



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Einfluss einer Spendervorbehandlung mit niedrig-dosiertem Dopamin auf die Transplantatfunktion nach Lebertransplantation

Autor: Anja Grimm
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. U. Benck

Der eklatante Mangel an Spenderorganen bei gleichzeitig stetig wachsendem Bedarf stellt Deutschland vor große Herausforderungen. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit eines optimalen medizinischen Managements von Organspendern nach bestätigtem Hirntod, um die Zahl transplantabler Spenderorgane aus dem begrenzten „Spenderpool“ zu erhöhen und die Ergebnisse nach Organtransplantation zu verbessern.

Die Studien von Schnülle und Benck et al. ergaben, dass eine Vorbehandlung hirntoter Organspender mit niedrig-dosiertem Dopamin in einer Dosierung von 4 µg/kg/min mit einem besseren Outcome nach Nieren- und Herztransplantation einhergeht (Schnuelle et al., 2009; Benck et al., 2011; Schnuelle et al., 2017). So zeigte sich in der prospektiven, randomisierten multizentrischen Dopaminstudie konfirmatorisch eine verbesserte Frühfunktion der Organe nach Nierentransplantation, die sich gemäß aktueller Langzeitdaten in ein signifikant verbessertes 5-Jahres-Transplantatüberleben fortsetzt, sofern der (Multi-)Organspender ausreichend lang (≥ 7,1 Stunden) und bis zur Organentnahme mit Dopamin behandelt wurde (Schnuelle et al., 2009; Schnuelle et al., 2017). Die *Post-hoc*-Analyse der Herztransplantatempfänger aus dieser Studie zeigte zudem, dass die Spendervorbehandlung mit Dopamin mit einem signifikant besseren Patientenüberleben 3 Jahre nach Herztransplantation assoziiert ist (Benck et al., 2011).

Ziel der vorliegenden Arbeit war jetzt, ergänzend das Outcome von Lebertransplantatempfängern, die eine Leber von einem Multiorganspender der randomisierten Dopaminstudie erhalten hatten, zu untersuchen und somit mögliche negative Effekte von niedrig-dosiertem Dopamin auf die Spenderlebern und deren Funktion im Empfänger weitestgehend auszuschließen.

Diese Sicherheitsanalyse ist in die prospektive, randomisierte Dopaminstudie der Nieren eingebettet (Schnuelle et al., 2009), wobei retrospektiv das Outcome von 212 Lebertransplantatempfängern aus 32 europäischen Zentren analysiert wurde, die ihre Leber von einem zwischen März 2004 und August 2007 in die Dopaminstudie eingeschlossenen Multiorganspender bekommen hatten. Dabei erhielten die Organspender der Interventionsgruppe nach Feststellung des irreversiblen Hirnfunktionsausfalls eine kontinuierliche Infusion von niedrig-dosiertem Dopamin (4 µg/kg/min) bis zum „Crossclamping“ bei Organentnahme und vor der Kältepräservierung. Sämtliche klinisch relevanten Outcome-Daten nach Lebertransplantation wurden mittels spezifischer Fragebögen an die Empfängerzentren und über Eurotransplant erhoben.

Wir erhoben serielle Laborparameter der ersten Woche post transplantationem, die bekannte Surrogatmarker der frühen Lebertransplantatfunktion darstellen. Weiterhin analysierten wir kritische klinische Ereignisse der Frühphase sowie bis ein Jahr nach Transplantation: Das Auftreten früher arterieller Thrombosen, die Notwendigkeit von Nierenersatztherapien (Hämodialyse/Hämo(dia)filtration), das Auftreten bioptisch gesicherter akuter Abstoßungsreaktionen bzw. ischämischer Gallengangsläsionen oder die Notwendigkeit früher Retransplantationen. Zudem wurde die Krankenhausmortalität sowie das Transplantat- und Patientenüberleben bis drei Jahre nach Transplantation in Abhängigkeit davon untersucht, ob die Empfänger ein mit Dopamin vorbehandeltes bzw. nicht vorbehandeltes Organ erhalten hatten. Der Einfluss der Dopamin-Spenderkonditionierung auf die 3-Jahres-Funktionsrate der Transplantate wurde zudem in einer Cox Regression mittels multivariater Adjustierung an potentielle Störvariablen analysiert.

Zur weiteren Validierung der Befunde wurden ergänzende Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Die Ergebnisse nach Lebertransplantation zeigten zwischen den Empfängern eines Dopamin-vorbehandelten versus nicht vorbehandelten Organs weder signifikante Unterschiede in der frühen Transplantatfunktion noch hinsichtlich der Inzidenz multipler ergebnisrelevanter klinischer Ereignisse in

der Frühphase und bis ein Jahr nach erfolgter Lebertransplantation. Sowohl die Krankenhausmortalität als auch das Transplantat- und Patientenüberleben nach einem, zwei und drei Jahren posttransplant waren zwischen den Gruppen sehr vergleichbar. Eine Spendervorbehandlung mit Dopamin war keine unabhängige erklärende Variable des Transplantatverlustes bis einschließlich drei Jahre nach Lebertransplantation. Auch nach Ausschluss von Hochrisiko-Subgruppen (Empfänger mit hepatozellulärem Karzinom als Grunderkrankung, Patienten mit kombinierten Organtransplantaten) bestätigte sich die Neutralität der Spendervorbehandlung mit Dopamin auf die Ergebnisqualität nach Lebertransplantation.

Mit der vorliegenden, in die Datenbank der prospektiven, randomisierten multizentrischen Dopaminstudie eingebetteten Sicherheitsanalyse der Lebern konnte ein sehr weitgehender Ausschluss schädlicher Effekte einer Spenderkonditionierung mit niedrig-dosiertem Dopamin auf den kurz- und mittelfristigen klinischen Verlauf von Lebertransplantatempfängern bis drei Jahre post transplantationem erbracht werden. Unsere Ergebnisse bestätigen und erweitern eine frühere Registerarbeit auf Eurotransplant-Ebene, die konkordant keine schädlichen Effekte der Anwendung von Katecholaminen beim Multiorganspender auf das Outcome von Patienten nach Lebertransplantation finden konnte (Schnuelle et al., 2001).

Die im Gegensatz dazu stehenden erheblich prognoseverbessernden Wirkungen von Spender-Dopamin in der Nieren- und Herztransplantation (Schnuelle et al., 2009; Benck et al., 2011; Schnuelle et al., 2017) sind nach aktueller Datenlage nicht hämodynamisch vermittelt (Fortenberry et al., 1997, Berger et al., 2000), sondern basieren auf den intrazellulär antioxidativen Eigenschaften des Dopamin-Moleküls, wodurch die Organe vor den deletären Schäden der Kaltischämie, bestehend aus einem Teufelskreis zwischen Calcium-Imbalance durch oxidativen Stress, ATP-Depletion und fortgesetzt exzessiver ROS-Generation geschützt werden (Yard et al., 2004; Brinkkoetter et al., 2008; Vettel et al., 2014).

Warum greifen diese schützenden Mechanismen der Dopaminvorbehandlung des Multiorganspenders bei Nieren und Herzen, nicht jedoch bei zu transplantierenden Lebern?

Ein Erklärungsansatz hierzu liegt in der schnellen intrazellulären Inaktivierung von Dopamin in Hepatozyten aufgrund der hier organspezifisch hohen Expression des beim Abbau von Dopamin zentral beteiligten Enzyms Catechol-O-Methyltransferase, wodurch die intrazellulär antioxidativen Eigenschaften von Dopamin unter den Bedingungen der klinischen Lebertransplantation *in-vivo* aufgehoben werden (Kopin et al., 1985; Yan et al., 2002, Yard et al., 2004).

Unsere Sicherheitsanalyse zeigt mit hoher interner Validität, dass niedrig-dosiertes Spenderdopamin mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit Lebertransplantate nicht schädigt.

Die vorliegende, deutlich erweiterte Evidenz über die Unbedenklichkeit einer Spendervorbehandlung mit niedrig-dosiertem Dopamin für Empfänger von Lebertransplantaten ermöglicht es jetzt, die organprotektiven und prognoseverbessernden Effekte von Dopamin in der Nieren- und Herztransplantation zu realisieren. Aufgrund der aktuell vollständigeren Datenlage erscheint es gerechtfertigt, niedrig-dosiertes Spender-Dopamin als Therapiestandard für das optimale Management des hämodynamisch stabilen, hirntoten Multiorganspenders einzuführen.