

Ergebnisbericht

A 3-Armed Prospective Randomized Controlled, Open-Labeled Phase III Trial to Evaluate Late Introduction of Cyclosporine or Everolimus versus a 5-day Delay of Cyclosporine in Combination with MMF in Liver Transplant Recipients with labMELD-Scores ≥ 25

BUILT_01

Bezeichnung der Prüfpräparat: Cyclosporine, Everolimus

Indikation: Feasibility study investigating bottom-up immunosuppression in high MELD-score liver transplant recipients

Phase der klinischen Prüfung: Phase III

EudraCT-Nummer: 2009-017192-26

Register-Nummer: 4037112

Datum der Fassung: 28.05.2016

Status der Fassung: Endversion

Leiter der klinischen Prüfung

Prof. Dr. Hans-Jürgen Schlitt
Klinik und Poliklinik für Chirurgie
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauss-Allee 11
93053 Regensburg

Sponsor

Freistaat Bayern vertreten durch
Die Universität Regensburg vertreten
durch
Prof. Dr. Hans-Jürgen Schlitt
Klinik und Poliklinik für Chirurgie
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauss-Allee 11
93053 Regensburg

Autor des Ergebnisberichtes


Dr. Volker Benseler
Klinik und Poliklinik für Chirurgie
Universitätsklinik Regensburg
Franz-Josef-Strauss-Allee 11
Tel: +49-941-944-6770
Fax: +49-941-944-6772

Studienbeginn: 10. März 2010
Studienabschluss: 28. Mai 2015

Unterschriften

Die unterzeichnenden Autoren stimmen den Inhalten des vorliegenden Abschlussberichtes durch ihre Unterschriften zu. Die hier berichtete, klinische Prüfung wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie den geltenden Gesetzen durchgeführt.

Sponsor/Bevollmächtigter des
Sponsors


Prof. Dr. H. J. Schell
Name, Titel

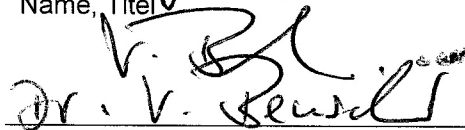
28.05.16
Datum

Leiter der Klinischen Prüfung/
Prüfer


Prof. Dr. H. J. Schell
Name, Titel

28.05.16
Datum

Studienkoordinator


Dr. V. Bensch
Name, Titel

28.05.16
Datum

Inhaltsverzeichnis

1	Name des Sponsors	3	
2	Verwendete Prüfpräparate		3
3	Verwendete Wirkstoffe	3	
4	Individuelle Studientabelle		3
5	Studientitel	3	
6	Prüfer	3	
7	Prüfzentren	3	
8	Publikationen	3	
9	Studienzeitraum (in Jahren)		3
10	Entwicklungsphase	4	
11	Studienziele	4	
12	Methodik	4	
13	Gesamtzahl Prüfungsteilnehmer		6
14	Diagnose und Haupteinschlusskriterien		6
15	Informationen über Testprüfpräparate		7
16	Dauer der Anwendung	7	
17	Informationen über Vergleichsprüfpräparate		8
18	Evaluationskriterien	8	
18.1	Wirksamkeit		8
18.2	Sicherheit		8
19	Statistische Methoden/ Auswertungsverfahren		8
20	Zusammenfassung/Schlussfolgerungen		9
20.1	Ergebnisse Wirksamkeit		9
20.2	Ergebnisse Sicherheit		11
20.3	Schlussfolgerung		13
Anhänge		14	
20.4	Liste Prüfer/Prüfzentren		14
20.5	Charakterisierung der Patienten vor Transplantation		14
20.6	Charakterisierung Leber-Spender		16
20.7	Daten zur Transplantation		17
20.8	Post-Transplant Daten		18
Referenzen		19	

1 Name des Sponsors

Der Freistaat Bayern, vertreten durch die Universität Regensburg, vertreten durch Herrn Prof. Dr. Hans-Jürgen Schlitt, Direktor der Klinik und Poliklinik für Chirurgie der Universitätsklinik Regensburg.

2 Verwendete Prüfpräparate	3 Verwendete Wirkstoffe
Sandimmun®	Ciclosporin
Certican®	Everolimus

4 Individuelle Studientabelle

Nicht zutreffend

5 Studientitel

A 3-Armed Prospective Randomized Controlled, Open-Labeled Phase III Trial to Evaluate Late Introduction of Ciclosporin or Everolimus versus a 5-day Delay of Cyclosporine in Combination with MMF in Liver Transplant Recipients with lab-MELD-Scores ≥ 25 .

Prüfplanversion 2.1 vom 26. März 2014.

6 Prüfer	7 Prüfzentren
Prof. Dr. Hans-Jürgen Schlitt	Klinik und Poliklinik für Chirurgie Universitätsklinik Regensburg Franz-Josef-Strauss-Allee 11 93053 Regensburg

8 Publikationen

Keine

9 Studienzeitraum (in Jahren)

Insgesamt 4 Jahre, wobei über 3 Jahre Patienten eingeschlossen und die Nachbeobachtungszeit 1 Jahr beträgt.

Datum des Ersteinschlusses: 06. Oktober 2011.

Datum der letzten Visite des zuletzt eingeschlossenen Patienten: 28. Mai 2015.

10 Entwicklungsphase

Klinische Phase III Studie.

Die Prüfsubstanz Ciclosporin ist zur Prophylaxe von Abstoßungsreaktionen für Patienten nach Organtransplantation zugelassen.

Die Prüfsubstanz Everolimus ist seit Oktober 2012 in Kombination mit Tacrolimus zur Prophylaxe von Abstoßungsreaktionen für Patienten nach Lebertransplantation zugelassen.

11 Studienziele

Die Allokation von Spenderlebern ist seit 2006 in Deutschland an den sogenannten MELD-Score (Model for endstage liver disease) gebunden. In diesen Score gehen neben dem Leberwert Bilirubin und der Gerinnungsaktivität (INR) auch der Nierenretentionswert Kreatinin ein. Somit erhalten Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion bevorzugt eine Spenderleber.

Hinsichtlich dem Überleben nach der Transplantation hat sich gezeigt, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einer erhöhten Sterblichkeit einhergeht.

Aktuell besteht die Basisimmunsuppression zur Prophylaxe von Abstoßungsreaktionen aus den Calcineurin-Inhibitoren (CNI) Ciclosporin und Tacrolimus. Beide Substanzen besitzen eine nephrotoxische Wirkung, die nicht selten zu einer terminalen Niereninsuffizienz und Dialysepflichtigkeit führt. Im Gegensatz dazu zeigen die mTOR-Inhibitoren Everolimus und Rapamycin keine nephrotoxische Wirkung bei möglicherweise ähnlicher immunsuppressiver Wirkung.

Eine Pilotstudie (Patron07 Studie¹) hatte gezeigt, dass die Gabe eines mTOR-Inhibitors anstelle eines Calcineurin-Inhibitors zu einer dauerhaft besseren Nierenfunktion führt. Daher wurde diese Studie konzipiert, um folgende Hypothesen zu testen:

1. Die Nierenfunktion ist dauerhaft besser, wenn Ciclosporin verzögert gegeben wird.
2. Die Nierenfunktion ist dauerhaft besser, wenn anstelle eines CNI (Ciclosporin) der mTOR-Inhibitor Everolimus gegeben wird.
3. Die verzögerte Gabe von Ciclosporin und Everolimus ist nicht mit vermehrten Abstoßungsreaktionen assoziiert, da Patienten mit einem Lab-MELD ≥ 25 allgemein schwer erkrankt sind und daher auch weniger immunsuppressive Medikamente brauchen.

12 Methodik

Diese prospektive, randomisierte, offene Studie besteht aus 3 Prüfarmen, wobei alle Patienten als Grundimmunsuppression mit Basilixiamb (Simulect®) an Tag 0 und 4, Mycophenolat Mofetil (MMF, CellCept®) und Prednisolon behandelt wurden.

Arm 1 = Standard mit CNI: Ciclosporin (CsA) Gabe ab Tag 5

Arm 2 = Bottom-up mit CNI: Ciclosporin (CsA) Gabe zwischen Tag 15 und Tag 30

Arm 3 = Bottom-up mit mTOR: Everolimus Gabe zwischen Tag 15 und Tag 30

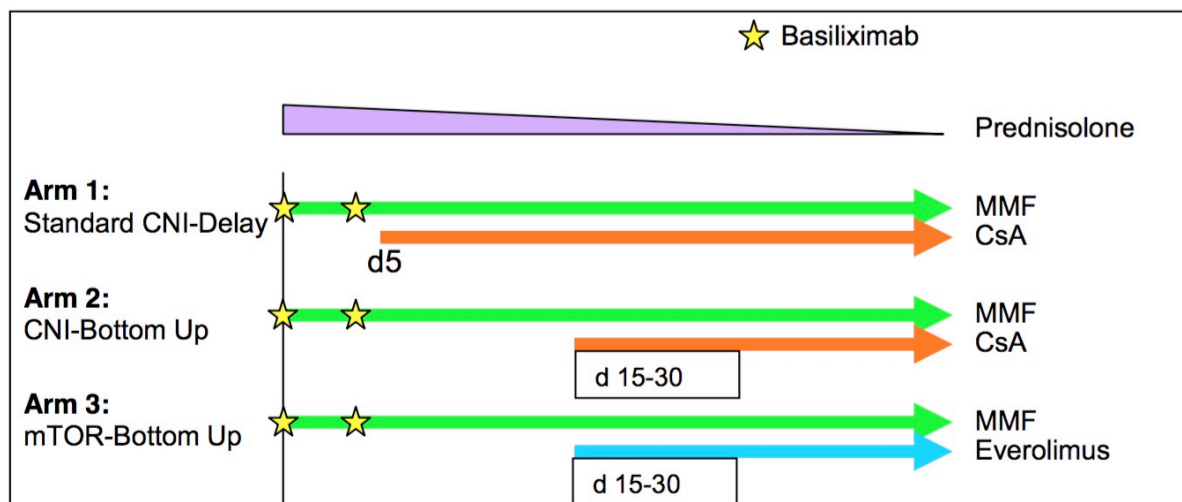


Abbildung 1: Immunsuppression der Prüfarme

Die Randomisierung erfolgte als Blockrandomisierung mit dem angestrebten Ziel einer 1:1:1 Rekrutierung.

Neben laufender Dokumentation von Adverse Effects wurden die Patienten anhand eines Studienplans regelmäßig einbestellt und Vitalparameter, Labor- und Ultraschalluntersuchungen durchgeführt.

Tabelle 1: Studienplan

	d -7 to 0 Base-line	d 1	d 7	d 15	d 30 (± 2)	Mo 2 (± 7)	Mo 3 (± 7)	Mo 6 (± 7)	Mo 9 (± 7)	Mo 12 (± 7) Study Conclusion
Randomization	Between day 0 and day 5 after transplantation									
History	x									
Transplant data	x									
Pregnancy test	x									
Vital signs	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Physical examination	x		x	x	x	x	x	x	x	x
SOFA-score	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
SALT-score	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
SOFT-score	x									
eGFR (MDRD)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Laboratory¹	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Urine analysis	x			x	x	x	x	x	x	x
Infections/Serology	x		x	x	x	x	x	x	x	x
Ultrasound²		x		x	x	x	x	x	x	x
Liver biopsy	Only if clinically indicated									
Immunmonitoring³	x		x	x	x	x	x	x		x
BPAR/graft loss			x	x	x	x	x	x	x	x
Adverse events			x	x	x	x	x	x	x	x
Concomitant medication	x			x	x	x	x	x	x	x
C0-trough-levels			x	x	x	x	x	x	x	x
SF-12version2	x				x			x		x

1: liver values, electrolytes, renal parameters, coagulation, blood counts, fat-values from month 3 on, blood-sugar

2: to the defined time-points and directly prior to initiation of Everolimus

3: regarded to be clinical center-specific standard

13 Gesamtzahl Prüfungsteilnehmer

Geplant wurde der Einschluss von jeweils 15 Patienten in jeden Prüfarm und somit einer Gesamtzahl von 45 Patienten.

Entgegen der initialen Planung konnten aufgrund einer geringeren Anzahl an Transplantation im oben angegebenen Zeitraum insgesamt nur 22 Patienten rekrutiert werden, wobei 8 Patienten in Arm 1 und jeweils 7 Patienten in Arm 2 und Arm 3 eingeschlossen wurden.

14 Diagnose und Haupteinschlusskriterien

Unten angeführt sind die Einschluss- und Ausschlusskriterien. Drei Patienten erfüllten die Einschlusskriterien (Lab-MELD \geq 25) nicht. Ein Patient hatte einen Lab-MELD von 18, zwei weitere von 23. Da es sich um eine Feasability-Studie handelte, die insbesondere die Sicherheit der verzögerten Gabe der Immunsuppressiven Medikamente Ciclosporin und Everolimus ging, wurden alle Patienten in die weitere Auswertung mit aufgenommen.

Einschlusskriterien

1. Weibliche oder männliche Empfänger einer primären Lebertransplantation
2. Der Patient oder der gesetzliche Vertreter musste eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie abgeben
3. Ein Lab-MELD-Score von \geq 25
4. Keine Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien

1. Patienten, die wegen einer Autoimmunhepatitis transplantiert wurden
2. HIV-positive Patienten
3. Patienten, die vor der Transplantation eine immunsuppressive Therapie erhalten hatten mit Ausnahme von Steroiden
4. Patienten, die multiple Organe oder Inselzellen transplantiert bekommen oder die zuvor bereits transplantiert wurden
5. Patienten mit chronischer Endstage-Niereninsuffizienz, die 2 Wochen vor der Transplantation ein Nierenersatzverfahren (Dialyse) erhalten hatten und für eine Nierentransplantation gelistet worden waren
6. Patienten mit Zeichen einer Thrombose der Arteria hepatica vor der Transplantation
7. Patienten mit bekannter Empfindlichkeit/Allergie gegen die Substanzen oder Substanzklassen, die in dieser Studie gebraucht wurden
8. Patienten, die ein ABO-inkompatibles Organ erhalten
9. Patienten mit einer therapeutisch unkontrollierbaren Hypercholesterinämie (> 350 mg/dl; > 9 mmol/L) oder Hypertriglyceridämie (> 500 mg/dl; > 8.5 mmol/L) zum Zeitpunkt der Transplantation
10. Frauen im gebärfähigen Alter, es sei denn, die Frauen (1) erfüllen die Definition der Menopause (12 Monate spontane Amenorrhoe oder 6 Monate Amenorrhoe mit Serum FSH > 40 mIU/ml), (2) wurden mindestens 6 Wochen zuvor sterilisiert oder (3) benutzen eine akzeptable Form der Kontrazeption (hormonelle Kontrazeption, IUD, Kondome), die für die gesamte Studie sowie 3 Monate im Anschluss an die Studie durchgeführt werden
11. Patienten mit einer Gerinnungsstörung oder medikamentöse Antikoagulation, die die Durchführung einer Leberbiopsie verbieten würde

12. Patienten mit einer psychologischen, familiären, sozialen oder geographischen Situation, die die Compliance zur Teilnahme an der Studie beeinträchtigen könnte

Tabelle 2: Einschlusskriterien

	Standard CsA, n=8	CsA Bottom-up, n=7	Everolimus Bottom-up, n=7
Primary Liver Transplantation, n (%)	8 (100)	7 (100)	7 (100)
Age > 18 years, n (%)	8 (100)	7 (100)	7 (100)
Signed written informed consent, n (%)	8 (100)	7 (100)	7 (100)
MELD score \geq 25, n (%)	6 (75)	6 (85.7)	7 (100)

Tabelle 3: Ausschlusskriterien

	Standard CsA, n=8	Csa Bottom-up, n=7	Everolimus Bottom-up, n=7
Autoimmune hepatitis	0 (0)	0 (0)	0 (0)
HIV positive	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pretransplant immunosuppression	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Multiple organ or islet cell tissue transplantation	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Renal failure	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Signs of Hepatic artery thrombosis	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Known hypersensitivity to study medication	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ABO incompatible transplant grafts	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Refractory hypercholesterinemia	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Long term anticoagulation	0 (0)	0 (0)	0 (0)

15 Informationen über Testprüfpräparate

Die Prüfpräparate Ciclosporin (CsA) und Everolimus wurden intravenös oder per os verabreicht.

Die verwendete Dosis der Prüfpräparate richtete sich nach den angestrebten Blutspiegel 24h nach der letzten Gabe (Trough-Level). Für Ciclosporin wurde ein Trough-Level von 100-120 ng/ml, für Everolimus von 4-10 ng/ml angestrebt.

Die verwendete Prüfmedikation wurden als kommerzielle Produkte über die Apotheke des Klinikums der Universität Regensburg bezogen.

16 Dauer der Anwendung

Die Einführung der Prüfmedikation war nach dem unter Punkt 12 aufgeführten Schema geplant. Dabei sollten die Patienten in Prüfarm 1 (Standard CsA) Ciclosporin in den ersten 5 Tagen nach Transplantation erhalten, während die anderen beiden Prüfarme (CsA Bottom-

up, Everolimus bottom-up) die Medikation deutlich verzögert zwischen Tag 15 und Tag 30 nach Transplantation erhalten sollten.

Die Prüfmedikation sollte dann weiter für die restliche Dauer der Studie eingenommen werden, es sei denn, sie musste aufgrund medizinischer Gründe abgesetzt oder auf ein anderes immunsuppressives Medikament umgestellt werden.

Tabelle 4: Gabe Prüfmedikation

	Standard CsA, n=8	CsA Bottom-up, n=7	Everolimus Bottom-up, n=7
Prüfmedikation erhalten, n (%)	7 (87.5)	5 (71.4)	6 (85.7)
Beginn in Tagen nach Tx, mean (range)	5.1 (5-6)	30.2 (15-72)	21.5 (10-30)
Abbruch, n (%)	4 (50)	1 (14.3)	4 (57.1)
Ende in Tagen nach Tx, mean (range)	61.5 (16-109)	30	79.3 (32-153)

17 Informationen über Vergleichsprüfpräparate

Neben den Testpräparaten wurden keine weiteren Vergleichsprüfpräparate verwendet.

18 Evaluationskriterien

18.1 Wirksamkeit

Der primäre Endpunkt der Studie war die Nierenfunktion der Patienten 12 Monate nach der Transplantation. Dazu wurde die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) nach der Formel MDRD bestimmt (eGFR MDRD).

Zudem wurde die Anzahl an Abstoßungsreaktion unter der jeweils gegebenen Immunsuppression bestimmt.

18.2 Sicherheit

Zur Sicherheitsevaluation wurde das Überleben der Patienten und der Organe aufgetretenen Adverse Events dokumentiert und ausgewertet.

19 Statistische Methoden/ Auswertungsverfahren

In dieser monozentrischen, prospektiven, randomisierten Studie erfolgte aufgrund der zu erwarteten kleinen Anzahl an eingeschlossenen Patienten keine Fallzahl-Kalkulation zur Testung der oben genannten Hypothese.

Die deskriptiven Variablen wurden hinsichtlich ihrer Verteilung zwischen den Gruppen durch den Chi-Quadrat-Test nach Pearson überprüft. Ein p-Wert von < 0.05 wurde als statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gewertet.

Die statistische Auswertung der Nierenfunktion (eGFR) erfolgte mittels one-way ANOVA (analysis of variance on ranks) für drei Gruppen. Ein p-Wert von < 0.05 wurde als statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gewertet.

20 Zusammenfassung/Schlussfolgerungen

20.1 Ergebnisse Wirksamkeit

Die Patienten in den 3 Prüfarmen zeigten einen ähnlichen Ausgangswert der eGFR nach MDRD. In einer Intention-To-Treat Analyse zeigte sich jedoch hinsichtlich des primären Endpunktes, der Nierenfunktion definiert als eGFR nach MDRD (ml/min) 12 Monate nach der Transplantation, kein statistisch signifikanter Unterschied.

Tabelle 5: eGFR nach MDRD in ml/min

Mean (range), n	Standard CsA	CsA Bottom-up	Everolimus Bottom-up	p
Day 1	50 (18-133), n=8	65 (21-172), n=7	38 (0-61), n=7	n.s.*
Day 7	133 (31-573), n=8	94 (52-254), n=7	81 (16-121), n=7	n.s.*
Day 15	85 (42-156), n=7	98 (18-271), n=6	100 (39-143), n=7	
Day 30	107 (39-177), n=7	100 (59-168), n=6	122 (38-179), n=6	
Month 2	121 (22-272), n=5	82 (46-158), n=6	74 (53-119), n=5	
Month 3	64 (13-98), n=5	102 (62-175), n=5	76 (49-133), n=6	
Month 6	62 (30-109), n=5	77 (40-161), n=4	76 (43-106), n=5	
Month 9	65 (33-101), n=5	84 (34-207), n=4	89 (48-125), n=4	
Month 12	55 (26-109), n=5	79 (34-179), n=4	87 (53-121), n=4	n.s.*

*ANOVA-Test

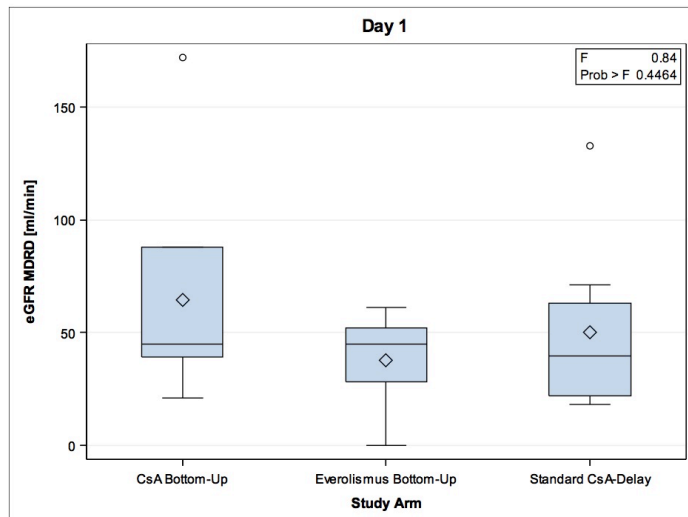


Abbildung 2: Verteilung eGFR MDRD an Tag 1

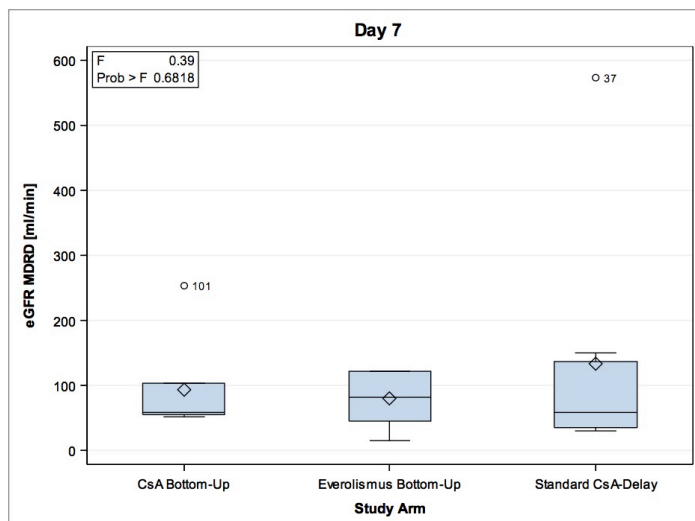


Abbildung 3: Verteilung eGFR MDRD an Tag 7

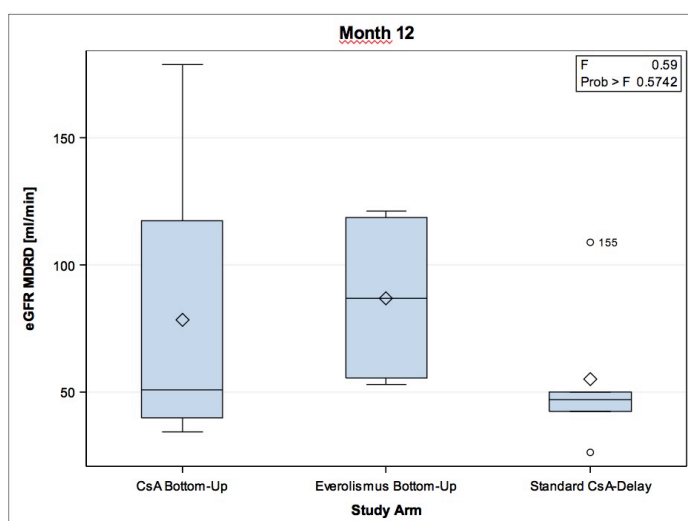


Abbildung 4: Verteilung eGFR MDRD nach Monat 12

Tabelle 6: Abstoßungen und Leberbiopsien

	Standard CsA, n=8	CsA Bottom-up, n=7	Everolimus Bottom-up, n=7
Clinical suspected rejections	6	4	12
Biopsies, n	10	8	12
Rejection, n	2*	0	3*
Patients, n (%)	1 (12.5)	0 (0)	3 (42.9)
Banff² (RAI)			
I	2	0	0
II	0	0	0
III	0	0	0
IV	0	0	1
Not specified	0	0	2
No rejection	8	8	9
No finding	3	1	7
Cholestase/Cholangitis	5	6	0
HCC	0	0	1
Hepatitis C	0	1	1

*All patients were treated with steroids, no T cell depletion was required

Abstoßungsreaktionen wurden innerhalb der ersten 30 Tage nicht beobachtet, so dass die verzögerte Gabe der immunsuppressiven Medikamente in Prüfarmgruppe 2 und 3 als sicher angenommen werden kann.

In Prüfarmgruppe 1 zeigte nur ein Patient eine Abstoßungsreaktion an Tag 91, woraufhin die Immunsuppression auf Tacrolimus umgestellt wurde. Derselbe Patient zeigte an Tag 206 eine weitere Abstoßung, die in beiden Malen erfolgreich mit Steroiden behandelt werden konnte. In Prüfarmgruppe 3 zeigten 3 Patienten eine Abstoßungsreaktion (Tag 39, 167 und 247). Der Patient mit der Abstoßung an Tag 39 war zu diesem Zeitpunkt mit Ciclosporin behandelt worden.

Somit zeigte sich insgesamt in einer per-protocol Analyse kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich Abstoßungsreaktionen.

20.2 Ergebnisse Sicherheit

Bei Patienten mit einem Lab-MELD ≥ 25 handelt es sich grundsätzlich um sehr schwer erkrankte Patienten. Somit war zu erwarten, dass dieses Patientenkollektiv mit einer hohen Rate an Morbidität und Mortalität einhergeht.

Insgesamt beendeten in den jeweiligen Gruppen nur ca 60% die Studie, während ca 40% während der Studie verstarben oder erneut transplantiert werden mussten (siehe Tabelle 7). Ebenso war die Anzahl an Adverse effects sehr hoch, wobei die Mehrzahl als „mild“ oder „moderate“ eingestuft werden konnten (siehe Tabelle 8).

Tabelle 7: Study completion

	Standard CsA, n=8	CsA Bottom-up, n=7	Everolimus Bottom-up, n=7	p
Yes, n (%)	5 (62.5)	4 (57.1)	4 (57.1)	n.s.*
Completion in study arm	2 (40)	3 (75)	1 (25)	n.s.*
No, n (%)	3 (37.5)	3 (42.9)	3 (42.9)	n.s.*
Death	3	1	2	
Lyell-Syndrom	1	0	0	
Acute pneumonia	0	0	1	
Cardiac infarction	0	0	1	
Liver failure	1	0	0	
Multiple cerebrale ischemia	0	1	0	
Unkown	1	0	0	
Graft loss	0	0	1 (33.3)	
Primary none-function	0	0	1	
Termination by Investigator	0	1 (33.3)	0	
Administrative problems	0	1 (33.3)	0	

*Chi-Square

Tabelle 8: Adverse effects

	Standard CsA, n=8	CsA Bottom-up, n=7	Everolimus Bottom-up, n=7
Adverse effects, n	222	149	183
Severe adverse effects (SAEs), n (%)	31 (14.0)	18 (12.1)	22 (12.0)
Intensity, n (%)			
Mild	46 (20.7)	33 (22.1)	32 (17.5)
Moderate	132 (59.5)	95 (63.8)	121 (66.1)
Severe	35 (15.8)	19 (12.8)	26 (14.2)
Life-threatening	6 (2.7)	1 (0.7)	2 (1.1)
Death	3 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.1)
Suspected relation to study medication, n (%)	26 (11.7)	12 (8.1)	24 (13.1)
Action taken, n (%)			
None	48 (21.6)	39 (26.2)	41 (22.4)
None-drug therapy	51 (23.0)	33 (22.2)	37 (20.2)
Drug therapy	122 (55.0)	75 (50.3)	104 (56.9)
Re-Hospitalization	1 (0.5)	2 (1.3)	1 (0.6)
Outcome, n (%)			
Recovered	154 (69.4)	91 (61)	131 (71.6)
Recovered with sequelae	2 (0.9)	4 (2.7)	1 (0.6)
Not recovered	61 (27.5)	50 (33.6)	48 (26.2)
Fatal	3 (1.35)	1 (0.7)	2 (1.1)
Unkown	2 (0.9)	3 (2.0)	1 (0.6)

20.3 Schlussfolgerung

Die Patienten der drei verschiedenen Prüfarmgruppen zeigten ähnliche Verteilungen hinsichtlich ihrer Zusammensetzung. Eine tabellarische Darstellung zeigt sich im Anhang (Demographische Daten, Lebererkrankungen der Empfänger-Patienten, Klassifikation der Zirrhose des Empfängers, Baseline Charakteristika vor Transplantation, Vitalparameter vor Transplantation, EKG Veränderungen vor Transplantation, Scores vor Transplantation, Virale Serologie vor Transplantation, Charakteristika Leber-Spender, Spender Virologie, Daten zur Transplantation, Organ Support nach der Transplantation).

Aufgrund einer Abnahme der Spenderzahlen zum Zeitpunkt der Studie konnte in dem geplanten Rekrutierungszeitraum von 3 Jahren nicht die angestrebte Anzahl von jeweils 15 Patienten pro Prüfarm rekrutiert werden.

Somit können die dargestellten Ergebnisse aufgrund der geringen Anzahl an Patienten pro Prüfarm in der insgesamt sehr heterogenen Population an Patienten nur tendentiell interpretiert werden.

Neben einer zu erwarteten hohen Rate an Morbidität und Mortalität zeigte die verzögerte Gabe der immunsuppressiven Medikamente in Prüfarm 2 und 3 im Vergleich zu Prüfarm 1 keine erhöhte Rate an Abstoßungsreaktionen. Somit scheint die verzögerte, dem Bottom-up Konzept entsprechende Gabe von immunsuppressiven Medikamenten bei diesen schwer erkrankten Patienten vertretbar.

Hinsichtlich der immunsuppressiven Medikamentengruppe (Calcineurin-Inhibitor versus mTOR-Inhibitor) konnten wir in Bezug auf unseren primären Endpunkt, einer besseren Nierenfunktion in der mTOR im Vergleich zur Calcineurin-Inhibitor-Gruppe, ebenfalls keinen signifikanten Unterschied finden. Eine Erklärung ist sicherlich neben der nur geringen Anzahl an Patienten, die den Endpunkt der Studie (12 Monate nach Transplantation) erreichten auch die relativ hohe Quote an Abbrüchen der Studienmedikation.

Somit lässt sich zusammenfassend aus dieser Studie ableiten, dass eine verzögerte Immunsuppression bei diesen schwer erkrankten Patienten möglich ist. Einen Einfluss auf die Nierenfunktion konnten wir in dieser Studie nicht belegen.

Der Sponsor und Principle Investigator sowie der Ersteller des Berichtes versichern, dass die Daten im Ergebnisbericht ordnungsgemäß erhoben wurden.

Anhänge

20.4 Liste Prüfer/Prüfzentren

Prüfzentrum:
 Klinik und Poliklinik für Chirurgie
 Universitätsklinik Regensburg
 Franz-Josef-Strauss Allee 11
 93053 Regensburg
 Deutschland

Prüfer:
 Dr. med. Volker Benseler
 Dr. med. Andrea Proneth
 Prof. Dr. med. Andreas Schnitzbauer

20.5 Charakterisierung der Patienten vor Transplantation**Tabelle 9: Demographische Daten**

	Standard CsA, n=8	CsA Bottom-up, n=7	Everolimus Bottom-up, n=7	p
Age in years, mean (range)	50 (22-61)	59 (51-67)	48 (37-55)	
Sex				
Female, n (%)	3 (37.5)	1 (14.3)	2 (28.6)	n.s.*
Male, n (%)	5 (62.5)	6 (85.7)	5 (71.4)	
Race				
Caucasian, n (%)	8 (100)	7 (100)	7 (100)	

*Chi-Quadrat Test

Tabelle 10: Lebererkrankungen der Empfänger-Patienten

Recipient liver disease, n (%)	Standard CsA, n=8	CsA Bottom-up, n=7	Everolimus Bottom-up, n=7
Primary biliara cirrhoses	2 (25)	1 (14.3)	0 (0)
Sclerosing cholangitis	1 (12.5)	1 (14.3)	0 (0)
Acute hepatic failure	1 (12.5)	0 (0)	1 (14.3)
Metabolic disease			
Alpha-1-Antitrypsindeficiency			1 (14.3)
Haemochromatose		1 (14.3)	
Morbus Wilson	1 (12.5)		
Viral hepatitis			
Hepatitis B	1 (12.5)		
Hepatitis C		1 (14.3)	2 (28.6)
Nutritive-toxic	3 (37.5)	4 (57.1)	2 (28.6)
Cryptogenic	0 (0)	1 (14.3)	0 (0)
Hepatocellular Carcinoma	1 (12.5)	1 (14.3)	1 (14.3)
Other reason		0 (0)	
Budd Chiari Syndrom	1 (12.5)		
Morbus Osler	1 (12.5)		
Drug-induced hepatitis			1 (14.3)

Tabelle 11: Klassifikation der Zirrhose des Empfängers

Recipient liver cirrhosis, n (%)	Standard CsA, n=6	CsA Bottom-up, n=7	Everolimus Bottom-up, n=6
Moderate, CHILD B	2 (33.3)	1 (14.3)	1 (16.6)
Severe, CHILD C	4 (66.7)	6 (85.7)	5 (83.3)

Tabelle 12: Baseline Charakteristika vor Transplantation

	Standard CsA, n=8	CsA Bottom-up, n=7	Everolimus Bottom-up, n=7	p
Patient on ICU, n (%)	5 (62.5)	2 (28.6)	6 (85.7)	n.s.*
Encephalopathy, n (%)	6 (75)	2 (28.6)	3 (42.9)	n.s.*
Dialysis, n (%)	3 (37.5)	1 (14.3)	3 (42.9)	n.s.*
Respiration (PaO ₂ /FiO ₂), mean (range)	325 (116-400)	361 (129-400)	378 (219-400)	
Glasgow Coma Scale	12.6 (3-15)	14.7 (13-15)	14.6 (14-15)	

*Chi-Square test

Tabelle 13: Vitalparameter vor Transplantation

Mean (range)	Standard CsA, n=8	CsA Bottom-up, n=7	Everolimus Bottom-up, n=7
Height in cm	172 (160-184)	175 (165-186)	176 (162-192)
Weight in kg	87.8 (57-125)	86.3 (60-110)	87.1 (50-114)
Body-Mass-Index (BMI)	28.9 (21-43)	28.9 (22-35)	27.4 (19-35)
Puls in bpm	94.8 (71-121)	83.7 (68-115)	82.3 (61-107)
Blood pressure in mmHg			
Systolic	108 (80-150)	115 (100-130)	118 (104-126)
Diastolic	61 (43-95)	66 (54-80)	61 (44-78)
Temp in °C	37.3 (36.4-38.3)	36.6 (36.1-37.0)	36.8 (36.3-37.3)

Tabelle 14: EKG Veränderungen vor Transplantation

	Standard CsA, n=7	CsA Bottom-up, n=6	Everolimus Bottom-up, n=5	p
ECG pathologies, n (%)	4 (57.1)	5 (83.3)	3 (60)	n.s.*
Arrhythmia	0	0	1	
Valve insufficiency	0	1	1	
QRS low voltage	0	0	1	
AV-Blockage I°	0	1	0	
Sinus tachycardia	1	1	0	
Vorhofflattern	1	0	0	
Vorhofflimmern	1	0	0	
Intraventrikulärer Block	0	1	0	
Verlängertes QT	1	1	0	

*Chi-Quadrat Test

Tabelle 15: Scores vor Transplantation

Mean (range), n	Standard CsA	CsA Bottom-up	Everolimus Bottom-up
MELD-Score			
Lab-MELD	31 (23-40), n=8	31 (18-38), n=6	33 (27-40), n=7
Delta-MELD	18 (1-34), n=7	16.6 (8-22), n=5	17 (8-33), n=7
GFR in ml/min			
cGFR Cockcroft Gault	83 (27-161), n=5	49 (27-74), n=5	70 (54-85), n=3
eGFR MDRD	57 (10-120), n=7	59 (14-155), n=6	45 (20-102), n=6
Scores			
SOFT(1)	21 (7-34), n=8	18 (5-38), n=7	21 (14-27), n=7
SALT(2)	0.43 (-0.78-1.62), n=5	1.41 (-0.27-2.75), n=5	1.73 (0.61-2.84), n=5
SOFA(3)	9 (6-18), n=7	8 (5-14), n=6	9 (5-14), n=6

(1) SOFT score³: Score to predict survival outcomes following liver transplantation

(2) SALT score⁴: Score to predict survival after liver transplantation

(3) SOFA score⁵: sepsis related organ failure score

Tabelle 16: Virale Serologie vor Transplantation

	Standard CsA, n=7	CsA Bottom-up, n=5	Everolimus Bottom-up, n=7	p
Hepatitis B				
HBsAg, n (%)	1 (14.3)	0 (0)	0 (0)	n.s.*
HBV-DNA, n (%)	1 (14.3)	0 (0)	0 (0)	
Hepatitis C				
Anti-HCV IgG/IgM	0 (0)	0 (0)	2 (28.6)	n.s.*
HCV-RNA, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (14.3)	n.s.*
CMV				
IgG, n (%)				
Positive	5 (71.4)	1 (20)	0 (0)	0.04*
Negative	1 (14.3)	3 (60)	3 (42.9)	
Not done	1 (14.3)	1 (20)	4 (57.1)	
IgM, n (%)				
Positive	1 (14.3)	0 (0)	0 (0)	n.s.*
Negative	2 (28.6)	2 (40)	3 (42.9)	
Not done	4 (47.1)	3 (60)	4 (57.1)	
HIV 1/2				
Positive	0 (0)	0 (0)	0 (0)	n.s.*
Negative	7 (100)	5 (100)	6 (85.7)	
Not done	0 (0)	0 (0)	1 (14.3)	

*Chi-Square

20.6 Charakterisierung Leber-Spender

Tabelle 17: Charakteristika Leber-Spender

	Standard CsA, n=8	CsA Bottom-up, n=7	Everolimus Bottom-up, n=7	p
Sex, n (%)				n.s.*
Female	5 (62.5)	4 (57.1)	1 (14.3)	
Male	3 (37.5)	3 (42.9)	6 (85.7)	
Age in years, mean (range)	43 (13-67)	39 (22-60)	54 (36-66)	
Height in cm, mean (range)	170 (160-200)	170 (160-185)	177 (165-185)	
Weight in kg, mean (range)	69 (45-100)	76 (55-100)	80 (70-95)	
BMI mean (range)	23 (17-35)	26 (20-35)	25 (23-28)	
Days on ICU, mean (range)	3.25 (1-10)	4 (1-9)	2 (1-4)	

Cause auf death, n (%)				n.s.*
Trauma	1 (12.5)	1 (14.3)	2 (28.6)	
Anoxia	1 (12.5)	1 (14.3)	0 (0)	
Cerebrovascular accident	5 (62.5)	5 (71.4)	5 (71.4)	
Other	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	

*Chi-Square

Tabelle 18: Spender Virologie

Donor viral serology, n (%)	Standard CsA, n=8	Csa Bottom-up, n=7	Everolimus Bottom-up, n=7	p
HBsAg	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
HCV	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
CMV	6 (75)	3 (43)	4 (57)	n.s.*
HIV 1/2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

*Chi-Square test

20.7 Daten zur Transplantation

Tabelle 19: Daten zur Transplantation

	Standard CsA, n=8	CsA Bottom-up, n=7	Everolimus Bottom-up, n=7	p
Ischemic times, mean (range)				
First cold ischemic time in min	41 (26-54)	55 (32-96)	48 (24-80)	
Cold ischemic time in h	7.9 (5-10)	9 (6-13)	7.7 (7-10)	
Warm ischemic time in min	27 (4-59)	30 (1-50)	36 (7-53)	
Perfusion solution, n (%)				
UW	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	
HTK	7 (87.5)	7 (100)	7 (100)	
Blood loss and Transfusions				
Total blood loss in ml (range)	2250 (500-4000)	3500 (2500-6000)	2166 (2000-2500)	
FFP(1), n of bags (range)	15 (2-41)	10 (5-20)	11 (6-19)	
RBC(2), n of bags (range)	6 (2-22)	3 (1-7)	4 (1-7)	
Cell-Saver blood in ml (range)	1113 (0-6000)	747 (0-2000)	520 (0-1600)	
Biliary duct anastomosis				
End-to-End	7 (87.5)	7 (100)	7 (100)	n.s.*
Hepatico-jejunostomy	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	
Catecholamines after 24h in mg/dl, mean (range)	1.35 (0.4-3.8)	1.2 (0.2-3.4)	0.6 (0.2-1.5)	

(1) fresh frozen plasma

(2) red blood cells

*Chi-Square

20.8 Post-Transplant Daten

Tabelle 20: Organ Support nach der Transplantation

	Standard CsA, n=8	CsA Bottom-up, n=7	Everolimus Bottom- up, n=7	p
Ventilator support, n (%)	6 (75)	7 (100)	7 (100)	n.s.*
Catecholamines, n (%)	8 (100)	7 (100)	7 (100)	
Renal replacement therapy, n (%)	5 (62.5)	3 (42.9)	4 (57.1)	n.s.*

*Chi-square

Referenzen

- 1 Schnitzbauer AA, Sothmann J, Baier L, Bein T, Geissler EK, Scherer MN, *et al.* Calcineurin Inhibitor Free De Novo Immunosuppression in Liver Transplant Recipients With Pretransplant Renal Impairment: Results of a Pilot Study (PATRON07). *Transplantation* [Internet]. 2015 Dec [cited 2015 Dec 19]; **99**: 2565–2575. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00007890-201512000-00023>
- 2 Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology*. 1997 Mar; **25**: 658–663.
- 3 Rana A, Hardy MA, Halazun KJ, Woodland DC, Ratner LE, Samstein B, *et al.* Survival outcomes following liver transplantation (SOFT) score: a novel method to predict patient survival following liver transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2008 Dec; **8**: 2537–2546.
- 4 Weismüller TJ, Prokein J, Becker T, Barg-Hock H, Klempnauer J, Manns MP, *et al.* Prediction of survival after liver transplantation by pre-transplant parameters. *Scand J Gastroenterol*. 2008; **43**: 736–746.
- 5 Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, *et al.* The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996 Jul; **22**: 707–710.