

Aus der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen

Abteilung Kinderheilkunde I mit Poliklinik

(Schwerpunkt: Hämatologie, Onkologie, Gastroenterologie,
Nephrologie, Rheumatologie)

**Toxizität durch Immunsuppressiva nach
Lebertransplantation im Kindesalter – Erfassung
und Behandlung**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Lips, Hannah Luisa (geb. Baier)

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. E. Sturm, Ph.D.

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Quante

Tag der Disputation: 21.09.2023

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung	9
1.1	Lebertransplantation im Kindesalter	9
1.1.1	Indikationen.....	9
1.1.2	Transplantationstechniken	10
1.2	Immunsuppressive Therapie nach pädiatrischer Lebertransplantation ..	11
1.3	Komplikationen nach pädiatrischer Lebertransplantation	12
1.3.1	Toxizität der Immunsuppressiva	12
1.3.2	Infektionen und Abstoßungsreaktionen.....	13
1.3.3	Chirurgische Komplikationen	14
1.4	Immunmodulierende Therapie mit Mesenchymalen Stromazellen	15
1.4.1	Konzept der Transfusion Mesenchymaler Stromazellen.....	16
1.4.2	Sicherheit und Verträglichkeit	16
1.5	Hydrochlorothiazid zur Behandlung Calcineurininhibitor-induzierter arterieller Hypertonie.....	17
1.6	Fragestellung	19
2	Material und Methoden.....	20
2.1	Therapieschema	20
2.2	Erfassung von Komplikationen	21
2.2.1	Zeitpunkte der Datenerfassung.....	21
2.2.2	Erhobene Parameter.....	21

2.2.3	Errechnete Parameter.....	23
2.2.4	Indikationen zur Lebertransplantation.....	23
2.2.5	Arterielle Hypertonie und andere nicht-chirurgische Komplikationen.....	24
2.2.6	Chirurgische Komplikationen	25
2.3	MYSTEP-Score.....	26
2.4	Retrospektive Kohortenstudie zu Sicherheit und Effektivität von HCT ...	27
2.4.1	HCT- und Kontrollgruppe	28
2.4.2	Elektrolytverschiebungen unter HCT-Therapie.....	28
2.5	Statistische Auswertverfahren	29
3	Ergebnisse	30
3.1	Komplikationen nach pädiatrischer Lebertransplantation	30
3.1.1	Patientenkohorte.....	30
3.1.2	Indikationen.....	32
3.1.3	Patienten- und Transplantatüberleben.....	34
3.1.4	Immunsuppressive Therapie.....	34
3.1.5	Nicht-chirurgische Komplikationen.....	36
3.1.6	Chirurgische Komplikationen	37
3.2	MYSTEP-Score.....	41
3.3	Retrospektive Kohortenstudie zu Sicherheit und Effektivität von HCT ...	43
3.3.1	Studienkohorte.....	43
3.3.2	Arterielle Hypertonie in HCT- und Kontrollgruppe.....	45

3.3.3	Elektrolyte, Nierenfunktion und Harnsäure unter HCT-Therapie	46
4	Diskussion	48
4.1	Nicht-chirurgische Komplikationen	51
4.2	Vaskuläre und biliäre Komplikationen.....	52
4.3	MYSTEP-Score.....	57
4.4	Therapie der CNI-induzierten aHTN mit HCT	58
5	Zusammenfassung.....	63
6	Literaturverzeichnis.....	65
7	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	74
8	Anhang	76
9	Erklärung zum Eigenanteil.....	90
10	Veröffentlichungen.....	91

Alphabetisches Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ADV	Adenovirus
aHTN	arterielle Hypertonie
AK	Antikörper
ALV	Akutes Leberversagen
ANA	Antinukleäre Antikörper
AP	Alkalische Phosphatase
ATG	Antithymozytenglobulin
BD	Blutdruck
BMI	Body-Mass-Index
Ca	Kalzium
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
Cl	Chlorid
CMV	Zytomegalievirus
CNI	Calcineurininhibitor
CSA	Cyclosporin A
DDLT	Deceased Donor Liver Transplant
EBV	Ebstein-Barr-Virus
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
ELTR	European Liver Transplant Registry
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
ft4	freies Thyroxin
GGA	Gallengangsatresie
γ -GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Hb	Hämoglobin
HCT	Hydrochlorothiazid
INR	International Normalized Ratio
i. S.	im Serum
IQR	Interquartilsabstand
K	Kalium
KG	Körpergewicht
LDH	Laktatdehydrogenase
LKM	Liver Kidney Microsome Antigen
LDLT	Living Donor Liver Transplant
LT	Lebertransplantation
Max	Maximum
MELD	Model of End Stage Liver Disease
Min	Minimum
MiSOT-I	Mesenchymal Stem Cells in Solid Organ Transplantation Phase I
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MSC	Mesenchymale Stromazellen
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin
MW	Mittelwert
MYSTEP	Mesenchymal Stem Cells in Pediatric Liver Transplantation
Na	Natrium
NCC	Natrium-Chlorid-Cotransporter
NHBPEP	National High Blood Pressure Education Program Working Group on Children and Adolescents
ns	nicht signifikant
PCR	Polymerase-Kettenreaktion

PELD	Pediatric End Stage Liver Disease
PFIC	Progressive Familiäre Intrahepatische Cholestase
pLT	pädiatrische Lebertransplantation
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PTH	Parathormon
PTA	Perkutane transluminale Angioplastie
PTCD	Perkutane transhepatische Cholangiodrainage
PTLD	Posttransplantat Lymphoproliferative Disease
RI	Resistance Index
SDS	Standard Deviation Score
SLT	Split-Lebertransplantation
SMA	Smooth Muscle Antigen
SPAK	STE20/SPS1-related, proline-alanine-rich kinase
SRTR	Scientific Registry of Transplant Recipients
TSH	Thyrotropin
UKT	Universitätsklinik Tübingen
V.	Vena
WNK	Lysine Deficient Protein Kinase
1-YSR	1-Year Survival Rate

1 Einführung

1.1 Lebertransplantation im Kindesalter

Die pädiatrische Lebertransplantation (pLT) hat sich seit den 1980er Jahren als Standardtherapie des akuten und chronischen Leberversagens sowie verschiedener hepatischer Stoffwechselerkrankungen etabliert. Durch chirurgische und medizinische Fortschritte konnte das Patienten- und Transplantatüberleben nach pLT seitdem erheblich verbessert werden. Entscheidenden Einfluss hatten dabei sowohl die Weiterentwicklung von chirurgischen Operationstechniken, effektiver immunsuppressiver Therapie und perioperativem Management, als auch die interdisziplinäre Zusammenarbeit eines Teams der Chirurgie, Pädiatrie, Anästhesie und Intensivmedizin [1, 2].

1.1.1 Indikationen

Die Indikationen zur Lebertransplantation (LT) unterscheiden sich bei Kindern grundsätzlich vom Erwachsenen [2].

Die häufigste LT-Indikation bei Kindern ist die Gallengangsatresie (GGA) [3]. Es handelt sich um eine fibro-obliterierende Cholangiopathie unklarer Genese, die sowohl die extra- als auch die intrahepatischen Gallenwege betrifft. Innerhalb weniger Wochen kommt es zum Verschluss der großen Gallengänge. Eine Resektion der vernarbten Gallenwege und des Narbengewebes an der Porta hepatis, gefolgt von einer Portoenterostomie (Operation nach Kasai) soll die Galledrainage wiederherstellen und die Regeneration der Leberfunktion fördern. Die Kasai-OP ist jedoch ein palliativer Eingriff, eine progressive Leberfibrose kann im besten Fall verlangsamt werden und lange kompensiert bleiben. Die Mehrheit der operierten Kinder müssen in den ersten Lebensjahren lebertransplantiert werden [3, 4]. Laut European Liver Transplant Registry (ELTR) wurden 71% der <2-Jährigen und 34% der 2- bis 15-Jährigen zwischen 1988 und 2015 wegen cholestatischer Lebererkrankungen transplantiert [5]. Dazu zählen ne-

ben der GGA das Alagille-Syndrom und genetische Erkrankungen aus der Gruppe der Progressiven Familiären Intrahepatischen Cholestase (PFIC).

Metabolische Erkrankungen wie α_1 -Antitrypsin-Mangel, Zystische Fibrose und Morbus Wilson sind die zweithäufigste Indikation für pLT. Sie machen gemäß ELTR 9% bei den <2-Jährigen und 23% bei den 2- bis 18-Jährigen aus [5].

Andere Indikationen stellen Malignome oder Autoimmune Lebererkrankungen dar [6]. Autoimmune Lebererkrankungen wie die Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) oder Autoimmunhepatitiden können durch eine chronische Entzündung in eine Leberzirrhose übergehen oder auch als fulminante Hepatitis zum Akuten Leberversagen (ALV) führen [7]. Gemäß ELTR wurden bei <2-Jährigen 4% der pLT wegen eines Malignoms, 5% wegen Zirrhose und 8% wegen ALV durchgeführt, bei 2- bis 18-Jährigen waren es 6% Malignome, 12% Zirrhosen und 16% ALV [5].

1.1.2 Transplantationstechniken

Die erste LT war eine pädiatrische und wurde 1963 von Thomas E. Starzl an einem 3-Jährigen mit GGA durchgeführt [8]. Bis in die 1980er Jahre blieb die Transplantation eines ganzen Organs mit möglichst identischen Maßen wie denen des Empfängers die einzige Möglichkeit der pLT. Da das Organangebot bei weitem nicht den Bedarf decken konnte und so die Todesfälle der gelisteten Kinder zunahmen, kam es zur Entwicklung weiterer Verfahren zur Lebertransplantation [9]. Heute sind neben der postmortalen Transplantation eines ganzen Organs (DDLT) die Split-Lebertransplantation (SLT) und die Lebendspende (LDLT) hinsichtlich des Transplantatüberlebens mindestens gleichwertige Optionen [10, 11].

1.2 Immunsuppressive Therapie nach pädiatrischer Lebertransplantation

Bahnbrechend für das immunsuppressive Management nach LT war die Einführung der Calcineurininhibitoren (CNI), von denen vor allem Cyclosporin A (CSA) und Tacrolimus die Basis der Immunsuppression nach pLT bilden. CNI inaktivieren die Serin-Threonin-Phosphatase Calcineurin, die die Transkription von Zytokinen wie Interleukin-2 stimuliert und so Teil der T-Zellaktivierung ist [12]. Als wirksame Inhibitoren der T-Zellaktivierung und der Entwicklung einer Alloreaktion bilden CNI das Fundament der Immunsuppression vor allem in der frühen Phase nach LT. Die Anwendung kann in Kombination mit Kortikosteroiden und Antimetaboliten wie Mycophenolat-Mofetil (MMF) erfolgen [13, 14]. Im Vergleich mit CSA wird Tacrolimus aktuell aufgrund besseren langfristigen Patienten- und Transplantatüberlebens bei geringerer Steroiddosis bevorzugt [13].

Eine Alternative zu CNI können in der Langzeittherapie, abhängig vom Risiko- und Nebenwirkungsprofil des Empfängers, die mTOR-Inhibitoren Sirolimus und Everolimus sein. Die bisherigen Erfahrungen beruhen aber auf Einzelanwendungen und begrenzten Daten aus unkontrollierten Studien, so dass die Präparate für die Anwendung noch nicht zugelassen sind [15]. Durch Kombinationstherapie mit MMF oder mTOR-Inhibitoren kann die CNI-Dosis und somit das Risiko Dosis-abhängiger Nebenwirkungen reduziert werden. Kortikosteroide können in der Regel nach 3 bis 6 Monaten ausgeschlichen werden [14, 16]. Oft wird zusätzlich eine Induktionstherapie mit dem Interleukin-2-Rezeptorantagonisten Basiliximab verabreicht [17]. Eine Induktion mit Antithy-mozytenglobulin (ATG) kommt nur in Ausnahmefällen zum Einsatz [17, 18]

Immunsuppressiva sind für eine suffiziente Transplantatfunktion nötig, eine Überdosierung ist aufgrund der ausgeprägten Nebenwirkungen jedoch zu vermeiden. Um unerwünschte Wirkungen zu minimieren und Abstoßungsreaktionen frühzeitig zu erkennen, sollte in jedem Fall ein regelmässiges engmaschiges Monitoring von Medikamentenspiegeln und Leberenzymen erfolgen [14].

1.3 Komplikationen nach pädiatrischer Lebertransplantation

Nach pLT können verschiedene Komplikationen das Patienten- und Transplantatüberleben beeinträchtigen. In die frühe postoperative Phase fallen vor allem chirurgische Komplikationen, akute Abstoßungsreaktionen und akute Infektionen [1]. Im weiteren Verlauf rücken nicht-chirurgische Komplikationen in den Vordergrund. Diese stehen häufig in einem Zusammenhang mit Imbalancen zwischen immunologischer Kontrolle und Abwehr von Infektionen peri- und postoperativ, sowie der Toxizität der eingesetzten Immunsuppressiva [14]. Langfristig wird der Outcome in erster Linie von der lebenslangen Immunsuppression und deren Nebenwirkungen bestimmt [19, 20].

1.3.1 Toxizität der Immunsuppressiva

CNI als zentrale immunsuppressive Therapie sind hauptverantwortlich für die Immunsuppressiva-assoziierte Langzeit-Morbidität [14, 21].

Die Nebenwirkungen der CNI Tacrolimus und CSA sind sehr ähnlich. So treten dosisabhängig Nephrotoxizität, Neurotoxizität und arterielle Hypertonie (aHTN) auf, die nach Dosisreduktion oder Absetzen des Medikaments meist reversibel sind [22]. Es kann außerdem zu Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie und Hyperglykämie kommen. Weitere chronische Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie sind die Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung (PTLD), häufig assoziiert mit Epstein-Barr-Virus (EBV), sowie Infektionen mit opportunistischen Erregern wie *Pneumocystis jirovecii*. Bei CSA treten zusätzlich Hirsutismus und Gingivahyperplasie auf [16, 20].

Unter allen CNI-assoziierten Nebenwirkungen nach pLT ist die aHTN eine der häufigsten Komplikationen [23, 24]. In einer retrospektiven Register-Studie von McLin et al. zeigten sich bei 27,5% der Patienten 5 bis 10 Jahre nach pLT erhöhte Blutdruckwerte (BD) [25]. Folgeschäden der aHTN, besonders ein steigendes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkte oder zere-

brovaskuläre Insulte, Herzinsuffizienz durch hypertensive Kardiomyopathie und Niereninsuffizienz durch hypertensive Nephropathie, beeinflussen Langzeitüberleben und Morbidität im Erwachsenenalter [26-28].

1.3.2 Infektionen und Abstoßungsreaktionen

Infektionen stellen die häufigste letale Komplikation nach pLT dar [29]. Im ersten Monat nach pLT treten meist bakterielle nosokomiale Infektionen wie Wundinfekte, Harnwegsinfekte, Venenkatheter-assoziierte Septikämien oder Pneumonien auf. Die Mehrheit wird durch Enterokokken, Streptococcus viridans, Staphylococcus aureus und Enterobacteriaceae ausgelöst. Seltener treten in dieser Phase Candida-Infektionen auf. Erreger wie das Zytomegalievirus (CMV) und Aspergillus-Spezies spielen mit Dauer der IS eine zunehmende Rolle. Rekurrenz von chronischen Hepatitis B- oder C-Infektionen spielt bei pädiatrischen LT-Empfängern eine untergeordnete Rolle [30].

Abstoßungsreaktionen lassen sich auf zwei Mechanismen zurückführen: T-Zell- und Antikörper (AK)-vermittelte Abstoßung, die jeweils nach Zeitpunkt (früh, < 6 Monate vs. spät, > 6 Monate) und Fulminanz (akut vs. chronisch) eingeteilt werden [31].

Die zelluläre Abstoßungsreaktion betrifft fast die Hälfte der Patienten mindestens einmal und stellt den zweithäufigsten Grund für eine Retransplantation dar [32]. Als frühe akute Reaktion (<6 Monate) verläuft diese oft mild, ist mit Kortikosteroiden behandelbar und nicht vergesellschaftet mit erhöhtem Transplantatverlust [33, 34]. Die späte akute Abstoßung hat ein hohes Risiko für Transplantatverluste [35]. Sie betrifft nach pLT besonders oft Jugendliche mit ungenügender Therapieadhärenz [36].

AK-vermittelte Abstoßungsreaktionen treten vermutlich bei <1% aller Patienten auf, bei sensibilisierten Patienten jedoch in bis zu 5% [37]. In den ersten Stun-

den nach LT kann es, häufig im Kontext mit donor-spezifischen AK, zu einer (hyper-) akuten Abstoßungsreaktion kommen [38, 39].

Die chronische Abstoßung beinhaltet Elemente der zellulären und humoralen Immunantwort und geht mit wiederholten Episoden von akuten Abstoßungsreaktionen einher [34]. Sie hat seit der Einführung von Tacrolimus stark abgenommen und betrifft etwa 5% der Patienten [32].

1.3.3 Chirurgische Komplikationen

Neben akuten Infektionen und Abstossungsreaktionen dominieren vor allem chirurgische Komplikationen die Frühphase nach pLT [20]. Dazu zählen (Nach-) Blutungen, primäres Transplantatversagen, sowie Stenosen, Thrombosen oder Insuffizienzen der Anastomosen. Besondere Bedeutung und großen Einfluss auf die akute Mortalität haben vaskuläre und biliäre Komplikationen wie Thrombosen von A. hepatica und V. portae, Obstruktionen des venösen Ausflusstraktes sowie Gallengangsstenosen und -leckagen [2, 40].

Vaskuläre Komplikationen sind unter allen Komplikationen die häufigste Ursache für eine Retransplantation [29].

Die Anastomose der A. hepatica trägt das höchste Thromboserisiko, führt bei frühem Verschluss zu ausgedehnten Nekrosen des Transplantats und stellt das größte Risiko für einen Verlust des Transplantats dar [20, 32, 33]. Um ein Transplantatversagen und eine notfallmäßige Retransplantation zu verhindern, sind eine frühe Diagnose und chirurgische Revision nötig [41]. Stenosen der A. hepatica treten ebenfalls meist im Anastomosenbereich auf und können zum kompletten Gefäßverschluss mit Thrombose führen. Sie können via Doppler-Ultraschall erkannt und mit Ballondilatation (Perkutane transluminale Angioplastie, PTA) oder chirurgischer Revision behandelt werden [20].

Komplikationen der V. portae können asymptomatisch sein, sich unspezifisch mit Aszites, Varizenblutung oder Splenomegalie manifestieren, aber auch zu

Transplantatversagen führen. Thromben der Pfortader können interventionell oder operativ entfernt werden [20, 42]. Bei Stenosen ist die PTA die Therapie der Wahl und führt in der Regel zu guten Erfolgen [43]. Sowohl A. hepatica als auch V. portae werden in der Regel End-zu-End anastomosiert.

In der Rekonstruktion des venösen Ausflusstrakts wurde ursprünglich die V. cava inferior des Empfängers durch die des Spenders ersetzt. Mittlerweile ist die Piggy-back-Technik, bei der die V. cava des Empfängers erhalten bleibt, verbreiteter [20, 43]. Stenosen des venösen Ausflusstrakts können ein akutes Budd-Chiari-Syndrom verursachen und sollten mit Ballondilatation therapiert werden [20, 44].

Biliäre Komplikationen wie Gallengangsstenosen oder -leckagen sind mit 5 - 30% der pLT relativ häufig [36]. Sie treten oft im Kontext mit Komplikationen der A. hepatica auf und sind mit einem erhöhten Risiko für Transplantatversagen und einer höheren Mortalität assoziiert [45]. Bei erwachsenen Patienten werden die Gallenwege wenn möglich End-zu-End anastomosiert, bei Kindern kann aufgrund der kleineren Kaliber eine biliodigestive Anastomose (BDA) nötig sein. Biliäre Komplikationen können operativ oder interventionell durch Perkutane transhepatische Cholangiodrainage (PTCD) oder Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) in der Regel gut behandelt werden [20, 46].

1.4 Immunmodulierende Therapie mit Mesenchymalen Stromazellen

Nach Organtransplantation besteht häufig eine Imbalance zwischen immunologischer Kontrolle und Toxizität der eingesetzten Immunsuppressiva. Ausserdem kann auch unter CNI-Therapie eine effektive Immunsuppression ausbleiben, so dass das Transplantat im Verlauf fibrosiert [47, 48]. Daher sind alternative Therapieansätze zur Immunmodulation und Reduktion immunsuppressiver Medikamente Bestandteil aktueller Studien. Unter anderem von Mesenchymalen

Stromazellen (MSC) erhofft man sich einen Nutzen mit höherer Toleranzentwicklung und geringerer Toxizität immunsuppressiver Medikamente nach solider Organtransplantation [49, 50]

1.4.1 Konzept der Transfusion Mesenchymaler Stromazellen

MSC kommen unter anderem in Knochenmark, Fettgewebe und Nabelschnurblut vor. Sie sind pluripotente Progenitorzellen mit hohem Proliferations- und Differenzierungspotential, wirken unter anderem Gewebe-regenerierend, antiinflammatorisch und immunmodulierend. Mechanismen der Immunmodulation sind die Interaktion mit B- und T-Lymphozyten, sowie Dendritischen Zellen und Natürlichen Killer-Zellen [49, 51]. Dabei könnten MSC nicht nur helfen, Abstoßungsreaktionen und Transplantatversagen zu verhindern, sondern auch durch Dosisreduktion der Immunsuppressiva deren toxische Nebenwirkungen verringern [52, 53].

Für den Einsatz nach Knochenmarkstransplantation wurden MSC erstmals von Lazarus et al in einer Phase I-Studie in vitro expandiert und später erfolgreich retransfundiert [54]. Auch nach soliden Organtransplantationen wurden MSC in ersten Studien eingesetzt [50, 55, 56]. Die MiSOT-I-Studie untersuchte den MSC-Einsatz nach LT erwachsener Patienten. Eine erste Dosis Multipotenter Adulter Progenitorzellen wurde intraoperativ direkt in die V. portae verabreicht, eine weitere Gabe erfolgte zwei Tage später intravenös [53]. Bezüglich Machbarkeit und Patientensicherheit zeigten die bisherigen Studien gute Ergebnisse, eine Aussage über die Effektivität ist aktuell noch nicht möglich [57, 58]

1.4.2 Sicherheit und Verträglichkeit

Die systematische Erfassung und quantitative Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit einer Therapie ist insbesondere bei der Einführung neuartiger Behandlungsmethoden wichtig. Für die Anwendung von MSC bei Erwachsenen

wurde dafür der MiSOT-I-Score entwickelt, um behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse nach MSC-Transfusion bei organtransplantierten Erwachsenen zu dokumentieren. Der MiSOT-I-Score dokumentiert und quantifiziert Ereignisse bezüglich pulmonaler, portaler und systemischer Toxizität [59]. Die Anwendung von MSC bei Kindern verlangt in besonderer Weise nach einem engmaschigen Monitoring möglicher akuter Nebenwirkungen durch die Anwendung der MSC. Deswegen wurde der MiSOT-I-Score angepasst und als MYSTEP-Score an einer Kontrollgruppe lebertransplantierten Kinder erprobt [60].

1.5 Hydrochlorothiazid zur Behandlung Calcineurininhibitor-induzierter arterieller Hypertonie

CNI induzieren aHTN über verschiedene Pathomechanismen. Eine systemische und renale Vasokonstriktion wird über das Renin-Angiotensin-System und möglicherweise auch durch Endothelin vermittelt [61-63]. Zusätzlich kommt es durch die CNI-inhibierte Stickstoffmonoxid-Synthese zu einer verminderten Vasodilatation [61]. Kalziumkanalblocker könnten der dadurch bedingten Nachlasterhöhung erfolgreich entgegenwirken [64].

Als weiterer Mechanismus wurde in präklinischen Studien die Aktivierung des renalen Natrium-Chlorid-Cotransporters (NCC) durch CNI beschrieben [65, 67] (Abbildung 1). Bekannt ist dieser Pathomechanismus bereits bei dem sehr seltenen Krankheitsbild des Gordon-Syndroms (auch Familiäre hyperkaliämische Hypertonie oder Pseudohypoaldosteronismus Typ 2), das in seinen Symptomen den CNI-Nebenwirkungen ähnelt [68]. Die NCC-Induktion im distalen Nierentubulus verursacht über eine verstärkte Salzresorption aHTN und vermindert gleichzeitig die Kalium-Ausscheidung im Sammelrohr. Das Thiaziddiuretikum Hydrochlorothiazid (HCT) führt zu einer reversiblen Hemmung des NCC. Daher könnte HCT die CNI-induzierte Aktivierung des NCC selektiv antagonisieren und der CNI-assoziierten Hypertonie vorbeugen [65].

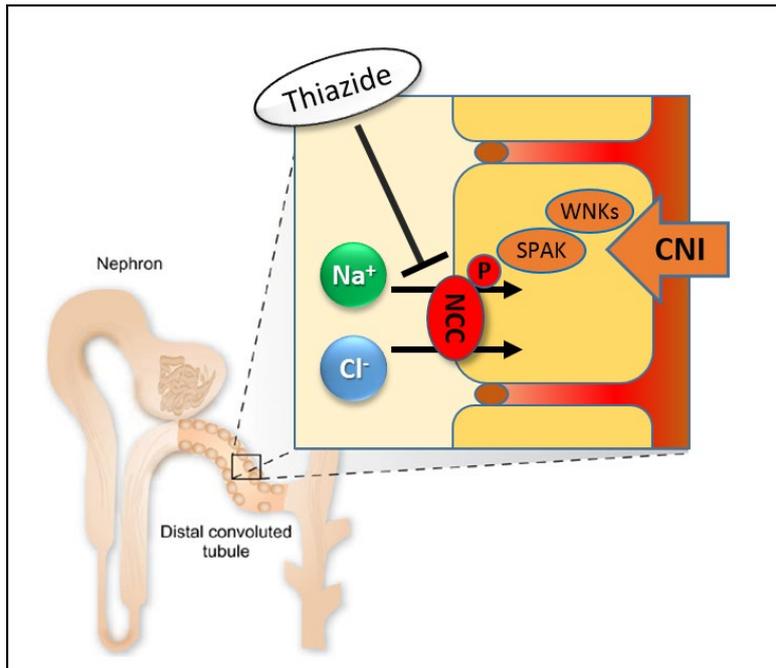


Abbildung 1: Calcineurininhibitoren (CNI) aktivieren den Natrium-Chlorid-Cotransporter (NCC) über die Kinasen WNK und SPAK [65]. Der NCC kann über Thiazide selektiv blockiert werden (Hartleif et al, adaptiert von Coffman et al [66])

Na⁺, Natrium; Cl⁻, Chlorid; P, Phosphat

Das Medikament HCT wird in der Pädiatrie bei verschiedensten nephrologischen Indikationen eingesetzt und ist bezüglich seiner Sicherheit und Verträglichkeit hinreichend erprobt [69, 70]. Ob der Einsatz von HCT bei Patienten nach pLT einen günstigen Einfluss auf die Kontrolle der aHTN hat, wurde bisher noch nicht untersucht.

1.6 Fragestellung

Für diese Promotionsarbeit wurden folgende Ziele definiert:

- 1. Erfassung unerwünschter Wirkungen der Immunsuppressiva und anderer Komplikationen nach pädiatrischer Lebertransplantation**
- 2. Validierung eines Scores zur Erfassung Toxizitäts-assoziiertes Ereignisse bei der Anwendung Mesenchymaler Stromazellen zur Immunmodulation an einer Kohorte solitär lebertransplantierter Kinder**
- 3. Durchführung einer retrospektiven Kohortenstudie zur Beurteilung der Sicherheit und Effektivität von Hydrochlorothiazid zur Therapie der Calcineurininhibitor-induzierten arteriellen Hypertonie**

2 Material und Methoden

Von Februar 2005 bis Dezember 2014 wurden am Universitätsklinikum Tübingen (UKT) 82 solitäre pLT durchgeführt. PLT mit zusätzlicher Nieren-, Pankreas-, Dünndarm- oder Stammzelltransplantation wurden für die Auswertung nicht berücksichtigt. Die in der elektronischen Patientenakte (Software SAP for healthcare) erfassten Daten wurden retrospektiv ausgewertet. Diese umfassten Arzt- und Pflegeberichte, Patientenkurven, Laborbefunde, sowie mikrobiologische und histologische Befunde.

Die in dieser Arbeit vorgelegten Untersuchungen wurden von der Ethikkommission des UKT genehmigt (Projektnummer 079/2017BO2).

2.1 Therapieschema

Das Standard-Therapieschema am UKT (s. Anhang) besteht aus Tacrolimus, Basiliximab (an Tag 0 und Tag 4 postoperativ) und Prednisolon (Dexamethason bei der intraoperativen Induktion). Bei Patienten mit bekannter Nierenfunktionsstörung oder bei Autoimmunerkrankungen wie Autoimmunhepatitis wurde zusätzlich MMF verabreicht. Der Tacrolimus-Zielspiegel war bei Patienten mit Niereninsuffizienz niedriger als in der Standardtherapiegruppe. Das Therapieschema wurde vor pLT festgelegt, je nach intra- oder postoperativen Bedingungen konnte davon abgewichen werden. Antibakteriell erhielten alle Patienten perioperativ Piperacillin/Tazobactam und bis drei Monate nach pLT Cotrimoxazol. Je nach CMV-Serostatus wurde Valganciclovir zur antiviralen Prophylaxe für 3-6 Monate eingesetzt. Nach individuellem Risiko wurde eine antimykotische Prophylaxe mit Amphotericin B, später Caspofungin, oder Fluconazol durchgeführt. Zur Vermeidung cholestatischer Komplikationen und Verbesserung der immunologischen Situation wurde allen Patienten Ursodeoxycholsäure verabreicht.

2.2 Erfassung von Komplikationen

Es wurden die Komplikationen im ersten Jahr nach pLT erfasst. Für pLT zwischen 2005 und 2011 wurde die Datenbank einer Vorgängerstudie von Dr. med. Böckle (geb. Prinz) genutzt, um Variablen erweitert und mit den Daten der pLT bis 2014 ergänzt.

2.2.1 Zeitpunkte der Datenerfassung

Vor pLT: Screening (t1), Aufnahme zu pLT (t2) und Transplantation (tx). Bei sehr dringlich („high urgency“) zur pLT gelisteten Patienten fielen Screening und Aufnahme unter Umständen auf einen einzigen Stichtag.

Ambulante Kontrolluntersuchungen 1 Monat (t3), 3 Monate (t4), 6 Monate (t5) nach pLT.

Stationäre Jahreskontrolle 12 Monate nach pLT (t6).

Bei wenigen Patienten wurden die Nachkontrollen an anderen Zentren, beispielsweise in Heimatnähe der Kinder, durchgeführt.

2.2.2 Erhobene Parameter

Neben Alter, Geschlecht, Diagnose und Blutgruppe wurden weitere Parameter an den Stichtagen t1 bis t6 erhoben (Tabelle 1).

Es wurden klinische Symptome und Komplikationen wie Ödeme, zerebrale Blutung, Zyanose, Hepatomegalie, Splenomegalie, Hautveränderungen, Enzephalopathie, Ikterus, Aszites, Müdigkeit, Varizenblutung und Nierenversagen erfasst.

Standardmäßig wurden folgende Laborparameter bestimmt: Differentialblutbild, Quick, INR, Na, K, Ca, Phosphat, Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin gesamt und direkt, Albumin, GOT, GPT, AP, LDH, γ -GT, Glukose, pH, Bicarbonat. Erweitert wurden diese um Cystatin C, Harnsäure, Cholesterin, Gallensäuren, PTH, TSH, fT4 und Protein im Urin. Es wurden die Autoantikörper ANA, SMA und LKM, sowie via PCR die Viruslast von EBV, CMV und ADV bestimmt.

Tabelle 1: Prä-, intra- und postoperativ erhobene Parameter

pLT, pädiatrische Lebertransplantation; BD, Blutdruck

Stichtag	Messungen	Klinik	Labor	andere
t1: Screening vor pLT	Gewicht, Größe, BD	Symptome / Komplikationen	Standard-Labor erweitert, PCR, Autoantikörper	
t2: Aufnahme zu pLT und Operation	Gewicht, Größe, BD	Symptome / Komplikationen	Standard-Labor	MELD / PELD, Angaben zu Spender, Transplantat, OP, Histologie
t3: 1 Monat nach pLT	Gewicht, Größe, BD	Symptome / Komplikationen	Standard-Labor, PCR	Medikation
t4: 3 Monate nach pLT	Gewicht, Größe, BD	Symptome / Komplikationen	Standard-Labor, PCR	Medikation
t5: 6 Monate nach pLT	Gewicht, Größe, BD	Symptome / Komplikationen	Standard-Labor, PCR	Medikation
t6: 12 Monate nach pLT	Gewicht, Größe, BD	Symptome / Komplikationen	Standard-Labor, PCR	Medikation

2.2.3 Errechnete Parameter

Zur besseren Vergleichbarkeit von Körpergröße und Gewicht in unterschiedlichen Altersgruppen wurde der Body-Mass-Index (BMI) berechnet:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Gewicht [kg]}}{\text{Körpergröße}^2 \text{ [m}^2\text{]}}$$

Perzentilen von Säuglingen, Kindern und Jugendlichen wurden zur Vergleichbarkeit von Körpergröße, Gewicht und BMI herangezogen. Patienten mit einem BMI < 10. Perzentile galten als untergewichtig, < 5. Perzentile als stark untergewichtig. Bei Längen- und Größenwachstum wurde jeweils die 3. Perzentile (entsprechend $z < -2$) als Untergrenze herangezogen [71].

Zur Bestimmung der Glomerulären Filtrationsrate (eGFR) wurde die Kreatinin-Clearance mit der neuen Schwartz-Formel berechnet [72]:

$$\text{GFR} \left[\frac{\text{ml}}{\text{min}} \right] \approx 0.413 \times \frac{\text{Körperlänge [cm]}}{\text{Serumkreatinin [mg/dl]}}$$

2.2.4 Indikationen zur Lebertransplantation

Die Indikationen für eine pLT am UKT wurden entsprechend des ELTR in cholestatische oder metabolische Lebererkrankung, ALV, Malignom und Zirrhose eingeteilt. Zur besseren Vergleichbarkeit der Daten von UKT und ELTR erfolgte die Unterteilung der UKT-Daten analog zum ELTR in zwei Altersklassen, Kinder ≤ 2 Jahre und Kinder > 2 Jahre.

2.2.5 Arterielle Hypertonie und andere nicht-chirurgische Komplikationen

Nicht-chirurgische Komplikationen im ersten Jahr nach pLT umfassten:

- **aHTN:** definiert durch hypertensive BD-Werte gemäß altersentsprechenden Perzentilen oder Notwendigkeit antihypertensiver Therapie
- **Infektionen:** Sepsis, Pneumonie, CMV, EBV (Serokonversion bei negativem Serostatus vor pLT oder Reinfektion, definiert durch nachweisbare EBV-DNA)
- **PTLD:** Diagnostik durch klinische Symptome, Bildgebung und Histologie
- **Abstoßungsreaktionen:** akut und chronisch
- **Niereninsuffizienz:** definiert durch die Notwendigkeit eines Dialyse-Verfahrens oder einer eGFR < 50ml/min, jeweils mit Erstmanifestation nach pLT

BD-Messungen erfolgten an allen Stichtagen (t1 - t6) sowie bei unplanmäßigen erneuten stationären Aufenthalten. Es wurden in der Regel nichtinvasive oszilometrische Messungen durchgeführt. Dabei wurde nach einer 5-minütigen Ruhepause mit einer größenangepassten Manschette am dominanten Arm gemessen. Eine zweite Messung erfolgte bei erhöhtem Blutdruck, wobei der niedrigere Wert dokumentiert wurde. Ausnahmen des Verfahrens stellten arterielle Blutdruckmessungen im operativen oder intensivmedizinischen Setting dar.

AHTN wurde definiert als systolischer oder diastolischer Blutdruckwert ≥ 95 . Perzentile. Dabei wurden Geschlecht, Alter und Größe zum Messzeitpunkt berücksichtigt (Referenzperzentilen gemäß National High Blood Pressure Education Program Working Group on Children and Adolescents (NHBPEP) [73]). Hypertensive Werte wurden unterteilt in **aHTN °1** (BD ≥ 95 . bis 99. Perzentile + 5 mmHg) und **aHTN °2 (schwere aHTN, BD > 99. Perzentile + 5 mmHg)**. Diese Einteilung entspricht der Definition der NHBPEP.

2.2.6 Chirurgische Komplikationen

Vaskuläre Komplikationen im ersten Jahr nach pLT umfassten:

- Thrombosen der A. hepatica oder V. portae
- Stenosen der A. hepatica, V. portae, V. hepatica oder V. cava inferior

Sie wurden definiert durch die Notwendigkeit einer Reoperation oder sonstiger Intervention wie beispielsweise einer Ballondilatation, durch Tod des Patienten oder Verlust des Spenderorgans.

Biliäre Komplikationen im ersten Jahre nach pLT umfassten:

- Gallengangsstenosen, unterteilt in Stenosen der biliären Anastomose (BAS) und andere Gallengangsstenosen (non-BAS)
- Gallengangsleckagen

Sie wurden definiert durch notwendige Reoperation oder Interventionen (PTCD, ERCP). Waren Kinder zum selben Zeitpunkt von einer Stenose und einer Leckage betroffen, wurde dies als eine einzige biliäre Komplikation gewertet.

Relaparotomien erfolgten wegen postoperativer Blutung, zur Hämatom- oder Abszessausträumung, bei Minderdurchblutung des Transplantats oder zur operativen Versorgung vaskulärer oder biliärer Komplikationen. Sie wurden gegebenenfalls auch diagnostisch oder im Rahmen eines sekundären Wundverschlusses durchgeführt und waren somit nicht zwangsläufig Komplikationen.

2.3 MYSTEP-Score

Bei der Evaluation alternativer zellbasierter Immunmodulation im Rahmen einer klinischen Studie ist die genaue Dokumentation der Verträglichkeit von zentraler Bedeutung. Da es bis dato keine standardisierte Dokumentation für pädiatrische Patienten gab, wurde der MYSTEP-Score entwickelt [74]. Er soll für pLT-Patienten unerwünschte Ereignisse im frühen Zeitraum nach intravenöser oder intraportaler MSC-Transfusion erkennen. Der MYSTEP-Score fokussiert sich entsprechend des MiSOT-I-Score auf drei klinisch relevante Modalitäten: pulmonale, portale und systemische Toxizität (s. Anhang).

I. **Pulmonale Toxizität:** Beurteilung via aBGA, Bestimmung der D-Dimere, radiologisch oder durch Notwendigkeit anderer Maßnahmen

- Horovitz-Index = $\frac{p_aO_2}{F_iO_2}$
(arterieller Sauerstoffpartialdruck p_aO_2 , inspiratorische Sauerstoffkonzentration F_iO_2), Röntgen Thorax bei Horovitz-Index < 200
- Reintubation innerhalb der ersten 5 post-OP-Tage
- Lungenarterienembolie (nach Torbicki et al. [75]; Tachykardie und Tachypnoe, definiert als Überschreitung der altersentsprechenden Normwerte)

II. **Intraportale Toxizität:** Thrombotische unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit intraportaler Stammzellinfusion, Beurteilung via Doppler-Ultraschall

- Flussgeschwindigkeit in V. portae
- Widerstand in A. hepatica (Resistance Index RI)
- Fluss in A. hepatica und Vv. hepaticae

III. **Systemische Toxizität:** Anaphylaktische Reaktion, eingeschätzt anhand klinischer Gesichtspunkte (Hautreaktion, anaphylaktischer Schock)

Es können jeweils Werte zwischen 0 (kein unerwünschtes Ereignis) bis 3 (schweres unerwünschtes Ereignis) erreicht werden. Die einzelnen Werte werden nicht addiert, sondern der höchste jemals erreichte Wert bestimmte den Score der ganzen Modalität. Jeder Patient kann also drei unabhängige Scores erreichen.

Der Score wurde retrospektiv an einer Kohorte von 78 Kindern eingesetzt, die am UKT zwischen Februar 2005 und Oktober 2014 eine solitäre pLT erhielten. Die Datenerfassung erfolgte im Rahmen des stationären Aufenthalts nach pLT. Die Messzeitpunkte waren post-OP-Tag 1, 3, 5, 7 und 10 (± 1). Die ausgewerteten Patienten erhielten keine Stammzelltransfusion und dienten als Kohorte zur Entwicklung und Validierung des Scores.

2.4 Retrospektive Kohortenstudie zu Sicherheit und Effektivität von HCT

Die Auswertung des Einflusses von HCT auf CNI-assoziierte aHTN erfolgte in einer retrospektiven Single-Center-Kohortenstudie.

Einschlusskriterien:

Patienten zwischen 0 und 18 Jahren, die am UKT zwischen 2005 und 2014 eine solitäre pLT erhielten und mit CNI behandelt wurden

Ausschlusskriterien:

- vorbestehende aHTN (systolischer oder diastolischer BD \geq 95. Perzentile an t1 und t2)
- vorbestehende chronische Niereninsuffizienz (eGFR $<$ 50ml/min)

2.4.1 HCT- und Kontrollgruppe

Basierend auf präklinischen Studien zur Rolle des NCC auf CNI-induzierte aHTN [65], wurde die antihypertensive Therapie am UKT ab August 2011 um die primäre Gabe von HCT erweitert. Der Einfluss von HCT auf BD-Werte und klinische Parameter wurde in einer Kohortenstudie analysiert:

HCT-Gruppe: pLT von August 2011 - Dezember 2014, standardmässige Gabe von HCT in einer Dosis von 1-2 mg/kg KG. Nur Patienten mit niedrigem Blutdruck erhielten kein HCT.

Kontrollgruppe: pLT von Februar 2005 - Juli 2011, Patienten mit konventioneller antihypertensiver Therapie ohne standardmäßige HCT-Gabe.

Die stufenweise antihypertensive Therapie bestand in beiden Gruppen aus Nifedipin, Enalapril und selten Metoprolol. Eine antihypertensive Therapie wurde nach Messung von mindestens 3 hypertensiven BD-Werten begonnen und im Verlauf entsprechend angepasst. Nach Entlassung wurde die Behandlung im Rahmen der Nachkontrollen 3, 6 und 12 Monaten nach pLT reevaluiert. Die Einteilung von aHTN erfolgte entsprechend der NHBPEP-Guidelines in aHTN °1 und aHTN °2 (s. 2.2.5).

Alle Patienten erhielten die immunsuppressive Therapie nach internem Standard (s. Anhang) regulär mit Tacrolimus-Gabe und alternativ in seltenen Fällen CSA als CNI-Therapie.

2.4.2 Elektrolytverschiebungen unter HCT-Therapie

Es erfolgte ein Monitoring von Veränderungen des Natrium- und Kaliumhaushaltes in HCT- und Kontrollgruppe. Auch die Nierenfunktion und der Harnsäurespiegel wurden zwischen beiden Gruppen verglichen.

Einteilung der Hyponatriämie [76]:

- milde Hyponatriämie: 130 - 135 mmol/l
- moderate Hyponatriämie: 125 - 129 mmol/l
- schwere Hyponatriämie: < 125 mmol/l

Einteilung der Hypokalämie [77]:

- milde Hypokaliämie: 3 - 3,5 mmol/l
- moderate Hypokaliämie: 2,5 - 3 mmol/l
- schwere Hypokaliämie: < 2,5 mmol/l

Einteilung der Hyperkalämie [77]:

- milde Hyperkaliämie: 5,5 - 6 mmol/l
- moderate Hyperkaliämie: 6 - 6,4 mmol/l
- schwere Hyperkaliämie: > 6,5 mmol/l

2.5 Statistische Auswertverfahren

Die deskriptive und statistische Auswertung der retrospektiven Datenbank erfolgte unter Verwendung von IBM SPSS Statistics Version 22. Für normalverteilte Variablen wurde der Levene-Test auf Varianzhomogenität (t-Test für unabhängige Stichproben) verwendet. Normalverteilung wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test überprüft. Die Varianzanalyse nominal verteilter Variablen wurde mit dem Exakten Fisher-Test durchgeführt. Unabhängigkeitstests zwischen HCT- und Kontrollgruppe (zwei unabhängige Stichproben) wurden für ordinale, quantitativ nicht normalverteilte Variablen mit dem Mann-Whitney U-Test (Rangzahlentest) durchgeführt.

Alle statistischen Tests waren zweiseitig. Unterschiede wurden für $p < 0,05$ als signifikant beurteilt.

3 Ergebnisse

3.1 Komplikationen nach pädiatrischer Lebertransplantation

Es wurden die klinischen und laborchemischen Daten pädiatrischer Empfänger eines isolierten Lebertransplantats zwischen 2005 und 2014 hinsichtlich nicht-chirurgischer und chirurgischer Komplikationen ausgewertet.

3.1.1 Patientenkohorte

Im Beobachtungszeitraum erhielten am UKT 82 Kinder eine solitäre pLT (Tabelle 2).

Die Transplantatempfänger waren etwas häufiger Jungen (55%). Zum Zeitpunkt der Transplantation war die Mehrheit der Kinder unter 2 Jahre alt (Median 21 Monate). 17% der Kinder wiesen einen BMI < 10. Perzentile auf, 11% lagen < 5. Perzentile. Körpergröße und -gewicht lagen bei 32% bzw. 20% der Patienten < 3. Perzentile.

Es wurden 21 DDLT (26%), 31 SLT (38%, 21 SLT links-lateral und 10 SLT rechts) und 30 LDLT (37%, 26 LDLT links-lateral, 4 LTLD links) durchgeführt. Die A. hepatica wurde mehrheitlich End-zu-End anastomosiert (85%), ebenso die V. portae (98%). Die V. hepatica wurde bei 66% der Fälle in piggy-back-Technik angeschlossen, die V. cava wurde bei 29% ersetzt. Die Gallengänge wurden zu 37% End-zu-End anastomosiert, zu 58% wurde eine biliodigestive Anastomose angelegt. Die Operation dauerte im Median knapp 6 Stunden. Perioperativ wurden die Patienten im Median für 6 Tage auf der pädiatrischen Intensivstation betreut (2 bis 75 Tage).

Die Spender der Transplantate waren im Median 26 Jahre alt (IQR 21) und mehrheitlich weiblich (n = 53; 65%). Bei LDLT stammte das Transplantat bei 63% der Kinder von der Mutter (23% Vater, 13% Andere).

Tabelle 2: 82 solitäre pädiatrische Lebertransplantationen: Charakteristika

DDLT, Deceased Donor Liver Transplant; SLT, Split Liver Transplant; LDLT, Living Donor Liver Transplant

Geschlecht	männlich	45 (55%)
	weiblich	37 (45%)
Alter	Jahre	1 ¹ , IQR 9,25
	Monate	21 ¹ , IQR 108
BMI	kg/m ²	16,2 ¹ , IQR 3,25
	Perzentile	45,5 ¹
Größe	cm	78,4 ¹ , IQR 68,9
	Perzentile	9,0 ¹
Gewicht	kg	10,4 ¹ , IQR 21,8
	Perzentile	16,5 ¹
Transplantat	DDLT	21 (26%)
	SLT	31 (38%)
	links-lateral	21 (26%)
	rechts	10 (12%)
	LDLT	30 (37%)
	links-lateral	26 (32%)
links	4 (5%)	
Anastomose	A. hepatica	85% End-zu-End
	V. portae	98% End-zu-End
	V. hepatica	66% piggy back 29% Ersatz V. cava
	Gallengang	37% End-zu-End 58% BDA
MELD bei Listung		18,7 ¹ , IQR 15,5
PELD bei Listung		15,5 ¹ , IQR 20,0
OP-Dauer	Stunden	5,8 ¹ (Min 3,9, Max 16,4)
Intensiv-Betreuung	Tage	6 ¹ (Min 2, Max 75)
Spender LDLT	Mutter	19 (63%)
	Vater	7 (23%)
	andere	4 (13%)

¹ Median

3.1.2 Indikationen

Die pLT zwischen 2005 und 2014 erfolgten am UKT mehrheitlich aufgrund cholestatischer Lebererkrankungen (n = 47; 57%). Unter diesen wiederum war die GGA am häufigsten vertreten (72%) und insgesamt ursächlich für 42% aller pLT. 13 pLT (16%) wurden aufgrund von ALV durchgeführt, 12 (15%) wegen Stoffwechselerkrankungen, 7 (9%) wegen Leberzirrhose nicht cholestatischer Ursache und 2 (2%) wegen eines Malignoms (Abbildung 2).

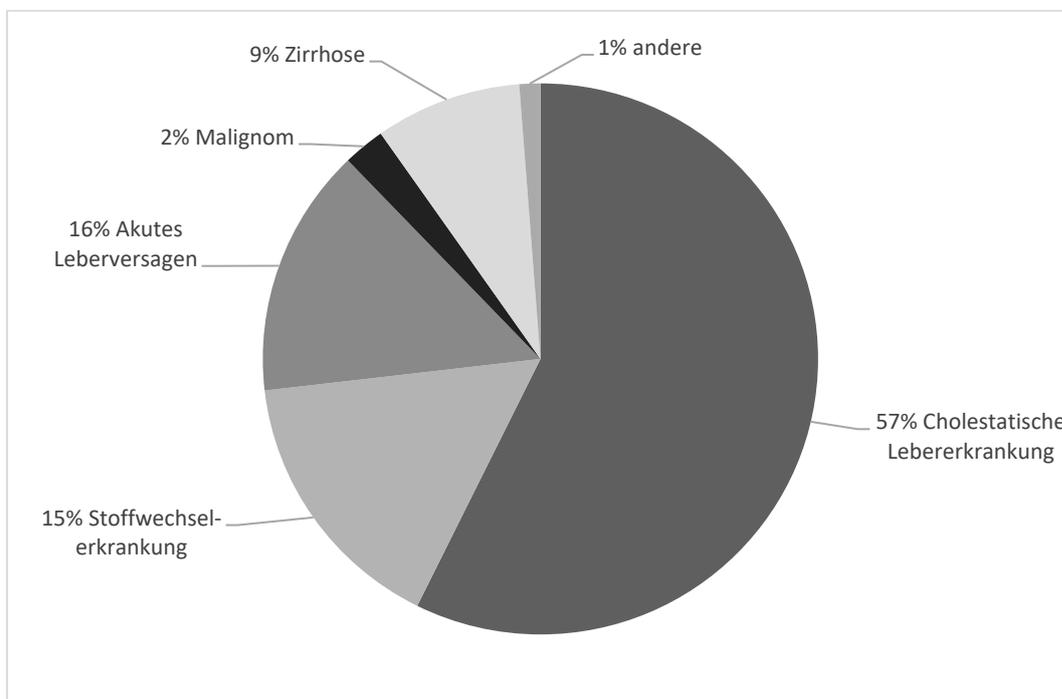


Abbildung 2: Indikation für pädiatrische Lebertransplantation am Universitätsklinikum Tübingen

Unter den jüngeren Kindern (≤ 2 Jahre) war am UKT zu 69% eine cholestatische Lebererkrankung Grund für die pLT (darunter 76% GGA, 12% Alagille-Syndrom, 6% PFIC, 6% andere biliäre Zirrhose). Stoffwechselerkrankungen lagen bei 6% der Patienten, ALV bei 14%, Malignome bei 4% und Zirrhosen bei 6% vor.

Im ELTR zeigten sich in dieser Altersgruppe ebenfalls cholestatische Erkrankungen als weitaus häufigste Indikation (71%). Bei 9% der Kinder wurden pLT wegen Stoffwechselerkrankungen durchgeführt, bei 8% wegen ALV, bei 4% wegen Malignomen und bei 5% wegen Zirrhosen (Abbildung 3).

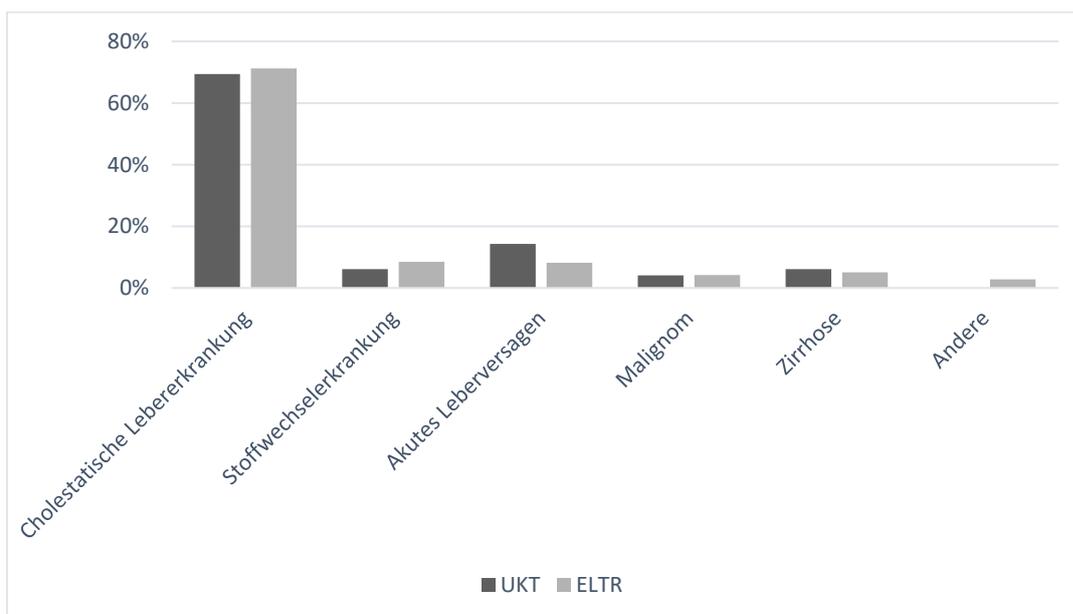


Abbildung 3: Indikation für Lebertransplantation bei Kindern \leq 2 Jahre: Universitätsklinikum Tübingen (UKT) und European Liver Transplant Registry (ELTR)

In der Gruppe älterer Kinder ($>$ 2 Jahre) waren am UKT 37% cholestatische Lebererkrankungen (67% GGA, 8% PFIC, 25% andere biliäre Zirrhose), 29% Stoffwechselerkrankungen, 17% ALV und 14% Zirrhosen der Grund für die pLT. Es gab in dieser Gruppe keine pLT aufgrund eines Malignoms.

Im ELTR waren bei über 2-Jährigen 34% cholestatische Erkrankungen, 23% Stoffwechselerkrankungen, 16% ALV, 6% Malignome und 12% Zirrhosen vertreten (Abbildung 4).

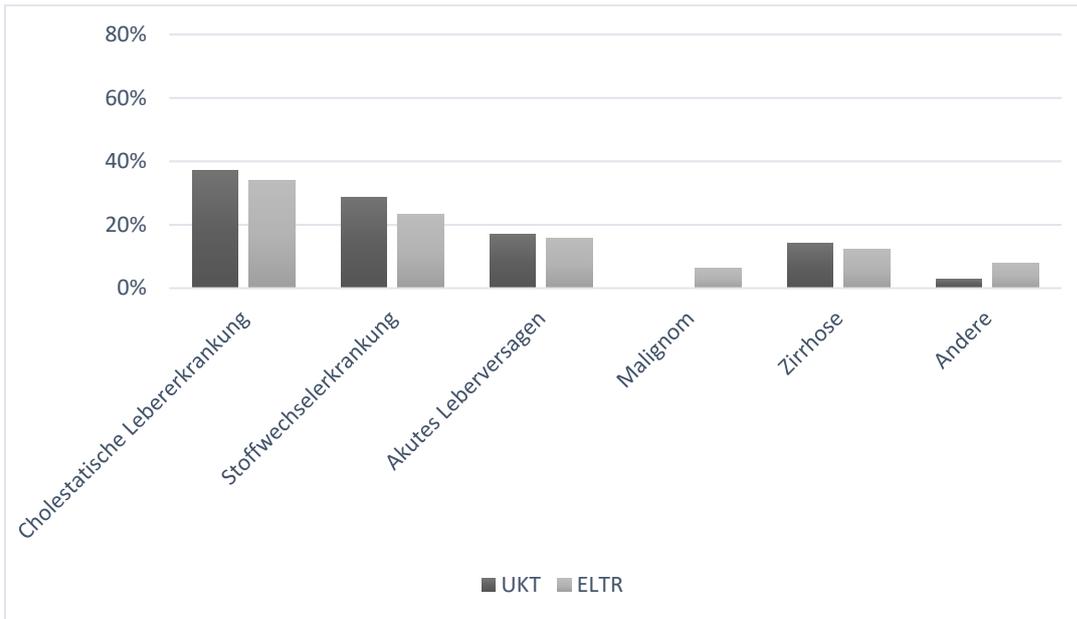


Abbildung 4: Indikation für Lebertransplantation bei Kindern > 2 Jahre: Universitätsklinikum Tübingen (UKT) und European Liver Transplant Registry (ELTR)

3.1.3 Patienten- und Transplantatüberleben

Unter den 82 solitären pLT am UKT zwischen 2005 und 2014 waren 2 Retransplantationen (ein Patient mit der 2. und ein Patient mit der 4. pLT; vorherige pLT an externen Zentren). Im ersten Jahr nach pLT trat kein Transplantatverlust auf. Bei einem Patienten erfolgte jedoch nach 367 Tagen eine Retransplantation. Es verstarb kein Patient im Beobachtungszeitraum. Somit bestand im ersten Jahr nach isolierter pLT ein Transplantat- und Patientenüberleben von 100%.

3.1.4 Immunsuppressive Therapie

Alle transplantierten Patienten erhielten initial eine immunsuppressive Therapie mit CNI und Prednisolon (Abbildung 5). Tacrolimus wurde 1 Monat nach pLT bei 94% der Patienten (77 von 82) und nach 12 Monaten noch bei 77% der zur Jahreskontrolle untersuchten Kinder (56 von 73) verwendet. 3 Kinder erhielten

von Beginn an CSA, bei 2 weiteren Kindern wurde die Tacrolimus-Therapie auf CSA umgestellt. Zusätzlich wurde MMF bei 29 - 36% der Kinder verwendet.

Tacrolimus wurde im Verlauf des beobachteten Jahres teilweise durch mTOR-Inhibitoren ersetzt: 1 Monat nach pLT erhielten 2% (2 von 82) und nach 12 Monaten 18% (13 von 73) eine Therapie mit Everolimus oder Sirolimus. Eine Umstellung erfolgte bei unerwünschten Nebenwirkungen, die trotz Dosisreduktion persistierten. Dabei war die häufigste Indikation für die Umstellung eine Verschlechterung der Nierenfunktion.

Die Therapie mit Prednisolon wurde schrittweise reduziert und bei einem Teil der Patienten im Lauf des ersten Jahres gestoppt. Einen Monat nach pLT erhielten 100% der Kinder Prednisolon, nach 12 Monaten 56%.

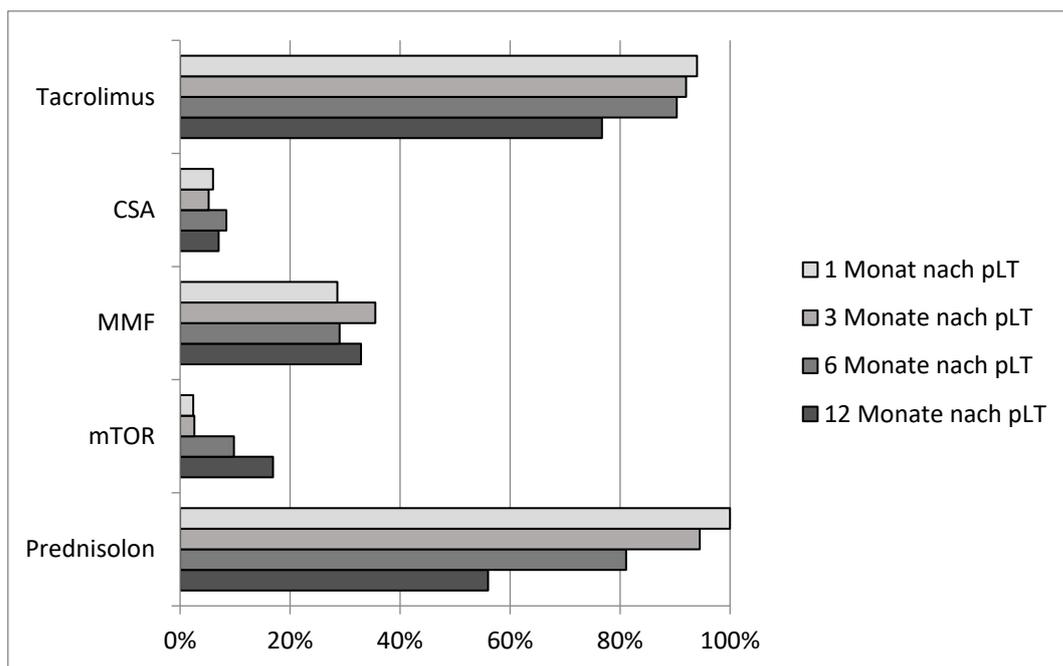


Abbildung 5: Immunsuppressive Therapie nach pädiatrischer Lebertransplantation (pLT)
CSA, Cyclosporin A; MMF, Mycophenolat-Mofetil

3.1.5 Nicht-chirurgische Komplikationen

Die untersuchten nicht-chirurgischen Komplikationen umfassten aHTN, Infektionen (bakteriell, CMV, EBV), PTLD, Abstoßungsreaktionen (akut oder chronisch) und Neuauftreten einer Nierenfunktionsstörung. Bezüglich Infektionen und akuten Abstoßungsreaktionen wurden nicht nur die betroffenen Patienten, sondern auch die Zahl der Ereignisse erfasst (Tabelle 3).

Tabelle 3: Nicht-chirurgische Komplikationen im 1. Jahr nach pädiatrischer Lebertransplantation

Nicht-chirurgische Komplikationen		n (%)	Ereignisse
aHTN		76 (93%)	
Infektion	bakteriell	15 (18%)	16
	CMV	2 (6%)	6
	EBV	14 (17%)	35
PTLD		1 (1%)	
Abstoßungsreaktion	akut	9 (11%)	12
	chronisch	1 (1%)	
Niereninsuffizienz		18 (22%)	

Im ersten Jahr nach pLT zeigten sich bei 76 Kindern mindestens bei einer Visite hypertensive BD-Werte (BD > 95. Perzentile) oder es erfolgte eine antihypertensive Therapie. Damit war aHTN mit einer Prävalenz von 93% die häufigste nicht-chirurgische Komplikation.

Es wurden insgesamt 57 Infektionen bei 31 Patienten beobachtet. 15 Patienten (18%) hatten bakterielle Infektionen (vor allem Sepsis, Pneumonie). Es traten

bei 5 Patienten (6%) CMV-Infektionen und bei 14 Patienten (17%) EBV-Infektionen auf. Manche Kinder waren rezidivierend von CMV oder EBV betroffen, bei einem Patienten traten 2 bakterielle Infektionen im ersten Jahr nach pLT auf.

Bei einem Patienten wurde 3 Monate nach pLT eine PTLN diagnostiziert.

Die Abstoßungsreaktionen (12 akute Reaktionen bei 9 Patienten, 3 Patienten mit wiederholter akuter Abstoßung; 1 chronische) wurden jeweils durch hochdosierte Glukokortikoide behandelt, außerdem wurden die IS in der Dosis angepasst oder auf eine andere immunsuppressive Medikation umgestellt.

Bei 18 Patienten trat eine de-novo-Niereninsuffizienz mit einer eGFR <50ml/min an mindestens einem Stichtag im ersten Jahr nach pLT auf. 5 Patienten mit vorbestehender Nierenschädigung wurden ausgeschlossen.

3.1.6 Chirurgische Komplikationen

Chirurgische Komplikationen konnten die großen (Leber-)Gefäße (A. hepatica, V. portae, V. hepatica, V. cava inferior) und die Gallenwege (BAS, non-BAS, Leckagen) betreffen.

Zusätzliche Interventionen nach pLT waren nicht nur bei Komplikationen nötig, sondern wurden auch als elektive Eingriffe durchgeführt, beispielsweise im Rahmen eines sekundären Wundverschlusses. Relaparotomien wurden bei insgesamt 27 Patienten durchgeführt (33%), sie waren damit die häufigste Intervention im ersten Jahr nach pLT. Bei der Hälfte der Patienten war nach pLT keine zusätzliche Intervention nötig.

Vaskuläre Komplikationen

Vaskuläre Komplikationen traten bei 6 Patienten (7%) auf (Tabelle 4).

Die am häufigsten von Komplikationen betroffenen Gefäße waren die Vv. hepaticae mit 3 Fällen (4%), darunter 1 Stenose der V. hepatica des Transplantats und 2 Stenosen der Anastomose. Alle Lebervenenstenosen betrafen modifizierte Transplantate (2 LDLT Segment 2/3, 1 SLT Segment 2/3), die in Piggy back-Technik anastomosiert wurden.

Es traten 1 Thrombose der A. hepatica und 2 Stenosen der V. cava inferior (2%) und (1%) auf.

Tabelle 4: Vaskuläre Komplikationen im 1. Jahr nach pädiatrischer Lebertransplantation

Komplikation	betroffenes Gefäß	n (%)
gesamt		6 (7%)
Thrombose	A. hepatica	1 (1%)
	V. portae	0
Stenose	A. hepatica	0
	V. portae	0
	V. hepatica	3 (4%)
	V. cava inferior	2 (2%)

Die vaskulären Stenosen wurden erfolgreich mit Ballondilatation therapiert. Die Thrombose der A. hepatica konnte operativ revidiert werden. In keinem Fall führte eine vaskuläre Komplikation zum Transplantatverlust.

Biliäre Komplikationen

Biliäre Komplikationen traten bei 25 Kindern (30%) auf (Tabelle 5).

BAS wurden bei 19 Patienten festgestellt. Bei 2 Patienten zeigten sich zusätzlich non-BAS. Die Mehrheit der Stenosen trat in den ersten 3 Monaten postoperativ auf (n = 11, 58%), 5 Stenosen (26%) wurden über 6 Monate nach pLT diagnostiziert.

Gallengangsleckagen betrafen 7 Patienten. Alle isolierten Leckagen traten in den ersten 4 Wochen postoperativ auf. Bei 1 Patient trat im 3. Monat nach pLT eine biliäre Stenose mit Leckage auf.

Tabelle 5: Biliäre Komplikationen im 1. Jahr nach pädiatrischer Lebertransplantation

Komplikation		n	%
gesamt		25 ²	30%
Biliäre Stenose	BAS	19	23%
	Non-BAS	2	
Gallengangsleckage		7	9%

Biliäre Komplikationen waren nicht mit der Art der Gallenganganastomose assoziiert: Es ereigneten sich bei 33% der End-zu-End-anastomosierten Gallenwege und bei 28% der biliodigestiven Anastomosen biliäre Komplikationen (ns). Auch für eine Korrelation mit der Ischämiezeit gab es keine Hinweise (ns für kalte und warme Ischämiezeit).

² 28 Ereignisse bei 25 Patienten: 2 Fälle mit BAS und non-BAS, 1 Fall mit Stenose und Leckage

Es waren 4 DDLT, 14 SLT und 7 LDLT von biliären Komplikationen betroffen. Diese traten damit etwas häufiger bei modifizierten Transplantaten auf (34% vs. 25% bei DDLT; ns). Bei 14 von 21 links-lateralen SLT (67%) ereigneten sich biliäre Komplikationen (12 Stenosen und 3 Leckagen, davon 1 Patient mit Stenose und Leckage), bei den übrigen Transplantaten lag die Komplikationsrate bei maximal 25%. Bei den SLT rechts zeigte sich keine einzige biliäre Komplikation. Die Assoziation von biliären Komplikationen mit links-lateralen SLT war mit $p = 0,001$ statistisch signifikant (Tabelle 6).

Tabelle 6: Biliäre Komplikationen nach pädiatrischer Lebertransplantation: Assoziation mit der Art des Transplantats; $p = 0,001$

DDLT, Deceased Donor Liver Transplant; SLT, Split Liver Transplant; LDLT, Living Donor Liver Transplant

Transplantat (n)	Stenose	Leckage	n (%)
Gesamt	19	7	25 (30%)
DDLT (21)	3	1	4 (19%)
SLT links-lateral (21)	12	3	14 ³ (67%)
SLT rechts (10)	0	0	0
LDLT links-lateral (26)	3	3	6 (23%)
LDLT links (4)	1	0	1 (25%)

Isolierte biliäre Stenosen wurden interventionell mit PTCD (n = 10) oder ERCP (n = 2) oder primär operativ (n = 6) behandelt. Sekundär waren Operationen bei

³ 1 Patient mit Stenose und Leckage zum selben Zeitpunkt

5 Kindern nötig (3 Patienten nach PTCD, 1 Patient nach ERCP, 1 Patient nach ERCP und PTCD).

Leckagen wurden operativ durch eine Revision der biliodigestiven Anastomose oder einer sekundären biliodigestiven Anastomose nach initialer End-zu-End-Anastomosierung der Gallengänge behandelt.

3.2 MYSTEP-Score

Der MYSTEP-Score wurde für 78 Patienten mit solitärer pLT zwischen Februar 2005 und Oktober 2014 angewandt. Diese erhielten keine MSC-Transfusion.

Insgesamt fanden sich 12 schwere unerwünschte Ereignisse (°3) (Abbildung 6).

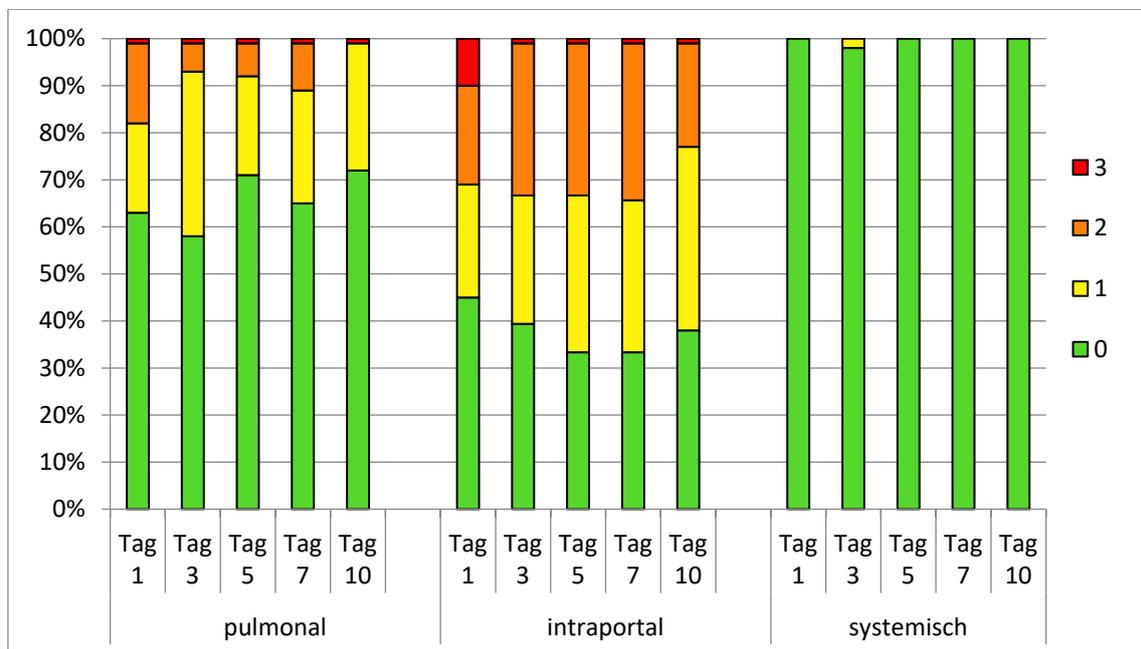


Abbildung 6: MYSTEP-Score: 78 Patienten ohne Mesenchymale Stammzelltransfusion

Schwere Ereignisse wurden am häufigsten bei der Transplantatperfusion beobachtet. Es traten 11 drittgradige Ereignisse im Bereich intraportalen Toxizität auf, alle wegen auffälliger Transplantatperfusion mit abweichendem RI der A. hepatica in der Doppler-Sonografie. Die höchste Inzidenz von schwerer intraportalen Toxizität zeigte sich an Tag 1, als 10% der untersuchten Kinder betroffen waren.

Es trat ein drittgradiges pulmonales Ereignis in Form von Reintubation (> 48 h) innerhalb der ersten 5 post-OP-Tage auf.

Schwere systemische Ereignisse in Form einer anaphylaktischen Reaktion wurden während des Beobachtungszeitraums nicht festgestellt.

Bei 3 Patienten wurde in mehreren Modalitäten ein drittgradiges Ereignis festgestellt: Intraportale Toxizität an Tag 1 und pulmonale Toxizität, intraportale Toxizität an den Tagen 1 und 3, sowie intraportale Toxizität an den Tagen 1 und 5.

Die relative Häufigkeit schwerer unerwünschter Ereignisse überschritt zu keinem Zeitpunkt 10%.

3.3 Retrospektive Kohortenstudie zu Sicherheit und Effektivität von HCT

3.3.1 Studienkohorte

Von 82 Patienten mit solitärer pLT wurden unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Kapitel 2.4.1) 64 Patienten in diese retrospektive Studie eingeschlossen, davon 31 in die HCT- und 33 in die Kontrollgruppe. 18 Patienten wurden von der HCT-Kohortenstudie ausgeschlossen (Abbildung 7).

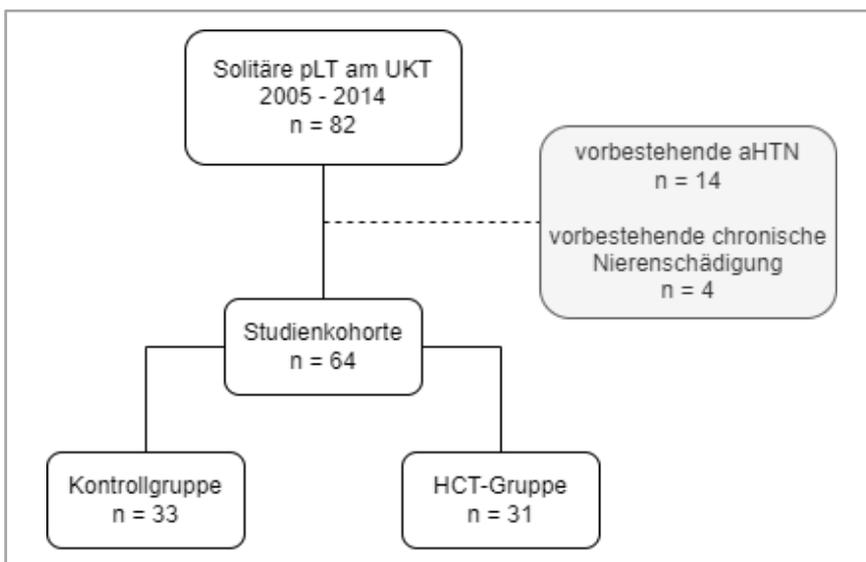


Abbildung 7: Studienkohorte: 64 Patienten in HCT- und Kontrollgruppe

pLT, pädiatrische Lebertransplantation; UKT, Universitätsklinikum Tübingen; aHTN, arterielle Hypertonie; HCT, Hydrochlorothiazid

Biometrische Daten von Kontrollgruppe und HCT-Gruppe sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Beide Kohorten wiesen bezüglich Verteilung von Geschlecht, Art der pLT, Alter, Größe und Gewicht statistisch keine relevanten Unterschiede auf.

Tabelle 7: Kontroll- und HCT-Gruppe: Charakteristika

ALV, Akutes Leberversagen; DDLT, Deceased Donor Liver Transplant; SLT, Split Liver Transplant; LDLT, Living Donor Liver Transplant

	Kontrollgruppe	HCT-Gruppe	p-Wert
Geschlecht			
männlich	20 (61%)	16 (52%)	
weiblich	13 (39%)	15 (50%)	
Alter			
Jahre	1 (Median), IQR 11	1 (Median), IQR 8	0,292
Monate	22 (Median), IQR 128	18 (Median), IQR 95	
BMI			
kg/m ²	16 (Median), IQR 4	16 (Median), IQR 2	0,596
Perzentile	32	46	
Größe			
cm	81 (Median), IQR 81	79 (Median), IQR 70	0,405
Perzentile	8	19	
Gewicht			
kg	10 (Median), IQR 28	11 (Median), IQR 21	0,386
Perzentile	14	26	
Indikation			
Cholestatisch	20 (61%)	15 (48%)	0,643
Stoffwechsel	3 (9%)	7 (23%)	
ALV	6 (18%)	5 (16%)	
Malignom	1 (3%)	1 (3%)	
Zirrhose	2 (6%)	3 (10%)	
Andere	1 (3%)	0	
Transplantat			
DDLT	10 (30%)	9 (29%)	0,500
SLT	15 (46%)	10 (32%)	
LDLT	8 (24%)	12 (39%)	

3.3.2 Arterielle Hypertonie in HCT- und Kontrollgruppe

Die Messung der BD-Werte nach pLT erfolgte während 1 bis 12 Monaten postoperativ an den Visiten t3 - t6. 1 Monat nach pLT zeigte sich kein Unterschied in der Prävalenz hypertensiver BD-Werte zwischen HCT- und Kontrollgruppe ($p = 0,429$).

3 bis 12 Monate nach pLT zeigte sich eine signifikant unterschiedliche Verteilung von normotonen BD-Werten, aHTN^{°1} und aHTN^{°2} in HCT- und Kontrollgruppe ($p = 0,004$, Abbildung 8). Die Prävalenz von hypertensiven BD-Werten war in der HCT-Gruppe signifikant kleiner (42% in Kontrollgruppe, 23% in HCT-Gruppe; $p = 0,013$). Zu jedem Zeitpunkt gab es mehr Kinder mit normalen BD-Werten in der HCT-Gruppe. 1 Jahr nach pLT waren dies in der HCT-Gruppe 80% und in der Kontrollgruppe 64% der untersuchten Kinder.

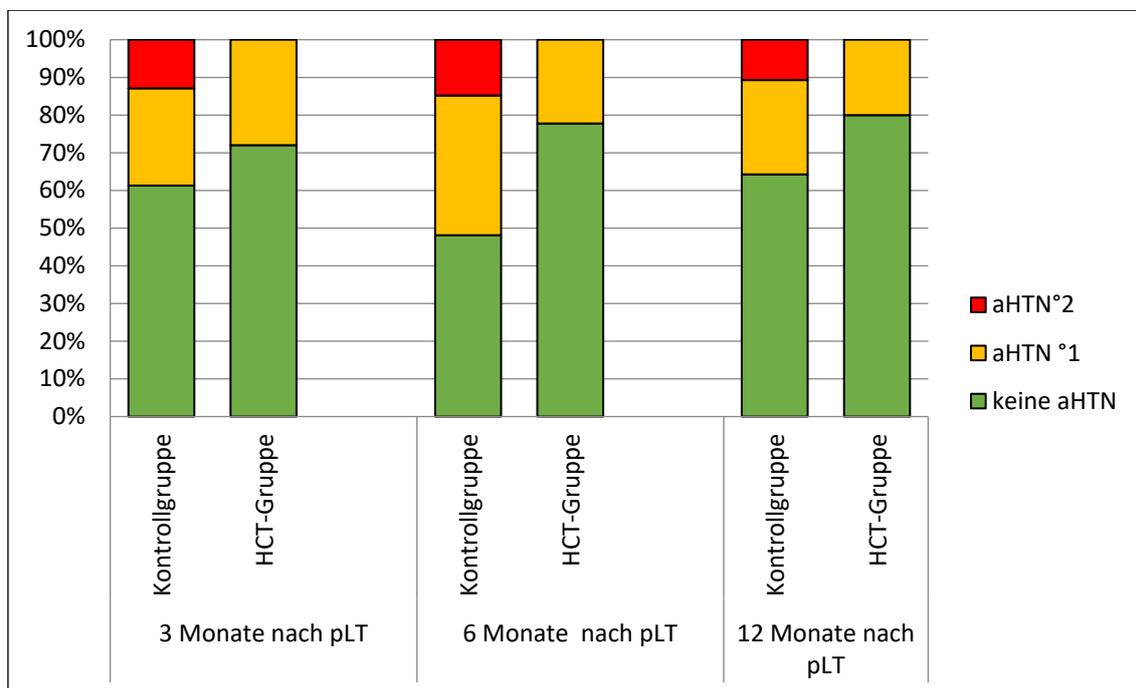


Abbildung 8: Arterielle Hypertonie (aHTN) nach pädiatrischer Lebertransplantation (pLT). Signifikant selteneres Auftreten von aHTN unter HCT ($p = 0,013$)

Eine signifikant niedrigere Prävalenz in der HCT-Gruppe besteht auch für aHTN²: In der HCT-Gruppe wurde 3 bis 12 Monate nach pLT kein einziger Fall von aHTN² dokumentiert (p = 0,001, Abbildung 9). In der Kontrollgruppe wurden 11 Fälle von aHTN² beobachtet: 4 Fälle an t4 (p = 0,065), 4 Fälle an t5 (p = 0,039), 3 Fälle an t6 (p = 0,095).

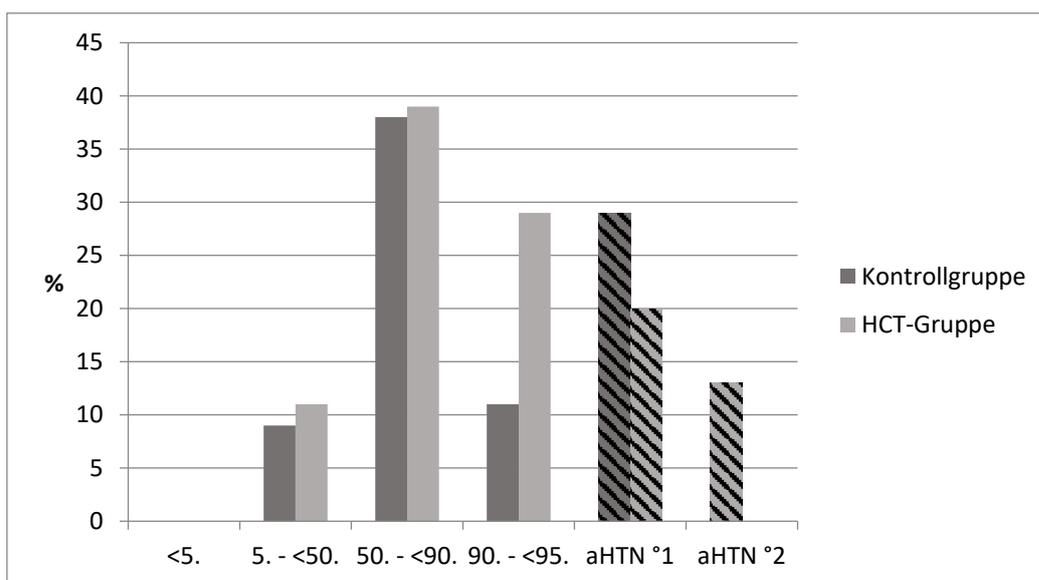


Abbildung 9: Blutdruckwerte nach pädiatrischer Lebertransplantation: Signifikant selteneres Auftreten von schwerer arterieller Hypertonie (aHTN²) unter HCT

Blutdruckwerte nach Perzentilen gestaffelt; aHTN °1 \geq 95. - 99. Perzentile + 5 mmHg, p = 0,412; aHTN °2 >99. Perzentile + 5 mmHg, p = 0,001

3.3.3 Elektrolyte, Nierenfunktion und Harnsäure unter HCT-Therapie

Bezüglich Nierenfunktion, Natrium- und Harnsäurespiegel konnten keine relevanten Unterschiede zwischen HCT- und Kontrollgruppe festgestellt werden. Hyponatriämie wurde in keinem Fall beobachtet.

Das Auftreten von milden Hypokaliämien war in der HCT-Gruppe signifikant häufiger (9 Ereignisse in der HCT-Gruppe, 1 Ereignis in der Kontrollgruppe; p =

0,004) und der Kaliumspiegel war signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (MW 4,1 mmol/l vs. 4,4 mmol/l; $p = 0,001$) (Tabelle 8). Der niedrigste dokumentierte Kaliumwert und damit einziger Fall von moderater Hypokaliämie lag bei 2,9 mmol/l und trat in der Studiengruppe, allerdings bereits nach Absetzen der HCT-Therapie auf. Patienten mit Hypokaliämie waren in allen Fällen asymptomatisch, das Auftreten von Hypokaliämien führte zur Reduktion oder Beendigung der HCT-Therapie. Der höchste gemessene Kaliumwert und einzige Fall von milder Hyperkaliämie lag bei 5,9 mmol/l und trat in der Kontrollgruppe auf.

Tabelle 8: Natrium, Kalium, eGFR und Harnsäure nach pädiatrischer Lebertransplantation: Signifikant häufigeres Auftreten von milden Hypokaliämien unter HCT ($p = 0,004$)

	Kontrollgruppe	HCT-Gruppe	p-Wert
Natrium (mmol/l)	140 ⁴ (SDS 2,6)	139 ⁴ (SDS 3,3)	0,153
Hyponatriämie	0	0	
Kalium (mmol/l)	4,4 ⁴ (SDS 0,4)	4,1 ⁴ (SDS 0,7)	0,001
Milde Hypokaliämie	1	9	0,004
Moderate Hypokaliämie	0	1	0,455
Milde Hyperkaliämie	1	0	1,000
eGFR (ml/min/KOF)	143 ⁴ (SDS 55,1)	127 ⁴ (SDS 49,2)	0,411
Harnsäure (mmol/l)	4,8 ⁴ (SDS 1,7)	4,7 ⁴ (SDS 1,7)	0,907

⁴ Mittelwert

4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, Komplikationen im ersten Jahr nach pLT auszuwerten und Therapiemöglichkeiten bezüglich der Immunsuppression und ihrer Nebenwirkungen zu evaluieren. Im Hinblick auf die Etablierung alternativer Zell-basierter Immuntherapien wurde der MYSTEP-Score zur Detektion unerwünschter Ereignisse nach möglicher MSC-Transfusion an einer Gruppe solitär lebertransplantierte Kinder angewendet. In der Behandlung CNI-assoziierte aHTN nach pLT wurde die Rolle von HCT in einer retrospektiven Kohortenstudie analysiert.

Die am UKT untersuchte Kohorte bildet die pLT-Indikationen in Europa gut ab und zeigte verglichen mit den Daten des ELTR eine ähnliche Häufigkeitsverteilung. Die cholestatischen Lebererkrankungen stellten jeweils die größte Gruppe dar (pLT \leq 2 Jahre: UKT 69%, ELTR 71%; pLT $>$ 2 Jahre: UKT 37%, ELTR 34%) [5]. Dabei dominieren GGA bei den $<$ 2-Jährigen die Indikationen zur pLT: Kinder mit nicht erfolgreicher Kasai-OP und persistierender Cholestase benötigen aufgrund der Co-Morbiditäten wie schwerer Mangelernährung, portaler Hypertension und Infektionen zumeist innerhalb der ersten 2 Lebensjahre eine pLT [3, 78].

Die am UKT transplantierten Kinder mit Lebererkrankung unterscheiden sich von der gleichaltrigen Normalbevölkerung durch ein häufigeres Vorkommen von Untergewicht und Wachstumsretardierung (20% Körpergewicht $<$ 3. Perzentile, 32% Körpergröße $<$ 3. Perzentile). Bei Kindern mit chronischen Lebererkrankungen ist dies ein bekanntes Phänomen [79, 80]. In einer Analyse von über 9000 pLT (United Network for Organ Sharing database, 1987 - 2007) zeigte sich Untergewicht assoziiert mit höherer Morbidität, längerer Hospitalisation, höherem Risiko für Retransplantationen und höherer Mortalität [81]. Trotz hoher Prävalenz von Untergewicht und Wachstumsretardierung ereigneten sich am UKT im Beobachtungszeitraum weder Todesfälle noch Transplantatverluste.

Mit 100% 1-Jahres-Überleben (1-YSR) von Patient und Graft bei 82 isolierten pLT zwischen 2005 und 2014 zeigt sich am UKT ein hervorragender Outcome im Vergleich mit pLT-Daten aus den Jahren 1980 bis 2015 (Tabelle 9).

Tabelle 9: Literaturvergleich: 1-Jahres-Überleben (1-YSR) von Patient und Graft, pädiatrische Lebertransplantationen seit 1980

ELTR, European Liver Transplant Registry; SRTR, Scientific Registry of Transplant Recipients; UKT, Universitätsklinikum Tübingen

Zeit	Studie	1-YSR Patient	1-YSR Graft
1984 - 1997	Goss et al. [82]	82%	68%
1985 - 1995	Yamanaka et al. [83]	82%	74%
1988 – 2000	Miller et al. [84]	90%	86%
1988 – 2015	ELTR [5]	76 - 90% ⁵	75%
1991 - 1994	Broering et al. [85]	73%	63%
1993 - 2003	Bourdeaux et al. [86]	90%	85%
1995 - 1997	Broering et al. [85]	85%	70%
1998 - 2005	Oliveros et al. [87]	98%	93%
2000 - 2015	Kehar et al. [88]	95%	92%
2001 - 2003	Broering et al. [85]	98%	80%
2002 – 2009	Mogul et al. / SRTR [11]	93%	87%
2005 - 2014	UKT	100%	100%
2010 – 2015	Mogul et al. / SRTR [11]	96%	91%

⁵ Abhängig von Indikation: Akutes Lebenversagen 76%, Cholestatische Erkrankungen 90%, Leberzirrhose 85%, Metabolische Erkrankung 90%

Zugunsten eines möglichst vollständigen Überblicks wurden für den Literaturvergleich historische Ergebnisse der 1980er und 1990er Jahre ebenso berücksichtigt wie aktuelle Studien, es wurden sowohl Daten einzelner Zentren als auch (inter-)nationaler Register (ELTR, SRTR) eingeschlossen.

Die kontinuierliche Verbesserung von Patienten- und Transplantatüberleben im historischen Rückblick über fast 40 Jahre ist vor allem auf die Optimierung chirurgischer Techniken und die Reduzierung von akuter Rejektion seit Einführung der CNI zurückzuführen [85, 89]. Frühzeitige Diagnose und Behandlung von vaskulären Komplikationen haben großen Einfluss auf das Transplantatüberleben [90]. Durch etablierte Therapieprotokolle mit engmaschigem perioperativem Monitoring wie der Kontrolle der Organperfusion mittels Doppler-Ultraschall können diese früher bemerkt und behandelt werden [91, 92].

Der Vergleich der UKT-Daten mit Single-Center-Studien über insgesamt 732 pLT im ähnlichen Zeitraum unterstreicht den hervorragenden Outcome am UKT (Abbildung 10).

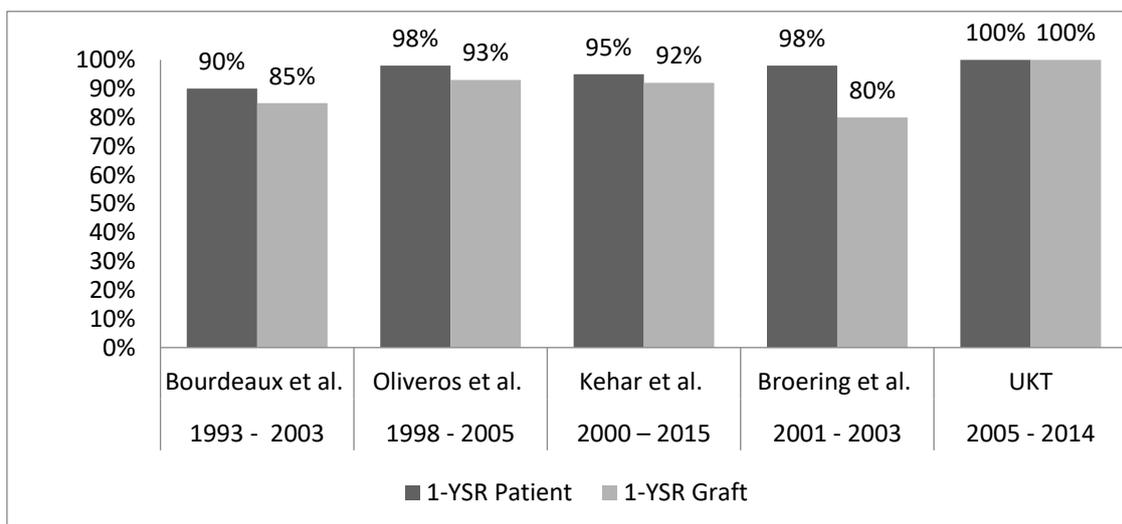


Abbildung 10: 1-Jahres-Überleben (1-YSR) von Patient und Graft. Single-Center-Studien zu pädiatrischen Lebertransplantationen zwischen 1993 und 2015

UKT, Universitätsklinikum Tübingen

Die verglichenen Studien schlossen ebenfalls sowohl LDLT als auch Transplantationen von Organen verstorbener Spender mit ein. Broering et al. werteten analog zum UKT Retransplantationen mit aus, bei Bourdeaux et al. und Kehar et al. wurden nur primäre pLT berücksichtigt.

4.1 Nicht-chirurgische Komplikationen

Infektionen, PTLD, Nierenversagen und aHTN werden maßgeblich durch die akute und chronische Toxizität von CNI hervorgerufen [14, 22].

Am UKT zeigte sich aHTN im ersten Jahr nach pLT als die mit Abstand häufigste CNI-bedingte Komplikation. Es traten 76 Fälle auf, das heißt 93% aller Patienten hatten mindestens einmalig hypertensive BD-Werte oder bedurften der antihypertensiven Therapie.

In einer Registerstudie von McLin et al. wiesen bis zu 27,5% der Patienten 5 bis 10 Jahre nach pLT erhöhte BD-Werte auf [25]. Dies zeigt, dass aHTN nicht nur eine transiente Komorbidität, sondern eine langfristige Folge der immunsuppressiven Medikamente nach pLT ist. Auch renale Komplikationen gehören zu den Langzeitschäden: In einer Arbeit von Morath et al. konnte gezeigt werden, dass bei erwachsenen LT-Patienten das Vorliegen von aHTN 1 Jahr nach Transplantation mit einer eingeschränkten Nierenfunktion nach 5 und 10 Jahren assoziiert ist [97].

Prytula et al. zeigten in einer Studie mit pLT-Patienten eine Assoziation zwischen dem Auftreten von aHTN und der Höhe des Tacrolimus-Spiegels [23]. Da der CNI-Zielspiegel in den ersten Monaten nach pLT am höchsten ist, kann dieser Zeitraum als besonders riskant für die Entwicklung einer aHTN eingeschätzt werden. Es sollte also ein Fokus auf die Diagnose und Therapie von aHTN besonders im ersten Jahr nach pLT gelegt werden.

Kortikosteroide stellen neben CNI einen zusätzlichen Risikofaktor für aHTN dar [25]. Am UKT wurde Prednisolon 1 Jahr nach pLT zwar noch bei über der Hälfte der Patienten verabreicht, allerdings in einer reduzierten Dosis von 0,1 mg / kg KG jeden 2. Tag. Zwar ist der Zusammenhang von Kortikosteroiden mit aHTN üblicherweise mit höheren Dosierungen assoziiert [94, 95], dennoch wird selbst für geringe Kortikosteroid-Dosen eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität beschrieben [96] und Vor- und Nachteile einer fortgesetzten Prednison-Gabe nach pLT sollten stets abgewogen werden (s. Therapie-Protokoll UKT).

Infektionen können durch übermäßige Immunsuppression hervorgerufen werden, dabei spielen vor allem CMV, EBV und opportunistische Erreger eine Rolle [20]. Nosokomiale und Wundinfekte, wie sie in der Frühphase nach pLT auftreten, wurden in der Auswertung nicht-chirurgischer Komplikationen nicht berücksichtigt.

Akute und chronische Abstoßungsreaktionen treten bei ungenügender Immunsuppression auf und sind damit indirekt ebenfalls Immunsuppressiva-assoziiert. Die durch uns ausgewerteten nicht-chirurgischen Komplikationen können also als Immunsuppressiva-assoziierte Komplikationen bezeichnet werden.

4.2 Vaskuläre und biliäre Komplikationen

Publizierte Single-Center-Studien mit pLT-Daten von 1985 bis 2015 beschreiben vaskuläre Komplikationen unmittelbar oder im Jahresverlauf nach Transplantation bei 7 - 21% der Patienten (Tabelle 10). In den ausgewählten Studien wurden bei insgesamt 1204 pLT 187 vaskuläre Komplikationen beschrieben (Komplikationsrate 15,5%).

Mit einer Prävalenz von 7% (3 Stenosen Vv. hepaticae, 2 Stenosen V. cava, 1 Thrombose A. hepatica) im ersten Jahr nach pLT waren vaskuläre Komplikationen am UKT verglichen mit anderen Resultaten im selben Zeitraum sehr selten.

Lediglich Oliveros et al. zeigten - ebenfalls bei DDLT, SLT und LDLT - eine ähnlich niedrige Komplikationsrate (Thrombosen von V. cava oder A. hepatica).

Tabelle 10: Vaskuläre Komplikationen nach pädiatrischer Lebertransplantation, Literaturvergleich

UKT, Universitätsklinikum Tübingen

Zeitraum	Studie, Zentrum	Komplikationen vaskulär
1985 - 1995	Yamanaka et al [83], Kyoto	23/153 (15%)
1986 - 1994	Lallier et al [98], Quebec	17/81 (21%)
1988 - 2000	Miller et al [84], Cleveland	6/50 (12%)
1993 - 2003	Bourdeaux et al [86], Brüssel	36/235 (15,4%)
1990 - 2004	Tannuri et al [99], Sao Paulo	49/206 (24%)
1998 - 2005	Oliveros et al [87], Madrid	4/54 (7%)
2000 - 2015	Kehar et al [88], Toronto	38/293 (13,0%)
2001 - 2003	Broering et al [85], Hamburg	14/132 (10,3%)
2005 – 2014	UKT	6/82 (7%)

Eine Rolle bei der niedrigen Komplikationsrate am UKT kann das etablierte Therapieprotokoll spielen: Durch intra- und postoperative Doppler-Sonographie wird die Transplantatperfusion engmaschig überwacht (s. Anhang). Auffälligkeiten werden so schnell erkannt und es können weitere diagnostische und therapeutische Schritte eingeleitet werden. Hermann et al. zeigten in ihrer Single-Center-Studie von 2019 die Assoziation von persistierenden Abweichungen im Farbdoppler mit einem erhöhten Auftreten von Transplantatverlusten [100]. Insbesondere durch Thrombosen der A. hepatica kann es zum Transplantatverlust kommen [20]. Davon gab es am UKT nur einen Fall (1%), der operativ erfolgreich behandelt werden konnte. Da eine geringe vaskuläre Komplikationsrate mit einem geringeren Auftreten von Transplantatversagen einhergeht, kommt

ihr eine besondere Bedeutung zu und die engmaschige dopplersonographische Kontrolle sollte Bestandteil in jedem pLT-Protokoll sein.

Biliäre Komplikationen zeigen sich im Studienvergleich bei 6 - 33% der pLT-Patienten (Tabelle 11). Insgesamt wurden 281 biliäre Komplikationen bei 1533 pLT beschrieben (Komplikationsrate 18,3%).

Tabelle 11: Biliäre Komplikationen nach pädiatrischer Lebertransplantation, Literaturvergleich

UKT, Universitätsklinikum Tübingen

Zeitraum	Studie, Zentrum	Komplikationen biliär
1985 - 1995	Yamanaka et al. [83], Kyoto	24/153 (16%)
1986 - 1993	Lallier et al. [106], Quebec	14/55 (25%)
1988 - 2000	Miller et al. [84], Cleveland	9/50 (18%)
1990 - 2004	Tannuri et al. [99], Sao Paulo	59/206 (28,8%) ⁶
1993 - 2003	Bourdeaux et al. [86], Brüssel	51/235 (21,7%)
1993 - 2003	Kling et al. [107], Baltimore	16/48 (33%) ⁷
1998 - 2005	Oliveros et al. [87] Madrid	8/54 (14%)
2000 - 2015	Kehar et al. [88], Toronto	42/293 (27,6%)
2001 - 2003	Broering et al. [85], Hamburg	8/132 (6%)
2001 - 2015	Hsiao et al. [104], Taipei	21/134 (15,7%)
2005 – 2014	Universitätsklinikum Tübingen	25/82 (30%)

⁶ nur biliäre Stenosen aufgeführt, keine Angaben zu Gallengangsleckagen

⁷ nur LDLT

Mit einer 30% (19 biliäre Stenosen und 7 Gallengangsleckagen) waren biliäre Komplikationen am UKT vergleichsweise häufig. Es fällt jedoch bezüglich biliärer Komplikationen insgesamt eine grosse Heterogenität der Studienergebnisse auf. Einen großen Einfluss hat dabei der nicht einheitliche Beobachtungszeitraum. Besonders biliäre Stenosen treten typischerweise erst im Verlauf mehrerer Monate nach pLT auf und können so in Studien mit kürzerem Beobachtungszeitraum verborgen geblieben sein [101, 102]. Bei Broering et al. wurde nur der perioperative Zeitraum bis zur Entlassung betrachtet, entsprechend konnten nur die frühen biliären Komplikationen beurteilt werden [85]. Das nordamerikanische Register für pLT (SPLIT registry, 2011 - 2018), berichtet in den ersten 90 Tagen postoperativ von 13,6% biliären Komplikationen [103]. Hsiao et al. unterteilen die Komplikationen in früh (< 3 Monate, 7% biliäre Komplikationen) und spät (> 3 Monate, 10% biliäre Komplikationen) [104]. Am UKT wurde das erste Jahr nach pLT analysiert. Wertet man nur die frühen biliären Ereignisse aus, waren es in den ersten 3 Monaten nach pLT am UKT 13,4% biliäre Stenosen und 8,5% Leckagen. Unter den Stenosen dominierten am UKT die BAS, lediglich bei 2 Patienten (2%) traten zusätzlich non-BAS auf. Non-BAS treten typischerweise 3 - 6 Monate nach pLT auf, BAS nach 5 - 8 Monaten [101, 105]. Für die Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Zentren ist eine Unterteilung in frühe und späte biliäre Komplikationen nötig. Ein längerer Beobachtungszeitraum ist wichtig, um auch späte Gallengangsstenosen zu erkennen.

Meist wurden analog zum UKT biliäre Stenosen und Leckagen ausgewertet, jedoch erwähnten manche Autoren nur Stenosen. Dabei wurde zwischen BAS und non-BAS in der Regel nicht differenziert. Fälle von Cholangitis können im Kontext mit Gallengangsstenosen, aber auch als eigenständiges Krankheitsbild auftreten. Wir haben uns bei der Auswertung entsprechend der anderen Studien zu chirurgischen Komplikationen nach pLT auf Stenosen und Leckagen fokussiert und das Auftreten von Cholangitiden nach pLT am UKT nicht analysiert.

Als Risiko für biliäre Komplikationen werden in der Literatur modifizierte Grafts beschrieben: In einer Studie von Diamond et al. wurden über 2000 pLT an 44

nordamerikanischen Zentren zwischen 1995 und 2006 ausgewertet. 24 Monate nach pLT zeigten sich biliäre Komplikationen bei 17,3% der DDLT, 28,5% der SLT, 25,3% der reduced-size LT und 40,1% der LDLT) [108]. In einer Metaanalyse von Sharma et al. lag die Prävalenz von biliären Stenosen bei erwachsenen LT-Empfängern bei 5 - 15% nach DDLT und 28 - 32% nach LDLT rechts [109]. López-Santamaria et al. betrachteten die kompliziertere Operation der LDLT als möglichen Risikofaktor für vermehrtes Auftreten von biliären Stenosen und Leckagen [110]. Am Transplantationszentrum Toronto zeigten LDLT bei über 200 pLT weniger biliäre Komplikationen: Laurence et al. beschrieben eine deutlich höhere Prävalenz bei links-lateralen SLT als bei links-lateralen LDLT (29,6% vs. 13,3% biliäre Ereignisse; $p = 0,008$) [88, 111]. Am UKT traten biliäre Ereignisse zu 34% bei modifizierten Transplantaten und zu 25% bei DDLT auf ($p = 0,504$). Es wurde eine signifikante Häufung bei links-lateralen SLT festgestellt: Bei 14 von 21 Patienten mit SLT traten biliäre Komplikationen auf (67%; $p = 0,001$). Patienten mit LDLT hatten am UKT keine höhere Komplikationsrate als Patienten mit full-size LT.

Ein von Kochhar et al. beschriebener Zusammenhang zwischen Art der biliären Anastomose und dem Auftreten von Komplikationen mit höherer Prävalenz von Anastomosenstenosen bei BDA konnte am UKT nicht bestätigt werden [101].

Zusammenfassend zeigte sich am UKT eine hohe Inzidenz biliärer Komplikationen nach pLT, insbesondere bei links-lateraler SLT. Die LDLT war kein Risikofaktor. Somit scheint die Kombination aus modifiziertem Graft und postmortalen Spende das Risiko für biliäre Komplikationen zu erhöhen. Das 1-Jahres-Überleben wird durch die Inzidenz biliärer Komplikationen nicht beeinträchtigt [107]. Die relative Häufigkeit biliärer Komplikationen am UKT hatte weder erhöhte Mortalität noch Transplantatverluste zur Folge und konnte interventionell oder operativ behoben werden.

4.3 MYSTEP-Score

Die Rationale für die systemische oder portale MSC-Transfusion peritransplant ist einerseits die Verringerung der immunsuppressiven Therapie und somit deren Nebenwirkungen und andererseits die Toleranzinduktion gegenüber dem Lebertransplantat durch den Einsatz von MSC. Die bisherige Standardimmunsuppression mit CNI schützt nur unzureichend vor Alloreaktivierung und chronischer Transplantathepatitis und -fibrose. [47, 48]. Die Sicherheit und Verträglichkeit einer systemisch oder portal verabreichten MSC-Transfusion muss systematisch überwacht und evaluiert werden. Hierzu wurde der MYSTEP-Score, eine Adaptation des MiSOT-I-Score für pädiatrische Patienten, entwickelt [74] und in vorliegender Arbeit an einer Kohorte solitär lebertransplantierte Kinder ohne MSC-Therapie angewendet.

Bei Dillmann et al. zeigte sich an einer Kontrollgruppe von 187 erwachsenen lebertransplantierten Patienten im MiSOT-I-Score eine maximale Häufigkeit von 5%, wobei die häufigste schwere Komplikation die pulmonale Modalität betraf (3,5%). Patienten unter 18 Jahren wurden in dieser Studie ausgeschlossen [59]. Am UKT erreichte die relative Häufigkeit schwerer Ereignisse in den drei Modalitäten maximal 10%, wobei systemische und pulmonale Toxizität jeweils unter 5% lagen und lediglich die hepatische Toxizität 10% erreichte. Ein Vergleich zwischen der erwachsenen und der pädiatrischen Kontrollgruppe ist erschwert. Das pädiatrische Kollektiv unterscheidet sich nicht nur bezüglich der LT-Indikationen vom Erwachsenen, Kindern werden auch deutlich mehr modifizierte Grafts transplantiert (SLT und LDLT) [1]. Durch veränderte Flussverhältnisse in modifizierten Grafts kommt es grundsätzlich zu höheren Werten im hepatischen Score, unabhängig von einer potenziellen MSC-Toxizität. Pulmonale Ereignisse spielten in unserer Kohorte nur eine untergeordnete Rolle (1%).

In der MYSTEP1-Studie soll der MYSTEP-Score für MSC-Transfusionen bei Kindern mit LDLT durch frühzeitiges Erkennen schwerer unerwünschter Ereignisse die Sicherheit erhöhen [60]. Wir empfehlen für zukünftige MSC-Studien bei pLT-Patienten als Sicherheitskriterium ein Auftreten von >10% drittgradiger

Ereignisse oder zwei aufeinanderfolgender drittgradiger Ereignisse zu definieren. Für pulmonale und systemische Ereignisse ist auch ein Grenzwert von 5% denkbar. Wird diese Grenze überschritten, sollten als weitere Sicherheitsmaßnahmen das Aussetzen der Studie und die Konsultation des Data-Safety-Monitoring-Boards erfolgen. Damit kann das Auftreten akuter Komplikationen nach MSC-Infusion bei soliden Organtransplantationen frühzeitig erfasst und antizipiert werden.

4.4 Therapie der CNI-induzierten aHTN mit HCT

Die Bedeutung der aHTN für die Morbidität und das langfristige Outcome ist im Kontext der Sekundärschädigungen zu sehen: Die aHTN führt zu kardialen, vaskulären, zerebrovaskulären und renalen Endorganschäden [28]. Die Bogalusa Heart Study hat kardiovaskuläre Risikofaktoren bei über 14.000 gesunden Kindern und jungen Erwachsenen untersucht und gezeigt, dass mit der Zahl an kardiovaskulären Risikofaktoren bereits bei Kindern und Jugendlichen die Prävalenz von asymptomatischer Artherosklerose der Koronarien und A. carotis zunimmt [112]. Als Hauptrisikofaktoren wurden dabei erhöhtes LDL-Cholesterin, erhöhter systolischer und diastolischer BD und Adipositas identifiziert. Besonders aHTN als eine der maßgeblichen Nebenwirkungen der IS-Therapie mit CNI und Kortikosteroiden ist dabei für unsere pLT-Population von großer Bedeutung für die langfristige Morbidität und Mortalität.

In einem Kollektiv erwachsener LT-Patienten zeigte sich in einer Studie von Johnston et al. ein erhöhtes Risiko für ischämische kardiale Ereignisse (relatives Risiko 3,07) und für kardiovaskuläre Todesfälle (relatives Risiko 2,56) [113]. Morath et al. beschrieben bei erwachsenen Patienten erhöhte BD-Werte 1 Jahr nach LT oder Herztransplantation als größten modifizierbaren Risikofaktor für eine Verschlechterung der Nierenfunktion 5 Jahre nach Transplantation [114].

Bei Kindern treten in der Regel noch keine kardiovaskulären Ereignisse auf. Jedoch können subklinische kardiovaskuläre Folgeschäden wie die Erhöhung der

Pulswellengeschwindigkeit, der Intima-Media-Dicke der A. carotis und des linksventrikulären Masseindex bereits im Kindesalter nachgewiesen werden. Memaran et al. zeigten in einer prospektiven Studie ebendiese Schäden bei pLT-Patienten, assoziiert mit Risikofaktoren wie aHTN, Niereninsuffizienz, Dyslipidämie und Fettleibigkeit [115]. Diese können im Verlauf zu den bei Erwachsenen beschriebenen Endorganschäden wie ischämischen kardialen oder zerebrovaskulären Ereignissen führen und haben somit Einfluss auf die Langzeitmorbidity und -mortality. Folglich ist eine frühzeitige und effektive antihypertensive Behandlung essenziell, um Endorganschäden durch aHTN zu verhindern [26].

Wie kann jedoch die Therapie CNI-induzierter aHTN zielgerichtet und maximal effektiv sein? In präklinischen Studien konnte die Induktion von aHTN über die Aktivierung des renalen NCC durch CNI gezeigt werden. Durch eine selektive NCC-Inhibition könnten Thiazide die CNI-induzierte Aktivierung des NCC antagonisieren und der CNI-induzierten Hypertonie vorbeugen. Das Thiaziddiuretikum HCT wurde in dieser Arbeit bezüglich seiner Effektivität untersucht und soll als spezifische Therapie der CNI-induzierten aHTN etabliert werden.

In unserer retrospektiven Kohortenstudie zeigte sich HCT als vielversprechendes Medikament für die gezielte Behandlung CNI-assoziiertes aHTN. Als Mono- oder Kombinationstherapie trat unter HCT aHTN nach pLT signifikant seltener auf ($p = 0,013$). Besonders wirksam könnte HCT in der Behandlung schwerer aHTN sein ($p = 0,001$, kein einziger Fall von aHTN ≥ 2 in der HCT-Gruppe). Normotone BD-Werte konnten unter Therapie mit HCT deutlich häufiger erreicht werden als in der Kontrollgruppe. Dies lässt auf eine Überlegenheit der Kombinationstherapie mit HCT im Vergleich zur herkömmlichen antihypertensiven Therapie schließen. Im ersten Monat nach pLT bestand noch kein Unterschied zwischen HCT- und Kontrollgruppe. Somit hatte die historische Kontrollgruppe postoperativ eine vergleichbare Ausgangssituation wie die chronologisch jüngere HCT-Gruppe. Unter der neuen HCT-basierten Therapie konnte dann eine effektivere Blutdrucksenkung erzielt werden.

Unsere retrospektive Studie vergleicht die HCT-Ergebnisse mit einer historisch älteren Kontrollgruppe. Daher sind nun prospektive, randomisierte kontrollierte Studien erforderlich, um unsere Daten weiter zu verifizieren. Dabei sollte die BD-Messung über den Ambulanztermin hinaus standardisiert werden: Ambulante 24 Stunden-BD-Messungen könnten Störfaktoren wie Aufregung der Kinder aufgrund fremder Umgebung und medizinischen Personals ausschließen und so die Datenqualität erhöhen [116, 117].

In einer Studie von Taber et al. zeigten sich Thiaziddiuretika für die Blutdruckbehandlung nach Nierentransplantation bereits als sicher und effektiv. Dennoch konnte dort eine optimale BD-Einstellung durch Thiazide in Kombination mit herkömmlichen Antihypertensiva nur bei einem Drittel der Patienten erreicht werden [118]. Bei uns waren es annähernd 80% der mit HCT behandelten Patienten. Es muss berücksichtigt werden, dass aHTN nach Nierentransplantation durch diverse renale Faktoren verursacht werden kann [119] und somit die Voraussetzungen in unserer Studie bei lebertransplantierten Patienten ohne präexistente Nierenfunktionseinschränkung anders sind. In der BD-Auswertung unserer Kohorte wurden Patienten mit vorbestehender Hypertonie oder Niereninsuffizienz ausgeschlossen, so dass CNI und Steroide als Hauptverursacher der aHTN nach pLT angenommen werden können.

HCT ist hinreichend erprobt und gut verträglich. Als unerwünschte Wirkungen können jedoch Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie und Hyponatriämie, Gichtanfälle durch Hyperurikämie oder eine Verschlechterung der Nierenfunktion durch Anstieg harnpflichtiger Substanzen wie Kreatinin auftreten [61]. Natrium, Kalium, Harnsäure und die Nierenfunktion wurden in HCT- und Kontrollgruppe untersucht, wobei sich in der HCT-Gruppe ein signifikant häufigeres Auftreten von milden Hypokaliämien ($p = 0,004$) zeigte. Das Auftreten von moderaten bis schweren Hypokaliämien ($< 3,0$ mmol/l) war jedoch nicht signifikant erhöht, auch symptomatische Hypokaliämien wurden nicht beobachtet. Dennoch sollte, um das Risiko für schwere Komplikationen wie kardiale Arrhythmien zu senken, bei Hypokaliämie umgehend eine Dosisreduktion oder Pausieren der HCT- Therapie erfolgen.

Pedersen, Pottegård et al. zeigen eine Assoziation von Thiaziddiuretika mit nicht-melanozytärem Hautkrebs (Plattenepithelkarzinome und Basaliome) und über dermale Photosensitivitätsreaktionen mit Malignen Melanomen [102, 103]. Voraussetzung war eine Langzeiteinnahme mit einer kumulativen Dosis von mindestens 50.000 mg HCT. Vor allem in der für aHTN sehr vulnerablen Phase im ersten Jahr nach pLT kann HCT verwendet werden, ohne die bedenkliche Kumulativdosis auch nur annähernd zu erreichen. Es sollte jedoch im weiteren Verlauf evaluiert werden, ob und wann die HCT-Therapie wieder sistiert werden kann, um das Risiko für Spätfolgen zu minimieren.

Durch die Senkung der Prävalenz von schwerer CNI-assoziiertes aHTN nach pLT kann HCT in Kombination mit ACE-Inhibitoren oder Kalziumkanalblockern das Risiko schwerwiegender Endorganschäden senken. Hierbei können besonders Patienten mit einer ausgeprägten CNI-Salzretention und tubulären Azidose profitieren.

In unserer Studie haben nicht alle Patienten gleichermaßen auf die HCT-Therapie angesprochen. Grund könnten Polymorphismen von Enzymen und Transportern wie CYP3A5, ABCB1, WNK4 und SPAK sein, die in der unterschiedlichen Pharmakodynamik wahrscheinlich eine Rolle spielen [120].

Im Therapiekonzept der aHTN-Behandlung nach pLT sollte frühzeitig eine Kombination verschiedener Antihypertensiva angestrebt werden. Als Antihypertensiva wird im pLT-Programm am UKT der ACE-Inhibitor Enalapril oder der Kalziumantagonist Amlodipin verwendet. Nur in ausgewählten Fällen werden zusätzlich Betablocker wie Metoprolol eingesetzt. HCT sollte wann immer möglich primärer Bestandteil der initialen antihypertensiven Therapie sein. Eine suffiziente antihypertensive Wirkung kann bereits bei geringer HCT-Dosis erzielt werden, wohingegen bei weiterer Dosiserhöhung das vermehrte Auftreten von Nebenwirkungen beschrieben wurde [121]. Die Behandlung sollte einschleichend und unter engmaschiger Kontrolle der Elektrolytwerte mit 0,5 bis 1,0 mg/kg KG begonnen werden. Bei einer Ziel-Dosis von 1,0 bis 2,0 mg/kg KG sollte ein Maximum von 50 mg täglich nicht überschritten werden [122]. Zur

Vermeidung von Hypokaliämien empfehlen wir eine Kombinationstherapie von HCT mit einem kaliumsparenden ACE-Inhibitor.

Das Thiaziddiuretikum HCT ist entsprechend unserer Ergebnisse zur Behandlung der CNI-induzierten aHTN vielversprechend. Die Einführung von HCT als Standardkombination mit CNI nach pLT könnte die Prävalenz CNI-induzierter aHTN senken und bezüglich schwerer aHTN besonders wirksam sein. Als nächster Schritt sind nun prospektive kontrollierte Studien mit größeren Fallzahlen nötig. Idealerweise werden dabei standardisierte BD-Messungen wie beispielsweise ambulante 24 Stunden-BD-Messungen durchgeführt.

5 Zusammenfassung

Durch die Einführung von CNI und verbesserte chirurgische Techniken konnten Komplikationen nach pLT verringert und Patienten- und Transplantatüberleben in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert werden. Jedoch haben chirurgische und vor allem nicht-chirurgische, Immunsuppressiva-assoziierte Nebenwirkungen einen negativen Einfluss auf Morbidität und Lebensqualität. Hierbei spielt die Toxizität der CNI-Therapie eine besondere Rolle.

In dieser retrospektiven Studie untersuchten wir die Komplikationen im ersten Jahr nach solitärer pLT zwischen 2005 und 2014 an einer Gesamtkohorte von 82 Patienten. Im Beobachtungszeitraum zeigte sich ein Patienten- und Transplantatüberleben von 100%. Die nicht-chirurgischen Nebenwirkungen dominierte in unserer Studie die aHTN, Folge von CNI- und auch Steroid-Toxizität. Mit einer Inzidenz von 95% war sie die weitaus häufigste aller ausgewerteten Komplikation. Unter den chirurgischen Komplikationen waren 7% vaskuläre und 32% biliäre Ereignisse. Es konnte eine signifikante Häufung biliärer Komplikationen bei links-lateralen SLT festgestellt werden, die so bisher nicht in der Literatur beschrieben wurde. Die Transplantation durch Lebendspende war hingegen nicht mit vermehrten biliären Komplikationen assoziiert. Die biliären Komplikationen hatten keinen Einfluss auf das Transplantat- oder Patientenüberleben.

Zur Reduktion der Toxizität der Immunsuppressiva und Verbesserung der Immuntoleranz könnten zukünftig Therapieoptionen wie die MSC-Transfusion beitragen. Um Komplikationen im Rahmen dieser neuartigen Therapie zu detektieren, kann der MYSTEP-Score ein nützliches Hilfsmittel darstellen. Bei den am UKT ausgewerteten pLT-Patienten ohne MSC-Transfusion überschritt die relative Häufigkeit drittgradiger Ereignisse im MYSTEP-Score nie 10% (maximal 10% für portale, <5% für pulmonale und systemische Toxizität). Diese Kohorte kann in weiteren Studien als Kontrollgruppe zur klinischen Überwachung nach MSC-Transfusion dienen und somit zur Erhöhung der Patientensicherheit beitragen.

CNI-induzierte aHTN führt zu renalen und kardiovaskulären Endorganschäden, die mit steigender Lebenserwartung nach pLT zunehmend in den Fokus rücken. Daher sind neue Therapiekonzepte notwendig, um Immunsuppressiva-assoziierte aHTN nach pLT möglichst frühzeitig effektiv zu behandeln. Am UKT wurde 2011 die standardmässige HCT-Therapie nach pLT eingeführt. Sicherheit und Effektivität von HCT bei pLT-Patienten mit CNI-assoziiierter aHTN haben wir in einer retrospektiven Kohortenstudie evaluiert. Wir konnten zeigen, dass die Inzidenz von aHTN unter HCT signifikant niedriger war ($p = 0,013$) und schwere aHTN in der HCT-Gruppe überhaupt nicht mehr auftrat ($p = 0,001$). Die Einführung von HCT als Standardkombination mit CNI nach pLT könnte also die Prävalenz CNI-induzierter aHTN senken und dabei für schwere aHTN besonders wirksam sein. Als Nebenwirkung traten unter HCT-Therapie Fälle von milder Hypokaliämie häufiger als in der Kontrollgruppe auf ($p = 0,004$). Schwere oder symptomatische Hypokaliämien traten nicht auf. Es bietet sich eine Kombinationstherapie mit einem Kalium-sparenden ACE-Inhibitor an.

Die Reduktion von IS-Toxizität und deren gezielte Behandlung, wie etwa der spezifischen Therapie von CNI-assoziiierter aHTN durch Thiazide, sind zentral in der Verbesserung des Outcomes unserer pädiatrischen Patienten. Das langfristige Ziel ist es, extrahepatische Endorganschäden nach pLT zu verhindern.

6 Literaturverzeichnis

1. Hendrickson, R.J., et al., *Pediatric liver transplantation*. *Curr Opin Pediatr*, 2004. **16**(3): p. 309-13.
2. Melter, M., et al., *Pediatric liver transplantation*. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 2012. **160**(4): p. 343-357.
3. Hartley, J.L., M. Davenport, and D.A. Kelly, *Biliary atresia*. *Lancet*, 2009. **374**(9702): p. 1704-13.
4. Hwang, S.M., et al., *Alagille Syndrome Candidates for Liver Transplantation: Differentiation from End-Stage Biliary Atresia Using Preoperative CT*. *PLoS One*, 2016. **11**(2): p. e0149681.
5. ELTR. *Pediatric Transplantation*. [cited 2019 16 April]; Available from: <http://www.eltr.org/Pediatric-transplantation.html>.
6. Kelly, D.A. and D. Mayer, *Diseases of the Liver and Biliary System in Children*. 3rd ed, ed. D. Kelly. 2008: Blackwell Publishing. 640.
7. Muiesan, P., D. Vergani, and G. Mieli-Vergani, *Liver transplantation in children*. *Journal of Hepatology*, 2007. **46**(2): p. 340-348.
8. Starzl, T.E., *The Puzzle People: Momoirs Of A Transplant Surgeon*, ed. U.o.P. Press. 2003.
9. Pichlmayr, R., et al., *[Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation)--a new method in the further development of segmental liver transplantation]*. *Langenbecks Arch Chir*, 1988. **373**(2): p. 127-30.
10. Doyle, M.B., et al., *Outcomes with split liver transplantation are equivalent to those with whole organ transplantation*. *J Am Coll Surg*, 2013. **217**(1): p. 102-12; discussion 113-4.
11. Mogul, D.B., et al., *Fifteen-Year Trends in Pediatric Liver Transplants: Split, Whole Deceased, and Living Donor Grafts*. *J Pediatr*, 2018. **196**: p. 148-153.e2.
12. Halloran, P.F., *Mechanism of action of the calcineurin inhibitors*. *Transplant Proc*, 2001. **33**(7-8): p. 3067-9.
13. Jain, A., et al., *Comparative long-term evaluation of tacrolimus and cyclosporine in pediatric liver transplantation*. *Transplantation*, 2000. **70**(4): p. 617-25.
14. Kelly, D.A., et al., *Long-term medical management of the pediatric patient after liver transplantation: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation*. *Liver Transpl*, 2013. **19**(8): p. 798-825.

15. Nashan, B., *mTOR Inhibition and Clinical Transplantation: Liver*. Transplantation, 2018. **102**(2S Suppl 1): p. S19-s26.
16. Dhawan, A., *Immunosuppression in pediatric liver transplantation: are little people different?* Liver Transpl, 2011. **17 Suppl 3**: p. S13-9.
17. Spada, M., et al., *Randomized trial of basiliximab induction versus steroid therapy in pediatric liver allograft recipients under tacrolimus immunosuppression*. Am J Transplant, 2006. **6**(8): p. 1913-21.
18. Newland, D.M., et al., *Analysis of rabbit anti-thymocyte globulin vs basiliximab induction in pediatric liver transplant recipients*. Pediatr Transplant, 2019. **23**(8): p. e13573.
19. McDiarmid, S.V., *Liver transplantation. The pediatric challenge*. Clin Liver Dis, 2000. **4**(4): p. 879-927.
20. Spada, M., et al., *Pediatric liver transplantation*. World J Gastroenterol, 2009. **15**(6): p. 648-74.
21. Bucuvalas, J.C., et al., *Improving long-term outcomes after liver transplantation in children*. Am J Transplant, 2008. **8**(12): p. 2506-13.
22. Moini, M., M.L. Schilsky, and E.M. Tichy, *Review on immunosuppression in liver transplantation*. World J Hepatol, 2015. **7**(10): p. 1355-68.
23. Prytula, A., et al., *Tacrolimus Predose Concentration Is Associated With Hypertension in Pediatric Liver Transplant Recipients*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2016. **63**(6): p. 616-623.
24. de Mare-Bredemeijer, E.L. and H.J. Metselaar, *Optimization of the use of Calcineurin inhibitors in liver transplantation*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2012. **26**(1): p. 85-95.
25. McLin, V.A., et al., *Blood pressure elevation in long-term survivors of pediatric liver transplantation*. Am J Transplant, 2012. **12**(1): p. 183-90.
26. Daniels, S.R., et al., *Left ventricular geometry and severe left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension*. Circulation, 1998. **97**(19): p. 1907-11.
27. Harambat, J., et al., *Renal function in pediatric liver transplantation: a long-term follow-up study*. Transplantation, 2008. **86**(8): p. 1028-34.
28. Schmieder, R.E., *End organ damage in hypertension*. Dtsch Arztebl Int, 2010. **107**(49): p. 866-73.
29. Martin, S.R., et al., *Studies of Pediatric Liver Transplantation 2002: patient and graft survival and rejection in pediatric recipients of a first liver transplant in the United States and Canada*. Pediatr Transplant, 2004. **8**(3): p. 273-83.

30. Romero, F.A. and R.R. Razonable, *Infections in liver transplant recipients*. World J Hepatol, 2011. **3**(4): p. 83-92.
31. Demetris, A.J., et al., *2016 Comprehensive Update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology: Introduction of Antibody-Mediated Rejection*. American Journal of Transplantation, 2016. **16**(10): p. 2816-2835.
32. Jain, A., et al., *Pediatric liver transplantation. A single center experience spanning 20 years*. Transplantation, 2002. **73**(6): p. 941-7.
33. Dogan, N., et al., *Acute allograft rejection in liver transplant recipients: Incidence, risk factors, treatment success, and impact on graft failure*. J Int Med Res, 2018. **46**(9): p. 3979-3990.
34. Taner, T., *Liver transplantation: Rejection and tolerance*. Liver Transpl, 2017. **23**(S1): p. S85-s88.
35. Nacif, L.S., et al., *Late acute rejection in liver transplant: a systematic review*. Arq Bras Cir Dig, 2015. **28**(3): p. 212-5.
36. Muiesan, P., D. Vergani, and G. Mieli-Vergani, *Liver transplantation in children*. J Hepatol, 2007. **46**(2): p. 340-8.
37. Demetris, A.J., A. Zeevi, and J.G. O'Leary, *ABO-compatible liver allograft antibody-mediated rejection: an update*. Curr Opin Organ Transplant, 2015. **20**(3): p. 314-24.
38. O'Leary, J.G., et al., *Antibody-mediated rejection as a contributor to previously unexplained early liver allograft loss*. Liver Transpl, 2014. **20**(2): p. 218-27.
39. Cheng, E.Y., *The Role of Humoral Alloreactivity in Liver Transplantation: Lessons Learned and New Perspectives*. J Immunol Res, 2017. **2017**: p. 3234906.
40. Otte, J.B., *History of pediatric liver transplantation. Where are we coming from? Where do we stand?* Pediatr Transplant, 2002. **6**(5): p. 378-87.
41. Langnas, A.N., et al., *Hepatic allograft rescue following arterial thrombosis. Role of urgent revascularization*. Transplantation, 1991. **51**(1): p. 86-90.
42. Cavalcante, A., et al., *Long-term outcomes of transmesenteric portal vein recanalization for the treatment of chronic portal vein thrombosis after pediatric liver transplantation*. Am J Transplant, 2018. **18**(9): p. 2220-2228.
43. Andrews, J.C., *Vascular complications following liver transplantation*. Semin Intervent Radiol, 2004. **21**(4): p. 221-33.
44. Piardi, T., et al., *Vascular complications following liver transplantation: A literature review of advances in 2015*. World J Hepatol, 2016. **8**(1): p. 36-57.

45. Gastaca, M., *Biliary complications after orthotopic liver transplantation: a review of incidence and risk factors*. *Transplant Proc*, 2012. **44**(6): p. 1545-9.
46. Sunku, B., et al., *Outcomes and risk factors for failure of radiologic treatment of biliary strictures in pediatric liver transplantation recipients*. *Liver Transpl*, 2006. **12**(5): p. 821-6.
47. Evans, H.M., et al., *Progressive histological damage in liver allografts following pediatric liver transplantation*. *Hepatology*, 2006. **43**(5): p. 1109-17.
48. Scheenstra, R., et al., *Graft fibrosis after pediatric liver transplantation: ten years of follow-up*. *Hepatology*, 2009. **49**(3): p. 880-6.
49. Hematti, P., *Role of mesenchymal stromal cells in solid organ transplantation*. *Transplant Rev (Orlando)*, 2008. **22**(4): p. 262-73.
50. Dahlke, M.H., et al., *Toward MSC in solid organ transplantation: 2008 position paper of the MISOT study group*. *Transplantation*, 2009. **88**(5): p. 614-9.
51. Nauta, A.J. and W.E. Fibbe, *Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells*. *Blood*, 2007. **110**(10): p. 3499-506.
52. Peng, Y., et al., *Donor-derived mesenchymal stem cells combined with low-dose tacrolimus prevent acute rejection after renal transplantation: a clinical pilot study*. *Transplantation*, 2013. **95**(1): p. 161-8.
53. Popp, F.C., et al., *Safety and feasibility of third-party multipotent adult progenitor cells for immunomodulation therapy after liver transplantation--a phase I study (MISOT-I)*. *J Transl Med*, 2011. **9**: p. 124.
54. Lazarus, H.M., et al., *Ex vivo expansion and subsequent infusion of human bone marrow-derived stromal progenitor cells (mesenchymal progenitor cells): implications for therapeutic use*. *Bone Marrow Transplant*, 1995. **16**(4): p. 557-64.
55. Reinders, M.E., T.J. Rabelink, and J.W. de Fijter, *The role of mesenchymal stromal cells in chronic transplant rejection after solid organ transplantation*. *Curr Opin Organ Transplant*, 2013. **18**(1): p. 44-50.
56. Tan, J., et al., *Induction therapy with autologous mesenchymal stem cells in living-related kidney transplants: a randomized controlled trial*. *Jama*, 2012. **307**(11): p. 1169-77.
57. Detry, O., et al., *Infusion of mesenchymal stromal cells after deceased liver transplantation: A phase I-II, open-label, clinical study*. *J Hepatol*, 2017. **67**(1): p. 47-55.
58. Johnson, C.L., Y. Soeder, and M.H. Dahlke, *Mesenchymal stromal cells for immunoregulation after liver transplantation: the scene in 2016*. *Curr Opin Organ Transplant*, 2016. **21**(6): p. 541-549.

59. Dillmann, J., et al., *Treatment-emergent adverse events after infusion of adherent stem cells: the MiSOT-I score for solid organ transplantation*. *Trials*, 2012. **13**: p. 211.
60. Hartleif, S., et al., *Safety and Tolerance of Donor-Derived Mesenchymal Stem Cells in Pediatric Living-Donor Liver Transplantation: The MYSTEP1 Study*. *Stem Cells Int*, 2017. **2017**: p. 2352954.
61. Hoorn, E.J., et al., *Pathogenesis of calcineurin inhibitor-induced hypertension*. *J Nephrol*, 2012. **25**(3): p. 269-75.
62. Textor, S.C., et al., *Hypertension after liver transplantation*. *Liver Transpl Surg*, 1995. **1**(5 Suppl 1): p. 20-8.
63. Perico, N., J. Dadan, and G. Remuzzi, *Endothelin mediates the renal vasoconstriction induced by cyclosporine in the rat*. *J Am Soc Nephrol*, 1990. **1**(1): p. 76-83.
64. Najeed, S.A., et al., *Management of hypertension in liver transplant patients*. *Int J Cardiol*, 2011. **152**(1): p. 4-6.
65. Hoorn, E.J., et al., *The calcineurin inhibitor tacrolimus activates the renal sodium chloride cotransporter to cause hypertension*. *Nat Med*, 2011. **17**(10): p. 1304-9.
66. Coffman, T.M., *A WNK in the kidney controls blood pressure*. *Nat Genet*, 2006. **38**(10): p. 1105-6.
67. Lazelle, R.A., et al., *Renal Deletion of 12 kDa FK506-Binding Protein Attenuates Tacrolimus-Induced Hypertension*. *J Am Soc Nephrol*, 2016. **27**(5): p. 1456-64.
68. O'Shaughnessy, K.M., *Gordon Syndrome: a continuing story*. *Pediatr Nephrol*, 2015. **30**(11): p. 1903-8.
69. Al Nofal, A. and A. Lteif, *Thiazide Diuretics in the Management of Young Children with Central Diabetes Insipidus*. *J Pediatr*, 2015. **167**(3): p. 658-61.
70. Choi, J.N., J.S. Lee, and J.I. Shin, *Low-dose thiazide diuretics in children with idiopathic renal hypercalciuria*. *Acta Paediatr*, 2011. **100**(8): p. e71-4.
71. Kromeyer-Hauschild, K., et al., *Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben*. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 2001. **149**(8): p. 807-818.
72. Schwartz, G.J., et al., *New equations to estimate GFR in children with CKD*. *J Am Soc Nephrol*, 2009. **20**(3): p. 629-37.
73. *The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents*. *Pediatrics*, 2004. **114**(2 Suppl 4th Report): p. 555-76.

74. Hartleif, S., et al., *VALIDATION OF A TOXICITY SCORE TO ASSESS SAFETY IN CELL-BASED IMMUNOMODULATORY THERAPY IN PAEDIATRIC LIVER TRANSPLANTATION: P120*. *Transplant International*, 2015. **28**.
75. Torbicki, A., et al., *Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC)*. *Eur Heart J*, 2008. **29**(18): p. 2276-315.
76. Spasovski, G., et al., *Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia*. *Eur J Endocrinol*, 2014. **170**(3): p. G1-47.
77. Medicine, I.o., *Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate*. 2005, Washington, DC: The National Academies Press. 638.
78. Sundaram, S.S., et al., *Biliary atresia: Indications and timing of liver transplantation and optimization of pretransplant care*. *Liver Transpl*, 2017. **23**(1): p. 96-109.
79. Widodo, A.D., et al., *Chronic liver disease is a risk factor for malnutrition and growth retardation in children*. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2017. **26**(Suppl 1): p. S57-s60.
80. DeRusso, P.A., et al., *Growth failure and outcomes in infants with biliary atresia: a report from the Biliary Atresia Research Consortium*. *Hepatology*, 2007. **46**(5): p. 1632-8.
81. Dick, A.A., et al., *Impact of obesity on children undergoing liver transplantation*. *Liver Transpl*, 2010. **16**(11): p. 1296-302.
82. Goss, J.A., et al., *Long-term results of pediatric liver transplantation: an analysis of 569 transplants*. *Ann Surg*, 1998. **228**(3): p. 411-20.
83. Yamanaka, J., et al., *Surgical complications and long-term outcome in pediatric liver transplantation*. *Hepatology*, 2000. **47**(35): p. 1371-4.
84. Miller, C.M., et al., *One hundred nine living donor liver transplants in adults and children: a single-center experience*. *Ann Surg*, 2001. **234**(3): p. 301-11; discussion 311-2.
85. Broering, D.C., et al., *One hundred thirty-two consecutive pediatric liver transplants without hospital mortality: lessons learned and outlook for the future*. *Ann Surg*, 2004. **240**(6): p. 1002-12; discussion 1012.
86. Bourdeaux, C., et al., *Living-related versus deceased donor pediatric liver transplantation: a multivariate analysis of technical and immunological complications in 235 recipients*. *Am J Transplant*, 2007. **7**(2): p. 440-7.
87. Oliveros, F.H., et al., *Comparative study between living and cadaveric donors in pediatric liver transplantation*. *Transplant Proc*, 2005. **37**(9): p. 3936-8.

88. Kehar, M., et al., *Superior Outcomes and Reduced Wait Times in Pediatric Recipients of Living Donor Liver Transplantation*. *Transplant Direct*, 2019. **5**(3): p. e430.
89. McAlister, V.C., et al., *Cyclosporin versus Tacrolimus as Primary Immunosuppressant After Liver Transplantation: A Meta-Analysis*. *American Journal of Transplantation*, 2006. **6**(7): p. 1578-1585.
90. Grimaldi, C., et al., *Aggressive prevention and preemptive management of vascular complications after pediatric liver transplantation: A major impact on graft survival and long-term outcome*. *Pediatr Transplant*, 2018. **22**(8): p. e13288.
91. Abdelaziz, O. and H. Attia, *Doppler ultrasonography in living donor liver transplantation recipients: Intra- and post-operative vascular complications*. *World J Gastroenterol*, 2016. **22**(27): p. 6145-72.
92. Sanyal, R., et al., *Postoperative doppler evaluation of liver transplants*. *Indian J Radiol Imaging*, 2014. **24**(4): p. 360-6.
93. LaCasce, A.S., *Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders*. *The Oncologist*, 2006. **11**(6): p. 674-680.
94. Aronow, W.S., *Drug-induced causes of secondary hypertension*. *Ann Transl Med*, 2017. **5**(17): p. 349.
95. Horton, D.B., et al., *Oral Glucocorticoids and Incident Treatment of Diabetes Mellitus, Hypertension, and Venous Thromboembolism in Children*. *Am J Epidemiol*, 2021. **190**(3): p. 403-412.
96. Pujades-Rodriguez, M., et al., *Dose-dependent oral glucocorticoid cardiovascular risks in people with immune-mediated inflammatory diseases: A population-based cohort study*. *PLoS Med*, 2020. **17**(12): p. e1003432.
97. Morath, C., et al., *Influence of Blood Pressure and Calcineurin Inhibitors on Kidney Function After Heart or Liver Transplantation*. *Transplantation*, 2018. **102**(5): p. 845-852.
98. Lallier, M., et al., *Vascular complications after pediatric liver transplantation*. *J Pediatr Surg*, 1995. **30**(8): p. 1122-6.
99. Tannuri, U., et al., *Pediatric liver transplantation: fourteen years of experience at the children institute in São Paulo, Brazil*. *Transplant Proc*, 2004. **36**(4): p. 941-2.
100. Herrmann, J., et al., *Persistence of post-operative color Doppler abnormalities is linked to reduced graft survival in pediatric patients after liver transplantation*. *Pediatr Transplant*, 2019. **23**(8): p. e13593.
101. Kochhar, G., et al., *Biliary complications following liver transplantation*. *World J Gastroenterol*, 2013. **19**(19): p. 2841-6.

102. Greif, F., et al., *The incidence, timing, and management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation*. Ann Surg, 1994. **219**(1): p. 40-5.
103. Elisofon, S.A., et al., *Society of pediatric liver transplantation: Current registry status 2011-2018*. Pediatr Transplant, 2020. **24**(1): p. e13605.
104. Hsiao, C.Y., et al., *Biliary Complication in Pediatric Liver Transplantation: a Single-Center 15-Year Experience*. J Gastrointest Surg, 2019. **23**(4): p. 751-759.
105. Rao, H.B., et al., *Biliary strictures complicating living donor liver transplantation: Problems, novel insights and solutions*. World J Gastroenterol, 2018. **24**(19): p. 2061-2072.
106. Lallier, M., et al., *Biliary tract complications in pediatric orthotopic liver transplantation*. J Pediatr Surg, 1993. **28**(9): p. 1102-5.
107. Kling, K., H. Lau, and P. Colombani, *Biliary complications of living related pediatric liver transplant patients*. Pediatr Transplant, 2004. **8**(2): p. 178-84.
108. Diamond, I.R., et al., *Impact of graft type on outcome in pediatric liver transplantation: a report From Studies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT)*. Ann Surg, 2007. **246**(2): p. 301-10.
109. Sharma, S., A. Gurakar, and N. Jabbour, *Biliary strictures following liver transplantation: past, present and preventive strategies*. Liver Transpl, 2008. **14**(6): p. 759-69.
110. Lopez-Santamaria, M., et al., *Late biliary complications in pediatric liver transplantation*. J Pediatr Surg, 1999. **34**(2): p. 316-20.
111. Laurence, J.M., et al., *Biliary complications in pediatric liver transplantation: Incidence and management over a decade*. Liver Transplantation, 2015. **21**(8): p. 1082-1090.
112. Berenson, G.S., et al., *Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study*. N Engl J Med, 1998. **338**(23): p. 1650-6.
113. Johnston, S.D., et al., *Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation*. Transplantation, 2002. **73**(6): p. 901-6.
114. Morath, C., et al., *Influence of Blood Pressure and Calcineurin Inhibitors on Kidney Function After Heart or Liver Transplantation*. Transplantation, 2018. **102**(5): p. 845-852.
115. Memaran, N., et al., *High Burden of Subclinical Cardiovascular Target Organ Damage After Pediatric Liver Transplantation*. Liver Transpl, 2019. **25**(5): p. 752-762.

116. Song, Y.H., *The correlation of blood pressure with height and weight in Korean adolescents aged 10-19 years; The Korean National Health and Nutrition Examination Surveys (2009-2011)*. Korean J Pediatr, 2014. **57**(1): p. 35-40.
117. Bachmann, H., et al., [*Blood pressure in children and adolescents aged 4 to 18. Correlation of blood pressure values with age, sex, body height, body weight and skinfold thickness (Essen Blood Pressure Study)*]. Monatsschr Kinderheilkd, 1987. **135**(3): p. 128-34.
118. Taber, D.J., et al., *Are thiazide diuretics safe and effective antihypertensive therapy in kidney transplant recipients?* Am J Nephrol, 2013. **38**(4): p. 285-91.
119. Weir, M.R., *Blood pressure management in the kidney transplant recipient*. Adv Chronic Kidney Dis, 2004. **11**(2): p. 172-83.
120. Moes, A.D., et al., *Calcineurin inhibitors and hypertension: a role for pharmacogenetics?* Pharmacogenomics, 2014. **15**(9): p. 1243-51.
121. Ramsay, L.E., *Thiazide diuretics in hypertension*. Clin Exp Hypertens, 1999. **21**(5-6): p. 805-14.
122. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in, C. and Adolescents, *The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents*. Pediatrics, 2004. **114**(2 Suppl 4th Report): p. 555-76.

7 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Prä-, intra- und postoperativ erhobene Parameter	22
Tabelle 2: 82 solitäre pädiatrische Lebertransplantationen: Charakteristika	31
Tabelle 3: Nicht-chirurgische Komplikationen im 1. Jahr nach pädiatrischer Lebertransplantation	36
Tabelle 4: Vaskuläre Komplikationen im 1. Jahr nach pädiatrischer Lebertransplantation	38
Tabelle 5: Biliäre Komplikationen im 1. Jahr nach pädiatrischer Lebertransplantation	39
Tabelle 6: Biliäre Komplikationen nach pädiatrischer Lebertransplantation: Assoziation mit der Art des Transplantats; $p = 0,001$	40
Tabelle 7: Kontroll- und HCT-Gruppe: Charakteristika	44
Tabelle 8: Natrium, Kalium, eGFR und Harnsäure nach pädiatrischer Lebertransplantation: Signifikant häufigeres Auftreten von milden Hypokaliämien unter HCT ($p = 0.004$).....	47
Tabelle 9: Literaturvergleich: 1-Jahres-Überleben (1-YSR) von Patient und Graft, pädiatrische Lebertransplantationen seit 1980	49
Tabelle 10: Vaskuläre Komplikationen nach pädiatrischer Lebertransplantation, Literaturvergleich.....	53
Tabelle 11: Biliäre Komplikationen nach pädiatrischer Lebertransplantation, Literaturvergleich.....	54
Abbildung 1: Calcineurininhibitoren (CNI) aktivieren den Natrium-Chlorid-Cotransporter (NCC) über die Kinasen WNK und SPAK [65]. Der NCC	

kann über Thiazide selektiv blockiert werden (Hartleif et al, adaptiert von Coffman et al [66]).....	18
Abbildung 2: Indikation für pädiatrische Lebertransplantation am Universitätsklinikum Tübingen.....	32
Abbildung 3: Indikation für Lebertransplantation bei Kindern ≤ 2 Jahre: Universitätsklinikum Tübingen (UKT) und European Liver Transplant Registry (ELTR)	33
Abbildung 4: Indikation für Lebertransplantation bei Kindern > 2 Jahre: Universitätsklinikum Tübingen (UKT) und European Liver Transplant Registry (ELTR)	34
Abbildung 5: Immunsuppressive Therapie nach pädiatrischer Lebertransplantation (pLT).....	35
Abbildung 6: MYSTEP-Score: 78 Patienten ohne Mesenchymale Stammzelltransfusion.....	41
Abbildung 7: Studienkohorte: 64 Patienten in HCT- und Kontrollgruppe.....	43
Abbildung 8: Arterielle Hypertonie (aHTN) nach pädiatrischer Lebertransplantation (pLT). Signifikant selteneres Auftreten von aHTN unter HCT (p = 0,013)	45
Abbildung 9: Blutdruckwerte nach pädiatrischer Lebertransplantation: Signifikant selteneres Auftreten von schwerer arterieller Hypertonie (aHTN ²) unter HCT	46
Abbildung 10: 1-Jahres-Überleben (1-YSR) von Patient und Graft. Single-Center-Studien zu pädiatrischen Lebertransplantationen zwischen 1993 und 2015.....	50

8 Anhang

Therapieprotokoll nach Lebertransplantation im Kindesalter. E. Sturm UKT, 20.10.2009

Therapieprotokoll nach Lebertransplantation im Kindesalter

E. Sturm, 12.05.2009, 4. Version, Beiträge von A. Königsrainer, S. Nadalin, A. Bosk, M. Hermann, M. Kumpf, O Beringer (UKT). unter Mitarbeit von , R. Scheenstra, P. Peeters, E. Scholvinck, M. Albers, C Goorhuis, BKK und Hepatobiliäre Chirurgie, UMC Groningen, Niederlande

1. Intensivtherapie nach Lebertransplantation im Kindesalter
2. Infektionen
3. Immunsuppression
4. Sonstige Therapie
5. Diagnostik nach Lebertransplantation im Kindesalter

1. Intensivtherapie nach Pädiatrischer Lebertransplantation

E. Sturm, 20. Oktober 2009, 5. Version, Beiträge von A. Königsrainer, A. Bosk, M. Hermann, M. Kumpf, O Beringer, G. Kerst (UKT). Konzept erstellt durch M. Albers, W. de Weerd, C. Goorhuis (BKK, Groningen)

Einleitung

Die Lebertransplantation (LT) ist in vielen Fällen die einzige kurative Behandlung für das Endstadium des akuten und chronischen Leberversagens. Komplikationen, die das Outcome der LT mitbestimmen, treten vor allem in der frühen postoperativen Phase nach LT auf. Diese Komplikationen haben maßgeblichen Einfluss auf die Mortalität in der ersten Phase nach LT. Zur Infektionsprophylaxe und –therapie siehe Therapieprotokoll nach Lebertransplantation im Kindesalter.

Die direkte postoperative Behandlung nach pädiatrischer Lebertransplantation hat folgende Ziele:

- Monitoring der Funktionsaufnahme des Transplantats und Prävention des Funktionsverlustes
- Prävention von Thrombosen und Komplikationen durch eine gestörte Gerinnung
- Prävention und Behandlung von Infektionen
- Steuerung einer adäquaten Immunsuppression
- Prävention und Behandlung von Störungen von Organsystemen

Beatmung

Ziel:

- Prävention und Behandlung des Überfüllungssyndroms.
- Prävention von Infektionen

Maßnahmen:

- Niedrigen PEEP anstreben 3 cm H₂O (PEEP kann jedoch bei erhöhtem O₂ Verbrauch auch höher eingestellt werden, wie etwa bei ARDS)
- Niedrige MAP (mean airway pressure)
- paO₂ > 80 mmHg (>13 kpa)
- SO₂ > 95%
- Zügig Extubation anstreben

Kreislauffunktion

Ziel:

- Prävention und Behandlung des Überfüllungssyndroms
- Evtl. Behandlung des Hirnödems
- Prävention von Organhypoperfusion und erhöhtem Risiko für arterielle Thrombose
- Ausgeglichene Bilanz anstreben
- Richtwert für ZVD: 0-5 cm H₂O
- Diurese > 2 ml/kg/Stunde, ab 25-30 kg > 25-30 ml/Stunde
- RR 50er Perzentile für Alter und Gewicht

Maßnahmen:

- Unmittelbar postoperativ 2stdl. Bilanz
- Flüssigkeitszufuhr:
 - Tag 1: 75% des Normalbedarfs, Tag 2 Standardzufuhr
 - Standard:
 - < 10 kg: 100-130 ml/kg, max. 1 Liter
 - 11-20 kg: 1000 ml + 50 ml/kg für die zweiten 10 kg
 - > 21 kg: 1500 ml + 20 ml/kg für die dritten (und folgenden) 10 kg
- evtl. Lasix iv bis 5 mg/kg/Tag
- evtl. Theophyllin 5 mg/kg/d
- evtl. Spironolacton 2-4 (-6 max.) mg/kg/Tag in 2 ED iv
- bei Hypalbuminämie evtl. Albuminsubstitution, Ziel: Albumin > 2,0 g/dl
- bei Hypovolämie Volumensubstitution primär mit Ringer Laktat, NaCl 0,9% vermeiden, wegen hoher NaCl Belastung. NB zum Einsatz von HAES: Gabe prinzipiell möglich, jedoch in einer kumulativen Dosis <20ml/kg/ 3 Monaten, KEINE Gabe bei Patienten im Nierenversagen.
- bei Hypotension ohne evidente Hypovolämie: Noradrenalin (starten mit 0,1 µg/kg/min), je nach zentralvenöser Sättigung evtl. Dobutamin (s. Rivers Protokoll UKT)
- bei Hypertension: Nifedipin retard (Nife Hexal, evtl. verkapseln) 0,5-1 mg/kg po in 2 ED, Alternative Enalapril: 0,1-0,2 mg/kg/d in 1 ED (Dosis anpassen an Nierenfunktion)
- Drainverluste zu 70% ausgleichen mit Ringer's Laktat oder NaCl 0,9%, evtl. zum Teil ersetzen mit Albumin 20 % oder FFP, je nach Albuminkonzentration im Serum und Gerinnungsstatus.

Rheologie

Ziel:

- Prävention arterieller Thrombosen, Aufrechterhaltung der Sauerstofftransportkapazität
- Streben nach Hämatokrit 20-30%

Maßnahmen:

- Bei Hkt > 35%: partieller Austausch mit Albumin 5%, NaCl 0,9% oder FFP
- Bei Hkt 30-35%: abhängig von Situation, abwarten oder partieller Austausch
- Bei Hkt < 20%: Erykonzentrat max. 10 ml/kg

Hämostase und Thrombose

Ziel:

- Prävention und Therapie von Blutungen und Thrombosen als Folge von abweichender Gerinnungsfunktion (z.B: durch Transplantatdysfunktion, Sepsis und DIC) oder/und mechanischer Faktoren (Gefäßanastomosen insbes. der Art. Hepatica)

Maßnahmen:

- Hämostase, keine Blutungskomplikation:
 - Bei Quick < 40% (INR > 2,3) und fallend: Vitamin K, FFP wenn keine Kontraindikation (z.B: Indikation prüfen bei hep. Enzephalopathie/ Hyperammonämie, cave Volumenbelastung)
 - Bei Thrombozyten < 10×10^3 /ul Thrombozytentransfusion
- Hämostase bei Blutungskomplikation:
 - Korrektur der Gerinnungsfunktion bis Quick 70% (INR 1,2)
 - Evtl. Transfusion Thrombozyten bis $> 30 \times 10^3$ /ul
 - Falls notwendig, chirurgische oder endoskopische Blutstillung
- Thromboseprophylaxe:
 - Die Massnahmen zur Thromboseprophylaxe werden individuell festgelegt. Dabei können die unten gegebenen Empfehlungen modifiziert werden. Die individuellen Empfehlungen werden im Op-Bericht, in der Akte oder in Careview schriftlich dokumentiert. Wenn keine Dokumentation erfolgt, gelten die unten angegebenen Richtlinien.
 - **Erst starten** wenn Quick > 60% UND PTT < 50 sek UND Thrombozyten $> 30 \times 10^9$ /l und Patient hämodynamisch stabil ist.
 - **Starten mit Heparin 2,5 E/kg/Std. (kein Bolus zu Beginn), PTT soll > 30 und ≤ 40 sec sein.**
 - Anpassen der Heparindosis (10- max. 20% Stufen) aufgrund von minimal 4stdl. gemessener APTT
 - **Maximale** Dosis 20 E/kg/Std. oder 10.000 IE / Tag,
 - **HEPARIN AUS BEI:** Quick < 50%, Thrombozyten < 30×10^9 /l oder Blutung
 - Wenn AT III < 60 % und APTT < 50 sek, AT III Gabe (1E AT III/ kg KG erhöht Konzentration um 1 %)
 - Postop. Tag 8, stop Heparintherapie, ersetzen durch Aspirin (< 30 kg : 20 mg/d; > 30 kg 40-50 mg/d), Therapie für 3 Monate.
 - **GABE VON THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMERN BEI HEPARINTHERAPIE NUR IN AUSNAHMEFÄLLEN, DA BLUTUNGSRISIKO**
 - Alternative für Heparintherapie Fraxiparin:
 - Therapeutische Dosis KG < 5 kg 150 E/kg sc 2x täglich, KG > 5kg 100 E/kg sc 2x täglich
 - Prophylaxe 100 E/kg sc 1x täglich
 - Bei Jugendlichen Erwachsenenosis Fraxiparin
 - Monitoring: anti Xa Bestimmung, Abnahme 4-6h nach Gabe, Referenzbereich 0,5-1 IU/ml (Therapie), 0.35-0.5 IU/ml (Prophylaxe)
 - Akkumulation bei Niereninsuffizienz möglich
- Dopplerechographie siehe unten
- Thromboseetherapie nach individueller Absprache.

Gastrointestinaltrakt – Ernährung

Ziel:

- Prävention von gastrointestinalen Komplikationen (z.B. Blutungen)
- Postoperativer Nahrungsaufbau

Maßnahmen

- Magenprotektion mit Ranitidine 3-5 mg/kg/d in 3 ED (Kontrolle des Magen pH's, anpassen an die Nierenfunktion) oder Omeprazol 0,5-1 mg/kg/d in 1-2 ED
- Ernährung:
 - TPN 1. postoperativer Tag: Protein 0,5 g/kg/d, Fett 0,5 g/kg/d
 - Sofern klare Flüssigkeit toleriert wird, Sondenernährung evtl. ab zweitem Tag postop. aufbauen, evtl. auch kleinere MZ abhängig von der klinischen Situation Bei Aufbau enteraler Ernährung allgemeine Leitlinien zur Ernährung nach Transplantation beachten. Bei problematischem Nahrungsaufbau über die Sonde Dauersondierung versuchen.
 - Beim Planung enteraler Kost Konsil Ernährungsberatung (N. Petzold) anfragen.
 - Bei Galledrainage: Galle über Duodenalsonde oder Jejunostomie zurückgeben sobald der Nahrungsaufbau begonnen ist
 - Bei chylösem Ascites MCT basierte Fette geben

Monitoring Glukose/ Elektrolyte/ Albumin

Ziel:

- Glukose: Konzentrationen von 70-90 mg/dl anstreben, Glukosegabe max. 12 g/kg/d = 8,5 mg/kg/min
- Natrium: Na \geq 128 (max. 145) mmol/l akzeptieren. Maximale Na substitution 4 mmol/kg/d wenn klinisch vertretbar. Verdünnungshyponatriämie mit Diuretika behandeln .
- Kaliumsubstitution 1-1,5 mmol/kg/d.
- Magnesium: bei Hypomagnesiämie 75-100 mg/kg MgSO₄ iv in 4 ED, bei oraler Gabe Mg-gluconat bevorzugen
- Albumin: bei Konzentration < 2.2 g/dl Substitution mit 1 g/kg

Schmerzbehandlung und Sedierung

- Schmerztherapie mit Morphin 0,1 mg/kg i. Bolus, kontinuierlich 10 ug/kg/h, titrieren nach Effekt, evtl. Dipidolor, PCA Pumpe
- Evtl. Novalgin, Paracetamol kann in analgetischer Dosis bei guter Transplantatfunktion gegeben werden, VERZICHT AUF IBUPROFEN UND NSAIDS ZUR ANALGESIE.
- Sofern eine klinische Indikation besteht: Sedierung mit Midazolam 0,1 mg/kg
- Bei Langzeitbeatmung: Standardprotokoll der Kinderintensivstation

Laboruntersuchungen

- Direkt postoperativ bis inkl. Tag 2 :
 - Bei Aufnahme Kinderintensivstation: BGA, BB, Na, K, Ca, P, Mg, Harnst., Kreatinin, LDH, GOT, GPT, Alk. Pho., GGT, Bili t+dir, Protein, Albumin, Glucose, Laktat, Quick, INR, Fibrinogen, D-Dimere, APTT
 - 2-4-6 Stunden postoperativ: BGA, Hb, Hkt, Thrombo, Glucose, Natrium, Kalium

Therapieprotokoll nach Lebertransplantation im Kindesalter. E. Sturm UKT, 20.10.2009

- 4 stdl.: Quick, APTT, AT III, Hb, HKT, Thrombo
- 8 stdl.: BGA, Hkt, Thrombo, Leuko, Na, K, Ca, P, Mg, Harnst. , Krea, LDH, ASAT, ALAT, AF, GGT, Bili t+d, Albumin, Glukose, Laktat, Fibrinogen, *Aszites/Drainagesekret auf Hkt und Bilirubin, Amylase, Triglyceride*
- ab Tag 2 postoperativ
 - Täglich: Na, K, Cl, Hstf., Krea, , LDH, ASAT, ALAT, Bilirubin total+direkt, Alk. Phos, GGT, Ca, Pho, Albumin, Triglyceride, Mg, Glucose, CRP, BGA, Tacrolimus (oder Cyclosporin) Spiegel. BB, Quick, INR, APTT, Urinstatus
 - Zweimal wöchentlich Krea. Clearance, *Aszites/Drainagesekret auf Hkt und Bilirubin, Amylase, Triglyceride*
 - Einmal wöchentlich: CMV pp65, EBV DNA, Immunglobuline, Gallensäuren total (Labor Limbach), Harnsäure, Fe

Diagnostik siehe auch Schema Seite 13.

Radiologie

- Rö. Thorax und Abdomen postoperativ
- Echo Doppler:
 - intraoperativ
 - nach Abdomenverschluss im Op
 - nach Ankunft auf der Kinderintensivstation
 - danach täglich bis Tag 7 postoperativ oder häufiger bei Indikation

Drainagen/ zentrale Zugänge

- die Anlage von zentralen Zugängen erfolgt in der Regel präoperativ durch die Dienstärzte der Station 34, bei anderer Vorgehensweise RS mit dem diensthabenden Anästhesisten.
- tägliche Überprüfung ob Drainagen, ZVK, Blasenkatheter noch notwendig sind
- bei keinem oder zweifelhaftem Nutzen: frühzeitig entfernen, **immer Rücksprache mit Behandlungsteam (Chirurgie, päd. GE/Hepatology) vor dem Entfernen von Bauchdrainagen**

Transfusionen

- Bei CMV negativem Empfänger und CMV negativem Organspender oder bei Patienten im ersten Lebensjahr grundsätzlich CMV negative, bestrahlte Konserven anfordern
- Bei CMV Positivität von entweder Spender oder Empfänger oder von beiden können Blutprodukte von CMV positiven Spendern akzeptiert werden.
- Gepoolte Thrombozytenkonzentrate können in der Regel gegeben werden, nur in Ausnahmen sind Einzelspenderkonzentrate notwendig.

2. Infektionen

(Scholvinck, Sturm)

Prophylaktische Therapie wird als Vorbeugung gegen bakterielle, virale und mykotische Infektionen gegeben. Dabei sind Ergebnisse von Kulturen in der Vorphase der Transplantation von entscheidender Bedeutung. Bei Einbestellung zur Transplantation und nach Transplantation wird wöchentlich (s. Diagnostikschema nach Tx) bis zur Entlassung in jedem Fall ein Rektum- und ein Rachenabstrich vorgenommen. **Angaben zur Dosisanpassung bei Nierenfunktionstörungen sind an anderer Stelle zu finden (z.B: The Sanford Guide of Antimicrobial Therapy, 36th ed.)**

Bakterielle Prophylaxe

Zielgruppe: alle Patienten
Beginn: bei Einleitung zur Anästhesie
Dauer: bis 24 Std. nach Beginn der LTX
Schema: Standard : Piperacillin/ Tazobactam 200 mg/kg/d in 3 ED ab Einleitung bis einschließlich postop. Tag 1 (ab 4. LW)
Alternative: Ciprofloxacin 20 mg/kg/d in 2 ED iv (max. 400 mg) und Metronidazol 20 mg/kg/d in 2 ED ab Einleitung, bis einschließlich postop Tag 1.
Bei Unverträglichkeit gegen Piperacillin/ Tazobactam und/oder Ciprofloxacin oder Metronidazol:
Meropenem 30 mg/kg iv bei Einleitung, wiederholen mit 20 mg/kg (max. 1 g) nach 8 und 16 Std.

Pneumocystis carinii Prophylaxe

Zielgruppe: alle Patienten
Beginn: sobald orale Medikation möglich
Dauer: bis drei Monate nach LTX
Schema: Cotrimoxazol 5mg/kg/d in 2 ED **nur samstags und sonntags**

Aspergillus- und Candida Prophylaxe

Aspergillus Prophylaxe:

Zielgruppe: akutes Leberversagen, re-LTX, immunsuppressive Therapie vor LTX, Cystische Fibrose
Beginn: unmittelbar nach Ankunft auf der Kinderintensivstation
Schema: Ambisome 1 mg/kg über 10 Tage (teurer als Abelcet)
Alternativ: Abelcet (Lipidkomplex Amphotericin B) 2-3 mg/kg 1 ED iv in 2 Std. (max. 2,5 ug/kg/Std.), Dauer 7 (max. 14) Tage iv.

Candida Prophylaxe:

Anmerkung: Bei gleichzeitiger Gabe von Ambisome/ Abelcet/ Aspergillusprophylaxe ist keine Candidaprophylaxe notwendig
Zielgruppe: alle Patienten, die Candida kolonisiert sind; bei primary poor- und primary non-function
Beginn: unmittelbar nach Ankunft auf der Kinderintensivstation
Schema: Fluconazol 3mg/kg iv (max. 100 mg) bei Einleitung Anästhesie, wiederholen mit 6 mg/kg iv am LTX Tag nach 12 Stunden. Danach 3 mg/kg/24 Std. (max. 100 mg) bis Tag 7 postop. Orale Gabe sobald möglich. Bei Isolation von non-albicans Stämmen, sofern möglich Therapie nach Sensibilitätstestung.

Aspergillus- und Candida Therapie

Aspergillus:

Zielgruppe/Beginn: bei klinischem Verdacht auf Infektion
Schema: *erste Wahl:* Voriconazol 12 mg/kg/Tag in 2 ED iv (max. 2x400 mg) am ersten Tag, danach 8 mg/kg/Tag in 2 ED iv (max. 2x 200 mg) iv oder oral (cave Prografspiegel!).

zweite Wahl: Ambisome 3 mg/kg über 60 min für 10 Tage ODER Abelcet (Lipidkomplex Amphotericin B) 5-6 mg/kg in 1 ED über 2 Std. iv (max. 2,5 ug/kg/Std.)

dritte Wahl: Caspofungin erste Dosis 2 mg/kg iv (von Erw. dosis abgeleitet, max. 70 mg). Danach 1-1,5 mg/kg (max. 50 mg) iv, 70% der Dosis geben bei mittelgradiger Leberinsuffizienz.

Candida:

Zielgruppe/ Beginn: bei bewiesener invasiver Candida Infektion

Schema: *erste Wahl:* Fluconazol 12mg/kg/24 Std. am ersten Tag iv, danach 6mg/kg in 1 ED (bis max. 20mg/kg of 400mg in 24Std.) iv oder oral.

zweite Wahl: Ambisome 3 mg/kg über 60 min für 10 Tage

dritte Wahl: Caspofungin erste Dosis 2 mg/kg iv (von Erw. dosis abgeleitet, max. 70 mg). Danach 1-1,5 mg/kg (max. 50 mg) iv, 70% der Dosis geben bei mittelgradiger Leberinsuffizienz

Bei Nachweis von *Candida non-albicans* erste Wahl Fluconazol nur nach Resistenztest. Mittel auch nach Wachstumsdichte (in Kultur) nach einwöchiger Behandlung auswählen.

Hepatitis B Prophylaxe

Alle Patienten, die wegen akutem oder chronischem Leberversagen durch HBV transplantiert werden, kommen in Frage für HBV Prophylaxe. Zielsetzung: Verminderung der viralen Load vor LTX. Hierzu wird im Kindesalter die Therapie individualisiert. Aufgrund dieser seltenen Indikation für LTX im Kindesalter wird diese Therapie hier nicht detailliert beschrieben.

Herpesvirus Prophylaxe

Vorbemerkung: Die Herpes simplex Prophylaxe beginnt ab Tag 1 postop, die CMV Prophylaxe ab Tag 10 postop.

Herpes simplex

Zielgruppe: alle Patienten nach LTX

Schema: Valaciclovir 20/mg/kg (max. 500 mg) in 2 ED oral Tag 1-10 (bei seronegativen Empfängern und/ oder Spendern bis Tag 28 nach LTX).

Cytomegalovirus

Zielgruppe: **bei CMV seropositiven Empfängern und/oder Spendern**

Schema: Valganciclovir 12,5 mg/kg p.o. (max. 900mg) in 1 ED Tag 10 bis 100 post LTX.

Ebstein Barr Virus

Es wird keine EBV Prophylaxe gegeben. Es findet jedoch intensives postoperatives Monitoring statt (siehe unten). Bei EBV DNA Nachweis in ansteigenden/ hohen Titern Senkung der Immunsuppression prüfen (s. unten)

Herpesvirus Therapie

Cytomegalovirus

Therapieprotokoll nach Lebertransplantation im Kindesalter. E. Sturm UKT, 20.10.2009

Zielgruppe: bei klinischem Verdacht und/oder präemptiv bei steigenden pp65 EAG Werten oder ansteigender CMV PCR.

Schema: Ganciclovir 10 mg/kg/Tag i.v. in 2 ED bis CMV Antigentest negativ.

Alternatives Schema (z.B. nach initialer iv Therapie):

Valganciclovir 25 mg/kg oral in 2 ED (max.2dd 900mg). Wirkspiegel: min 0,2 mg/ml, max: 2,5-12,5 mg/ml .

Zusätzlich:

- Monitoring CMV Antigen 2 x / Woche.
- Reduktion der Immunsuppression: Spiegel Tacrolimus 4-6 ng/ml, wird erreicht in Stufen mit max 25% Dosiserniedrigung
- Die Prednison Dosis nach Protokoll wird halbiert.
- Cave: Resistenzbildung, evtl. Analysen nach Rücksprache mit Virologie

Ebstein-Barr Virus

Monitoring: EBV DNA Load, zweiwöchentlich in ersten 6 Monaten nach LTX bei allen Patienten

Zielgruppe: Patienten mit positivem Ergebnis der EBV DNA Analyse (> 2000 Kopien/ml plasma (ASSAY NORMWERTE ERFRAGEN); bei EBV Reaktivierung Bestimmung wiederholen und zweites positives Ergebnis abwarten):

Schema: Valganciclovir 25 mg/kg in 2 ED (max. 1,8 g) oral für drei Monate

Zusätzlich:

- EBV DNA einmal wöchentlich bestimmen
- Bei steigender EBV DNA, Tacrolimus reduzieren in Stufen von max. 25% Dosisreduktion bis zu einem Talspiegel zwischen 4 –6 ng/ml.
- Bei Therapie mit Mycophenolat oder Azathioprin erst die Dosis halbieren vor der Tacrolimus Dosisreduktion
- Bei unveränderten oder sinkenden Werten der DNA Load zunächst abwarten
- Bei negativer EBV-DNA, Dosis stufenweise wieder an Standardprotokoll anpassen.

3. Immunsuppression

(Scheenstra, Peeters, Goorhuis)

Einleitung

Die Auswahl eines Therapieschemas zur Immunsuppression erfolgt anhand von Kriterien, die bei Meldung zur LTX oder während der Wartezeit im Behandelteam festgelegt werden. Das Immunsuppressionsschema wird im Brief zur Vorbereitung auf die LTX festgelegt. Von den Standardschemata kann abgewichen werden, sofern die operativen oder postoperativen Bedingungen es erfordern. Diese Änderungen werden im Behandelteam festgelegt (siehe unten).

Prophylaxe der Rejektion

Intraoperativ (bei allen Patienten):

- Dexamethason 1 mg/kg bei Einleitung der Anästhesie und 0.5 mg/kg bei Reperfusion.

Postoperativ:

Auswahl aus drei Therapieschemata aufgrund von Nierenfunktion oder der Grunderkrankung

Schema I: Tacrolimus + Basiliximab+Prednisolon

Zielgruppe: Patienten mit Kreatinclearance pre-OLT: > 50 ml/min/1,73 m²)

Tacrolimus (Prograf®)

Start: innerhalb von 24 Stunden nach Ankunft auf der Intensivstation, Gabe buccal (alternativ oral, dann nüchtern 1 Std. vor und nach Gabe). Kann evtl., angepasst an die Nierenfunktion bzw. Krea Clearance, auch später (innerhalb der ersten 3 Tage) gestartet werden (siehe Ausnahmen).

Startdosis 2 x 0,05 mg/kg

Spiegel (Talspiegel, Material in EDTA)

bis 6 Monate post LTX 10 -12 ng/ml

6 Monate bis 2 Jahre 5 – 10 ng/ml

ab 2 Jahre nach LTX 4 - 6 ng/ml

Basiliximab (Simulect®)

Start Innerhalb von 6 Std. postoperativ, langsam iv

Dosis Tag 0 und Tag 4 postoperativ

10 mg bei Körpergewicht < 35 kg, 20 mg bei Körpergewicht > 35 kg

Prednisolon

Start Innerhalb 12 Std. postoperativ, erst iv dann umstellen auf oral

Dosis 1 ED

Woche 1 0,4 mg/kg/Tag (Maximum 20 mg/Tag)

Woche 2 0,3 mg/kg/Tag (Maximum 15 mg/Tag)

Wochen 3 + 4 0,25 mg/kg/dag (Maximum 12,5 mg/Tag)

Monate 2+3 0,2 mg/kg/dag (Maximum 10 mg/dag)

Monate 3+4 stufenweise Reduktion, Ziel: 0,1 mg/kg/2. Tag

Im Einzelfall kann die Beendigung der Prednisontherapie erwogen werden. Eine Festlegung dazu erfolgt individuell.

Schema II: Tacrolimus + Prednisolon + Basiliximab + Mycophenolat

Zielgruppe: Patienten mit bekannten Nierenfunktionstörungen (Krea.clearance < 50 ml/min/1,73 m²)

Tacrolimus (Prograf®)

Start 24 Std. nach Ankunft auf der Kinderintensivstation sofern **Krea.clearance > 30 ml/min/1,73 m²**, Gabe buccal

(alternativ oral, dann nüchtern 1 Std. vor und nach Gabe)

Startdosis 2 x 0.05 mg/kg

Spiegel (Minspiegel, Material in EDTA)

bis 6 Monate post LTX 7 - 10 ng/ml

danach 4 – 7 ng/ml

evtl. anpassen bei abnehmender Nierenfunktion

Basiliximab (Simulect®)

Start Innerhalb von 6 Std. postoperativ, langsam iv
Dosis Tag 0 und Tag 4 postoperativ
10 mg bei Körpergewicht < 35 kg, 20 mg bei Körpergewicht > 35 kg

Prednisolon

Start Innerhalb 12 Std. postoperativ, erst iv dann umstellen auf oral
Dosis 1 ED

Woche 1 0,4 mg/kg/Tag (Maximum 20 mg/Tag)
Woche 2 0,3 mg/kg/Tag (Maximum 15 mg/Tag)
Wochen 3 + 4 0,25 mg/kg/dag (Maximum 12,5 mg/Tag)
Monate 2+3 0,2 mg/kg/dag (Maximum 10 mg/dag)
Monate 3+4 stufenweise Reduktion, Ziel: 0,1 mg/kg/2. Tag

Mycophenolat (Cellcept)

Starten innerhalb von 6 Stunden postoperativ
Dosis 40 mg/kg/Tag in 2 ED po (maximum 2000 mg/dag in 2 ED)
Als Ausnahme iv Gabe in gleicher Dosis.
Talspiegel: 2 – 4 µg/ml (cave: Toxizität).

Schema III: Tacrolimus+ Basiliximab+ Prednisolon+ Mycophenolat

Zielgruppe: Patienten mit Autoimmunhepatitis oder Primär Sklerosierender Cholangitis

Tacrolimus (Prograf®)

Start: innerhalb von 24 Stunden nach Ankunft auf der Intensivstation, Gabe buccal
(alternativ oral, dann nüchtern 1 Std. vor und nach Gabe)

Startdosis: 2 x 0,05 mg/kg
Spiegel (Talspiegel, Material in EDTA)
bis 6 Monate post LTX 10 -15 ng/ml
6 Monate bis 2 Jahre 5 – 10 ng/ml
ab 2 Jahre nach LTX 4 - 6 ng/ml
Starten 24 Stunden nach Übernahme auf Intensiv

Basiliximab (Simulect®)

Start Innerhalb von 6 Std. postoperativ, langsam iv
Dosis Tag 0 und Tag 4 postoperativ
10 mg bei Körpergewicht < 35 kg, 20 mg bei Körpergewicht > 35 kg

Prednisolon

Start Innerhalb 12 Std. postoperativ, erst iv dann umstellen auf oral

Therapieprotokoll nach Lebertransplantation im Kindesalter. E. Sturm UKT, 20.10.2009

Dosis 1 ED

Woche 1 0,4 mg/kg/Tag (Maximum 20 mg/Tag)

Woche 2 0,3 mg/kg/Tag (Maximum 15 mg/Tag)

Wochen 3 + 4 0,25 mg/kg/dag (Maximum 12,5 mg/Tag)

Monate 2+3 0,2 mg/kg/dag (Maximum 10 mg/dag)

Monate 3+4 stufenweise Reduktion, Ziel: 0,1 mg/kg/2. Tag

In den meisten Fällen wird in dieser Patientengruppe keine Beendigung der Prednisolonmedikation möglich sein.

Mycophenolat (Cellcept)

Start spätestens 3 Monate post LTX

Dosis 40 mg/kg/Tag in 2 ED po (Maximum 2000 mg/Tag in 2 ED)

Minspiegel: 2 – 4 µg/ml (cave: Toxizität).

Ausnahmen

Bei operativen Komplikationen:

- Hohem Blutverlust (mehr als 3x zirkulierendes Volumen)
 - 1 Std. Cava abgeklemmt
- und/oder
- Diurese in ersten 24 Stunden < 1 ml/kg/Std.
 - Serum Kreatinin am postop. Tag 1 > 125% vom Serumkreatinin vor LTX

Tacrolimus starten entsprechend der Krea. Clearance:

- >50 ml/min/1,73 m² **Schema 1**
- 30 –50 ml/min/1,73 m² **Spiegel konform Schema 2.**
- < 30 ml/min/1,73 m² **Tacrolimus aussetzen, wieder starten sobald Krea.clearance > 30 ml/min/1,73 m², Reevaluation spätestens am 5. postoperativen Tag**

Rejektion

Diagnostik

Der Verdacht auf eine akute Rejektion nach LTX ist eine Indikation zur Biopsieentnahme. Die Biopsie wird nach den BANFF Kriterien beurteilt. Der Effekt der Antirejektionsbehandlung kann durch eine Kontrollbiopsie überprüft werden. Kontrollbiopsie vor allem bei akuten Rejektionen > Grad 2, steroidresistenten Rejektionen und spät auftretenden akuten Rejektionen nach Behandlung erwägen.

Therapiekonzepte

Frühe akute Rejektion

Therapieprotokoll nach Lebertransplantation im Kindesalter. E. Sturm UKT, 20.10.2009

- Grad 1: Anpassung der Tacrolimusspiegel gemäss Protokoll. Methylprednisolon nur bei deutlicher biochemischer Verschlechterung (Ausnahme).
- Grad 2: Anpassung der Tacrolimusspiegel gemäss Protokoll. Methylprednisolon bei deutlicher biochemischer Verschlechterung.
- Grad 3: Anpassung der Tacrolimusspiegel gemäss Protokoll und Therapie mit Methylprednisolon.

Akute Rejektion zwischen der ersten Woche und 6 Monaten nach LTX

Ab Grad 2: Therapie mit Methylprednisolon, Anpassung der Tacrolimusspiegel gemäss Protokoll, Ausschluss von Compliance- und Resorptionsproblemen, Interaktionen.

Akute Rejektion nach 6 Monaten nach LTX

Ab Grad 2: Therapie mit Methylprednisolon. Anpassung der Tacrolimusspiegel gemäss Protokoll, Ausschluss von Compliance- und Resorptionsproblemen, und Interaktionen. Alternative: zeitweilige Erhöhung der Tacrolimusspiegel 10-15 ug/l. Danach Erhöhung des Basisimmunsuppression, Prednisontherapie nicht beenden. Sofern nötig, täglich Prednisongabe.

Chronische Rejektion

Die chronische Rejektion ist selten unter Tacrolimusbasistherapie. Sofern Tacrolimus noch nicht Bestandteil der Therapie ist, hinzufügen. Des Weiteren werden individuelle Absprachen getroffen.

Stufenplan Antirejektionsbehandlung – akute Rejektion

Erste Wahl:

Methylprednisolon 10 mg/kg iv (maximum 1 gram) über 1 Std. iv an drei aufeinanderfolgenden Tagen

Zweite Wahl:

Alternativen:

- Tacrolimus dazugeben falls noch nicht Teil des Basisschemas
- Erhöhen der Tacrolimusspiegel nach individueller Absprache
- Erwägen Therapie mit Sirolimus oder hinzufügen von Mycophenolat

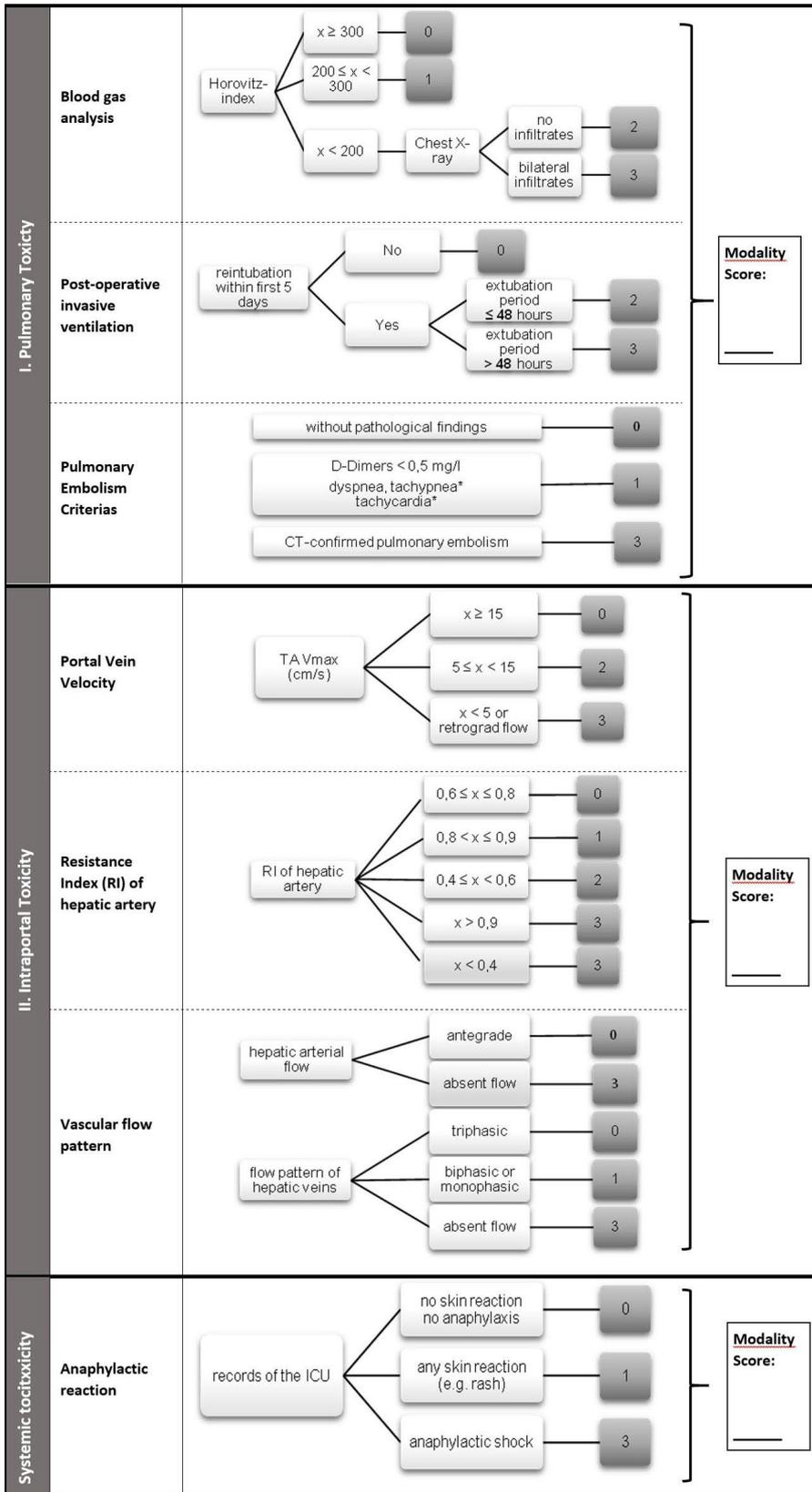
Antithrombosetherapie - siehe Protokoll Intensivtherapie nach LTX.

4. Sonstige Therapie

Ursodeoxycholsäure

Hintergrund: unter Therapie günstigere Zusammensetzung der Galle (z.B. Phospholipidgehalt steigt), Risiko für ITBL sinkt, günstigere immunologische Situation. Beide Wirkungen allerdings nicht in klinischen Studien erwiesen.

Zielgruppe: alle Patienten nach LTX



Hartleif et al [60]: MYSTEP-Score, modifiziert MiSOT-I-Score (Dillmann et al [59])

9 Erklärung zum Eigenanteil

Hiermit versichere ich, die der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen zur Promotion eingereichte Arbeit mit dem Titel:

Toxizität durch Immunsuppressiva nach Lebertransplantation im Kindesalter – Erfassung und Behandlung

selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben. Aus fremden Quellen wörtlich oder inhaltlich zitierte Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Die Konzeption der Studie erfolgt durch Dr. Steffen Hartleif und PD Dr. Dr. Ekkehard Sturm. Die Arbeit wurde unter Betreuung von Dr. Steffen Hartleif angefertigt, der auch an der Entwicklung der Fragestellung und der Auswahl und Auswertung des Materials beteiligt war, inhaltliche und formale Anregungen gegeben und das Manuskript korrigiert hat. Die Daten dieser Arbeit bauen auf den Ergebnissen der Dissertation von Dr. Mirjam Böckle auf. Die von Ihr erhobenen Daten wurden in dieser Arbeit erweitert und überarbeitet. Die Konzeptentwicklung zum MYSTEP-Score und zur retrospektiven Kohortenstudie erfolgten zusammen mit Dr. Steffen Hartleif und PD Dr. Dr. Ekkehard Sturm. Die statistische Auswertung erfolgte durch mich, nach Beratung durch Herrn Blumenstock vom Institut für Biometrie.

Die vorgelegte Dissertation wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Bern, im März 2023

Hannah Luisa Baier

10 Veröffentlichungen

Folgende Abstracts und Publikationen sind aus oder im Kontext mit meiner Promotionsarbeit entstanden:

Hartleif, S., Baier, H., Böckle, M., et al., Validation of a Toxicity Score to Assess Safety in Cell-Based Immunomodulatory Therapy in Paediatric Liver Transplantation. *Transplant International*, 2015. 28: p. 361.

Hartleif, S., Baier, H., Piersma F., et al., Targeting CNI-Induced Arterial Hypertension in Liver-Transplanted Children by Hydrochlorothiazide. *Pediatric Transplantation*, 2017. 21: p. 14-15.

Hartleif, S., Baier, H. et al., Targeting Calcineurin Inhibitor-Induced Arterial Hypertension in Liver-Transplanted Children Using Hydrochlorothiazide. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 2022. 27: p. 428-435.