Kidney Foundation (NKF) neu definiert:

- Ein Nierenschaden, der länger als 3 Monate vorliegt, mit oder ohne Funktionseinschränkung (Abnahme der GFR), manifestiert durch strukturelle Veränderungen (Histopathologie) oder Marker des Nierenschadens (Proteinurie/Albuminurie, Hämaturie, sonographische Veränderungen etc.) oder
- Eine GFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (berechnet mit der MDRD-Formel) länger als 3 Monate, mit oder ohne Nachweis eines Nierenschadens.

Die Ursache, die mit Abstand am häufigsten zur chronischen NINS führt, ist die diabetische Nephropathie (35%). Weitere ätiologische Gründe der chronischen NINS sind Glomerulonephritis, vaskuläre Nephropathie, chronische Pyelonephritis, polyzystische Nierenerkrankung und andere (27).

### 1.5.1.1 Stadien der chronischen Niereninsuffizienz

Um das Stadium der Niereninsuffizienz zu errechnen, richten sich die KDOQI-Guidelines nach der errechneten MDRD-Clearance. Sie ist die einfachste Methode und reflektiert die Nierenfunktion meist besser als die Angabe des Kreatininwertes. Die MDRD-Clearance kommt der Inulin-Clearance ab einer GFR < 60 ml/min am nächsten (27).

Stadium	GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Nierenfunktion
1	> 90	normale Nierenfunktion
2	60–89	geringgradiger Funktionsverlust
3	30–59	mittelgradiger Funktionsverlust
4	15–29	schwerer Funktionsverlust
5	< 15	terminales Nierenversagen

Tabelle 3: Stadien der Niereninsuffizienz nach NKF (28)

Ab der GFR<15 ist eine Nierenersatztherapie mittels Dialyse notwendig.

### **1.5.2 Berechnung der Glomerulären Filtrationsrate**

Die Inulin-Clearance gilt als Goldstandard zur Ermittlung der GFR, doch leider ist diese im Routineeinsatz zu aufwendig. Aus diesem Grund werden im Klinik-Alltag mathematische Näherungsformeln verwendet, die mit Hilfe des Serum-Kreatinins oder des Serum-Cystatin C berechnet werden können (29).

#### Serum-Kreatinin:

Der Wert des Serum-Kreatinins ist abhängig von der Muskelmasse, der körperlichen Aktivität, dem Alter, Geschlecht, Gewicht und der Nierenfunktion. Im Labor wird es mit Hilfe der Jaffé-Methode gemessen (30).

#### Serum-Cystatin C:

Das Cystatin C ist ein Cystein-Protease-Inhibitor und wird relativ konstant in fast allen kernhaltigen Zellen des Körpers produziert. Die Produktion wird nicht wesentlich von entzündlichen Prozessen oder pathologischen Zuständen beeinflusst (31). Allerdings können hochdosierte Glukokortikoidgabe und Hyperthyreose zu einem erhöhten Cystatin C Spiegel führen, sowie Hypothyreose zu einem erniedrigten. Das Protein wird in den Glomerula vollständig filtriert und im Tubulus-System reabsorbiert und metabolisiert, jedoch nicht sezerniert (27).

#### Berechnung

Zu den häufig verwendeten Formeln zur Berechnung der GFR zählen:

Abschätzung der Kreatinin-Clearance in mg/dl nach <i>Cockcroft und Gault</i>	$Cl_{\text{Krea}} = (140 - \text{Alter in Jahren}) \times \text{Körpergewicht (kg)} / 72 \times \text{sCr (mg/dl)} \times 0,85 \text{ wenn weiblich}$ (27)
MDRD-Studie (Modification of Diet in Renal Disease) – <i>MDRD-Kurzformel (MDRD4)</i>	$e\text{GFR (ml/min/1,73m}^2) = 186 \times \text{sCr (mg/dl)}^{-1,154} \times \text{Alter}^{-0,203} \text{ (x 0,742 wenn weiblich) (x 1,210 wenn schwarze Hautfarbe)}$
<i>CKD-EPI-Formel Serum-Creatinin</i> der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration	$e\text{GFR} = 141 \times \min(\text{sCr/k}, 1)^a \times \max(\text{sCr/k}, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Alter}} \text{ (x 1,018 wenn weiblich) (x 1,159 wenn schwarze Hautfarbe)}$
<i>CKD-EPI-Formel Serum-Cystatin C</i> nach Inker	$e\text{GFR} = 133 \times \min(\text{sCr}/0,8, 1)^{-0,499} \times \max(\text{sCys}/0,8, 1)^{-1,328} \times 0,996^{\text{Alter}} \text{ (x 0,932 wenn weiblich)}$
<i>CKD-EPI-Formel Serum-Creatinin und Serum-Cystatin C</i> nach Inker	$e\text{GFR} = 135 \times \min(\text{sCr}/k, 1)^{-a} \times \max(\text{sCr}/k, 1)^{0,601} \times \min(\text{sCys}/0,8, 1)^{-0,375} \times \max(\text{sCys}/0,8, 1)^{-0,711} \times 0,995^{\text{Alter}} \text{ (x 0,969 wenn weiblich) (x 1,08 wenn schwarze Hautfarbe)}$ (32)
<i>CKD-EPI-Formel Serum-Creatinin und Serum-Cystatin C</i> nach Stevens	$e\text{GFR} = 177,6 \times \text{sCr}^{-0,65} \times \text{sCys}^{-0,57} \times \text{Alter}^{-0,20} \text{ (x 0,82 wenn weiblich) (x 1,11 wenn schwarze Hautfarbe)}$
<i>CKD-EPI-Formel Serum-Cystatin C</i> nach Stevens	$e\text{GFR} = 127,7 \times \text{sCys}^{-1,17} \times \text{Alter}^{-0,13} \text{ (x 0,91 wenn weibliche) (x 1,06 wenn schwarze Hautfarbe)}$
<i>GFR-Formel mit Cystatin C</i> nach Hoek	$e\text{GFR} = -4,32 + 80,35 \times 1/\text{sCys}$
<i>GFR- Formel mit Cystatin C</i> nach Larsson	$e\text{GFR} = 77,239 \times \text{sCys}^{-1,2623}$ (33)

**Tabelle 4: am häufigsten verwendete Formeln zur Ermittlung der GFR**

## 1.6 Inulin

Bei Inulin handelt es sich um einen Zucker, der unter anderem zur Messung der GFR verwendet wird. In den Folgenden Unterpunkten werden die Struktur, Verstoffwechslung und die verschiedenen Verwendungen von Inulin näher behandelt.

### 1.6.1 Was ist Inulin?

Inulin ist ein Mitglied der großen Gruppe der „Fruktane“. Es handelt es sich um ein Polysaccharid, das hauptsächlich aus Fruktose besteht. Die Inulinkette wird aus aus 30 bis 60 D-Fructofuranose-Einheiten (lineares Polyfructosan) gebildet, die  $\beta$ -(1-2)-glycosidisch verknüpft sind und einen terminalen  $\alpha$ -D-Glucopyranose-Rest am Kettenende tragen (34).

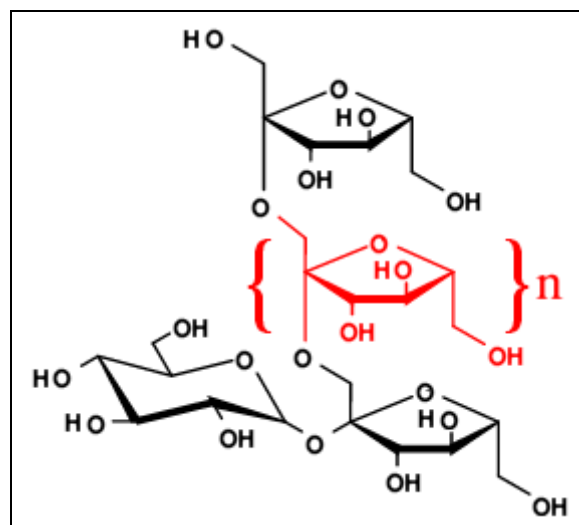


Abbildung 1: Inulin-Molekül (35)

Inulin wird von vielen Pflanzen, beispielsweise von Chicorée, Artischocken, Zwiebeln oder Löwenzahn, als Reservekohlehydrat gebildet und eingebaut. Es wurde 1804 erstmals in der Pflanzengattung Alant (Inula), die zu den Korbblütlern zählt, entdeckt (36).

### **1.6.2 Verstoffwechslung von Inulin**

Nach oraler Zufuhr von Inulin wird nur ein geringer Teil gespalten. Der sauren Hydrolyse im Magen kommt dabei eine größere Bedeutung zu als dem enzymatischen Abbau im Dünndarm, da dem Menschen das dafür notwendige Enzym Inulase fehlt. Somit kommt der Großteil des Inulins in das Colon, wo es von Bakterien abgebaut wird. Die dabei entstehenden Nebenprodukte dienen regenerativen Milchsäurebakterien als Substrat. Weiters fallen kurzkettige Fettsäuren an, die den Zellen als hochenergetischer Brennstoff dienen und damit die globale Fettverbrennung anregt (36,37).

### **1.6.3 Inulin in der Therapie oder als Arzneimittel**

Da niedermolekulares Inulin im warmen Wasser löslich ist, kann es in der physiologischen Forschung für die Bestimmung des Extrazellulären Raumes (EZR) eingesetzt werden. Der Grund dafür ist, dass es leicht in Interstitium eindringt, jedoch nicht in die Zelle selber. Ein weiterer Gebrauch des Inulins ist zur Messung der GFR. Es wird nämlich vom Glomerulum vollständig filtriert, aber vom Tubulus-System weder sezerniert noch reabsorbiert. Somit wird es zur Gänze wieder über die Niere ausgeschieden. Weiters wird es in der Diabetiker-Therapie als Stärke-Ersatz eingesetzt, weil es keinen Einfluss auf den Blutzucker-Spiegel ausübt.

Dem Menschen fehlt das Enzym Inulinase, aufgrund dessen kann es vom Dünndarm nicht resorbiert werden, sondern wird es im Dickdarm von Bakterien zu kurzkettigen Fettsäuren abgebaut. Dabei werden Gase gebildet, die wiederum zu Flatulenz führen können. Die Flatulenz nimmt aber mit der Zeit durch Gewöhnung an Inulin ab. Bekannt ist auch, dass sich ein regelmäßiger Verzehr von Inulin positiv auf die Darmflora auswirkt, weil der Abbau von Präbiotika ein saures Milieu schafft, in dem vorwiegend die krankheitserregenden Darmbakterien zu Grunde gehen. Damit kann man Darminfektionen entgegenwirken (38).

#### **1.6.4 Sinistrin**

Sinistrin ist ein Polysaccharid, zählt wie Inulin zu den Fruktanen und ist ein Energiespeicher mancher Pflanzen. Schmiedeberg isolierte Sinistrin 1879 das erste Mal von der Meerzwiebel. Er nannte das Polysaccharid Sinistrin basierend auf das lateinische Wort für links „sinister“, aufgrund der linksdrehenden Aktivität des Moleküls. Es wurde auch in den Muzinen der Weinbergschnecken entdeckt. Gebildet wird es hauptsächlich aus Fruktoseeinheiten und Glucose am Kettenende. Sinistrin unterscheidet sich hauptsächlich durch die erhöhte Alkalistabilität und Wasserlöslichkeit (auch im kalten Wasser) von Inulin.

Sinistrin wird im Körper gleich wie Inulin verstoffwechselt, somit fast gar nicht. Aus diesem Grund kann man Sinistrin auch zur Bestimmung der GFR verwenden. Denn es wird im Glomerulum vollständig filtriert und im Tubulus-System weder sezerniert noch reabsorbiert. Es wird dem Inulin wegen seiner höheren Wasserlöslichkeit zur Bestimmung der GFR vorgezogen. Zur Bestimmung der GFR ist Sinistrin als wässrige Lösung unter dem Namen „Inutest“ als Arzneimittel zugelassen (39).

#### **1.6.5 Inutest**

Wie schon erwähnt, handelt es sich bei Inutest um das Polysaccharid Sinistrin. Inutest erhält man in 25% Ampullen. Eine Ampulle zu 20ml enthält 5g Sinistrin. Inutest wird als Arzneimittel zur Diagnostik der GFR gehandhabt und wird entweder als „Single Shot“ oder als konstante Infusion verabreicht.

Es darf bei Allergien gegen Sinistrin oder anderen Bestandteilen der Lösung nicht verwendet werden, sowie bei hochgradiger Anurie. Bei starken Ödemen oder Aszites ist die Durchführung der GFR-Bestimmung mittels Inutest nur beschränkt möglich, aufgrund der Umverteilungsvorgänge aus dem dritten Raum. Außerdem können die Clearance-Werte bei Hypothyreose, beeinträchtigter Harndrainage, Störung der Mikrozirkulation, Zirrhose mit Aszites, Stauungsinsuffizienz, Dehydratation und Schock vermindert sein. Um ein möglichst gute Blasenentleerung zu erreichen, sollte während dieser GFR-Messung ausreichend Flüssigkeit getrunken werden.

Es findet keine Bindung zu Plasmaproteinen statt, deswegen werden keine Wechselwirkungen mit anderen Substanzen erwartet. Die Verkehrstüchtigkeit wird mit Inutest 25% in keiner Weise beeinträchtigt. Bei zu hohen Dosen kann Inutest 25% zur osmotischen Diurese führen und gelegentlich zu allergischen und anaphylaktischen Reaktionen.

### **1.6.5.1 Anwendung**

Die Anwendung ist abhängig davon, ob Inutest 25% als Single Shot oder als konstante Infusion verabreicht wird.

#### Plasma-Clearance beim Single-Shot-Verfahren

Die Dosis der Bolusinjektion beim Erwachsenen beträgt 2500mg bis 5000mg, was in etwa 10ml bis 20ml Inutest 25% sind. Vor der Untersuchung sollte der Patient bzw. die Patientin eine kochsalz- und eiweißreiche Kost, sowie extreme körperliche Anstrengung vermeiden. Zur Untersuchung soll der/die Patient/in nüchtern kommen, eine Stunde rasten und 10ml/kg KG Flüssigkeit (Wasser oder Früchtetee) zu sich nehmen. Während der Messung ist es sinnvoll die Hydratation mit 100ml/Stunde aufrechtzuerhalten. Die Plasmakonzentration wird in den folgenden Zeitabständen in Minuten (in Graz) gemessen: 0, 10, 20, 30, 40, 60, 80, 100, 120. Die genaue Dokumentation der Abnahmezeiten ist sehr wichtig.

#### Renale Clearance bei konstanter Infusion

Vor dieser Untersuchung soll der/die Patient/in genau die gleiche Diät und Flüssigkeitszufuhr wie beim Single-Shot-Verfahren einhalten. Während des Beobachtungszeitraumes ist es notwendig einen Urinfluss von 2-3ml/Minute aufrechtzuerhalten. Dem/der Patienten/in werden zwei Verweilkanülen, eine in jedem Unterarm, angelegt, sowie ein Blasenkatheter zur restlosen Blasenentleerung. Danach wird die Initialdosis injiziert. Diese lässt sich aus der erforderlichen Plasmakonzentration (200 mg/l – 250 mg/l) und dem Inutest Verteilungsvolumen berechnen. Anschließend wird Inutest 25% mit einer Rate, die sich aus der erforderlichen Sinistrin Plasmakonzentration und der geschätzten Clearance (zum Beispiel Kreatinin) ergibt, infundiert. Die Blutabnahmen beginnen mit 0 Minuten, die nächste folgt nach 90 Minuten und danach in 30-Minuten-Abständen. Das Urinsammeln beginnt auch erst nach 90 Minuten und danach in 30-Minuten-Abständen (40).

## **2 MATERIAL UND METHODEN**

### **2.1 Einleitung und Ziel der Studie**

Die orthotope Lebertransplantation (OLT) ist die Therapie der Wahl bei Patient/innen mit einer terminalen Leberinsuffizienz (41). Nach einer Lebertransplantation ist das Risiko eine chronische NINS zu entwickeln viel höher, als nach eine Transplantation der Thoraxorgane, wie Lunge oder Herz. Weiters leidet schon ein gewisser Prozentsatz der Patient/innen vor der OLT an einer moderaten chronischen NINS (42). Die Inzidenz der NINS nach OLT liegt bei 18% bis 28% 10 Jahre nach Organtransplantation. Verschiedene Studien verwendeten unterschiedliche Definitionen der NINS. Weiters hatte jede Studie andere Ausschlusskriterien (43).

Zur Ermittlung der NINS ist das Serumkreatinin kein optimaler Marker, denn die Konzentration ist unter anderem von der Muskelmasse, Gewicht und anderen Faktoren abhängig. Anders ist es beim Cystatin C, denn es wird konstant von fast allen kernhaltigen Zellen gebildet und ist ein Cystein-Protease-Inhibitor. Es wird von den Glomerula filtriert und im Tubulus reabsorbiert, aber nicht sezerniert. Somit ist es ein guter Marker um den Grad der NINS zu ermitteln (27,30).

Im Klinikalltag kann die GFR nicht mit Hilfe der Inulin-Clearance gemessen werden, da es zu aufwändig wäre. Aufgrund dessen erfolgt eine rechnerische Abschätzung der GFR = eGFR (estimated GFR). Die Europäischen Guidelines empfehlen die MDRD-Formel zur Ermittlung der GFR bei NINS. Das Problem bei dieser Formel ist jedoch, dass sie meistens die Filterleistung überschätzt. Außerdem ist sie bei Diabetiker, Personen im hohen Alter bzw. Kindern, Frauen und Personen mit Über-/Untergewicht schlecht anwendbar (27).

Die MDRD4 wurde für Patient/innen, die an NINS und Proteinurie leiden, entwickelt. Ab einer GFR unter 89 ml/min/1,73m<sup>2</sup> spricht man von einer reduzierten GFR. Patient/innen haben laut dieser Formel häufig eine normale GFR und somit eine normale Nierenfunktion, sind aber trotzdem, aufgrund der Überschätzung der Nierenfunktion, in Gefahr eine chronische NINS zu entwickeln (44).

Vor kurzem in diesem Bereich durchgeführte Arbeiten benützten zur Berechnung der GFR das Serumkreatinin und Serum-Cystatin C im Zusammenhang mit der MDRD4 und mit den Formeln nach Hoek und Larsson (45). Man kam zu Entschluss, dass der Grad der Ungenauigkeit bei diesen Formeln, die mit Hilfe von sCysC und sCr berechnet werden, ihren klinischen Gebrauch bei OLT-Patient/innen in Frage stellt (45,46). Die gemessene GFR nimmt mit steigendem Alter ab, was jedoch mit der MDRD4 Berechnung nicht gezeigt wird (47). Der Schweregrad der Krankheit und die Grunderkrankung, sowie die verabreichte Immunsuppression haben einen Einfluss auf die GFR. Diese Faktoren werden in der MDRD4 Berechnung allerdings gar nicht beachtet, was den Benefit nach einer OLT wiederum einschränken kann (41).

Es ist bekannt, dass die Nierenfunktion aufgrund der unausweichlichen Faktoren, wie der immunsuppressiven Therapie, inklusive der nephrotoxischen CNI, Alterung und Entwicklung von Begleiterkrankungen, wie Hypertension oder Diabetes mellitus, nach der Lebertransplantation abnimmt. Eine NINS nach OLT ist quasi unumgänglich (41). Verschiedene Studien besagten, dass eine Immunsuppression mit mTOR-Inhibitoren (mammalian target of rapamycin), anstelle von CNI, die Nierenfunktion nach einer OLT begünstigt (48). Vor kurzem veröffentlichte Ergebnisse einer multizentrischen Studie ergaben aufs Neue, dass mTOR-Inhibitoren verglichen mit CNI einen positiven und protektiven Effekt auf die Nierenfunktion haben sollen (49). Es wurde hingegen bei allen Studien eine ermittelte GFR zur Abschätzung der Nierenfunktion verwendet, anstatt einer gemessenen GFR.

Keine dieser Studien verglich die Nierenfunktionen der CNI immunsupprimierten OLT-Patient/innen mit den mTOR-Inhibitoren immunsupprimierten OLT-Patient/innen mit Hilfe des Goldstandards Inulin-Clearance. Das Ziel dieser Studie war, die gemessene Nierenfunktion nach der OLT zu ermitteln und diese zwischen Patient/innen, die mit mTOR-Inhibitoren bzw. CNI immunsupprimiert sind, zu vergleichen.

Weiters wurden noch verschiedenen Formeln, die sowohl das Serumkreatinin und/oder Serum-Cystatin C miteinbeziehen, zur Ermittlung der GFR verwendet. Die Ergebnisse wurden untereinander und mit der IC, sowie zwischen der CNI-Gruppe und mTOR-Gruppe verglichen.

## 2.2 Beschreibung der Studiengruppe

Die Studienkohorte setzt sich aus Patienten und Patientinnen nach einer OLT, die zu den regelmäßigen Kontrollen in der Ambulanz der Transplantationschirurgie am LKH Graz erscheinen, zusammen. Allen Patienten/innen wurde die Leber mit Hilfe der Piggy-Back-Technik mit retrograder Reperfusion transplantiert (50). Diese Patienten werden regelmäßig in der Ambulanz der Transplantationschirurgie der Medizinischen Universität Graz untersucht, wo auch die Studie durchgeführt wurde. Diese Studie untersucht nicht die verwendeten Immunsuppressiva, sondern die Veränderung der Nierenfunktion unter der laufenden immunsuppressiven Therapie.

Das Ethik-Komitee der Medizinischen Universität Graz stimmte dieser Studie zu und jeder Studienteilnehmer erhielt eine schriftliche Einverständniserklärung bezüglich dieser Studie.

Diese Studie war eine offene prospektive Studie, die sich auf die Nierenfunktion der Patienten bezog. Die Studie dauerte 24 Monate. Während dieser 24 Monate wurde das Immunsuppressions-Regime aufgrund der Messung der Nierenfunktion nicht verändert.

Die Inulin-Clearance wurde zu Beginn der Studie, nach 12 Monaten und nach 24 Monaten gemessen. Das Serumkreatinin und Serum-Cystatin C wurden zu Beginn der Studie und danach alle 6 Monate gemessen. Um die Proteinurie zu bestimmen, wurde bei jedem Patienten alle 12 Monate eine 24-Stunden Harnsammlung durchgeführt.

Um für diese Studie geeignet zu sein, mussten die Teilnehmer/innen schon mindestens die 12 Monate vor dem Beginn der Studie stabil und ohne Anzeichen einer Abstoßungsreaktion sein, unter anderem durfte die Grundkrankheit nicht wieder aufgetreten sein. Patient/innen, die aufgrund einer NINS dialysiert wurden, ein Malignom aufwiesen, Frauen die schwanger waren, und Personen, die schon in einer anderen Studie involviert waren, wurde aus dieser Studie ausgeschlossen.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Seit mindestens 12 Monaten stabil	Dialyse-abhängige NINS
Seit mindestens 12 Monaten keine Abstoßungsreaktion	Malignom
Kein Neuauftreten der Grunderkrankung	Schwangere Frauen
	Schon in einer Studie involviert

**Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien**

Die erste Woche nach der OLT bekamen alle Patient/innen täglich Pferde-ATG in der Dosis von 1,5 – 3,3 mg/kg KG (Lymphoglobulin®, Thymoglobulin® - Pasteur Merieux). Ebenso erhielten sie in der ersten postoperativen Woche 70mg Methylprednisolon alle 6 Stunden. CNIs wurde am ersten Tag eingeleitet. Der erwünschte Talspiegel von Tacrolimus und Cyclosporin A sollte am 7. Tag erreicht sein. In der ersten Woche wurde zusätzlich täglich MMF 1000-2000mg zweimal täglich verabreicht. Vom 7. postoperativen Tag an bekamen die Patient/innen täglich 15mg Aprednisolon. Nach dem ersten Monat begann man die Dosis zu reduzieren und nach 3 Monaten wurde es abgesetzt. Vom dritten bis zum sechsten postoperativen Monat nahmen die Patient/innen CNIs in Kombination mit MMF ein. Nach 6 Monaten – die Wundheilungsphase war somit schon beendet – erhielten sie entweder ein CNI als Immunsuppressivum weiter oder wurden auf mTOR-Inhibitor umgestellt.

## 2.3 Methoden

### 2.3.1 Berechnung der Glomerulären Filtrationsrate

Zur Ermittlung der Glomerulären Filtrationsrate, wurden verschiedene Formeln herangezogen. Zum Einen die Formel zur Berechnung der Kreatinin-Clearance nach Cockroft and Gault  $Cl_{\text{krea}} = (140 - \text{Alter}) \times \text{Körpergewicht (kg)} / 72 \times \text{sCr}$  (x 0,85 wenn weiblich), sowie die MDRD4 (Modification of Diet in Renal Disease) zur Ermittlung der GFR, die wie folgt lautet  $eGFR(\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2) = 186 \times \text{sCr}(\text{mg}/\text{dl})^{-1,154} \times \text{Alter}^{-0,203}$  (x 0,742 wenn weiblich) (x 1,210 wenn schwarze Hautfarbe). Weiters wurden die CDK-EPI Formel, die nur das Serumkreatinin miteinbezieht  $eGFR = 141 \times \min(\text{sCr}/k, 1)^a \times \max(\text{sCr}/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Alter}}$  (x 1,018 wenn weiblich) (x 1,159 wenn schwarze Hautfarbe) (k ist 0,7 für Frauen und 0,9 für Männer, a ist -0,329 für Frauen und -0,411 für Männer), die CKD-EPI-Formel mit Serum-Creatinin und Serum-Cystatin C nach Inker  $eGFR = 135 \times \min(\text{sCr}/k, 1)^{-a} \times \max(\text{sCr}/k, 1)^{-0,601} \times \min(\text{sCys}/0,8, 1)^{-0,375} \times \max(\text{sCys}/0,8, 1)^{-0,711} \times 0,995^{\text{Alter}}$  (x 0,969 wenn weiblich) (x 1,08 wenn schwarze Hautfarbe), sowie die CKD-EPI-Formel, die das Serum-Cystatin C beinhaltet nach Inker  $eGFR = 133 \times \min(\text{sCys}/0,8, 1)^{-0,499} \times \max(\text{sCys}/0,8, 1)^{-1,328} \times 0,996^{\text{Alter}}$  (x 0,932 wenn weiblich) (32).

Außerdem wurde die CKD-EPI Formel mit alleiniger Berücksichtigung des Serum-Cystatin C nach Stevens  $eGFR=127,7 \times sCys^{-1,17} \times Alter^{-0,13}$  (x 0,91 wenn weibliche) (x 1,06 wenn schwarze Hautfarbe) verwendet. Desweiteren wurden die GFR-Formel nach Hoek  $eGFR=-4,32 + 80,35 \times 1/sCys$  und Larsson  $eGFR=77,239 \times sCys^{-1,2623}$  verwendet (33).

	Verwendete Gleichungen
Cockroft and Gault	$Cl_{Krea}=(140-Alter) \times \text{Körpergewicht (kg)}/72 \times \text{Serumkreatinin}$ (x 0,85 wenn weiblich)
MDRD-Kurzformel	$eGFR(\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2)=186 \times sCr(\text{mg}/\text{dl})^{-1,154} \times \text{Alter}^{-0,203}$ (x 0,742 wenn weiblich) (x 1,210 wenn schwarze Hautfarbe)
CDK-EPI	$eGFR=141 \times \min(sCr/k, 1)^a \times \max(sCr/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Alter}}$ (x 1,018 wenn weiblich) (x 1,159 wenn schwarze Hautfarbe)
CKD-EPI sCysC nach Stevens	$eGFR=127,7 \times sCys^{-1,17} \times \text{Alter}^{-0,13}$ (x 0,91 wenn weibliche) (x 1,06 wenn schwarze Hautfarbe)
GFR-Formel nach Hoek	$eGFR=-4,32 + 80,35 \times 1/sCys$
GFR-Formel nach Larsson	$eGFR=77,239 \times sCys^{-1,2623}$
CKD-EPI-Formel sCysC nach Inker	$eGFR=133 \times \min(sCys/0,8, 1)^{-0,499} \times \max(sCys/0,8, 1)^{-1,328} \times 0,996^{\text{Alter}}$ (x 0,932 wenn weiblich)
CKD-EPI-Formel sCr und sCysC nach Inker	$eGFR=135 \times \min(sCr/k, 1)^{-a} \times \max(sCr/k, 1)^{-0,601} \times \min(sCys/0,8, 1)^{-0,375} \times \max/sCys/0,8, 1)^{-0,711} \times 0,995^{\text{Alter}}$ (x 0,969 wenn weiblich) (x 1,08 wenn schwarze Hautfarbe)

**Formel 2: Gleichungen zur Berechnung der GFR**

### 2.3.2 Datenerhebung

Die Patient/innen kamen zu ihren regelmäßigen Kontrollen alle zwei Monat auf die Ambulanz der Transplantationschirurgie der Medizinischen Universität Graz. Das Serumkreatinin und Serum-Cystatin C wurden bei jeder Kontrolle gemessen, sowie der Medikamentenspiegel, Gewicht und Harnmenge.

### Ermittlung der Inulin-Clearance

Die Inulin-Clearance wurde von Beginn der Studie an alle 12 Monate gemessen. Es begann mit der Ermittlung der Baseline Clearance zum Zeitpunkt Null. Dann wurden 12 und 24 Monate nach Beginn der Studie weitere Messungen durchgeführt. Um die Inulin-Clearance zu ermitteln wurde die Single-Shot Technik angewendet. Jede/r Studienteilnehmer/in bekam initial eine i.v. Injektion von 2500mg als 30ml Lösung Sinistrin (Inutest®) über 3 Minuten. Die ersten 40 Minuten wurde die Serum-Konzentration von Sinistrin alle 10 Minuten über einen liegenden Venflon bestimmt, die darauffolgenden 2 Stunden wurde die Sinistrin Serum-Konzentration alle 20 Minuten bestimmt. Mittels der Oxidation von Glucose, mit Hilfe von Glucose-Oxidase bei einem pH von 5,2, wurde die enzymatische Hydrolyse von Inulin zu Fructose in einem Schritt erreicht. Es wurden 100 µl von der Probe und vom Standard mit 100 µl vom Hydrolyse-Reagenz 1 gemischt, 1200 U/ml Glucoseoxidase (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) und 100 µl vom Hydrolyse-Reagenz 2 bei 56°C für 20 Minuten inkubiert. Die Hydrolysate wurden mit einem handelsüblichen Hexokinase-Reagenz (Roche, Mannheim, Deutschland) für 5 Minuten inkubiert. Es wurde ein Probenleerwert genommen und Phosphoglucoseisomerase hinzugefügt. D-Fructose-6-Phosphat wurde in D-Glucose-6-Phosphat umgewandelt, was wiederum mit NADP reagierte und durch Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase zu NADPH<sub>2</sub>. Der Unterschied zwischen NADP und NADPH<sub>2</sub> in der Abschwächung bei 340 nm ist proportional zur initialen Konzentration von Inulin.

### Ermittlung des Serum-Cystatin C

Serum-Cystatin C Werte wurden mit Hilfe eines automatischen homogenen Immunoassays gemessen. Basierend auf der Nephelometrie waren die für den Immunoassay verwendeten Latex oder Polystyrol Partikel mit Cystatin C spezifischen Antikörpern ummantelt, gemäß der Hersteller-Anleitung (particle-enhanced nephelometric immunoassay, Dade Behring, Marburg, Deutschland) (51).

### Ermittlung des Serumkreatinins

Das Serumkreatinin wurde unter Verwendung der Jaffe-Methode ermittelt. Das Kreatinin reagiert in alkalischer Lösung mit Pikrinsäure und bildet dabei einen roten Komplex, der spektrophotometrisch bestimmt werden kann (52). Somit kam ein kinetisches kolorimetrisches Assay am Roche Hitachi 917 Analyzer zum Einsatz (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Deutschland).

### **2.3.3 Definition des Nierenschadens nach OLT**

Bei der Inulin-Clearance handelt es sich um den Goldstandard zur Ermittlung des Nierenschadens nach einer OLT. Sollten die Ergebnisse unter 60ml/min liegen, so spricht man von einer Niereninsuffizienz Grad 3, unter 30 ml/min von einer NINS Grad 4, unter 15 ml/min von einer NINS Grad 5. Demnach wurde 60ml/min als Cut-Off-Wert bestimmt. Bei den Werten, die darunter liegen, handelt es sich um einen sogenannten Nierenschaden nach einer OLT (53,54). Zusätzlich zu der GFR wurden die Patient/innen mit Hilfe von 24-Stunden Harnsammlung auf Proteinurie gescreent. Laut KDOQI beginnt die pathologische Proteinurie bei 300mg/24h renaler Protein-Ausscheidung (55).

### **2.3.4 Statistische Analyse**

Alle Daten wurden mit SPSS 19.0 (IBM Inc., Chicago, IL, USA) ausgewertet. Die gesamten Daten werden als Median-Wert und Interquartilsabstand dargestellt oder notiert. Zur Überprüfung der Normalität der Daten wurden der Kolmogorov-Smirnov Test und der Shapiro Wilks Test verwendet. Die normal verteilten stetigen Variablen wurden mit Hilfe des ungepaarten T-Tests verglichen. Nicht normal verteilte stetige Variablen wurden unter Verwendung des Wilcoxon Tests miteinander verglichen. Kategorische Daten wurden, wenn es passend war, mit  $X^2$  oder dem Fishers Exakt-Test verglichen. Weiters wurden die Patient/innen in zwei Gruppen geteilt. Zum Einen gab es die Gruppe, die mTOR-Inhibitoren erhielt, zum Anderen die Gruppe mit CNI. Um einen statistischen Unterschied bezüglich der GFR zwischen diesen beiden Gruppen zu erhalten, wurden während des gesamten Studienzeit ANOVA (analysis of variance; Varianzanalyse) sowie das Testen von aufeinander folgenden Messungen verwendet. Wenn der p-value unter 0,05 war, wurden die Analysen als signifikant gewertet.

### 3 RESULTATE

#### 3.1 Patientencharakteristika

Die Studienkohorte bestand aus 79 Personen (59 Männer und 20 Frauen). Im Durchschnitt lag die OLT 5 ± 0,4 Jahre zurück. Die Indikationen der OLT setzten sich aus Alkohol induzierte Zirrhose (22 Personen), virale Zirrhose (35 Personen), Hepatozelluläres Karzinom (18 Personen) und seltenere Indikationen wie Zystenleber oder akutes Leberversagen (4 Personen) zusammen. Der mittlere BMI aller Patient/innen zusammen betrug 26 ± 5, der mediane MELD Score vor der OLT war 18,5 Punkte. 28 Patient/innen erhielten nach der Induktionstherapie mTOR-Inhibitoren als Immunsuppressivum und 51 einen Calcineurin-Inhibitor. Die Inulin-Clearance zu Beginn der Studie (Baseline) lag bei mTOR-Inhibitoren und CNI relativ im gleichen Bereich (59,01 vs. 63,34 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), sowie die eGFR, die mit Hilfe von MDRD4 ermittelt wurde (75,07 vs. 80,41 ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

Mittleres Alter [Jahre]	65
Geschlecht m/w	59/20
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	26±5
HCV positiv, n [%]	40 [32%]
<i><u>Indikationen der OLT</u>, n [%]</i>	
Alkohol induzierte Zirrhose	22/79 [27%]
Virale Zirrhose	35/79 [44%]
HCC	18/79 [22%]
Andere	4/79 [7%]
Medianer MELD Score bei OLT	18,5
Jahre nach OLT	5±0,4
Immunsuppression mTOR/CNI	28/51

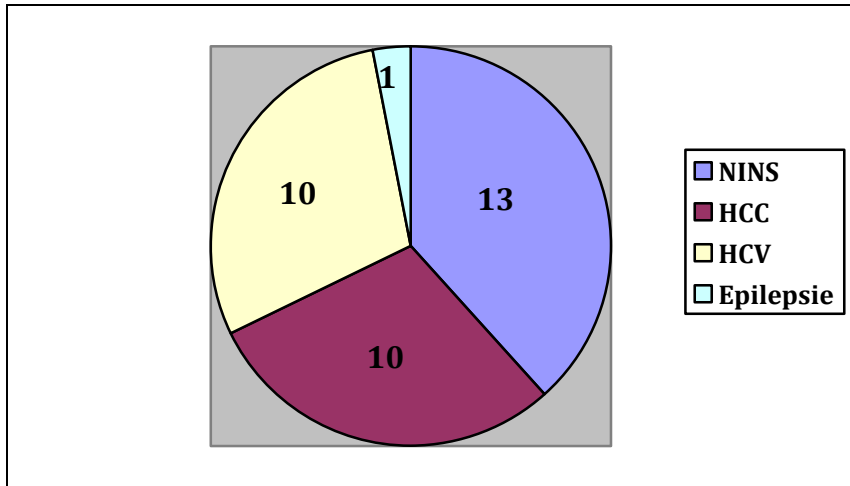
**Tabelle 6: Baseline-Charakteristika aller Studienteilnehmer/innen**

	mTOR (Sirolimus, Everolimus) [n=28]	CNI (Tacrolimus, Cyclosporin) [n=51]
Alter [Jahre]	67±15	62±12
Männliches Geschlecht, n [%]	21/28 [75%]	38/58 [75%]
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	26±4	26±5
HCV positiv, n [%]	15/28 [53%]	25/51 [49%]
<u>Indikation der OLT</u> , n [%]		
Alkohol induzierte Zirrhose	9/28 [35%]	20/51 [39%]
Virale Zirrhose	11/28 [40%]	17/51 [33%]
HCC	6/28 [20%]	10/51 [20%]
Andere	2/28 [5%]	4/51 [8%]
MELD Score bei OLT	18±4	19±5
Jahre nach OLT	5±0,3	5±0,5
Spenderalter [Jahre]	30±17	35±15
Inulinclearance Baseline [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]	59,01	63,43
MDRD4 Baseline [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]	75,07	80,41

**Tabelle 7: Baseline-Charakteristika der Studienteilnehmer/innen mTOR verglichen mit CNI**

Patient/innen, die aufgrund einer HCV bedingten Zirrhose oder HCC eine OLT hatten, wurden nach dem sechsten postoperativen Monat von CNI auf mTOR-Inhibitoren umgestellt. 13 Personen der mTOR-Inhibitoren-Gruppe wurden aufgrund einer NINS auf dieses Immunsuppressivum umgestellt. Bei 12/13 war sie der alleinige Anlass zur Umstellung, nur einer wies noch andere Indikationen auf. 10 erhielten wegen einer HCV-Infektion, 10 resultierend aus einem HCC und eine Person anlässlich bekannter Epilepsie mTOR-Inhibitoren.

24/28 besaßen nur eine Erkrankung, die zur Umstellung führte, 3/28 hatten 2 Indikationen und 1/28 sogar 3.



**Abbildung 2: Indikationen zur Umstellung auf mTOR-Inhibitoren**

Der geplante Talspiegel von Tacrolimus war 5-7 ng/ml und der Zielspiegel von Cyclosporin lag bei 50-70 ng/ml. Sirolimus wurde auf ein Level von 4-6 ng/ml und Everolimus auf ein Level von 4-7 ng/ml eingestellt. Jeder Patient erhielten zusätzlich 500-1000 mg MMF zweimal täglich.

Während des Beobachtungszeitraumes traten keine Abstoßungsreaktionen auf. Jedoch entwickelten in dieser Zeit 12 von den 40 HCV positiven Patient/innen ein Rezidiv, wurden aber erfolgreich mit Interferon und Ribavirin behandelt. Dabei wurde die Dosis der Immunsuppressiva nicht verändert. 6 Teilnehmer/innen verstarben während der Studie - 2 aufgrund eines HCC-Rezidivs, 4 resultierend aus einer kardialen Ursache. Weitere 2 Teilnehmer/innen gingen beim Follow-up während der Studie verloren.

	mTOR Patient/innen [n=28]	CNI Patient/innen [n=51]
Art der Immunsuppression, n [%]	Sirolimus 21/28 [75%] Everolimus 7/28 [25%]	Tacrolimus 40/51 [78%] Cyclosporin 11/51 [22%]
Talspiegel der IS	Sirolimus 4-6 ng/ml Everolimus 4-7 ng/ml	Tacrolimus 5-7 ng/ml Cyclosporin 50-70 ng/ml
MMF zweimal täglich	500-1000 mg	500-1000 mg
HCV-Rezidiv, n [%]	4/15 [26%]	8/25 [30%]
Todesfälle, n [%]	0/28 [0%]	6/51 [12%]
Im Follow-up verloren gegangen, n [%]	1/28 [3%]	1/51 [2%]
Inulin-clearance 24 Monate [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]	57,64	61,98
MDRD4 24 Monate [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]	63,70	72,13

**Tabelle 8: Patientencharakteristika nach dem Follow-up von 24 Monaten**

### 3.2 Verschiedene Formeln zur Berechnung der GFR

Vergleicht man den Mittelwert der IC aller Patient/innen mit dem Mittelwert der Ergebnisse der verwendeten Formeln, kann man erkennen, dass keine dieser Formeln die korrekten Ergebnisse liefert. Den Mittelwerten der IC aller in die Studie miteinbezogenen Patient/innen, die zur Baseline 61,75 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, nach 12 Monaten 63,02 ml/min/1,73m<sup>2</sup> und nach 24 Monaten 60,33 ml/min/1,73m<sup>2</sup> beträgt, sind die Mittelwerte der CKD-EPI sCr und sCysC nach Inker mit 55,04 ml/min/1,73m<sup>2</sup> zu Beginn der Studie, 57,73 ml/min/1,73m<sup>2</sup> nach 12 Monaten und 59,31 ml/min/1,73m<sup>2</sup> nach 24 Monaten am nächsten.

Die Kreatinin-Clearance nach Cockcroft and Gault zeigt verglichen mit der IC in dieser Studie die ungenauesten Werte. Zu Beginn der Studie zeigte sich der größte Unterscheid mit 91,67 (Cl<sub>Krea</sub>) vs. 61,75 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (IC), nach 12 Monaten verkleinerte sich der Unterschied minimal mit 85,02 (Cl<sub>Krea</sub>) vs. 63,02 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (IC), nach 24 Monaten lag der Unterschied bei 78,37 (Cl<sub>Krea</sub>) vs. 60,33 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (IC). Weiters schätzt die Kreatinin-Clearance die Nierenfunktion der Teilnehmer/innen während der gesamten Studie durchwegs zu hoch ein.

Auch die MDRD4 und CKD-EPI überschätzen während des gesamten Studienzeitraumes die Nierenfunktion. Hingegen dazu schätzen die CKD-EPI sCr und sCysC nach Inker, CKD-EPI sCysC nach Inker, CKD-EPI sCysC nach Stevens, GFR nach Hoek und GFR nach Larsson zu niedrig ein.

Ansonsten kann man noch andere Unterschiede zwischen der Berechnung mit Hilfe des sCr und sCysC erkennen. Denn wird in der Formel ausschließlich das sCr verwendet, neigt die GFR im Verlauf abzunehmen. Anders ist es bei der Berechnung der Formel mit Hilfe des sCysC. Hierbei steigt die GFR im Verlauf der 24 Monate an. Vergleicht man dies mit der Inulinclearance, stimmt keines der beiden. Denn im Durchschnitt bleibt die Inulinclearance aller Patient/innen mit 61,75 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, 63,02 ml/min/1,73m<sup>2</sup> und 60,33 ml/min/1,73m<sup>2</sup> im Verlauf ziemlich konstant.

	Baseline	12 Monate	24 Monate
Inulinclearance	61,75	63,02	60,33
MDRD4	78,45	75,11	68,76
Cockroft and Gault	91,67	85,02	78,37
CKD-EPI	74,32	72,01	66,94
CKD-EPI sCr und sCysC nach Inker	54,04	57,73	59,31
CKD-EPI sCysC nach Inker	45,75	50,13	54,70
CKD-EPI sCysC nach Stevens	46,81	51,87	54,35
GFR-Formel nach Hoek	50,04	55,14	57,53
GFR-Formel nach Larsson	47,47	53,15	56,29

**Tabelle 9: Vergleich IC mit verschiedenen eGFR betreffend alle Teilnehmer/innen der Studie, alle Werte sind Mittelwerte mit der Einheit ml/min/1,73m<sup>2</sup>**

### 3.2.1 Verlauf der eGFR von mTOR und CNI über 24 Monate

Betrachtet man den Verlauf der GFR ermittelt mit den einzelnen Formeln, so kann man feststellen, dass die Formeln, die nur das Serumkreatinin berücksichtigen, durchgehend die Nierenfunktion der CNI-Patient/innen besser einschätzen, als der mTOR Patient/innen. Außerdem, wie schon erwähnt, reduziert sich über die 24 Monate die Nierenfunktion bei beiden Gruppen. Beispielsweise nach der Formel von Cockcroft and Gault liegen die Werte zur Baseline bei 81,25 (mTOR) vs. 98,61 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (CNI), nach 12 Monaten bei 75,53 vs. 91,35 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (CNI), und nach 24 Monaten bei 69,80 vs. 84,09 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (CNI). MDRD4 und CKD-EPI werden im nächsten Kapitel näher betrachtet.

Die Formeln, die ausschließlich Serum-Cystatin C als Variable besitzen, zeigen wieder einen anderen Verlauf. Zur Baseline und nach 12 Monaten weist die mTOR-Gruppe eine bessere Nierenfunktion auf. Allerdings nach 24 Monaten ist im Durchschnitt die Nierenfunktion der CNI-Gruppe besser, als die der mTOR-Gruppe. Sowohl bei der mTOR-Gruppe als auch bei der CNI-Gruppe steigt die Nierenfunktion im Verlauf. Am Beispiel von der Formel nach Hoek kann man sehen, dass die Baseline bei 51,03 (mTOR) vs. 49,38 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (CNI), nach 12 Monaten bei 56,11 (mTOR) vs. 54,36 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (CNI) und nach 24 Monaten 56,75 (mTOR) vs. 58,07 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (CNI) liegt. Die Formel nach Larsson liefert folgende Ergebnisse: 48,64 (mTOR) vs. 46,71 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (CNI) zur Baseline, 53,49 vs. 52,86 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (CNI) nach 12 Monaten und 55,63 vs. 56,75 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (CNI) nach 24 Monaten.

Die Formel, die sowohl Serumkreatinin als auch Serum-Cystatin C berücksichtigt, wird im nächsten Kapitel näher betrachtet.

Mit Hilfe der Grafiken kann veranschaulicht werden, dass die Ergebnisse der Formeln bei der mTOR-Gruppe näher an die Ergebnisse des Goldstandards Inulin-Clearance herankommen, als bei der CNI-Gruppe.

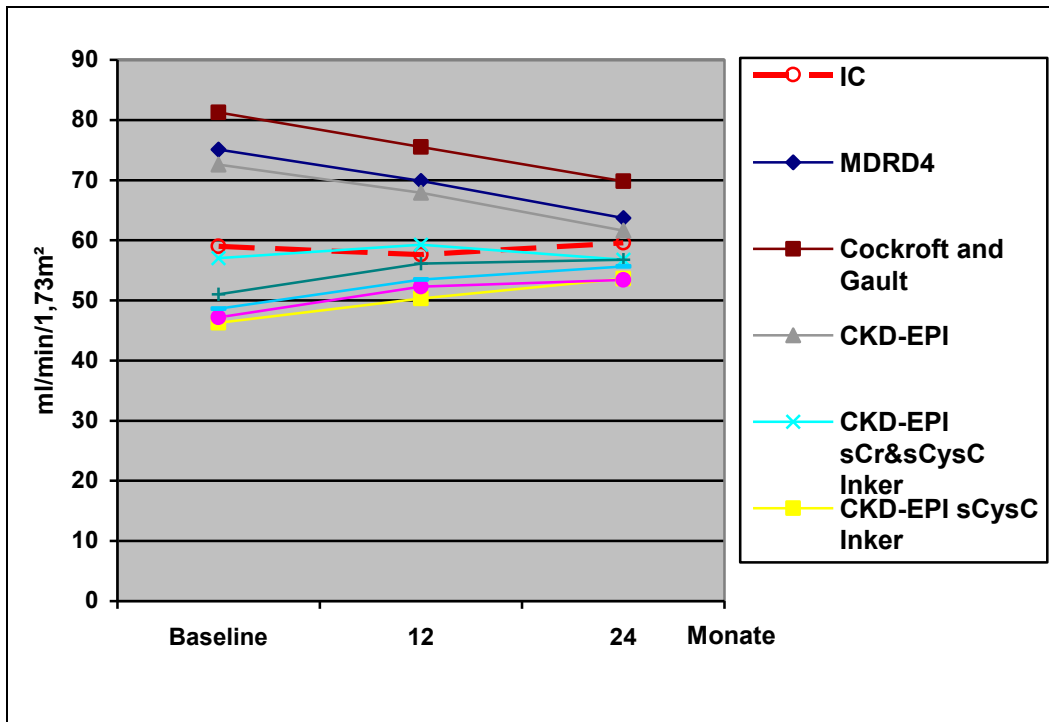


Abbildung 3: Verlauf der Nierenfunktion über 24 Monate der mTOR-Gruppe laut den verschiedenen angewandten Formeln

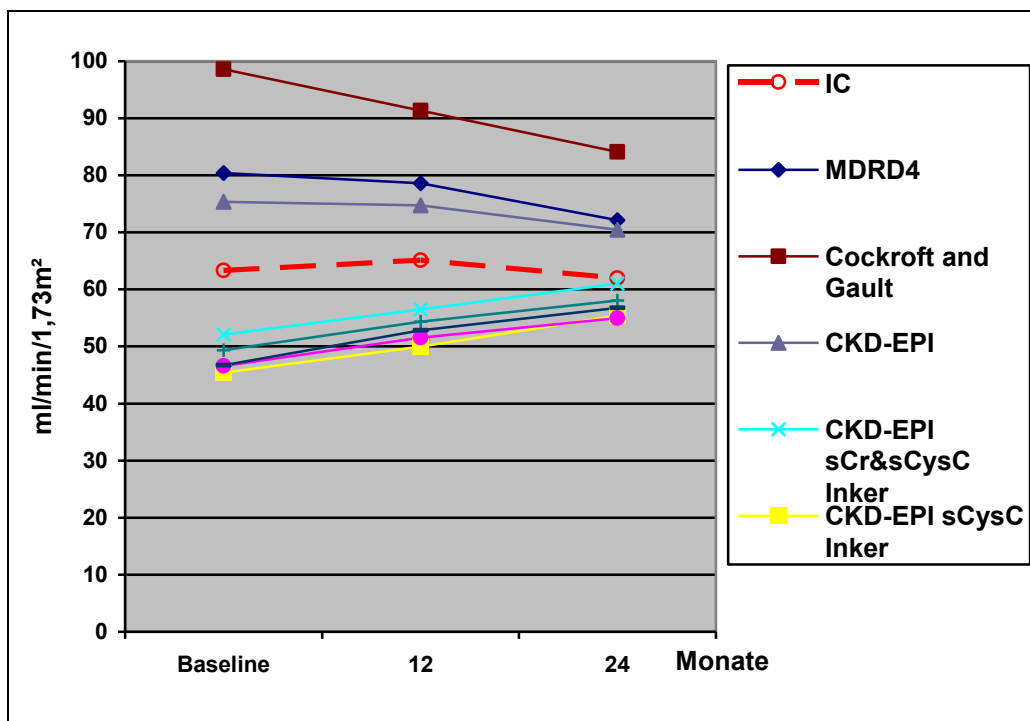


Abbildung 4: Verlauf der Nierenfunktion über 24 Monate der CNI-Gruppe laut den verschiedenen angewandten Formeln

### 3.2.2 Ausgewählte Formeln verglichen mit IC

Die Inulin-Clearance war an der Baseline zwischen den mTOR-Inhibitoren- und CNI-Patient/innen vergleichbar: 59,01 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (mTOR) und 63,34 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (CNI). Während des Studienzeitraumes blieb die IC im Durchschnitt bei beiden Gruppen weitgehend konstant: 59,60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (mTOR) und 65,13 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (CNI) nach 12 Monaten, und 57,64 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (mTOR) und 61,98 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (CNI) nach 24 Monaten.

Die eGFR mit MDRD4 reduzierte sich im Laufe der 24 Monate. Die Baseline war 75,07 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (mTOR) und 80,41 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (CNI). Schon hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Nach 12 Monaten gingen die Werte auf 69,85 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (mTOR) und 78,62 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (CNI) zurück. Schlussendlich lagen die Werte nach 24 Monaten bei 63,70 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (mTOR) und 72,13 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (CNI).

Der Mittelwert von MDRD4 unterschied sich schon zu Beginn signifikant zwischen den beiden Gruppen, sowie nach 6 Monaten (72,92 [mTOR] vs. 81,61 [CNI] ml/min/1,73m<sup>2</sup>), und nach 18 Monaten (66,77 [mTOR] vs. 75,38 [CNI] ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Das Sinken der eGFR berechnet mit MDRD4 war während der Studiendauer sowohl innerhalb der einzelnen Gruppen signifikant, als auch zwischen den beiden Gruppen (p<0,01).

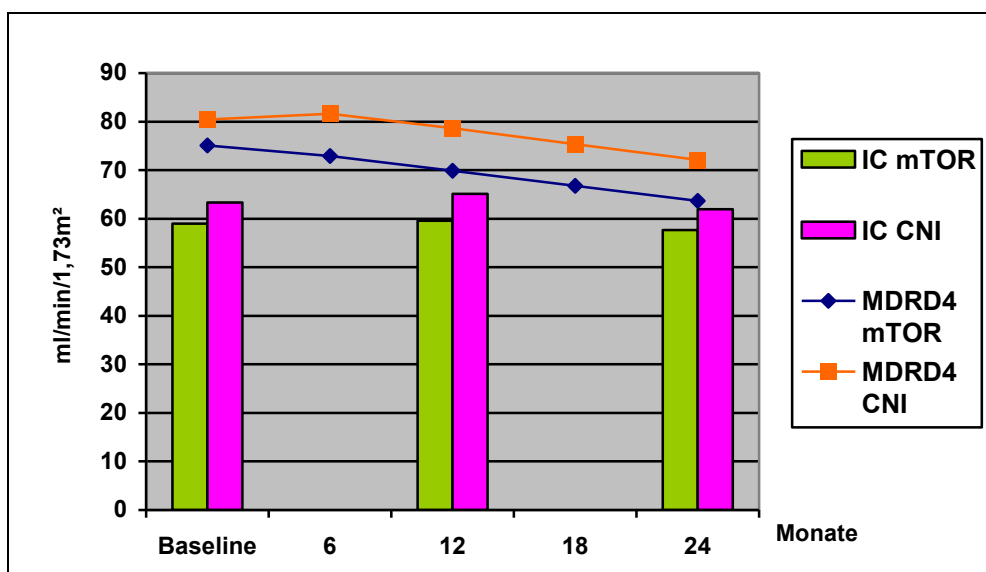
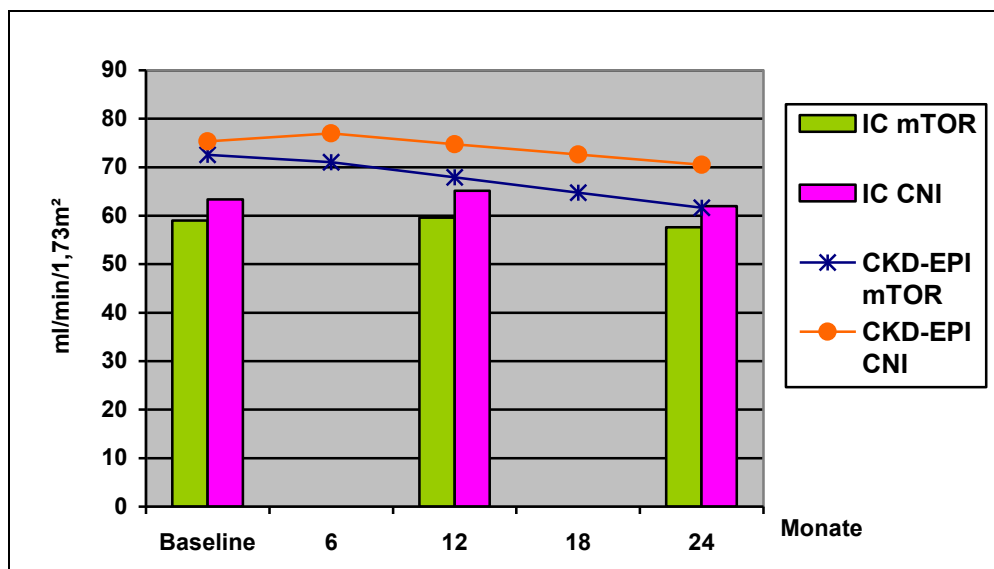


Abbildung 5: Verlauf der IC verglichen mit Verlauf von MDRD4 unterteilt in mTOR und CNI

Auch die Mittelwerte berechnet mit der CKD-EPI Formel nehmen sowohl bei der mTOR-Gruppe, als auch von der CNI-Gruppe, gut sichtbar ab. Bei der Baseline zeigen sie zwar niedrigere Werte, als bei der MDRD4 Formel, allerdings noch immer einen sehr hohe im Vergleich zur IC. Die Baseline war 72,57 (mTOR) vs. 75,33 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (CNI), nach 6 Monaten 71,04 (mTOR) vs. 77,0 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (CNI), nach 12 Monaten 67,90 (mTOR) vs. 74,75 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (CNI), nach 18 Monaten 64,76 (mTOR) vs. 72,62 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (CNI) und nach 24 Monaten 61,62 (mTOR) vs. 70,49 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (CNI).

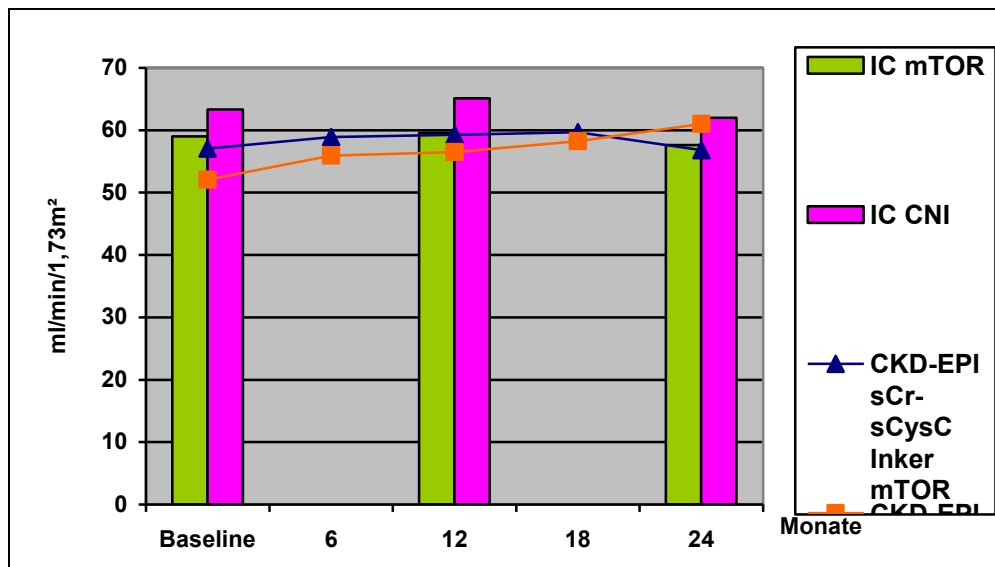


**Abbildung 6: Verlauf der IC verglichen mit Verlauf von CKD-EPI unterteilt in mTOR und CNI**

Die erst kürzlich veröffentlichte Formel CKD-EPI sCr & sCysC nach Inker ist den Werten der IC am nächsten. Laut ihr weist die mTOR-Gruppe eine bessere Nierenfunktion auf, als die CNI-Gruppe. Die Werte der mTOR-Patient/innen bleiben im Durchschnitt weitgehend konstant, die der CNI-Patient/innen steigt stetig an, sodass der Wert der CNI-Gruppe nach 24 Monaten den Wert der mTOR-Gruppe übertrifft. Sieht man sich auf Abbildung 7 den Verlauf der eGFR der mTOR-Gruppe an, so stimmt sie fast mit dem Verlauf der IC der mTOR-Gruppe überein. Denn bei beiden kann man nach 12 Monaten einen Anstieg der Nierenfunktion sehen, allerdings nach 24 Monaten wieder eine Abnahme dieser. Allerdings kann man dies leider von der CNI-Gruppe nicht sagen.

Zur Baseline lagen die Werte bei 57,06 (mTOR) vs. 52,10 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (CNI), nach 6 Monaten verbesserte sich die Nierenfunktion bei beiden Gruppen ein wenig auf 58,90

(mTOR) vs. 55,92 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (CNI), nach 12 Monaten auf 59,28 (mTOR) vs. 56, 48 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (CNI). Nach 18 Monaten zeigte sich bei der mTOR-Gruppe keine wesentliche Verbesserung mehr 59,66 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, hingegen bei der CNI-Gruppe schon 58,23 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Nach 24 Monaten lagen die Werte bei 56,79 (mTOR) vs. 61,03 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (CNI).



**Abbildung 7: Verlauf der IC verglichen mit Verlauf von CKD-EPI sCr & sCysC Inker unterteilt in mTOR und CNI**

Man kann erkennen, dass sowohl bei der IC, bei der MDRD4 Formel als auch CKD-EPI Formel die Gruppe der CNI eine bessere Nierenfunktion aufweist, als die mTOR-Gruppe. Jedoch wenn man den Verlauf der Formel nach Inker beobachtet, zeigt die mTOR-Gruppe eine bessere Nierenfunktion auf. Allerdings ist diese relativ gleichbleibend, bzw. zum Schluss noch einmal leicht abfallend. Im Gegensatz dazu zeigt die CNI-Gruppe eine steigende Tendenz und überholt am Ende der Studie die mTOR-Gruppe.

### 3.3 Nierenfunktionseinschränkung laut eGFR

Zu Beginn der Studie litten, laut dem Goldstandard Inulin-Clearance, 46% (36/79) aller Studienteilnehmer/innen an einem Nierenschaden nach OLT mit einer GFR<60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Keine der verwendeten Formeln kam auf den gleichen Prozentsatz. Die Formeln, die das Serumkreatinin verwenden, ermittelten bei weitem weniger Nierenschäden: MDRD4 24% (19/79), Cockcroft and Gault 13% (10/71), CKD-EPI 28% (22/79). Hingegen die Formeln, die das Serum-Cystatin C verwenden, ermittelten zu viele Nierenschäden: Hoek 53% (42/79), Larsson und CKD-EPI sCysC nach Stevens 56% (44/79), CKD-EPI sCysC nach Inker 54% (43/79). Nur die Formel CKD-EPI sCr & sCysC nach Inker kam annähernd auf den gleichen Anteil an Nierenschäden mit 47% (37/79)

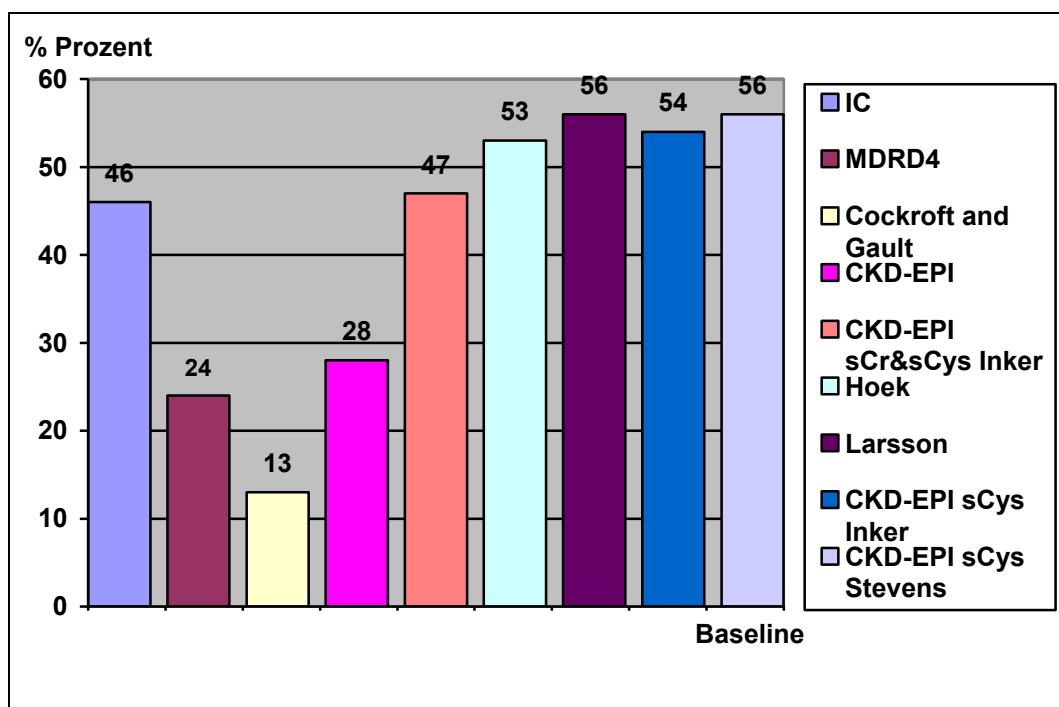
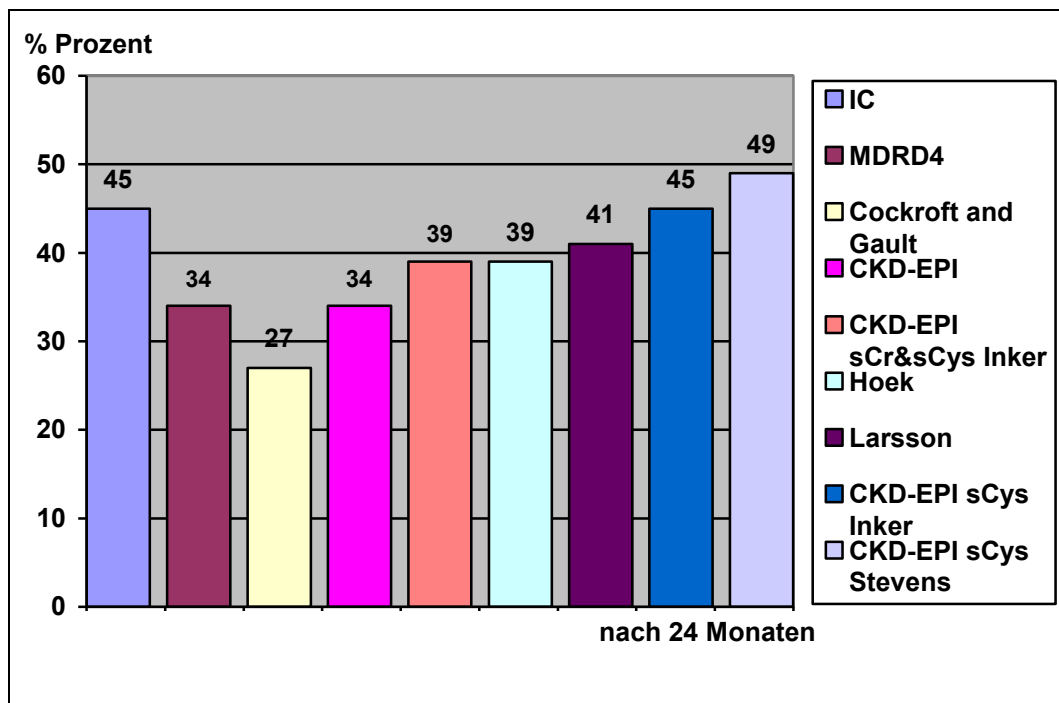


Abbildung 8: Prozent der Nierenschädigungen zu Beginn der Studie laut den verwendeten Formeln verglichen mit IC

Nach 24 Monaten ist laut Inulin-Clearance annähernd der gleich hohe Prozentsatz, 45% (32/71), von einer Nierenschädigung nach OLT betroffen. Die Formeln überschätzen Großteils die Nierenfunktion, sodass bei den meisten Formeln weniger als 45% eine Nierenschädigung haben. Laut MDRD4 weisen nur 32% (23/71) eine Nierenschädigung mit einer Funktion unter 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> auf, sowie bei Cockroft and Gault 27% (19/71), Hoek 39% (28/71), Larsson 41% (29/71), CKD-EPI 34% (24/71) und CKD-EPI sCr & cCysC nach Inker 39% (28/71). Die CKD-EPI sCysC nach Stevens stufte dafür Personen falsch niedrig ein, sodass mehr als die richtigen 45%, nämlich 49% (35/71) eine Nierenfunktionseinschränkung aufzeigen. Allein die Formel CKD-EPI sCysC nach Inker ergab gleich viele Personen mit Nierenschaden wie die IC mit 45% (32/71).



**Abbildung 9: Prozent der Nierenschädigungen nach 24 Monaten laut den verwendeten Formeln verglichen mit IC**

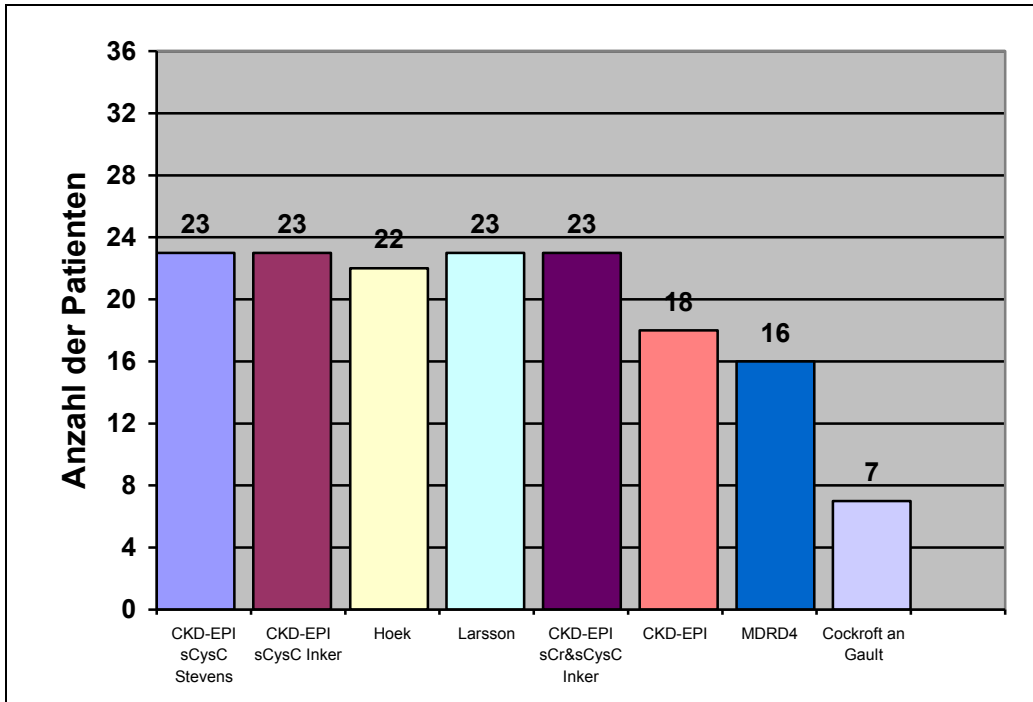
Zur Baseline waren insgesamt 36 Patient/innen von einem Nierenschaden betroffen. Die einzelnen Formeln identifizierten jedoch nie alle als richtig positiv bezüglich Nierenschaden. Manche waren falsch positiv, andere wieder falsch negativ. Wenn man wieder die sCr-Formeln getrennt von den sCysC-Formeln betrachtet, so schnitten die sCr-Formeln wieder schlechter ab. Denn MDRD4 erkannte nur 16/36 richtig, Cockroft and Gault 7/36 und CKD-

EPI 18/36. Die sCysC-Formeln machten mindestens 61% der Betroffenen ausfindig: Hoek 22/36, Larsson, CKD-EPI sCr & sCysC nach Inker, CKD-EPI sCysC nach Inker und CKD-EPI sCysC nach Stevens 23/36.

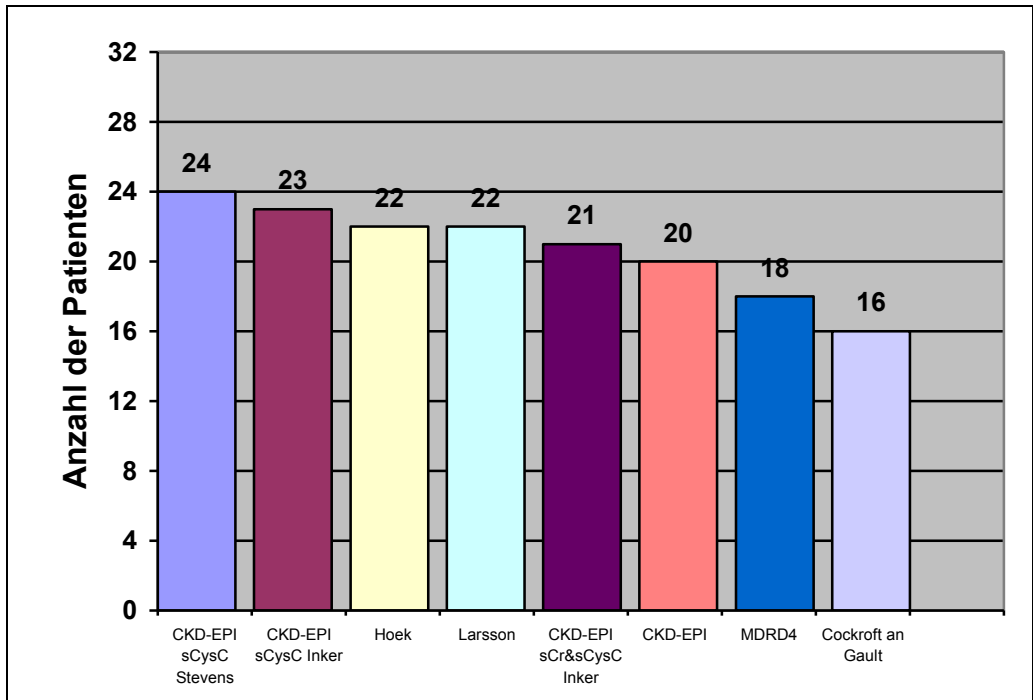
Auch nach 24 Monaten änderte sich das Ergebnis nur wenig. Erneut schnitten die sCysC-Formeln besser als die sCr-Formeln ab. Die MDRD4 Formel erkannte nur 18 dieser 32 tatsächlich betroffenen Personen mit einer gemessenen GFR kleiner als 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> richtig. Weiters erkannte die Kreatinin-Clearance nach Cockroft and Gault 16/32, CKD-EPI 19/32, Hoek 23/32, Larsson 22/32, CKD-EPI sCysC nach Stevens 24/32, CKD-EPI sCysC nach Inker 23/32 und CKD-EPI sCr & sCysC nach Inker 21/32.

	Nierenschaden % Baseline	Richtig erkannt	Nierenschaden % 24 Monate	Richtig erkannt
MDRD4	24	16/36 (44%)	32	18/32 (56%)
Cockroft and Gault	13	7/36 (19%)	27	16/32 (50%)
CKD-EPI	28	18/36 (50%)	34	20/32 (63%)
CKD-EPI sCr & sCysC nach Inker	47	23/36 (64%)	39	21/32 (66%)
Hoek	53	22/36 (61%)	39	22/32 (69%)
Larsson	56	23/36 (64%)	41	22/32 (69%)
CKD-EPI sCysC nach Inker	54	23/36 (64%)	45	23/32 (72%)
CKD-EPI sCysC nach Stevens	56	23/36 (64%)	49	24/32 (75%)

**Tabelle 10: Errechnete Nierenschäden in % der jeweiligen Formel inklusive Auflistung der Anzahl der richtig erkannten**



**Abbildung 10: Veranschaulichung der mittels IC identifizierten Nierenschädigungen zur Baseline (n=36) und den richtig identifizierten Nierenschädigungen mit Hilfe der Formeln**



**Abbildung 11: Veranschaulichung der mittels IC identifizierten Nierenschädigungen nach 24 Monaten (n=32) und den richtig identifizierten Nierenschädigungen mit Hilfe der Formeln**

### 3.3.1 Nierenschaden - mTOR verglichen mit CNI im Verlauf von 24 Monaten

Zu Beginn der Studie zeigten laut IC 54% (15/28) der mTOR-Gruppe und 41% (21/51) der CNI-Gruppe eine GFR<60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> auf. Die verwendeten Formeln konnten nur einen Bruchteil richtig aufdecken. Die Cockcroft and Gault Formel schnitt dabei aufs Neue am schlechtesten ab. Laut dieser litten nur 18% (5/28) der mTOR-Gruppe an einem Nierenschaden nach OLT anstatt der tatsächlichen 54%, und nur 10% (5/51) der CNI-Gruppe anstatt 41%. Unter anderem erkannte sie nur 20% der Betroffenen der mTOR-Gruppe und 19% der CNI-Gruppe richtig. Die Formeln, die ausschließlich Serum-Cystatin C berücksichtigen, unterschätzten sowohl bei der mTOR- als auch bei der CNI-Gruppe die Nierenfunktion. Weiters deckten alle sCysC-Formeln gleich viele Patient/innen auf – 60% richtig bei der mTOR-Gruppe und 67% richtig bei der CNI-Gruppe, außer die Formel nach Hoek, die nur 62% Übereinstimmung bei der CNI-Gruppe aufwies. Zur Baseline kann man erkennen, dass die Formeln bei der CNI-Gruppe häufiger richtig positiv in Bezug auf Nierenschaden waren.

	mTOR-Inhibitoren	CNI	Richtig erkannt mTOR bzw. CNI
Inulinclearance n, [%]	15/28 [54%]	21/51 [41%]	
MDRD4 n, [%]	7/28 [25%]	12/51 [24%]	4/15 [27%] bzw. 13/21 [62%]
Cockcroft and Gault n, [%]	5/28 [18%]	5/51 [10%]	3/15 [20%] bzw. 4/21 [19%]
CKD-EPI n, [%]	8/28 [29%]	14/51 [27%]	5/15 [33%] bzw. 13/21 [62%]
CKD-EPI sCr & sCysC nach Inker n, [%]	13/28 [46%]	24/51 [47%]	9/15 [60%] bzw. 14/21 [67%]
Hoek n, [%]	16/28 [57%]	26/51 [51%]	9/15 [60%] bzw. 13/21 [62%]
Larsson n, [%]	17/28 [61%]	27/51 [53%]	9/15 [60%] bzw. 14/21 [67%]
CKD-EPI sCysC nach Stevens n, [%]	17/28 [61%]	27/51 [53%]	19/15 [60%] bzw. 14/21 [67%]
CKD-EPI sCysC nach Inker n, [%]	17/28 [61%]	26/51 [51%]	9/15 [60%] bzw. 14/21 [67%]

**Tabelle 11: Nierenschaden mTOR-Inhibitoren Gruppe verglichen mit CNI-Gruppe zur Baseline inkl. Auflistung der richtig erkannten Nierenschäden aufgeteilt auf mTOR und CNI**

Im Laufe der Studie entwickelten 48% der mit mTOR-Inhibitoren immunsupprimierten Patient/innen einen Nierenschaden, inklusive den Patient/innen, die schon vor Beginn der Studie einen Nierenschaden hatten. Sowie 43% der CNI-Patient/innen entwickelten bzw. hatten einen Nierenschaden. Mit den verschiedenen angewendeten Formeln konnten nie alle davon betroffenen Personen ausfindig gemacht werden. Wenn man die richtig erkannten betrachtet, so schneidet die MDRD4 Formel und die Kreatininclearance nach Cockcroft and Gault am schlechtesten ab. Zwar deckte die Cockcroft and Gault Formel 70% der mTOR-Gruppe richtig auf, jedoch nur 37% der CNI-Gruppe. Besonders die Cockcroft an Gault Formel überschätzte häufig die Nierenfunktion, denn laut dieser haben nur 37% der mTOR-Gruppe und 20% der CNI-Gruppe einen Nierenschaden.

Unter anderem ist zu sehen, dass die Formeln bei der mTOR-Gruppe häufiger richtig einen Nierenschaden nach OLT erkannten, als bei der CNI-Gruppe. Sowohl CKD-EPI sCysC nach Stevens identifizierte 85% und CKD-EPI sCr & sCysC nach Inker erkannten 77% der wirklich an einem Nierenschaden leidenden Patient/innen der mTOR Gruppe. Bei der CNI-Gruppe wurden mit Hilfe der Formeln höchstens nur 68% aufgedeckt.

	mTOR-Inhibitoren	CNI	Richtig erkannt mTOR bzw. CNI
Inulinclearance n, [%]	13/27 [48%]	19/44 [43%]	
MDRD4 n, [%]	11/27 [41%]	12/44 [27%]	8/13 [62%] bzw. 10/19 [53%]
Cockroft and Gault n, [%]	10/27 [37%]	9/44 [20%]	9/13 [70%] bzw. 7/19 [37%]
Hoek n, [%]	11/27 [41%]	17/44 [39%]	9/13 [69%] bzw. 13/19 [68%]
Larsson n, [%]	12/27 [44%]	17/44 [39%]	9/13 [69%] bzw. 13/19 [68%]
CKD-EPI n, [%]	12/27 [44%]	12/44 [27%]	9/13 [69%] bzw. 11/19 [58%]
CKD-EPI sCysC nach Inker n, [%]	13/27 [48%]	19/44 [43%]	10/13 [77%] bzw. 13/19 [68%]
CKD-EPI sCysC nach Stevens n, [%]	15/27 [56%]	20/44 [45%]	11/13 [85%] bzw. 13/19 [68%]
CKD-EPI sCr & sCysC nach Inker n, [%]	13/27 [48%]	15/44 [34%]	10/13 [77%] bzw. 11/19 [58%]

**Tabelle 12: Nierenschaden mTOR-Inhibitoren Gruppe verglichen mit CNI-Gruppe nach 24 Monaten inkl. Auflistung der richtig erkannten Nierenschäden aufgeteilt auf mTOR und CNI**

### 3.3.2 Entwicklung der Nierenfunktion über 24 Monate gemessen mit der IC

Mit Hilfe der Inulinclearance wurde im Abstand von 12 Monaten die Nierenfunktion aller Studienteilnehmer/innen gemessen. Bei der Betrachtung aller Teilnehmer/innen wiesen 36/79 (46%) einen Nierenschaden mit einer GFR unter 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> auf. Nach 12 Monaten besserte sich diese bei 9 Patient/innen, sodass nur mehr 27/79 (34%) eine aufzeigten. Bei der Gruppe der mTOR-Inhibitoren blieb der Anteil mit Nierenschaden relativ konstant mit 15 (54%) bzw. 13 (46% und 48%) Betroffenen. Bei der Gruppe der CNI hatten bei der Baseline 21/51 (41%) einen Nierenschaden, dafür nach 12 Monaten nur mehr 14/51 (27%) und nach 24 Monaten 19/44 (43%).

	Baseline	12 Monate	24 Monate
Nierenschaden n, [%]	36/79 [46%]	27/79 [34%]	32/71 [45%]
Nierenschaden mTOR n, [%]	15/28 [54%]	13/28 [46%]	13/27 [48%]
Nierenschaden CNI n, [%]	21/51 [41%]	14/51 [27%]	19/44 [43%]

**Tabelle 13: Anteil der Patient/innen mit Nierenschaden nach OLT zur Baseline, nach 12 bzw. 24 Monaten**

### 3.4 Proteinurie

Zu Beginn der Studie hatten 20 Patient/innen der CNI-Gruppe (20/51 - 39%) und 14 Patient/innen der mTOR-Inhibitoren-Gruppe (14/28 - 50%) eine Proteinurie, die über 300mg/d lag (p=0,05). Am Ende der Studie hatten 18 Patient/innen (18/44 – 42%<sup>9</sup>) der CNI-Gruppe und 17 Patient/innen (17/27 – 62%) der mTOR-Inhibitoren-Gruppe einen Harnprotein-Spiegel von über 300mg/d. Somit kann man sehen, dass die Anzahl der Betroffenen innerhalb der CNI-Gruppe abnahm, dafür innerhalb der mTOR-Gruppe zunahm. Diese Zunahme ist jedoch statistisch gesehen nicht signifikant (p=0,09). Signifikant ist dafür die erhöhte Anzahl der mit mTOR-Inhibitoren immunsupprimierten Patient/innen gegenüber der CNI-Gruppe, die eine Proteinurie haben (p=0,03).

	Baseline	24 Monate
<u>CNI:</u>		
Totales Harnweiß < 300mg/d	31/51 [61%]	26/44 [58%]
Totales Harnweiß > 300mg/d	20/51 [39%]	18/44 [42%]
<u>mTOR:</u>		
Totales Harnweiß < 300mg/d	14/28 [50%]	10/27 [38%]
Totales Harnweiß > 300mg/d	14/28 [50%]	17/27 [62%]

**Tabelle 14: Proteinurie verglichen zwischen CNI-Gruppe und mTOR-Gruppe**

## 4 DISKUSSION

Es ist bekannt, dass die Nierenfunktion nach einer OLT abnimmt. Aufgrund der potentiell nephrotoxischen Immunsuppression, Alterung der Empfänger/innen und Begleiterkrankungen wie Hypertension und Diabetes mellitus ist dieses Phänomen auf lange Sicht gesehen nach einer OLT unumgänglich (41,42). Seitdem die Nierenfunktion eine der Hauptparameter des MELD-Scores ist, steigt die Anzahl der Patient/innen, die schon vor einer der OLT eine massive NINS aufweisen, stetig (56,57).

Bezüglich des Nierenschadens aufgrund von CNI wurde herausgefunden, dass eine Reduktion der Dosis oder überhaupt das Absetzen von CNI beim Großteil der OLT-Patient/innen die Nierenfunktion wieder ansteigt. Dies lässt wieder an eine dosisabhängigen Nierenschaden denken, der teilweise reversibel ist (58). Vor kurzem veröffentlichte Berichte empfehlen eine Reduktion der CNI-Dosis 30 Tage nach der OLT, um, in Hinblick auf die immunologische Situation der Patient/innen, gleich erfolgreich zu sein wie mit der Aufrechterhaltung der CNI-Therapie (49). Ein immunsuppressives Regime, das die renale Funktion nicht beeinflusst, aber dennoch effizient genug in ihrer Wirkung ist, wurde bis jetzt noch nicht gefunden, wäre aber sehr wichtig (59). Anhand dieser Studie kann man sehen, dass die protektive Wirkung von mTOR-Inhibitoren auf die Nierenfunktion nur mittels errechneter GFR stimmt. Die gemessene GFR kann dies leider nicht bestätigen.

Die Verwendung der einzelnen Formeln ist eingeschränkt, besonders nach einer OLT (46,55). Um ein wirkliches Ergebnis bezüglich des Einflusses der Immunsuppression auf die Nierenfunktion der Patient/innen erhalten zu können, muss man eine Messung dieser durchführen (60).

In der von uns durchgeführten Studie zeigte die IC zur Baseline zwischen den mTOR-Patient/innen und CNI-Patient/innen vergleichbare Ergebnisse. Die CNI-Gruppe schnitt sogar den gesamten Studienzeitraum über besser ab, als die mTOR-Gruppe. Anders ist es bei den errechneten Clearance-Werten. Diese lieferten nämlich unterschiedliche Ergebnisse, abhängig davon, ob das Serumkreatinin und/oder das Serum-Cystatin C verwendet wurden. Bei den Formeln, die das Serumkreatinin beachten, schnitt die CNI-Gruppe durchgehend besser als die mTOR-Gruppe ab (vgl. Abbildung 3-6). Die Formeln, die das Serum-Cystatin C miteinbeziehen, schätzten die mTOR-Gruppe besser als die CNI-Gruppe ein. Jedoch am Ende der Studie überschritt die Nierenfunktion der CNI-Gruppe erneut die Nierenfunktion der mTOR-Gruppe. Den gesamten Verlauf über, lieferte die Formel CKD-EPI sCr&sCysC nach

Inker Durchschnitt-Ergebnisse, die nahe bei den tatsächlichen Durchschnitt-Ergebnissen der IC lagen (vgl. Abbildung 7). Auch Ergebnisse der Studie von Inker ergaben, dass die Kombination von Serumkreatinin und Serum-Cystatin C genauer zur Bestimmung einer NINS ist, als ein Marker alleine. Allerdings berichten sie unter anderem darüber, dass diese Formel nicht gut für Transplantation-Patient/innen anwendbar ist. Dieses Patientengut wurde in ihre Studie nicht eingeschlossen, da sie bald nach Beginn Unterschiede zwischen den NINS-Patient/innen und den Transplantations-Patientinnen bemerkten (64).

Zu beachten wäre noch, dass die eGFR, bezogen auf alle Studienteilnehmer/innen, die mittels Serumkreatinin alleine oder in Kombination mit Serum-Cystatin C bestimmt wurde, im Verlauf der Studie stetig abnahm. Dafür nahm die eGFR, die alleinig mit Serum-Cystatin C eruiert wurde, innerhalb der 24 Monate laufend zu (vgl. Tabelle 9).

Die im klinischen Alltag am häufigsten verwendete Formel MDRD4 überschätzte die GFR beider Gruppen und versagte in dieser Studie bei der genauen Berechnung der GFR der CNI-Patient/innen als auch der mTOR-Patient/innen, denn die Nierenfunktion wurde bei allen Patient/innen über die gesamten 24 Monate zu hoch eingeschätzt. Schon andere Studien berichteten von der Überschätzung der GFR bei OLT Patientinnen mittels MDRD4 (45,65). Darüber hinaus, zeigte sich bei den ermittelten GFR immer ein Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen auf, der aber laut IC nur kaum vorhanden, sondern recht stabil war (vgl. Abbildung 5).

In beiden Gruppen wurde im Laufe der Studie eine minimale Abnahme der IC gemessen (vgl. Abbildung 10). Die Ergebnisse der gemessenen Clearance bestätigen die kürzlich veröffentlichten Resultate, dass Patient/innen mit CNI eine CNI-Nephrotoxizität aufweisen können, aber um dies zu beweisen, müsste eine Nierenbiopsie durchgeführt werden. Die Mutmaßung bezüglich der CNI-Nephrotoxizität basiert hauptsächlich darauf, dass sich das Serumkreatinin nach dem Absetzen der CNI kurzzeitig verbessert. Jedoch kann das auch nur ein Zeichen der renalen Vasodilatation sein. (62). Obwohl sich die Faktoren, die das Serumkreatinin beeinflussen, zum Beispiel die Muskelmasse der Patient/innen, in der postoperativen Phase wieder normalisieren, erreicht das Serumkreatinin trotzdem keinen Normalwert mehr (63). Das kann eventuell zu der falsch berechneten GFR beitragen.

Betrachtet man alle Studienteilnehmer/innen, so erkannte keine der verwendet Formeln alle von einem Nierenschaden betroffenen Personen. Zu Beginn der Studie unterschätzten alle sCysC-Formeln die Nierenfunktion. Im Gegensatz dazu überschätzten die sCr-Formeln die Nierenfunktion. Die Formel CKD-EPI sCr&sCysC nach Inker war vom Prozentsatz her mit

47% der IC am nächsten, denn diese machte 46% ausfindig (vgl. Abbildung 8). Betrachtet man die Übereinstimmungen der richtig positiven Nierenschäden, so schnitt diese Formel mit 64% gleich ab, wie die anderen sCysC-Formeln (vgl. Tabelle 10). Ein wenig anders sieht es nach 24 Monaten aus, denn hier überschätzten die meisten Formeln die Leistung der Niere und entdeckten eine kleinere Zahl. Alleinig Die CKD-EPI sCysC nach Inker ergab nach 24 Monaten einen gleich großen Anteil an Nierenschäden. Jedoch stimmten nur 72% der Personen überein. Hingegen bei der CKD-EPI sCysC nach Stevens stimmten 75% überein. Bei all den anderen Formeln noch weniger (vgl. Abbildung 9, Tabelle 10). Was man daraus erkennen kann ist, dass die Formeln am Ende der Studie bessere und genauere Ergebnisse lieferten als zu Beginn. Außerdem schneiden auch hier die sCysC-Formeln besser als die sCr-Formeln ab, aber keine der Formeln schneidet durchgehend gleich gut ab – einmal ist die eine näher dran, dann die andere.

Sieht man sich die Anzahl der Nierenschäden, ermittelt mit Hilfe der eGFR, an, so kann man wiederum keine Tendenz zu etwas sehen. Denn zu Beginn der Studie wurden mehr Nierenschäden aus der CNI-Gruppe richtig identifiziert, allerdings nach 24 Monaten waren weitaus mehr Übereinstimmungen bei der mTOR-Gruppe. Zur Baseline schnitten alle sCysC-Formeln gleich ab (vgl. Tabelle 11), nach 24 Monaten war die Formel CKD-EPI sCysC nach Stevens diejenige mit den meisten Übereinstimmungen (vgl. Tabelle 12).

Betrachtet man den Verlauf der Patient/innen gemessen mit der Inulin-clearance, unterteilt in die mTOR-Gruppe und CNI-Gruppe, konnte man sehen, dass der Anteil der von einem Nierenschaden nach OLT Betroffenen über die 24 Monate bei der mTOR-Gruppe leicht zurückging. Dafür stieg der Anteil bei der CNI-Gruppe ein wenig. Doch im Großen und Ganzen hielt sich die Anzahl der Betroffenen relativ konstant (vgl. Tabelle 13).

Schon eine andere Studie beschrieb, dass die Proteinurie bei Patient/innen nach einer Umstellung von Calcineurin-Inhibitoren auf mTOR-Inhibitoren zunahm (61). Die Tatsache, dass die Patient/innen, die mTOR-Inhibitoren stärker davon betroffen sind, wurde auch mit Hilfe der Bestimmung des Ausmaßes der Proteinurie im Rahmen dieser Studie bestätigt. Denn nach 24 Monaten waren 62% der mTOR-Gruppe, hingegen nur 42% von einer Proteinurie über 300mg/d betroffen (vgl. Tabelle 14).

Zusammenfassend kann man sagen, dass diese durchgeführte Studie der erste Bericht über gemessene Nierenfunktion und ihrer Entwicklung im Laufe von 24 Monaten nach einer OLT ist. Die Nierenfunktion wurde zwischen Patient/innen, die mTOR-Inhibitoren und Patient/innen, die Calcineurin-Inhibitoren erhalten, verglichen. Mit dieser Studie wurde

gezeigt, dass die mTOR basierende Immunsuppression nach einer OLT keine relevanten positiven Effekte für die Behandlungssicherheit und für das Langzeitergebnis aufweist. Bei Patient/innen mit mTOR-Inhibitoren nahm die Nierenfunktion, gemessen mit IC, ab. Verglichen dazu nahm die gemessene Nierenfunktion der Patient/innen mit CNI sogar zu. Damit kann man die gefürchtete starke Nephrotoxizität der CNI in Frage stellen.

Weiters kann man nicht behaupten, dass eine Formel die richtige wäre um die GFR bei Patient/innen nach einer OLT zu berechnen. Einmal schnitt eine Formel besser ab, das nächste Mal die andere. Was man dennoch sagen kann ist, dass die Formeln, die das Serum-Cystatin C beachten, genauere Ergebnisse lieferten als diejenigen mit Serumkreatinin. Diese Erkenntnis wurde schon in anderen Studien gewonnen (46).

## 5 LITERATURVERZEICHNIS

1. Pfitzmann R, Neuhaus P, Hetzer R. Organtransplantation. Berlin: de Gruyter; 2001. S. 3-4
2. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. In: Surgery, Gynecology & Obstetrics Band 117. 1963. S. 659-676
3. Starzl TE, Fung JJ. Themes of liver transplantation. In: Hepatology; 2010. 51: 1869-84
4. Eckart U. Illustrierte Geschichte der Medizin. 2. Auflage. Berlin: Springer-Verlag; 2011. S. 160
5. Singer PA, Siegler M, Lantos JD, Emond JC, Whittington PF, Thistlethwaite JR, Broelsch CE. The ethical assessment of innovative therapies: liver transplantation using living donors. In: Theoretical medicine 1990. 11(2): S. 87–94
6. Collaborative Transplant Study (zitiert 2012 Nov 15). URL:<http://www.ctstransplant.org>
7. European Liver Transplant Registry (zitiert 2012 Nov 15). URL:<http://www.eltr.org>
8. Abteilung Transplantation AKH Wien. LeberTX. (Online). (zitiert 2012 Nov 16); Verfügbar auf: URL:<http://www.transplantation.meduniwien.ac.at/transplantation>
9. Genzyme. Die Lebertransplantation. (Online). 2012 (zitiert 2012 Nov 16); Verfügbar auf: URL:[http://www.genzyme.de/thera/transp/de\\_p\\_tp\\_thera-transp-orgaleber.asp](http://www.genzyme.de/thera/transp/de_p_tp_thera-transp-orgaleber.asp)
10. Eurotransplant. MELD. (Online). 2012 (zitiert 2012 Nov 17); Verfügbar auf: URL:[http://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=public\\_meld](http://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=public_meld)
11. Balletshofer B, Claussen CD, Häring HU. Leber und Gastrointestinaltrakt. Stuttgart: Thieme; 2009. S. 39-40
12. Neuhaus PJ, Vittekind CF. Klassifikation maligner Tumoren des Gastrointestinaltrakts II. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007. S. 43-44

13. University of Washington. Hepatitis Web Study - Discussion. (Online). 2006 (zitiert 2012 Nov 17); Verfügbar auf: URL:[depts.washington.edu/hepstudy/mgmt/mgmt/ascitesMgmt/discussion.html](http://depts.washington.edu/hepstudy/mgmt/mgmt/ascitesMgmt/discussion.html)
14. Neuhaus P, Pfitzmann R. Aktuelle Aspekte der Lebertransplantation. 2. Auflage. Bremen: UNI-MED Verlag; 2005.
15. Hauss J, Fangmann J. Kurzfassung: "Lebertransplantation: Wen wann listen?". Gastroenterologie 2002; 40: S 36-38
16. Krukemeyer MG, Lison AE. Transplantationsmedizin. Berlin: de Gruyter; 2006. S. 186-203
17. Bechstein O, Wullstein C. Transplantation abdomineller Organe – Was gibt es Neues?. 1. Auflage. Bremen: UNI-MED Verlag; 2005. S. 50-70
18. Varma V, Mehta N, Kumaran V, Nundy S. Indications and Contraindications for Liver Transplantation. International Journal of Hepatology 2011; 2011. Article ID 121862, 9 pages
19. Pratschke S, Loehe F, Graeb C, Jauch KW, Angele MK. Transplantation marginaler Lebern: Ein Ausweg auf dem Organmangeldilemma?. Zentralblatt Chirurgie 2009; 134(2): 107-112
20. Bhargave P, Vaidya S, Dick AAS, Dighe M. Imaging of Orthotopic Liver Transplantation: Review. American Journal of Roentgenology 2011 March; 196(3): 15-25
21. Kniepeiss D. Lebertransplantation. (Online). (zitiert 2012 November 20); Verfügbar auf: URL:<https://vmc.medunigraz.at/moodle/course/view.php?id=474>
22. Caspary WF, Leuschner U, Zeuzem S. Therapie von Leber- und Gallekrankheiten. 2. Auflage. Berlin: Springer-Verlag; 2001. S. 452-455
23. Pillai AA, Levitsky J. Overview of immunosuppression in liver transplantation. World Journal of Gastroenterology 2009 September 14; 15(34): 4225-4233
24. Zarrinpar A, Busuttill RW. Immunomodulating options for liver transplant patients. Expert Review of Clinical Immunology 2012 August; 8(6): 565-578

25. Voss MH, Molina AM, Motzer RJ. mTOR inhibitors in advanced renal cell carcinoma. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2011 August; 25(4): 835–852
26. Silbernagel S, Despopoulos A. Taschenatlas Physiologie. 7. Auflagen. Stuttgart: Thieme; 2007. S. 148-187
27. Keller CK, Geberth S. Praxis der Nephrologie. 2. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007.
28. Abbott Renal Care. Was bedeutet die GFR?. (Online). 2012 (zitiert 2012 November 28); Verfügbar auf: URL:<http://hyperpara.abbott.at/cms/cms.php?pageName=11>
29. Bauer E, Piontek K, Bochmann H. Medizinisches Labor Dresden. Berechnung der glomerulären Filtrationsrate. (Online). 2012 (zitiert 2012 November 29); Verfügbar auf: URL:<http://www.lab-d-e.de/analysen/formelberechnungen/glomerulaere-filtration/>
30. Kampmann JP, Hansen JM. Glomerular filtration rate and creatinine clearance. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1981 Juli; 12(1): 7-14
31. Abbott Diagnostics. Laborlexikon-Cystatin C. (Online). 2011 (zitiert 2012 November 29); Verfügbar auf: URL:<http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/c/Cystatin%20C.htm>
32. Bhan I. Nephromatic. Intelligent renal calculators. (Online). 2012 (zitiert 2012 November 29); Verfügbar auf: URL:<http://www.nephromatic.com/egfr.php>
33. Eriksen BO, Mathisen UD, Melsom T, Ingebretsen OC, Jenssen TG et al. Cystatin C is not a better estimator of GFR than plasma creatinine in the general population. *Kidney International* 2010 Dezember. 78(12); 1305-1311
34. Breitmaier E, Jung G. Organische Chemie. 5. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2005. S. 878
35. Elecampane. Inula helenium. (Online). 2009 Juli (zitiert 2012 November 30); Verfügbar auf: URL:<http://wildflowerfinder.org.uk/Flowers/E/Elecampane/Elecampane.htm>

36. Vitalstoff Journal. Inulin. (Online). 2012 (zitiert 2012 November 30); Verfügbar auf: URL:<http://www.vitalstoff-journal.de/vitalstoff-lexikon/i/inulin/>
37. Hänsel R, Sticher O. Pharmakognosie Phytopharmazie. 9. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2010. S. 501
38. Pedersen A, Sandström B, Van Amelsvoort JM. The effect of ingestion of inulin on blood lipids and gastrointestinal symptoms in healthy females. British Journal of Nutrition 1997 Aug; 78(2): 215–222
39. Logemy. Sinistrin. (Online). 2012 (zitiert 2012 Dezember 3); Verfügbar auf: URL:<http://www.logemy.com/?t=Articles&article=sinistrin>
40. Diagnosia. Inutest 25% Ampullen. (Online). 2012 (zitiert 2012 Dezember 4); Verfügbar auf: URL:<http://www.diagnosia.com/de/medikament/inutest-25-ampullen>
41. Merion RM. Current status and future in liver transplantation. Seminars in liver disease 2010 November; 30(4): 411-421
42. Fisher NC, Nightingale PG, Gunson BK, Lipkin GW, Neuberger JM. Chronic renal failure following liver transplantation. Transplantation 1998 Juli 15; 66: 59-66
43. Lamattina JC, Mezrich JD, Fernandez LA, D'Alessandro AM, Djamali et al. A Native kidney function following liver transplantation using calcineurin inhibitors: single-center analysis with 20 years of follow-up. Clinical transplantation 2013 Jänner 7; 27(1): 1-10
44. Ekonyan G. Chronic kidney disease and classification: the quest for refinements. Kidney International 2007 November; 72(10): 1183-1185
45. Boudville N, Salama M, Jeffrey JP, Ferrari P. The inaccuracy of cystatin C and creatinine-based equations in predicting GFR in orthotopic liver transplant recipients. Nephrology Dialysis Transplantation 2009; 24(9): 2926-2930
46. Wagner D, Kniepeiss D, Stiegler P, Zitta S, Bradatsch A et al. The assessment of GFR after orthotopic liver transplantation using Cystatin C and Creatinine based equations. Transplant International 2012 Mai; 25(5): 527-536

47. Wetzels JF, Kiemeneij LA, Swinkels DW. Age and gender-specific reference values of estimated GFR in Caucasians: the Nijmegen Biomedical Study. *Kidney International* 2007 September; 72(5): 632-637
48. Fischer L, Klempnauer J, Beckebaum S, Metselaar HJ, Neuhaus P et al. A randomized controlled study to assess the conversion from CNI to everolimus after liver transplantation – PROTECT. *American Journal of Transplantation* 2012 Juli; 12(7): 1855-1865
49. De Simone P, Neves F, De Carlis L, Metselaar HJ, Beckebaum S et al. Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in de novo liver transplant recipients: a randomized controlled trial. *American Journal of Transplantation* 2012 November; 12(11): 3008-3020
50. Kniepeiss D, Iberer F, Grasser B, Schaffellner S, Stadlbauer V, Tscheliessnigg KH. A single-center experience with retrograde reperfusion in liver transplantation. *Transplant Int.* 2003; 26: 730-735
51. Finney H, Newman DJ, Gruber W. Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on the Behring nephelometer system (BNA, BN II). *Clinical Chemistry* 1997 Juni; 43(6): 1016-1022
52. Benkert A, Micheel B, Schössler W, Warsinke A. Mischen und gleich messen: Creatinin spezifisch und einfach bestimmen mit dem Size Exclusion Redox-labeled Immunoassay (SERI). *Biospektrum*; 1: 31-33
53. Uhlig K, Macleod A, Craig J, Lau J, Levey AS, Levin A et al. Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International* 2006 Dezember; 70(12): 2058-2065
54. Kuehnle HF, von Dahl K, Schmidt FH. Fully enzymatic inulin determination in small volume samples without deproteinization. *Nephron* 1992; 62(1): 104-107
55. Calmus Y, Conit F, Cluzel P, Hill G, Antoine C et al. Prospective assessment of renal histopathological lesions in patients with end-stage liver disease: Effects on long-term renal function after liver transplantation. *Journal of Hepatology* 2012; 57: 572-576

56. Sharma P, Welch K, Eikstadt R, Marrero JA, Lok AS. Renal outcomes after liver transplantation in the model for end-stage liver disease era. *Liver Transplantation* 2009 September; 15(9): 1142-1148
57. Gonwa TA, McBride MA, Anderson K, Mai ML, Wadei H, Ahsan N. Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplant (OLTX) in the US: where will MELD lead us? *American Journal of Transplantation* 2006 November; 6(11): 2651-2659
58. Farkas SA, Schnitzbaue AA, Kirner G, Obed A, Banas B, Schlitt JH. Calcineurin inhibitor minimization protocols in liver transplantation. *Transplant International* 2009; 22(1): 49-60
59. Boudjema K, Camus C, Saliba F, Calmus Y, Salamé E et al. Reduced dose tacrolimus with mycophenolate mofetil vs. standard-dose tacrolimus in liver transplantation. a randomized study. *American Journal of Transplantation* 2011 Mai; 11(5): 965-976
60. Wagner D, Zitta S, Rosenkranz AR. Estimating Glomerular Filtration Rate. *New England Journal of Medicine* 2012 September; 367: 1261-1264
61. Uhlmann D, Weber T, Ludwig S, Ludwig B, Bartels M et al. Long-term outcome of conversion to sirolimus monotherapy after liver transplant. *Experimental and clinical transplantation* 2012 Februar; 10(1): 30-38
62. Kubal C, Cockwell P, Gunson B, Jesky M, Hanvesakul R et al. Chronic kidney disease after nonrenal solid organ transplantation: a histological assessment and utility of chronic allograft damage index scoring. *Transplantation* 2012 Februar 27; 93(4): 4006-4011
63. Stravitz RT, Carl DE, Biskobing DM. Medical management of the liver transplanted recipient. *Clinics in Liver Disease* 2011 November; 15(4): 821-843
64. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI et al. Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C. *New England Journal of Medicine* 2012 Juli; 367: 20-29

65. Gerhardt T, Pöge U, Stoffel-Wagner B, Palmedo H, Sauerbruch T, Woitas RP. Creatinine-based glomerular filtration rate estimation in patients with liver disease: the new Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation is not better. *European Journal of Gastroenterology&Hepatology* 2011 November; 23(11): 969-973