

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Viszerale Transplantationschirurgie

Prof. Dr. med. Lutz Fischer

Impact on the hepatic flow velocity after pediatric combined liver-kidney transplantation compared to isolated pediatric liver transplantation—A matched-pair analysis

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Jessica Verena Hellenkemper

aus Bonn

Hamburg 2020

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 26.05.2020

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, die Vorsitzende: Prof. Dr. Uta Herden

Prüfungsausschuss, zweite Gutachterin: Prof. Dr. Martina Sterneck

Inhaltsverzeichnis

1. Zugrundeliegende Publikation	4
2. Zusammenfassende Darstellung	14
3. Literaturverzeichnis.....	24
4. Abkürzungsverzeichnis	29
5. Deutsche Zusammenfassung	30
6. Englische Zusammenfassung	31
7. Erklärung des Eigenanteils	32
8. Danksagung.....	33
9. Lebenslauf	34
10. Eidesstattliche Erklärung.....	35

1. Zugrundeliegende Publikation

Received: 4 March 2019 | Revised: 13 July 2019 | Accepted: 4 August 2019

DOI: 10.1111/ctr.13687

ORIGINAL ARTICLE

Clinical TRANSPLANTATION
The Journal of Clinical and Translational Research
WILEY

Impact on the hepatic flow velocity after pediatric combined liver-kidney transplantation compared to isolated pediatric liver transplantation—A matched-pair analysis

Jessica V. Hellenkemper¹  | Enke Grabhorn²  | Florian Brinkert² |
Henning Lenhartz² | Jochen Herrmann³ | Lutz Fischer¹ | Knut Helmke³ | Uta Herden¹

¹Department of Transplant Surgery, University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

²Pediatric Gastroenterology and Hepatology, University Children's Hospital, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

³Department of Pediatric Radiology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

Correspondence

Uta Herden, Department of Transplant Surgery, University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Germany.
Email: u.herden@gmail.com

Abstract

Background: Combined liver-kidney transplantation (CLKT) in children is still a rarely performed procedure. Our aim was to analyze the effect of the simultaneous transplantation of the kidney in pediatric CLKT on the liver graft flow velocity, and vascular complications compared to singular liver transplantation (LTX) in children.

Methods: All pediatric CLKT performed at our institution from 1998 to 2016 were matched with singular LTX and retrospectively analyzed.

Results: Overall 30 CLKT were performed in 28 children (median age 8 years, range 1-16) and matched with 30 children undergoing singular LTX (median age 7.9 years, range 1-16). No significant differences were found concerning the systolic peak flow velocity of the hepatic artery (HA) or the resistance index (RI). Vascular complications of the hepatic vessels occurred in 16.7% (CLKT) and 6.7% (LTX). The 1-/5- and 10-year patient survival was 93.3%/93.3% and 93.3% (CLKT) and 100%/100% and 92.9% (LTX). 1-/5- and 10-year liver graft survival was 76.7%/73.2% and 73.2% (CLKT) and 84.4%/75.9% and 69.6% (LTX).

Conclusion: The simultaneous transplantation of the kidney in CLKT had no negative impact on hepatic flow velocity or vascular complications. Frequent Doppler ultrasound examinations, accurate volume management, and avoidance of abdominal pressure might be an explanation for the results and an excellent graft- and patient survival.

KEYWORDS

combined liver-kidney transplantation, Doppler ultrasound, hepatic flow velocity, liver transplantation, pediatric

1 | INTRODUCTION

In the last 35 years, since the first combined liver-kidney transplantation (CLKT) was performed in 1983,¹ CLKT in adults has become a standard procedure with about over 400 CLKT performed annually in Europe and USA.² The most common indications for CLKT in children are primary hyperoxaluria (PH1) and autosomal recessive

polycystic kidney disease (ARPKD).³⁻⁶ Due to the low incidence of those diseases, CLKT in pediatric patients remain a scarce procedure with only about 10-30 operations performed worldwide in specialized centers every year.^{2,7-9}

One of the major concerns after pediatric liver transplantation (LTX) is vascular complications, especially hepatic artery thrombosis (HAT). They are described to occur in up to 20% of pediatric liver

transplantations and have a negative influence on morbidity, patient, and graft survival.¹⁰⁻¹⁴ There are plenty of data about the incidence of vascular complications after pediatric liver transplantation. Nevertheless, there are no studies about the effect of the simultaneous implantation of the kidney in pediatric CLKT on the potentially higher risk of vascular complications. There are two major concerns, first a reduction in hepatic blood flow in the transplant liver due to the simultaneous transplantation of the kidney, especially in small children. Secondly, there can be an increased abdominal pressure due to a simultaneous transplantation of another organ, while there is often already a size-mismatch of the liver transplant in pediatric transplantation.

Doppler ultrasound (DUS) is a portable, readily available, non-invasive, radiation-free, and cost-effective imaging method to document regular liver graft perfusion and to detect complications of liver transplantations.¹⁵⁻¹⁷ Therefore, repeated DUS examination is the standard following liver and kidney transplantation.¹⁸ The aim of our study was to analyze our cohort of children with CLKT in contrast to a matched group of children with isolated LTX regarding the liver graft flow velocity by DUS.

2 | METHODS

2.1 | Patients

All pediatric patients undergoing a CLKT at the University Medical Centre Hamburg-Eppendorf were identified from a retrospective database. Overall, 30 CLKT in 28 children were performed between 1998 and 2016. In the same time period, 550 isolated pediatric LTX were done.

We conducted a retrospective matched-pair analysis. Patients undergoing CLKT were matched with patients, who underwent isolated liver transplantation during the same time period. Data were taken from the transplant database of the University Medical Center Hamburg-Eppendorf and the patients' medical records.

Matching criteria were in the following order: age of the recipients at the time of transplantation (0-12 months; 13 months to 6 years; 7-18 years), urgency status (elective vs high urgency), primary transplantation vs re-transplantation, graft type (whole organ, left lateral split, full left or right split, right extended split), and the type of donation (deceased vs living related).

For further containment, the period in which the transplantation took place (1998-2004; 2005-2011, 2012-2016) and donor age (<1, 1-6, 7-45, >45 years) were considered.

We made sure that none of the matching patients were chosen for two patients, thus in a few cases we could not apply all parameters, because this would have resulted in double use of matching patients.

The patients were analyzed for donor and recipient characteristics. Special attention was given to the hepatic flow velocity measured by DUS and ultrasound detection of vascular complications. Intraoperative and postoperative course as well as postoperative complications, especially those related to vascular and biliary

reconstruction and infections, were monitored. Finally, graft and patient survival of the children were analyzed.

The study was exempt from approval of an ethics board due to a retrospective analysis of anonymous data.

2.2 | Ultrasound

Doppler sonography was used to measure the central and peripheral flow velocity of the liver and kidney graft. For our study, only the measurement of the central flow velocity of the liver was evaluated. Measurement of the peripheral flow velocity of the liver was not taken into consideration due to higher fluctuation of the pressure ratio and regulation mechanisms in the periphery. Peak flow measurements of the hepatic artery (HA) and the portal vein (PV) were conducted at the central hilum of the liver. All DUS studies, including the intra-operative one, were performed by a few experienced observers, who are all experienced pediatric radiologists. Measurements were performed on sonography equipment with color Doppler capability.

Intraoperative Doppler sonography was performed for all patients after reperfusion of the liver (OP1) and abdominal wall closure (OP3). Patients undergoing CLKT had another scan of the liver after reperfusion of the kidney graft (OP2).

Postoperative DUS data were collected at five time points within the first 28 postoperative days (days 1, 3, 5, 7, and 28) and three time points at follow-up (3, 6, and 12 months) including arterial, portal and venous flow measurements.

Resistance index (RI) according to Pourcelot for the hepatic artery was calculated by the following formula¹⁹⁻²¹:

$$RI = \frac{[\text{peak systolic flow} - \text{peak diastolic flow}]}{\text{peak systolic flow}}$$

2.3 | Vessel reconstruction

In children receiving a whole liver graft or an extended right graft, outflow reconstruction was either performed in the classic technique with vena cava replacement or using the piggy back technique. Two full left grafts were reconstructed by splitting of the donor vena cava, preservation of the medial liver vein with the full left split and reconstruction in piggy back technique using an iliac vein. In left lateral liver grafts outflow reconstruction was performed by end-to-side anastomosis between the left hepatic vein (donor) and the inferior vena cava (recipient).

Reconstruction of the PV was performed using the left branch of the donor portal vein (left lateral and full left grafts) or the donor PV (whole liver grafts and extended right grafts).

Arterial anastomosis was done mainly end-to-end between the graft's hepatic artery (left branch, proper, or common hepatic artery) and recipient's hepatic artery.

In one case of a re-transplantation, the anastomosis was performed using an iliacal interface-interponate to the recipient's aorta.

In 24 children, an end-to-end choledochocholedochostomy was performed (full organ or extended right grafts) to reconstruct the biliary outflow, the remaining 36 children (left lateral grafts, full left grafts, and eight full organs/extended right grafts) received a biliodigestive anastomosis using a Roux-en-Y jejunal limb.

All anastomoses were done using Polydioxanone (PDS) suture, 5.0 or 6.0 running suture for vein and portal vein and 6.0 or 7.0 running or interrupted suture for arterial and biliary reconstruction depending on anastomosis size.

2.4 | Statistics

Continuous data were expressed as mean and standard deviation in case of normal distribution or otherwise as median and range. Categorical variables were expressed as number and percentage. The Kaplan-Meier method was used to create graft and patient survival curves. Log-rank, χ^2 and *t* tests were used for significance. The Wilcoxon test was used to analyze the flow rates of the matched samples. Differences between or among groups were considered significant if the *P* < .05, two-sided. All statistics were performed using MS Excel (2016) for Windows and Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Release 20 for Windows (IBM, Ehningen, Germany).

3 | RESULTS

3.1 | Recipient and donor data

Thirty pediatric CLKT (15 males) were performed at the University Medical Centre Hamburg-Eppendorf between April 1998 and November 2016. For the study, we matched 30 patients (16 males) that underwent isolated liver transplantation in the same time period. The median age of the recipients at the time of transplantation was 8 years (range 1-16) in the CLKT group and 7.9 years (range 1-16) in the LTX group (*P* = .9). The median body weight was 25 kg (range 7.5-53.0) in the CLKT group and 27 kg (range 6.6-72.0) in the LTX group (*P* = .6). Median follow-up was 5.3 years (range 1-14) in the CLKT group and 5.5 years (range 1-16.8) in the LTX group.

The indications for CLKT were PH1 in 16 patients, ARPKD in eleven patients and a Joubert syndrome with accompanying terminal kidney failure and liver fibrosis characterized by nephronophthisis, in one patient. The need for CLKT in children with ARPKD was due to concomitant liver fibrosis and recurring cholangitis. In addition, two children, one with PH1 and one with ARPKD, underwent liver and kidney re-transplantation. The indications for isolated liver transplantation are summarized in Table 1.

As the graft type was a matching criterium for the children, in both groups one child received the liver graft as left lateral graft and one kidney from a living donor, twenty-nine grafts were obtained from deceased donors. Types of graft in both groups included nine whole organs, fourteen right extended splits, twelve left lateral splits and one full left split.

TABLE 1 Indications for combined liver-kidney transplantation and isolated liver transplantation

	CLKT n = 30	LTX n = 30
Indications for CLKT/Re-CLKT [number]	28/2	
PH1	16	
ARPKD	11	
Hepatopathy (Joubert Syndrome)	1	
Indications for isolated LTX/Re-LTX [number]		28/2
Cholestatic liver disease		8
Metabolic liver disease		5
Liver tumor		2
Primary sclerosing cholangitis		5
Other		10

Abbreviations: ARPKD, autosomal recessive polycystic kidney disease; PH1, primary hyperoxaluria type 1.

Median donor age was 22.9 years (range 0.3-50) in the CLKT group and 24.1 years (range 1-49) in the LTX group, respectively. There were 19 and 16 male donors in the CLKT/LTX group, respectively. The median liver graft weight was 583 g (range 245-1950) and 627 g (range 235-1890) CLKT/LTX. Detailed patient and donor characteristics for both groups are given in Tables 2 and 3.

In seven patients undergoing a CLKT, a temporary abdominal wall closure was necessary to maintain a sufficient graft flow velocity at the time of transplantation. In three patients, surgical revision with implantation of an abdominal patch in the postoperative course was conducted due to impaired hepatic flow velocity during follow-up DUS examination. A mean of 3.3 surgeries (range 1-6, SD 2.058) were necessary until the final closure of the abdominal wall was successful.

In comparison, for eight patients undergoing a singular LTX, the temporary abdominal wall closure had to be performed at the time of transplantation. In addition, one patient underwent surgical

TABLE 2 Patient characteristics (combined liver-kidney transplantation and isolated liver transplantation)

	CLKT n = 30	Isolated LTX n = 30
Recipient gender (male/female)	15/13	16/14
Recipient age, median (range) [y]	8.0 (1-16)	7.9 (1-16)
Recipient weight, median (range) [kg]	25 (7.5-53)	27 (6.6-72)
Recipient height, median (range) [cm]	111 (65-165)	118 (62-185)
Urgency status (elective/high urgency)	28/2	28/2
Primary/Re-CLKT or Re-LTX	28/2	28/2

Abbreviations: CLKT, combined liver-kidney transplantation; LTX, liver transplantation.

TABLE 3 Donor/organ characteristics (combined liver-kidney transplantation and isolated liver transplantation)

	CLKT n = 30	Isolated LTX n = 30
Donor gender (male/female)	19/11	16/14
Donor age, median (range) [y]	22.91 (0.3-50)	24.07 (1-49)
Donor weight, median (range) [kg]	54 (6-90)	57 (12-100)
Donor height, median (range) [cm]	155 (60-190)	159 (86-190)
Liver graft weight, median (range) [g]	583 (245-1950)	627 (235-1890)
GRWR, median (range) [%]	2.8 (1.1-5.8)	2.6 (1.0-7.9)
Deceased-donor/living related	29/1	29/1
Type of graft [number (%)]		
OLT	9 (30)	9 (30)
LRLL	1 (3.3)	1 (3.3)
SPLIT	20 (66.6)	20 (66.6)
ER	7 (23.3)	7 (23.3)
FL	1 (3.3)	1 (3.3)
LL	12 (40.0)	12 (40.0)

Abbreviations: ER, extended right lobe; FL, full left lobe; GRWR, graft-to-recipient-weight-ratio; LL, left lateral; LRLL, living related left lateral; OLT, orthotopic liver transplantation; SPLIT, split-liver transplantation.

revision with patch implantation during the perioperative period. A mean of 1.56 surgeries (range 1-3, SD 0.726) were performed until a final abdominal wall closure could be obtained.

3.2 | Hepatic flow velocity

We found a comparable and sufficient systolic peak velocity of the HA in children undergoing CLKT (mean values 47.30-70.03 cm/s) to children with isolated LTX (mean values 41.29-61.81 cm/s). After implantation of the kidney graft, there was no remarkable reduction in

the systolic peak flow (mean value OP1 59.26 vs OP2 66.29 cm/s) in the CLKT group. An overview of the intra and postoperative systolic peak velocity in children with CLKT vs isolated LTX is given in Figure 1.

Calculation of the RI of the HA showed almost comparable mean values within the normal range for both groups (CLKT group mean values 0.63-0.69 vs LTX group mean values 0.60-0.69). In the CLKT group, after reperfusion of the kidney, there was no significant change in RI (OP1 mean value 0.63 vs OP2 mean value 0.65; $P = .72$). RI-values are given in Figure 2.

We found a slightly lower peak portal venous flow in the CLKT group in the early postoperative course until month 3 after transplantation. However, the difference was not statistically significant, and there was already a trend to a reduced maximum portal venous flow in the CLKT group immediately after liver graft implantation and prior to kidney graft implantation. Accordingly, after the implantation of the kidney there was no significant change in the peak portal venous flow (OP1 mean value 40.78 cm/s vs OP2 mean value 49.38 cm/s). The peak portal venous flow for children with CLKT and LTX is given in Figure 3.

3.3 | Vascular complications

In the CLKT group, five complications of the hepatic blood vessels occurred after transplantation. There was one arterial complication, two venous, and two portal venous complications. In one patient, a venous outflow problem was detected by DUS on day 10 (absent or retrograde portal venous and absent portal flow). The child underwent re-operation on the same day, showing a kinking of the venous anastomosis resulting in an outflow obstruction. A Re-do of the venocaval anastomosis was done. One child with both venous and portal venous complications suffered from a stenosis of the venous outflow tract (maximum venous flow up to 240 cm/s) with accompanying ascites and underwent dilatation of the venocaval anastomosis 1 month after the transplantation. However, within the next

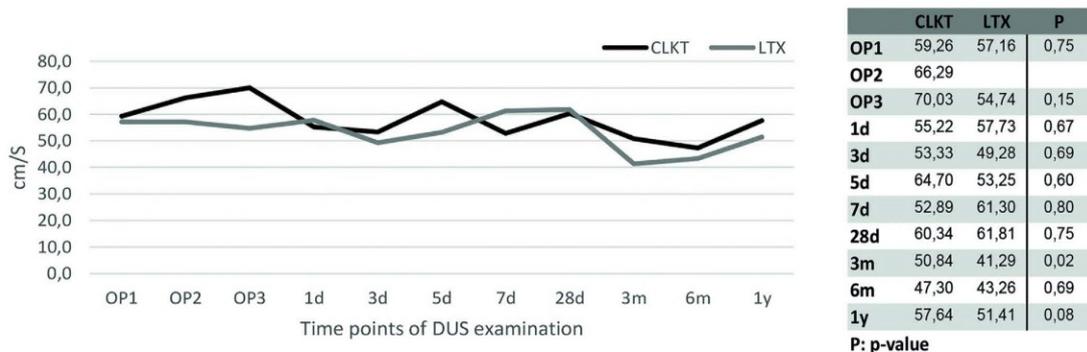


FIGURE 1 Average systolic peak velocity of the HA (cm/s) at liver hilum for CLKT and LTX group at different intra and postoperative time points and associated P-values. The systolic peak velocity of the HA was comparable and sufficient in children undergoing CLKT to children undergoing isolated LTX and showed no significant differences. In the CLKT group, no remarkable reduction in the systolic peak flow of the HA after implantation of the kidney (OP1 mean values 59.26 vs OP2 66.29 cm/s) was found

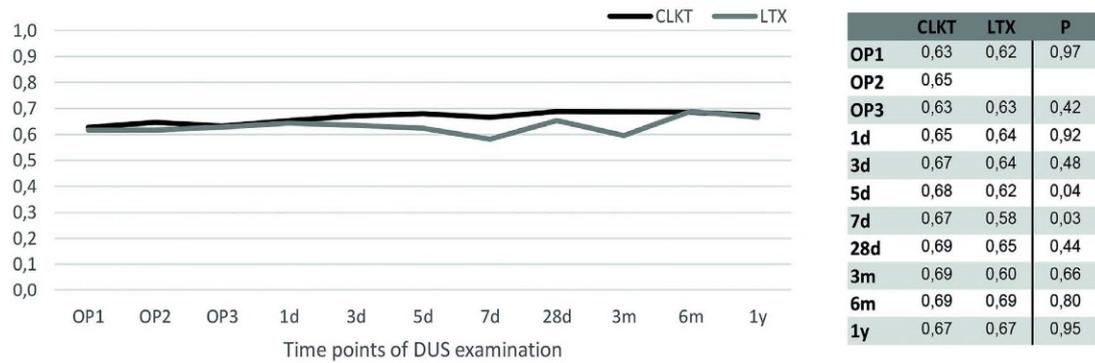


FIGURE 2 Average of hepatic arterial resistance index (RI) for CLKT and LTX group at different intra and postoperative time points and associated P-values. Calculation of the RI of the HA showed almost comparable mean values within the normal range for both groups. No significant change was found in the CLKT group after reperfusion of the kidney ($P = .72$)

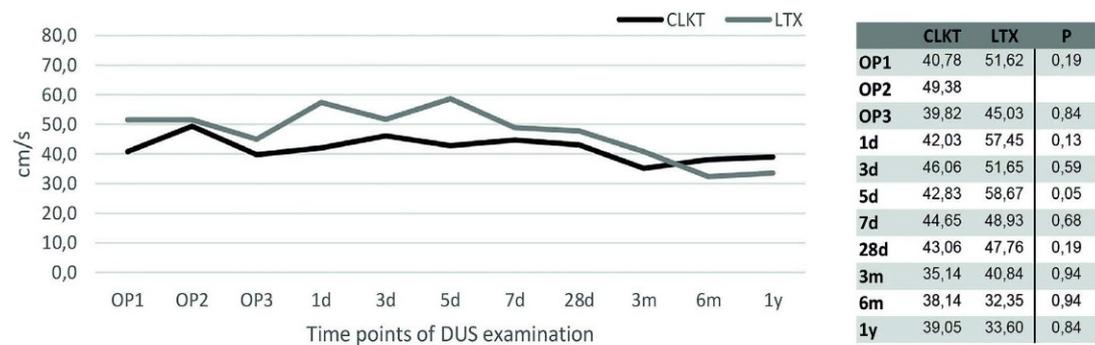


FIGURE 3 Mean of peak portal venous velocity for CLKT and LTX group at different intra and postoperative time points and associated P-values. The CLKT group showed a slightly lower peak portal venous flow until 3 mo after transplantation, but no significant difference occurred. The CLKT group already showed a reduced peak portal venous flow immediately after liver transplantation (OP1) prior to implantation of the kidney graft. After the implantation of the kidney, the peak portal venous flow increased (OP1 mean value 40.78 vs OP2 mean value 49.38 cm/s) non-significantly ($P = .17$)

2 months the child showed a deterioration in liver function. DUS revealed a thrombosis of the PV with absent portal venous flow and the child had to undergo re-LTX after 3 months. In one child, a PV stenosis was detected by ultrasound on day 7 after the transplantation and was treated by a revision of the anastomosis. DUS showed a decrease in the accelerated maximum portal venous flow from 108 to 30 cm/s after successful revision. Another child showed a missing arterial flow velocity on the first postoperative day (both during ultrasound and during immediately surgical revision), revascularization of the liver graft remained unsuccessful and the child was listed for high-urgent re-transplantation.

In comparison, two vascular complications of the hepatic vessels occurred in the LTX group, both arterial complications. One child had a stenosis of the hepatic artery on day 4, noticed by a systolic peak flow of the HA of 218 cm/s. The child underwent immediate surgical revision of the hepatic artery. One child showed impaired arterial flow velocity (central maximum systolic peak velocity 10-15 cm/s without peripheral flow velocity), without surgical possibilities for

optimization, resulting in a graft failure with the necessity of a re-LTX on day 12.

There were no significant differences concerning the occurrence of vascular complications of the hepatic blood vessels in both groups ($P = .23$). An overview of postoperative complications is given in Table 4.

3.4 | Nephrectomy and postoperative continuous veno-venous hemofiltration (CVVH)

Overall in five children nephrectomy was performed. Native nephrectomy was performed in one child with PH1. Seven months after CLKT a remaining high plasma oxalate load was the indication for the nephrectomy of both kidneys.

In three children undergoing CLKT for ARPKD, a simultaneous nephrectomy of the right kidney was necessary to gain enough space for the liver graft to obtain a sufficient liver perfusion. One child with ARPKD had a nephrectomy of both kidneys prior to CLKT.

TABLE 4 Postoperative complications in patients after combined liver-kidney transplantation and after isolated liver transplantation

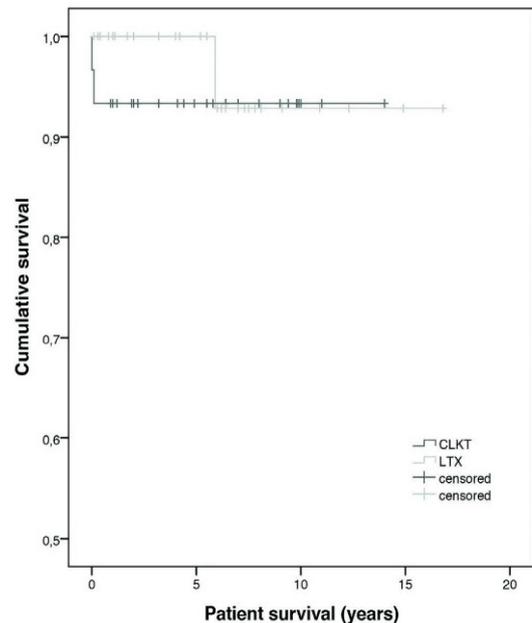
	CLKT n = 30	LTX n = 30
Bleeding [number]	15	5
Intraabdominal bleeding	13	3
Surgery/conservative	12/1	3/–
GI Bleeding	2	2
EGD/conservative	1/1	1/1
Biliary complication [number]	6	2
Bile duct leakage	2	1
Insufficiency of BDA	2	1
Necrotic bile duct	2	–
Liver graft rejection [number]	11	10
Steroid bolus	2	2
Steroid +change of immunosuppression	5	6
Infections [number]	16	10
Bacterial	2	3
Fungal	3	1
Viral	11	6
CMV/BK	7/4	5/1
Vascular complications [number]	5	2
Arterial complication	1	2
Portal vein complication	2	0
Hepatic outflow complication	2	0

Abbreviations: BDA, biliodigestive anastomosis; BK, BK-virus; CMV, cytomegalovirus; EGD, esophago-gastro-duodenoscopy; GI, gastrointestinal.

Postoperative CVVH was necessary in 16 cases in the CLKT group (13 patients with PH1, 2 patients with ARPKD and one patient with Joubert syndrome). Overall 13 out of 17 of patients with PH1 (76, 47%) underwent postoperative CVVH.

3.5 | Patient and graft survival

Patient survival was 93.3%/93.3% and 93.3% in the CLKT group and 100%/100% and 92.9% in the LTX group 1-/5- and 10-year after transplantation. The log-rank test showed no significant difference ($P = .157$). Two patients of the CLKT group died in the first year of follow-up. One patient died on day 35 due to fatal circulatory insufficiency following a necrotic pancreatitis, candida-peritonitis, and ischemic bowel. Another patient died on day 8 due to circulatory insufficiency and missing function of the liver graft. One patient of the LTX group died, in the 6th year of follow-up, due to infectious complications in the perioperative period of liver re-transplantation.

**FIGURE 4** Patient survival following combined liver-kidney transplantation (CLKT) in comparison to isolated liver transplantation (LTX). The figure shows the Kaplan-Meier patient survival curve for CLKT in comparison to patient survival after isolated LTX

In the CLKT group, the 1-year survival rate for the liver and kidney graft was 76.7% and 93.3%, respectively. In the LTX group, 1-year liver graft survival was 86.4%. The 5- and 10-year survival rates for the liver graft were both 73.2% (CLKT) and 75.9% and 69.6% (LTX). The 5- and 10-year survival rates for the kidney graft were 80% and 74%.

Kaplan-Meier survival curves of patient and graft survival for both groups are shown in Figures 4 and 5.

Overall eight patients in the CLKT group had to undergo a re-LTX (6) or a re-CLKT (2). Both children undergoing re-CLKT were listed high urgency (HU) for the re-transplantation. One child, who had a primary non-function (PNF) of the liver, developed renal artery thrombosis at the first postoperative day. Thrombectomy of the kidney graft artery and re-anastomosis were performed during operative revision. Primary liver graft non-function and persisting impaired renal graft function made a re-CLKT necessary 4 days after the initial CLKT. Five days later, the child had to undergo a liver re-re-transplantation again due to a primary poor function of the liver graft. One child underwent liver and kidney re-transplantation due to a HAT with liver graft failure and immediately had to undergo kidney graft explantation during transplantation due to persisting impaired graft flow velocity despite open anastomosis (neonatal organs). Two patients had to undergo a re-LTX due to a PNF of the liver graft. Three patients had a liver graft failure, one due to chronic liver graft failure and two because of chronic bile duct necrosis all requiring a re-LTX.

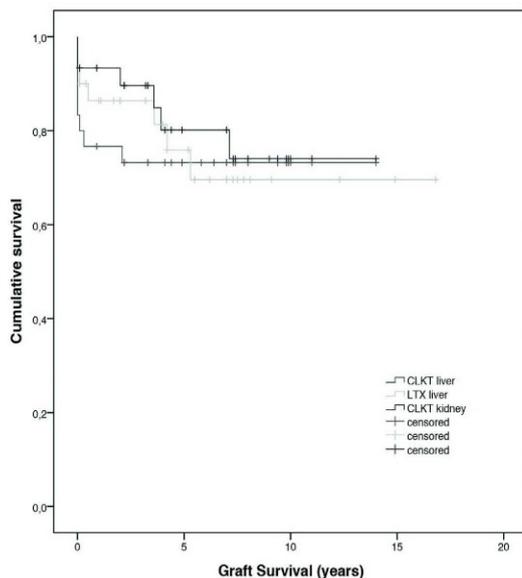


FIGURE 5 Graft survival following combined liver and kidney transplantation (CLKT) in comparison to isolated liver transplantation (LTX). The figure shows the Kaplan–Meier graft survival curves for the liver and kidney graft survival following CLKT in comparison to the graft survival after isolates LTX

In the LTX group, seven patients had to undergo a re-LTX. One patient had a PNF, two an acute liver graft failure (HAT, toxic), one a chronic graft failure due to a partial portal vein thrombosis (PVT) with venous congestion, and three due to chronic graft failure of unknown cause.

4 | DISCUSSION

CLKT in children is still a rarely performed operation and accounts for only 1%–2% of all pediatric liver transplantations.^{9,22} As a result, literature data for pediatric CLKT are still sparse. In contrast to adults, the most common causes for CLKT in children are congenital diseases affecting both liver and kidney like ARPKD and PH1.² Often only groups with one specific diagnosis are investigated in literature.^{4,23–27} Available data mainly focuses on short- and long-term outcomes and the possibility of an immunological protective influence in CLKT on the kidney graft,^{28–31} and there are no published data on the influence of the kidney graft on the hepatic flow velocity. It could be suspected that the simultaneous transplantation of the kidney can have a negative influence on the hepatic flow velocity and as a consequence on the vascular complication rate.

There is a known lack of age- and size-matched pediatric donors, therefore most children receive an anatomic variant liver graft from an adult donor. In the majority of children, this results in a large-for-size situation taking the risk of elevated abdominal and subsequent thoracic pressure, the impossibility of abdominal closure, and

impaired liver graft flow velocity. The simultaneous transplantation of the kidney graft can first lead to a decreased hepatic flow velocity due to the necessity of the additional kidney perfusion. Second, the mostly adult organ (kidney) taking up additional space in the already limited abdominal cavity of a child, can lead to increased abdominal pressure.

The aim of our study was to focus on the effect of a simultaneous implanted kidney graft on the liver graft flow velocity and related vascular complications examined by DUS. DUS is a non-invasive and radiation-free method, routinely used following pediatric solid organ transplantation to confirm vessel anastomosis patency and graft flow velocity. Published data for normal ranges for DUS velocities and RI after pediatric LTX are sparse and the description of normal velocities appears inconsistent. A low-velocity common HA flow less than 50 cm/s or a common hepatic artery RI less than 0.5 were significantly associated with HAT and low-velocity of PV flow (<30 cm/s) were significantly associated with all kinds of vascular complications. Overall hepatic flow velocities tend to decrease in follow-up after LTX.¹⁷ In other studies a systolic flow maximum of the HA > 30 cm/s, RI of the HA < 0.85, and PV flow velocity of at least 10cm/s were considered as normal for a transplanted organ after pediatric LTX.³² We focussed on multiple ultrasound examinations in the first postoperative week to detect vascular problems, because they are most likely to occur in the early postoperative period,^{10–12,33} and in addition, changes in the hepatic flow velocity related to the combined kidney graft should occur immediately after transplantation. In our cohort of pediatric CLKT recipients, DUS of the liver was performed after liver graft reperfusion and again after kidney graft reperfusion. Additionally, liver graft flow velocity was monitored in the early postoperative course until up to 1 year after transplantation in a cohort of pediatric CLKT recipients and was compared to a cohort of matched isolated pediatric LTX recipients.

A number of studies focus on vascular complications, especially HAT, following pediatric LTX and the impact of DUS examination. In contrast, little published data are available on vascular complications in pediatric CLKT, and to our knowledge, this is the first study in pediatric transplantation that focuses on DUS examination in pediatric CLKT and especially the impact of kidney graft reperfusion on the flow velocity of the liver graft.

We found in the early postoperative course (up to day 28) and the further follow-up up to month 12 after transplantation, comparable parameters in liver graft flow velocity (peak systolic flow, maximum portal venous flow, and RI) for children with CLKT to our matched group of isolated pediatric LTX. Likewise, the liver graft flow velocity in our children with simultaneous kidney transplantation was equal to published post-transplant velocities and RI in isolated pediatric LTX.¹⁷

In contrast to our assumption, DUS examination of the hepatic flow velocity in the CLKT group did not show a significant change before or after implantation of the kidney graft. In contrast to our assumption, the subsequent transplantation of the kidney graft with the necessity of additional blood supply did not have a negative

impact on the blood supply of the liver graft. The importance given to the intraoperative management of hemoglobin levels and intravascular volume might be a reason for our observations. In case of intravascular volume depletion after the transplantation of the kidney, the anesthetists made immediate adjustment. The hemoglobin level, measured by arterial blood gas analysis, was strictly kept between 8–10 mg/dL, and if needed was adjusted by transfusion of erythrocyte concentrates.

Another important factor possibly affecting the liver graft flow velocity consists in the intraabdominal pressure following transplantation. An elevated pressure should be suggested by transplanting two organs in a space-limited children's abdomen. Based on the surgeons' experience and in the case of impaired DUS parameters during abdominal wall closure, silicon patches for temporary closure were generously used. However, there was no significant difference in the number of transplantations requiring temporary abdominal wall closure (CLKT group 33% vs LTX group 30%; $P = .78$).

Even after more than 30 years of experience in pediatric CLKT, the surgery and post-operative management still remain a challenge. Vascular complications are common following pediatric solid organ transplantation, and data concerning pediatric CLKT are rare but suggest comparable rates to isolated LTX and isolated kidney transplantation.^{30,34,35}

Ultrasound has proven to be a sufficient method for diagnosis of impaired blood flow and vascular complications in pediatric transplantation. Some data suggest an improved outcome and lower rate of re-transplantation by early detection and intervention of vascular complication.¹⁶

In the groups, 16.7% (CLKT) and 6.7% (LTX) vascular complications of the hepatic vessels occurred. We found one HAT, two PV complications and two cases of outflow obstruction in the CLKT group. In contrast, there were only two cases of arterial complications in the LTX group. Despite the numerical difference in the vascular complication rate, it failed to reach statistical significance. Overall, we found a low vascular complication rate following pediatric CLKT and isolated LTX comparable to literature data and not suggesting a negative impact of simultaneous kidney transplantation.

At our center, DUS examinations are routinely performed in the early postoperative course and during follow-up. In all cases, the vascular complications were detected by regular ultrasound examination. All children underwent immediate surgical or interventional therapy, resulting in long-term successful treatment in three of the six children. The other three children (one child had both outflow obstruction and PVT) needed re-transplantation of the liver graft.

Native nephrectomy during CLKT has been described as another possible procedure to reduce total body oxalate load in patients with PH1. Previous studies are limited to case reports with small numbers of patients.^{27,36,37} Native nephrectomy before, during, or after CLKT is not a standard procedure in our center and was only performed in one child with PH1 7 months after CLKT due to remaining high plasma oxalate load. In three of four children undergoing CLKT for

ARKPD nephrectomy of the right kidney was necessary to create enough space for the liver graft.

In patients with PH1 postoperative hemofiltration after CLKT has been described as effective to remove oxalate in order to protect the transplanted kidney from nephrocalcinosis¹⁸ but is not undisputed when renal function is normal.^{8,38}

In our study, 76.47% of PH1 patients (13/17) needed postoperative CVVH. Between 1998 and 2005 postoperative CVVH was a standard therapy in all patients, both PH1 and ARKPD, undergoing CLKT in our center. After 2005 patients with ARKPD did not undergo postoperative CVVH after CLKT, only PH1 patients with oligoanuria were treated with CVVH to reduce high plasma oxalate load.³⁹

Patient liver and kidney survival rates vary in published series potentially because most studies only focus on one indication for CLKT.⁴⁰ Despite a higher rate of postoperative complications, especially bleeding and infections, in the CLKT group an intensive complication management leads to comparable survival rates both with the matched LTX group and the results presented in the literature. The 1-/5- and 10-year patient survival (all 93.3%) in the CLKT group was comparable with the results of the LTX group (100%/93.3% and 92.9%) and both with survival rates in literature for pediatric CLKT (66%–100%/58%–82% and 69%–79%) and pediatric LTX (86%–90%/79%–83% and 74%–80%).^{22,31,35,38–42} Our results support the finding of recent studies where the overall survival of CLKT was found to be equal to isolated LTX.³⁵

4.1 | Conclusion

Reperfusion of the kidney graft in pediatric CLKT had no significant, especially no negative, impact on hepatic flow velocity or hepatic vascular complications rate. We found an excellent outcome in pediatric CLKT concerning vascular complications, graft and patient survival, comparable to a matched group of isolated pediatric LTX. This may be related to accurate management with sufficient volume adjustment, avoidance of abdominal pressure by silicon patches for temporarily closure and in particular, frequent DUS.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interest.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

Jessica V. Hellenkemper: design of the study, data collection, data analysis, and writing of the manuscript. Enke Grabhorn: data collection, and critical review of the manuscript. Florian Brinkert: data collection, and critical review of the manuscript. Henning Lenhart: data collection, and critical review of the manuscript. Jochen Herrmann: data collection, analysis of ultrasound results, and critical review of the manuscript. Lutz Fischer: design of the study, data collection, and critical review of the manuscript. Knut Helmke: data collection, analysis of ultrasound results, and critical review of the manuscript.

Uta Herden: design of the study, data collection, and critical review of the manuscript.

ORCID

Jessica V. Hellenkemper  <https://orcid.org/0000-0002-5458-2865>

Enke Grabhorn  <https://orcid.org/0000-0003-3422-0389>

REFERENCES

- Margreiter R, Kramar R, Huber C, et al. Combined liver and kidney transplantation. *Lancet*. 1984;323(8385):1077-1078.
- Jalanko H, Pakarinen M. Combined liver and kidney transplantation in children. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(5):805-814.
- Cochat P, Gaulier JM, Koch Nogueira PC, et al. Combined liver-kidney transplantation in primary hyperoxaluria type 1. *Eur J Pediatr*. 1999;158(Suppl):S75-S80.
- Gagnadoux MF, Laccaille F, Niaudet P, et al. Long term results of liver-kidney transplantation in children with primary hyperoxaluria. *Pediatr Nephrol*. 2001;16(12):946-950.
- Brinkert F, Lehnhardt A, Montoya C, et al. Combined liver-kidney transplantation for children with autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): indication and outcome. *Transpl Int*. 2013;26(6):640-650.
- Kemper MJ. Primäre Hyperoxalurie Typ 1 und 2. *Der Nephrol*. 2008;3(2):118-127.
- Bacchetta J, Mekahli D, Rivet C, Demède D, Leclerc AL. Pediatric combined liver-kidney transplantation: a 2015 update. *Curr Opin Organ Transplant*. 2015;20(5):543-549.
- Duclaux-Loras R, Bacchetta J, Berthiller J, et al. Pediatric combined liver-kidney transplantation: a single-center experience of 18 cases. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(9):1517-1529.
- Ranawaka R, Lloyd C, McKiernan PJ, Huiton SA, Sharif K, Milford DV. Combined liver and kidney transplantation in children: analysis of renal graft outcome. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(9):1539-1543.
- Lallier M, St-Vil D, Dubois J, et al. Vascular complications after pediatric liver transplantation. *J Pediatr Surg*. 1995;30(8):1122-1126.
- Mazzaferro V, Esquivel CO, Makowka L, et al. Hepatic artery thrombosis after pediatric liver transplantation—a medical or surgical event? *Transplantation*. 1989;47(6):971-977.
- Sieders E, Peeters PM, TenVergert EM, et al. Early vascular complications after pediatric liver transplantation. *Liver Transplant*. 2000;6(3):326-332.
- Broelsch CE, Whittington PF, Emond JC, et al. Liver transplantation in children from living related donors. Surgical techniques and results. *Ann Surg*. 1991;214(4):428-437; discussion 437-9.
- Stevens LH, Emond JC, Piper JB, et al. Hepatic artery thrombosis in infants. A comparison of whole livers, reduced-size grafts, and grafts from living-related donors. *Transplantation*. 1992;53(2):396-399.
- Crossin JD, Muradali D, Wilson SR. US of liver transplants: normal and abnormal. *Radiographics*. 2003;23(5):1093-1114.
- Nishida S, Kato T, Levi D, et al. Effect of protocol Doppler ultrasonography and urgent revascularization on early hepatic artery thrombosis after pediatric liver transplantation. *Arch Surg*. 2002;137(11):1279-1283.
- Jamieson LH, Arys B, Low G, Bhargava R, Kumbha S, Jaremko JL. Doppler ultrasound velocities and resistive indexes immediately after pediatric liver transplantation: normal ranges and predictors of failure. *Am J Roentgenol*. 2014;203(1):110-116.
- Grenda R, Kaliciński P. Combined and sequential liver-kidney transplantation in children. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(12):2227-2237.
- Huang TL, Chen CL, Chen TY, et al. Doppler ultrasound in prediction of the early mortality risk factors on the waiting list for pediatric liver transplantation recipients. *Transplant Proc*. 2001;1345(00):899-900.
- García-Criado A, Gilabert R, Salmerón JM, et al. Significance of and contributing factors for a high resistive index on Doppler sonography of the surgery: prognostic implications for liver transplant recipients. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;181(3):831-838.
- Kaneko J, Sugawara Y, Akamatsu N, et al. Prediction of hepatic artery thrombosis by protocol Doppler ultrasonography in pediatric living donor liver transplantation. *Abdom Imaging*. 2004;29(5):603-605.
- Sutherland SM, Alexander SR, Sarwal MM, Berquist WE, Concepcion W. Combined liver-kidney transplantation in children: indications and outcome. *Pediatr Transplant*. 2008;12(8):835-846.
- Mc Guire PJ, Lim-Melia E, Díaz GA, et al. Combined liver-kidney transplant for the management of methylmalonic aciduria: a case report and review of the literature. *Mol Genet Metab*. 2008;93(1):22-29.
- Saland JM, Emre SH, Shneider BL, et al. Favorable long-term outcome after liver-kidney transplant for recurrent hemolytic uremic syndrome associated with a factor H mutation. *Am J Transplant*. 2006;6(8):1948-1952.
- Loreno M, Boccagni P, Rigotti P, Naccarato R, Burra P. Combined liver-kidney transplantation in a 15-year-old boy with alpha1-antitrypsin deficiency. *J Hepatol*. 2002;36(4):565-568.
- Kotb MA, Hamza AF, Abd El Kader H, et al. Combined liver-kidney transplantation for primary hyperoxaluria type I in children: single center experience. *Pediatr Transplant*. 2019;23(1):16-21.
- Lee E, Ramos-Gonzalez G, Rodig N, Elisofon S, Vakili K, Kim HB. Bilateral native nephrectomy to reduce oxalate stores in children at the time of combined liver-kidney transplantation for primary hyperoxaluria type 1. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(5):881-887.
- Rasmussen A, Davies H, Jamieson NV, Evans DB, Calne RY. Combined transplantation of liver and kidney from the same donor protects the kidney from rejection and improves kidney graft survival. *Transplantation*. 1995;59(6):919-921.
- Katznelson S, Cecka JM. The liver neither protects the kidney from rejection nor improves kidney graft survival after combined liver and kidney transplantation from the same donor. *Transplantation*. 1996;61(9):1403-1405.
- De Cerda F, Jimenez W, Gjertson D, Venick R, Tsai E. Renal graft outcome after combined liver and kidney transplantation in children: UCLA and UNOS experience. *Pediatr Transplant*. 2010;14(4):459-464.
- Rogers J, Bueno J, Shapiro R, et al. Results of simultaneous and sequential pediatric liver and kidney transplantation. *Transplantation*. 2001;72(10):1666-1670.
- Broering DC, Kim J-S, Mueller T, et al. One hundred thirty-two consecutive pediatric liver transplants without hospital mortality. *Ann Surg*. 2004;240(6):1002-1012.
- Gu LH, Fang H, Li FH, et al. Prediction of early hepatic artery thrombosis by intraoperative color doppler ultrasound in pediatric segmental liver transplantation. *Clin Transplant*. 2012;26(4):571-576.
- Herden U, Kemper M, Ganschow R, et al. Surgical aspects and outcome of combined liver and kidney transplantation in children. *Transpl Int*. 2011;24(8):805-811.
- Calinescu AM, Wildhaber BE, Poncet A, Toso C, McLin VA. Outcomes of combined liver-kidney transplantation in children: analysis of the scientific registry of transplant recipients. *Am J Transplant*. 2014;14(12):2861-2868.
- Mizusawa Y, Parnham AP, Falk MC, et al. Potential for bilateral nephrectomy to reduce oxalate release after combined liver and kidney transplantation for primary hyperoxaluria type 1. *Clin Transpl*. 1997.

37. Villani V, Gupta N, Elias N, et al. Bilateral native nephrectomy reduces systemic oxalate level after combined liver-kidney transplant: a case report. *Pediatr Transplant*. 2017;21(3):1-5.
38. Perera MTPR, McKiernan PJ, Sharif K, et al. Renal function recovery in children undergoing combined liver kidney transplants. *Transplantation*. 2009;87(10):1584-1589.
39. Harps E, Brinkert F, Ganschow R, et al. Immediate postoperative intensive care treatment of pediatric combined liver-kidney transplantation: outcome and prognostic factors. *Transplantation*. 2011;91(10):1127-1131.
40. Jamieson NV; European PHI Transplantation Study Group. A 20-year experience of combined liver/kidney transplantation for primary hyperoxaluria (PH1): the European PH1 transplant registry experience. *Am J Nephrol*. 2005;25(3):282-289.
41. D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Chin LT, et al. Liver transplantation in pediatric patients: twenty years of experience at the University of Wisconsin. *Pediatr Transplant*. 2007;11(6):661-670.
42. Ruiz R, Kunitake H, Wilkinson AH, et al. Long-term analysis of combined liver and kidney transplantation at a single center. *Arch Surg*. 2006;141(8):735-741.

How to cite this article: Hellenkemper JV, Grabhorn E, Brinkert F, et al. Impact on the hepatic flow velocity after pediatric combined liver-kidney transplantation compared to isolated pediatric liver transplantation—A matched-pair analysis. *Clin Transplant*. 2019;00:e13687. <https://doi.org/10.1111/ctr.13687>

2. Zusammenfassende Darstellung

Einleitung

Die erste kombinierte Leber-Nieren-Transplantation (CLKT) erfolgte durch Margreiter im Jahr 1983¹. Während sich dieser Eingriff in über 35 Jahren bei Erwachsenen zu einer etablierten Methode bei Patienten mit terminaler Leber- und Nierenerkrankung entwickelt hat, ist die CLKT bei Kindern weiterhin ein selten durchgeführter Eingriff² mit jährlich etwa 10-30 Operationen weltweit. Ein Grund dafür liegt in der niedrigen Inzidenz der Erkrankungen, die diesen Eingriff erforderlich machen. Hierzu zählen hauptsächlich seltene metabolische Erkrankungen, die mit einer Schädigung der Niere einhergehen, wie die primäre Hyperoxalurie Typ 1 (PH-1), oder Erkrankungen, die zu einer Schädigung der Leber und der Niere führen, wie die autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD)³⁻⁵. Bei Patienten mit PH-1 und bestehender terminaler Niereninsuffizienz stellt die CLKT die einzige kurative Therapieoption dar.

Vaskuläre Komplikationen stellen ein hohes Risiko nach einer CLKT dar und beeinflussen die Morbidität sowie das Patienten- und Transplantatüberleben negativ. Im Vergleich zu Transplantationen bei Erwachsenen besteht bei Gefäßanastomosen der Leber bei pädiatrischen Transplantationen ein erhöhtes Risiko für vaskuläre Komplikationen, vor allem für Thrombosen der A. hepatica (HAT) mit einer Inzidenz von bis zu 20%⁶⁻¹⁰.

Bisher gibt es nur wenige Daten, die den Effekt der simultanen Implantation der Niere bei der pädiatrischen CLKT auf ein potentiell höheres Risiko von Gefäßkomplikationen untersuchen.

Ein möglicher negativer Einflussfaktor auf die vaskuläre Komplikationsrate kann einerseits die Reduktion des hepatischen Blutflusses durch zusätzlichen Bedarf der Nierendurchblutung bei simultaner Implantation einer Spenderniere sein. Andererseits kann durch die simultane Implantation eines zweiten, meist erwachsenen Spenderorgans ein erhöhter intraabdomineller Druck entstehen, der ein erhöhtes Risiko für Komplikationen darstellt.

In der Diagnostik der Organperfusion und vaskulärer Komplikationen nach einer Transplantation hat die Doppler-Ultraschalluntersuchung einen hohen Stellenwert.

Dies liegt vor allem daran, dass die Untersuchung nicht invasiv, strahlungsfrei, kosteneffektiv, reproduzierbar und patientennah verfügbar ist ¹¹⁻¹³.

Methoden

Für die vorliegende Studie wurden alle pädiatrischen Patienten, die von 1998-2016 im Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf (UKE) eine CLKT erhielten, aus einer prospektiven Datenbank selektiert. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 30 CLKT bei 28 pädiatrischen Patienten durchgeführt. Im gleichen Zeitraum erfolgten 550 isolierte pädiatrische Lebertransplantationen (LTX). Wir führten eine retrospektive Matched-Pairs-Analyse durch, in der wir Patienten, die eine CLKT erhielten, einem Patienten mit isolierter Leber-Transplantation zuordneten. Die zugrundeliegenden Daten wurden aus der LTX-Datenbank des UKE und den Patientenakten erhoben. Der Follow-up-Zeitraum betrug ein Jahr. Wir analysierten Empfänger- und Spendercharakteristika, wobei die sonographisch gemessene Flussgeschwindigkeit der Leberdurchblutung und die Detektion von Gefäßkomplikationen besondere Beachtung erhielten.

Der intra- und postoperative Verlauf, postoperative Komplikationen, insbesondere im Zusammenhang mit vaskulären und biliären Rekonstruktionen und Infektionen, sowie Patienten- und Transplantatüberleben wurden untersucht.

Die Evaluation der hepatischen Blutflussgeschwindigkeit erfolgte mittels Doppler-Ultraschalluntersuchungen, alle durchgeführt von Sonographie-erfahrenen Kinderradiologen.

Die intraoperativen Ultraschallmessungen erfolgten bei allen Patienten nach der Reperfusion der Leber und nach dem Bauchwandverschluss. Bei Kindern, die eine CLKT erhielten, erfolgte eine zusätzliche Messung nach der Reperfusion der Niere.

Die postoperativen Ultraschalluntersuchungen erfolgten an fünf Zeitpunkten in der frühen postoperativen Phase (Tag 1,3,5,7,28), sowie 3, 6 und 12 Monate nach der Transplantation. Die Messung umfasste die Dokumentation des systolischen Peak Flow der Leberarterie, der maximalen portalvenösen Flussgeschwindigkeit und der maximalen Flussgeschwindigkeit der Lebervenen. Der Resistance Index (RI) der Leberarterie wurde nach Pourcelot berechnet und galt bis 0,85 als normwertig.

Zur Berechnung der Signifikanz wurden der Log-rank-, der Chi²- und der T-Test verwendet. Zur Auswertung der Flusswerte und der Komplikationen der Paare wurde der Wilcoxon-Test angewandt. Als statistisch signifikantes Niveau wurde ein p-Wert von $\leq 0,05$ festgelegt. Zur visuellen Darstellung des Patienten- und Transplantatüberlebens wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt. Die statistische Auswertung wurde mit MS Excel (2016) für Windows und Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Release 20 für Windows (IBM, Ehningen, Deutschland) durchgeführt.

Ergebnisse

Zwischen April 1998 und November 2016 erfolgten im UKE 30 CLKT bei 28 Kindern (13 Mädchen). Für die Studie wurden 30 Patienten (14 Mädchen) nach den Matchkriterien (siehe zugrundeliegende Publikation, Seite 2) ausgewählt, die im gleichen Zeitraum eine isolierte Lebertransplantation erhielten. Die Empfänger- und Spendercharakteristika und Art des Lebertransplantats sind in den Tabellen 2 und 3 (siehe zugrundeliegende Publikation, Seiten 3 und 4) zusammengefasst.

Innerhalb der ersten 28 Tage nach Transplantation bestanden keine signifikanten Unterschiede des maximalen systolischen Flusses der A. hepatica zwischen beiden Gruppen. Nach der Implantation der Niere und nach Verschluss der Bauchwand erhöhte sich der maximale Fluss der A. hepatica in der CLKT-Gruppe. Im Vergleich dazu verringerte sich der maximale Fluss der A. hepatica in der LTX-Gruppe nach Verschluss der Bauchwand. Der Unterschied war nicht signifikant (siehe zugrundeliegende Publikation Abbildung 1, Seite 4).

Der Resistance Index (RI) der A. hepatica stieg über den Beobachtungszeitraum an, vor allem in der CLKT-Gruppe. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen nach Reperfusion der Leber. Ebenso bestand kein signifikanter Unterschied nach der Implantation der Niere (siehe zugrundeliegende Publikation Abbildung 2, Seite 5).

In der CLKT-Gruppe zeigte sich ein Anstieg des portalvenösen Flusses nach Implantation der Niere, nach Verschluss der Bauchdecke fiel der portalvenöse Fluss leicht ab. Auch in der LTX-Gruppe zeigte sich ein Abfall des portalvenösen Flusses

nach Verschluss der Bauchdecke. Eine signifikante Differenz zwischen den Gruppen bestand nicht.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Fluss der V. hepatica zwischen beiden Gruppen. In beiden Gruppen stieg die Flussgeschwindigkeit der V. hepatica über die ersten fünf Tage an. In der LTX-Gruppe kam es von Tag 5 bis 3 Monate nach der Transplantation zu einem Abfall des Flusses der V. hepatica. In der CLKT-Gruppe war der Verlauf der Flussgeschwindigkeit undulierend.

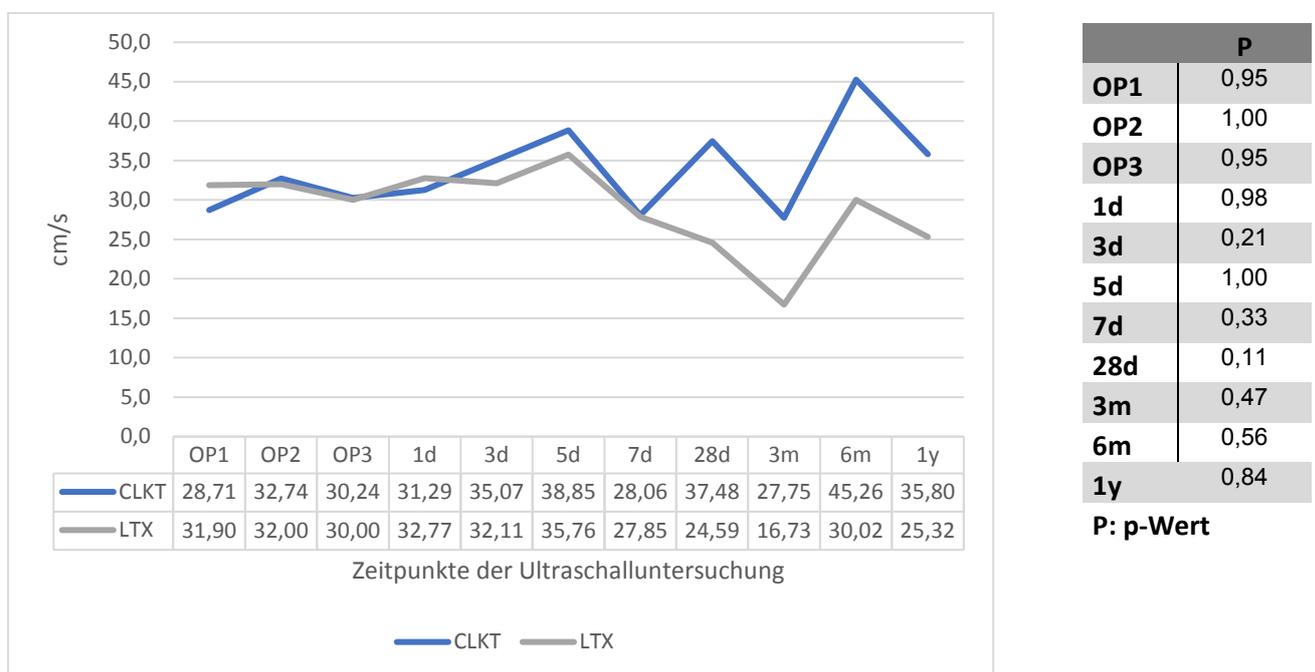


Abbildung 1: Durchschnittliche Flussgeschwindigkeit der V. hepatica (cm/s)

Bei 19 Kindern (10 CLKT) war ein temporärer Bauchdeckenverschluss erforderlich, um eine ausreichende Transplantatperfusion zu gewährleisten. Die Ultraschalluntersuchung nach dem Verschluss der Bauchdecke zeigte keine signifikanten Unterschiede der Flussgeschwindigkeit der Leber zwischen den beiden Gruppen.

Insgesamt konnten im Rahmen der Ultraschallmessungen keine relevanten Unterschiede der Flussgeschwindigkeiten zwischen der CLKT- und der LTX-Gruppe nachgewiesen werden.

In der CLKT-Gruppe traten fünf Komplikationen der hepatischen Blutgefäße auf. Es gab eine arterielle, zwei venöse und zwei portalvenöse Komplikationen. Im Vergleich zur CLKT-Gruppe traten in der LTX-Gruppe zwei vaskuläre (beide arteriell) Komplikationen der hepatischen Gefäße auf. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich des Auftretens von vaskulären Komplikationen der hepatischen Gefäße ($p=0,23$) (siehe Tabelle 4 der zugrundeliegenden Publikation, Seite 6). Ein Kind der CLKT-Gruppe hatte eine Thrombose der Nierenarterie (3%) und erhielt eine Re-Transplantation der Niere.

Das Patientenüberleben in der CLKT-Gruppe betrug 93,3%, sowohl im ersten Jahr als auch 5 und 10 Jahre nach der Transplantation. In der LTX-Gruppe lag das Patientenüberleben 1 und 5 Jahre nach Transplantation bei 100%; das 10-Jahresüberleben lag bei 92,9%. Im Log-Rank-Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,157$) im Patientenüberleben ein Jahr nach der Transplantation.

In der CLKT-Gruppe lag das Überleben der Lebertransplantate nach einem Jahr bei 76,7%; in der LTX-Gruppe bei 86,4%. Das 5- und 10-Jahrestransplantatüberleben der Lebertransplantate belief sich auf 73,2% in der CLKT- und 75,9% bzw. 69,6% in der LTX-Gruppe. Das 1-, 5- und 10 Jahrestransplantatüberleben der Nierentransplantate der CLKT-Gruppe betrug 93,3%, 80% und 74%.

Das Transplantatüberleben errechneten wir vom Datum der Transplantation bis zum Zeitpunkt des irreversiblen Transplantatversagens. Als irreversibles Transplantatversagen wurde eine Re-Transplantation oder im Falle der Nierentransplantate die Rückkehr zur Langzeitdialyse festgelegt.

Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven des Patienten- und Transplantatüberlebens für beide Gruppen zeigen Abbildung 4 und Abbildung 5 (siehe zugrundeliegende Publikation, Seiten 6 und 7).

In der CLKT-Gruppe benötigten zwei Kinder eine Re-CLKT, sechs Kinder eine Re-LTX. In der LTX-Gruppe erhielten sieben Patienten eine Re-LTX.

Diskussion

Die CLKT bei Kindern ist mit nur 1-2% aller bei Kindern durchgeführten Lebertransplantationen noch immer eine relativ selten durchgeführte Operation ¹⁴. Neben den beiden seltenen Hauptindikationen PH-1 und ARPKD gibt es noch wenige andere Indikationen für eine CLKT, z.B. metabolische oder zirrhotische Lebererkrankungen, die mit einer terminalen Niereninsuffizienz einhergehen ². Auf Grund der geringen Inzidenz dieser Erkrankungen gibt es nur sehr wenige Daten zur pädiatrischen CLKT. Bisherige Studien untersuchten häufig nur jeweils eine Patientengruppe, die entweder auf Grund einer PH-1 oder ARPKD transplantiert wurde ^{4,15-17}. Des Weiteren beschränken sich die Publikationen über pädiatrische CLKT meist auf das Patienten- und Transplantatüberleben und Komplikationen. Andere Studien bei pädiatrischen CLKT-Patienten untersuchen einen potentiellen protektiven immunologischen Einfluss des Lebertransplantats auf das Outcome des Nierentransplantats ¹⁸⁻²¹.

Es kann vermutet werden, dass sich die zusätzliche Implantation der Niere, die mit einem zusätzlichen Volumenbedarf und zusätzlicher Erhöhung des intraabdominellen Drucks einhergeht, negativ auf die vaskuläre Komplikationsrate auswirkt.

Dies ist die erste Studie, die den Einfluss der simultanen Nierentransplantation einer CLKT auf die Leberflussgeschwindigkeit und damit in Zusammenhang stehende Komplikationen untersucht.

Auch nach 30 Jahren Erfahrung mit kombinierter Leber- Nierentransplantation bei Kindern bleibt das chirurgische und postoperative Management eine Herausforderung. Verschiedene Publikationen sehen eine erhöhte Komplikationsrate bei der CLKT im Vergleich zu isolierten LTX oder isolierten NTX ^{18,22}.

Die simultane Transplantation der Niere kann zu einer verminderten hepatischen Flussgeschwindigkeit durch einen zusätzlichen Volumenbedarf der transplantierten Niere führen. Des Weiteren nimmt die Niere, meist ein adultes Spenderorgan, zusätzlichen Platz im bereits begrenzten abdominellen Raum eines Kindes ein und kann dadurch zu einem erhöhten intraabdominellen Druck mit folgender Organminderperfusion führen.

Es gibt nur sehr wenige Daten und Veröffentlichungen über vaskuläre Komplikationen nach pädiatrischer CLKT. Nach isolierter pädiatrischer LTX treten thrombotische Komplikationen der hepatischen Gefäße in 3-20% auf^{23,24}. In einem Review adulter und pädiatrischer CLKT beschrieben Mehrabi et al. eine HAT-Rate von 8,9%²⁵.

In verschiedenen Publikationen konnte gezeigt werden, dass postoperative Doppler-Ultraschalluntersuchungen die frühe Erkennung von vaskulären und biliären Komplikationen und somit eine frühe Intervention ermöglichen^{2,26}.

Analog zur isolierten LTX sind die häufigsten vaskulären Komplikationen nach CLKT in absteigender Häufigkeit Thrombosen der A. hepatica, Thrombosen der V. portae und Komplikationen des venösen Ausflusstraktes^{6,8,27}.

Die Ultraschalluntersuchung hat sich als effektive Methode zur Diagnostik von HAT etabliert und kann zu einem verbesserten Outcome und einer geringeren Rate an Re-LTX führen^{12,28}.

Da vaskuläre Probleme häufig in der frühen postoperativen Phase nach Transplantationen auftreten, lag der Fokus unserer Analyse auf der Durchführung und Auswertung regelmäßiger Doppler-Ultraschalluntersuchungen in den ersten postoperativen Tagen (Tag 1,3,5,7)^{6,8,27,29}. Ziel war es, vaskuläre Komplikationen früh, gegebenenfalls noch vor dem Auftreten klinischer Symptome, zu erkennen.

Entgegen unserer Annahme zeigte die Flussgeschwindigkeit der Lebergefäße bei Patienten nach CLKT keine signifikante Verschlechterung nach Implantation der Niere, sondern einen leichten Anstieg. Mögliche Erklärungen dafür können die zusätzliche Volumengabe bei Verringerung des intravasalen Flüssigkeitsvolumens zum Zeitpunkt der Implantation der Niere sowie die engmaschige Kontrolle und Stabilität des Hämoglobinwertes zwischen 8-10 g/dl sein. Einen weiteren Erklärungsansatz stellt die großzügige Verwendung von Patches zum temporären Bauchdeckenverschluss dar, wodurch eine Erhöhung des intraabdominellen Drucks und somit eine Verschlechterung der Leberflussgeschwindigkeiten korrigiert werden konnte.

In unserer Studie konnten wir keinen negativen Einfluss der simultanen Implantation der Niere auf die hepatischen Flussgeschwindigkeiten nachweisen; der RI der A. hepatica zeigte einen leichten, nicht signifikanten Anstieg über ein Jahr Follow-up.

In der Literatur wird der RI als prädiktiver Faktor für eine HAT diskutiert. Während Kaneko et al. (2004) einen Abfall des RI in den ersten zwei postoperativen Wochen als sensitiven Prädiktor einer HAT beschreiben, wird dies von anderen Autoren in Frage gestellt und betont, dass eine Bewertung der hepatischen Perfusion nicht ausschließlich auf dem RI basieren sollte ²⁹⁻³².

In den Gruppen zeigte sich eine vaskuläre Komplikationsrate der hepatischen Gefäße von 16,7% (CLKT) und 6,7% (LTX). Bei allen Kindern wurden die vaskulären Komplikationen im Rahmen der Doppler-Ultraschalluntersuchungen diagnostiziert und konnten so frühzeitig behandelt werden.

In der Literatur werden die Blutungskomplikationen nach pädiatrischer LTX mit 5-18% und nach CLKT (adult und pädiatrisch) mit 12,8% beschrieben ²³⁻²⁵. In unserer Studie stellten wir im Vergleich zur LTX-Gruppe (16,7%) eine deutlich erhöhte Rate an postoperativen Blutungskomplikationen in der CLKT-Gruppe (50%) fest. In den meisten Fällen musste die Blutung durch einen operativen oder interventionellen Eingriff behandelt werden.

Ein möglicher Erklärungsansatz ist, dass durch die Notwendigkeit einer postoperativen Hämofiltration oder -dialyse mit Antikoagulation eine erhöhte postoperative Blutungsneigung besteht ². Neun Patienten aus der CLKT-Gruppe benötigten auf Grund einer verzögert einsetzenden Nierenfunktion oder einer erhöhten Oxalatkonzentration im Blut eine postoperative Hämofiltration oder Hämodialyse. Beides sind etablierte Therapieverfahren um die verbleibende erhöhte Oxalatkonzentration nach CLKT bei Patienten mit PH-1 zu reduzieren und somit die Transplantatniere vor Schädigung zu schützen ^{2,21}.

Die Rate biliärer Komplikationen in der CLKT-Gruppe betrug 20% und lag somit höher als in der LTX-Gruppe (6,7%). In der Literatur werden ebenfalls erhöhte Raten an biliären Komplikationen nach CLKT (12,5-39%) verglichen mit isolierten LTX (3-35%) beschrieben ^{23,24,33-35}.

Infektionen sind ein häufiger Grund für frühes Leber- und Nierenversagen³⁶. Nach isolierter LTX treten bakterielle, virale und fungale Infektionen in 51,9%, 32,1% respektive 16% auf³⁷. In einem Review aller CLKT von 1984-2009 zeigte sich eine Infektionsrate von 27%²⁵. Die Rate an postoperativen Infektionen war gleich in beiden Gruppen (s. zugrundeliegende Publikation, Tabelle 4, Seite 6) und vergleichbar mit den Resultaten aus anderen Studien.

Das Patienten-, Lebertransplantat- und Nierentransplantatüberleben nach CLKT variiert sehr in verschiedenen Veröffentlichungen. Möglicherweise liegt dies an der Tatsache, dass sich Studien meist nur mit Patientengruppen mit einer Indikation, wie beispielsweise PH-1 oder ARPKD, befassen³⁸.

In der Literatur variiert das Patientenüberleben ein Jahr nach pädiatrischer CLKT abhängig von der primären Diagnose zwischen 66% und 100%. Die Überlebensraten 5 und 10 Jahre nach CLKT betragen 58-82% und 69-79%^{14,21,36,38-41}. Das 1-, 5- und 10-Jahresüberleben nach isolierter pädiatrischer LTX in der Literatur ist mit 86-90%, 79-83% und 74-80% beschrieben⁴².

In unserer Studie war das Patientenüberleben nach einem Jahr mit 93,3% in der CLKT-Gruppe und 100% in der LTX-Gruppe vergleichbar mit anderen Studien. Das 5- und 10-Jahresüberleben betrug jeweils 93,3% in der CLKT-Gruppe, bzw. 100% respektive 92,9% in der LTX-Gruppe (s. zugrundeliegende Publikation Abbildung 4 Seite 6)

Das Lebertransplantatüberleben nach isolierter LTX wird in der Literatur mit 63-88% nach einem Jahr Follow-up, 81% nach 5 Jahren und 78% nach 10 Jahren angegeben^{36,42}.

Sowohl das Leber- als auch das Nierentransplantatüberleben in der CLKT-Gruppe waren mit dem Transplantatüberleben aus der Literatur vergleichbar. Dies unterstützt die These, dass das Lebertransplantatüberleben nach CLKT mit dem Transplantatüberleben nach isolierter LTX, trotz längerer Operationszeit, höherem Operationsrisiko und höherem Risiko perioperativer Komplikationen, vergleichbar ist^{21,36,43}.

Die Aussagekraft der Studienergebnisse ist auf Grund der niedrigen Fallzahl limitiert. Dies ist vor allem der geringen Inzidenz der Erkrankungen, bei denen eine

CLKT erforderlich ist, geschuldet. Studien mit größeren Fallzahlen wären nur durch die Zusammenarbeit mehrerer Transplantationszentren möglich. Eine weitere Limitation der Studie liegt in der teilweise unvollständigen Dokumentation des intra- und perioperativen Volumenmanagements. Da es sich hier um eine retrospektive Studie handelt und die Fälle teilweise mehrere Jahre zurückliegen ließen sich die Daten bezüglich des Volumenmanagements nicht in allen Fällen vollständig erheben. Die Durchführung einer prospektiven Studie könnte die vollständige Datenerhebung zukünftig erleichtern.

Zusammenfassung

Die simultane Implantation des Nierentransplantats bei pädiatrischen Patienten, die eine CLKT erhielten, zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Flussgeschwindigkeit der Lebergefäße oder die vaskuläre Komplikationsrate. Das Outcome der CLKT-Gruppe bezüglich vaskulärer Komplikationen, Transplantat- und Patientenüberleben waren exzellent und vergleichbar mit dem Outcome der Patienten nach isolierter LTX. Die Ergebnisse zeigen, dass die CLKT durch ein genaues Volumenmanagement, die Vermeidung abdomineller Druckerhöhung und die regelmäßigen Ultraschalluntersuchungen trotz hoher technischer Herausforderungen eine vergleichbar sichere Behandlungsoption für Patienten mit simultaner Leber- und Nierenerkrankung ist.

3. Literaturverzeichnis

1. Margreiter R, Kramar R, Huber C, et al. Combined Liver and Kidney transplantation. *Lancet*. 1984;323(8385):1077-1078.
2. Jalanko H, Pakarinen M. Combined liver and kidney transplantation in children. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(5):805-814.
3. Cochat P, Gaulier JM, Koch Nogueira PC, et al. Combined liver-kidney transplantation in primary hyperoxaluria type 1. *Eur J Pediatr*. 1999;158 Suppl:S75-S80.
4. Gagnadoux MF, Lacaille F, Niaudet P, et al. Long term results of liver-kidney transplantation in children with primary hyperoxaluria. *Pediatr Nephrol*. 2001;16(12):946-950.
5. Brinkert F, Lehnhardt A, Montoya C, et al. Combined liver-kidney transplantation for children with autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): Indication and outcome. *Transpl Int*. 2013;26(6):640-650.
6. Lallier M, St-Vil D, Dubois J, et al. Vascular complications after pediatric liver transplantation. *J Pediatr Surg*. 1995;30(8):1122-1126.
7. Mazzaferro V, Esquivel CO, Makowka L, et al. Hepatic artery thrombosis after pediatric liver transplantation - a medical or surgical event? *Transplantation*. 1989;47(6):971-977.
8. Sieders E, Peeters PMJG, Tenvergert EM, et al. Early Vascular Complications After Pediatric Liver Transplantation. *Liver Transplant*. 2000;6(3):326-332.
9. Broelsch CE, Whittington PF, Emond JC, et al. Liver transplantation in children from living related donors. Surgical techniques and results. *Ann Surg*. 1991;214(4):428-437; discussion 437-9.
10. Stevens LH, Emond JC, Piper JB, et al. Hepatic artery thrombosis in infants. A comparison of whole livers, reduced-size grafts, and grafts from living-related donors. *Transplantation*. 1992;53(2):396-399.

11. Crossin JD, Muradali D, Wilson SR. US of liver transplants: normal and abnormal. *Radiographics*. 2003;23(5):1093-1114.
12. Nishida S, Kato T, Levi D, et al. Effect of protocol Doppler ultrasonography and urgent revascularization on early hepatic artery thrombosis after pediatric liver transplantation. *Arch Surg*. 2002;137(11):1279-1283.
13. Jamieson LH, Arys B, Low G, Bhargava R, Kumbha S, Jaremko JL. Doppler ultrasound velocities and resistive indexes immediately after pediatric liver transplantation: Normal ranges and predictors of failure. *Am J Roentgenol*. 2014;203(1):110-116.
14. Sutherland SM, Alexander SR, Sarwal MM, Berquist WE, Concepcion W. Combined liver-kidney transplantation in children: Indications and outcome. *Pediatr Transplant*. 2008;12(8):835-846.
15. Loreno M, Boccagni P, Rigotti P, Naccarato R, Burra P. Combined liver-kidney transplantation in a 15-year-old boy with alpha1-antitrypsin deficiency. *J Hepatol*. 2002;36(4):565-568.
16. Mc Guire P, Lim-Melia E, Diaz G, et al. Combined liver–kidney transplant for the management of methylmalonic aciduria: A case report and review of the literature. *Mol Genet Metab*. 2008;93(1):22-29.
17. Saland JM, Emre SH, Shneider BL, et al. Favorable Long-Term Outcome after Liver-Kidney Transplant for Recurrent Hemolytic Uremic Syndrome Associated with a Factor H Mutation. *Am J Transplant*. 2006;6(8):1948-1952.
18. De Cerda F, Jimenez W, Gjertson D, Venick R, Tsai E. Renal graft outcome after combined liver and kidney transplantation in children : UCLA and UNOS experience. *Pediatr Transplant*. 2010;14(4):459-464.
19. Katznelson S, Cecka JM. The liver neither protects the kidney from rejection nor improves kidney graft survival after combined liver and kidney transplantation from the same donor. *Transplantation*. 1996;61(9):1403-1405.

20. Rasmussen A, Davies H, Jamieson N V, Evans DB, Calne RY. Combined transplantation of liver and kidney from the same donor protects the kidney from rejection and improves kidney graft survival. *Transplantation*. 1995;59(6):919-921.
21. Rogers J, Bueno J, Shapiro R, et al. Results of simultaneous and sequential pediatric liver and kidney transplantation. *Transplantation*. 2001;72(10):1666-1670.
22. Herden U, Kemper M, Ganschow R, et al. Surgical aspects and outcome of combined liver and kidney transplantation in children. *Transpl Int*. 2011;24(8):805-811.
23. Englesbe MJ, Kelly B, Goss J, et al. Reducing Pediatric Liver Transplant Complications: A Potential Roadmap for Transplant Quality Improvement Initiatives Within North America. *Am J Transplant*. 2012;12(9):2301-2306.
24. Sundaram SS, Alonso EM, Anand R. Outcomes after liver transplantation in young infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47(4):486-492.
25. Mehrabi A, Fonouni H, Ayoub E, et al. A single center experience of combined liver kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2009;23(SUPPL.21):102-114.
26. Caruso S, Miraglia R, Maruzzelli L, Gruttadauria S, Luca A, Gridelli B. Imaging in liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2009;15(6):675-683.
27. Mazzaferro V, Esquivel CO, Makowka L, et al. Hepatic artery thrombosis after pediatric liver transplantation--a medical or surgical event? *Transplantation*. 1989;47(6):971-977.
28. McDiarmid S V. Management of the Pediatric Liver Transplant Patient. *Liver Transplant*. 2001;7(11):77-86.
29. Gu LH, Fang H, Li FH, et al. Prediction of early hepatic artery thrombosis by intraoperative color doppler ultrasound in pediatric segmental liver transplantation. *Clin Transplant*. 2012;26(4):571-576.

30. Helmke K. Imaging of the pediatric transplant candidate. In: *Diagnostic and Interventional Radiology in Liver Transplantation*. Bücheler E, Nicolas V, Broelsch C.E., Rogiers X., Krupski G; 2003:211-236.
31. Kaneko J, Sugawara Y, Akamatsu N, et al. Prediction of hepatic artery thrombosis by protocol Doppler ultrasonography in pediatric living donor liver transplantation. *Abdom Imaging*. 2004;29(5):603-605.
32. Nolten A, Sproat I. Hepatic artery thrombosis after liver transplantation: temporal accuracy of diagnosis with duplex US and the syndrome of impending thrombosis. *Radiology*. 1996;198(2):553-559.
33. Buell JF, Funaki B, Cronin DC, et al. Long-term venous complications after full-size and segmental pediatric liver transplantation. *Ann Surg*. 2002;236(5):658-666.
34. Heffron T, Emond JC, Whittington PF, et al. Biliary complications in pediatric liver transplantation. *Transplantation*. 1992;53(2):391-395.
35. Duclaux-Loras R, Bacchetta J, Berthiller J, et al. Pediatric combined liver-kidney transplantation: a single-center experience of 18 cases. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(9):1517-1529.
36. Calinescu AM, Wildhaber BE, Poncet A, Toso C, McLin VA. Outcomes of combined liver-kidney transplantation in children: Analysis of the scientific registry of transplant recipients. *Am J Transplant*. 2014;14(12):2861-2868.
37. Ganschow R, Nolkemper D, Helmke K, et al. Intensive care management after pediatric liver transplantation: a single-center experience. *Pediatr Transplant*. 2000;4(4):273-279.
38. Jamieson N V, European PHITSG. A 20-Year Experience of Combined Liver / Kidney Transplantation for Primary Hyperoxaluria (PH1): The European PH1 Transplant Registry Experience. *Am J Nephrol*. 2005;25(3):282-289.
39. Harps E, Brinkert F, Ganschow R, et al. Immediate Postoperative Intensive Care Treatment of Pediatric Combined Liver-Kidney Transplantation : Outcome and Prognostic Factors. *Transplantation*. 2011;91(10):1127-1131.

40. Perera MTPR, McKiernan PJ, Sharif K, et al. Renal function recovery in children undergoing combined liver kidney transplants. *Transplantation*. 2009;87(10):1584-1589.
41. Ruiz R, Kunitake H, Wilkinson AH, et al. Long-term analysis of combined liver and kidney transplantation at a single center. *Arch Surg*. 2006;141(8):735-741.
42. D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Chin LT, et al. Liver transplantation in pediatric patients: twenty years of experience at the University of Wisconsin. *Pediatr Transplant*. 2007;11(6):661-670.
43. Grewal HP, Brady L, Cronin DC, et al. Combined liver and kidney transplantation in children. *Transplantation*. 2000;70(1):100-105.

4. Abkürzungsverzeichnis

ARPKD	Autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung
BDA	Biliodigestive Anastomose
BK	BK-Virus
CLKT	Kombinierte Leber-Nieren Transplantation
CMV	Cytomegalie-Virus
DUS	Doppler-Ultraschall
EGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
ER	Extended right lobe
FL	Full left lobe
GRWR	Graft-to-recipient-weight-ratio
HA	Arteria hepatica
HAT	Thrombose der Arteria hepatica
LL	Left lateral
LRL	Living related left lateral
LTX	Lebertransplantation
KTX	Nierentransplantation
OLT	Orthotopic liver transplantation
OP	Operation
PH1	Primäre Hyperoxalurie Typ 1
PNF	Primary non function
PV	Vena portae
PVT	Thrombose der Vena portae
RI	Resistance index
SD	Standardabweichung
SPLIT	Split-liver transplantation
USA	United States of America

5. Deutsche Zusammenfassung

Die kombinierte Leber- und Nierentransplantation (CLKT) bei Kindern ist, auf Grund der seltenen Indikationen, immer noch eine selten durchgeführte Prozedur. Unser Ziel war es, die hepatische Flussgeschwindigkeit und die vaskuläre Komplikationsrate von kombiniert leber- und nierentransplantierten Kindern mit singulär lebertransplantierten Kindern zu vergleichen. Alle pädiatrischen CLKT, die von 1998-2016 in unserem Institut durchgeführt wurden (30 CLKT bei 28 Kindern (15 männlich)), wurden retrospektiv analysiert und der gleichen Anzahl singulär lebertransplantierten Kinder (30 LTX davon 16 männlich) in einer Matched-Pairs-Analyse zugeordnet und verglichen. In beiden Gruppen betrug das mediane Alter 8 Jahre (Spanne 1-16 Jahre). Es wurden keine signifikanten Unterschiede der maximalen systolischen Flussgeschwindigkeit der Arteria hepatica (HA) oder des Resistance Index (RI) zwischen den Gruppen gefunden. Der portalvenöse Fluss war niedriger in der CLKT-Gruppe als in der LTX-Gruppe, ein signifikanter Unterschied bestand jedoch nicht. Im postoperativen Verlauf zeigten sich in der CLKT-Gruppe fünf (16,7%) und in der LTX-Gruppe zwei (6,7%) vaskuläre Komplikationen. Bei 20 Patienten (15 CLKT) kam es zu postoperativen Blutungskomplikationen, bei acht Kindern (6 CLKT) zu biliären Komplikationen und in 21 Fällen (11 CLKT) zu einer Abstoßungsreaktion des Lebertransplantats. Das Patientenüberleben nach 1, 5 und 10 Jahren betrug jeweils 93,3% in der CLKT-Gruppe sowie 100%, 100% und 92,9% in der LTX-Gruppe. Das Transplantatüberleben der Leber nach 1, 5 und 10 Jahren lag bei 76,7%, 73,2% und 73,2% in der CLKT-Gruppe und 86,4%, 75,9% respektive 69,6% in der LTX-Gruppe. Das 1-, 5- und 10-Jahres-Transplantatüberleben der Niere in der CLKT-Gruppe war 93,3%, 80% und 74%. Die Reperfusion der Niere hatte keinen signifikanten Einfluss auf die hepatische Flussgeschwindigkeit. Wir konnten keinen negativen Einfluss auf die Leberperfusion oder die Rate der vaskulären Komplikationen nach der simultanen Transplantation der Niere zeigen. Das Outcome bezüglich der vaskulären Komplikationen, des Transplantat- und Patientenüberlebens waren mit dem Outcome der Patienten aus der LTX-Gruppe vergleichbar. Die Ergebnisse zeigen, dass die CLKT eine sichere Behandlungsoption für Kinder mit gleichzeitig vorliegender Leber- und Nierenerkrankung ist.

6. Englische Zusammenfassung

Combined liver and kidney transplantation (CLKT) in children still is a rarely performed procedure due to the limited indications leading to renal insufficiency and accompanying or underlying liver disease like primary hyperoxaluria type 1 (PH-1) or autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). Our aim was to analyze CLKT in children concerning hepatic flow velocity and complications compared to isolated liver transplantation (LTX) in children. All pediatric CLKT performed at our institution from 1998-2016 were retrospectively analyzed and matched with the same number of isolated LTX. Overall 30 CLKT were performed in 28 children (15 males) and matched with 30 children (16 males) with an isolated LTX. No significant differences were found concerning the systolic peak flow velocity of the hepatic artery (HA) or the resistance index (RI) in both groups. The overall portal venous flow in the CLKT group was lower than in the LTX group, but no significant difference was found. In the postoperative course fifteen patients (7 CLKT) needed a temporary abdominal wall closure, 20 patients (15 CLKT) showed bleeding complications, 8 (6 CLKT) biliary complications and 21 (11 CLKT) graft rejection. In the CLKT group five vascular complications occurred compared with two vascular complications in the LTX group. The 1-, 5- and 10-year patient survival was 93,3% in the CLKT group and 100%, 100% and 92,9% in the LTX group. The liver graft survival after 1, 5 and 10 years were 76,7%, 73,2% and 73,2% in the CLKT group and 86,4%, 75,9% and 69,6% in the LTX group respectively. The 1-, 5- and 10-year kidney graft survival in the CLKT group was 93,3%, 80% and 74%. Reperfusion of the kidney had no significant impact on the hepatic flow. We could not show a negative influence on the liver flow velocity or the rate of vascular complications after the simultaneous transplantation of the kidney. The outcome concerning vascular complications, graft and patient survival were comparable with the outcome of the patients of the LTX group. The results show that the CLKT is a safe treatment option for children suffering from simultaneous liver and kidney disease.

7. Erklärung des Eigenanteils

Die Auswahl des Themas wurde von Prof. Dr. med. Uta Herden und Prof. Dr. med. Lutz Fischer getroffen. Die auszuwertenden Parameter wurden ebenfalls zum größten Teil von Prof. Dr. med. Uta Herden festgelegt und im Laufe der Arbeit gemeinsam von Frau Prof. Dr. med. Uta Herden und mir angepasst.

Die Ultraschalluntersuchungen wurden maßgeblich von Prof. Dr. med. Knut Helmke und PD Dr. med. Jochen Hermann durchgeführt.

Die Auswertung der Ultraschalldaten und der klinischen Daten der Patienten sowie die Literaturrecherche erfolgte in vollständiger Eigenarbeit meinerseits.

In die statistischen Verfahren bin ich durch Herrn Dipl.-Math. oec. Eik Vettorazzi aus dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie eingewiesen worden.

Alle statistischen Auswertungen habe ich eigenverantwortlich durchgeführt. Die in der Publikation enthaltenen Abbildungen und Tabellen sowie das Manuskript wurden eigenständig erstellt.

Das Manuskript wurde während des Review-Verfahrens von Frau Prof. Dr. med. Uta Herden und mir bearbeitet. Frau Prof. Dr. med. Uta Herden begleitete den gesamten Publikationsprozess.

8. Danksagung

An erster Stelle bedanke ich mich bei meiner Doktormutter Frau Prof Dr. med. Uta Herden (Klinik für Viszerale Transplantationschirurgie) für die unermüdliche engagierte Betreuung und konstruktive Kritik während dieser Arbeit.

Bei Herrn Prof. Dr. med. Lutz Fischer aus der Klinik für Viszerale Transplantationschirurgie bedanke ich mich für die Überlassung des Themas.

Sehr herzlich möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Knut Helmke aus der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin für die Überlassung der Ultraschalldaten, die Unterstützung und die konstruktive Kritik bedanken.

Ich danke Herrn Dipl.-Math. oec. Eik Vettorazzi (Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie) für seine Beratung bezüglich der statistischen Auswertung und die schnelle Hilfe bei SPSS-Fallstricken.

Linda Schewe, Diana Pryde und Sibylle Nold danke ich für die Unterstützung bei der Umsetzung der korrekten Formatierung der Abbildungen und Tabellen für die Publikation sowie die sprachliche Korrektur der deutschen und englischen Texte.

Mein besonderer Dank gilt Dr. med. Jannis Gauerke, ohne dessen große Unterstützung sowie ständigen Zuspruch und Ermutigungen diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Abschließend bedanke ich mich bei meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, die mir das Medizinstudium und damit diese Arbeit ermöglicht haben, für ihre Unterstützung und ihre Geduld.

9. Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt

Publikation

„Impact on the hepatic flow velocity after pediatric combined liver-kidney transplantation compared to isolated pediatric liver transplantation - a matched-pair analysis” Hellenkemper JV, Grabhorn E, Brinkert F, Lenhartz H, Herrmann J, Fischer L, Helmke K, Herden U; *ClinTransplant*. 2019; doi:10.1111/ctr.13687

10. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: