

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Klinik für Kinderheilkunde II

**Verlauf der Nierenfunktion bei Kindern und Jugendlichen nach
Lebertransplantation – Retrospektive Langzeiterhebung im Essener
Transplantationszentrum**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von

Nicholas Gantenberg

aus

Dorsten

2019

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT
DUISBURG
ESSEN

Offen im Denken

ub | universitäts
bibliothek

Diese Dissertation wird über DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

DOI: 10.17185/duepublico/72873

URN: urn:nbn:de:hbz:464-20201029-115706-5

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. R. Büscher

2. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. R. R. Wenzel

Tag der mündlichen Prüfung: 27. August 2020

Teile dieser Dissertation sind Bestandteil folgender Publikationen:

R. Büscher, N. Gantenberg, T. Storbeck, A. K. Büscher, H. Stopfkuchen, P. F. Hoyer (2018). Renal recovery and prognostic factors in children following liver transplantation: A single center experience. ASN Kidney Week 2018, Poster FR-PO1172

N. Gantenberg, R. Büscher, T. Storbeck, A. K. Büscher, H. Stopfkuchen, P. F. Hoyer (2018). Renal recovery and prognostic factors in children following liver transplantation: A single center experience. 17. Tag der Forschung der Medizinischen Fakultät: Uniklinik Essen, Posterpräsentation

R. Büscher, N. Gantenberg, A.K. Büscher, E. Lainka, P.F. Hoyer (2019). Renal recovery and prognostic factors in children following liver transplantation. ATC 2019, Oral presentation Tuesday, June 4th 2019, Publication No. 499

N. Gantenberg, A. Büscher, E. Lainka, S. Kathemann, D. Pilic, T. Rasche, B. Prusinkas, I. Finkelberg, M. Cetiner, C. Okorn, A. Paul, J. Treckmann, P.F. Hoyer und R. Büscher (2020) Verlauf der Nierenfunktion und prognostische Faktoren einer Nierenfunktionsverschlechterung bei Kindern und Jugendlichen nach Lebertransplantation. Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Jahrgang 49, Nr. 6/2020, S. 267-273

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
INHALTSVERZEICHNIS	4
1 EINLEITUNG	6
1.1 Hintergrund und Fragestellung	6
2 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN.....	8
2.1 Studiendesign.....	8
2.2 Daten und Statistik.....	8
2.3 Methoden	10
2.3.1 Quantifizierung der Nierenfunktion.....	10
2.3.2 Blutdruck	13
2.3.3 Urin-Einzelproteinanalyse:	14
2.4 Patienten.....	15
2.4.1 Zahl der transplantierten Patienten	15
2.4.2 Liste der transplantierten Patienten.....	15
2.5 Patientenkollektiv	19
2.5.1 Herkunft	19
2.5.2 Auxologische Parameter	20
2.5.3 Indikationen	20
2.6 Medikamentöse Therapie.....	22
2.6.1 Antiinfektiva	22
2.6.2 Immunsuppression	23
2.7 Chirurgische Parameter.....	25
2.7.1 Komplikationen	26
2.7.2 Leber-Scores	27
2.8 Proteinurie.....	28
2.9 Übersicht der demographischen Daten	29
3 ERGEBNISSE	30
3.1 Nachbeobachtung.....	30
3.2 Glomeruläre Filtrationsrate	32
3.3 Akutes Nierenversagen	33
3.4 Chronische Niereninsuffizienz (CNI).....	34
3.5 Dialysen	36
3.6 Blutdruck	38

3.7	Proteinurie.....	41
3.8	Prognostische Parameter für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens	42
3.9	Relative Risiken und Odds Ratios	44
3.10	Risikofaktoren dargestellt durch Boxplots.....	47
3.11	Risikogruppen – Unterschiede und Ursachen für einen GFR-Abfall	48
3.12	Immunsuppressiva.....	51
3.13	Ätiologie.....	51
3.14	Re-Transplantationen, Nierentransplantationen.....	52
3.15	Komplikationen.....	52
4	DISKUSSION.....	53
4.1	Allgemeines	53
4.2	Akutes Nierenversagen	54
4.2.1	Körpergewicht	55
4.2.2	Indikationen	56
4.2.3	Immunsuppressiva	57
4.2.4	Albumin	58
4.2.5	Graft vers. recipient weight ratio	59
4.2.6	MELD -Score.....	59
4.2.7	Simultaneous Liver-Kidney Transplantation und Re-Transplantationen ..	61
4.2.8	Donor Risk Index.....	61
4.2.9	Blutdruck	62
4.2.10	Proteinurie.....	64
4.2.11	Komplikationen	65
4.3	Hepatorenales Syndrom.....	66
4.4	Limitierungen und Stärken	69
5	ZUSAMMENFASSUNG	71
6	LITERATURVERZEICHNIS	72
7	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	79
8	TABELLENVERZEICHNIS.....	81
9	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	83
10	DANKSAGUNG	85
11	LEBENS LAUF.....	86

1 EINLEITUNG

1.1 Hintergrund und Fragestellung

Eine Lebertransplantation (LTx) ist häufig die einzige Möglichkeit, die Prognose von Patienten mit akutem oder chronischem Leberversagen zu verbessern. Zahlreiche Ursachen können bereits im Kindesalter zu einer rapiden Abnahme der Leberfunktion führen. Dazu zählen z.B. infektiöse, toxische, immunologische, metabolische oder vaskuläre Ursachen. Neben der Ätiologie des Leberversagens kann der klinische Verlauf der Erkrankung von vielen weiteren Parametern wie dem Alter, Geschlecht und der Herkunft abhängen (Kathemann et al., 2015). Das akute Leberversagen des Kindesalters ist definiert über den biochemischen Nachweis eines Leberschadens und einer Koagulopathie (INR > 1,5) mit hepatischer Enzephalopathie oder einer Koagulopathie (INR > 2) ohne hepatischer Enzephalopathie, die nicht durch Vitamin K verbessert werden kann (Kathemann et al., 2015). Häufig entwickelt sich bei Erwachsenen im Endstadium der Leberinsuffizienz durch Mikrozirkulationsstörungen ein Hepatorenales-Syndrom (HRS). Dieses ist durch eine Abnahme der glomerulären Filtrationsleistung der Nieren charakterisiert. Die einzige kurative Behandlung zur Sicherung der Nierenfunktion (Okamura et al., 2017), sowie des Langzeitüberlebens sowohl bei Kindern, als auch bei Erwachsenen, ist die Lebertransplantation (Yousef et al., 2010). Jedoch entwickelt sich bei Erwachsenen häufig auch nach LTx ein akutes oder chronisches Nierenversagen trotz fortschrittlicher OP-Techniken, verbesserter intensivmedizinischer Versorgung und moderner Immunsuppressiva. Bereits die präoperative Ausgangslage kann durch die Höhe des Kreatinin-Wertes, sowie des Child-Pugh-Scores Einfluss auf die spätere Nierenfunktion nehmen (Cabezuelo et al., 2006). Der Child-Pugh-Score definiert das Stadium einer Leberzirrhose (Koo et al., 2006). Des Weiteren ist die Langzeitprognose von der postoperativen Versorgung abhängig. Von wesentlicher Bedeutung sind auch die verwendeten Immunsuppressiva (K. Campbell et al., 2010). Weitere bei Erwachsenen beschriebene Risikofaktoren sind: weibliches Geschlecht, die Menge an benötigten Blutprodukten (Koo et al., 2006), Adipositas, Diabetes mellitus (Graziadei, 2014), eine präoperative bestehende chronische Nierenerkrankung, S-Albumin, Dopaminbehandlung, Re-Operation, bakterielle Infektionen (Cabezuelo et al., 2006), ein hoher MELD-Score (Hamada et al., 2017) , sowie Hepatitis C (K. M. Campbell et al., 2006).

Bisher wurde der Verlauf der Nierenfunktion bei Kindern und Jugendlichen nach Lebertransplantation nur unzureichend untersucht.

Ziel dieser Arbeit war es, die bei Erwachsenen bekannten Zusammenhänge in einem Zentrum der Maximalversorgung bei Kindern und Jugendlichen zu evaluieren. Seit 1998 ist die pädiatrische Lebertransplantation ein etabliertes Verfahren im Universitätsklinikum Essen, sodass jährlich ca. 20-25 Kinder und Jugendliche lebertransplantiert werden. In einer retrospektiven Analyse wurden die Daten von 161 LTx Patienten des Universitätsklinikums Essen aus den Jahren 2010 bis 2017 untersucht. Dazu wurden demographische, laborchemische sowie klinische Daten aus den Akten entnommen und ausgewertet. Der primäre Endpunkt der Analyse ist die Quantifizierung der Entwicklung eines akuten oder chronischen Nierenversagens nach LTx. Das sekundäre Ziel ist es, Risikofaktoren für einen Nierenfunktionsverlust herauszuarbeiten.

2 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studiendesign

In unserer Single-Center Studie wurden die Daten aller Kinder und Jugendlichen, die vom 1. Januar 2010 bis zum 17. November 2017 im Universitätsklinikum Essen lebertransplantiert wurden, retrospektiv analysiert. In diesem Zeitraum wurden 181 Lebertransplantationen an 161 Patienten durchgeführt, wobei 18 Kinder und Jugendliche doppelt und ein Kind dreifach transplantiert wurden.

Ziel der Studie war es, prä-, peri- und postoperative Faktoren für Kinder und Jugendliche herauszuarbeiten, die ein hohes Risiko für einen Nierenfunktionsverlust nach Lebertransplantation darstellen. Dazu wurde die Nierenfunktion unmittelbar nach Transplantation und im Langzeitverlauf nach LTx betrachtet.

Alle analysierten Daten entstammen den Patientenakten und Verläufen der Klinik für Kinderheilkunde II, der Klinik für Allgemeinchirurgie, der Viszeral- und Transplantationschirurgie sowie Eurotransplant. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen geprüft und am 13. Dezember 2017 genehmigt (Aktenzeichen: 17-7862-BO).

2.2 Daten und Statistik

Die Verlaufparameter wurden zu folgenden Zeitpunkten nach Transplantation ermittelt: 1 Woche, 2 Wochen, 3 Wochen, 4 Wochen, 3 Monate, 6 Monate, 9 Monate, 12 Monate, danach in halbjährlichen Abständen. Als Referenzwert der Verlaufparameter wurden die letzten Daten vor Transplantation verwendet. Diese wurden meistens einen Tag vor Transplantation und höchstens 98 Tage vor Transplantation ermittelt. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie sind nicht alle Datensätze vollständig. Auf die Anzahl der Patienten wird jeweils gesondert verwiesen. Die statistische Analyse und graphische Auswertung erfolgte mit Hilfe von SPSS Statistics 25 der Firma IBM und mit dem Programm GraphPad Prism 7 der Firma Graphpad Software Inc. und Excel der Firma Microsoft. Metrische Daten wurden als arithmetische Mittelwerte mit Standardabweichungen sowie Minima und Maxima angegeben. Kategoriale Merkmale wurden mittels Häufigkeitstabellen mit absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt. Die

Prüfung auf eine symmetrische Verteilung von dichotomen Merkmalen in Risikogruppen erfolgte mittels Chi-Quadrat-Vierfeldertest. Der Vergleich von Mittelwerten zweier Gruppen metrischer Daten erfolgte mittels Welch-Test (t-Test für unabhängige Stichproben mit ungleichen Varianzen). Das Signifikanzniveau wurde zur Beurteilung der statistischen Signifikanz mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha=0,05$ definiert und ist jeweils auf eine zweiseitige Testung ausgelegt. Um die Stärke des Zusammenhangs unabhängiger Risikofaktoren für einen GFR-Verlust nach Lebertransplantation zu beschreiben, wurden Odds-Ratios und relative Risiken berechnet. Obwohl es sich um eine retrospektive Datenauswertung handelt, erschien es uns trotzdem sinnvoll, Odds-Ratios und relative Risiken zu berechnen, damit eine ungefähre Abschätzung der Risikoparameter erfolgen kann. Es ist uns aber bewusst, dass diese Art der Auswertung ansonsten nur prospektiven Erhebungen vorbehalten ist. Zur Ermittlung der GFR-Slopes wurden lineare Regressionsanalysen durchgeführt, zur Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden Kaplan-Meier Kurven erstellt. Der Log-rank Test sowie der Breslow Test wurden verwendet, um Unterschiede der Überlebenswahrscheinlichkeiten verschiedener Patientengruppen zu untersuchen.

2.3 Methoden

2.3.1 Quantifizierung der Nierenfunktion

2.3.1.1 Glomeruläre Filtrationsrate

Zur Beurteilung des Verlaufs der Nierenfunktion nach Lebertransplantation wurde aus den erhobenen Laborparametern unter Verwendung vier verschiedener Formeln die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ermittelt.

Folgende Formeln wurden verwendet:

Kreatinin-basierte Formeln:

Formel nach Schwartz (G. J. Schwartz et al., 1976)

$$\text{GFR (ml/min/1,73m}^2\text{)} = \text{Körperlänge (cm)} \times \text{K} \times \text{Serum-Kreatinin (mg/dl)}^{-1}$$

Der Korrekturfaktor K ist abhängig vom Lebensalter sowie vom Geschlecht des Patienten:

- Im ersten Lebensjahr: $\text{K} = 0,45$
- Ab dem zweiten Lebensjahr: $\text{K} = 0,55$
- Postpubertäre Jungen ab dem 17. Lebensjahr: $\text{K} = 0,7$

Formel nach Counahan-Barratt (Counahan et al., 1976)

$$\text{GFR (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 0,43 \times \text{Körperlänge (cm)} \times \text{Serum-Kreatinin (mg/dl)}^{-1}$$

Cystatin C-basierte Formeln:

Formel nach Grubb (Grubb et al., 2005)

$$\text{GFR (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 84,69 \times \text{Serum-Cystatin C (mg/l)}^{-1,68} \times \text{K}$$

Der Korrekturfaktor K ist abhängig vom Lebensalter:

- Kinder <14 Jahre: $\text{K} = 1,384$
- Kinder >14 Jahre: $\text{K} = 1$

Neue Formel nach Schwartz (Lemley, 2009)

$$\begin{aligned} \text{GFR (ml/min/1,73m}^2\text{)} = & 39,1 \times (\text{Körperlänge (m)} \times \text{Serum-Kreatinin (mg/dl)}^{-1})^{0,516} \times \\ & (1,8 \times \text{Serum-Cystatin C (mg/l)}^{-1})^{0,294} \times \\ & (30 \times \text{Harnstoff-N (mg/dl)}^{-1})^{0,169} \times \\ & (1,099)^{\text{männlich}} \times (\text{Körperlänge (m)} \times 1,4^{-1})^{0,188} \end{aligned}$$

Sofern nicht anders beschrieben, wurde für die weiteren Berechnungen lediglich die eGFR (estimated glomerular filtration rate) nach Schwartz benutzt, da zur Berechnung dieser meist vollständige Datensätze vorlagen. Die Datensätze des Laborparameters Cystatin C wurden nicht vollständig erhoben, sodass die neue Formel nach Schwartz nicht durchgehend angewendet werden konnte. Um die Entwicklung der Nierenfunktion verschiedener Patienten nach Transplantation vergleichen zu können, wurde der Abfall/Anstieg der eGFR, dargestellt als Slope, über einen Zeitraum von 5 Jahren nach LTx mittels Regressionsgeraden bestimmt. Diese wurden definiert als Veränderung der GFR pro Jahr. Für jede Transplantation wurden GFR-Slopes zu folgenden Zeitpunkten ermittelt, soweit die Beobachtungszeit dies zuließ: nach 1 Jahr, nach 2 Jahren, nach 3 Jahren, nach 4 Jahren und nach 5 Jahren. Diese Vorgehensweise ist beispielhaft in Abbildung 1 für einen Patienten veranschaulicht.

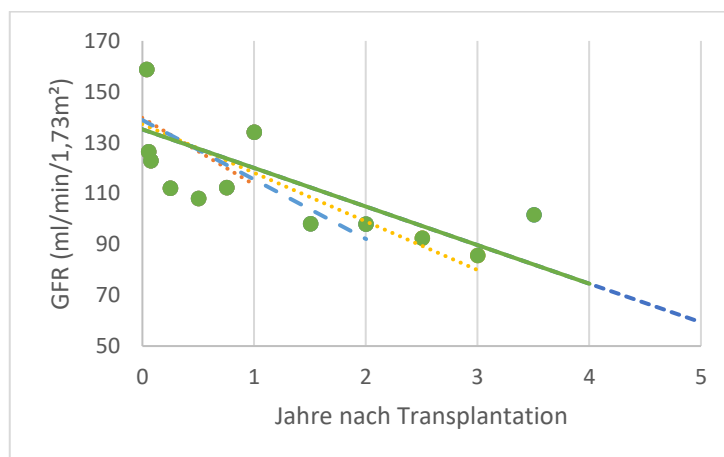


Abbildung 1: GFR-Slopes: Änderung der Nierenfunktion über die Zeit. (Excel)

2.3.1.2 Akutes Nierenversagen

Das akute Nierenversagen wurde anhand der modifizierten pRIFLE-Kriterien definiert. Dabei wurde die eGFR zu jedem Nachbeobachtungszeitpunkt mit der eGFR unmittelbar vor der Transplantation verglichen und die Nierenfunktionsreduktion in Prozent errechnet. Jeder Nierenfunktionsverlust zwischen 25-50 % wurde der Kategorie „Risk of renal dysfunction (R)“ zugewiesen, ein Funktionsverlust zwischen 50 -75 % der Kategorie „Injury to the kidney (I)“ und ein Verlust von mehr als 75 % der ursprünglichen Nierenfunktion der Kategorie „Failure of kidney function (F)“ (Tabelle 1).

Die Menge der Urinausscheidung wurde in dieser Definition vernachlässigt, da diese Daten retrospektiv schwer zu erheben waren und die Ausscheidung ferner von post- und intraoperativen Faktoren wie z.B. einer Diuretikatherapie abhängig ist (Cardoso et al., 2016). Die zusätzliche Bewertung der Urinausscheidung hätte die RIFLE-Klassifikation von Patienten aber auch nicht signifikant geändert (Akcan-Arikan et al., 2007). Alle Patienten, die die pRIFLE Kategorien „Injury to the kidney“ und „Failure of kidney function“ erreicht hatten, wurden in die Berechnung der relativen Risiken und Odds Ratios der Risikofaktoren aufgenommen. Die zeitabhängige pRIFLE-Kategorie „Loss of kidney function (L)“ wurde nicht berücksichtigt.

Kategorie	eGFR	Urinausscheidung
Risk (R)	Abfall > 25 %	< 0.5 ml/kg/h über 8 h
Injury (I)	Abfall > 50 %	< 0.5 ml/kg/h über 16 h
Failure (F)	Abfall > 75 % oder < 35 ml/min/1.73m ²	< 0.3 ml/kg/h über 24 h oder Anurie für 12 h
Loss (L)	Funktionsverlust für > 4 Wochen	
End-Stage (ESRD)	Funktionsverlust für > 3 Monate	

Tabelle 1: pRIFLE - Kriterien nach (Akcan-Arikan et al., 2007)

2.3.1.3 Chronisches Nierenversagen:

Die Nierenfunktion wurde gemäß der National Kidney Foundation (K/DOQI) in fünf Stadien eingeteilt. Diese Stadien ergeben sich anhand der eGFR und sind in Tabelle 2 dargestellt ("K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification," 2002).

Stadium	GFR (ml/min/1,73m ²)
I	≥ 90
II	60 - 89
III	30 - 59
IV	15 - 29
V	≤ 15 oder Dialyse

Tabelle 2: Stadieneinteilung der Nierenfunktion nach K/DOQI

Zum Vergleich von Mittelwerten, der Berechnung der Odds-Ratio, sowie zur Ermittlung der Überlebenskurven nach Kaplan-Meier wurden die Stadien III, IV und V herangezogen. Als Cut-off für ein chronisches Nierenversagen wurde eine GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ definiert.

2.3.2 Blutdruck

Es wurden im Verlauf nach Lebertransplantation in unregelmäßigen Abständen ambulante 24h Blutdruckmessungen (ABPM (ambulatory blood pressure monitoring)) durchgeführt. Diese Blutdruckwerte wurden indirekt mittels oszillometrischen Verfahrens gemessen. (SpaceLabs 90207, Seattle, WA, USA) (Büscher et al., 2011). Am Tag (6:00-22:00 Uhr) wurden im Intervall von 15 Minuten, in der Nacht (22:00-6:00 Uhr) im Intervall von 30 Minuten Blutdruckmessungen durchgeführt (Zweiker, 2012). Eltern und Kinder wurden angeleitet, ein Tagesprotokoll zu führen, um evtl. Blutdruckspitzen aktivitätsbezogen interpretieren zu können. Die gemessenen Blutdruckwerte wurden zur Auswertung den entsprechenden Perzentilenkurven der jeweiligen Altersklasse nach den Guidelines der European Society of Hypertension 2016 von Lurbe et al. zugeordnet. Kinder und Jugendliche mit einem Blutdruck über der 95. Perzentile wurden entsprechend der Leitlinie als hyperten eingestuft. Patienten mit einem Blutdruck zwischen der 90. und 95. Perzentile wurden als hoch-normal bezeichnet. Alle Patienten mit Blutdruckwerten unter der 90. Perzentile, aber über der 50. Perzentile wurden als normal klassifiziert. Die Einteilung in die Perzentilen erfolgte geschlechtergetrennt ab einem Alter von einem Jahr bis zum Alter von 17 Jahren. Jugendliche über 16 Jahre wurden entsprechend der Leitlinie für Erwachsene eingeteilt. Dabei gilt ein Blutdruck $< 130 / 85 \text{ mmHg}$ als normal, ein Blutdruck zwischen $130\text{-}139 / 85\text{-}89 \text{ mmHg}$ als hoch-normal und ein Blutdruck ab $140 / 90 \text{ mmHg}$ als Hypertonie (Mancia et al., 2007). Zur Zuordnung zu den Perzentilen wurden nur die systolischen Blutdruckwerte betrachtet. Eine isolierte systolische Hypertonie liegt vor bei einem systolischen Blutdruck $\geq 140 \text{ mmHG}$ und einem diastolischen Blutdruck $< 90 \text{ mmHG}$. Bei Kindern und Jugendlichen ist diese über einen systolischen Blutdruck über der 95. Perzentile und einem diastolischen Blutdruck kleiner der 90. Perzentile definiert. Diese Einteilung in eine isolierte systolische Hypertonie wurde in unserer Auswertung vernachlässigt. Zur Zuordnung zu den Perzentilen wurde jeweils der höchste systolische Tages-Nachts-Durchschnittswert aller während der gesamten Nachbeobachtungszeit des einzelnen Patienten erhobenen 24h-Blutdruckmessungen verwendet, um die maximale Sensitivität gegenüber dem Vorliegen einer Hypertonie zu erhalten. Eine Auswertung hinsichtlich einer Hypotonie erfolgte nicht.

Des Weiteren wurde die „night-to-day ratio“ berechnet, um nächtliches Dipping (Abfall des MAD um mehr als 10 %) zu bestimmen als Parameter für den Vergleich verschiedener Gruppen (Lurbe et al., 2016). Da bei einigen Patienten mehrere 24-h Blutdruckmessungen durchgeführt wurden, wurde der Dipperstatus nach dem häufigsten Ergebnis klassifiziert. Wiesen bei einem Patienten gleich viele Messungen einen Non-dipper-Status und einen Dipper-Status auf, so wurde die letzte Messung betrachtet. Zur Berechnung der durchschnittlichen MAD in verschiedenen Gruppen wurden die arithmetischen Mittelwerte aller 24-h Blutdruckmessungen eines Patienten gebildet.

2.3.3 Urin-Einzelproteinanalyse:

Bei den Patienten unseres Kollektivs erfolgten in unregelmäßigen Abständen quantitative Urin-Einzelproteinanalysen. Dazu wurden bei Schulkindern und Jugendlichen Mittelstrahlurine, bei Säuglingen und Kleinkindern Beutelurine untersucht. Mittels kinetischer Nephelometrie wurden folgende Proteine bestimmt: IgG, Transferrin, Albumin, und Alpha-1-Mikroglobulin. Hierzu wurde der Analysator Immage 800 von Beckman-Coulter verwendet. Entsprechend der Normwerte jeder Altersklasse wurden die Proteinkonzentrationen mit diesen ins Verhältnis gesetzt, um eine Vergleichbarkeit zwischen den unterschiedlichen Altersgruppen zu ermöglichen.

2.4 Patienten

2.4.1 Zahl der transplantierten Patienten

Es wurden im Zeitraum von Januar 2010 bis November 2017 an der Kinderklinik des Universitätsklinikums Essen insgesamt 181 Lebertransplantationen bei 161 Kindern und Jugendlichen durchgeführt. Davon wurden 18 Patienten doppelt (11,2 %) und ein Kind dreifach (0,6 %) transplantiert. Einige Kinder erhielten schon vor dem Beobachtungszeitraum bzw. in einem anderen Transplantationszentrum ihre Ersttransplantation, sodass insgesamt 21 Kinder und Jugendliche re-transplantiert wurden und vier eine Re-Retransplantation erhielten. Von diesen erlitten 14 Patienten ein akutes Transplantatversagen und 11 Patienten ein chronisches Transplantatversagen. 75 Lebertransplantationen wurden mittels Lebendspende eines nahen Verwandten durchgeführt, wohingegen 106 Organe von Verstorbenen transplantiert wurden. Es wurden 68 Vollorgane transplantiert. Die Anzahl der Teilorgantransplantationen aufgliedert nach Lebersegmenten lässt sich der Tabelle 3 entnehmen.

	Vollorgan	Segmente II + III	Segmente IV-VII	Gesamt
Lebendspende	0	74	1	75
Totenspende	68	38	0	106
Gesamt	68	112	1	181

Tabelle 3: *Organspenden nach Segmenten*

11 Transplantationen wurden als kombinierte Leber-Nieren-Transplantationen (Combined liver and kidney transplantation (CLKT)) durchgeführt. Nach 90 Lebertransplantationen (49,7 %) traten insgesamt 113 Abstoßungsreaktionen auf, wovon 111 mit einem Steroidbolus therapiert wurden.

2.4.2 Liste der transplantierten Patienten

Die folgende Tabelle verschafft einen Überblick über alle transplantierten Patienten anhand des Geschlechts, Alters, der Ätiologie ihrer Hepatopathie sowie der Anzahl der Transplantationen (Tabelle 4).

Transplantation	Patient	Geschlecht	Alter (Monaten)	Ätiologie der Hepatopathie	Transplantationen
1	1	M	10	Oxalose	1.
2	2	W	109	PFIC Typ I	1.
3	3	M	4	GGA	1.
4	3	M	5	GGA	2.
5	4	W	5	Citrullinämie	1.
6	4	W	5	Citrullinämie	2.
7	5	M	24	Primäre Hyperoxalurie Typ I	1.
8	5	M	24	Primäre Hyperoxalurie Typ I	2.
9	6	W	13	AiL	1.
10	6	W	59	AiL	2.
11	7	M	7	GGA	1.
12	8	W	6	Oxalose	1.
13	9	W	3	Oxalose	1.
14	10	W	107	GGA	2.
15	11	W	7	GGA	1.
16	12	M	16	GGA	1.
17	12	M	16	GGA	2.
18	13	W	42	ARPKD	1.
19	14	W	1	Trisomie 21	1.
20	15	M	23	Hepatoblastom	1.
21	15	M	23	Hepatoblastom	2.
22	16	M	12	GGA	1.
23	17	W	153	Alpha-1-Antitrypsinmangel	1.
24	18	M	144	GGA	2.
25	19	W	2	GGA	1.
26	20	M	188	PSC	1.
27	20	M	203	PSC	2.
28	21	W	7	GGA	1.
29	22	W	8	GGA	1.
30	23	W	7	GGA	1.
31	23	W	8	GGA	2.
32	24	M	73	unklar	1.
33	25	W	24	Caroli-Syndrom	1.
34	26	M	162	Autoimmunhepatitis	1.
35	27	M	169	unklar	1.
36	28	W	106	ARPKD	1.
37	29	W	77	PFIC	1.
38	30	M	10	GGA	1.
39	31	M	216	Zystische Fibrose	1.
40	32	W	168	PFIC Typ III	1.
41	33	M	9	Caroli-Syndrom	1.
42	34	M	93	GGA	1.
43	34	M	93	GGA	2.
44	35	M	54	PFIC Typ III	1.
45	35	M	58	PFIC Typ III	2.
46	36	W	29	Hepatoblastom	1.
47	37	W	10	GGA	1.
48	38	W	6	GGA	1.
49	39	M	5	GGA	1.
50	40	M	45	GGA	1.
51	41	W	103	Zystische Fibrose	1.
52	42	W	5	GGA	1.
53	43	M	33	PFIC Typ I	1.
54	44	W	22	Hepatoblastom	1.
55	45	M	11	Hepatoblastom	1.
56	46	M	107	GGA	3.
57	47	W	33	GGA	1.
58	48	M	21	PFIC Typ II	1.
59	49	W	10	GGA	1.
60	50	M	51	Hepatoblastom	1.
61	51	M	11	unklar	1.
62	52	W	7	GGA	1.

63	53	W	191	BRIC Tpy II	1.
64	54	M	6	GGA	1.
65	55	W	6	GGA	1.
66	55	W		GGA	2.
67	56	M	9	GGA	1.
68	57	M	8	Caroli-Syndrom	1.
69	58	W	5	GGA	1.
70	58	W	27	GGA	2.
71	59	M	98	ARPKD	1.
72	60	M	19	Hepatoblastom	1.
73	61	W	177	PFIC Typ III	1.
74	61	W	178	PFIC Typ III	2.
75	62	M	35	GGA	1.
76	63	M	7	GGA	1.
77	64	M	4	GGA	1.
78	65	W	5	GGA	1.
79	66	W	16	Hepatoblastom	1.
80	67	M	7	GGA	1.
81	68	W	16	Primäre Hyperoxalurie Typ I	1.
82	69	M	107	Zystische Fibrose	1.
83	70	W	198	M. Wilson	1.
84	71	M	50	GGA	1.
85	72	M	5	GGA	1.
86	72	M	5	GGA	2.
87	73	M	36	GGA	1.
88	74	M	7	GGA	1.
89	75	W	195	HCC	1.
90	76	M	127	Glykogenose Typ Ib	1.
91	77	W	189	Zystische Fibrose	1.
92	78	M	8	Alagille Syndrom	1.
93	79	M	13	GGA	1.
94	79	M	13	GGA	2.
95	80	M	7	GGA	1.
96	81	W	7	unklar	1.
97	81	W	11	unklar	2.
98	81	W	11	unklar	3.
99	82	M	8	GGA	1.
100	83	W	5	GGA	1.
101	84	W	7	GGA	1.
102	85	M	16	GGA	1.
103	86	W	15	GGA	1.
104	87	W	12	Alagille Syndrom	1.
105	88	M	149	Zystische Fibrose	1.
106	89	W	8	GGA	1.
107	90	M	44	SSC	1.
108	91	W	7	GGA	1.
109	92	W	84	ARPKD	1.
110	93	M	7	GGA	1.
111	94	W	4	GGA	1.
112	95	M	13	Bacillus cereus Toxin	1.
113	96	M	20	GGA	1.
114	97	W	13	PFIC Typ II	1.
115	98	W	138	Zystische Fibrose	1.
116	99	W	14	SSC	1.
117	100	M	25	PFIC Typ II	1.
118	101	M	14	PFIC	1.
119	102	W	146	unklar	1.
120	103	W	5	GGA	1.
121	104	M	29	Hepatoblastom	1.
122	105	M	58	unklar	1.
123	106	W	5	GGA	1.
124	107	W	223	PSC	3.
125	108	W	7	Primäre Hyperoxalurie Typ I	1.
126	109	W	208	M. Wilson	1.
127	110	W	193	PSC	1.
128	111	M	188	PSC	1.

129	112	W	6	GGA	1.
130	113	W	185	GGA	1.
131	114	W	7	GGA	1.
132	115	W	6	GGA	1.
133	116	W	19	GGA	1.
134	117	W	34	unklar	1.
135	118	W	280	JBS	1.
136	119	M	93	GGA	1.
137	120	M	7	BiA Typ II	1.
138	121	M	26	GGA	1.
139	122	W	12	NSC	1.
140	123	M	2	unklar	1.
141	124	W	13	GGA	1.
142	125	W	54	ARPKD	1.
143	126	W	204	PFIC Typ II	3.
144	127	W	16	PFIC Typ II	1.
145	128	W	16	NSC	1.
146	129	M	8	Alagille Syndrom	1.
147	130	M	149	PFIC Typ I	1.
148	131	W	101	SSC	1.
149	132	W	52	Tyrosinämie Typ I	1.
150	133	M	144	unklar	1.
151	134	M	174	ARPKD	1.
152	135	M	7	GGA	1.
153	136	W	12	GGA	1.
154	137	M	34	GGA	1.
155	138	W	10	GGA	1.
156	139	M	8	unklar	1.
157	140	W	6	GGA	1.
158	141	W	11	GGA	1.
159	142	W	63	PFIC Typ II	1.
160	143	W	8	GGA	1.
161	144	M	212	PSC	1.
162	145	M	5	GGA	1.
163	146	W	37	GGA	1.
164	147	M	10	PFIC Typ II	1.
165	148	W	6	GGA	1.
166	149	M	6	GGA	1.
167	150	M	149	Budd-Chiari-Syndrom	1.
168	150	M	150	Budd-Chiari-Syndrom	1.
169	151	M	6	GGA	1.
170	152	M	6	GGA	1.
171	152	M	7	GGA	2.
172	153	W	7	GGA	1.
173	153	W	44	GGA	2.
174	154	M	5	unklar	1.
175	155	W	44	SSC	1.
176	156	M	8	GGA	1.
177	157	W	164	Abernethy Malformation	1.
178	158	W	23	GGA	1.
179	159	M	119	unklar	2.
180	160	W	67	Knollenblätterpilzvergiftung	1.
181	161	M	10	GGA	1.

ARPKD = autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung; **GGA**= GGA; **HCC**= Hepatozelluläres Karzinom; **PFIC Typ II** = Progressive familiäre intrahepatische Cholestase; **PSC** = primär sklerosierende Cholangitis; **BRIC** = Benigne rezurrenente Cholestase; **SSC** = sekundär sklerosierende Cholangitis; **AiL** = Amoxicillin induziertes Leberversagen; **BiA** = Biliäre intrahepatische Atresie; **NSC** = neonatal sklerosierende Cholangitis; **JBS** = Joubert-Boltshauser-Syndrom

Tabelle 4: Transplantationsübersicht

2.5 Patientenkollektiv

Von 161 transplantierten Kindern und Jugendlichen waren 84 weiblich (52,2 %) und 77 männlich (47,8 %). Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug bei Transplantation 1601,1 Tage (4,4 Jahre). Der jüngste Patient wurde im Alter von 56 Tagen transplantiert, der älteste war 8538 Tage (23,4 Jahre). In der Tabelle 5 sind die Patienten nach Altersgruppen aufgeteilt.

Altersgruppe	Alter		Häufigkeit	rel. Häufigkeit
Säugling	1.-12.	Monat	77	42,5 %
Kleinkind	1. - 6.	Lebensjahr	57	31,5 %
Schulkind	6.-12.	Lebensjahr	17	9,4 %
Jugendlicher	12.-18.	Lebensjahr	27	14,9 %
Erwachsener	Ab 18.	Lebensjahr	3	1,7 %
	Gesamt		181	100 %

Tabelle 5: Altersgruppeneinteilung (Eppinger et al., 2016)

2.5.1 Herkunft

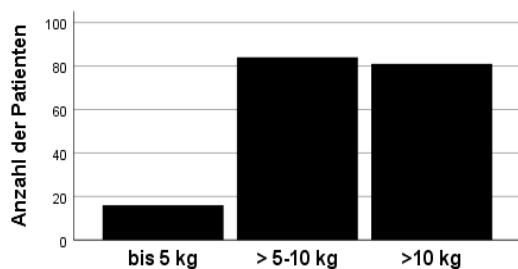
Von 161 Patienten waren 157 Kaukasier, ein Patient war afrikanisch, einer indisch und einer asiatisch. Die Herkunft eines weiteren Patienten war unbekannt. Die Herkunftsländer lassen sich der Tabelle 7 entnehmen.

Herkunftsland	Anzahl der Patienten	rel. Häufigkeit
Deutschland	74	46,0 %
Ungarn	38	23,6 %
Türkei	32	19,9 %
Tschechien	7	4,3 %
Libyen	2	1,2 %
Griechenland	1	0,6 %
Italien	1	0,6 %
Israel	1	0,6 %
Polen	1	0,6 %
Slowakei	1	0,6 %
Spanien	1	0,6 %
Sri Lanka	1	0,6 %
unbekannt	1	0,6 %
Gesamt	161	100 %

Tabelle 6: Herkunftsländer des Patientenkollektivs

2.5.2 Auxologische Parameter

Das Durchschnittsgewicht der Transplantierten betrug 16,3 kg. Der leichteste Patient wog bei Transplantation 3 kg, der schwerste Patient 64 kg. In Abbildung 2 und Tabelle 6 sind die Anzahl der Patienten pro Gewichtsgruppe dargestellt. Es wurden dabei drei Gewichtsgruppen erstellt, anhand derer in der weiteren Auswertung die Nierenfunktion im Verlauf verglichen wurde.



Gewichtsgruppe	Anzahl Transplantationen	rel. Häufigkeit
bis 5 kg	16	8,8 %
> 5-10 kg	84	46,4 %
> 10 kg	81	44,8 %
Gesamt	181	100 %

Abbildung 2: Körpergewicht bei Lebertransplantation **Tabelle 7:** Körpergewicht bei Lebertransplantation

Die mittlere Größe bei Transplantation betrug 91,2 cm. Die kleinste Person war dabei 47 cm groß, die größte 147 cm. Das mittlere Alter unserer Patienten betrug bei Lebertransplantation 4,39 Jahre (Range: 56 Tage bis 23,39 Jahre).

2.5.3 Indikationen

Insgesamt führten in dem Patientenkollektiv 31 verschiedene Diagnosen zur Therapie der Lebertransplantation. Diese wurden nach der Ätiologie gruppiert in biliär, metabolisch, toxisch, onkologisch und sonstige. In die Kategorie „sonstige“ fallen Syndrome, die sich nicht eindeutig in die übrigen Gruppen gliedern lassen, z.B. vaskuläre Ursachen wie das Budd-Chiari-Syndrom oder immunologische wie die Autoimmunhepatitis, weiterhin simultane Grunderkrankungen verschiedener Gruppen und solche, die im Laufe der Zeit zu Erkrankung anderer Gruppen geführt haben wie z.B. die progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC) zum hepatozellulären Karzinom (HCC). Es blieben 11 Ursachen des Leberversagens unklar. Eine Übersicht dieser Einteilung ist in der Abbildung 3 dargestellt.

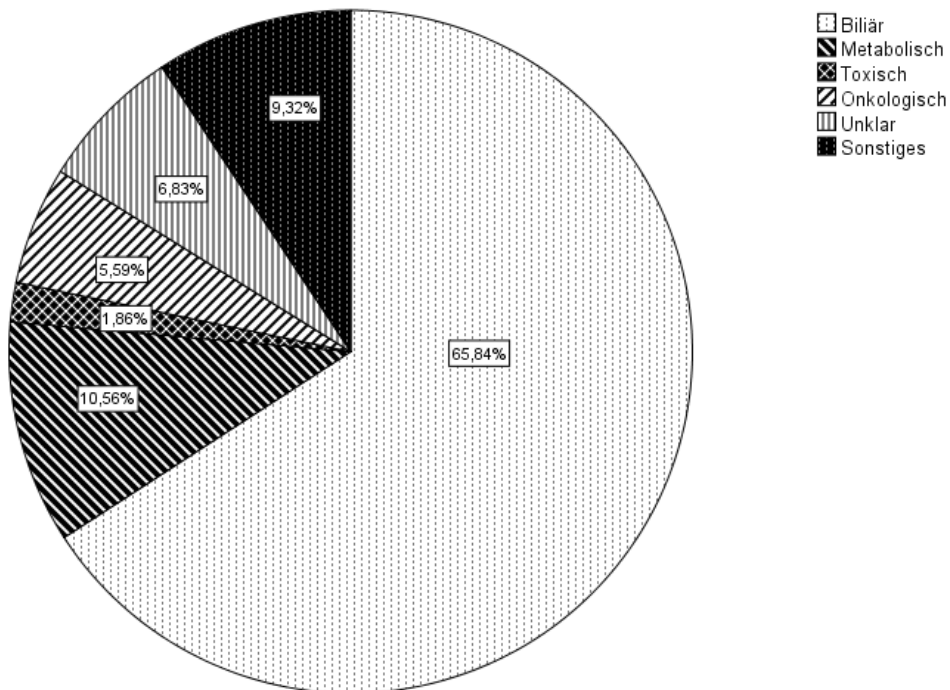


Abbildung 3: Ätiologie des Leberversagens

In Tabelle 8 sind alle vorkommenden Diagnosen mit Zuordnung zur jeweiligen Gruppe aufgelistet und mit den Häufigkeiten ihres Auftretens beschrieben.

Kategorie	Diagnose	Anzahl	rel. Häufigkeit
Biliär	Gallengangatresie	74	46,0 %
	PFIC Typ II	7	4,3 %
	PSC	4	2,5 %
	Sekundär sklerosierende Cholangitis	4	2,5 %
	Alagille-Syndrom	3	1,9 %
	Caroli-Syndrom	3	1,9 %
	PFIC Typ I	3	1,9 %
	PFIC Typ III	3	1,9 %
	Neonatal sklerosierende Cholangitis	2	1,2 %
	Biliäre intrahepatische Atresie Typ II	1	0,6 %
	BRIC II	1	0,6 %
	Unklar	1	0,6 %
Metabolisch	Zystische Fibrose	6	3,7 %
	Primäre Hyperoxalurie Typ I	3	1,9 %
	Oxalose	3	1,9 %
	Morbus Wilson	2	1,2 %
	Alpha-1-Antitrypsinmangel	1	0,6 %
	Citrullinämie	1	0,6 %
	Glykogenose Typ 1b	1	0,6 %
Toxisch	Amoxicillin induziertes Leberversagen	1	0,6 %
	Bacillus cereus Toxin induziertes Leberversagen	1	0,6 %

	Knollenblätterpilzvergiftung Stadium III	1	0,6 %
Onkologisch	HCC	1	0,6 %
	Hepatoblastom	8	5,0 %
Sonstiges	ARPKD	6	3,7 %
	Autoimmunhepatitis	1	0,6 %
	Budd-Chiari-Syndrom	1	0,6 %
	Abernethy-Malformation	1	0,6 %
	Trisomie 21	1	0,6 %
	PSC	1	0,6 %
	PFIC Typ II	1	0,6 %
	Joubert-Boltshauser-Syndrom	1	0,6 %
	Tyrosinämie Typ I	1	0,6 %
	PFIC	1	0,6 %
	Unklar	Unklar	11
Gesamt		161	100 %

Tabelle 8: Ätiologie des Leberversagens

Die häufigste Diagnose, die zur Lebertransplantation führte, war mit 74 Kindern und Jugendlichen die Gallengangatresie (46 %), gefolgt vom Hepatoblastom, das achtmal behandelt wurde, sowie der PFIC Typ II, die bei 7 Kindern und Jugendlichen behandelt wurde.

2.6 Medikamentöse Therapie

2.6.1 Antiinfektiva

Als Standardtherapie wurde postoperativ initial für drei bis fünf Tage eine Antibiotikatherapie mit Cefotaxim 100 mg/kg/d in 3 ED sowie Ampicillin 100 mg/kg/d in 3 ED begonnen. Je nach Resistenzlage und Keimspektrum wurde das Antibiotikaregime gegebenenfalls geändert. Alle CMV-positiven Patienten sowie solche, die ein Organ eines CMV positiven Spenders erhalten haben, erhielten eine antivirale Therapie nach Einsetzen einer suffizienten Diurese. Zunächst wurde eine intravenöse Therapie mit Ganciclovir verabreicht, die im Verlauf auf eine orale Therapie mit Valganciclovir 2 x 5 mg/kg KG umgestellt wurde. Ab dem 15. postoperativen Tag wurde die Dosis auf 1x 5 mg/kg KG reduziert. Zur Prophylaxe von Pilzinfektionen wurde postoperativ für 3 Monate der Mund der Kinder mit Amphotericin B 4 x 2 ml, bei Säuglingen mit 4 x 1 ml ausgepinselt. Eine Fluconazoltherapie erhielten Kinder, die präoperativ einen langen Krankheitsverlauf hatten, in dieser Zeit viele Antibiotika benötigten oder sonstige Risiken für invasive Mykosen aufwiesen.

2.6.2 Immunsuppression

Die immunsuppressiven Therapieschemata sind in Tabelle 9 dargestellt.

Betrachtet wurde lediglich das Startregime unmittelbar nach der Lebertransplantation. Eine mögliche Therapieumstellung wurde bei der Auswertung der Daten in Bezug auf die Nierenfunktion nicht berücksichtigt.

Immunsuppressiva	Anzahl	relative Häufigkeit
Tacrolimus + MMF + Prednison	135	76,3 %
Cyclosporin A (CSA) + Basiliximab + Prednison	14	7,9 %
Tacrolimus + Prednison	24	13,6 %
Cyclosporin A + Prednison	4	2,3 %
Gesamt	177	100 %

Tabelle 9: Immunsuppressiva nach Transplantation

Alle Patienten erhielten eine Immunsuppression mit Prednisolon, die intraoperativ mit 300 mg/m² i.v. Prednisolon begonnen wurde. Die weitere Prednisolongabe erfolgte nach folgendem Schema (Tabelle 10).

Tag 1-10	15 mg/m ² i.v. in 1 ED morgens oder p.o.
Tag 11-13	10 mg/m ² p.o.
Tag 14-27	7,5 mg/m ² p.o.
Monat 2	4 mg/m ² p.o.
Monat 3	2,5 mg/m ² p.o.
Monat 4-24	1 mg/m ² p.o. (danach evtl. absetzen je nach Grunderkrankung)

Tabelle 10: Prednisolonschema

Die Tacrolimusstartdosis betrug 2 x 0,05-0,1 mg/kg/Tag p.o. und maximal 5 mg/Tag. Bei einem „small for size“-Organ oder einer erwarteten schlechten Primärfunktion des transplantierten Organs wurde die Immunsuppression reduziert. Bei einem „large for size“-Organ wurde diese erhöht. Folgende Zielspiegel wurden angestrebt (Tabelle 11).

Tacrolimus-Zielspiegel	mit MMF (ab Tag 3)	ohne MMF
Tag 0-14	(10-) 12 ng/ml	12-14 ng/ml
Tag 15-20	(8-)10 ng/ml	12 ng/ml
Tag 21-60	(6-) 8 ng/ml	10 ng/ml
Tag 61-90	5-6 ng/ml	8-10 ng/ml
Ab Tag 90	4 ng/ml	6- 8 ng/ml
Ab Monat 12	2-3 ng/ml	4- 6 ng/ml

Tabelle 11: Tacrolimus-Zielspiegel

Zur Calcineurininhibitor-sparenden Therapie wurden diese mit Mycophenolat-Mofetil kombiniert. Ab dem 3. Postoperativen Tag erhielten Patienten 2 x 300 mg/m² KOF MMF, sofern bis zu diesem Zeitpunkt keine Infektionsprobleme aufgetreten waren. Ab dem 5. Postoperativen Tag wurde diese Dosis MMF auf 2 x 600 mg/m² KOF erhöht. Der Talspiegel des Metaboliten MPA (Mycophenolic acid) wurde auf einen Wirkungsbereich von 1-6 µg/ml eingestellt. Für den seltenen Falls, dass initial eine Therapie mit CSA begonnen wurde, wurden folgende Zielspiegel angestrebt (Tabelle 12).

CSA-Zielspiegel	Ohne Basiliximab/MMF
Woche 1	250 – 300 ng/ml
Woche 2-3	220 - 270 ng/ml
Woche 4-8	180 - 250 ng/ml
Monat 3-12	130 -180 ng/ml

Tabelle 12: CSA-Zielspiegel

Die angestrebten CSA-Spitzenpiegel 120 min (+/- 15min.) nach der oralen Gabe bzw. dem Beginn der i.v.- Infusion sind in Tabelle 13 dargestellt.

CSA-Spitzenpiegel	
1. Woche	500 - 700 ng/ml
2.-4. Woche	700 - 1700 ng/ml
2.-3. Monat	700 - 1000 ng/ml
3.-12. Monat	500 - 1000 ng/ml
ab 13. Monat	300 - 900 ng/ml

Tabelle 13: CSA-Spitzenpiegel

Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine Abstoßungsreaktion erhielten zur Standardimmunsuppression eine Therapie mit Basiliximab am Tag der Transplantation sowie 4 Tage später. Patienten mit einem KG < 35 kg erhielten jeweils 10 mg, solche \geq 35 kg KG 20 mg Basiliximab. Während ihres Intensivstationaufenthaltes bekamen 97 Kinder und Jugendliche Vancomycin, sieben Tobramycin, zwei Gentamicin und 71 Kinder ein Azolderivat. Eine CMV-Prophylaxe wurde bei 55 Patienten mit Ganciclovir durchgeführt und bei 33 Patienten mit Valganciclovir bereits oral auf der Intensivstation begonnen.

2.7 Chirurgische Parameter

Bei 172 Transplantationen war das Listungsdatum bekannt. Daraus ließ sich die durchschnittliche Wartezeit auf ein Organ ermitteln. Das arithmetische Mittel der Wartezeit beträgt 203 Tage (SD=407,5). Die längste Wartezeit beträgt 3036 Tage (8 Jahre und 4 Monate). Nach Lebertransplantation verweilten die Patienten im Durchschnitt 59,6 Tage (SD=86,9) im Krankenhaus. Betrachtet wurden dabei die letzten Transplantationen eines Patienten, insgesamt 91 Kinder und Jugendliche. Der Intensivaufenthalt betrug durchschnittlich 18,9 Tage (SD=19,4; N=104). Nach Transplantation wurden die Patienten im Durchschnitt noch 4,6 Tage (SD=5,7; N=153) beatmet und waren 2,5 Tage (SD=4,7; N=151) catecholaminpflichtig. In der Tabelle 14 sind die Mittelwerte operationsspezifischer Daten mit Standardabweichung und ihrer Range dargestellt.

	N	Mittelwert ± SD	Range
Gewicht Explantat (g)	167	464,1 ± 354,1	127 - 1743,0
Gewicht Transplantat (g)	161	611 ± 465,6	109 - 2651,0
Gewichtsquotient	158	0,9 ± 0,4	0,3 - 2,2
OP Dauer (h)	79	5,3 ± 1,2	3,4 - 8,2
EK Menge	156	2,2 ± 6,1	0 - 64,0
Kalte Ischämiezeit (h)	169	6,2 ± 6,8	0,2 - 56,0
Warme Ischämiezeit (min)	162	41 ± 14,1	1 - 120,0
Donor Risk Index (DRI)	106	1,8 ± 0,6	1,1 - 3,6

Tabelle 14: Kenndaten zur Operation

Bei 132 der 181 Transplantationen hatten Spender und Empfänger die identische Blutgruppe. 34 von ihnen wurden ABO-kompatibel und 15 ABO inkompatibel durchgeführt. Letztere erhielten eine Plasmapheresetherapie, um vorhandene Antikörper gegen die Empfängererythrozyten zu beseitigen. 85 Leberempfänger wurden bereits vor Transplantation Cytomegalievirus (CMV) positiv getestet. Von den 92 negativ getesteten Organempfängern erhielten 42 eine Leber von einem CMV positiven Spender. Bei vier der transplantierten Patienten war der CMV-Status unbekannt.

2.7.1 Komplikationen

Als Komplikationen nach Lebertransplantation wurden folgende Ereignisse gewertet: Revision, Blutung, Galleleck, Sepsis, Kompartmentsyndrom.

Die Auftretenshäufigkeiten in der Beobachtungszeit sind in Tabelle 15 dargestellt.

Komplikation	Anzahl
Revision	73
Blutung	48
Galleleck	26
Sepsis	38
Kompartmentsyndrom	15

Tabelle 15: Komplikationshäufigkeiten

2.7.2 Leber-Scores

Der MELD-Score (Model for End-stage Liver Disease) bei Listung betrug im arithmetischen Mittel 19 (SD=8,4), der PELD Score (Pediatric End-Stage Liver Disease) (N=150) 30,5 (SD=5,3). Die Child-Pugh-Stadien bei Transplantation und im Verlauf wurden über das Serum-Bilirubin, Serum-Albumin, Quick-Wert, Aszites im Ultraschall und dem Vorhandensein einer hepatischen Enzephalopathie berechnet. Da die Angabe der Aszitesmenge subjektiv und untersucherabhängig ist, wurden bei Erfüllung dieses Kriteriums 2 Punkte vergeben. Wenn eine vorhandene hepatische Enzephalopathie in den Patientenakten nicht näher gekennzeichnet war, wurde die Punktzahl in dieser Kategorie ebenfalls auf 2 Punkte gesetzt. Kinder und Jugendliche mit 5 - 6 Punkte fielen in das Stadium A, mit 7 - 9 Punkten in das Stadium B und solche mit 10 - 15 Punkten in das Stadium C (Pugh et al., 1973). Demnach ergibt sich die in Abbildung 4 dargestellte Verteilung der Stadien bei Transplantation. Betrachtet wurden alle Transplantationen (N=181).

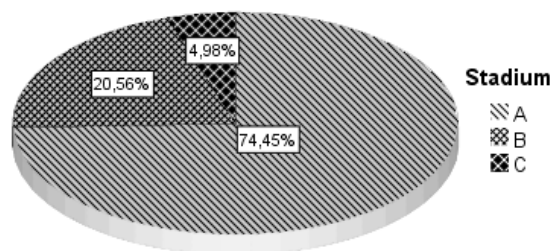


Abbildung 4: Child-Pugh Stadien bei Lebertransplantation

2.8 Proteinurie

Eine Proteinurie wurde definiert als Eiweißausscheidung > 30 mg/dl (Utsch et al., 2014). Jeder Patient, der zu mindestens einem Messzeitpunkt eine Eiweißausscheidung > 30 mg/dl hatte, wurde als solcher mit Proteinurie definiert. Somit bestand bei 53 Kindern und Jugendlichen nach Transplantation eine Proteinurie (32,9 %). Der Eiweiß-Kreatinin-Quotient ist ein gutes Maß für die Abschätzung einer Proteinurie. Es gibt einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Eiweiß-Kreatinin-Quotienten und dem Ergebnis einer 24h-Sammelurinuntersuchung. Da diese bei Kleinkindern und Säuglingen sehr aufwendig ist und nur unzuverlässig durchgeführt werden kann, kann dieser Quotient die Proteinausscheidung gut abschätzen. Entsprechend der Beschreibung von Utsch et al. wurde ein Eiweiß-Kreatinin-Quotient > 200 mg/g Kreatinin als Grenzwert für eine Proteinurie bei Kindern und Jugendlichen verwendet (Utsch et al., 2014). Für Kleinkinder unter zwei Jahren beträgt dieser Grenzwert ungefähr 500 mg/g Kreatinin, da Neugeborene und Kleinkinder physiologisch eine höhere Proteinausscheidung haben als ältere Kinder und Jugendliche. Eine große Proteinurie besteht bei einem Quotienten von 2 g/g Kreatinin (Utsch et al., 2014). Zur genaueren Untersuchung der Proteinurie wurden zu verschiedenen Zeitpunkten Einzelproteinanalysen (EPA) durchgeführt. Es wurden folgende Proteine analysiert: Albumin, Alpha-1-Mikroglobulin, Transferrin und IgG. Insgesamt wurden 354 Einzelproteinanalysen durchgeführt. Die Messwerte wurden ins Verhältnis zu den altersadjustierten Normwerten gesetzt. Ein Quotient ≥ 2 zu mindestens einem Zeitpunkt wurde als pathologisch gewertet. Nach dieser Definition wiesen 76 Patienten im gesamten Beobachtungszeitraum eine Proteinurie auf. Hiervon wiesen 16 Kinder und Jugendliche eine Albuminurie auf (9,9 %), 27 Patienten eine Alpha-1-Mikroglobulinurie (16,8 %), 23 Patienten eine Transferrinurie (14,3 %) und 10 Patienten eine IgG-urie (6,2 %).

2.9 Übersicht der demographischen Daten

Patienten	Alle	<5kg	5-10kg	>10kg
Anzahl LTx	181 (84 weiblich)	16 (8.8 %)	84 (46.4 %)	81 (44.8 %)
Durchschnittsalter	4,4 Jahre (56 Tage - 23,4 Jahre)	177 ± 7 Tage (56 Tage – 255 Tage)	1 ± 0,7 Jahre (0,4 - 5,1 Jahre)	9 ± 5,6 Jahre (0,9 - 23,4 Jahre)
Altersgruppen	1-12 Monate: 77 (42,5 %) 1-6 Jahre: 57 (31,5 %) > 6 Jahre: 47 (26,0 %)	1-12 Monate: 16 (100%) 1-6 Jahre: 0 (0%) > 6 Jahre: 0 (0%)	1-12 Monate: 60 (69 %) 1-6 Jahre: 27 (31 %) > 6 Jahre: 0 (0 %)	1-12 Monate: 1 (1,3%) 1-6 Jahre: 30 (38,5%) > 6 Jahre: 47 (60,2%)
Durchschnittsgewicht	16,3 kg (3 - 64 kg)	4,6 ± 0,6 kg (3 - 5 kg)	7,4 ± 1,3 kg (5,4 - 10 kg)	28,4 ± 15,8 kg (10,9 - 64 kg)
Diagnose	Biliär: 106 (65,8 %) (74 Kinder mit GGA) Metabolisch: 17 (10,6 %) Toxisch: 3 (1,9 %) Onkologisch: 9 (5,6 %) Andere: 15 (9,3 %) Unklar: 11 (6,8 %)	Biliär: 13 (81,3 %) (11 Kinder mit GGA) Metabolisch: 1 (6,3 %) Toxisch: 0 (0 %) Onkologisch: 0 (0 %) Andere: 1 (6,3 %) Unklar: 1 (6,3 %)	Biliär: 67 (77 %) (57 Kinder mit GGA) Metabolisch: 6 (6,9 %) Toxisch: 3 (3,4 %) Onkologisch: 4 (4,6 %) Andere: 2 (2,3 %) Unklar: 5 (5,7 %)	Biliär: 39 (50 %) (16 Kinder mit GGA) Metabolisch: 12 (15,4 %) Toxisch: 1 (1,3 %) Onkologisch: 6 (7,7 %) Andere: 13 (16,7 %) Unklar: 7 (9 %)
Lebend-/Todespenden	75/106	7/9	55/32	13/65
Lebersegmente	<u>Lebend:</u> Segmente II+III: 74 Segmente IV-VII: 1 <u>Tot:</u> Segmente II+III: 38 Segmente IV-VII: 0 ganzes Organ: 68	<u>Lebend:</u> Segmente II+III: 7 Segmente IV-VII: 0 <u>Tot:</u> Segmente II+III: 8 Segmente IV-VII: 0 ganzes Organ: 1	<u>Lebend:</u> Segmente II+III: 55 Segmente IV-VII: 0 <u>Tot:</u> Segmente II+III: 15 Segmente IV-VII: 0 ganzes Organ: 17	<u>Lebend:</u> Segmente II+III: 12 Segmente IV-VII: 1 <u>Tot:</u> Segmente II+III: 15 Segmente IV-VII: 0 ganzes Organ: 50
Transplantationsdauer	5,3 ± 1,2 h (3,4 - 8,2 h)	5 ± 1,6 h (3,5 - 8,2 h)	5,2 ± 1,1 h (3,4 - 8 h)	5,7 ± 1,3 h (4 - 8,1 h)
Kalte Ischämiezeit	6,2 ± 6,8 h (0,2 – 56 h)	5,8 ± 4,5 h (0,4 - 13,1 h)	5,7 ± 9,6 h (0,2 - 56 h)	6,6 ± 2,8 h (0,6 - 11,5 h)
Warme Ischämiezeit	41,0 ± 14,1 min (1 - 120 min)	41,5 ± 13,1 min (24 - 60 min)	44 ± 16,8 min (20 - 120 min)	38 ± 10,5 min (1 - 66 min)
Donor Risk Index	1,8 ± 0,6 (1,1 - 3,6)	2,3 ± 0,7 (1,4 – 3,4)	1,9 ± 0,6 (1,1 – 3,4)	1,7 ± 0,6 (1,1 – 3,6)
MELD	19 ± 8,4 (6 - 40)	25,1 ± 7,4 (15 - 40)	19,9 ± 8,1 (6 - 40)	16,9 ± 8,3 (6 - 33)
PELD Score	30,5 ± 5,3 (15 - 40)	29,3 ± 3,1 (28 - 40)	29,7 ± 3,7 (28 - 40)	31,7 ± 6,8 (15 - 40)
CKD-Stadien	CKD III-V vor LTx: 27 (16,8 %)	CKD III-V vor LTx: 6 (40 %)	CKD III-V vor LTx: 15 (20,3 %)	CKD III-V vor LTx: 6 (8 %)
Dialyse vor LTx	12 (7,5 %)	4 (26,7 %)	5 (6,8 %)	3 (4,2 %)
pRIFLE-Score (n=149)	I: n=29 (19,5 %) II: n=26 (17,4 %) III: n=18 (12,1 %)	I: n=2 (15,4 %) II: n=3 (23,1 %) III: n=7 (53,8 %)	I: n=14 (20,9 %) II: n=12 (17,9 %) III: n=5 (7,5 %)	I: n=13 (18,8 %) II: n=11 (15,9 %) III: n=6 (8,7 %)
Hypertension	50. Perzentile: 20 75. Perzentile: 4 90. Perzentile: 3 > 95. Perzentile: 35	50. Perzentile: 0 75. Perzentile: 0 90. Perzentile: 0 > 95. Perzentile: 0	50. Perzentile: 1 75. Perzentile: 0 90. Perzentile: 1 > 95. Perzentile: 17	50. Perzentile: 19 75. Perzentile: 4 90. Perzentile: 2 > 95. Perzentile: 18

Tabelle 16: Demographische Daten der 161 Patienten

3 ERGEBNISSE

3.1 Nachbeobachtung

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit der Patienten nach ihrer letzten Transplantation betrug 31,3 Monate (SD = 27,7 Monate). Die längste Nachbeobachtungszeit betrug 93 Monate (7,8 Jahre), die kürzeste einen Tag. 22 Patienten waren nach der Transplantation verstorben. Die Abbildung 5 zeigt das kumulative Überleben nach Kaplan-Meier innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraumes nach Transplantation. Die 5-Jahres Überlebensrate nach LTx beträgt 84 %. 22 Kinder und Jugendliche haben entweder das Transplantationszentrum gewechselt, oder sind nicht regelmäßig zu den Kontrollterminen erschienen, sodass ihr letzter Kontrolltermin als Zensierungszeitpunkt gewertet wurde. Die restlichen Zensierungen ergaben sich durch eine kurze Nachbeobachtungszeit.

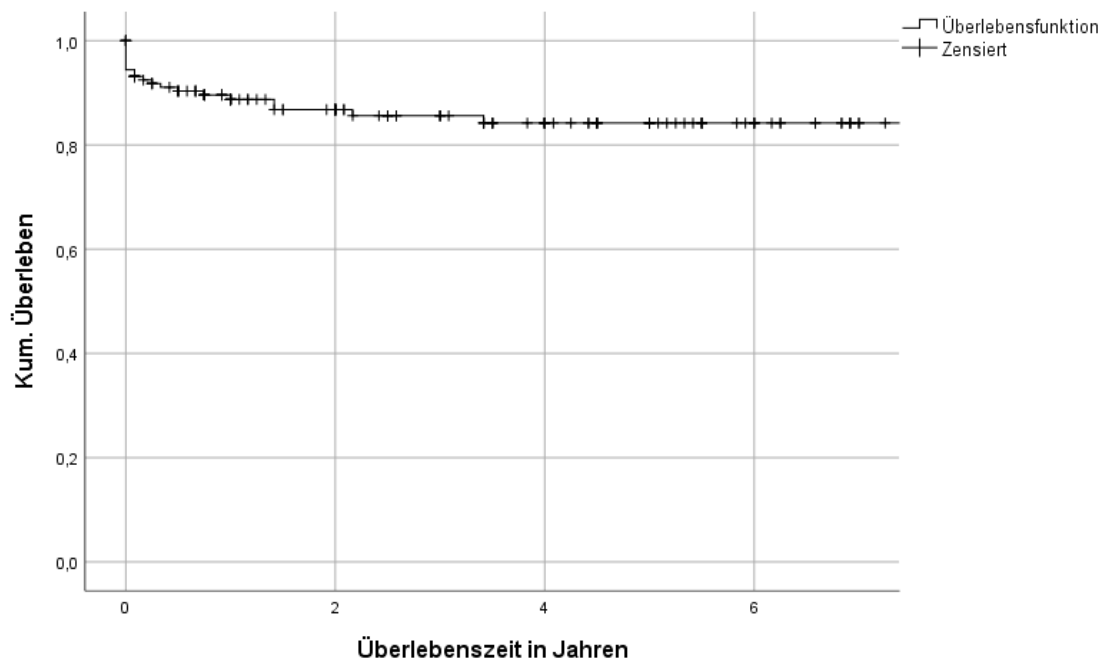


Abbildung 5: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier

Die 5-Jahres Überlebensrate betrug bei Patienten ohne Nierenfunktionseinschränkung 92,4 %. Bei solchen, die innerhalb von vier Wochen nach LTx das Risk-Stadium des ANV erreichten, betrug sie 86,5 %, bei denjenigen im Stadium Injury 83,4 % und 62,5 % im Stadium Failure. 60 % aller Patienten, die sich vor Transplantation bereits im dialysepflichtigen chronischen Nierenversagen befanden, lebten nach 5 Jahren noch (Abbildung 6). Die Überlebensraten unterschieden sich zwischen den Stadien des ANV signifikant (Tabelle 17).

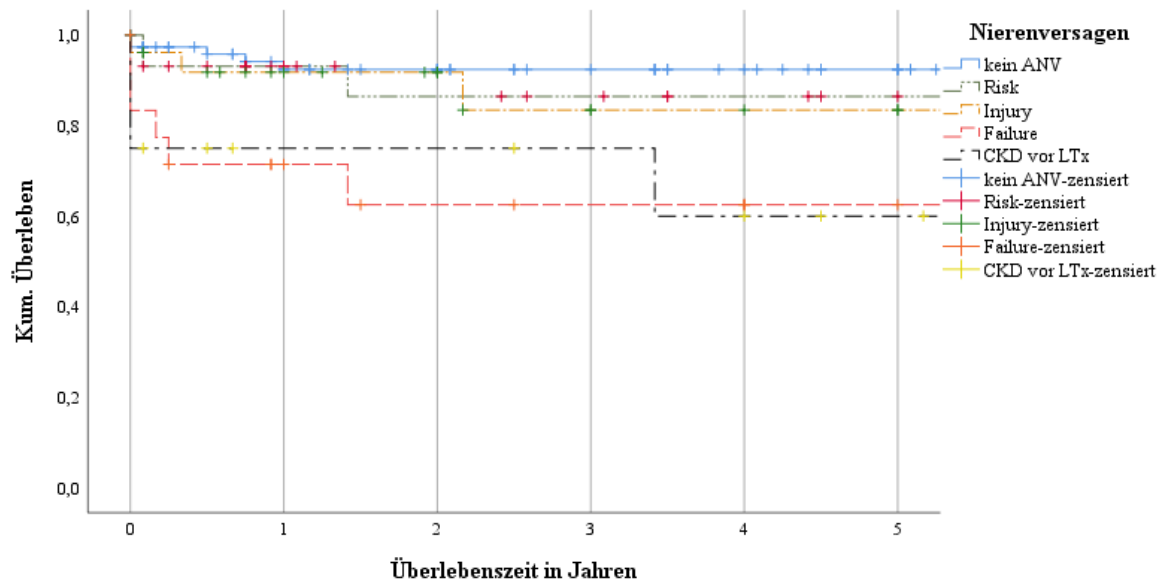


Abbildung 6: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit, stratifiziert nach den pRIFLE-Stadien des akuten Nierenversagens

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Log Rank (Mantel-Cox)	15,534	4	0,004
Breslow (Generalized Wilcoxon)	15,499	4	0,004

Tabelle 17: Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen

Es zeigt sich, dass jüngere Patienten ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens haben, das stark mit der Mortalitätsrate nach Transplantation korreliert (Abbildung 6). Das jüngste Kind hatte als Grunderkrankung eine Trisomie 21 mit einer ARPKD (autosomal recessive polycystic kidney disease). Es wurde im Alter von 56 Tagen transplantiert und ist noch am Tag der Transplantation verstorben. Auch das zweitjüngste Kind, das mit 62 Tagen transplantiert wurde, ist nur einen Tag nach der LTx verstorben. Das jüngste erfolgreich transplantierte Kind wurde mit 140 Tagen transplantiert und hat bis zum Ende unseres Beobachtungszeitraumes überlebt.

3.2 Glomeruläre Filtrationsrate

Um den Einfluss des Transplantationsgewichtes auf die Entwicklung der Nierenfunktion zu beurteilen, wurde der Verlauf der Nierenfunktion nach arbiträr gewählten Gewichtsklassen dargestellt. Innerhalb des ersten Monats nach Lebertransplantation gab es einen deutlichen Unterschied der glomerulären Filtrationsraten zwischen den drei Gewichtsklassen (Abbildung 7).

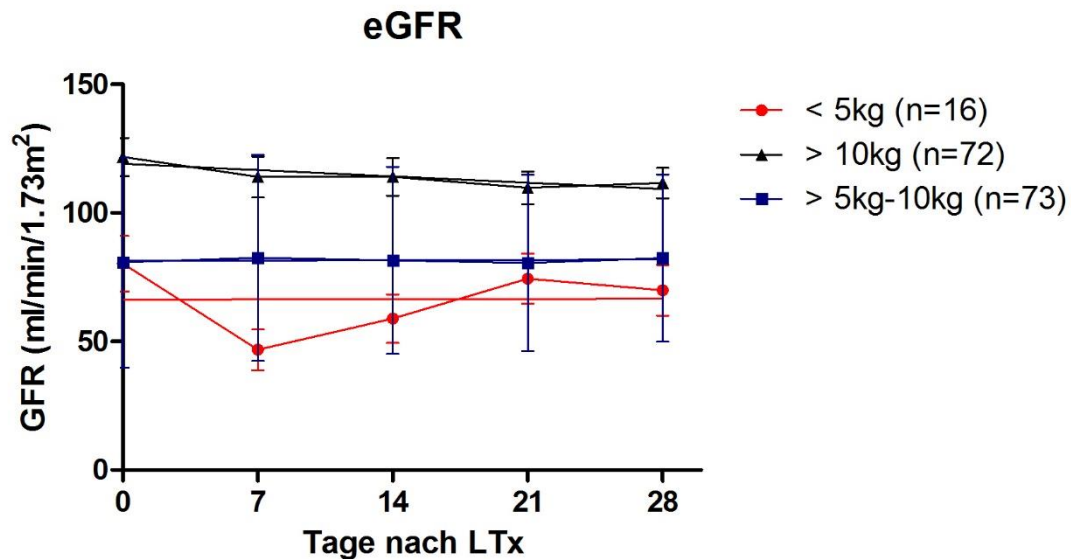


Abbildung 7: 1-Monats GFR-Verlauf, gruppiert nach Transplantationsgewicht (Graphpad Prism)

Kinder und Jugendliche, die mit einem Gewicht von weniger als fünf Kilogramm transplantiert wurden, hatten im Durchschnitt innerhalb des ersten Monats eine eGFR von 66,1 ml/min/1,73m² (SD=13,4). Solche, die dagegen schwerer als 10 kg waren, hatten eine eGFR von 114,3 ml/min/1,73m² (SD=4,6) und solche, die zwischen diesen Gewichtsklassen lagen, eine eGFR von 81,6 ml/min/1,73m² (SD=0,9). Innerhalb dieses Zeitraumes gab es in keiner der Gewichtsklassen eine signifikante Änderung der GFR (GFR-Slopes: < 5 kg: 0,1 ± 3,2 ml/min/1,73m²/Woche vs. > 5-10 kg: 0,1 ± 1,6 ml/min/1,73m²/Woche vs. > 10 kg: -2,5 ± 2,2 ml/min/1,73m²/Woche). Im Langzeitverlauf über 5 Jahre gab es in allen Gruppen eine signifikante Änderung der glomerulären Filtrationsraten (GFR-Slopes: < 5 kg: 14,3 ± 2,9 ml/min/1,73m²/Jahr (p<0,0001) vs. 5-10 kg: 4,5 ± 1,2 ml/min/1,73m²/Jahr (p=0,0002) vs. > 10 kg: 2,8 ± 1,2 ml/min/1,73m²/Jahr (p=0,0171) (Abbildung 8)).

In der Gruppe der Kinder unter 5 kg zeigte die GFR den stärksten Anstieg, sodass diese nach circa 3 Jahren der GFR bei den Kindern und Jugendlichen entsprach, die zum Transplantationszeitpunkt mehr als 10 kg wogen. Während unmittelbar nach Transplantation die GFR in der Gruppe < 5 kg durchschnittlich nur 66 ml/min/1,73m² betrug, erholten sich die Nieren dieser Patienten im Laufe von 4,5 Jahren, sodass die glomeruläre Filtrationsrate im Durchschnitt auf normwertige 140 ml/min/1,73m² stieg.

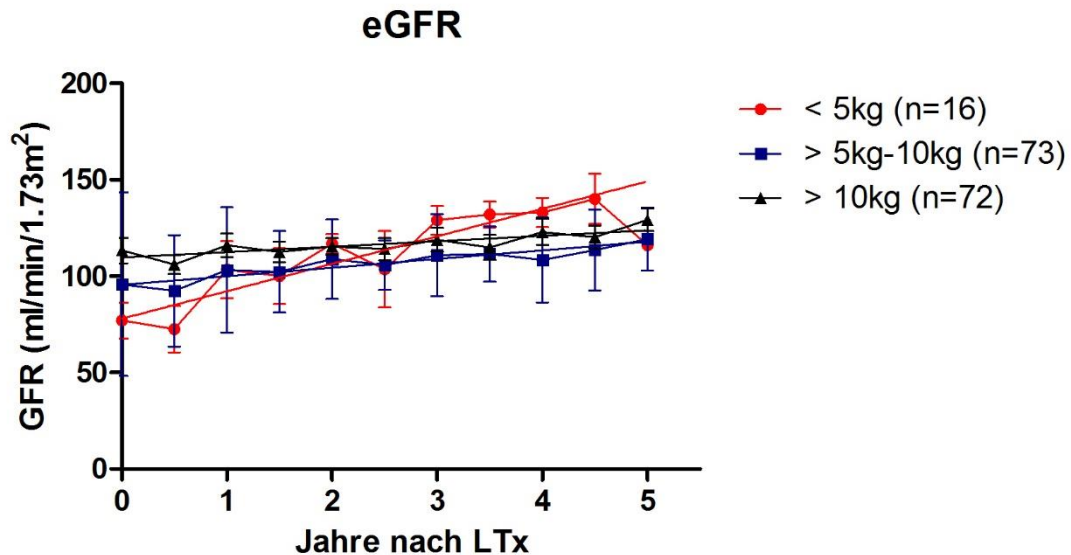


Abbildung 8: 5-Jahres GFR-Verlauf, gruppiert nach Transplantationsgewicht (Graphpad Prism)

3.3 Akutes Nierenversagen

In unserem Kollektiv erlitten 92,3 % der mit einem Körpergewicht unter 5 kg transplantierten Kinder ein akutes Nierenversagen innerhalb der ersten vier Wochen nach Transplantation. In der Gruppe der mit > 10 kg KG transplantierten Kinder waren dies nur 43,4%. 27 Kinder und Jugendliche hatten bei Transplantation bereits eine chronische Niereninsuffizienz (16,7 %, CKD III-V). Davon waren 12 im Stadium V und somit dialysepflichtig. 73 von 149 Patienten erlitten innerhalb der ersten 4 Wochen nach der Lebertransplantation ein ANV. Die Inzidenz des ANV betrug 49%. Über den gesamten Beobachtungszeitraum betrachtet erreichten von den 149 Kindern und Jugendlichen drei das ESRD Stadium (end-stage renal disease) des akuten Nierenversagens (2%). Innerhalb der ersten 4 Wochen nach LTx erreichten 29 Kinder und Jugendliche (19,5%) das pRIFLE Stadium Risk, 26 (17,4 %) das Stadium Injury und 18 (12,1 %) das Stadium Failure (Abbildung 9). Insgesamt mussten 39 Kinder und Jugendliche passager für ein bis 557 Tage dialysiert werden (24,2 %).

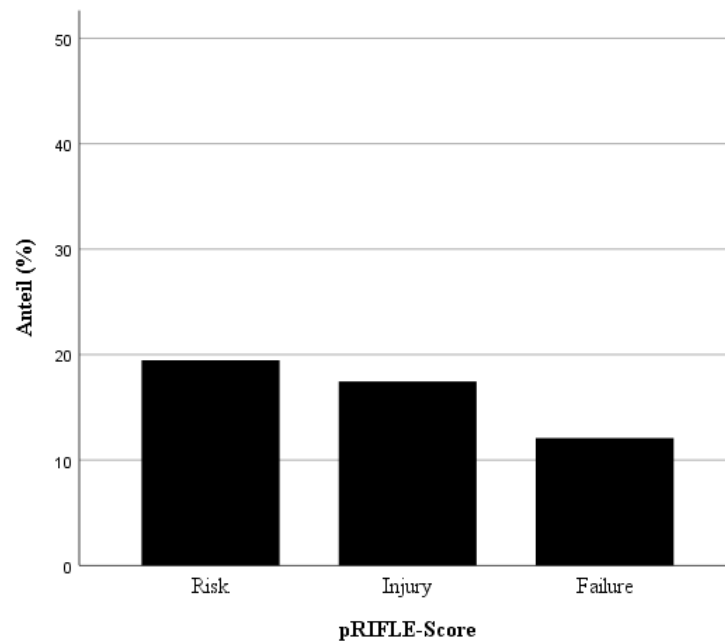


Abbildung 9: pRIFLE-Stadien 4 Wochen nach LTx

3.4 Chronische Niereninsuffizienz (CNI)

CKD – Stadien (chronic kidney disease) (N=161)

Zeitpunkt nach LTx (Jahren)	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Stadium V
0	103 (64,0 %)	31 (19,3 %)	9 (5,6 %)	6 (3,7 %)	12 (7,5 %)
1	76 (74,5 %)	22 (21,6 %)	1 (1 %)	1 (1 %)	2 (2 %)
2	67 (84,8 %)	11 (13,9 %)	0	0	1 (1,3 %)
3	53 (85,5 %)	8 (12,9 %)	1 (1,6 %)	0	0
4	42 (87,5 %)	5 (10,4 %)	1 (2,1 %)	0	0
5	34 (97,1 %)	1 (2,9 %)	0	0	0

Tabelle 18: CDK-Stadieneinteilung nach LTx

CKD-Stadium	N	Delta-GFR (ml/min/1,73m ² /Jahr)	P
≥ 2	19	9,7 ± 4,9	0,029
< 2	22	3,6 ± 11,3	

Tabelle 19: Delta-GFR 5 Jahre nach LTx, gruppiert nach CKD-Stadieneinteilung

CKD-Stadium	N	eGFR (ml/min/1,73m²)	P
≥ 2	17	116,7 ± 22,6	0,013
< 2	18	138,7 ± 27,2	

Tabelle 20: GFR 5 Jahre nach LTx, gruppiert nach CKD-Stadieneinteilung

Nach 5 Jahren betrug die mittlere GFR derjenigen, die bei Transplantation im CKD Stadium größer 2 waren, 116,7 ml/min/1,73m². Die GFR derjenigen, die sich im CDK Stadium 1 befanden oder deren Nierenfunktion nicht eingeschränkt war, betrug nach 5 Jahren 138,7 ml/min/1,73m² (p=0,013). Der eGFR-Anstieg „Delta GFR“ unterschied sich ebenfalls signifikant in diesen Gruppen (p=0,026). Betrug der eGFR Anstieg in der Gruppe CKD ≥ 2 durchschnittlich 9,7 ml/min/1,73m²/Jahr, so war dies in der Gruppe CKD < 2 nur 3,6 ml/min/1,73m²/Jahr. Die Patienten mit schlechterer Nierenfunktion bei Transplantation erholen sich demnach gut, auch wenn deren eGFR sich nach 5 Jahren noch von den anderen Patienten unterschied.

CKD-Stadium	N	Delta-GFR (ml/min/1,73m²/Jahr)	P
≥ 3	7	12,4 ± 5,3	0,014
Stadium < 3	35	5,3 ± 9,5	

Tabelle 21: Delta-GFR 5 Jahre nach LTx, gruppiert nach CKD-Stadieneinteilung

CKD-Stadium	N	eGFR (ml/min/1,73m²)	P
≥ 3	6	122,9 ± 35,9	0,703
< 3	29	129,1 ± 25,6	

Tabelle 22: GFR 5 Jahre nach LTx, gruppiert nach CKD-Stadieneinteilung

Vergleicht man nach 5 Jahren die Nierenfunktion derjenigen, die bei Transplantation im Stadium CKD ≥ 3 waren mit denen, die sich im Stadium CKD < 3 befanden, so gab es keinen Unterschied in den eGFR (Tabelle 22). Signifikant unterschied sich jedoch die Delta-GFR, also der Anstieg der Nierenfunktion (Tabelle 21). Kinder und Jugendliche, die sich in einem höheren Stadium der chronischen Nierenfunktion (CKD ≥ 3) befanden, erholten sich bezüglich der Nierenfunktion besser als diejenigen, die vor Transplantation eine bessere glomeruläre Filtrationsleistung zeigten (CKD ≥ 2 ; CKD < 3).

CKD ≥ 3 (N=27)	Odds-Ratio (OR)	Relatives Risiko (RR)	N=156
CKD < 3 (N=134)	2,8	2,3	

Table 23: Relatives Risiko und Odds-Ratio zu sterben bei einem CKD-Stadium ≥ 3

Eine chronische Niereninsuffizienz ist mit einer höheren Mortalität assoziiert. Von 27 Kindern und Jugendlichen, die sich im Stadium CKD ≥ 3 befanden, waren 7 im Beobachtungszeitraum verstorben (25,9 %). Von den 134 Patienten CKD < 3 waren 15 Patienten verstorben (11,2 %). Das relative Risiko, mit einer CKD ≥ 3 bei Transplantation im Beobachtungsverlauf zu versterben, beträgt 2,3 (OR=2,8) im Vergleich zu CKD < 3 . Das Risiko zu versterben war für Patienten mit schlechter initialer Nierenfunktion höher. Allerdings erholen sich die Nieren dieser Kinder und Jugendlichen im Laufe eines längeren Beobachtungszeitraums signifikant.

3.5 Dialysen

Vor der jeweils ersten Lebertransplantation bestand bei 12 Patienten eine dialysepflichtige chronische Niereninsuffizienz, zwischenzeitlich waren maximal 39 Kinder und Jugendliche dialysepflichtig (24,2 %). 52 Tage nach der jeweils letzten Lebertransplantation eines jeden Patienten war nur noch bei einem Kind, das im Verlauf kein Nierenersatzorgan benötigt hat, noch eine Dialyse notwendig. Dieses musste nach 183 Tagen der Nachbeobachtung der Gruppe „Lost to Follow-up“ zugeteilt werden. Der Großteil der zwischenzeitlich dialysierten Patienten war nach drei Wochen dialysefrei (Abbildung 10).

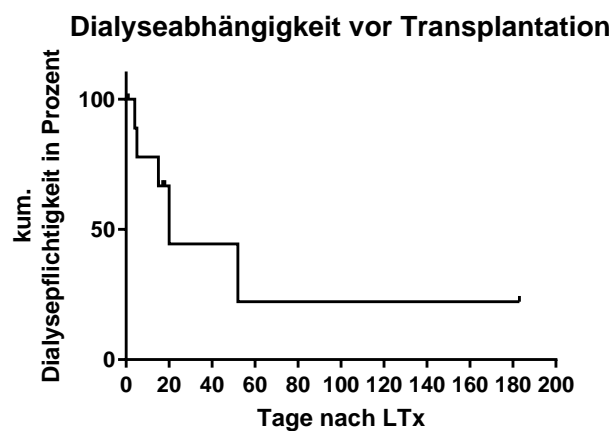


Abbildung 10: Länge der Dialysepflichtigkeit nach Lebertransplantation aller vor Transplantation dialysierten Patienten, die keine Nierentransplantation benötigten. (Graphpad Prism)

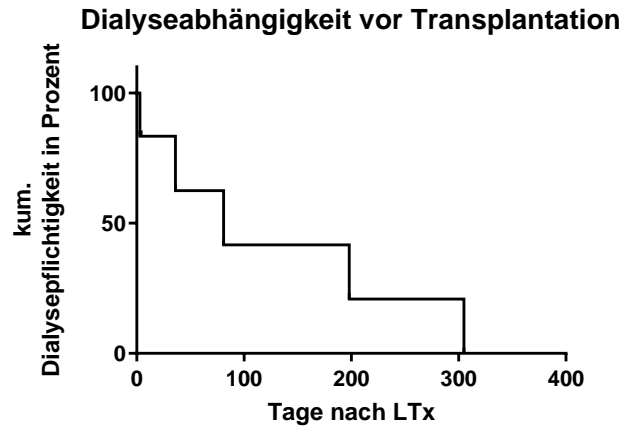


Abbildung 11: Länge der Dialysepflichtigkeit nach Lebertransplantation aller vor Transplantation dialysierten Patienten, die eine Nierentransplantation erhielten. (Graphpad Prism)

Nach einem Jahr war kein Kind mehr von einer Dialyse abhängig, das vor Lebertransplantation bereits dialysepflichtig war und entweder eine SLKT oder im Verlauf eine Nierentransplantation erhalten hat (Abbildung 11). Insgesamt mussten 27 von 73 Patienten (37 %), die ein ANV erlitten haben, dialysiert werden. Nur drei Patienten mussten nach einem ANV länger als einen Monat dialysiert werden. Die zwei Patienten, die über drei Monate dialysepflichtig waren, erhielten nach 97 Tagen und nach 557 Tagen eine Spenderniere. Ein Kind wurde nach 10 Dialysetagen nach LTx nierentransplantiert. Alle übrigen Kinder und Jugendlichen erholten sich vom akuten Nierenversagen nach ihrer Lebertransplantation, sodass eine Dialyse nicht mehr erforderlich war (Abbildung 12).

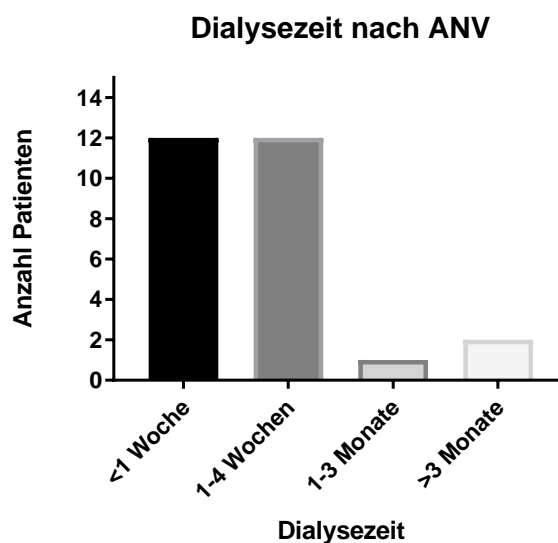


Abbildung 12: Länge der Dialysepflichtigkeit aller Patienten, die nach der Lebertransplantation ein akutes Nierenversagen erlitten haben und vor Transplantation nicht dialysepflichtig waren.

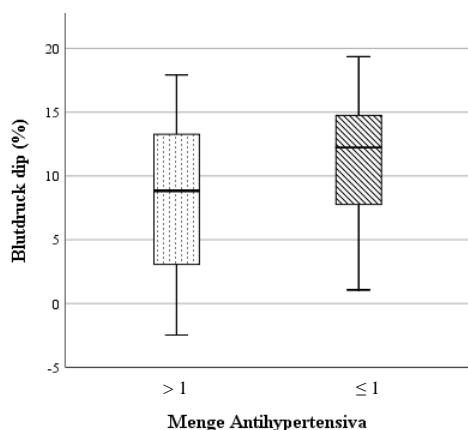
3.6 Blutdruck

Insgesamt wurden bei 64 Patienten 144 24h-Langzeitblutdruckmessungen durchgeführt. 35 Patienten lagen bei den Messungen über der 95. Perzentile und wiesen damit eine Hypertonie auf. Dies waren 21,7% des Gesamtkollektivs. Sieben Patienten lagen mit ihrem Blutdruck zwischen der 75. und 90. Perzentile (4,7 %). Alle übrigen Kinder und Jugendlichen verblieben unter der 50. Perzentile. Eine Übersicht über alle Messungen ist in Tabelle 24 dargestellt.

Gewichtsklasse	50. Perzentile	75. Perzentile	90. Perzentile	≥ 95. Perzentile	Summe
< 5 kg	2	0	0	0	2
5-10 kg	1	0	1	17	19
> 10 kg	19	4	2	18	43
Summe	20	4	3	35	64

Tabelle 24: Blutdruckeinteilung in Perzentilen

Bei 58 Patienten wurde die „Night-to-day ratio“ bestimmt. Bei sechs Patienten fehlten Messwerte in der Nacht, wodurch die Ratio nicht berechnet werden konnte. 28 Kinder und Jugendliche waren Non-dipper. Bei 30 Patienten war die physiologische Nachtabenkung des Blutdrucks erhalten. In der Gruppe der mit 5-10 kg KG transplantierten Kinder sind 9 von 17 Patienten (52,9 %), die eine ABPM erhalten haben, Non-dipper. Bei den mit mehr als 10 kg KG transplantierten Patienten sind 18 von 40 Non-dipper (45 %). Lediglich bei einem Kind, das mit weniger als 5 kg KG transplantiert wurde, wurde eine vollständige 24-h Blutdruckmessung durchgeführt. Dieses war ebenfalls Non-dipper. Ein Dipper (N=29) und ein Non-dipper (N=26) haben nach einem Monat ein akutes Nierenversagen (ANV) erlitten. Damit betrug das relative Risiko für einen Non-dipper, ein ANV im ersten Monat zu erleiden, 1,1 (OR: 1,1). 15 von 35 Patienten (42,9 %), die kein oder ein



Antihypertensivum einnahmen, sind Non-dipper. 8 von 15 Patienten (53,3 %), die mindestens zwei Antihypertensiva einnahmen, waren Non-dipper. Somit hatten Kinder und Jugendliche, die mehr als ein Antihypertensivum benötigten, im Durchschnitt eine geringere Nachtabenkung des Blutdrucks (Abbildung 13).

Abbildung 13: Blutdruck dip in Prozent vom MAD in Abhängigkeit von der antihypertensiven Therapie

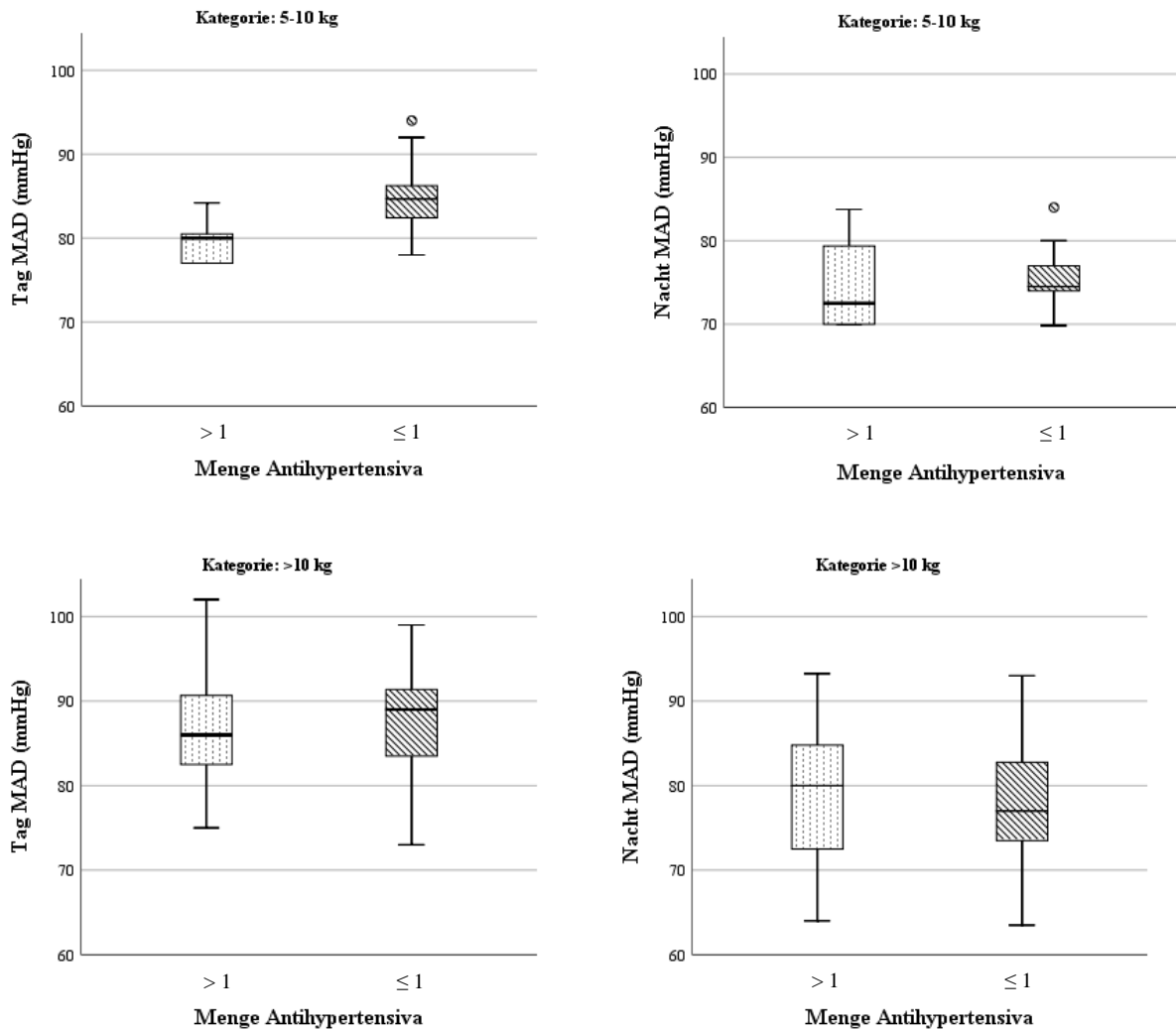


Abbildung 14: 24h- MAD in Abhängigkeit von der antihypertensiven Medikation

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den mittleren 24h-MADs bei den Patienten, die sich nach einem Monat oder nach einem Jahr im ANV befanden und denen, deren eGFR konstant blieb (Tabelle 25).

	GFR mindestens 50 % gesunken	GFR konstant	Signifikanz p
MAD 1 Monat nach LTx (mmHg)	83,5	82,6	0,778
MAD 1 Jahr nach LTx (mmHg)	82,2	83,1	0,607

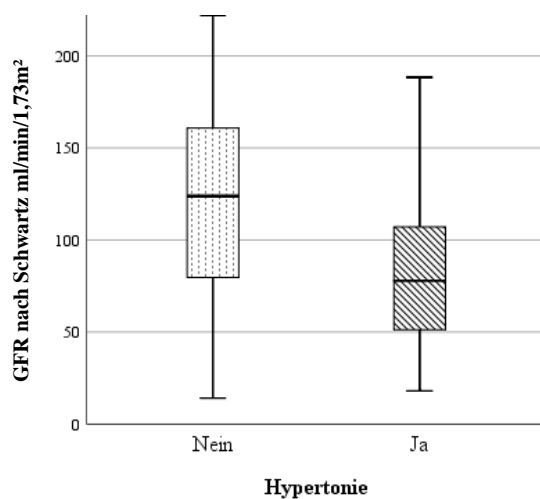
Tabelle 25: 24-h MAD Mittelwerte in Abhängigkeit eines ANV

Kinder und Jugendliche, die nach Transplantation eine arterielle Hypertonie entwickeln, haben vor Transplantation eine signifikant niedrigere eGFR im Vergleich zu denen, die nach Transplantation normotensiv verbleiben. Berechnet man die GFR nach Schwartz-, nach neuer Schwartz- und nach der Counahan-Barratt-Formel, so hatten Hypertoniker vor Transplantation eine signifikant niedrigere GFR als normotone Patienten. Lediglich die Berechnung der GFR nach Grubb lässt keinen signifikanten Zusammenhang zu. Die Mittelwerte des 24 h - MAD unterschieden sich jedoch weder nach einem Monat noch nach einem Jahr zwischen den Patienten, die ein ANV entwickeln, also einen GFR Abfall um mehr als 50 % vom Ausgangswert erleiden, und denen, die kein ANV entwickeln.

eGFR (ml/min/1,73m ²)	Hypertonie	Normotonie	Signifikanz p
Schwartz	86,1	148,1	0,000
Counahan-Barratt	70,0	126,7	0,000
Grubb	127,5	140,4	0,617
Neue Schwartz	84,1	128,0	0,002

Tabelle 26: eGFR-Mittelwerte vor Transplantation, gruppiert nach Hyper- und Normotension, berechnet nach vier verschiedenen Formeln.

In der Abbildung 15 ist die glomeruläre Filtrationsrate vor Transplantation in Abhängigkeit von einer nach Transplantation bestehenden Hypertonie dargestellt. Es zeigen sich



deutliche Unterschiede der glomerulären Filtrationsraten. Betrug die mediane eGFR vor Transplantation in der Gruppe, die keine Hypertonie entwickelte ca. 120 ml/min/1,73m², so betrug sie in der Vergleichsgruppe nur 75 ml/min/1,73m². Das relative Risiko für eine Hypertonie nach Transplantation betrug bei einer eGFR < 60 ml/min/1,73m² bei Transplantation im Vergleich zu einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m² 2,2 (OR: 2,8).

Abbildung 15: eGFR vor Transplantation in Abhängigkeit einer nach Transplantation bestehenden Hypertonie

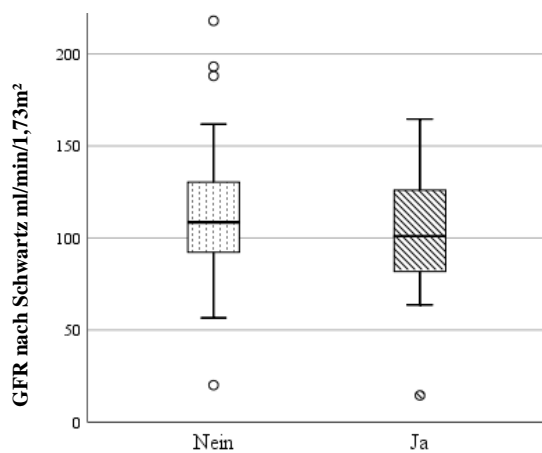


Abbildung 16: eGFR 1 Jahr nach Transplantation in Abhängigkeit von einer nach Transplantation bestehenden Hypertonie.

Ein Jahr nach Transplantation war der mediane Unterschied der eGFR der zwei Gruppen deutlich geringer als unmittelbar vor Transplantation.

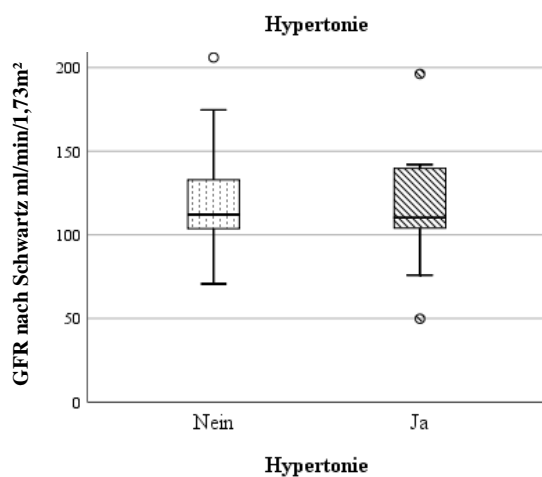


Abbildung 17: eGFR 3 Jahre nach Transplantation in Abhängigkeit von einer nach Transplantation bestehenden Hypertonie.

Drei Jahre nach Transplantation gab es keine Unterschiede der eGFR in der Gruppe, die eine Hypertonie entwickelt hatten und in der, die normotensiv waren.

3.7 Proteinurie

Die eGFR war zu jedem Untersuchungszeitpunkt bei Patienten mit Proteinurie niedriger als bei solchen ohne Proteinurie. Dieser Unterschied war vor Transplantation am deutlichsten, unabhängig davon, ob zu diesem Zeitpunkt bereits eine Proteinurie bestand.

Die durchschnittliche Eiweißausscheidung betrug bei den Kindern und Jugendlichen mit Proteinurie über die gesamte Beobachtungszeit $34,7 \pm 55$ mg/dl. Bei denjenigen ohne Proteinurie betrug die Eiweißausscheidung $15 \pm 11,1$ mg/dl.

eGFR nach Schwartz	Keine Proteinurie	Proteinurie	p-Signifikanz
Vor Transplantation	153,9	113,8	0,028
4 Wochen nach Transplantation	102,3	92,6	0,184
1 Jahr nach Transplantation	113,2	107,4	0,480
3 Jahre nach Transplantation	118,2	112,3	0,478
5 Jahre nach Transplantation	130,1	124,5	0,613

Tabelle 27: eGFR zu verschiedenen Zeitpunkten nach LTx in Abhängigkeit einer bestehenden Hypertonie

Im Verlauf nach Transplantation zeigte sich eine deutliche Reduktion der Proteinausscheidung (Abbildung 18).

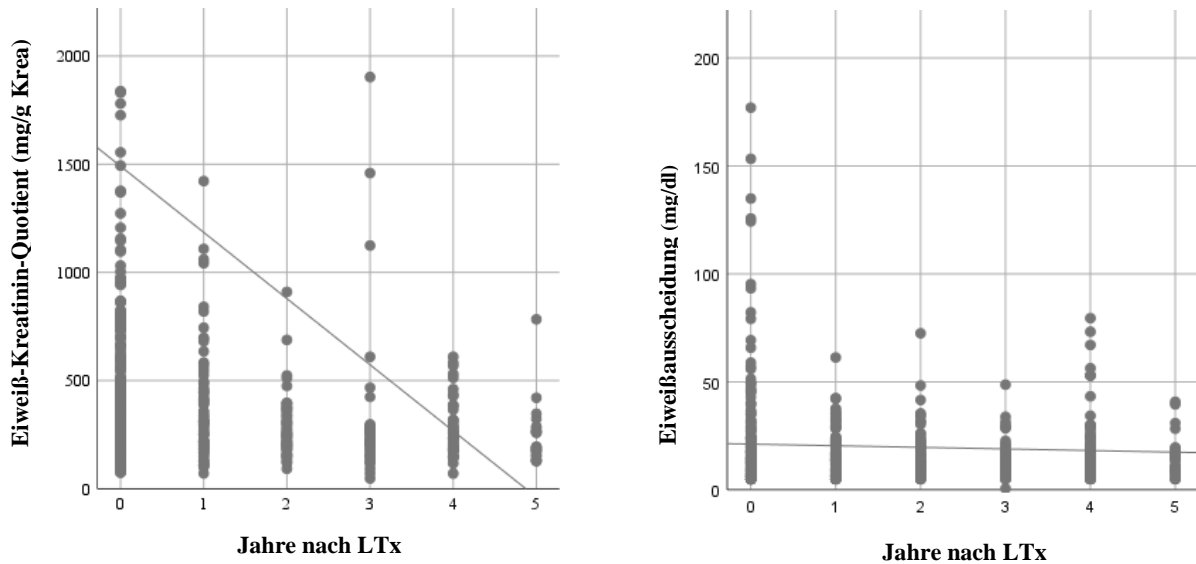


Abbildung 18: Proteinausscheidung im Verlauf nach LTx

3.8 Prognostische Parameter für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens

Präoperative Unterschiede zwischen den Patientengruppen, die im Verlauf der Transplantation ein akutes Nierenversagen erlitten, sind im Folgenden in Tabelle 28 aufgelistet. Es wurden die Mittelwerte der Parameter aller Patienten, die einen Monat bzw. ein Jahr nach Transplantation einen eGFR-Verlust von mehr bzw. weniger als 50% erlitten haben, verglichen. Nach einem Monat ließen sich bei folgenden Parametern signifikante Unterschiede für einen GFR-Verlust ermitteln: Alter, Gewicht, S-Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin, Albumin, INR, eGFR, MELD-Score, Child-Pugh-Score, Katecholamintage. Nach einem Jahr zeigten sich bei folgenden Parametern signifikante Unterschiede für einen GFR-Verlust: Gewicht, S-Kreatinin, HDL, Bilirubin, MELD-Score.

	Nach 1 Monat	Nach 1 Monat		Nach 1 Jahr	Nach 1 Jahr	
	eGFR \geq 50 %	eGFR $<$ 50 %		eGFR \geq 50 %	eGFR $<$ 50 %	
Parameter vor Transplantation	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	p	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	p
Gesamteiweiß (g/dl)	6,1 \pm 1,2	5,7 \pm 1,1	0,15	6,0 \pm 1,2	6,2 \pm 0,9	0,497
CRP (mg/dl)	1,6 \pm 2,4	1,8 \pm 1,6	0,589	1,7 \pm 2,8	1,5 \pm 1,4	0,692
Procalcitonin (ng/ml)	2,8 \pm 5,4	67,1 \pm 158,1	0,365	16,4 \pm 70,8	1,3 \pm 0,5	0,253
Cholesterin (mg/dl)	16,64 \pm 89,1	155,1 \pm 109,1	0,987	143 \pm 64,8	221,4 \pm 202,4	0,348
HDL (mg/dl)	24,9 \pm 22,7	15,2 \pm 20,7	0,402	24,1 \pm 21,5	7 \pm 2,7	0,026
LDL (mg/dl)	90 \pm 61,2	111,5 \pm 76,2	0,553	88,4 \pm 47,1	158 \pm 103,8	0,275
Triglyceride	119,3 \pm 69,8	116,3 \pm 36,3	0,838	121,5 \pm 59,8	107,7 \pm 23,4	0,348
Eiweißausscheidung (mg/dl)	26,6 \pm 38,8	14,9 \pm 10,3	0,245	16,1 \pm 8,5	53,9 \pm 58,6	0,529
Urin Eiweiß-Kreatinin Quotient (mg/g Kreatinin)	943,4 \pm 1375,1	644,9 \pm 325,6	0,420	1107,9 \pm 1524,3	405,4 \pm 213,3	0,129
Alter in Tagen	1788,7 \pm 2074,1	748,5 \pm 1285,4	0,001	1802,6 \pm 2061,4	946,8 \pm 1609,4	0,979
Gewicht in kg	17,6 \pm 15,4	9,81 \pm 7,6	0,001	18,2 \pm 16,2	10,5 \pm 9,3	0,024
S-Kreatinin (μ mol/l)	58,2 \pm 62,5	17,50 \pm 13,7	0,000	54,5 \pm 50,3	21,8 \pm 30,6	0,005
Harnstoff (mmol/l)	5,1 \pm 5,1	3,13 \pm 1,5	0,001	5,1 \pm 5,6	3,9 \pm 3,9	0,356
Cystatin (mg/l)	1,2 \pm 0,8	0,95 \pm 0,2	0,118	1,1 \pm 0,7	1,2 \pm 0,9	0,882
Albumin (g/dl)	3,4 \pm 0,8	3,09 \pm 0,4	0,016	3,3 \pm 0,8	3,3 \pm 0,5	0,557
Bili (mg/dl)	9,5 \pm 10,4	18,2 \pm 13,8	0,014	9,7 \pm 11,3	18,7 \pm 9,4	0,011
GPT in (U/l)	369,4 \pm 1711,9	219,4 \pm 243,4	0,340	452,9 \pm 2037,2	133,8 \pm 98,2	0,136
GOT in (U/l)	643,3 \pm 3477,6	420,5 \pm 771,2	0,519	767,5 \pm 4120,3	251,1 \pm 143,5	0,229
INR	1,5 \pm 0,6	2 \pm 0,9	0,023	1,5 \pm 0,7	1,9 \pm 0,7	0,144
Hb	15,3 \pm 63,3	9,4 \pm 1,6	0,279	9,9 \pm 1,7	9,7 \pm 1,4	0,678
Ammoniak in (μ g/dl)	163,8 \pm 115,9	222,9 \pm 345,6	0,458	165,6 \pm 119,7	156,3 \pm 67,9	0,696
eGFR Counahan Barratt (ml/min*1,73m ²)	87,1 \pm 41,4	301,8 \pm 277,2	0,003	88,4 \pm 40,2	326,8 \pm 318,7	0,025
MELD	17,6 \pm 7,8	25,1 \pm 5,6	0,000	17,7 \pm 8,6	23,5 \pm 4,1	0,001
PELD	31 \pm 5,6	29,5 \pm 4,2	0,196	31,5 \pm 5,9	30,1 \pm 5,4	0,466
Spenderalter in Jahren	25,5 \pm 17,5	30,8 \pm 15,1	0,163	24,7 \pm 17,7	32,9 \pm 13,4	0,074
DRI	1,7 \pm 0,6	2 \pm 0,6	0,19	1,7 \pm 0,5	2,1 \pm 0,9	0,566
Kalte Ischämiezeit	5,6 \pm 5,7	6,9 \pm 7,3	0,473	6,3 \pm 6,3	3,2 \pm 3,3	0,012
Warme Ischämiezeit	40,9 \pm 14,8	41,6 \pm 11,5	0,806	38,9 \pm 13,4	45,3 \pm 10	0,077
Child Pugh	1,9 \pm 0,7	2,5 \pm 0,5	0,000	1,9 \pm 0,8	2,4 \pm 0,5	0,009
Katecholamintage	1,8 \pm 3,4	4,7 \pm 5,2	0,048	2,1 \pm 3,4	6,4 \pm 10	0,231
Beatmungstage	4,3 \pm 5,3	5,7 \pm 4,6	0,242	4,3 \pm 5,1	7,3 \pm 8,3	0,236
Intensivtage	19,8 \pm 18,9	23,6 \pm 23,5	0,566	19,9 \pm 19,5	19,1 \pm 19,1	0,902
GW/RBW	0,9 \pm 0,4	1 \pm 0,4	0,329	0,9 \pm 0,4	0,8 \pm 0,5	0,323

Tabelle 28: Parameter aller Transplantationen, gruppiert nach Auftreten eines Nierenversagens nach LTx. Zur Signifikanztestung wurde ein Welch-Test verwendet.

3.9 Relative Risiken und Odds Ratios

Um Risikofaktoren für ein akutes Nierenversagen herauszuarbeiten, wurden relative Risiken und Odds Ratios für die verschiedenen Gewichtsklassen berechnet. Es wurde das Risiko für Patienten ermittelt, nach einem Monat bzw. einem Jahr ein akutes Nierenversagen zu erleiden.

Parameter	Risiko	Kein Risiko	Monat (n)	Monat RR	Monat OR	Sig. (Chi ²)	Jahr (n)	Jahr RR	Jahr OR	Sig. (Chi ²)
GFR nach 4 Wochen	↓	→	-	-	-	-	101	26	60,9	0,000
DRI	≥ 1,7	< 1,7	90	0,6	0,4	0,146	64	0,8	0,6	0,747
Beatmungstage	≥ 6 Tage	< 6 Tage	144	1,8	2	0,171	97	2	2,2	0,238
ICU (Tage)	> 20	≤ 20	95	1,4	1,5	0,504	68	1,2	1,2	0,815
Sepsis	Ja	Nein	150	0,9	0,9	0,915	102	1	1	0,974
Procalcitonin	> 2	≤ 2	44	1,6	1,7	0,66	31	-	-	0,521
Geschlecht	m	w	150	0,6	0,5	0,220	102	0,2	0,2	0,023
Blutung	Ja	Nein	150	1,3	1,4	0,553	102	0,3	0,3	0,261
Abstoßung	Ja	Nein	150	2	2,3	0,103	102	1,5	1,6	0,487
GW/RW	≤ 0,5	> 0,5	133	0,3	0,2	0,157	91	1,0	1,0	0,985
Dialyse	Ja	Nein	150	2	0,4	0,114	102	0,4	0,4	0,317
Kompartiment	Ja	Nein	150	0,8	0,8	0,793	102	1,5	1,6	0,679
MELD	> 20	≤ 20	150	5,9	7,7	0,000	102	3,9	4,6	0,024
PELD	> 30	≤ 30	123	0,6	0,5	0,313	84	0,6	0,5	0,463
Katecholamine (Tage)	≥ 5	< 5	143	3,6	5	0,011	98	2,8	3,3	0,155
Immunsuppressiva	CSA	Tacrol.	150	0,6	0,6	0,638	102	1,1	1,2	0,89
Cold-Time (h)	> 8	≤ 8	142	1,8	2	0,171	97	0,6	0,6	0,514
Revision	Ja	Nein	150	2,7	3,2	0,019	102	2,4	2,7	0,136
Galleleck	Ja	Nein	150	2,9	3,7	0,012	102	7,5	11	0,000
Vancomycintherapie	Ja	Nein	149	1,9	2,1	0,184	102	0,9	0,8	0,796
Antihypertensiva	> 1	≤ 1	128	2,1	2,5	0,074	87	1,1	1,1	0,938
Leberversagen	Akut	Chron.	150	1,5	1,6	0,568	102	0	0	0,3
Albuminurie Quotient der Norm	≥ 2	< 2	150	0	n.d.	0,588	102	5,6	10,1	0,054
24h-RR	95. Perz.	< 95. Perz.	150	0	n.d.	0,033	102	0,4	0,4	0,383

Tabelle 29: Unabhängige Risikofaktoren für einen GFR-Verlust nach einem Monat und einem Jahr, stratifiziert durch relative Risiken und Odds Ratios im Gesamtkollektiv.

Als Risikofaktoren für ein akutes Nierenversagen nach 4 Wochen konnten anhand der Odds-Ratios folgende Parameter ermittelt werden: hoher MELD-Score, Länge der Katecholamingabe, Revisionen nach LTx, Galleleck als Komplikation sowie eine Hypertonie. Als Risikofaktoren für ein Nierenversagen nach einem Jahr mittels Odds-Ratios wurden folgende Parameter ermittelt: ANV nach 4 Wochen, weibliches Geschlecht, hoher MELD-Score, Galleleck als Komplikation. Risikofaktoren in Abhängigkeit vom Körpergewicht bei Transplantation sind den Tabellen 30-32 zu entnehmen.

Parameter	Risiko	Kein Risiko	Monat (n)	Monat RR	Monat OR	Sig. (Chi ²)	Jahr (n)	Jahr RR	Jahr OR	Sig. (Chi ²)
GFR nach 4 Wochen	↓	→	-	-	-	-	9	4	10	0,134
DRI	≥ 1,7	< 1,7	6	n.d.	n.d.	0,273	5	n.d.	n.d.	n.d.
Beatmungstage	≥ 6 Tage	< 6 Tage	11	0,4	0,3	0,425	8	0,7	0,5	0,673
ICU (Tage)	> 20	≤ 20	7	n.d.	n.d.	0,088	5	n.d.	n.d.	0,361
Sepsis	Ja	Nein	12	0,7	0,6	0,735	9	2,5	4	0,343
Procalcitonin	> 2	≤ 2	5	n.d.	n.d.	0,171	3	n.d.	n.d.	n.d.
Geschlecht	M	W	12	1	1	1	9	0,3	0,1	0,134
Blutung	Ja	Nein	12	1	1	1	9	n.d.	n.d.	0,134
Abstoßung	Ja	Nein	12	2,5	4	0,371	9	1,8	2,5	0,571
GW/RW	≤ 0,5	> 0,5	12	n.d.	n.d.	-	9	n.d.	n.d.	-
Dialyse	Ja	Nein	12	1,7	2,5	0,505	9	0,4	0,25	0,343
Kompartiment	Ja	Nein	12	1	1	1	9	0,6	0,5	0,635
MELD	> 20	≤ 20	12	n.d.	n.d.	0,091	9	1,6	2	0,635
PELD	> 30	≤ 30	11	5	n.d.	0,087	9	n.d.	n.d.	0,134
Katecholamine (Tage)	≥ 5	< 5	11	4,5	8	0,197	8	0	0	0,346
Immunsuppressiva	CSA	Tacrol.	12	n.d.	n.d.	0,546	9	n.d.	n.d.	n.d.
Cold-Time (h)	> 8	≤ 8	12	1	1	1	9	n.d.	n.d.	0,058
Revision	Ja	Nein	12	n.d.	n.d.	0,091	9	1	1	1
Galleleck	Ja	Nein	12	0,7	0,6	0,735	9	2,5	4	0,343
Vancomycintherapie	Ja	Nein	12	0,4	0,3	0,371	9	n.d.	n.d.	0,134
Antihypertensiva	> 1	≤ 1	9	0,8	0,8	0,858	7	n.d.	n.d.	0,147
Leberversagen	Akut	Chron.	12	n.d.	n.d.	n.d.	9	n.d.	n.d.	n.d.
Albuminurie	≥ 2	< 2	12	n.d.	n.d.	n.d.	9	n.d.	n.d.	n.d.
Quotient der Norm										
24h-RR	95. Perz.	< 95. Perz.	12	n.d.	n.d.	n.d.	9	n.d.	n.d.	n.d.

Tabelle 30: Unabhängige Risikofaktoren für einen GFR-Verlust nach einem Monat und einem Jahr, stratifiziert durch relative Risiken und Odds Ratios bei Kindern ≤ 5 kg.

Parameter	Risiko	Kein Risiko	Monat (n)	Monat RR	Monat OR	Sig. (Chi ²)	Jahr (n)	Jahr RR	Jahr OR	Sig. (Chi ²)
GFR nach 4 Wochen	↓	→	-	-	-	-	42	n.d.	n.d.	0,000
DRI	≥ 1,7	< 1,7	28	0,6	0,5	0,502	19	n.d.	n.d.	n.d.
Beatmungstage	≥ 6 Tage	< 6 Tage	65	0,8	0,7	0,632	41	0,7	0,6	0,713
ICU (Tage)	> 20	≤ 20	51	1	1,1	0,943	35	n.d.	n.d.	0,125
Sepsis	Ja	Nein	68	0,8	0,7	0,711	43	0	n.d.	0,255
Procalcitonin	> 2	≤ 2	24	1	1	1	17	n.d.	n.d.	0,208
Geschlecht	M	w	68	0,4	0,4	0,142	43	n.d.	n.d.	0,027
Blutung	Ja	Nein	68	0,9	0,8	0,802	43	n.d.	n.d.	0,117
Abstoßung	Ja	Nein	68	2,3	2,9	0,103	43	0,6	0,6	0,675
GW/RW	≤ 0,5	> 0,5	62	0,8	0,8	0,861	38	1,7	1,8	0,627
Dialyse	Ja	Nein	68	1,1	1,1	0,895	43	0	n.d.	0,163
Kompartiment	Ja	Nein	68	n.d.	n.d.	0,506	43	n.d.	n.d.	0,714
MELD	> 20	≤ 20	68	4,3	5,8	0,009	43	5,1	6,1	0,086
PELD	> 30	≤ 30	55	0,5	0,4	0,382	34	n.d.	n.d.	0,314
Katecholamine (Tage)	≥ 5	< 5	64	1,1	1,1	0,941	42	2,4	2,8	0,395
Immunsuppressiva	CSA	Tacrol.	68	0,7	0,6	0,684	43	1,5	1,7	0,678
Cold-Time (h)	> 8	≤ 8	61	1,4	1,5	0,604	39	n.d.	n.d.	0,263
Revision	Ja	Nein	68	2	2,3	0,183	43	1,7	1,8	0,52
Galleleck	Ja	Nein	68	4,7	8,3	0,001	43	15,1	26,3	0,001
Vancomycintherapie	Ja	Nein	67	1	1	0,968	43	0,5	0,4	0,346
Antihypertensiva	> 1	≤ 1	58	1,5	1,6	0,46	37	0,6	0,6	0,609
Leberversagen	Akut	Chron.	68	0	n.d.	0,34	43	n.d.	n.d.	0,446
Albuminurie	≥ 2	< 2	68	n.d.	n.d.	n.d.	43	n.d.	n.d.	n.d.
Quotient der Norm										
24h-RR	95. Perz.	< 95. Perz.	68	0	n.d.	0,113	43	0	n.d.	0,221

Tabelle 31: Unabhängige Risikofaktoren für einen GFR-Verlust nach einem Monat und einem Jahr, stratifiziert durch relative Risiken und Odds Ratios bei Kindern zwischen 5 und 10 kg.

Parameter	Risiko	Kein Risiko	Monat (n)	Monat RR	Monat OR	Sig. (Chi ²)	Jahr (n)	Jahr RR	Jahr OR	Sig. (Chi ²)
GFR nach 4 Wochen	↓	→	-	-	-	-	50	15,7	23	0,007
DRI	≥ 1,7	< 1,7	56	0,2	0,1	0,072	40	0,5	0,5	0,648
Beatmungstage	≥ 6 Tage	< 6 Tage	68	19,7	29,4	0,000	48	5,9	6,7	0,417
ICU (Tage)	> 20	≤ 20	37	3,1	3,7	0,205	28	n.d.	n.d.	0,078
Sepsis	Ja	Nein	70	1,3	1,4	0,797	50	n.d.	n.d.	0,529
Procalcitonin	> 2	≤ 2	15	n.d.	n.d.	0,012	11	n.d.	n.d.	n.d.
Geschlecht	M	W	70	0,9	0,9	0,906	50	0,7	0,7	0,815
Blutung	Ja	Nein	70	3,4	3,7	0,183	50	4,5	5	0,229
Abstoßung	Ja	Nein	70	2,2	2,3	0,41	50	n.d.	n.d.	0,044
GW/RW	≤ 0,5	> 0,5	59	n.d.	n.d.	0,258	44	2,4	2,5	0,516
Dialyse	Ja	Nein	70	4,8	5,6	0,073	50	0	n.d.	0,56
Kompartiment	Ja	Nein	70	n.d.	n.d.	0,612	50	n.d.	n.d.	0,768
MELD	> 20	≤ 20	70	6,1	6,9	0,065	50	2,6	2,7	0,479
PELD	> 30	≤ 30	57	01	1	0,971	41	0,9	0,9	0,915
Katecholamine (Tage)	≥ 5	< 5	68	16	31	0,000	48	15	22	0,009
Immunsuppressiva	CSA	Tacrol.	70	n.d.	n.d.	0,663	50	n.d.	n.d.	0,715
Cold-Time (h)	> 8	≤ 8	69	n.d.	n.d.	0,006	49	n.d.	n.d.	0,048
Revision	Ja	Nein	70	2	2,1	0,452	50	2,8	3	0,43
Galleleck	Ja	Nein	70	0	n.d.	0,459	50	0	n.d.	0,67
Vancomycintherapie	Ja	Nein	70	n.d.	n.d.	0,034	50	1,1	1,1	0,954
Antihypertensiva	> 1	≤ 1	61	n.d.	n.d.	0,008	43	n.d.	n.d.	0,037
Leberversagen	Akut	Chron.	70	9	12,2	0,006	50	n.d.	n.d.	0,63
Albuminurie Quotient der Norm	≥ 2	< 2	70	0	n.d.	0,724	50	24	47,6	0,001
24h-RR	95. Perz.	< 95. Perz.	70	0	n.d.	0,262	50	3,2	3,4	0,38

Table 32: Unabhängige Risikofaktoren für einen GFR-Verlust nach einem Monat und einem Jahr, stratifiziert durch relative Risiken und Odds Ratios bei Kindern und Jugendlichen > 10 kg.

Zusätzlich zu den im Gesamtkollektiv ermittelten Risikofaktoren konnten bei den mit mehr als 10 kg transplantierten Kindern und Jugendlichen folgende Parameter mit einem signifikant erhöhten Risiko für ein Nierenversagen ermittelt werden. Risikofaktoren für ein ANV nach einem Monat: Beatmungstage, erhöhter Procalcitoninspiegel, lange Kaltischämiezeit, eine Vancomycintherapie, eine antihypertensive Therapie, ein akutes Leberversagen als Ursache der Transplantation. Risikofaktoren für ein Nierenversagen nach einem Jahr: lange Kaltischämiezeit, eine antihypertensive Therapie, eine Albuminurie.

3.10 Risikofaktoren dargestellt durch Boxplots

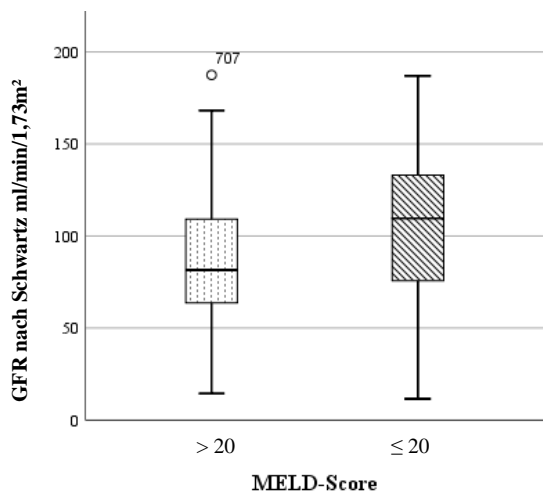


Abbildung 19: eGFR 4 Wochen nach Transplantation in Abhängigkeit vom MELD-Score bei Transplantationslistung.

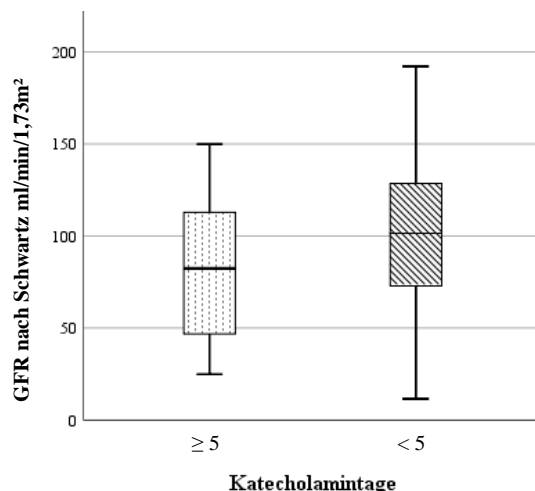


Abbildung 20: eGFR 4 Wochen nach Transplantation in Abhängigkeit von der Dauer einer Katecholamintherapie.

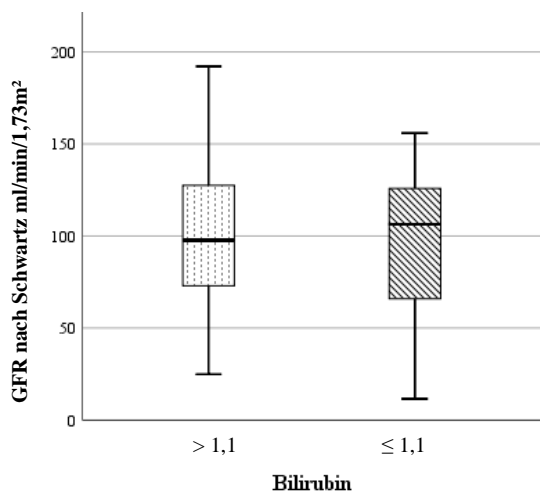


Abbildung 21: eGFR 4 Wochen nach Transplantation in Abhängigkeit vom Bilirubin-Spiegel bei Transplantation.

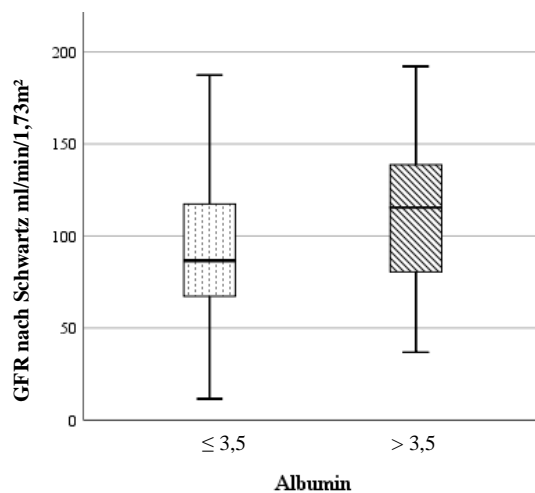


Abbildung 22: eGFR 4 Wochen nach Transplantation in Abhängigkeit vom Albumin-Spiegel bei Transplantation.

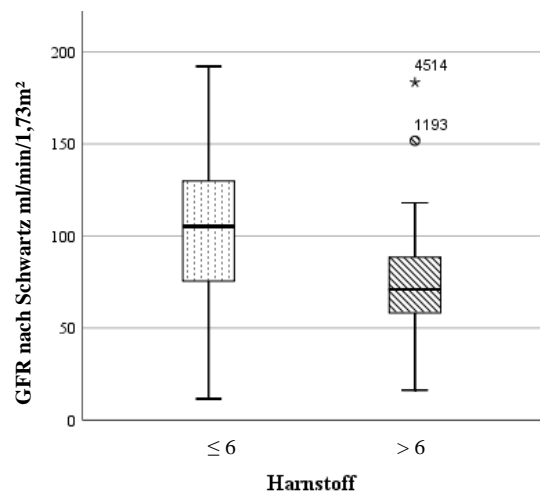


Abbildung 23: eGFR 4 Wochen nach Transplantation in Abhängigkeit vom Serum-Harnstoff bei Transplantation.

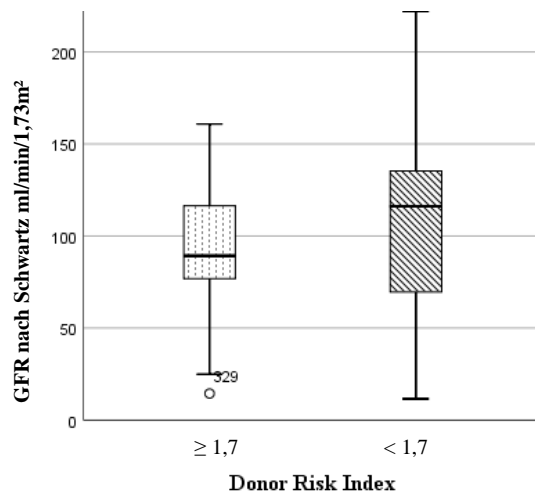


Abbildung 24: eGFR 4 Wochen nach Transplantation in Abhängigkeit vom Donor Risk Index bei Transplantation.

3.11 Risikogruppen – Unterschiede und Ursachen für einen GFR-Abfall

Um die Ursachen für eine Verschlechterung der glomerulären Filtrationsrate in den zuvor bestimmten Risikogruppen herauszuarbeiten, wurden alle Patienten unabhängig von der GFR Entwicklung nacheinander nach Fehlen von Risikofaktoren gruppiert und die relativen Häufigkeiten verschiedener Ereignisse oder Therapien tabellarisch aufgelistet (Tabellen 33-40).

Parameter	Galleleck (n=26)	Kein Galleleck (n=155)	Sig. (p)
Sepsis	23,1 %	20,6 %	0,778
Blutung	19,2 %	27,7 %	0,363
Encephalopathie	8,0 %	9,1 %	0,860
Dialyse	11,5 %	27,7 %	0,079
Tacrolimus	84,6 %	90,7 %	0,341
CSA	15,4 %	9,0 %	0,341
Simulect	15,4 %	12,3 %	0,667
MMF	76,9 %	76,8 %	0,991
ANV	28,0 %	9,9 %	0,013
Abstoßungsreaktion	26,9 %	23,2 %	0,682
≥ 2 Antihypertensiva	28,0 %	36,0 %	0,443
Revision	80,8 %	33,5 %	0,000
Valganciclovir	15,4 %	20,0 %	0,572
Tobramycin	3,8 %	5,3 %	0,761
Azol	61,5 %	42,8 %	0,076
Trimetoprim	3,8 %	0,0 %	0,016
Vancomycin	73,1 %	61,0 %	0,240
Gentamicin	3,8 %	1,3 %	0,348
Ganciclovir	42,5 %	32,9 %	0,350
Amphomoronal	30,8 %	28,5 %	0,812
Katecholamintage	2,67	3,1	0,750
Beatmungstage	7,08	4,79	0,181
Intensivtage	25,3	20,0	0,387
Krankenhausaufenthalt	55,3	64,4	0,000

Tabelle 33: Risikogruppe Galleleck

Parameter	Beatmung ≥ 6 Tage (n=52)	Beatmung < 6 Tage (n=121)	Sig. (p)
Sepsis	26,9 %	19,0 %	0,244
Blutung	30,8 %	24,0 %	0,350
Encephalopathie	10,0 %	7,2 %	0,547
Dialyse	34,6 %	19,8 %	0,038
Tacrolimus	82,7 %	92,3 %	0,061
CSA	17,3 %	7,7 %	0,061
Simulect	14,0 %	13,2 %	0,884
MMF	67,3 %	81,2 %	0,048
ANV	17,5 %	10,9 %	0,283
Abstoßungsreaktion	28,8 %	22,3 %	0,358
≥ 2 Antihypertensiva	34,9 %	35,0 %	0,994
Revision	53,8 %	34,7 %	0,019
Valganciclovir	15,4 %	20,7 %	0,418
Tobramycin	5,8 %	5,0 %	0,826
Azol	67,3 %	36,4 %	0,000
Trimetoprim	2,0 %	0,0 %	0,124
Vancomycin	86,5 %	53,7 %	0,000
Gentamicin	3,8 %	0,8 %	0,163
Ganciclovir	38,5 %	29,8 %	0,262
Amphomoronal	45,1 %	22,3 %	0,003
Katecholamintage	5,9	1,7	0,001
Beatmungstage	12,3	2,1	0,000
Intensivtage	36,0	12,4	0,000
Krankenhausaufenthalt	75,4	58,2	0,232

Tabelle 34: Risikogruppe Beatmungstage

Patienten, die nach LTx länger beatmet werden mussten, hatten aus diesem Grund einen signifikant längeren Intensivstationsaufenthalt mit entsprechend verlängerter Katecholaminpflichtigkeit sowie häufigerer antiinfektiver Behandlung (Amphomoronal, Vancomycin, Azol). Diese Patienten verblieben generell länger im Krankenhaus als solche mit kürzerer Beatmungszeit. Ebenso waren bei diesen Revisionen häufiger. Die immunsuppressive Therapie war in dieser Patientengruppe ungleich verteilt. Patienten mit längerer Beatmungszeit wurden häufiger mit CSA behandelt (Tabelle 34).

Parameter	MELD ≥ 20 (n=87)	MELD < 20 (n=94)	Sig. (p)
Sepsis	25,3 %	17,0 %	0,172
Blutung	28,7 %	24,5 %	0,516
Encephalopathie	15,6 %	3,3 %	0,005
Dialyse	29,9 %	21,3 %	0,184
Tacrolimus	90,4 %	89,4 %	0,826
CSA	9,6 %	10,6 %	0,826
Simulect	8,8 %	16,3 %	0,139
MMF	77,1 %	76,6 %	0,936
ANV	21,9 %	4,8 %	0,001
Abstoßungsreaktion	23,0 %	24,5 %	0,815
≥ 2 Antihypertensiva	42,3 %	27,8 %	0,064
Revision	47,1 %	34,0 %	0,073
Valganciclovir	16,3 %	22,3 %	0,305
Tobramycin	5,9 %	4,3 %	0,631
Azol	48,2 %	43,0 %	0,484
Trimetoprim	1,2 %	0,0 %	0,294
Vancomycin	65,1 %	60,6 %	0,535
Gentamicin	2,3 %	1,1 %	0,509
Ganciclovir	33,3 %	35,1 %	0,802
Amphomoronal	32,9 %	25,0 %	0,244
Katecholamintage	3,6	2,6	0,257
Beatmungstage	5,5	4,8	0,475
Intensivtage	22,6	18,6	0,304
Krankenhausaufenthalt	84,1	43,8	0,024

Tabelle 35: Risikogruppe MELD-Score

Parameter	DRI ≥ 1,7 (n=61)	DRI < 1,7 (n=45)	Sig. (p)
Sepsis	22,2 %	19,7 %	0,749
Blutung	26,7 %	27,9 %	0,891
Encephalopathie	18,4 %	6,7 %	0,072
Dialyse	31,1 %	29,5 %	0,859
Tacrolimus	90,2 %	93,4 %	0,556
CSA	9,8 %	6,6 %	0,556
Simulect	2,4 %	6,9 %	0,318
MMF	56,1 %	86,9 %	0,000
ANV	19,4 %	7,3 %	0,082
Abstoßungsreaktion	24,4 %	27,9 %	0,693
≥ 2 Antihypertensiva	46,9 %	37,0 %	0,369
Revision	37,8 %	39,3 %	0,870
Valganciclovir	15,6 %	21,7 %	0,430
Tobramycin	2,2 %	5,2 %	0,442
Azol	51,1 %	41,4 %	0,325
Vancomycin	75,6 %	55,0 %	0,030
Gentamicin	2,2 %	3,3 %	0,735
Ganciclovir	35,6 %	36,1 %	0,957
Amphomoronal	33,3 %	29,8 %	0,705
Katecholamintage	4,2	2,5	0,220
Beatmungstage	5	4,7	0,790
Intensivtage	24,4	20,3	0,541
Krankenhausaufenthalt	108,9	48,8	0,182

Tabelle 36: Risikogruppe Donor-Risk-Index

Parameter	Chron. Leber- versagen (n=165)	Akutes Leber- versagen (n=16)	Sig. (p)
Sepsis	20,0 %	31,3 %	0,291
Blutung	25,5 %	37,5 %	0,297
Encephalopathie	3,3 %	66,7 %	0,000
Dialyse	24,8 %	31,3 %	0,574
Tacrolimus	90,7 %	80,0 %	0,188
CSA	9,3 %	20,0 %	0,188
Simulect	11,5 %	26,7 %	0,092
MMF	79,6 %	46,7 %	0,004
ANV	12,6 %	15,4 %	0,773
Abstoßungsreaktion	22,4 %	37,5 %	0,176
≥ 2 Antihypertensiva	34,1 %	40,0 %	0,647
Revision	40,6 %	37,5 %	0,809
Valganciclovir	20,7 %	6,3 %	0,162
Tobramycin	5,6 %	0,0 %	0,333
Azol	44,4 %	56,3 %	0,366
Trimetoprim	0,6 %	0,0 %	0,751
Vancomycin	61,2 %	75,0 %	0,289
Gentamicin	1,8 %	0,0 %	0,585
Ganciclovir	33,9 %	37,5 %	0,774
Amphomoronal	31,1 %	6,3 %	0,037
Katecholamintage	3,1	1,9	0,213
Beatmungstage	5	6,6	0,439
Intensivtage	17,5	47,2	0,024
Krankenhausaufenthalt	52,1	143,1	0,175

Tabelle 37: Risikogruppe akutes/chronisches Leberversagen

Parameter	GW/RW ≤ 0,5 (n=25)	GW/RW > 0,5 (n=133)	Sig. (p)
Sepsis	24,0 %	18,8 %	0,548
Blutung	16,0 %	27,1 %	0,243
Encephalopathie	4,2 %	8,8 %	0,445
Dialyse	16,0 %	24,8 %	0,340
Tacrolimus	96,0 %	87,8 %	0,227
CSA	4,0 %	12,2 %	0,227
Simulect	8,0 %	14,1 %	0,411
MMF	80,0 %	79,4 %	0,218
ANV	4,3 %	15,5 %	0,154
Abstoßungsreaktion	16,0 %	25,6 %	0,305
≥ 2 Antihypertensiva	30,7 %	38,1 %	0,504
Revision	36,0 %	39,1 %	0,770
Valganciclovir	8,0 %	22,0 %	0,108
Tobramycin	4,0 %	5,4 %	0,774
Azol	40,0 %	45,4 %	0,620
Trimetoprim	0,0 %	0,8 %	0,657
Vancomycin	48,0 %	63,6 %	0,141
Gentamicin	0,0 %	1,5 %	0,536
Ganciclovir	20,0 %	33,8 %	0,172
Amphomoronal	20,0 %	27,9 %	0,413
Katecholamintage	1,9	3,1	0,174
Beatmungstage	2,6	5,4	0,000
Intensivtage	13,5	20,0	0,024
Krankenhausaufenthalt	45,1	64,3	0,150

Tabelle 38: Risikogruppe GW/RW

In der Gruppe derer, die mit einem höheren MELD-Score transplantiert wurden gab es deutlich mehr Komplikationen in Form von Blutungen, Revisionen und Entwicklungen einer Sepsis, die wiederum zu einer intensivierten antibakteriellen Therapie führte. Diese Patienten wurden häufiger antihypertensiv behandelt, mussten häufiger dialysiert werden und hatten einen längeren Krankenhaus- sowie Intensivaufenthalt (Tabelle 35). Patienten mit einem akuten Leberversagen hatten einen signifikant längeren Intensivaufenthalt und benötigten häufiger eine antiinfektive Therapie als solche mit chronischem Leberversagen (Tabelle 37).

Parameter	Bili > 1,1 (n=140)	Bili ≤ 1,1 (n=39)	Sig. (p)
Sepsis	22,9 %	12,8 %	0,171
Blutung	23,6 %	38,5 %	0,063
Encephalopathie	10,2 %	5,1 %	0,330
Dialyse	22,9 %	35,9 %	0,099
Tacrolimus	90,4 %	89,7 %	0,897
CSA	9,6 %	10,3 %	0,897
Simulect	12,1 %	13,2 %	0,864
MMF	77,2 %	76,9 %	0,970
ANV	16,1 %	0,0 %	0,010
Abstoßungsreaktion	22,9 %	25,6 %	0,717
≥ 2 Antihypertensiva	37,3 %	25,8 %	0,233
Revision	42,1 %	33,3 %	0,321
Valganciclovir	20,1 %	15,4 %	0,504
Tobramycin	5,3 %	5,1 %	0,962
Azol	50,7 %	28,9 %	0,017
Trimetoprim	0,7 %	0,0 %	0,596
Vancomycin	66,2 %	51,3 %	0,089
Gentamicin	2,2 %	0,0 %	0,355
Ganciclovir	35,7 %	28,2 %	0,382
Amphomoronal	27,7 %	34,2 %	0,437
Katecholamintage	3,28	2,32	0,304
Beatmungstage	5,41	4,3	0,345
Intensivtage	22	15,8	0,047
Krankenhausaufenthalt	65,8	51,1	0,287

Tabelle 39: Risikogruppe Bilirubin

Parameter	Albumin ≤ 3,5 (n=114)	Albumin > 3,5 (n=65)	Sig. (p)
Sepsis	20,2 %	21,5 %	0,829
Blutung	27,2 %	24,6 %	0,706
Encephalopathie	11,7 %	4,7 %	0,126
Dialyse	28,1 %	20,0 %	0,231
Tacrolimus	88,3 %	92,3 %	0,396
CSA	11,7 %	7,7 %	0,396
Simulect	16,2 %	6,7 %	0,075
MMF	75,7 %	80,0 %	0,509
ANV	19,6 %	1,7 %	0,001
Abstoßungsreaktion	20,2 %	29,2 %	0,169
≥ 2 Antihypertensiva	37,6 %	30,4 %	0,367
Revision	41,2 %	40,0 %	0,872
Valganciclovir	17,7 %	23,1 %	0,385
Tobramycin	5,4 %	3,1 %	0,494
Azol	42,2 %	39,1 %	0,240
Trimetoprim	0,9 %	0,0 %	0,444
Vancomycin	67,3 %	53,8 %	0,075
Gentamicin	0,9 %	3,1 %	0,274
Ganciclovir	36,0 %	30,8 %	0,481
Amphomoronal	30,6 %	26,2 %	0,568
Katecholamintage	3,3	2,6	0,376
Beatmungstage	5,87	4	0,037
Intensivtage	23,2	15,8	0,033
Krankenhausaufenthalt	71,7	49	0,114

Tabelle 40: Risikogruppe Albumin

Kinder und Jugendliche mit einem vor Transplantation erhöhten Bilirubinspiegel hatten im Durchschnitt einen längeren Intensiv- sowie Krankenhausaufenthalt, wurden länger beatmet und benötigten mehr antivirale bzw. antibakterielle Medikamente, wenn auch nicht signifikant (Tabelle 39). Eine ähnliche Folge ergab sich für Patienten mit vermindertem Serum-Albuminspiegel (Tabelle 40). Der mittlere DRI in der Gruppe, die nach einem Monat ein mittelschweres ANV erlitten hat, war um 14,2 % höher und der derer, die nach einem Jahr im ANV waren, um 18,1 % höher als in der Gruppe mit konstanter GFR.

Es lässt sich aber kein signifikant erhöhtes Risiko für ein ANV ab einem festgesetzten Cut-off-Wert ermitteln. Das höchste Risiko für ein ANV ergibt sich in der Gruppe der Kinder, die bei Transplantation schwerer als 10 kg waren. Bei diesen ist das Risiko für ein ANV bei einem hohen DRI maximal 3,4-fach erhöht (OR=3,7). Das Alter der Organspender, Parameter des DRI, war in der Gruppe derer, die innerhalb eines Monats bzw. eines Jahres ein ANV erlitten haben, jeweils höher, wenn auch nicht signifikant. So betrug das Durchschnittsalter der Spender, die sich nach einem Monat im ANV befanden, 30,8 Jahre, während es bei denen, deren GFR konstant blieb, 25,3 Jahre betrug ($p=0,163$). Im Langzeitverlauf gibt es zwar ein Jahr nach Transplantation auch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Spenderaltern, allerdings ist die Altersdifferenz mit 8,18 Jahren noch größer als die nach einem Monat (Alter-GFR-sinkt: 32,9; Alter-GFR-konstant: 24,7; $p=0,074$). Das relative Risiko für ein ANV betrug im Gesamtkollektiv bei einer kalten Ischämiezeit > 8 h 1,8 (OR:2) gegenüber einer kalten Ischämiezeit < 8 h.

3.12 Immunsuppressiva

Zeitpunkt	CSA: eGFR	Tacrolimus: eGFR	Sig. (p)
Vor LTx	86,7 ± 51,2 (n=13)	118,3 ± 59,5 (n=136)	0,054
4 Wochen nach LTx	83,3 ± 24,7 (n=12)	100,5 ± 39,8 (n=132)	0,045

Tabelle 41: Unterschiede der eGFR zwischen CSA und Tacrolimus

Sowohl vor LTx als auch 4 Wochen nach der Lebertransplantation war die glomeruläre Filtrationsrate bei der Gruppe derer, die mit CSA immunsuppressiv behandelt wurden, geringer als bei denen, die eine Tacrolimusbehandlung erfuhren (Tabelle 41).

3.13 Ätiologie

Ätiologie	Unklar	Biliär	Toxisch	Onkologisch	Metabolisch	Sonstige	Sig. (p)
Häufigkeit des ANV	6 (54,5 %)	50 (48,5 %)	1 (50 %)	1 (11,1 %)	7 (63,6 %)	8 (61,5 %)	0,215

Tabelle 42: Häufigkeit des akuten Nierenversagens nach den pRIFLE-Kriterien, stratifiziert nach der Ätiologie der Grunderkrankung

In unserem Kollektiv führten metabolische Grundleiden als Ursache der LTx am häufigsten zum akuten Nierenversagen (Tabelle 42).

3.14 Re-Transplantationen, Nierentransplantationen

	Eine Transplantation (N=117)	Re-Transplantation (N=18)
ANV nach 1 Monat	17 (14,5 %)	3 (16,7 %)

Tabelle 43: Häufigkeit des akuten Nierenversagens bei Re-Transplantierten

Von 117 Patienten mit einer Lebertransplantation befanden sich nach einem Monat 17 im akuten Nierenversagen (14,5 %). Dagegen befanden sich nach dieser Zeit von 18 retransplantierten Kindern drei im akuten Nierenversagen. Damit ist die Chance bei einer Re-Transplantation ein akutes Nierenversagen zu erleiden, um 40% höher als bei Ersttransplantation (RR: 1,3 OR: 1,4) (Tabelle 43).

	Nicht Nierentransplantiert	Nierentransplantiert
Nach 1 Monat: GFR stabil	127 (87,6 %)	9 (81,8 %)
GFR sinkt	18 (12,4 %)	2 (18,1 %)
Gesamt:	145 (100 %)	11 (100 %)
Nach 1 Jahr: GFR stabil	90 (90,0 %)	4 (66,7 %)
GFR sinkt	10 (10,0 %)	2 (33,3 %)
Gesamt	100 (100 %)	6 (100 %)

Tabelle 44: Häufigkeit des akuten Nierenversagens bei Nierentransplantierten

Das Risiko eines Nierentransplantierten für eine eGFR Reduktion nach einem Monat um > 50 % ist gegenüber einem nicht nierentransplantierten Patienten um 50 % erhöht (RR=1,5 OR=1,6). Dieses Risiko ist nach einem Jahr bei Nierentransplantierten im Vergleich zu nicht nierentransplantierten Patienten 3,3mal so hoch (RR=3,3 OR=4,5) (Tabelle 44).

3.15 Komplikationen

Das Risiko für die Entwicklung eines ANV stieg bis auf das 15fache, wenn Kinder ein postoperatives Galleleck aufwiesen. Eine Revision war in 73 Fällen notwendig, was im Gesamtkollektiv das Risiko für ein ANV in dieser Gruppe auf das 2,7fache erhöhte. Häufig hatten diese Patienten dadurch ebenfalls einen längeren Intensivstationsaufenthalt mit längerer Beatmungs- und Katecholamingabezeit.

4 DISKUSSION

4.1 Allgemeines

Die Lebertransplantation im Kindesalter ist ein etabliertes Verfahren zur kurativen Therapie von Lebererkrankung im Endstadium, die häufig durch Stoffwechselerkrankungen, oder Fehlbildungen wie der Gallengangatresie entstehen. Jährlich werden in Deutschland 100-130 pädiatrische Lebertransplantationen in 9 Zentren durchgeführt (Pfister, 2016). Die weltweit erste erfolgreiche pädiatrische Lebertransplantation wurde im Jahre 1967 in Pittsburgh, Pennsylvania, durchgeführt (Melter et al., 2012). „In Deutschland erfolgte die erste pädiatrische LTx 1972 an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)“ (Melter et al., 2012). In Essen wurde 1987 die erste Leber erfolgreich transplantiert. Die pädiatrischen Indikationen für eine Lebertransplantation unterscheiden sich von denen Erwachsener. Diese werden im Gegensatz zu Kindern häufig wegen Leberzirrhosen toxischer oder viraler Genese transplantiert.

Eine schwere Lebererkrankung kann im Verlauf durch eine hämodynamische Instabilität mit Flüssigkeits- und Elektrolytverschiebung zu einer chronischen Nierenschädigung durch Minderperfusion führen (Matloff et al., 2015) (Pathophysiologie siehe: 4.8 Hepatorenales Syndrom). Die Lebertransplantation ist das einzig kurative und mittlerweile ein etabliertes Verfahren, Patienten mit einer Leberzirrhose zu therapieren. Hierdurch kann sich eine durch die Leberzirrhose ausgelöste Nierenfunktionseinschränkung zurückbilden. Häufig nimmt die glomeruläre Filtrationsrate aber nach einer LTx zunächst ab, denn das akute Nierenversagen ist eine häufig auftretende Komplikation nach Lebertransplantation. Sie kann sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter (Barreto et al., 2015) ebenso bis zur Entwicklung eines chronischen Nierenversagen führen. Es wurden in der Literatur zahlreiche Risikofaktoren für einen Nierenfunktionsverlust nach LTx beschrieben. Sie sollten mit Hilfe dieser Studie an einem Zentrum der Maximalversorgung bei Kindern und Jugendlichen reevaluiert werden, da hierzu im pädiatrischen Kollektiv in der Literatur aufgrund der zugrunde liegenden Indikationen nur wenig Daten vorhanden sind. Die Größe unseres Patientenkollektivs war vergleichbar mit denen ähnlicher Studien von (Hamada et al., 2017) oder (Selimoglu et al., 2016).

Bei der Interpretation unserer Daten fällt vor allem auf, dass lediglich drei Patienten innerhalb der Beobachtungszeit das Stadium der ESRD (end-stage renal disease) entwickelten. Dies ist im Vergleich zu Erwachsenen ein sehr geringer Anteil. Eine ähnliche

Feststellung machten Sato et al., in deren pädiatrischem Patientenkollektiv nur ein Patient dieses Stadium des Nierenversagens erreichte. (Sato et al., 2019). Wir können also durch unsere Daten belegen, dass sich die Nierenfunktion trotz heterogener Ausgangsfunktion im Langzeitverlauf im Durchschnitt gut erholen kann. Für die individuelle Entwicklung der Nieren konnten Prognoseparameter ermittelt werden. Die Faktoren werden im Folgenden diskutiert.

4.2 Akutes Nierenversagen

Das akute Nierenversagen ist eine häufig auftretende Komplikation nach Lebertransplantation. In unserem Patientenkollektiv des Universitätsklinikums Essen betrug die Inzidenz des ANV 49 % 4 Wochen nach LTx. Die Auftretenshäufigkeiten unterscheiden sich zwischen den verschiedenen Studien sehr stark. In einigen Studien wird von einer Inzidenz von bis zu 70 % (Karapanagiotou et al., 2012) bzw. 78 % (Hamada et al., 2017) berichtet. Andere Studien dagegen berichten von einer Inzidenz von 17 % bis 95 % (Sibulesky et al., 2018). Diese Unterschiede lassen sich auf verschiedenste Ursachen zurückführen. Der vermutlich größte Unterschied entsteht durch die unterschiedlichen Definitionen des akuten Nierenversagens. Zum anderen unterscheiden sich die Altersverteilungen der eingeschlossenen Patienten, die der LTx vorangehende zu Grunde liegende Erkrankungen, sowie der Anteil der Leberlebendspenden deutlich voneinander. Park et al. haben in ihrer Studie bei einem Erwachsenenkollektiv die RIFLE-Kriterien zur Definition des ANV einen Monat nach LTx verwendet und erreichten eine Inzidenz des ANV von 27,3 % (Park et al., 2015). Wir legten die für die Pädiatrie modifizierten pRIFLE-Kriterien zu Grunde. Hamada et al. beschreiben bei einem rein pädiatrischen Patientenkollektiv ein ANV von 46,2%, verwenden zur Definition allerdings die „Kidney Disease: Improving Global Outcomes Guidelines“ (Hamada et al., 2017). Die Nierenfunktion beeinflusst dabei nicht nur die Lebensqualität und das Langzeitüberleben des Patienten, sondern hat auch einen signifikanten Effekt auf die Wachstumsgeschwindigkeit der Kinder (Martinelli et al., 2018). Auch wir konnten anhand unserer Daten darlegen, dass die Mortalität nach Transplantation deutlich mit dem Auftreten eines Nierenversagens korreliert. Die pRIFLE-Kriterien sind ein geeignetes relatives Maß, die Mortalität abzuschätzen. Je höher das pRIFLE-Stadium, desto niedriger war das Langzeitüberleben (siehe 3.1 Nachbeobachtung). Coelho et al. zeigten in ihrer Studie ebenfalls eine deutliche Reduktion des Gesamtüberlebens bei einem persistierenden AKV gegenüber einem transienten bzw. keinem ANV (Coelho et al., 2019).

4.2.1 Körpergewicht

Ein Risikofaktor für ein akutes Nierenversagen ist ein niedriges Körpergewicht bei Transplantation. Im Vergleich zu den Daten anderer Untersuchungen haben wir ein heterogeneres Patientenkollektiv in Bezug auf die Altersverteilung, wodurch sich auch die Gewichtsklassen von anderen Studien unterscheiden. Hamada et al. haben ein deutlich jüngeres Patientenkollektiv untersucht (Hamada et al., 2017), Selimoglu et al. ein älteres (Selimoglu et al., 2016). Junge Patienten haben ein erhöhtes Risiko für ein akutes Nierenversagen, was wiederum mit der Mortalitätsrate korreliert. Folglich kann als ein Risikofaktor für das schlechte Überleben junger Patienten nach LTx die Nierenfunktion verantwortlich gemacht werden, auch wenn jüngere Patienten generell einen schlechteren körperlichen Zustand hatten als ältere (MELD-Score: < 5 kg KG: $25,1 \pm 7,4$ vs. > 10 kg KG: $16,9 \pm 8,3$). Das Ergebnis, dass Kinder mit einem niedrigen Transplantationsgewicht sowohl die niedrigste glomeruläre Filtrationsrate zum Zeitpunkt der Transplantation, sowie innerhalb der ersten vier postoperativen Wochen den größten Verlust der Nierenfunktion hatten, lässt sich zum einen dadurch erklären, dass die Nierenfunktion in diesem Alter noch nicht vollständig entwickelt ist, d.h. die maximale glomeruläre Filtrationsleistung noch nicht erreicht ist (George J. Schwartz et al., 2009). Zum anderen ist die Empfindlichkeit gegenüber ischämischen und entzündlichen Prozessen in diesem Alter erhöht (Cardoso et al., 2016). Normalerweise erwartet man bei Patienten mit vorgeschädigten Nieren hohe Kreatininwerte und eine schlechte Prognose. Betrachtet man jedoch alle Patienten unseres Kollektivs, die ein akutes Nierenversagen entwickelt haben, so hatten diese im Durchschnitt vor der Operation einen niedrigeren Serum-Kreatinin-Spiegel als solche, deren Nierenfunktion konstant blieb. Dies lässt sich dadurch erklären, dass Patienten, die ein ANV erleiden, häufig jung und leicht sind. Diese haben daher eine niedrigere Muskelmasse und einen schlechteren Ernährungszustand als ihre älteren Vergleichsgruppen, wodurch der Kreatinin-Spiegel im Serum bei einer schlechten Nierenfunktion eher niedrig ist. Errechnete glomeruläre Filtrationsraten sind daher in diesen Gruppen oft überschätzt. Andererseits könnte eine hohe präoperative Filtrationsleistung, die mit niedrigen Serum-Kreatininwerten einhergeht, auch eine stärkere Belastung der Nieren durch nephrotoxische Substanzen bedeuten, die einen schnellen Funktionsverlust nach Transplantation erklären könnte. Außerdem könnte eine präoperative Flüssigkeitsüberladung zu fälschlich niedrigen Serum-Kreatinin-Spiegeln führen, die dann durch eine zu hoch geschätzte eGFR vor Transplantation das Risiko für einen eGFR-Abfall nach Transplantation fälschlich erhöhen würde (Cardoso et al., 2016).

Wiesmayr et al. haben ebenfalls bei einigen Patienten präoperative glomeruläre Filtrationsraten deutlich über der Norm festgestellt (Wiesmayr et al., 2005). Sie deuten den GFR-Abfall jedoch nicht als Nierenschädigung, sondern als Normalisierung der Nieren nach der LTx. Wir haben dagegen in unserem Kollektiv zur systematischen Analyse eines mittelschweren bis schweren Nierenversagens feste Cutoff-Werte von > 50 % eGFR-Verlust verwendet (Stadium I und F nach pRIFLE) um ein ANV zu definieren, ohne eine fragliche präoperative Hyperfiltration mit ggf. vorhandener Normalisierung der Nierenfunktion zu berücksichtigen. Herlenius et al. beschreiben, dass Kinder, die bei Transplantation älter als 2 Jahre waren, ein gegenüber jüngeren Patienten erhöhtes Risiko für ein ANV hätten. In unserem Kollektiv dagegen nahm die Nierenfunktion der Kinder mit einem Körpergewicht unter 5 kg bei Transplantation im ersten Monat nach Transplantation stärker ab als bei denjenigen, die schwerer waren. Ältere, schwerere Kinder haben demnach ein geringeres Risiko für ein ANV.

Unsere Annahme, dass die jüngeren, leichten Kinder mit dem höchsten Risiko für ein ANV auch im Langzeitverlauf eine schlechte Prognose hätten, bestätigte sich nicht. Dies könnte man über die noch nicht ausreichend entwickelte Nierenfunktion der Kleinkinder erklären. Überwinden die Kinder das Nierenversagen und stabilisiert sich ihr Zustand, so können sich die Nieren während des Wachstums entwickeln und eine im späteren Jugendlichen- bis Erwachsenenalter nahezu altersentsprechende Funktion leisten.

4.2.2 Indikationen

Wie in vielen anderen Studien ist die Gallengangatresie auch in unserem Kollektiv die am Häufigsten zur Lebertransplantation führende Diagnose (K. M. Campbell et al., 2006). Wir konnten durch unsere Analyse keinen signifikanten Unterschied in der Auftretenshäufigkeit eines ANV zwischen den verschiedenen Ätiologien des Leberversagens nachweisen wie auch Brinkert et al. (Brinkert et al., 2011). Bei einigen Grunderkrankungen ist die Niere primär besonders stark beeinträchtigt wie z.B. beim Alagille Syndrom, Alpha-1-Antitrypsinmangel, Morbus Wilson, bei Glykogenspeichererkrankungen, der Tyrosinämie und der kongenitalen hepatischen Zirrhose (Isa et al., 2016). Die Vermutung, dass Kinder mit metabolisch bedingtem Leberversagen am gefährdetsten für ein Posttransplantationsnierenversagen sind, konnten Harambat et al. sowie Fine belegen (Harambat et al., 2008) (Fine, 2005). Dies deckt sich ebenfalls mit den Ergebnissen unserer Erhebung.

4.2.3 Immunsuppressiva

Calcineurininhibitoren sind in früheren Studien bei Erwachsenen Patienten schon oft als Risikofaktor für ein akutes Nierenversagen herausgestellt worden (Park et al., 2015). Durch die durch CNIs verursachte Vasokonstriktion 2-4 h nach Erreichen des maximalen Wirkspiegels nimmt die renale Durchblutung ab und die GFR sinkt (MacDonald et al., 2016). In unserem pädiatrischen Kollektiv konnten wir kein signifikant höheres Risiko für ein mittelschweres oder schweres ANV (GFR-Abfall > 50 %) bei einer CSA-Therapie im Vergleich zur Tacrolimus-Therapie nachweisen. Jedoch unterschied sich die eGFR vier Wochen nach LTx signifikant zwischen den beiden Gruppen. Brinkert et al. beschreiben in ihrer Studie ebenfalls eine signifikant niedrigere GFR der mit Cyclosporin A behandelten Patienten im Vergleich zu denen, die mit Tacrolimus therapiert wurden (Brinkert et al., 2011). Diese Unterschiede der beiden Gruppen in den glomerulären Filtrationsraten sind jedoch kritisch zu bewerten, da bereits vor Transplantation deutliche, wenn auch nicht signifikante Unterschiede bestanden. Daher lässt sich ein starker prognostischer Unterschied im Outcome zwischen einer CSA und einer Tacrolimustherapie in denen von uns eingesetzten Dosierungen verneinen. Es wurde von uns jedoch nur die primäre Immunsuppression betrachtet. Ein eventueller Wechsel des Medikamentes zu beliebigen Zeitpunkten wurde von uns nicht berücksichtigt. Wei et al. konnten aber ebenfalls keinen Unterschied in der Inzidenz eines ANV zwischen den beiden Immunsuppressiva feststellen (Wei et al., 2006). Generell sollten CNI jedoch sparsam eingesetzt werden, um die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz zu vermeiden. Besonders junge Patienten sind bei zu hoher Dosierung gefährdet. Deswegen ist eine Kombinationstherapie z.B. mit MMF (Mycophenolat-Mofetil) empfehlenswert. McLin et al. haben einen inversen Zusammenhang zwischen der GFR und den Cyclosporin-Spiegeln im Blut beschrieben (McLin et al., 2005). Junge Kinder benötigen höhere Dosen Tacrolimus um die gleichen Wirkspiegel zu erreichen wie Erwachsene. Diese sind daher höheren Mengen nephrotoxischer Substanzen ausgesetzt und haben daher ein erhöhtes Risiko für eine Nierenschädigung (Gijzen et al., 2013). Außerdem haben Filler et al. festgestellt, dass Sirolimus, welches analog zu Tacrolimus über CYP3A metabolisiert wird, bei Kindern zu anderen Metaboliten abgebaut wird als bei Erwachsenen. Daher könnte eine potentielle Nephrotoxizität bei Patienten unterschiedlicher Altersklassen unterschiedlich stark sein (Gijzen et al., 2013). Martinelli et al. beschreibt eine frühe Therapie mit niedrigen Calcineurininhibitor-Dosen in Kombination mit MMF und eine spätere Therapie mit sehr

niedrigen Dosen oder das Absetzen des Calcineurininhibitors als positiv prädiktiv für die Nierenfunktion und die spätere Wachstumsgeschwindigkeit des Kindes (Martinelli et al., 2018). Ein früher Einsatz von Everolimus zusammen mit geringen Dosen eines CNI wird ebenfalls als nierenprotektive Immunsuppression beschrieben (Ganschow et al., 2017).

4.2.4 Albumin

Das Serum-Albumin ist ein etablierter Marker zur Einschätzung des Grades und der Prognose einer Leberzirrhose, weshalb es auch als eine Komponente in die Berechnung des Child-Pugh-Scores eingeht. Doch auch die Entwicklung der Nierenfunktion nach Lebertransplantation lässt sich durch das präoperative Serum-Albumin abschätzen. In unserer Studie unterscheidet sich der präoperative Child-Pugh-Score in der Gruppe der Patienten, die nach Transplantation ein akutes Nierenversagen entwickeln, signifikant von der Patientengruppe, deren GFR konstant bleibt. Zahlreiche Studien belegen, dass eine höhergradige Leberzirrhose das Risiko für ein akutes Nierenversagen nach Lebertransplantation deutlich erhöht. Eine höhergradige Leberzirrhose geht mit einer Hypoproteinämie und vor allem einer Hypalbuminämie einher. Patienten, die vor der Transplantation einen erniedrigten Serum-Albumin Spiegel aufweisen, haben ein erhöhtes Risiko für ein akutes Nierenversagen (Cabezuelo et al., 2006). Diese These wird durch die Untersuchung unseres Patientenkollektivs gestützt. In dieser Gruppe wurden nicht signifikant mehr Antibiotika, Virostatika und Mykotika benötigt, die durch ihre Nephrotoxizität zum Nierenversagen beigetragen haben könnten. Allerdings wird durch eine Hypalbuminämie die Pharmakokinetik nephrotoxischer Substanzen verändert (Cabezuelo et al., 2006). Patienten mit einem erniedrigten Serum-Albumin hatten außerdem einen deutlich längeren postoperativen Aufenthalt auf der Intensivstation mussten länger beatmet werden und hatten insgesamt einen deutlich längeren Krankenhausaufenthalt. Eine Hypalbuminämie führt über eine Änderung des kapillären Drucks und der damit verbundenen Hypoperfusion zu einer geringeren glomerulären Filtration. Zur Frage, ob eine präoperative Anhebung des Serum-Albumin Spiegels durch Gabe von Humanalbumin zu einer Verbesserung des Outcomes führen kann, müssten prospektive randomisierte Studien durchgeführt werden. Auch wenn Serum-Albumin die Nieren schützt, indem es die Durchblutung der Nieren und die Proliferation von Tubuluszellen fördert sowie die Apoptose dieser hemmt, ist nicht belegt, ob eine Substitution von Humanalbumin ein akutes Nierenversagen nach Transplantation verhindern kann (Park et al., 2015).

Des Weiteren muss man beachten, dass eine Hypalbuminämie nicht nur durch eine Bildungsstörung bei Leberzirrhose entstehen kann sondern auch eine Folge eines Verlustes durch eine fortgeschrittenen Glomerulusschädigung wie z.B. bei einem nephrotischen Syndrom sein kann. In diesem Fall wäre die Niere bereits vorgeschädigt, sodass man bei einer Studie die Ätiologie der Hypalbuminämie genauer differenzieren müsste.

4.2.5 Graft vers. recipient weight ratio

In unserer Studie konnten wir einen Zusammenhang zwischen dem Spender/Empfänger-Gewichtsquotienten und der Inzidenz eines Nierenversagens nicht nachweisen. Einige Studien belegen, dass ein kleiner GW/RW-Quotient ein Risikofaktor für ein post-LTx ANV darstellt (Park et al., 2015). Ein sogenanntes „small-for-size Syndrom“ (SFSS) kann nach Lebertransplantation auftreten, wenn das transplantierte Spenderorgan kleiner ist als das Ursprungsorgan des Empfängers oder nach ausgeprägten Leber-Teilresektionen. Erstgenanntes ist bei Leber-Lebendspenden häufig der Fall. Zur Definition eines SFSS müssen neben einem im Verhältnis zum Empfänger zu kleinem Spenderorgan folgende Bedingungen erfüllt sein: persistierende Aszites, eine Cholestase sowie eine Koagulopathie (Hill et al., 2009). Um ein SFSS zu vermeiden, sollte das Verhältnis des Gewichts von Spenderleber zu Empfängerleber nicht weniger als 30% betragen. Betrachtet man das Körpergewicht, sollte das Verhältnis von Spendern zu Empfänger nicht kleiner 80 % sein (Tucker et al., 2005). Bei einem SFSS kommt es durch eine zu geringe Lebergröße zu einer verstärkten Durchblutung der portalvenösen Gefäße. Dies ist einerseits nützlich, da sie die Leberzellproliferation und damit das Leberwachstum fördert (Eipel et al., 2012), andererseits kommt es durch die Leberinsuffizienz zu Aszites, einer Koagulopathie und einer Hyperbilirubinämie (Utsumi et al., 2013). Durch eine Dysbalance zwischen vasokonstriktiven und vasodilatativen Faktoren kommt es hierbei zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Utsumi et al., 2013). Prognoseverbessernd behandeln lässt sich ein SFSS durch die Einbringung eines Portosystemischen- Shunts, einer Splenektomie oder der Ligatur oder Embolisation der Milzarterie (Utsumi et al., 2013).

4.2.6 MELD -Score

Der „Model for end-stage liver disease“ Score (MELD-Score) ist eine etablierte Skala, die Schwere einer Lebererkrankung im Endstadium einzuteilen (Asrani et al., 2015). Er dient

dazu, die Mortalität abzuschätzen und damit die Dringlichkeit einer Organtransplantation zu beurteilen. Daher wird er bei der Registrierung für die Organwarteliste verwendet. Über den MELD-Score lässt sich aber nicht nur eine Aussage über die Schwere einer Lebererkrankung machen, sondern er lässt auch eine Prognose über die Entwicklung der Nierenfunktion nach Transplantation zu. Wir konnten durch unsere Analysen den MELD-Score als einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung eines ANV ermitteln. Romano et al. konnten dies in ihrer Studie ebenfalls nachweisen (Romano et al., 2013). Der MELD-Score wird über den Serum-Kreatinin-Wert, den Bilirubin-Wert und INR-Wert berechnet. Romano et al. berichten, dass bei Betrachtung der einzelnen Komponenten des MELD-Scores der INR die größte Vorhersagekraft für ein ANV hat. Die Auftrittshäufigkeit des ANV könne über das Serum-Kreatinin alleine nicht abgeschätzt werden (Romano et al., 2013). Sharma et al. dagegen sehen keinen Zusammenhang zwischen INR und post-LTx-ESRD (Sharma et al., 2011). In unserer Kohorte gab es signifikante Unterschiede in der Höhe des INR, des gesamt-Bilirubin und des S-Kreatinin in der Gruppe der Patienten mit ANV im Vergleich zu der ohne ANV. Cabezuelo et al. berichten ebenfalls über ein signifikant erhöhtes Serum-Bilirubin in der Gruppe derer, die innerhalb der ersten postoperativen Woche ein akutes Nierenversagen entwickeln (Cabezuelo et al., 2006). Bilirubin kann das Tubulussystem der Nieren durch Inflammation und Obstruktion schädigen (Deep et al., 2018) und kann im Hinblick auf unsere Ergebnisse als Risikofaktor für ein ANV gewertet werden. Ein hoher MELD-Score ist ein Indikator für die Notwendigkeit einer Dialyse nach Transplantation (Barreto et al., 2015). Auch in unserer Studie wurden Patienten mit einem höheren MELD-Score öfter dialysiert. Insgesamt hatten Kinder und Jugendliche mit höherem MELD-Score einen fast doppelt so langen Krankenhausaufenthalt, verweilten länger auf der Intensivstation und waren länger beatmungs- bzw. katecholaminpflichtig. Während des Intensivaufenthaltes benötigten sie tendenziell häufiger antimykotische bzw. antibiotische Therapien. Auch die Häufigkeit von Blutungskomplikationen und Revisionen unterschieden sich in beiden Gruppen leicht. Die immunsuppressive Therapie unterschied sich in beiden Gruppen nicht, sodass ein Bias aufgrund unterschiedlicher Behandlung minimiert wurde und ein schlechteres Outcome der Nierenfunktion in der Hochrisikogruppe wahrscheinlich durch oben genannte Faktoren verursacht wurden. Barreto et al. empfehlen, den MELD-Score nicht als quantitative Variable zu benutzen, sondern als qualitative Variable mit dem Cut-off-Wert 22. So haben alle Patienten mit einem hohen MELD-Score von über 22 ein hohes Risiko, ein ANV zu entwickeln (Barreto et al., 2015). In unserem Kollektiv haben wir den MELD-Trennwert auf 20 festgelegt.

4.2.7 Simultaneous Liver-Kidney Transplantation und Re-Transplantationen

Eine simultane Leber-Nieren-Transplantation ist eine Option für Patienten mit Leberversagen, die bereits an einem chronisch dialysepflichtigen Nierenversagen leiden. Ein Risiko für ein akutes oder chronisches Nierenversagen nach CLKT (combined liver and kidney transplantation) konnte nicht gefunden werden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Studie von Büscher et al., in der gezeigt wurde, dass die Nierenfunktion nach KALT (kidney transplantation after liver transplantation) und CLKT konstant bleibt (Büscher et al., 2015). Calinescu et al. berichten über Überlebensraten bei CLKT, die denen bei alleiniger Lebertransplantation entsprechen. Eine andere Studie zeigt dagegen, dass die Sterblichkeit bei CLKT um 34 % geringer ist als bei alleiniger Lebertransplantation (Mindikoglu et al., 2011). In unserer Studie ist keiner der vier Patienten mit einer CLKT im Follow-up verstorben. Jährlich werden weltweit nur etwa 10-30 kombinierte Nieren und Lebertransplantationen durchgeführt (Szymczak et al., 2018). In unserer Studie wurden 2,2 % aller Transplantationen als CLKT durchgeführt. Im Durchschnitt bekommen ungefähr 1,5 % der Kinder, die eine Leber benötigen, eine CLKT (Calinescu et al., 2014). Jeweils ein Patient mit einer CLKT erlitt eine Abstoßungsreaktion, eine Blutung und eine Sepsis. Die Komplikationsrate ist bei einer CLKT generell höher als bei alleiniger Leber- oder Nierentransplantation (Szymczak et al., 2018). Abstoßungsreaktionen treten allerdings seltener auf, da die Leber einen immunologisch schützenden Effekt auf das Nierentransplantat hat (Szymczak et al., 2018). Da nur vier Patienten simultan nieren- und lebertransplantiert wurden, kann hier keine genauere Aussage bezüglich unseres Kollektivs getroffen werden.

4.2.8 Donor Risk Index

In unserem Patientenkollektiv gibt es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe des Donor-Risk Index und der Auftretenshäufigkeit eines ANV. Aufgrund einer steigenden Zahl an Lebertransplantationen, aber konstant bleibender bzw. rückläufiger Spendebereitschaft, wird das Organangebot immer knapper. Folglich werden aus Mangel an Alternativen immer öfter Organe transplantiert, die eine schlechte Qualität haben. Zur Einschätzung der Leberqualität wird der sog. Donor-Risk-Index (DRI) verwendet. In die Berechnung des Scores gehen das Spenderalter, die Todesursache, die ethnische Herkunft, der DCD-Status (donation after cardiac death), die Größe, die kalte Ischämiezeit, die räumliche Verfügbarkeit und die Vollständigkeit des Organs ein (Feng et al., 2006). Bei Kindern schwerer 10 kg bei Transplantation konnte ein leicht erhöhtes Risiko für ein ANV

in Abhängigkeit vom DRI ermittelt werden. Bei Kindern leichter Gewichtsclassen konnte dieser Zusammenhang nicht nachgewiesen werden. Dies liegt jedoch besonders in der Gruppe der Patienten, die mit einem Gewicht unter 5 kg transplantiert wurden, an der niedrigen Fallzahl in dieser Gruppe, da beim DRI nur die Verstorbenen Spenden betrachtet werden. Ältere Studien berichten mit steigendem DRI über ein schrittweise erhöhtes Risiko für eine ESRD (Ruebner et al., 2014). Eine Erklärung für das schlechtere Outcome liefert z.B. ein Reperfusionsschaden. Nach Transplantation werden zahlreiche Zytokine und andere molekulare Substanzen aus den Spenderhepatozyten und Kupffer Zellen freigesetzt, die zu einer Transaminasenerhöhung, systemischen Inflammation bis hin zum hämodynamischen Kollaps führen können (Ruebner et al., 2014). Die inflammatorischen Substanzen und reaktiven Sauerstoffradikale schädigen renale Tubuluszellen und führen bis zum Zelltod (Sibulesky et al., 2018). Ein besonders wichtiger Parameter ist der DCD-Status, der stark mit dem Auftreten eines ANV assoziiert ist (Ruebner et al., 2014). Da in unserem Patientenkollektiv kein Patient nach einem Kreislaufstillstand des Spenders transplantiert wurde, könnte dies den schwächeren Zusammenhang zwischen dem DRI und einem ANV erklären. Je schlechter das Transplantatorgan ist, desto größer ist das Risiko für ein Nierenversagen nach Transplantation. Risikofaktoren sind hierbei das Alter des Spenders, eine hohe kalte Ischämiezeit, Steatosis hepatis, Teilorgantransplantate und Spenden nach einem Kreislaufstillstand (Sibulesky et al., 2018). In unserer Studie gab es nur in der Gruppe der mit > 10 kg KG transplantierten Patienten einen signifikanten Zusammenhang der kalten Ischämiezeit mit dem Auftreten eines ANV. Zwischen dem Spenderalter und einem ANV gab es eine tendenziell positive Korrelation. Laskey et al. haben in ihrer Studie einen starken Zusammenhang der warmen Ischämiezeit und der Inzidenz eines chronischen Nierenschadens ermittelt. Demnach würde jede Minute der Verlängerung dieser Ischämiezeit das Risiko für einen bleibenden Nierenschaden um 8-9 % erhöhen (Laskey et al., 2016). Diesen Zusammenhang konnten wir in unserem pädiatrischen Kollektiv nicht feststellen, obwohl die durchschnittliche Ischämiezeit mit $41 \pm 14,1$ min deutlich höher lag als in der Studie von Laskey et al. Diese wurde allerdings an einem Erwachsenenkollektiv mit schwer vorgeschädigten Nieren durchgeführt.

4.2.9 Blutdruck

Bei unserem Patientenkollektiv konnte ein Zusammenhang zwischen einer verminderten eGFR und einer bestehenden oder sich entwickelnden Hypertonie nachgewiesen werden. Eine Hypertonie ist eine häufig beschriebene Komplikation nach Lebertransplantation (Tainio et al., 2015). Da eine Hypertonie einer der bekannten kardiovaskulären

Risikofaktoren ist, sollte ein Auftreten verhindert werden bzw. schon im Kindesalter therapiert werden, um Langzeitfolgen zu vermeiden. Die Genese einer Hypertonie ist multifaktoriell. Im Gegensatz zum Erwachsenen, bei der die Hypertonie häufig primär vorliegt, ist eine kindliche Hypertonie meistens Folge einer renoparenchymalen oder renovaskulären Erkrankung (Lurbe et al., 2016). Beschrieben ist eine Induktion nach Transplantation durch die Toxizität von Calcineurininhibitoren (CNI), durch eine Glukokortikoidtherapie und eine Niereninsuffizienz (Bayrakci et al., 2012). In der Frühphase nach Lebertransplantation spielt Endothelin 1 im Gegensatz zum RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System) eine größere Rolle bei der Entwicklung einer Hypertonie, während ein Jahr nach Transplantation das RAAS einen stärkeren Einfluss zeigt (Bayrakci et al., 2012). 21,1% unseres Patientenkollektivs entwickelte während der Nachbeobachtungszeit eine Hypertonie. Dies ist im Vergleich mit ähnlichen Studien, in denen das Auftreten von Hypertonien mit 50 % und mehr beschrieben wird, ein geringer Prozentsatz (Bayrakci et al., 2012). K. M. Campbell et al. berichten nach einem Jahr sogar bei 57,6 % der Patienten über einen erhöhten Blutdruck (K. M. Campbell et al., 2006). Noch häufiger ist das Auftreten von nächtlichem „non-dipping“ (Martínez-Rey et al., 2005). 48,3 % aller Kinder und Jugendlichen waren in unserer Studie Non-Dipper. Andere Studien berichten von 35 % bis 54 % Non-Dippern unter Lebertransplantationspatienten und bis zu 83 % bei Herztransplantationspatienten (Tainio et al., 2015). Auch ein Non-Dipping ist ein nicht zu vernachlässigender kardiovaskulärer Risikofaktor (Bayrakci et al., 2012). Aus dem Ergebnis, dass der MAD in der Gruppe der 5-10 kg KG Patienten sowohl am Tag als auch in der Nacht bei den Patienten, die mindestens zwei Antihypertensiva benötigen, niedriger ist als in der Gruppe, die weniger als zwei Antihypertensiva (AH) bekamen, lässt sich schließen, dass der BD dieser Patienten effektiv gesenkt werden konnte. Vermutlich lässt die Wirkung der antihypertensiven Medikation zum Abend hin nach, da der mediane Blutdruckabfall in der Nacht bei denjenigen mit mindestens zwei AH nur 8 mmHg und dieser in der Vergleichsgruppe, die nur ein Präparat bzw. keins benötigte, 10 mmHg betrug. Im arithmetischen Mittel ist dies eine Absenkung des MAD von 84,5 mmHg am Tag auf 81,4 mmHg in der Nacht (3,1 mmHg) im Vergleich zu einer Absenkung von 87,9 mmHg am Tag auf 77,9 mmHg in der Nacht (10 mmHg). Dieser Unterschied ist in der Gruppe der Kinder, die mit mehr als 10 kg KG transplantiert wurden, noch größer. Nimmt der mediane BD nachts bei denjenigen mit $AH > 1$ um durchschnittlich nur 6 mmHg ab, sind es bei denen mit einer $AH \leq 1$ Therapie 12 mmHg. Dieses Phänomen wurde bereits in der Studie von Tainio et al. beschrieben und ist nach Aussage derer eine Folge mangelnder Wirkung der

Medikation in der Nacht. Folglich sollte bei diesen Patienten diskutiert werden, eine zusätzliche Gabe eines Antihypertensivums am Abend zu verabreichen, um auch nachts eine effektive Blutdrucksenkung sicherzustellen. Zumindest ist es empfehlenswert, den Blutdruck häufiger nachts zu kontrollieren, d.h. regelmäßige 24h Blutdruckkontrollen durchzuführen. Bei Erwachsenen ist ein Non-Dipping als Teilaspekt einer Hypertonie bereits bekannt und als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor untersucht, der den Progress einer chronischen Nierenkrankheit beschleunigt (Lurbe et al., 2016).

Die glomeruläre Filtrationsrate vor Transplantation ist ein Prädiktor für die Entstehung einer Hypertonie bei lebertransplantierten Patienten. Die Kontrolle der eGFR ermöglicht die Entwicklung einer Hypertonie und damit ein späteres chronisches Nierenversagen frühzeitig zu erkennen bzw. eine Progression zu verhindern. Bereits eine Reduktion des Blutdrucks in der 24-h ABPM um nur 4 mmHG kann eine Progression eines CNV verzögern (Filler et al., 2016).

4.2.10 Proteinurie

Eine Albuminurie konnte als unabhängiger Risikofaktor für ein Nierenversagen ermittelt werden. Die Gesamtproteinausscheidung ergab kein signifikant erhöhtes Risiko für ein Nierenversagen, wobei eine starke Proteinurie die Wahrscheinlichkeit für ein Nierenversagen erhöht hat. Eine Proteinurie wird auch in einigen anderen Studien als Risikofaktor für ein postoperatives Nierenversagen beschrieben (Pan et al., 2016). In diesen wurden verschiedene Ursachen für eine Proteinurie herausgearbeitet. Die Bestimmung der Art der Proteine ermöglicht, die Genese der Proteinurie zu ermitteln. Während eine Albuminurie eine Schädigung des Glomerulums anzeigt, so deuten Proteine mit einem geringeren Molekulargewicht, wie z.B. alpha-1-Mikroglobulin, auf eine Schädigung der Tubuluszellen hin (Ponticelli et al., 2012). Es wird vermutet, dass eine Proteinurie auch bei vorgeschädigter Niere ein unabhängiger Risikofaktor für eine weitere tubulointerstitielle Schädigung ist. Eine Proteinurie aktiviere intrarenal die Komplementkaskade, steigere die Inflammation im proximalen Tubulus und führe damit zu einer Apoptose von Tubuluszellen (Pan et al., 2016). Eine Hypertonie kann eine Albuminurie bzw. Proteinurie induzieren, die dann die Niere zusätzlich schädigt (Lurbe et al., 2016). Dieser Zusammenhang ist aber nicht nur einseitig belegt, sondern auch vice versa gültig, was bedeutet, dass eine primäre Proteinurie auch ein Risikofaktor für eine sekundäre Hypertonie ist (Forman et al., 2008). Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, neben den Blutdruckkontrollen auch regelmäßige Urinanalysen durchzuführen.

4.2.11 Komplikationen

Zahlreiche Komplikationen der LTx konnten als Risikofaktoren für ein akutes Nierenversagen herausgearbeitet werden. Ein durch die Komplikationen bedingter längerer Intensivstationsaufenthalt ist mit einem schlechten Transplantat, sowie Gesamtüberleben assoziiert (Niewinsk et al., 2018). Die Dauer der Katecholaminbehandlung auf der Intensivstation korrelierte selbst positiv mit einem ANV. In unserem Kollektiv war das relative Risiko für dieses bei einer Gabe über 5 Tage um den Faktor 3,6 erhöht. Eine weitere Komplikation nach Transplantation war die Entwicklung einer Sepsis. Procalcitonin ist ein bewährter Frühmarker einer bakteriellen Infektion, der als laborchemischer Sepsismarker verwendet wird. Zu Beginn einer Sepsis kann durch eine gesteigerte Nierenperfusion die Clearance einiger antibiotischer Substanzen gesteigert sein, sodass eine Therapie evtl. unterdosiert ist, die Sepsis fortschreitet und sie im Verlauf zu Multiorganschäden führt (Freitas et al., 2017). Durch eine systemische Vasodilatation mit folgender Störung der intrarenalen Autoregulation sowie präglomerulären Vasokonstriktion kann es über einen Abfall der glomerulären Filtrationsrate zum akuten Nierenversagen kommen (Oppert, 2014). Weiterhin kann im Rahmen des beginnenden Nierenversagens eine eskalative Antibiotikatherapie durch Nephrotoxizität ein ANV auslösen, besonders dann, wenn bereits durch eine Reduktion der GFR die Clearance antimikrobieller Substanzen gesunken ist (Freitas et al., 2017). Sowohl ein erhöhter Procalcitoninspiegel als auch eine Vancomycintherapie ist signifikant mit dem Auftreten eines akuten Nierenversagens assoziiert (siehe 3.9: „relative Risiken und Odds-Ratios“). Des Weiteren tritt eine Stenose der Vena Cava inferior in ein bis zwei Prozent aller Lebertransplantationen auf und ist in 50% der Fälle mit einer Niereninsuffizienz assoziiert (Beaubien-Souligny et al., 2018). Dies wird durch zwei Gründe erklärt: Zum einen steigt der venöse Druck, was die Niere schädigt, zum anderen kann eine portale Hypertension entstehen, wenn die Stenose distal der Abgänge der Lebervenen lokalisiert ist. Sie führt dann zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems und RAAS mit Vasokonstriktion der Nierengefäße (Beaubien-Souligny et al., 2018). Diese Komplikation haben wir in unserer Studie nicht gesondert verfolgt.

4.3 Hepatorenales Syndrom

Das hepatorenale Syndrom (HRS) bezeichnet ein Nierenversagen, das bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung auftreten kann. Auslöser eines HRS sind beim Erwachsenen häufig Infektionen, Alkohol, gastrointestinale Blutungen sowie eine Parazentese großer Mengen Flüssigkeit ohne ausreichende Albumingabe (Mads et al., 2015). Es liegt vermutlich bei 20 % aller Patienten mit Leberzirrhose und Nierenfunktionsstörung vor (Mads et al., 2015). Allerdings ist die Inzidenz bei Kindern sehr selten bzw. unklar. Das HRS wird nach den Guidelines des „International Club of Ascites“ definiert. Es wird in zwei Typen eingeteilt: Das hepatorenale Syndrom Typ 1 ist die schnell fortschreitende Form des akuten Nierenversagens bei Patienten mit Leberzirrhose, das häufig durch eine vorhergehende Infektion ausgelöst wird. Diagnosekriterium ist eine Verdopplung des Serum-Kreatinins innerhalb von zwei Wochen oder ein Anstieg auf über 2,5 mg/dL (220 µmol/l). Das HRS Typ 2 schreitet langsamer voran. Hierbei bewegt sich der Serum-Kreatininspiegel im Bereich von 1,5-2,5 mg/dl. Das mediane Überleben ohne Behandlung beträgt beim HRS Typ 1 zwei Wochen und beim HRS Typ 2 sechs Monate, wobei sich diese Angaben nicht speziell auf das HRS bei Kindern beziehen (Okamura et al., 2017). Voraussetzungen für die Diagnose eines HRS ist ein diuretikarefraktärer Aszites, der über mindestens 48 h behandelt wurde und unter Albumingabe (1 g/kg/Tag bis maximal 100 g/Tag) nicht zurückgeht. Außerdem müssen andere Ursachen für ein akutes Nierenversagen ausgeschlossen sein wie z.B. Schock, Einnahme von nephrotoxischen Medikamenten, parenchymatöse Nierenerkrankungen mit einer Proteinurie im 24 h Urin > 500mg und > 50 Erythrozyten im Urinsediment pro High-Power-Field sowie Auffälligkeiten in der Ultraschalluntersuchung. Die einzige kurative Behandlung des HRS besteht in einer Lebertransplantation, da die zirrhotische Leber den Ursprung der Entstehung des Nierenversagens darstellt. Trotzdem bleiben ca. 25 % der transplantierten Patienten dialysepflichtig und nur 58 % der transplantierten Patienten mit HRS Typ 1 erholen sich. (Florence et al., 2015). Übergangsweise, „zum Bridging“, können betroffene Patienten mit Vasokonstriktoren wie z.B. Terlipressin in Kombination mit Albumin behandelt werden. Dies gilt besonders für das HRS Typ I. Patienten mit Typ II HRS erhalten eine transjuguläre intrahepatische portosystemische Shuntanlage bis eine Spenderleber zur Verfügung steht (de Mattos et al., 2016; Mads et al., 2015; Okamura et al., 2017). Es gibt zahlreiche Theorien zur pathophysiologischen Entstehung des HRS. Eine Theorie beinhaltet eine Überaktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), sowie des

Sympathikus, wodurch es zu einer Minderperfusion der Nieren mit Abnahme der glomerulären Filtrationsrate kommt. Ursache der Überaktivierung ist die Entwicklung einer zirrhotischen Leber mit vermindertem Blutfluss und verminderter Produktion vasodilatatorischer Substanzen. Durch die entstehende portale Hypertension und den Rückstau in den Gastrointestinaltrakt nimmt der Druck in den gastrointestinalen Gefäßen zu, wodurch dort vermehrt Vasodilatoren wie NO, CO und Cannabinoide (Mads et al., 2015) ausgeschüttet werden. Diese werden über durch die Zirrhose neu entstehende portosystemische Kollateralgefäße dem Systemkreislauf zugeführt, wodurch systemisch eine relative arterielle Hypotonie entsteht, die das RAAS aktiviert (de Mattos et al., 2016). Eine andere Theorie, die zur Aktivierung des RAAS führt, besagt, dass durch die portale Hypertension die intestinale Mukosa anschwillt und die Motilität des Darms beeinträchtigt wird, wodurch sich besonders Gram-negative Bakterien gut vermehren können und vermehrt Endotoxine produzieren. Durch die geschädigte Barrierefunktion kommt es zur Bakteriämie und Endotoxinämie. Aufgrund der Leberzirrhose sind Hepatozyten und Kupffer-Zellen vermindert, wodurch weniger Bakterien und Endotoxine beseitigt werden können. Die infolge dessen vermehrt gebildeten pro-inflammatorischen Stoffe wie TNF-alpha und Interleukin-6, sowie vasodilatatorische Stoffe wie NO führen zu einer systemischen Hypotension und im Folgenden zur Aktivierung des RAAS. Geschädigte Hepatozyten produzieren des Weiteren DAMP (damage-associated molecular pattern), die die Inflammation verstärken (Deep et al., 2018). Eine Minderdurchblutung der Nieren führt außerdem zu einer vermehrten Produktion von Vasokonstriktoren wie Endothelin und Angiotensin II (de Mattos et al., 2016). Ein weiterer Aspekt ist die Entwicklung einer zirrhotischen Kardiomyopathie, die zu einer geringeren Ejektionsfraktion und einer hyperdynamen Zirkulation führt. In Kombination mit der Weitstellung der systemischen Widerstandsgefäße wird die Nierendurchblutung weiter eingeschränkt (Deep et al., 2018). Auch eine relative adrenocorticotrope Insuffizienz kann am Prozess des HRS beteiligt sein, da ein Hypocortisolismus die Reaktion des Herzens und der Gefäße auf Katecholamine bzw. Angiotensin -II reduziert und dadurch der MAD nicht adäquat angehoben werden kann (Mads et al., 2015). Durch die portale Hypertension entsteht intraabdominal Aszites, der in großen Mengen den intraabdominellen Druck so erhöhen kann, dass ein Kompartmentsyndrom entsteht. Hierdurch kann durch Kompression der renale Blutfluss eingeschränkt werden, was zum ANV führt (Je et al., 2019). Es gibt für Kinder und Jugendliche keine eigenen Kriterien, die das hepatorenale Syndrom definieren. Da Kleinkinder eine geringe Muskelmasse besitzen und solche mit einer schweren Lebererkrankung oft unterernährt sind,

wird weniger Kreatinin gebildet (Heidemann et al., 2015). Außerdem kann durch eine tubuläre Nierenschädigung der Verlust von Kreatinin über den Harn erhöht sein. Dies hat zur Folge dazu, dass die glomeruläre Filtrationsrate in dieser Patientengruppe häufig überschätzt wird. In unserem Patientenkollektiv entspricht ein Patient den Kriterien des hepatorenenalen Syndroms vor Lebertransplantation. Der Patient mit der Transplantationsnummer 135 hat vor Transplantation einen Serum-Kreatininspiegel 496 $\mu\text{mol/l}$ und befand sich damit im Stadium CKD 5. Außerdem bestand ein therapierefraktärer Aszites. Als Grunderkrankung lag ein Joubert-Boltshauser-Syndrom vor. Bei dem Patienten wurde eine SLKT (simultaneous liver-kidney transplantation) durchgeführt. Nach einer Woche stieg die eGFR bereits auf 79 ml/min/1,73m^2 an und stabilisierte sich. Nach 9 Monaten betrug sie 75 ml/min/1,73m^2 . Damit erreicht die glomeruläre Funktionsleistung zwar keinen Normalwert und liegt unter dem Durchschnittswert der Altersgruppe zu diesem Zeitpunkt nach Lebertransplantation, dennoch gab es eine starke Verbesserung der eGFR nach LTx bei einem hepatorenenalen Syndrom mit einem Anstieg von 0,74 $\text{ml/min/1,73m}^2/\text{Tag}$ über 3 Monate. Schon in früheren Studien wurde gezeigt, dass sich die Nierenfunktion bei Patienten mit HRS nach Lebertransplantation signifikant verbessert, allerdings keine Normalfunktion erreicht (Okamura et al., 2017). Florence et al. beschreiben in ihrer Studie eine Erholung vom HRS Typ 1 bei Erwachsenen von 75,8 % (Florence et al., 2015). Auch wenn dies schon sehr gute Regenerationsraten sind, scheint die Therapie durch eine SLKT der alleinigen Lebertransplantation im Outcome aber überlegen zu sein. Neben der besseren Nierenfunktion haben Patienten, die eine kombinierte Nieren-Lebertransplantation bekommen, ein besseres Organ- sowie Gesamtüberleben (Fong et al., 2012).

4.4 Limitierungen und Stärken

Obwohl diese Arbeit zahlreiche Zusammenhänge bestärken und einige Risikofaktoren für einen GFR-Verlust nach Lebertransplantation darlegen konnte, so hat sie auch einige Limitationen. Zum einen handelt es sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Datenanalyse, d.h. es wurden nicht alle erhobenen Daten speziell für diese Untersuchung ermittelt. Somit sind einige Datensätze unvollständig. Außerdem sind nicht alle Kausalzusammenhänge mit absoluter Sicherheit zu klären. Es können daher nicht berücksichtigte Confoundervariablen einen kausalen Zusammenhang imitieren. Außerdem handelt es sich um eine monozentrische Datenauswertung, wodurch die externe Validität eingeschränkt wird. Des Weiteren wurde zur Ermittlung der glomerulären Filtrationsrate hauptsächlich die Berechnungsformel nach Schwartz verwendet. Diese basiert auf dem Serumkreatininspiegel und kann die eGFR überschätzen, sodass ein Nierenversagen unterdiagnostiziert wird. Denn der basale Serum-Kreatinin-Spiegel ist bei Kindern mit einer Leberzirrhose, wie bereits erläutert, niedriger als bei gesunden, normalgewichtigen Kindern. Außerdem interferiert Bilirubin mit Laborassays, die bei der Kreatininbestimmung verwendet werden, wodurch ein Kreatininanstieg maskiert wird (Deep et al., 2018). Idealerweise müsste die GFR mittels Inulin Clearance oder mittels radioaktiver Isotope bestimmt werden, was aufgrund des retrospektiven Charakters der Arbeit nicht möglich war. Alternativ könnten in prospektiven Studien die Relevanz neu entwickelter Marker wie NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), Interleukin-18, kidney injury molecule-1 und fatty acid binding protein getestet werden (Negi et al., 2012). Um den Fehler dieser eGFR Bestimmungsmethode abschätzen und eingrenzen zu können, wurde die eGFR zusätzlich mittels dreier weiterer Formeln berechnet, die für Kinder und Jugendliche geeignet sind. Sowohl die neue Schwartz-Formel als auch die Formel nach Grubb verwenden neben dem Serumkreatininspiegel den sensitiveren Cystatin C-Spiegel, der auch Einschränkungen im kreatininblinden Bereich erfasst. Da Cystatin C unabhängig von der Muskelmasse ist, ist es ein guter Parameter zur Ermittlung der eGFR bei Kindern.

Eine Stärke dieser Arbeit ist die große Fallzahl. Es wurden 161 Kinder und Jugendliche eingeschlossen. Es wurde im gesamten Untersuchungszeitraum keine Lebertransplantation ausgeschlossen. Somit wurden sowohl Kinder und Jugendliche untersucht, die eine alleinige Lebertransplantation erhalten haben als auch kombinierte Nieren- und Lebertransplantationen. Auch Patienten mit einer vor Transplantation bestehenden

Niereninsuffizienz wurden nicht aus der Studie ausgeschlossen, um den postoperativen Verlauf untersuchen zu können. Des Weiteren haben wir zahlreiche mögliche Einflussfaktoren auf die GFR untersucht und den Zusammenhang vieler Parameter auf die Prognose einer späteren Niereninsuffizienz dargestellt. Viele vergleichbare Studien beschränken sich bei der Untersuchung der Nierenfunktion lediglich auf die eGFR. Wir haben durch die Einzelproteinanalysen neben der glomerulären Funktion ebenfalls die tubuläre Funktion der Nieren unserer Patienten untersucht. Außerdem haben wir durch das ambulante 24 h-Blutdruckmonitoring die Häufigkeit der Entwicklung einer Hypertonie nach LTx ermittelt. Im Vergleich zu vielen anderen Studien ist diese Arbeit somit sehr vielschichtig aufgebaut und untersucht die verschiedensten Risikoprofile.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Entwicklung eines akutes Nierenversagen nach Lebertransplantation ist eine häufige Komplikation sowohl im Erwachsenen- als auch im Kindesalter. Mit 49 % erlitt fast jeder zweite transplantierte Patient ein ANV (akutes Nierenversagen). Im Gegensatz zu erwachsenen Patienten erholte sich in unserem großen Kollektiv die Nierenfunktion bei Kindern nach LTx (Lebertransplantation) aber fast vollständig. Ein terminales Nierenversagen wurde nur selten (< 5 %) beobachtet. Unabhängige Risikofaktoren für ein ANV innerhalb von 4 Wochen nach Lebertransplantation waren ein hoher MELD-Score, die Länge der Katecholamingabe, eine Revision nach LTx, ein Galleleck als Komplikation sowie eine sich entwickelnde oder bestehende Hypertonie, außerdem bei älteren Kindern und Jugendlichen die Länge der Beatmung, ein erhöhter Procalcitoninspiegel, eine lange Kaltischämiezeit, eine Vancomycintherapie sowie ein akutes Leberversagen als Ursache der Transplantation. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Nierenversagen nach einem Jahr nach LTx waren ein ANV nach 4 Wochen, das weibliche Geschlecht, ein hoher MELD-Score und ein Galleleck, aber auch das Körpergewicht. Sehr kleine Kinder mit einem Transplantationsgewicht unter 5 kg haben mit über 90 % ein deutlich erhöhtes Risiko, ein ANV zu entwickeln. Prognostische Aussagen über die Entwicklung der Nierenfunktion nach LTx können mittels laborchemischer Parameter wie Albumin und Bilirubin gemacht werden. Scores wie der MELD-Score oder der Child-Pugh-Score, die die schwere der Lebererkrankung widerspiegeln, sind ebenfalls zur Risikoabschätzung geeignet. Die Art der immunsuppressiven Therapie spielte im Gegensatz zur antiinfektiven Therapie als Risikofaktor für eine Nierenfunktionsschädigung bei unserem Patientenkollektiv keine Rolle. Der Blutdruck und die Proteinausscheidung im Urin lassen nach Lebertransplantation eine Nierenschädigung frühzeitig erkennen und sollten daher regelmäßig überwacht werden. Die in dieser Studie retrospektiv ermittelten Risikoparameter sollten in prospektiven Studien auf die klinische Relevanz getestet werden, sodass zukünftig ein Nierenversagen bei Risikopatienten durch ein besseres Monitoring frühzeitiger erkannt bzw. durch ein optimiertes Management verhindert werden kann.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Akcan-Arikan, A., Zappitelli, M., Loftis, L. L., Washburn, K. K., Jefferson, L. S., Goldstein, S. L. (2007). Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 71, 1028-1035.
2. Asrani, S. K., Kamath, P. S. (2015). Model for end-stage liver disease score and MELD exceptions: 15 years later. *Hepatology* 9, 346-354.
3. Barreto, A. G., Daher, E. F., Silva Junior, G. B., Garcia, J. H., Magalhaes, C. B., Lima, J. M., Viana, C. F., Pereira, E. D. (2015). Risk factors for acute kidney injury and 30-day mortality after liver transplantation. *Ann Hepatology* 14, 688-694.
4. Bayrakci, U. S., Baskin, E., Ozcay, F., Gulleroglu, K., Ozbay, F., Sevmis, S., Karakayali, H., Haberal, M. (2012). Abnormal circadian blood pressure regulation in liver transplanted children. *Pediatr Transplant* 16, 160-164.
5. Beaubien-Souigny, W., Pepin, M. N., Legault, L., Cailhier, J. F., Ethier, J., Bouchard, L., Willems, B., Denault, A. Y. (2018). Acute Kidney Injury Due to Inferior Vena Cava Stenosis After Liver Transplantation: A Case Report About the Importance of Hepatic Vein Doppler Ultrasound and Clinical Assessment. *Can J Kidney Health Dis* 5, 2054358118801012.
6. Brinkert, F., Kemper, M. J., Briem-Richter, A., van Husen, M., Treszl, A., Ganschow, R. (2011). High prevalence of renal dysfunction in children after liver transplantation: non-invasive diagnosis using a cystatin C-based equation. *Nephrol Dial Transplant* 26, 1407-1412.
7. Büscher, R., Büscher, A. K., Cetiner, M., Treckmann, J. W., Paul, A., Vester, U., Hoyer, P. F. (2015). Combined liver and kidney transplantation and kidney after liver transplantation in children: Indication, postoperative outcome, and long-term results. *Pediatr Transplant* 19, 858-865.
8. Büscher, R., Nagel, D., Finkelberg, I., Büscher, A. K., Wingen, A. M., Kranz, B., Vester, U., Hoyer, P. F. (2011). Donor and recipient ACE I/D genotype are associated with loss of renal function in children following renal transplantation. *Pediatr Transplant* 15, 214-220.
9. Cabezuelo, J. B., Ramirez, P., Rios, A., Acosta, F., Torres, D., Sansano, T., Pons, J. A., Bru, M., Montoya, M., Bueno, F. S., Robles, R., Parrilla, P. (2006). Risk factors of acute renal failure after liver transplantation. *Kidney Int* 69, 1073-1080.
10. Calinescu, A. M., Wildhaber, B. E., Poncet, A., Toso, C., McLin, V. A. (2014). Outcomes of combined liver-kidney transplantation in children: analysis of the scientific registry of transplant recipients. *Am J Transplant* 14, 2861-2868.

11. Campbell, K., Ng, V., Martin, S., Magee, J., Goebel, J., Anand, R., Martz, K., Bucuvalas, J. (2010). Glomerular filtration rate following pediatric liver transplantation--the SPLIT experience. *Am J Transplant* 10, 2673-2682.
12. Campbell, K. M., Yazigi, N., Ryckman, F. C., Alonso, M., Tiao, G., Balistreri, W. F., Atherton, H., Bucuvalas, J. C. (2006). High prevalence of renal dysfunction in long-term survivors after pediatric liver transplantation. *J Pediatr* 148, 475-480.
13. Cardoso, B., Laranjo, S., Gomes, I., Freitas, I., Trigo, C., Fragata, I., Fragata, J., Pinto, F. (2016). [Acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: risk factors and outcomes. Proposal for a predictive model]. *Rev Port Cardiol* 35, 99-104.
14. Coelho, S., Fonseca, J. N., Gameiro, J., Jorge, S., Velosa, J., Lopes, J. A. (2019). Transient and persistent acute kidney injury in acute liver failure. *J Nephrol* 32, 289-296.
15. Counahan, R., Chantler, C., Ghazali, S., Kirkwood, B., Rose, F., Barratt, T. M. (1976). Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Archives of Disease in Childhood* 51, 875-878.
16. de Mattos, A. Z., de Mattos, A. A., Mendez-Sanchez, N. (2016). Hepatorenal syndrome: Current concepts related to diagnosis and management. *Ann Hepatol* 15, 474-481.
17. Deep, A., Saxena, R., Jose, B. (2019). Acute kidney injury in children with chronic liver disease. *Pediatr Nephrol* 34, 45-59.
18. Eipel, C., Abshagen, K., Vollmar, B. (2012). „Small-for-size“. *Der Chirurg* 83, 238-246.
19. Eppinger, M., Müller, M. (2016): Pädiatrie für Studium und Praxis : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges und der mündlichen Examina in den ärztlichen Prüfungen. 2017/18 = 3. Aufl. Breisach: Med. Verl.- u. Informationsdienste.; s. bes. S. 11.
20. Feng, S., Goodrich, N. P., Bragg-Gresham, J. L., Dykstra, D. M., Punch, J. D., DeRoy, M. A., Greenstein, S. M., Merion, R. M. (2006). Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant* 6, 783-790.
21. Filler, G., Melk, A., Marks, S. D. (2016). Practice recommendations for the monitoring of renal function in pediatric non-renal organ transplant recipients. *Pediatr Transplant* 20, 352-363.
22. Fine, R. N. (2005). Renal function following liver transplantation in children. *Pediatr Transplant* 9, 680-684.
23. Florence, W., Wesley, L., Mohammed, A. B., Max, M., L., R. E. (2015). Outcomes of patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type 1 treated with liver transplantation. *Liver Transplantation* 21, 300-307.

24. Fong, T. L., Khemichian, S., Shah, T., Hutchinson, I. V., Cho, Y. W. (2012). Combined liver-kidney transplantation is preferable to liver transplant alone for cirrhotic patients with renal failure. *Transplantation* 94, 411-416.
25. Forman, J. P., Fisher, N. D. L., Schopick, E. L., Curhan, G. C. (2008). Higher levels of albuminuria within the normal range predict incident hypertension. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 19, 1983-1988.
26. Freitas, F. M., Zamoner, W., Garms, D. S. S., Oliveira, M. G., Balbi, A. L., Ponce, D. (2017). The use of antimicrobials in septic patients with acute kidney injury. *J Bras Nefrol* 39, 323-328.
27. Ganschow, R., Ericzon, B. G., Dhawan, A., Sharif, K., Martzloff, E. D., Rauer, B., Ng, J., Lopez, P. (2017). Everolimus and reduced calcineurin inhibitor therapy in pediatric liver transplant recipients: Results from a multicenter, prospective study. *Pediatr Transplant* 21, e13024.
28. Gijzen, V. M., Hesselink, D. A., Croes, K., Koren, G., de Wildt, S. N. (2013). Prevalence of renal dysfunction in tacrolimus-treated pediatric transplant recipients: a systematic review. *Pediatr Transplant* 17, 205-215.
29. Graziadei, I. (2014). Intensivmedizinisches Management vor und nach Lebertransplantation. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin* 109, 411-417.
30. Grubb, A., Nyman, U., Björk, J., Lindström, V., Rippe, B., Sterner, G., Christensson, A. (2005). Simple Cystatin C–Based Prediction Equations for Glomerular Filtration Rate Compared with the Modification of Diet in Renal Disease Prediction Equation for Adults and the Schwartz and the Counahan–Barratt Prediction Equations for Children. *Clinical Chemistry* 51, 1420-1431.
31. Hamada, M., Matsukawa, S., Shimizu, S., Kai, S., Mizota, T. (2017). Acute kidney injury after pediatric liver transplantation: incidence, risk factors, and association with outcome. *J Anesth* 31, 758-763.
32. Harambat, J., Ranchin, B., Dubourg, L., Liutkus, A., Hadj-Haissa, A., Rivet, C., Boillot, O., Lachaux, A., Cochat, P. (2008). Renal function in pediatric liver transplantation: a long-term follow-up study. *Transplantation* 86, 1028-1034.
33. Heidemann, J., Bartels, C., Berssenbrügge, C., Schmidt, H., Meister, T. (2015). Hepatorenal Syndrome: Outcome of Response to Therapy and Predictors of Survival. *Gastroenterol Res Pract* 2015, 457613.
34. Hill, M. J., Hughes, M., Jie, T., Cohen, M., Lake, J., Payne, W. D., Humar, A. (2009). Graft weight/recipient weight ratio: how well does it predict outcome after partial liver transplants? *Liver Transpl* 15, 1056-1062.
35. Isa, H. M., Mohamed, A. M., Alderazi, A. E. (2016). Effect of pediatric liver transplantation on renal function. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 27, 1-8.

36. Je, B. K., Kim, H. K., Horn, P. S. (2019). Abdominal Compartment Syndrome in Children: Clinical and Imaging Features. *AJR Am J Roentgenol* 212, 655-664.
37. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. (2002). *Am J Kidney Dis* 39, S1-266.
38. Karapanagiotou, A., Kydona, C., Dimitriadis, C., Sgourou, K., Giasnetsova, T., Fouzas, I., Imvrios, G., Gritsi-Gerogianni, N. (2012). Acute kidney injury after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 44, 2727-2729.
39. Kathemann, S., Bechmann, L. P., Sowa, J. P., Manka, P., Dechene, A., Gerner, P., Lainka, E., Hoyer, P. F., Feldstein, A. E., Canbay, A. (2015). Etiology, outcome and prognostic factors of childhood acute liver failure in a German Single Center. *Ann Hepatol* 14, 722-728.
40. Koo, M., Sabate, A., Ramos, E., Dalmau, A., Leon, E., Fabregat, J., Rafecas, A. (2006). [Factors related to renal dysfunction after liver transplantation in patients with normal preoperative function]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 53, 538-544.
41. Laskey, H. L., Schomaker, N., Hung, K. W., Asrani, S. K., Jennings, L., Nydam, T. L., Gralla, J., Wiseman, A., Rosen, H. R., Biggins, S. W. (2016). Predicting renal recovery after liver transplant with severe pretransplant subacute kidney injury: The impact of warm ischemia time. *Liver Transpl* 22, 1085-1091.
42. Lemley, K. V. (2009). Estimating GFR in children: Schwartz redux. *Nature Reviews Nephrology* 5, 310.
43. Lurbe, E., Agabiti-Rosei, E., Cruickshank, J. K., Dominiczak, A., Erdine, S., Hirth, A., Invitti, C., Litwin, M., Mancia, G., Pall, D., Rascher, W., Redon, J., Schaefer, F., Seeman, T., Sinha, M., Stabouli, S., Webb, N. J., Wuhl, E., Zanchetti, A. (2016). 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 34, 1887-1920.
44. MacDonald, C., Norris, C., Alton, G. Y., Urschel, S., Joffe, A. R., Morgan, C. J., Western Canadian Complex Pediatric Therapies Follow-Up, G. (2016). Acute kidney injury after heart transplant in young children: risk factors and outcomes. *Pediatr Nephrol* 31, 671-678.
45. Mads, E. I., Lotte, G. L., Aleksander, K. (2015). Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 30, 236-243.
46. Mancia, G., De Backer, G., Dominiczak, A., Cifkova, R., Fagard, R., Germano, G., Grassi, G., Heagerty, A. M., Kjeldsen, S. E., Laurent, S., Narkiewicz, K., Ruilope, L., Rynkiewicz, A., Schmieder, R. E., Struijker Boudier, H. A., Zanchetti, A., Vahanian, A., Camm, J., De Caterina, R., Dean, V., Dickstein, K., Filippatos, G., Funck-Brentano, C., Hellemans, I., Kristensen, S. D., McGregor, K., Sechtem, U., Silber, S., Tendera, M., Widimsky, P., Zamorano, J. L., Kjeldsen, S. E., Erdine, S., Narkiewicz, K., Kiowski, W., Agabiti-Rosei, E., Ambrosioni, E., Cifkova, R., Dominiczak, A., Fagard, R., Heagerty, A. M., Laurent, S., Lindholm, L. H., Mancia, G., Manolis, A., Nilsson, P. M., Redon, J., Schmieder, R. E., Struijker-Boudier, H.

- A., Viigimaa, M., Filippatos, G., Adamopoulos, S., Agabiti-Rosei, E., Ambrosioni, E., Bertomeu, V., Clement, D., Erdine, S., Farsang, C., Gaita, D., Kiowski, W., Lip, G., Mallion, J. M., Manolis, A. J., Nilsson, P. M., O'Brien, E., Ponikowski, P., Redon, J., Ruschitzka, F., Tamargo, J., van Zwieten, P., Viigimaa, M., Waeber, B., Williams, B., Zamorano, J. L., The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of, H., The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of, C. (2007). 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 28, 1462-1536.
47. Martinelli, J., Habes, D., Majed, L., Guettier, C., Gonzales, E., Linglart, A., Larue, C., Furlan, V., Pariente, D., Baujard, C., Branchereau, S., Gauthier, F., Jacquemin, E., Bernard, O. (2018). Long-term outcome of liver transplantation in childhood: A study of 20-year survivors. *Am J Transplant* 18, 1680-1689.
48. Martínez-Rey, C., Otero-Antón, E., Tomé, S., Rodríguez-Framil, M., González-Quintela, A., Calvo, C., Hermida, R. C., Ayala, D., Varo, E. (2005). Circadian Variability of Blood Pressure in Liver Transplant Recipients Without Antihypertensive Therapy. *Transplantation Proceedings* 37, 1515-1516.
49. Matloff, R. G., Arnon, R. (2015). The Kidney in Pediatric Liver Disease. *Curr Gastroenterol Rep* 17, 36.
50. McLin, V. A., Girardin, E., Lecoultre, C., Mentha, G., Belli, D. C. (2005). Glomerular and tubular function following orthotopic liver transplantation in children. *Pediatr Transplant* 9, 512-519.
51. Melter, M., Vermehren, J., Grothues, D., Knoppke, B. (2012). Pädiatrische Lebertransplantation. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 160, 343-357.
52. Mindikoglu, A. L., Raufman, J. P., Seliger, S. L., Howell, C. D., Magder, L. S. (2011). Simultaneous Liver-Kidney Versus Liver Transplantation Alone in Patients with End-Stage Liver Disease and Kidney Dysfunction Not on Dialysis. *Transplantation Proceedings* 43, 2669-2677.
53. Negi, S., Shigematsu, T. (2012). Current therapeutic strategies for acute kidney injury. *Clinical and Experimental Nephrology* 16, 672-678.
54. Niewinsk, G., Raszeja-Wyszomirska, J., Glowczynska, R., Figiel, W., Zajac, K., Kornasiewicz, O., Zieniewicz, K., Grat, M. (2018). Risk Factors of Prolonged ICU Stay in Liver Transplant Recipients in a Single-Center Experience. *Transplant Proc* 50, 2014-2017.
55. Okamura, Y., Hata, K., Inamoto, O., Kubota, T., Hirao, H., Tanaka, H., Fujimoto, Y., Ogawa, K., Mori, A., Okajima, H., Kaido, T., Uemoto, S. (2017). Influence of hepatorenal syndrome on outcome of living donor liver transplantation: A single-center experience in 357 patients. *Hepatol Res* 47, 425-434.

56. Oppert, M. (2014). Akute Nierenschädigung und Sepsis. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin* 109, 331-335.
57. Pan, H. C., Chen, Y. J., Lin, J. P., Tsai, M. J., Jenq, C. C., Lee, W. C., Tsai, M. H., Fan, P. C., Chang, C. H., Chang, M. Y., Tian, Y. C., Hung, C. C., Fang, J. T., Yang, C. W., Chen, Y. C. (2016). Proteinuria can predict prognosis after liver transplantation. *BMC Surg* 16, 63.
58. Park, M. H., Shim, H. S., Kim, W. H., Kim, H. J., Kim, D. J., Lee, S. H., Kim, C. S., Gwak, M. S., Kim, G. S. (2015). Clinical Risk Scoring Models for Prediction of Acute Kidney Injury after Living Donor Liver Transplantation: A Retrospective Observational Study. *PLoS One* 10, e0136230.
59. Pfister, E.-D. (2016). 40 Jahre Lebertransplantation im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 164, 455-464.
60. Ponticelli, C., Graziani, G. (2012). Proteinuria after kidney transplantation. *Transpl Int* 25, 909-917.
61. Pugh, R. N., Murray-Lyon, I. M., Dawson, J. L., Pietroni, M. C., Williams, R. (1973). Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 60, 646-649.
62. Romano, T. G., Schmidtbauer, I., Silva, F. M., Pompilio, C. E., D'Albuquerque, L. A., Macedo, E. (2013). Role of MELD score and serum creatinine as prognostic tools for the development of acute kidney injury after liver transplantation. *PLoS One* 8, e64089.
63. Ruebner, R. L., Reese, P. P., Abt, P. L. (2014). Donation after cardiac death liver transplantation is associated with increased risk of end-stage renal disease. *Transpl Int* 27, 1263-1271.
64. Sato, M., Kaneko, T., Ogura, M., Kamei, K., Ito, S., Fukuda, A., Sakamoto, S., Kasahara, M., Ishikura, K. (2019). Favorable kidney function in pediatric liver transplant recipients: results of a single-center cohort study. *Transplantation*
65. Schwartz, G. J., Haycock, G. B., Edelmann, C. M., Spitzer, A. (1976). A Simple Estimate of Glomerular Filtration Rate in Children Derived From Body Length and Plasma Creatinine. *Pediatrics* 58, 259-263.
66. Schwartz, G. J., Work, D. F. (2009). Measurement and Estimation of GFR in Children and Adolescents. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 4, 1832-1843.
67. Selimoglu, M. A., Varol, I., Karabiber, H., Tabel, Y., Keceli, M., Yilmaz, S. (2016). Evaluation of renal functions in pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant* 20, 83-88.

68. Sharma, P., Schaubel, D. E., Guidinger, M. K., Goodrich, N. P., Ojo, A. O., Merion, R. M. (2011). Impact of MELD-based allocation on end-stage renal disease after liver transplantation. *Am J Transplant* 11, 2372-2378.
69. Sibulesky, L., Biggins, S. W., Pichler, R. (2018). Protecting kidneys in liver transplant patients: A pathway to preventive interventions. *World J Hepatol* 10, 637-638.
70. Szymczak, M., Kalicinski, P., Kowalewski, G., Markiewicz-Kijewska, M., Broniszczak, D., Ismail, H., Stefanowicz, M., Kowalski, A., Rubik, J., Jankowska, I., Piatosa, B., Teisseyre, J., Grenda, R. (2018). Combined Liver-Kidney Transplantation in Children: Single-Center Experiences and Long-Term Results. *Transplant Proc* 50, 2140-2144.
71. Tainio, J., Qvist, E., Miettinen, J., Holttä, T., Pakarinen, M., Jahnukainen, T., Jalanko, H. (2015). Blood pressure profiles 5 to 10 years after transplant in pediatric solid organ recipients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 17, 154-161.
72. Tucker, O. N., Heaton, N. (2005). The 'small for size' liver syndrome. *Curr Opin Crit Care* 11, 150-155.
73. Utsch, B., Klaus, G. (2014). Urinalysis in children and adolescents. *Dtsch Arztebl Int* 111, 617-625; quiz 626.
74. Utsumi, M., Umeda, Y., Sadamori, H., Nagasaka, T., Takaki, A., Matsuda, H., Shinoura, S., Yoshida, R., Nobuoka, D., Satoh, D., Fuji, T., Yagi, T., Fujiwara, T. (2013). Risk factors for acute renal injury in living donor liver transplantation: evaluation of the RIFLE criteria. *Transpl Int* 26, 842-852.
75. Wei, Y., Zhang, L., Lin, H., Li, J., Li, B., Yan, L., Wen, T., Zeng, Y., Lu, S. (2006). Factors related to post-liver transplantation acute renal failure. *Transplant Proc* 38, 2982-2984.
76. Wiesmayr, S., Jungraithmayr, T. C., Ellemunter, H., Stelzmueller, I., Bonatti, H., Margreiter, R., Zimmerhackl, L. B. (2005). Long-term glomerular filtration rate following pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant* 9, 604-611.
77. Yousef, N., Habes, D., Ackermann, O., Durand, P., Bernard, O., Jacquemin, E. (2010). Hepatorenal Syndrome: Diagnosis and Effect of Terlipressin Therapy in 4 Pediatric Patients. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 51, 100-102.
78. Zweiker, R. (2012). Ambulantes 24-Stunden-Blutdruckmonitoring (ABDM). *Austrian Journal of Hypertension* 16, 27-29.

7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: GFR-Slopes: Änderung der Nierenfunktion über die Zeit.....	11
Abbildung 2: Körpergewicht bei Lebertransplantation.....	20
Abbildung 3: Ätiologie des Leberversagens	21
Abbildung 4: Child-Pugh Stadien bei Lebertransplantation	27
Abbildung 5: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier	30
Abbildung 6: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit, stratifiziert nach den pRIFLE-Stadien des akuten Nierenversagens.....	31
Abbildung 7: 1-Monats GFR-Verlauf, gruppiert nach Transplantationsgewicht	32
Abbildung 8: 5-Jahres GFR-Verlauf, gruppiert nach Transplantationsgewicht	33
Abbildung 9: pRIFLE-Stadien 4 Wochen nach LTx	34
Abbildung 10: Länge der Dialysepflichtigkeit nach Lebertransplantation aller vor Transplantation dialysierten Patienten, die keine Nierentransplantation benötigten.	36
Abbildung 11: Länge der Dialysepflichtigkeit nach Lebertransplantation aller vor Transplantation dialysierten Patienten, die eine Nierentransplantation erhielten.	37
Abbildung 12: Länge der Dialysepflichtigkeit aller Patienten, die nach der Lebertransplantation ein akutes Nierenversagen erlitten haben und vor Transplantation nicht dialysepflichtig waren.....	37
Abbildung 13: Blutdruck dip in Prozent vom MAD in Abhängigkeit von der antihypertensiven Therapie.....	38
Abbildung 14: 24h- MAD in Abhängigkeit von der antihypertensiven Medikation	39
Abbildung 15: eGFR vor Transplantation in Abhängigkeit einer nach Transplantation bestehenden Hypertonie	40
Abbildung 16: eGFR 1 Jahr nach Transplantation in Abhängigkeit von einer nach Transplantation bestehenden Hypertonie.	41
Abbildung 17: eGFR 3 Jahre nach Transplantation in Abhängigkeit von einer nach Transplantation bestehenden Hypertonie.	41
Abbildung 18: Proteinausscheidung im Verlauf nach LTx.....	42
Abbildung 19: eGFR 4 Wochen nach Transplantation in Abhängigkeit vom MELD-Score bei Transplantationslistung.....	47
Abbildung 20: eGFR 4 Wochen nach Transplantation in Abhängigkeit von der Dauer einer Katecholamintherapie.....	47

Abbildung 21: eGFR 4 Wochen nach Transplantation in Abhängigkeit vom Bilirubin-Spiegel bei Transplantation. 47

Abbildung 22: eGFR 4 Wochen nach Transplantation in Abhängigkeit vom Albumin-Spiegel bei Transplantation. 47

Abbildung 23: eGFR 4 Wochen nach Transplantation in Abhängigkeit vom Serum-Harnstoff bei Transplantation. 47

Abbildung 24: eGFR 4 Wochen nach Transplantation in Abhängigkeit vom Donor Risk Index bei Transplantation. 47

8 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: pRIFLE - Kriterien nach (Akcan-Arikan et al., 2007)	12
Tabelle 2: Stadieneinteilung der Nierenfunktion nach K/DOQI	12
Tabelle 3: Organspenden nach Segmenten	15
Tabelle 4: Transplantationsübersicht	18
Tabelle 5: Altersgruppeneinteilung (Eppinger et al., 2016)	19
Tabelle 6: Herkunftsländer des Patientenkollektivs	19
Tabelle 7: Körpergewicht bei Lebertransplantation	20
Tabelle 8: Ätiologie des Leberversagens	22
Tabelle 9: Immunsuppressiva nach Transplantation	23
Tabelle 10: Prednisolonschema	23
Tabelle 11: Tacrolimus-Zielspiegel	24
Tabelle 12: CSA-Zielspiegel	24
Tabelle 13: CSA-Spitzenpiegel	25
Tabelle 14: Kenndaten zur Operation	26
Tabelle 15: Komplikationshäufigkeiten	26
Tabelle 16: Demographische Daten der 161 Patienten	29
Tabelle 17: Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen	31
Tabelle 18: CDK-Stadieneinteilung nach LTx	34
Tabelle 19: Delta-GFR 5 Jahre nach LTx, gruppiert nach CKD-Stadieneinteilung	34
Tabelle 20: GFR 5 Jahre nach LTx, gruppiert nach CKD-Stadieneinteilung	35
Tabelle 21: Delta-GFR 5 Jahre nach LTx, gruppiert nach CKD-Stadieneinteilung	35
Tabelle 22: GFR 5 Jahre nach LTx, gruppiert nach CKD-Stadieneinteilung	35
Tabelle 23: Relatives Risiko und Odds-Ratio zu sterben bei einem CKD-Stadium ≥ 3	36
Tabelle 24: Blutdruckeinteilung in Perzentilen	38
Tabelle 25: 24-h MAD Mittelwerte in Abhängigkeit eines ANV	39
Tabelle 26: eGFR-Mittelwerte vor Transplantation, gruppiert nach Hyper- und Normotension, berechnet nach vier verschiedenen Formeln	40
Tabelle 27: eGFR zu verschiedenen Zeitpunkten nach LTx in Abhängigkeit einer bestehenden Hypertonie	41
Tabelle 28: Parameter aller Transplantationen, gruppiert nach Auftreten eines Nierenversagens nach LTx	43

Tabelle 29: Unabhängige Risikofaktoren für einen GFR-Verlust nach einem Monat und einem Jahr, stratifiziert durch relative Risiken und Odds Ratios im Gesamtkollektiv.	44
Tabelle 30: Unabhängige Risikofaktoren für einen GFR-Verlust nach einem Monat und einem Jahr, stratifiziert durch relative Risiken und Odds Ratios bei Kindern ≤ 5 kg.	45
Tabelle 31: Unabhängige Risikofaktoren für einen GFR-Verlust nach einem Monat und einem Jahr, stratifiziert durch relative Risiken und Odds Ratios bei Kindern zwischen 5 und 10 kg.	45
Tabelle 32: Unabhängige Risikofaktoren für einen GFR-Verlust nach einem Monat und einem Jahr, stratifiziert durch relative Risiken und Odds Ratios bei Kindern und Jugendlichen > 10 kg.	46
Tabelle 33: Risikogruppe Galleleck	48
Tabelle 34: Risikogruppe Beatmungstage	48
Tabelle 35: Risikogruppe MELD-Score	49
Tabelle 36: Risikogruppe Donor-Risk-Index	49
Tabelle 37: Risikogruppe akutes/chronisches Leberversagen	49
Tabelle 38: Risikogruppe GW/RW	49
Tabelle 39: Risikogruppe Bilirubin	50
Tabelle 40: Risikogruppe Albumin	50
Tabelle 41: Unterschiede der eGFR zwischen CSA und Tacrolimus.....	51
Tabelle 42: Häufigkeit des akuten Nierenversagens nach den pRIFLE-Kriterien, stratifiziert nach der Ätiologie der Grunderkrankung	51
Tabelle 43: Häufigkeit des akuten Nierenversagens bei Re-Transplantierten.....	52
Tabelle 44: Häufigkeit des akuten Nierenversagens bei Nierentransplantierten	52

9 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ABPM	ambulatory blod pressure monitoring
ANV	akutes Nierenversagen
ARPKD	autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung
BD	Blutdruck
BRIC	beningne rezurrente Cholestase
CKD	chronic kidney disease
CLKT	combined liver and kidney transplantation
CMV	Cytomegalievirus
CNI	Calcineurininhibitor, chronische Niereninsuffizienz
CSA	Cyclosporin A
DAMP	damage-associated molecular pattern
DCD	donation after cardiac death
DRI	Donor Risk Index
ED	Einzel Dosen
eGFR	errechnete Glomeruläre Filtrationsrate
EPA	Einzelproteinanalysen
ESRD	end-stage renal disease
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GGA	Gallengangatresie
GW/RBW	graft weight-to-recipient body weight ratio
GW/RW	graft weight-to-recipient weight ratio
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HRS	Hepatorenales Syndrom
K/DOQI	National Kidney Foundation
KG	Körpergewicht
MAD	mittlerer arterieller Druck
MELD	Model for End-stage Liver Disease
OPTN	Organ Procurement and Transplantation network
OR	Odds-Ratio
OSA	obstruktives schlafapnoe Syndrom
PELD	Pediatric End-Stage Liver Disease

PFIC	Progressive familiäre intrahepatische Cholestase
pRIFLE	Risk Injury Failure Loss ESRD
PSC	Primäre sklerosierende Cholangitis
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron System
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SFSS	small-for-size Syndrom

10 DANKSAGUNG

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mich bei der Planung und Durchführung meiner Dissertation mit Rat und Tat unterstützt haben.

Insbesondere danke ich Herrn Prof. Dr. med. Rainer Büscher ganz herzlich für die Überlassung des Themas sowie für eine außergewöhnlich gute und intensive Betreuung, für die Präsentation unserer Ergebnisse auf wissenschaftlichen Fachkongressen und für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes während der Datenerhebung.

Außerdem danke ich Herrn Dr. med. Tobias Storbeck für die Beratung bei der Auswahl der Analyseparameter dieser Arbeit. Frau Bettina Cirkel danke ich für die Unterstützung bei der Erhebung der 24-h Blutdruckmessungen sowie der Urin-Proteinanalysen.

11 LEBENSLAUF

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.