

Marlena Christina Drückhammer

Dr. med.

Auswirkungen der Immunsuppression auf Gallengangskomplikationen nach Lebertransplantationen

Fach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Daniel Gotthardt

Seit der ersten Lebertransplantation in Deutschland im Jahr 1969 wurde das Verfahren zu einer heute weltweit anerkannten und erprobten Therapie für Lebererkrankungen im Endstadium entwickelt. Biliäre Komplikationen nach Lebertransplantationen stellen allerdings nach wie vor ein Problem dar und führen zu vermehrter Hospitalisierung, erhöhter Morbidität und Mortalität oder Retransplantation. Die Anastomosenstenosen (AS) und Gallenleckagen gehören dabei zu den häufigsten Komplikationen, beeinträchtigen aber nicht das Patienten- und Organüberleben. Nicht-Anastomosenstenosen (NAS) und ischämische Veränderungen der Gallenwege lassen sich dagegen als deutlich schwieriger therapieren. Insbesondere die ischämischen Cholangiopathien können erneute Transplantationen notwendig machen. Es wurden bereits einige Risikofaktoren für die Entstehung von Gallengangsstenosen identifiziert, jedoch zeigen unterschiedliche Studien verschiedene Risikofaktoren und insbesondere der Einfluss der Immunsuppression auf die Entstehung biliärer Stenosen wurde bisher nicht untersucht.

Zielsetzung dieser Studie war die Untersuchung von Risikofaktoren sowie des Einflusses der Immunsuppression auf die Entstehung biliärer Komplikationen. Weiterhin sollte der Zusammenhang der Gallengangskomplikationen mit Tod und Retransplantation untersucht werden. Dazu wurden die Lebertransplantationen analysiert, die am Universitätsklinikum Heidelberg zwischen dem 01.01.2007 und dem 01.01.2014 durchgeführt wurden. Von diesen 725 Transplantationen wurden 149 primär ausgeschlossen. Von den 576 übrigen Transplantationen gingen 472 Ersttransplantationen in die statistische Auswertung ein. Das Follow-up betrug $2,36 \pm 2,06$ Jahre. Unter den Ersttransplantationen kam es zu 132 AS (28%), 48 NAS (10%), 73 Gallenleckagen (15%) und 62 ischämischen Cholangiopathien (13%). Von den 48 NAS betrafen 44 Fälle den Spenderanteil des Ductus choledochus und sechs traten diffus in den peripheren Gallengängen auf. Bei 2 Patienten war beides vertreten. Anastomosenstenosen traten signifikant

häufig mit Gallenleckagen auf. Nicht-Anastomosenstenosen gingen signifikant häufig mit ischämischen Cholangiopathien einher.

Aus der Univariateanalyse potentieller Risikofaktoren für die Entstehung einer AS gingen das Geschlecht des Empfängers, die Geschlechtsübereinstimmung zwischen Spender und Empfänger, die eingeschränkte Perfusion der A. hepatica sowie die Gallenleckage als signifikante Risikofaktoren hervor. In der Multivariateanalyse zeigte sich, dass das Geschlecht des Patienten, die vaskulären Komplikationen sowie die Gallenleckage statistisch signifikante Risikofaktoren für die Entstehung einer AS sind.

Für die Entstehung einer NAS zeigten sich in der Univariateanalyse das Empfängeralter und die Transplantationsindikation als signifikant. In der Multivariateanalyse ergab sich kein statistisch signifikanter Risikofaktor.

Von den 382 Patienten, die in die Auswertungen der Immunsuppression eingingen, wurden 281 (74%) mit Ciclosporin und 101 (26%) mit Tacrolimus therapiert. 96 Patienten (25%) erhielten Mycophenolatmofetil (MMF) innerhalb der ersten 21 Tage nach der Transplantation, 154 (40%) im späteren Verlauf und 132 Patienten (36%) erhielten eine Immunsuppression ohne MMF. Der Vergleich der Calcineurin-Inhibitoren (CNI) zeigte keinen signifikanten Einfluss zwischen Patienten mit Ciclosporin und Patienten mit Tacrolimus auf die Entwicklung einer AS oder NAS. Allerdings konnte ein signifikanter Unterschied ($p=0,022$) für die Entstehung einer NAS ohne AS (isolierte NAS) demonstriert werden. In 19 von 20 Fällen einer isolierten NAS befanden sich die Patienten unter Ciclosporin Therapie. Die Therapie mit MMF zeigte keinen Einfluss auf biliäre Komplikationen. In der Kombination der CNIs mit MMF waren allerdings 17 der 20 isolierten NAS bei Patienten mit Ciclosporin mono zu finden. Anhand dieser Ergebnisse ist eine Ciclosporin Therapie ohne MMF nicht empfehlenswert.

Im gesamten Beobachtungszeitraum verstarben 140 Patienten (30%). Bei 79 Patienten (17%) war eine erneute Transplantation notwendig. In Hinblick auf die Gallengangsstenosen ergab sich kein Unterschied in Patienten- und Transplantatüberleben. Die ischämischen Cholangiopathien verkürzten dagegen hochsignifikant das retransplantationsfreie Überleben.