

M. Oppert¹, U. Neumann², A. Pascher²,
Ch. Storm¹, T. Lang², R. Neuhaus²,
U. Frei¹, P. Neuhaus², A. Kahl¹

Langzeitüberleben nach kombinierter Leber- und Nierentransplantation

Die kombinierte Leber- und Nierentransplantation (LNTX) ist ein etabliertes Therapieverfahren für Patienten mit fortgeschrittener und nicht reversibler Leber- und Niereninsuffizienz. Patienten mit Hepatitis B oder C und (prä)terminaler Niereninsuffizienz, polyzystischer Leber- und Nierendegeneration sowie primärer Hyperoxalurie Typ I (pHI) befinden sich besonders häufig unter den mit einer LNTX Behandelten. In der vorliegenden Arbeit werden retrospektiv die Langzeitüberlebens- und Transplantatfunktionsdaten von 68 Patienten, die in unserem Zentrum von 1992 bis 2008 kombiniert transplantiert wurden, untersucht und hinsichtlich ihrer hepatischen Grunderkrankung analysiert. Die Patienten hatten einen medianen MELD Score von 21 und dialysierten im Median 24 Monate. 74% der Patienten war nach einer mittleren Beobachtungszeit von 7,7 Jahren noch am Leben. Acht Patienten verstarben während des postoperativen Aufenthaltes innerhalb der ersten von sechs Monaten nach LNTX. Das 1-, 5- und 10-Jahresüberleben betrug 88%, 80% und 63% und war mit den Ergebnissen der orthotopen Lebertransplantation in unserer Klinik vergleichbar. Unterschiede im Patienten- oder Organüberleben in Bezug auf die Lebergrunderkrankung ließen sich in unserem Kollektiv nicht nachweisen. Somit hat sich die kombinierte Leber- und Nierentransplantation in unserer Klinik als eine gute Therapieoption bei Patienten mit terminaler Leber- und Nierenerkrankung erwiesen.

Schlüsselwörter: Leber, Niere, Transplantation, Überleben, Oxalose, Hepatitis

Long Term Survival after Combined Liver- and Kidney Transplantation

Combined liver and kidney transplantation is an established therapeutic option in patients with profound and irreversible liver and kidney failure. Patients with hepatitis B or C and chronic renal failure, with polycystic liver and kidney disease and patients with primary hyperoxaluria typ I (pHI) are the main groups of patients qualifying for this operation. We retrospectively evaluated long-term survival of 68 patients undergoing combined transplantation in our center from 1992 to 2008 and compared them regarding to their respective underlying liver disease. Patients had a median MELD score of 21 and were on dialysis for a median of 24 months. 74% of the patients were alive after a mean follow up period of 7.7 years. Eight patients died during hospital stay within six months. The 1-, 5- and 10-year survival is 88%, 80% and 63%, respectively and is comparable with the results of OLT alone. There were no

¹Medizinische Klinik m. S. Nephrologie und internistische Intensivmedizin und
²Klinik für Allgemein-, Transplantations- und Visceralchirurgie der Charité, Campus Virchow-Klinikum, Universitätsmedizin Berlin, Berlin

differences regarding patient or organ survival within the three main diagnostic groups. Combined liver and kidney transplantation is a save therapeutic option for patients with end stage liver and kidney disease.

Key words: liver, kidney, transplantation, survival, oxalosis, hepatitis

Abkürzungen

LNTX	Leber-Nierentransplantation
pH I	primäre Hyperoxalurie Typ I
OLT	orthotope Lebertransplantation
NTX	Nierentransplantation
IL	Interleukin
ATG	anti-Thymozytenglobulin
MMF	Mycophenolat Mofetil
MELD	Model for End-stage Liver Disease
HD	Hämodialyse

Einleitung

Die erste erfolgreiche kombinierte Leber- und Nierentransplantation wurde 1984 von Margreiter durchgeführt (1). Durch diese Maßnahme konnte dem negativen Einfluss entgegengewirkt werden, den eine (prä)terminale Niereninsuffizienz auf die Prognose von Patienten nach alleiniger OLT haben kann (2-6). Indikationen für die LNTX sind nicht reversible Endstadien einer chronischen Lebererkrankung mit begleitender, ebenfalls nicht reversibler (prä)terminaler Niereninsuffizienz. Dies kann z.B. auf Dialysepatienten mit Hepatitis B oder C- assoziierter Leberzirrhose oder auf Patienten mit polyzystischer Leber- und Nierendegeneration zutreffen. In seltenen Fällen können auch Patienten mit normaler Leberfunktion, aber angeborenem Enzymdefekt (z.B. primäre Hyperoxalurie Typ I [pHI]) Kandidaten für eine LNTX sein. In den letzten Jahren ist die Anzahl der

LNTX steigend. Dies liegt nicht nur an der zunehmenden Expertise der einzelnen Transplantationszentren, sondern auch an der Einführung des MELD Scores, der niereninsuffiziente Patienten bei der Allokation von Lebertransplantaten bevorzugt (5). Darüber hinaus finden sich in der Literatur Berichte über einen protektiven Effekt der kombiniert transplantierten Leber auf das Überleben des Nierentransplantates (7,8). Der Grund hierfür ist in einer geringeren Rejektionsrate der Nierentransplantate bei simultaner LNTX zu sehen (7-9). Ob Unterschiede hinsichtlich des Patienten- oder Transplantatüberlebens zwischen den verschiedenen Indikationen nachweisbar sind, ist unklar. In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir daher das Langzeitpatienten- und Transplantatüberleben unserer LNTX Patienten hinsichtlich ihrer unterschiedlichen hepatischen Grunderkrankungen.

Patienten und Methoden

Patienten

Im Zeitraum von August 1992 bis Oktober 2008 wurden in unserer Klinik bei 68 Patienten 69 LNTX durchgeführt und die mit dieser Therapiemaßnahme erzielten Ergebnisse retrospektiv analysiert. Die hepatische Grunderkrankung war bei 26 Patienten eine infektiöse Hepatitis B oder C, bei 22 Patienten eine polyzystische Leber- und Nierendegeneration, bei 9 Patienten eine pH I. Bei

elf Patienten waren andere Lebererkrankungen (toxisch, primäre biliäre Zirrhose, Transplantatversagen, kryptogen) der Grund für die orthotope Lebertransplantation (OLT) (Tabelle 1).

Als renale Grunderkrankung wurde bei 24 der 26 Hepatitispatienten eine Glomerulonephritis von den zuweisenden Zentren angegeben. Bei einer Hepatitispatientin lag eine diabetische Nephropathie vor, bei einem weiteren Hepatitispatienten blieb die Ursache der chronischen Niereninsuffizienz ungeklärt. Die Patienten mit polyzystischer Leberdegeneration waren alle in Folge ihrer Grunderkrankung zum Zeitpunkt der Transplantation präterminal oder terminal niereninsuffizient. Alle neun Patienten mit pH I waren zum Transplantationszeitpunkt auf Grund ihrer Erkrankung dialysepflichtig. Von den elf Patienten, die aus anderen Gründen lebertransplantiert wurden, wiesen vier Patienten eine GN, zwei Patienten ein Calineurininhibitor- assoziiertes Nierenversagen auf und ein Patient hatte eine diabetische Nephropathie. Bei vier Patienten konnte die renale Grunderkrankung nicht diagnostiziert werden.

Chirurgische Technik

Die Lebertransplantation erfolgte in der an anderer Stelle beschriebenen Technik (10). Die Nierentransplantation erfolgte in der Regel extraperitoneal über einen separaten Zugang unmittelbar im Anschluss an die Lebertransplantation. Auswahlkriterien für die Empfänger waren Blutgruppenkompatibilität und Vermeidung großer Unterschiede zwischen Spender und Empfänger hinsichtlich der Größe und des Gewichts. Die Empfängerauswahl erfolgte unabhängig von der Anzahl der HLA-Übereinstimmungen. Auch ein positives Cross-Match war keine Kontraindikation für die Durchführung der LNTX (11).

Tab. 1: Patientencharakteristika der Patienten vor Transplantation

	Alle n=68	Hepatitis n=26	Zysten n=22	Oxalose n=9	Andere n=11	p-Wert
Alter	53 (43,5-58)	50,5 (44,5-56,3)	57 (52,5-57,3)	27 (23-45)	56 (48,8-61)	0,002
MELD Score	21 (20-23)	20 (20-23)	21 (20-23)	20 (20-21)	22 (21-26)	0,299
HD Dauer prä TX	24 (3-61)	33 (4,8-96)	18 (3,5-48)	61 (49-106)	3 (0-24)	0,013

Immunsuppression

Die primäre Immunsuppression bestand in der Regel aus einer Quadrupeltherapie (ATG oder IL-2 Rezeptor Ak, CyA oder Tacrolimus, Azathioprin oder MMF sowie (Methyl)-prednisolon). Rejektionen wurden mit einer Urbasonpuls-therapie (500 mg/Tag für 3-5 Tage) behandelt. Im Falle einer Steroid-resistenten Rejektion wurde in der Regel der monoklonale Antikörper OKT3 (Orthoclone, Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Deutschland) verabreicht.

Statistische Auswertungen

Für die statistische Auswertung wurde SPSS Version 16.0 verwendet. Das Patienten- und Transplantatüberleben wurde mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet und einzelne Gruppen mit dem log rank Test verglichen. Die Beschreibung der Patientencharakteristik (Alter, MELD Score, Dialysedauer) wurde als Median (interquartile range [IQR]) angegeben. Unterschiede wurden mit dem Kruskal-Wallis Test berechnet. Ein p-Wert von < 0,05 wurde als signifikant angesehen.

Ergebnisse

Alter, MELD score und Dialysedauer zum Zeitpunkt der Transplantation sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Patienten waren im Median (IQR) 53 (43,5 – 58) Jahre alt. Dabei waren die Patienten mit pH I mit 27 (23-45) Jahren signifikant jünger (p= 0,002) als die Patienten der anderen Diagnosegruppen. Die Dialysedauer vor der LNTX war bei den Patienten, die keiner unserer drei Hauptgruppen zugeordnet werden konnten, am kürzesten und bei pH I-Patienten am längsten (3 [1-24] vs. 61 [49-106] Mo-

nate; p= 0,013).

Verlauf während des Krankenhausaufenthaltes

88% der Patienten (n=60) verließen nach erfolgreicher LNTX und einer medianen Liegedauer von 36 (28-54) Tagen die Klinik. Unter diesen Patienten war eine Patientin mit pH I, die auf Grund von Thrombosierungen der Leber- und Nierengefäße eine sofortige Re-LNTX erhielt. Auch sie zeigte nach der Re-LNTX eine gute Organfunktion. Elf Patienten (16%) mussten während des stationären Aufenthaltes dialysiert werden. Zusätzlich wurden die neun Patienten mit pH I unabhängig von der Nierenfunktion postoperativ so lange dialysiert, bis ihre Serum-Oxalatspiegel dauerhaft im Normbereich lagen. Zwei Nierentransplantate waren in der frühen postoperativen Phase ohne ausreichende Perfusion und mussten entfernt werden.

Zwei weitere Patienten verstarben, weil die Leber postoperativ keine ausreichende Funktion aufnahm. Sechs weitere Patienten starben während der postoperativen Phase an septischen Komplikationen im Rahmen eines Multiorganversagens.

Bei 12 Patienten kam es zu Blutungskomplikationen im Bereich des Lebertransplantates, so dass eine chirurgische Revision notwendig wurde. Bei zwei dieser Patienten kam es zusätzlich auch zu Blutungen im Bereich des Nierentransplantates.

Patienten mit pH I waren im Vergleich zum Gesamtkollektiv signifikant länger im Krankenhaus (52 [27-90] vs. 36 [28-54] Tage; p=0,035, Kruskal Wallis-Test).

Rejektionen

Bei 14 Patienten (Hepatitis 3, Zysten 5, Oxalose 4, andere 2) kam es während des Verlaufes zu akuten Rejektionen, so dass eine Urbasonpuls-therapie notwendig wurde. Sechs dieser Patienten zeigten darüber hinaus eine steroidresistente Rejektion, von denen fünf mit OKT3 behandelt wurden und ein Patient von Cyclosporin auf Tacrolimus umgestellt wurde. Das Cross-Match war bei 62 Patienten negativ und 6 Patienten positiv. Die sechs Patienten mit positivem Cross-Match wiesen allerdings im Vergleich zum Gesamtkollektiv keine höhere Rejektionsrate auf.

Langzeitverlauf

Der mittlere Beobachtungszeitraum betrug 7,7 Jahre (4 Monate bis 16,4 Jahre). Das durchschnittliche Überleben aller Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum betrug 74%. Von den 18 Patienten, die während dieser Zeit verstarben, überlebten 8 Patienten nicht die ersten sechs Monate. Drei weitere verstarben innerhalb von 2 Jahren und die restlichen sieben Patienten nach > 100 Monaten. Das 1/5/10-Jahresüberleben des Gesamtkollektives lag bei 88%, 80% und 63%, das der Lebertransplantate bei 88%, 80% und 60%; das der Nierentransplantate bei 88%, 80% und 43% (Tabelle 2, Abbildung 1 und 2). Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Diagnosegruppen ließen sich nicht feststellen. Tendenziell überlebten die Patienten mit polyzystischer Leberdegeneration am längsten und die Patienten, die keiner der drei Hauptdiagnosegruppen zugeordnet werden konnten, am kürzesten.

Tab. 2: Ein-Jahres-, 5-Jahres- und 10-Jahresüberleben der Patienten, Lebertransplantate (LTX) und Nierentransplantate (NTX) bei allen Patienten und aufgeteilt nach den jeweiligen hepatischen Grunderkrankungen. Zwei Patienten entzogen sich der Nachbeobachtung nach 4 und 6 Jahren. Eine Oxalosepatientin verlor unmittelbar postoperativ beide Organe und wurde sofort retransplantiert.

	Alle n=68			Hepatitis n=26			Zysten n=22			Oxalose n=9			Andere n=11		
	Pa-tienten	LTX	NTX	Pa-tienten	LTX	NTX	Pa-tienten	LTX	NTX	Pa-tienten	LTX	NTX	Pa-tienten	LTX	NTX
1 Jahr	88%	88%	88%	88%	88%	88%	86%	86%	86%	89%	78%	78%	91%	91%	91%
5 Jahre	80%	80%	72%	71%	71%	76%	86%	86%	71%	89%	78%	50%	82%	82%	82%
10 Jahre	63%	60%	43%	58%	58%	52%	77%	77%	60%	67%	58%	30%	45%	26%	18%

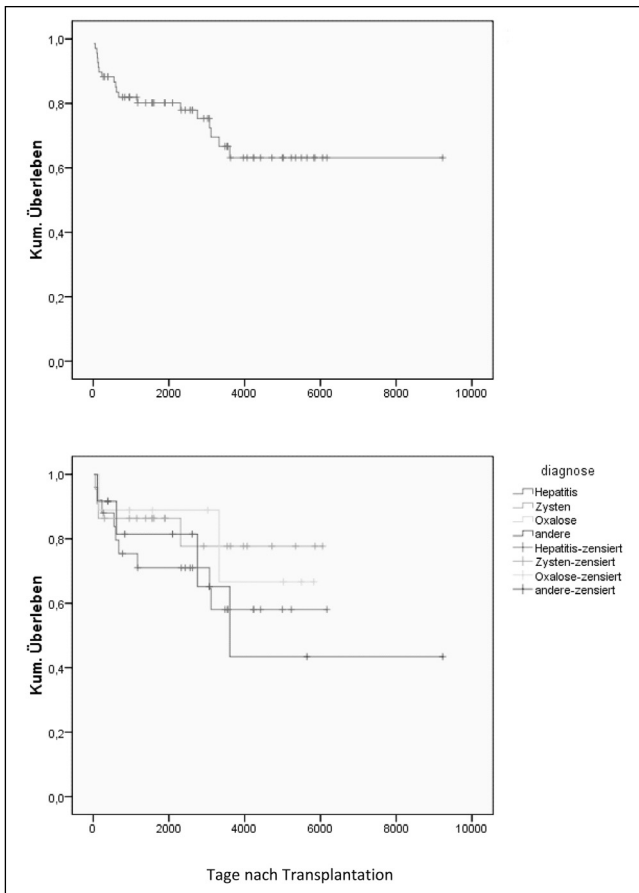


Abb. 1: Langzeitpatientenüberleben nach kombinierter Leber- und Nierentransplantation für alle Patienten (oben) und unterteilt nach Diagnosegruppen (unten)

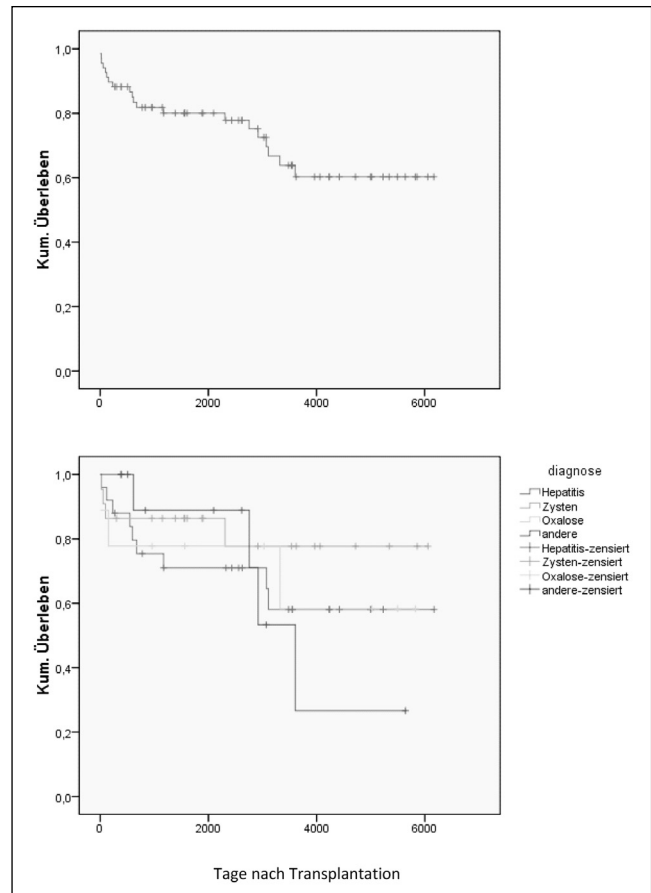


Abb. 2: Langzeitlebertransplantatüberleben nach kombinierter Leber- und Nierentransplantation für alle Patienten (oben) und unterteilt nach Diagnosegruppen (unten)

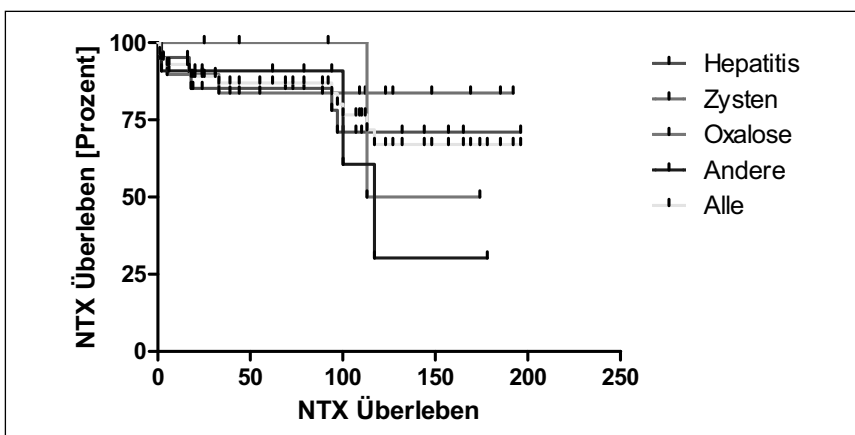


Abb. 3: Langzeitnierentransplantatüberleben nach kombinierter Leber- und Nierentransplantation

Diskussion

Die kombinierte LNTX hat sich seit ihrer ersten Durchführung im Jahre 1984 zu einer erfolgreichen Methode zur Behandlung von Patienten mit nicht reversibler (prä)terminaler Leber- und Nierenerkrankung entwickelt. Das Langzeitüberleben innerhalb der ersten fünf Jahre ist, trotz des größeren chirurgi-

schen Eingriffes, dem nach alleiniger OLT vergleichbar. So lag das 5-Jahresüberleben nach alleiniger orthotoper Lebertransplantation in unserem Zentrum bei 82% (12) und nach LNTX bei 80%. Auf Grund des größeren chirurgischen Eingriffes und der erheblichen Co-Morbidität der Patienten ist die frühe postoperative Komplikationsrate nach LNTX etwas höher als bei Patien-

ten nach alleiniger OLT. Nach Entlassung aus dem Krankenhaus ist der weitere Verlauf der kombiniert transplantierten Patienten aber mit dem nach OLT vergleichbar (5,12,13).

In unserem Kollektiv wurden überwiegend Patienten mit drei Hauptdiagnosen kombiniert transplantiert: Patienten mit Hepatitis B oder C-assoziiierter Zirrhose und Glomerulonephritis, Patienten mit polyzystischer Leber- und Nierendegeneration sowie Patienten mit pH I.

Die Langzeitpatientenüberlebensrate dieser drei Gruppen unterschied sich nicht voneinander. Dies steht im Gegensatz zu Daten aus der Literatur und der eigenen Klinik (12,18), die für Patienten mit Hepatitis B- oder C-assoziiierter Leberzirrhose und alleiniger OLT ein im Vergleich zum Gesamtkollektiv der lebertransplantierten Patienten schlechteres Langzeitüberleben aufwiesen. Diese Diskrepanz ist zwar auch von anderen Arbeitsgruppen beobachtet (19) worden, findet aber möglicherweise in der geringen Fallzahl der LNTX Patienten ihre Erklärung.

Eine seltene, aber wichtige Indikation zur LNTX kann die pH I sein. Bei diesem in der Leber lokalisierten autosomal rezessiv vererbten Enzymdefekt kommt es zu einer vermehrten Ablagerung von Kalziumoxalat in der Niere mit Urolithiasis, Nephrocalzinose und schließlich dem Auftreten einer terminalen Niereninsuffizienz. Im weiteren Verlauf besteht die Gefahr der Akkumulation von Oxalat im Körper mit Ablagerung in Knochen, Haut, Herz, Blutgefäßen, Retina und Nerven. Die alleinige Nierentransplantation stellt für diese Patienten nur selten eine realistische Option dar, da es meist innerhalb weniger Monate oder Jahre zum erneuten NTX-Versagen kommt, auch wenn perioperativ mittels Hämodialysen der Oxalatspiegel gesenkt wurde (14). Durch eine alleinige OLT könnte der Enzymdefekt behoben werden und das Auftreten von Oxalatablagerungen theoretisch verhindert werden. Häufig ist es jedoch so, dass die Patienten erst dann diagnostiziert werden, wenn die Nierenfunktion schon erheblich eingeschränkt ist. In diesem Fall stellt die kombinierte LNTX eine kausale Therapieoption dar, indem sie den Enzymdefekt behebt und die Nierenfunktion wiederherstellt. Wichtig im postoperativen Verlauf ist unserer Meinung nach allerdings, dass alle Maßnahmen (ggf. auch eine aggressive Dialysetherapie trotz vorhandener NTX-Funktion) ergriffen werden, um den Serum-Oxalatspiegel dauerhaft im Normbereich zu halten. Nur so kann die neue NTX-Niere vor einer erneuten unphysiologischen Oxalatbelastung geschützt werden, welche in den ersten Monaten bis Jahren nach der LNTX trotz Korrektur des Enzymdefekts auftreten kann. Diese Oxalatbelastung nach erfolgreicher LNTX ist durch die Freisetzung der im Körper von pH-I-Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ubiquitär entstandenen Oxalatablagerungen zu erklären.

Bei der polyzystischen Leber- und Nierendegeneration weisen die Patienten in der Regel eine (prä)terminale Niereninsuffizienz bei erhaltener hepatischer Funktion auf. Die Indikation zur kombinierten Transplantation besteht, wenn die Lebensqualität auf Grund der Hepatomegalie massiv eingeschränkt ist oder eine Leberinsuffizienz eintritt. Letzteres ist bei diesen Patienten jedoch fast nie der Fall. Auch bei den meisten unserer Patienten lag ein Child A Stadium der Lebererkrankung vor (14 von

22). Die Nierenfunktion war bei allen Patienten mit polycystischer Leber- und Nierendegeneration erheblich eingeschränkt: Nur vier Patienten waren zum Zeitpunkt der Transplantation nicht dialysepflichtig.

Die genaue Diagnose der renalen Grunderkrankung ist für die erfolgreiche kombinierte Transplantation von großer Bedeutung. Wichtig ist, dass Patienten mit passageren akuten Nierenfunktionsverschlechterungen von solchen mit chronischer Niereninsuffizienz abgegrenzt und nicht kombiniert transplantiert werden, da die Nierenfunktion bei diesen Patienten in aller Regel nicht dauerhaft eingeschränkt bleibt. Eine Besonderheit stellen in diesem Zusammenhang die Patienten mit einem so genannten hepato-renalen Syndrom (HRS) dar. Da sich die Nierenfunktion bei diesen Patienten nach erfolgreicher OLT wieder erholt (15,16), sollten diese Patienten nicht kombiniert transplantiert werden. Auch verbessert eine kombinierte Transplantation bei Patienten mit HRS die Prognose nicht (16). Einer sorgfältigen Anamnese und Diagnostik kommt daher eine besondere Bedeutung zu. Zur Basisdiagnostik gehören Blut- und Urinuntersuchungen incl. eines Harnsedimentes. Die Bestimmung der Urinelektrolyte kann mitunter hilfreich sein, ein HRS gegen andere Formen der Niereninsuffizienz abzugrenzen. Ein Ultraschall der Nieren muss immer durchgeführt werden. In unklaren Fällen sollte eine Nierenbiopsie erfolgen. Diese ist jedoch nicht in allen Fällen wegweisend.

Immunologisch scheint das Lebertransplantat die transplantierte Niere zu „schützen“. So werden bei kombiniert transplantierten Patienten hyperakute Abstoßungen der Niere praktisch nicht beobachtet (8,13). Auch scheinen akute Rejektionen in Anzahl und Ausmaß bei kombiniert transplantierten Nierentransplantaten im Vergleich zu alleiniger Nierentransplantation verringert zu sein (11,17). Dies ist besonders bemerkenswert, da das HLA-Match bei LNTX im Vergleich zu alleiniger NTX deutlich schlechter ist und gelegentlich sogar gegen ein positives Cross-Match transplantiert wird. Der genaue Mechanismus dieses protektiven Effektes ist unklar. Es ist davon auszugehen, dass von der transplantierten Leber ein Teil der Antikörper absorbiert wird, die gegen das Nierentransplantat gerichtet

sind. Des Weiteren ist anzunehmen, dass durch eine LNTX nicht nur die Rejektionsrate von Nierentransplantaten gesenkt werden kann, sondern auch deren Langzeitfunktion positiv beeinflusst wird. So betrug z.B. das 5-Jahresüberleben für die Nierentransplantate unserer LNTX-Patienten 72%, während das 5-Jahresüberleben nach alleiniger NTX in Deutschland bei 70% liegt (20).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die kombinierte LNTX eine sichere Behandlungsmethode ist. Die Patientenüberlebens- und Transplantatfunktionsraten nach LNTX sind mit den Ergebnissen nach alleiniger OLT vergleichbar. Auf Grund der Comorbidität der Patienten ist die frühe postoperative Sterblichkeit nach LNTX zwar relativ hoch, danach ist das 5- und 10-Jahresüberleben mit 80% und 63% allerdings sehr gut. Die Prognose nach LNTX in Bezug auf die einzelnen hepatischen Grunderkrankungen ist in unserem Kollektiv nicht signifikant unterschiedlich. Vor Anmeldung zur LNTX sollte die renale Grunderkrankung des Betroffenen immer diagnostiziert und unbedingt gegen eine reversible Nierenfunktionsverschlechterung (insbesondere das HRS) abgegrenzt werden.

Literatur

1. Margreiter R, Kramar R, Huber C et al. (1984) Combined liver and kidney transplantation. *Lancet* 1: 1077-1078
2. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ (2002) Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 35: 1179-1185
3. Sanchez EQ, Gonwa TA, Levy MF et al. (2004) Preoperative and perioperative predictors of the need for renal replacement therapy after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 78: 1048-1054
4. Burra P, Senzolo M, Masier A et al. (2008) Factors influencing renal function after liver transplantation. Results from the MOST, an international observational study. *Dig Liver Dis*
5. Davis CL (2008) Controversies in combined liver-kidney transplantation: indications and outcomes. *Transplant Rev (Orlando)* 22: 82-88
6. Busutil RW, Memic LD, Quinones-Baldrich W, Hiatt JR, Ramming KP (1986) Liver transplantation at UCLA. Program development, organization, initiation, and early results. *Am J Surg* 152: 75-80
7. Rasmussen A, Davies HF, Jamieson NV, Evans DB, Calne RY (1995) Combined transplantation of liver and kidney from the same donor protects the kidney from rejection and improves kidney graft survival. *Transplantation* 59: 919-921
8. Creput C, Le FG, Bahri R et al. (2003) Detection of HLA-G in serum and graft biopsy associated with fewer acute rejections following combined liver-kidney transplantation: possible implicati-

- ons for monitoring patients. *Hum Immunol* 64: 1033-1038
9. Flye MW, Duffy BF, Phelan DL, Ratner LE, Mohanakumar T (1990) Protective effects of liver transplantation on a simultaneously transplanted kidney in a highly sensitized patient. *Transplantation* 50: 1051-1054
 10. Neuhaus P, Platz KP (1994) Liver transplantation: newer surgical approaches. *Baillieres Clin Gastroenterol* 8: 481-493
 11. Neumann UP, Lang M, Moldenhauer A et al. (2001) Significance of a T-lymphocytotoxic crossmatch in liver and combined liver-kidney transplantation. *Transplantation* 71: 1163-1168
 12. Pfitzmann R, Nussler NC, Hippler-Benscheidt M, Neuhaus R, Neuhaus P (2008) Long-term results after liver transplantation. *Transpl Int* 21: 234-246
 13. Lang M, Neumann U, Kahl A, Steinmüller T, Frei U, Neuhaus P (2001) [Combined liver and kidney transplantation: indications and long-term follow-up]. *Chirurg* 72: 1154-1159
 14. Jamieson NV (2005) A 20-year experience of combined liver/kidney transplantation for primary hyperoxaluria (PH1): the European PH1 transplant registry experience 1984-2004. *Am J Nephrol* 25: 282-289
 15. Storm C, Bernhardt WM, Schaeffner E et al. (2007) Immediate recovery of renal function after orthotopic liver transplantation in a patient with hepatorenal syndrome requiring hemodialysis for more than 8 months. *Transplant Proc* 39: 544-546
 16. Ruiz R, Kunitake H, Wilkinson AH et al. (2006) Long-term analysis of combined liver and kidney transplantation at a single center. *Arch Surg* 141: 735-741
 17. Margreiter R, Steurer W, Spechtenhauser B, Kohngrainer A (2000) Kidney transplantation together with another solid organ from the same donor – a single-center progress report. *Clin Nephrol* 53: suppl-43
 18. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR (2002) The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 122: 889-896
 19. del Pozo AC, Martín JD, Rodríguez-Laiz G, Sturdevant M, Iyer K, Schwartz M, Schiano T, Lerner S, Ames S, Bromberg J, Thung S, de Boccardo G (2009) Outcome of combined liver and kidney transplantation in hepatitis C: a single-center long-term follow-up experience. *Transplant Proc* 41: 1713-6
 20. CTS-Studie: Funktionsraten nach Nierentransplantation (Deutschland 1998.2007). www.dso.de/grafiken/g42.html.

Dr. Michael Oppert
Medizinische Klinik m. S. Nephrologie
und internistische Intensivmedizin
Charité Campus Virchow-Klinikum
Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
oppert@charite.de
