

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Wirksamkeit und Sicherheit einer oralen Diabetestherapie
nach Lebertransplantation**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Violetta Gierschner
aus Mannheim

Mainz, 2021

Tag der Promotion:

06. Juli 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Tabellenverzeichnis.....	II
Abbildungsverzeichnis.....	III
1 Einleitung.....	1
2 Literaturdiskussion.....	3
2.1 Lebertransplantation	3
2.2 Immunsuppression nach Lebertransplantation	4
2.3 Diabetes mellitus – Definition und Diagnostik.....	5
2.3.1 Die verschiedenen Diabetestypen.....	5
2.3.2 Komplikationen des Diabetes mellitus.....	6
2.3.3 Therapieempfehlungen des Diabetes mellitus Typ 2	7
2.4 Diabetes mellitus im Transplantationssetting.....	8
2.4.1 New Onset Diabetes After Transplantation – Definition und Diagnostik .	8
2.4.2 Epidemiologie des New Onset Diabetes After Transplantation.....	9
2.4.3 Auswirkungen des New Onset Diabetes After Transplantation auf die Sterblichkeit	9
2.4.4 Risikofaktoren und Pathogenese des New Onset Diabetes After Transplantation	10
2.4.5 Therapieempfehlungen bei New Onset Diabetes After Transplantation	14
2.5 Bisherige Erfahrungen mit oralen Antidiabetika im Transplantationssetting	15
2.5.1 Metformin.....	15
2.5.2 Sulfonylharnstoffe und Glinide.....	16
2.5.3 Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren	17
2.5.4 Glucagon-like-Peptide-1-Rezeptoragonisten.....	19
2.5.5 Natrium-Glukose-Cotransporter-Typ-2-Inhibitoren	20
3 Material und Methoden	21

3.1	Patientenselektion.....	21
3.2	Zustandekommen und Auswahl der medikationsspezifischen Gruppen.....	22
3.3	Vorgehen der Erhebung.....	24
3.4	Durchführung der Auswertung	26
4	Ergebnisse.....	27
4.1	Betrachtung des Gesamtkollektivs.....	27
4.1.1	Transplantationsassoziierte Charakteristika des Patientenkollektivs	27
4.1.2	Diabetes-assoziierte Charakteristika des Patientenkollektivs	29
4.1.3	Entwicklung der Verlaufsparemeter nach Lebertransplantation über den Erhebungszeitraum im Gesamtkollektiv	33
4.2	Daten zur Wirksamkeit von oralen Antidiabetika in einer gruppenspezifischen Analyse nach Therapieart des Diabetes mellitus.....	38
4.2.1	Vergleich klinischer Daten in Abhängigkeit der Therapie des Diabetes mellitus nach Lebertransplantation	38
4.2.2	Unterschiede in den Entwicklungen der Verlaufsparemeter in Abhängigkeit der Therapie des Diabetes mellitus nach Lebertransplantation....	42
4.3	Daten zur Sicherheit von oralen Antidiabetika in einer gruppenspezifischen Analyse nach Therapieart des Diabetes mellitus.....	47
4.3.1	Überlebensanalyse bei Therapie mit oralen Antidiabetika im Vergleich zu einer Insulintherapie	47
5	Diskussion	49
5.1	New Onset Diabetes After Transplantation – Epidemiologie, Risikofaktoren und Komplikationen bezogen auf das untersuchte Kollektiv.....	49
5.2	Rate der mit oralen Antidiabetika behandelten Patienten im untersuchten Kollektiv.....	54
5.3	Wirksamkeit von oralen Antidiabetika im Transplantationssetting	56
5.4	Sicherheit von oralen Antidiabetika im Transplantationssetting.....	60
5.5	Schlussfolgerung.....	62
6	Zusammenfassung	65
7	Literaturverzeichnis.....	67

8	Danksagung.....	94
9	Lebenslauf.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body-Mass-Index
BPAP	akute Abstoßungsreaktion (Biopsy-proven acute Rejection)
Bzw.	beziehungsweise
Ca.	circa
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CMV	Zytomegalievirus
CNI	Calcineurininhibitoren
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DM	Diabetes mellitus
DMT2	Diabetes mellitus Typ 2
DPP-4	Dipeptidylpeptidase-4
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Ggf.	gegebenenfalls
GIP	Glucose-dependent insulinotropic Polypeptide
GLP-1	Glucagon-like-Peptide 1
GLP-1-RA	Glucagon-like-Peptide-1-Rezeptoragonist
Hb	Hämoglobin
HBV	Hepatitis-B-Virus

HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDL	High-density Lipoprotein
HTX	Herztransplantation
IL	Interleukin
IQR	Interquartilsabstand (interquartile range)
K+	Kalium
KDIGO	Kidney Diseases - Improving Global Outcomes
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low-density Lipoprotein
LTX	Lebertransplantation
Max	Maximum
Min	Minimum
MMF	Mycophenolat-mofetil
NAFLD	Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (non-alcoholic fatty liver disease)
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis
NI	Niereninsuffizienz
NODAT	new onset diabetes after transplantation
NTX	Nierentransplantation
OAD	orale Antidiabetika
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PBC	primär biliäre Zirrhose
PTDM	posttransplantation diabetes mellitus
Q-Q-Diagramm	Quantil-Quantil-Diagramm

RAI	Abstoßungsaktivitätsindex (Rejection Activity Index)
SGLT2	Natrium-Glukose-Cotransporter-Typ-2 (Sodium dependent glucose co-transporter 2)
SD	Standardabweichung
SH	Sulfonylharnstoffe
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
TX	Transplantation
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: KDIGO-Stadien.....	25
Tabelle 2: Transplantationsbezogene klinische Charakteristika (N = 174)	28
Tabelle 3: Diabetestherapie zum Zeitpunkt der Lebertransplantation (N = 118).....	31
Tabelle 4: Kardiovaskuläre Risikofaktoren/Komplikationen des Diabetes mellitus (N = 174)	32
Tabelle 5: Vergleich transplantationsbezogener klinischer Charakteristika in Abhängigkeit der Therapieform des Diabetes mellitus	38
Tabelle 6: Unterschiede kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komplikationen des Diabetes mellitus in den Therapiegruppen während des Erhebungszeitraumes	40

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Risikofaktoren für die Entwicklung eines new onset diabetes after transplantation (NODAT) nach Lebertransplantation	11
Abbildung 2: Patientenselektion	21
Abbildung 3: Auswahl der medikationsspezifischen Gruppen nach Lebertransplantation.....	23
Abbildung 4: Diagnosezeitpunkte und Typen des Diabetes mellitus im untersuchten Kollektiv	30
Abbildung 5: Verlauf der Statintherapiehäufigkeit über den Erhebungszeitraum.....	33
Abbildung 6: Entwicklung der HbA1c-Fraktion nach Lebertransplantation im Gesamtkollektiv	34
Abbildung 7: Entwicklung des Cholesterin-Spiegels nach Lebertransplantation im Gesamtkollektiv	34
Abbildung 8: Entwicklung des HDL-Cholesterin-Spiegels nach Lebertransplantation im Gesamtkollektiv	35
Abbildung 9: Entwicklung des LDL-Cholesterin-Spiegels nach Lebertransplantation im Gesamtkollektiv	35
Abbildung 10: Entwicklung des Triglyzerid-Spiegels nach Lebertransplantation im Gesamtkollektiv	36
Abbildung 11: Entwicklung des Harnsäure-Spiegels nach Lebertransplantation im Gesamtkollektiv	36
Abbildung 12: Entwicklung der Nierenfunktion nach Lebertransplantation im Gesamtkollektiv	37
Abbildung 13: Entwicklung des BMI-Wertes nach Lebertransplantation im Gesamtkollektiv	37
Abbildung 14: Vergleichende Gegenüberstellung der HbA1c-Fraktion in den zwei Vergleichsgruppen über den Erhebungszeitraum	43
Abbildung 15: Vergleichende Gegenüberstellung der Cholesterin-Spiegel in den zwei Vergleichsgruppen über den Erhebungszeitraum	43
Abbildung 16: Vergleichende Gegenüberstellung der HDL-Cholesterin-Spiegel in den zwei Vergleichsgruppen über den Erhebungszeitraum.....	44
Abbildung 17: Vergleichende Gegenüberstellung der LDL-Cholesterin-Spiegel in den zwei Vergleichsgruppen über den Erhebungszeitraum.....	44

Abbildung 18: Vergleichende Gegenüberstellung der Triglyzerid-Spiegel in den zwei Vergleichsgruppen über den Erhebungszeitraum	45
Abbildung 19: Vergleichende Gegenüberstellung der BMI-Werte in den zwei Vergleichsgruppen über den Erhebungszeitraum	45
Abbildung 20: Vergleichende Gegenüberstellung der Harnsäure-Spiegel in den zwei Vergleichsgruppen über den Erhebungszeitraum	46
Abbildung 21: Vergleichende Gegenüberstellung der Entwicklung der Glomerulären Filtrationsrate in den zwei Vergleichsgruppen über den Erhebungszeitraum	46
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens in der Gesamtheit der OAD-Gruppe gegenüber der Gesamtheit der Insulin-Gruppe	47
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens von Patienten mit vorliegendem NODAT in den Vergleichsgruppen	48

1 Einleitung

Aufgrund der stetigen Verbesserung (peri-)operativer Techniken und der Immunsuppression, wird die Lebertransplantation (LTX) als einzige kurative Therapieoption für viele Patienten mit Lebererkrankungen im Endstadium zunehmend attraktiver. Mit der besseren Abwendung von Komplikationen, wie Abstoßungsreaktionen oder Infektionen, steigt die Lebenserwartung lebertransplantierte Patienten (1, 2). Dadurch gewinnen Langzeitkomplikationen von Komorbiditäten, wie einem Diabetes mellitus (DM), zunehmend an Relevanz für das Outcome nach LTX. Der Diabetes mellitus ist in der Allgemeinbevölkerung für einen signifikanten Anteil von Morbidität und Mortalität verantwortlich (3). Ein bereits vor LTX bestehender DM und ein DM, der nach einer Transplantation neu auftritt (new onset diabetes after transplantation – NODAT), erhöhen auch post LTX das kardiovaskuläre Risiko (3–5).

Laut aktueller Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) wird für die Allgemeinbevölkerung empfohlen, bei einem Diabetes mellitus Typ 2 zunächst einen Therapieversuch mit oralen Antidiabetika (OAD) durchzuführen, bevor eine Insulintherapie eingeleitet wird (6). Für die Therapie mit OAD bei LTX-Patienten liegen derzeit nur begrenzte Daten vor (7–9), Berichten zufolge ist die Anwendung von OAD nach einer Nierentransplantation (NTX) jedoch möglich (10, 11). Derzeit gibt es keine klare Empfehlung, welche Art von OAD bevorzugt werden sollte (12). Aktuelle Empfehlungen für die OAD-Therapie nach LTX legen Medikamente wie Metformin oder Sulfonylharnstoffe als mögliche Therapieoptionen für spezielle Patientengruppen nahe (13).

Die Behandlung mit OAD statt Insulin im Posttransplantationssetting kann aufgrund der einfacheren Anwendung eine Verbesserung der Lebensqualität für die Patienten bedeuten. Zudem werden vielen der oralen Antidiabetika neben den antihyperglykämischen Effekten unter anderem kardio- und nephroprotektive-, lipidsenkende-, entzündungshemmende und antihypertensive Effekte zugeschrieben (14–20). Auch konnte im Speziellen bei den DPP4-Inhibitoren nachgewiesen werden, dass sie den diabetogenen Effekten einer immunsuppressiven Therapie und einer chronischen Hepatitis C entgegenwirken können (21–23). Auch bei SGLT2-Inhibitoren wurden diese Effekte diskutiert (24).

Einleitung

Ziel dieser Arbeit war es, einen Überblick über den Einsatz oraler Antidiabetika und über die Sicherheit und die Wirksamkeit dieser Therapie in einem großen Kollektiv lebertransplantierten Patienten zu erhalten. Zur Beurteilung der Wirksamkeit wurden Surrogatmarker, wie der HbA1c-Wert, verwendet. Zur Beurteilung der Sicherheit dienten harte klinische Endpunkte, wie das Auftreten eines Myokardinfarktes oder eines Schlaganfalls. Weiterhin wurde die Sicherheit einer OAD-Monotherapie unter besonderer Berücksichtigung von Nebenwirkungen bewertet. Das Vergleichskollektiv bestand aus lebertransplantierten Patienten, die mit einer reinen Insulintherapie behandelt wurden.

2 Literaturdiskussion

2.1 Lebertransplantation

Die erste erfolgreiche, orthotope Lebertransplantation am Menschen erfolgte im Jahre 1968 durch Thomas E. Starzl an der University of Colorado (25). In Europa wurde die erste Lebertransplantation auch im Jahre 1968 durch Sir Roy Calne in Cambridge durchgeführt (26). Mit der beständigen Optimierung operativer und postoperativer Techniken konnten die Überlebensraten signifikant gesteigert werden. Dies machte die Lebertransplantation zur Standardtherapie bei akutem und chronischem Leberversagen (1, 2).

Die Indikation zur LTX besteht u.a. bei Patienten mit einer Lebererkrankung im Endstadium, bei Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) oder bei akutem Leberversagen. Ebenso eine Indikation besteht bei der Aussicht auf eine maßgebliche Verbesserung der Lebensqualität durch die Transplantation, wie bei der familiären Transthyretin-Amyloidose (1).

Die häufigste Indikation für eine LTX ist die Leberzirrhose (1, 2). Die häufigsten Ursachen einer Zirrhose sind die chronischen Virushepatitiden (Hepatitis B und C), ein Alkoholabusus (2, 27, 28), Erkrankungen der Gallenwege, wie die Primär Sklerosierende Cholangitis (PSC) und die Primär Biliäre Cholangiopathie (PBC) oder hereditäre Lebererkrankungen, wie die Hämochromatose, der Morbus Wilson oder der Alpha-1-Antitrypsinmangel.

Bis zum Jahre 2030 wird eine drastische Zunahme der Patienten mit Adipositas (BMI > 30) prognostiziert. Die Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) entwickelt sich dabei über die Nicht-alkoholische Steatohepatitis zu einer Hauptursache der Leberzirrhose in Deutschland (27, 29).

Die Überlebensrate von LTX-Patienten hat sich in den letzten Jahren deutlich verbessert und erreichte im europäischen Register fast 85 % nach 1 Jahr und 73 % nach 5 Jahren (30, 31). Fast 30 % der Todesfälle bei LTX-Patienten sind durch kardio- oder zerebrovaskuläre Erkrankungen verursacht (2).

Derzeit ist die Anzahl der verfügbaren postmortal gespendeten Organe deutlich geringer als die Anzahl der Patienten mit einer Indikation für eine Lebertransplantation.

Daraus ergibt sich eine Allokationsproblematik mit erhöhter Sterblichkeit auf der Warteliste zur LTX (1, 27). In Deutschland ist die Wartelistenführung und Organallokation in den Richtlinien der Bundesärztekammer festgelegt (32).

2.2 Immunsuppression nach Lebertransplantation

Ein Grund für die verbesserte Überlebensrate nach LTX ist die Optimierung der immunsuppressiven Therapie (33). Sie wird in die Induktions- und die Erhaltungsphase unterteilt. Die Induktionsphase beginnt unmittelbar nach der Transplantation. Dabei werden meist zwei bis drei Medikamente zur Verhinderung einer akuten Abstoßungsreaktion eingesetzt. In der Regel erfolgt zunächst die Gabe von intravenösen Kortikosteroiden (wie Prednisolon) in Kombination mit einem Calcineurininhibitor (CNI) (wie Tacrolimus oder Ciclosporin). Optional können als Ergänzung Mycophenolatmofetil (MMF), Azathioprin oder Everolimus angewandt werden (1, 33). In der Induktionsphase werden bei Patienten mit einem hohen immunologischen Abstoßungsrisiko oder zur Einsparung von CNI teilweise auch Antikörper gegen Interleukin (IL)-2-Rezeptoren oder Antithymozyten-Globulin eingesetzt (33, 34).

Während der Erhaltungsphase erfolgt in der Regel eine Kombinationstherapie aus CNI mit einem Antimetabolit, z.B. MMF, oder mit einem mTOR-Inhibitor, wie z.B. Everolimus. Vor allem im Zeitraum des ersten Jahres nach LTX zeigte sich die Therapie mit Tacrolimus, speziell in Hinsicht auf das Überleben, der Behandlung mit Ciclosporin überlegen. Demgemäß wird aktuell empfohlen, die Therapie mit Tacrolimus vorzuziehen (35–38).

Trotz der überlebenswichtigen Abwendung akuter und chronischer Abstoßungsreaktionen, ist die Anwendung einer immunsuppressiven Therapie häufig mit einer starken systemischen Belastung aufgrund von Toxizitäten verbunden (33, 39). Insbesondere die Therapie mit Glukokortikoiden und CNI ist mit Komplikationen und Nebenwirkungen wie einem gesteigerten Infektionsrisiko, einer erhöhten Diabetesrate und Niereninsuffizienzen assoziiert. Auch das kardiovaskuläre Risiko und die Neubildung von Malignomen zählen zu den Hauptrisikofaktoren der Immunsuppression. Es besteht die Gefahr der Entwicklung einer arteriellen

Hypertonie, einer Dyslipidämie und/oder einer Adipositas (33, 39, 40). Diese entsprechen den Kriterien eines metabolischen Syndroms (41).

2.3 Diabetes mellitus – Definition und Diagnostik

Der Diabetes mellitus (DM) stellt einen Sammelbegriff für heterogene Störungen des Glukosestoffwechsels dar, welche die chronische Hyperglykämie als gemeinsames Leitsymptom aufweisen (42). Der Diabetes mellitus nimmt nicht nur Einfluss auf den Glukosestoffwechsel, sondern hat zudem Auswirkungen auf den Protein-, Lipid- und Elektrolytstoffwechsel. Dies führt langfristig zur Störung zahlreicher Körperfunktionen (3, 43).

Laut der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) gelten für einen Diabetes mellitus im Allgemeinen folgende Diagnosekriterien:

- zwei Gelegenheits-Plasmaglukosewerte von ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l),
- zwei Nüchtern-Plasmaglukosewerte von ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l),
- ein im oralen Glukose-Toleranz-Test nach zwei Stunden im venösen Plasma bestimmter Wert von ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) oder
- ein HbA1c-Wert von $\geq 6,5\%$ (≥ 48 mmol/mol Hb) (42).

2.3.1 Die verschiedenen Diabetestypen

Die verschiedenen Diabetestypen werden in vier Kategorien eingeteilt: dem Diabetes mellitus Typ 1, Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2), spezifischer Arten aufgrund anderer Ursachen und dem Gestationsdiabetes (9).

Beim Diabetes mellitus Typ 1 kommt es über eine progrediente Destruktion der Beta-Zellen in den Langerhans'schen Inseln des Pankreas zu einem absoluten Insulinmangel. Dieser bedarf langfristig immer einer Insulintherapie (44). In den meisten Fällen ist diese Zellestörung immunologisch bedingt, jedoch wurde auch vereinzelt eine idiopathische Genese des DM Typ 1 in der Literatur beschrieben (9).

Der DMT2 ist in Deutschland mit über 90 % die häufigste Diabetesform und macht gemeinsam mit dem Typ 1-Diabetes fast 99 % der Diabetesfälle aus (42, 45, 46). Er

führt über eine Störung der Insulin- und Glukagonsekretion, bis hin zum Insulinmangel, in Verbindung mit einer herabgesetzten Insulinwirkung (Insulinresistenz) zu einer Dysregulation des Glukosestoffwechsels (47). Des Weiteren spielen bei der Genese des DMT2 folgende Manifestationsfaktoren eine zentrale Rolle: eine verminderte Sekretion und reduzierte Wirkung von Inkretinen, eine genetische Komponente, Adipositas sowie mangelnde Bewegung (47).

Das metabolische Syndrom ist durch das gemeinsame Auftreten von erhöhten Blutzuckerwerten im Plasma, stammbetonter Adipositas, Dyslipidämie und essentieller Hypertonie definiert (41, 48). All diese Faktoren stellen ein starkes Risiko für die Entwicklung eines DM und für kardiovaskuläre Erkrankungen dar (41).

In die Kategorie der „spezifischen Arten aufgrund anderer Ursachen“, ehemals DM Typ 3, fallen diverse Ätiologien. Dies schließt unter anderem die Manifestation des DM durch eine Erkrankung des exokrinen Pankreas (wie z.B. die Insuffizienz aufgrund einer chronischen Pankreatitis) oder die medikamenteninduzierte Form (wie z.B. infolge einer Steroidbehandlung oder einer Therapie mit Calcineurininhibitoren) ein (47). In verschiedenen Quellen werden dabei der Diabetes aufgrund einer chronischen Erkrankung des exokrinen Pankreas als Typ 3c und die medikamenteninduzierte Form als Typ 3e bezeichnet (3, 49).

2.3.2 Komplikationen des Diabetes mellitus

Zu den wichtigsten langfristigen Komplikationen des Diabetes mellitus gehören die Retinopathie mit potenziellem Sehkraftverlust, die Nephropathie, welche zu chronischem Nierenversagen führen kann, die periphere Polyneuropathie, welche mit dem Risiko eines chronischen Schmerzsyndroms und dem diabetischen Fußsyndrom einhergeht, sowie die autonome Neuropathie, welche gastrointestinale, urogenitale und kardiovaskuläre Symptome auslösen kann (50).

Aktuell gelten atherosklerotisch bedingte kardiovaskuläre Erkrankungen, wie die koronare Herzkrankheit (KHK), zerebrovaskuläre Erkrankungen und die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) als Hauptursachen für Morbidität und Mortalität bei Diabetikern. Weitere Erkrankungen, wie die arterielle Hypertonie und die

Dyslipidämie, welche gehäuft mit einem Diabetes mellitus einhergehen, bilden dabei ein eigenständiges, zusätzliches Risiko (51).

Des Weiteren konnte ein Zusammenhang zwischen dem Bestehen eines DM und der Manifestation einer chronischen Fettlebererkrankung, die zu einer nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH) und schlussendlich zu einer Leberzirrhose führen kann, und/oder der Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms (HCC) festgestellt werden (52–57).

2.3.3 Therapieempfehlungen des Diabetes mellitus Typ 2

Bei der Therapie des DMT2 sollte dem Stufenschema der Deutschen Diabetesgesellschaft (DDG) gefolgt werden. In diesem werden die therapeutischen Optionen in vier Therapiestufen gestaffelt. Als Therapieziele gelten dabei eine nüchtern-/präprandiale Plasmaglukose (venös) von 100 – 125 mg/dl (5,6 -6,9 mmol/l), eine postprandiale Plasmaglukose (venös, 1-2 Std. postprandial) von 140 – 199 mg/dl (7,8 - 11,0 mmol/l) und ein HbA1c-Zielkorridor von 6,5 – 7,5 % (48 – 58 mmol/mol Hb) (6). Werden diese Ziele innerhalb von drei Monaten nicht erreicht, sollte die Therapie auf die nächsthöhere Stufe eskaliert werden.

Die Basistherapie, die Teil jeder Diabetesbehandlung sein sollte, umfasst Patientenschulungen, Ernährungstherapie und -beratung, Steigerung der körperlichen Aktivität, Verbesserung der kardiovaskulären Fitness sowie Nikotinkarenz (6).

Auf der zweiten Therapiestufe wird die Basistherapie um eine pharmakologische Monotherapie ergänzt. Metformin ist dabei Mittel der ersten Wahl. Andere orale Antidiabetika oder ein (Langzeit-)Insulin sind bei Metformin-Unverträglichkeit oder Kontraindikationen weitere Optionen. Ihr Einsatz sollte dabei unter Abwägung des patientenrelevanten Nutzens (Einfluss auf Körpergewicht, Hypoglykämie-Gefahr, metabolische Effekte, Nebenwirkungsprofil und klinische Endpunkte) erfolgen (6).

Auf der dritten Therapiestufe werden Zwei- und Dreifachkombinationen der Antidiabetika empfohlen. Dabei ist die Kombination mit Metformin vorzuziehen. Bei Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären oder renalen Erkrankungen oder einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko werden primär SGLT2-Inhibitoren und

GLP-1-Rezeptoragonisten empfohlen, da sie evidenzbasiert die kardiovaskuläre und renale Morbidität und Mortalität reduzieren (6, 58).

Die Therapiestufe 4 beschreibt die Insulintherapie. Dabei sollte zunächst eine Kombination einer oralen antidiabetischen Therapie mit einem Verzögerungsinsulin erfolgen. Erst im letzten Schritt sollte eine Intensivierung der Insulintherapie durch präprandiales Insulin erwogen werden (6).

2.4 Diabetes mellitus im Transplantationssetting

2.4.1 New Onset Diabetes After Transplantation – Definition und Diagnostik

Die Diagnose eines „new-onset diabetes after transplantation“ (NODAT) erfolgt nach denselben diagnostischen Kriterien des DM wie bei Patienten, die sich keiner Transplantation unterzogen haben. Zusätzlich muss für die Klassifizierung als NODAT die Diagnose des DM erst nach der Transplantation erfolgen. Eine posttransplant bestehende Hyperglykämie, die innerhalb von 30 Tagen nach der Transplantation abklingt, wird nicht als manifester Diabetes mellitus gewertet und fällt demnach nicht unter die Kategorie eines NODAT (7, 12, 59–61).

Der Begriff des NODAT steht derzeit in der Kritik, da nicht immer genau nachvollzogen werden kann, ob der DM nicht doch bereits vor der Transplantation bestand (12). Als weitere Bezeichnung für einen posttransplant bestehenden DM gilt der Term „posttransplantation diabetes mellitus“ (PTDM). Dabei wird jeder nach TX neu diagnostizierte DM miteingeschlossen, unabhängig davon, ob er vor der Transplantation vorhanden, aber unentdeckt war oder nicht (12).

Aktuelle Leitlinien empfehlen, Patienten nach einer Organtransplantation regelmäßig auf die Entwicklung eines NODAT zu screenen (9, 13). Der orale Glukose-Toleranztest gilt dabei als Methode der Wahl (9, 12). Die postprandiale Glukose-Messung und der HbA1c gewinnen ferner als Screening-Methoden zunehmend an Relevanz (12). Allerdings gibt es Faktoren im Zusammenhang einer LTX, die die Verwendung des HbA1c als diagnostisches Kriterium in der unmittelbaren Post-LTX-Phase einschränken. Dazu zählen insbesondere die fehlende Evidenz bezüglich der Anwendung in der frühen Posttransplantationsperiode, sowie häufige Blutverluste im

Zusammenhang mit der Transplantation und/oder eine präexistierende Anämie aufgrund einer gestörten Nierenfunktion. Daher wird der HbA1c derzeit als diagnostisches Kriterium in der unmittelbaren Post-Transplantationsphase nicht empfohlen (12, 62, 63).

2.4.2 Epidemiologie des New Onset Diabetes After Transplantation

Die Inzidenz des NODAT zeigt in der Literatur eine starke Variabilität (30, 64–66). Dies wird zum Teil durch den mangelnden Konsens der letzten Jahrzehnte bezüglich der Definition und aufgrund der Verwendung unterschiedlicher Kriterien durch verschiedene Forschungsgruppen erklärt (30, 67). Die kumulative Inzidenz des NODAT liegt bei LTX-Patienten im ersten Jahr nach der Transplantation zwischen 10 und 40 %, die gemeldete durchschnittliche jährliche Inzidenz reicht von 3,3 bis 30,8 % (30, 64–66).

Auch das Risiko, ein metabolisches Syndrom zu entwickeln, ist für die Patienten vor und nach LTX erhöht (68). Dies spiegelte sich unter anderem in einer Studie wider, die das Vorkommen des metabolischen Syndroms bei 252 LTX-Patienten untersuchte. Dabei entwickelten 52 % der Patienten posttransplant ein metabolisches Syndrom, während es in dieser Kohorte vor der Transplantation nur bei 5 % vorlag (43).

2.4.3 Auswirkungen des New Onset Diabetes After Transplantation auf die Sterblichkeit

Zahlreiche Studien konnten zusätzlich zu all den bekannten Komplikationen des DM ein erhöhtes Risiko von Transplantatabstoßung, Infektionen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und erhöhter Gesamtmortalität im Zusammenhang mit einem NODAT nachweisen (60, 67, 69–73). Die erhöhte Sterblichkeitsrate im Rahmen des NODAT zeigte sich vor allem durch Infektionen und Transplantatversagen aufgrund chronischer Abstoßungen und einer Thrombose der A. hepatica (73). Darüber hinaus erwiesen sich auch das Vorhandensein eines DM2 vor der Transplantation und bei dem Organspender als Prädiktoren für ein negatives Outcome (74).

Der Diabetes mellitus zählt in der Normalbevölkerung als weltweit häufigste Ursache für eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz (75, 76). Bei einer Untersuchung des Gesamtrisikos für ein chronisches Nierenversagen nach der Transplantation eines nicht-renalen Organs, fand sich auch hier, neben weiteren Risikofaktoren, der Diabetes mellitus (77). Außerdem kommt es durch die immunsuppressive Therapie mit einem CNI bei TX-Patienten zusätzlich zu einer Nierenschädigung (33).

Wie in der Normalbevölkerung erwies sich der Diabetes mellitus auch bei TX-Empfängern als ein Hauptrisikofaktor für koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen und die periphere arterielle Verschlusskrankheit (78). Herz-Kreislauf-Erkrankungen zählen zu den wichtigsten Todesursachen nach LTX, bei Empfängern, die das erste Jahr überlebten. Sie machen fast 30 % der Todesfälle aus (2, 5, 79, 80).

Zudem werden die Komponenten des Metabolischen Syndroms, wie die arterielle Hypertonie und die Dyslipidämie, durch transplantationsspezifische Faktoren, wie die Immunsuppression, nach der Transplantation häufig verstärkt (68, 81). Sie bilden dabei ein eigenständiges, zusätzliches Risiko, was sie zu starken Prädiktoren für Morbidität und Mortalität der Patienten macht (68).

Das Vorhandensein einer chronischen HCV-Infektion erhöht das Risiko, einen Diabetes mellitus zu entwickeln (82). Im Gegenzug beschleunigt das Vorhandensein von Insulinresistenz und/oder Diabetes mellitus das histologische und klinische Fortschreiten der chronischen Hepatitis C (83).

2.4.4 Risikofaktoren und Pathogenese des New Onset Diabetes After Transplantation

Verschiedene Faktoren erhöhen das Risiko, nach einer Lebertransplantation einen Diabetes mellitus zu entwickeln, häufig in Verbindung mit einem metabolischen Syndrom (43, 81, 84). Dabei lassen sich die Risikofaktoren für die Entwicklung eines NODAT nach LTX in generelle Risikofaktoren zur Entwicklung eines DM, und in LTX-spezifische Risikofaktoren einteilen (30) (siehe Abbildung 1).

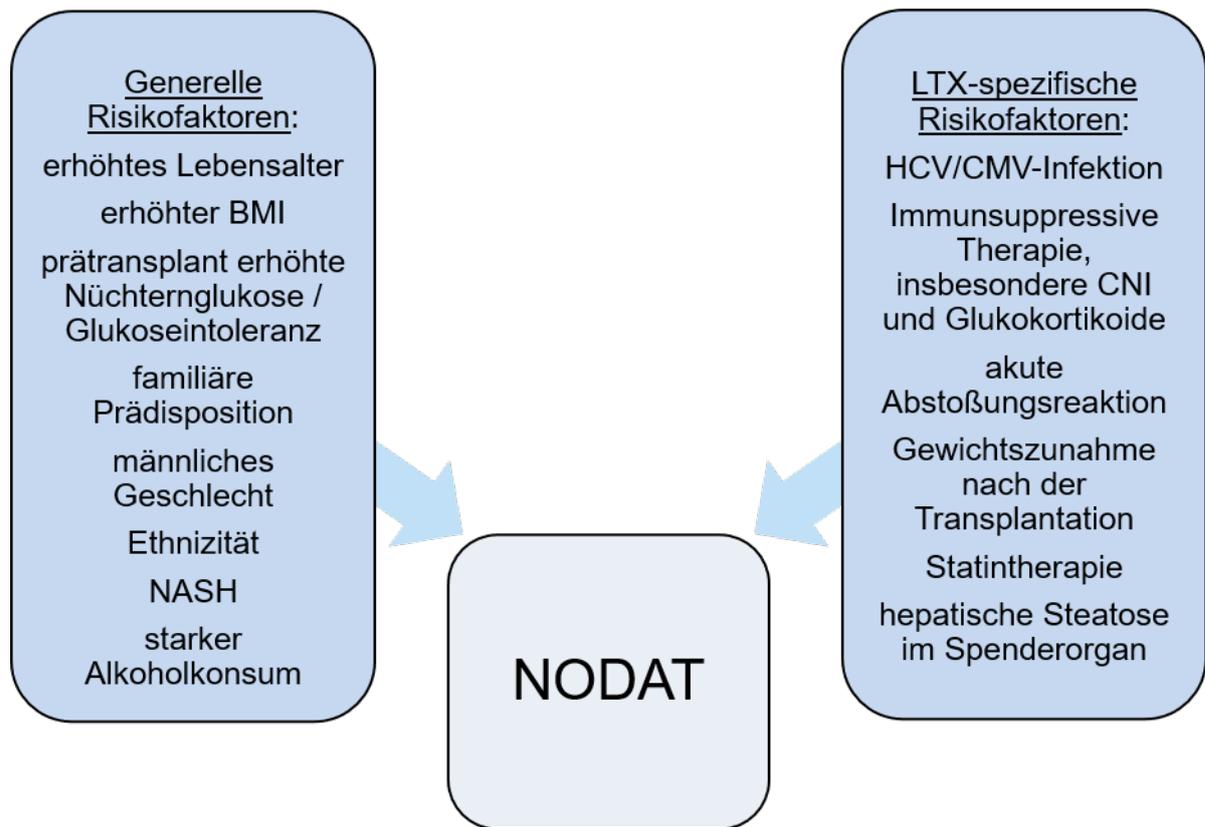


Abbildung 1: Risikofaktoren für die Entwicklung eines new onset diabetes after transplantation (NODAT) nach Lebertransplantation

Die klassischen Risikofaktoren für die Entwicklung eines DM sind auch im Transplantationssetting von Relevanz. Diese sind unter anderem ein erhöhtes Lebensalter und ein erhöhter BMI bei LTX, die prätransplant erhöhte Nüchtern glukose, die familiäre Prädisposition, das männliche Geschlecht sowie eine afroamerikanische oder hispanische Ethnizität (43, 84–94). Es wird angenommen, dass die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH), welche in der Normalbevölkerung einen starken Risikofaktor für die Entwicklung eines DM darstellt (95), auch im LTX-Setting ein Risikofaktor ist (30).

Ein starker Alkoholkonsum von > 120 g/Tag erhöht ebenfalls das Diabetes-Risiko (30, 96, 97). Da die alkoholische Lebererkrankung weiterhin zu den häufigsten Ätiologien einer LTX zählt (2), spielt auch sie in der Entwicklung eines DM im Transplantationssetting eine Rolle.

Außerdem können sich auf dem Boden einer Zirrhose als Folge von Leberinsuffizienz und portaler Hypertension Störungen des Glukosestoffwechsels entwickeln. Diese

können eine Glukoseintoleranz bis hin zum manifesten Diabetes mellitus umfassen (98). Eine prätransplant bereits erhöhte Disposition, einen DM zu entwickeln, kann sich ggf. auch posttransplant auf die Manifestation eines Diabetes mellitus auswirken. Eine prätransplant erhöhte Nüchternglukose gilt als Risikofaktor, einen NODAT zu entwickeln (91, 92, 99, 100).

Zu den LTX-spezifischen Risikofaktoren zur Entwicklung eines NODAT nach LTX zählen insbesondere die chronische Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) oder dem Zytomegalievirus (CMV) und die immunsuppressive Therapie, insbesondere mit hochdosierten Glukokortikoiden und Calcineurininhibitoren wie Tacrolimus und Ciclosporin (28, 62, 67, 79, 84, 85, 87–92, 101–105).

Seit erstmals 1994 ein Zusammenhang zwischen einer chronischen HCV-Infektion und der Entwicklung eines DM beschrieben wurde, konnte dieser in zahlreichen weiteren Studien und Metaanalysen nachgewiesen werden (28, 67, 82, 83, 85, 87, 89, 92, 103, 106–110). In verschiedenen experimentellen Studien konnte bei Patienten mit chronischer Hepatitis C eine direkte und/oder indirekte Interferenz des HCV mit der Insulin-Signalkaskade nachgewiesen werden, welche zu einer Insulinresistenz und im nächsten Schritt bei Risikopersonen zu Diabetes mellitus Typ 2 führen kann (111–116). Zusätzlich zeigte sich eine erhöhte intrahepatische TNF- α -Reaktion, die wiederum auch zu einer Insulinresistenz und damit zum Diabetes mellitus Typ 2 führen könnte (117, 118). In einer Beobachtungsstudie, die 17121 HCV- und 1450 HBV-Patienten als Kontrollen einschloss, konnte diese Korrelation des HCV mit der Entwicklung eines Diabetes mellitus auch im Post-LTX-Setting nachgewiesen werden (28).

Die immunsuppressive Wirkung von Ciclosporin und Tacrolimus beruht auf der Hemmung der Calcineurinphosphatase in Lymphozyten. Als unerwünschte Wirkung sorgen sie außerdem über die Hemmung desselben Weges in den Beta-Zellen des Pankreas für eine Reduktion der Insulinproduktion (38, 39). Es wird davon ausgegangen, dass der Diabetes mellitus dabei nicht direkt durch die Medikamente ausgelöst wird, sondern die Insulinsekretion und -wirkung von ihnen so stark beeinträchtigt werden kann, dass sich ggf. bei vorbelasteten Patienten ein Diabetes mellitus manifestiert (119).

Trotz des nachgewiesenermaßen besseren Outcomes unter der Therapie mit Tacrolimus, zeigte sich in verschiedenen Metaanalysen, dass das Risiko einen

Diabetes mellitus zu entwickeln, unter der Therapie mit Tacrolimus gegenüber der Therapie mit Ciclosporin erhöht ist (37, 38, 92, 120, 121). Besonders bei Patienten, bei denen aufgrund einer chronischen Hepatitis C das Diabetes-Risiko erhöht ist, könnte die Wahl eines weniger diabetogenen immunsuppressiven Schemas wichtig sein (79, 92). Allerdings wird empfohlen, das immunsuppressive Regime nach den nachweislich besten Ergebnissen für das Überleben von Patient und Transplantat zu wählen, unabhängig vom Risiko, einen NODAT zu entwickeln (9, 12).

Auch eine akute Transplantatabstoßungsreaktion zählt als Risikofaktor für die Entwicklung eines NODAT (30, 88, 89, 105, 122). Allerdings ist in diesem Fall die Kausalkette schwer nachzuvollziehen, da bei einer akuten Abstoßungsreaktion für gewöhnlich hoch dosierte Glukokortikoide, welche selbst ein starkes diabetogenes Potenzial aufweisen, eingesetzt werden (30, 67).

Eine Gewichtszunahme ist unter Organempfängern üblich (123). Bei einer Studie an Nierentransplantations-(NTX-)Empfängern zeigten sich durchschnittliche Gewichtszunahmen von 8-14 kg im ersten Jahr nach der Transplantation (124). Das NODAT-Risiko wird dabei bei den NTX-Empfängern proportional zur Gewichtszunahme in den Monaten nach der Transplantation eingestuft, unabhängig vom BMI vor der Transplantation (125). Damit stellt auch die Gewichtszunahme post-TX einen Risikofaktor für die Entwicklung eines NODAT dar.

In der Literatur fanden sich Hinweise, dass eine Statin-Therapie das Risiko, einen DM zu entwickeln, erhöht und speziell bei LTX-Patienten einen Risikofaktor zur Entwicklung eines NODAT darstellt (100, 126, 127). Dies scheint unter anderem in Abhängigkeit der Dosis zu geschehen. So imponierte das Diabetes-Risiko bei einer hochdosierten Statintherapie gegenüber einer moderat dosierten Therapie als höher (128).

Auch eine hepatische Steatose im Spenderorgan kann für die Patienten einen Risikofaktor darstellen, im Verlauf nach der Transplantation einen NODAT zu entwickeln (64, 129, 130). Dabei wird vermutet, dass die hepatische Steatose die Insulinresistenz durch Stimulierung der Glukoneogenese fördert und es über eine Lipidakkumulation in den Hepatozyten zu einer Störung des Insulinsignals kommt. Der genaue Mechanismus ist jedoch noch unklar (129).

2.4.5 Therapieempfehlungen bei New Onset Diabetes After Transplantation

Ziel der Diabetestherapie nach Transplantation ist wie in der Normalbevölkerung die Normalisierung der Zielwerte und die Wiederherstellung der Stoffwechselkontrolle (Nüchtern-Plasmaglukose < 120 mg/dl (6,7 mmol/L), Spitzenwert < 160 mg/dl (8,88 mmol/L) oder HbA1c < 7 %) (13). Die Zielwerte müssen individuell in Abhängigkeit von Alter, Vorerkrankungen etc. adaptiert werden.

Es wird empfohlen, das immunsuppressive Regime so zu wählen, dass die nachweislich besten Ergebnisse für das Überleben von Patient und Transplantat erzielt werden, unabhängig vom Risiko, einen Diabetes mellitus nach der Transplantation zu entwickeln (9, 12). Bei LTX-Patienten mit anhaltend schlechter glykämischer Kontrolle (erhöhter Blutzucker >200 mg/dl und HbA1c >9%) über sechs Monate, trotz optimaler antidiabetischer Therapie, soll eine Umstellung der Immunsuppression von Tacrolimus auf Ciclosporin erwogen werden (13).

Bei Patienten mit einer Nierentransplantation (NTX) konnte gezeigt werden, dass eine Lebensstiländerung bei denjenigen mit eingeschränkter Glukosetoleranz unmittelbar nach NTX, zu einer Normalisierung der Glukosetoleranz innerhalb des ersten Jahres nach NTX beitragen kann (131). Dabei beinhaltete die Lebensstiländerung eine Ernährungsberatung, ein strukturiertes Übungsprogramm und Ratschläge zur Gewichtsabnahme.

Bei einem sogenannten late-onset NODAT, welcher nach > 46 Tagen nach der Transplantation auftritt, wird das auch in der Allgemeinbevölkerung angewandte Stufenschema der DDG empfohlen (12). Das Stufenschema umfasst zunächst die Durchführung von Basismaßnahmen, im nächsten Schritt dem Beginn der OAD-Therapie in Mono-, dann in Kombinationsbehandlung und zuletzt der Insulintherapie (6, 12). Die Basistherapie umfasst dabei Patientenschulungen, Ernährungstherapie und -beratung, Steigerung der körperlichen Aktivität, Verbesserung der kardiovaskulären Fitness sowie Nikotinkarenz (6).

Die unmittelbar posttransplant auftretende Hyperglykämie hängt gehäuft mit den zu Beginn nach LTX angewandten hohen Glukokortikoiddosen, akuten Schmerzen und postoperativem Stress zusammen (132). Insulin gilt dabei als sicheres und wirksames Mittel, gegen die durch die Steroid-Therapie ausgelöste Hyperglykämie und im postoperativen Setting als Standardtherapie (12, 13, 30). Zudem konnte gezeigt

werden, dass die Anwendung eines Basalinsulins unmittelbar nach Transplantation das Auftreten eines NODAT im ersten Jahr nach einer Nierentransplantation reduzierte (133). Im Verlauf kann der Insulin-Bedarf der Patienten sinken und bei normaler Leberfunktion kann dann im nächsten Schritt eine Umstellung auf orale Antidiabetika erwogen werden (9, 13).

Patienten mit vor Transplantation bereits bestehendem, gut eingestelltem Diabetes können nach der Entlassung aus dem Krankenhaus wieder auf ihr Therapie-Regime vor der Transplantation umgestellt werden (9, 134).

2.5 Bisherige Erfahrungen mit oralen Antidiabetika im Transplantationssetting

Es liegen derzeit nur begrenzte Daten über das Sicherheitsprofil von OAD bei LTX-Patienten vor (7, 8, 135). Darüber hinaus gibt es keine klare Empfehlung, welche Art von OAD bevorzugt angewandt werden sollte (12). Berichten zufolge ist die Anwendung von OAD nach einer Nierentransplantation unbedenklich (10, 11).

Die Wahl des OAD wird in der Regel auf der Grundlage des Nebenwirkungsprofils der Medikation und möglicher Wechselwirkungen mit dem Immunsuppressionsregime des Patienten getroffen (134). Dabei kann eine Anpassung der Medikamentendosis aufgrund einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate erforderlich sein (9). Zudem können unter Umständen OAD den Blutspiegel einer immunsuppressiven Therapie beeinflussen, was unerwünschte Wirkungen wie eine akute Abstoßungsreaktion nach sich ziehen kann (136).

Aktuelle Empfehlungen für die OAD-Therapie nach LTX legen Medikamente wie Metformin oder Sulfonylharnstoffe als mögliche Therapieoption unter Berücksichtigung von Leber- und Nierenfunktion nahe (13).

2.5.1 Metformin

Der antihyperglykämische Effekt von Metformin beruht auf einer Hemmung der hepatischen Glukoneogenese und der Verbesserung der peripheren Insulinsensitivität (14). Zudem werden ihm pleiotrope Wirkungen zugeschrieben, darunter anti-

neoplastische Effekte, kardiovaskulärer Schutz, lipidsenkende- und entzündungshemmende Wirkungen, sowie die Abschwächung von nicht-alkoholischen Fettlebererkrankungen (14). Die wichtigste Kontraindikation für eine Metformintherapie stellt die Niereninsuffizienz mit einer GFR < 30 ml/min dar, da in diesem Zusammenhang insbesondere das Risiko für die Entwicklung einer Laktatazidose erhöht ist (137, 138).

Es wird vermutet, dass auch im Transplantationssetting ein Teil der Zurückhaltung, Metformin zu empfehlen, auf einem wahrgenommenen Anstieg des Risikos einer Laktatazidose im Zusammenhang mit Nieren- und Lebererkrankungen beruht (14, 30). Insbesondere in der unmittelbaren Posttransplantationsphase wird durch eine verzögerte Transplantatfunktion, Infektionen und Kontrastmittelanwendungen das Risiko einer Metformin-induzierten Laktatazidose als erhöht eingestuft (139). So wurde an anderer Stelle Metformin aufgrund des Risikos einer Laktatazidose in Bezug auf eine Transplantation als gefährliche Option beschrieben (12). Diese Annahme ist jedoch durch verschiedene Studien infrage gestellt worden. In einer retrospektiven Studie kam es bei 36 Patienten mit einer Lebererkrankung trotz fortgesetzter Metforminbehandlung zu keiner Laktatazidose (140). In einer weiteren Studie erwies sich die Fortsetzung der Metformintherapie nach Diagnose einer Zirrhose sogar als Überlebensvorteil (141). In einer kleinen Kurzzeit-Pilotstudie wurde berichtet, dass die Anwendung von Metformin bei nierentransplantierten Empfängern sicher sei (142), in einer weiteren Studie wurde bei den NTX-Empfängern ebenso von einem Überlebensvorteil unter der Therapie mit Metformin berichtet (143). Es wurden keine Wechselwirkungen von Metformin mit immunsuppressiven Mitteln nachgewiesen (144).

Für LTX-Empfänger liegen derzeit nur unzureichende Daten vor (9). Obwohl Metformin die Erstlinienbehandlung für den DMT2 darstellt (58), wird seine Anwendung bei DM nach LTX aufgrund der relativ geringen Evidenz nicht allgemein empfohlen (12, 30).

2.5.2 Sulfonylharnstoffe und Glinide

Sulfonylharnstoffe (SH) wurden im Transplantationssetting als relativ sicher, aber mit minimalen therapeutischen Wirkungen beschrieben (145). Ihre Wirkung beruht auf der direkten Stimulation der Insulinausschüttung durch Schluss des ATP-abhängigen K⁺-

Kanals in den Beta-Zellen des Pankreas. Dieser Vorgang erfolgt glukoseunabhängig und kann so zu Hypoglykämien, Gewichtszunahme, Beta-Zelltod und progressivem Wirksamkeitsverlust führen (6, 30, 146–148). Zudem wurden in verschiedenen Metaanalysen in der Normalbevölkerung signifikante Steigerungen des kardiovaskulären Risikos und der Gesamtmortalität unter einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen beschrieben (149–151).

Da fast alle SH über die Niere ausgeschieden werden, erscheint das Hypoglykämie-Risiko durch eine prolongierte Wirkdauer bei Niereninsuffizienz, wie sie auch bei LTX-Empfängern gehäuft auftritt, als zusätzlich erhöht (152). Zudem wurde ein Wechselwirkungspotenzial der SH mit der immunsuppressiven Therapie im Posttransplantationssetting beschrieben (144).

Aufgrund der weiterhin geringen Evidenz, werden SH nicht allgemein zur Anwendung bei DM nach LTX empfohlen (30).

Repaglinid und Nateglinid weisen im Gegensatz zu den SH ein vermindertes Hypoglykämie-Risiko auf, da sie die Insulinsekretion glukoseabhängig induzieren und einen schnelleren Wirkungseintritt, mit kürzerer Wirkungsdauer besitzen (153). Die Glinide unterliegen einem ausgedehnten hepatischen Metabolismus, was auch bei ihnen Wechselwirkungen mit der immunsuppressiven Therapie nach TX nahelegt (144). Dennoch konnten ihre Gesamtwirksamkeit und -sicherheit bei NTX-Patienten dokumentiert werden (154, 155).

Eine Studie aus dem Jahr 2005 legte nahe, dass die Behandlung mit Rosiglitazon (das an Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren bindet) möglicherweise bei 91 % der Patienten die Beendigung der Insulintherapie ermöglicht (156). Aufgrund von kardialen Nebenwirkungen (z. B. Herzinsuffizienz) im nicht transplantierten Bereich wurde Rosiglitazon 2010 in Europa vom Markt genommen.

2.5.3 Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren

Dipeptidylpeptidase(DPP)-4-Inhibitoren entfalten ihren antihyperglykämischen Effekt über die Verlängerung der Halbwertszeit endogener Inkretine (glucagon-like peptide(GLP)-1 und glucoseabhängiges insulinotropes Peptid (GIP)), welche die Insulinsekretion steigern (157). Sie lassen sich auch bei fortgeschrittener

Niereninsuffizienz verwenden und anders als die Sulfonylharnstoffe haben sie einen weitgehend gewichtsneutralen Effekt und zeigen keine vermehrte Hypoglykämiegefahr (6, 147, 158). Zudem konnten ihre kardiovaskuläre Sicherheit sowie keine signifikante Steigerung der Gesamtmortalitätsrate belegt werden (159, 160).

Der Einsatz von DPP-4-Inhibitoren erwies sich bei der Therapie von NODAT im ersten Jahr nach LTX von Vorteil, was vor allem darauf beruhen könnte, dass Inkretine den diabetogenen Wirkungen von Immunsuppressiva entgegenwirken (22, 23). Bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion, die nachweislich ein erhöhtes Diabetes-Risiko aufweisen, ließ sich eine erhöhte Aktivität der DPP-4 nachweisen, wodurch die Therapie mit DPP-4-Inhibitoren in diesem Zusammenhang zusätzlich an Relevanz gewinnt (21).

Die Wirksamkeit und Sicherheit der DPP-4-Inhibitoren wurde bisher hauptsächlich im NTX-Setting erforscht (30). In einer Studie aus dem Jahr 2016 senkten DPP-4-Inhibitoren bei NTX-Empfängern den HbA1c-Wert, erhöhten aber auch die Ciclosporin-Talspiegel im Serum (161). Unter den untersuchten DPP-4-Inhibitoren zeigte Linagliptin dabei die größte Wirkung auf den HbA1c-Spiegel und die geringste Wirkung auf den Ciclosporin-Spiegel (161). In weiteren Studien an NTX-Patienten wurde keine Interaktion der DPP-4-Inhibitoren mit immunsuppressiven Medikamenten nachgewiesen und die DPP-4-Inhibitoren erwiesen sich im Rahmen dieser Studien als wirksam und sicher, führten sie doch zu keinen signifikanten Veränderungen der GFR, der Immunsuppressiva-Spiegel oder der Leberfunktionswerte (162–166).

In einer Studie aus dem Jahr 2015 konnte neben der glukosesenkenden Wirkung der DPP-4-Inhibitoren auch eine kardio- und nephroprotektive Komponente bei Patienten mit NTX nachgewiesen werden (167). Auch im Rahmen dieser Studie erwies sich die Therapie mit DPP4-Inhibitoren bei NTX-Patienten als gut verträglich, sicher und wirksam (167).

Die Wirkung der DPP-4-Inhibitoren wurde im NTX-Setting auch in Kombinationsbehandlungen getestet. In einer Studie wurden 45 NTX-Empfänger randomisiert und bekamen, zur bereits bestehenden oralen antidiabetischen Therapie, zusätzlich Sitagliptin oder Insulin glargin verabreicht. Nach 12 Wochen waren Sicherheit und Wirksamkeit zwischen den Gruppen vergleichbar, allerdings war Sitagliptin mit einer Gewichtsreduktion assoziiert, während es in der Insulin-Gruppe zu

einer Gewichtszunahme kam (168). Auch im Post-Herztransplantationssetting (HTX) erwiesen sich die DPP-4-Hemmer als sicher und wirksam (169). In einem Cochrane Review von 2017 wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von DPP4-Inhibitoren jedoch weiterhin als unsicher eingestuft, da die bisherigen Daten begrenzt und von schlechter Qualität wären (170).

2.5.4 Glucagon-like-Peptide-1-Rezeptoragonisten

Glucagon-like-Peptide-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) simulieren die endogene Inkretin-Wirkung durch Bindung an den GLP-1-Rezeptor, werden dabei aber nicht durch DPP-4 abgebaut (30). Ihnen werden nicht nur antidiabetische, sondern potenziell auch blutdrucksenkende, gewichtsreduzierende sowie kardio- und nephroprotektive Wirkungen zugeschrieben (15–17, 171–175). Sie scheinen nur ein geringfügiges Wechselwirkungspotenzial zu haben, allerdings führen sie zu einer Verlangsamung der Magenentleerung, wodurch die Absorption der Immunsuppressiva möglicherweise beeinträchtigt werden könnte (144).

In einer Fallserie zeigte sich keine Beeinflussung der Tacrolimus-Talspiegel durch die gleichzeitige Verabreichung von Liraglutid (176). In einer experimentellen Studie konnten mit GLP-1-Infusionen nach NTX bei Patienten mit Diabetes nach der Transplantation die Insulinsekretion gesteigert und die Glukagon-Konzentration normalisiert werden (177). In einer retrospektiven Studie, bei der die Wirksamkeit und Sicherheit von Dulaglutid und Liraglutid im Transplantationssetting vergleichend gegenüber gestellt wurden, erwiesen sich beide Medikamente als sicher, wirksam und gut verträglich (178). Des Weiteren kam es zu keiner Beeinträchtigung der Immunsuppression. Dulaglutid imponierte im Hinblick auf die Senkung von Gewicht, BMI, Insulinbedarf und HbA1c als wirksamer im Vergleich zu Liraglutid. Des Weiteren kam es bei Dulaglutid nach 24 Monaten zu einer Senkung der Kreatinin-Konzentration, während sie im Liraglutid-Arm anstieg (178). In zwei weiteren retrospektiven Studien erwies sich die Therapie mit GLP-1-RA im Posttransplantationssetting erneut als sicher und wirksam. Abermals zeigte sich kein Einfluss auf die Tacrolimus-Spiegel (179, 180).

In einem aktuellen Review wurden die GLP-1-RA aufgrund ihrer vielfältigen Wirkungen und des geringen Einflusses auf die Nieren-Clearance als potenzielle Wirkstoffe für die

Behandlung von DM im Transplantationssetting eingestuft. Dennoch müssten die langfristigen Auswirkungen auf mikro- und makrovaskuläre Komplikationen, um ihre Sicherheit und Wirksamkeit gänzlich zu bestätigen, noch ermittelt werden (181).

2.5.5 Natrium-Glukose-Cotransporter-Typ-2-Inhibitoren

Natrium-Glukose-Cotransporter-Typ-2-(SGLT2)-Inhibitoren vermitteln durch die Resorptionshemmung von Glukose im proximalen Tubulus des Nephrons eine Senkung von Hyperglykämie, Körpergewicht und Blutdruck. Dabei senken sie zusätzlich die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität und verlangsamen langfristig das Fortschreiten von Nierenerkrankungen bei Patienten mit DM2 (18–20, 182–185). Allerdings sollte eine Therapie mit SGLT2-Inhibitoren bei einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² nicht mehr eingeleitet und bei einer eGFR < 45 ml/min/1,73 m² abgebrochen werden (181).

In einer experimentellen Studie an Ratten konnte gezeigt werden, dass Empagliflozin einem Tacrolimus-induzierten Diabetes mellitus entgegenwirkt, die Beta-Zellfunktion verbessert und eine protektive Funktion auf eine durch Tacrolimus ausgelöste Nierenschädigung aufweist (24). Bei gesunden Probanden wurde keine klinisch bedeutsame Interaktion zwischen Ciclosporin und Canagliflozin festgestellt (186). In zwei Studien an Patienten mit DM nach einer HTX reduzierte Empagliflozin das Gewicht, die Furosemiddosis und den Blutdruck, während die Veränderungen des HbA1c nicht signifikant waren (30, 187, 188). In einer Gruppe von zehn NTX-Empfängern verbesserte Canagliflozin die glykämische Kontrolle sowie ebenfalls das Gewicht und den Blutdruck (189). Trotz gleichzeitiger Immunsuppression und Glukosurie gab es in allen drei Studien keine Inzidenz von Harnwegsinfektionen (187–189).

Die Forschungsergebnisse bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit der SGLT2-Inhibitoren im Post-Transplantationssetting sind derzeit noch sehr begrenzt, weswegen noch keine Empfehlung bezüglich ihrer Anwendung in diesem Zusammenhang gegeben werden konnte (30, 181).

3 Material und Methoden

3.1 Patientenselektion

Bis zum 01. September 2016 wurden an der Universitätsmedizin Mainz insgesamt 859 Lebertransplantationen an 754 Patienten durchgeführt. Der Erhebungszeitraum wurde vom 01. April 2004 bis zum 01. September 2016 festgelegt. In dieser Zeit erhielten 519 Patienten an der Universitätsmedizin Mainz eine LTX. 174 Patienten mit einer DM-Diagnose wurden in die Studienpopulation eingeschlossen. Der Auswahlprozess ist in Abbildung 2 dargestellt.

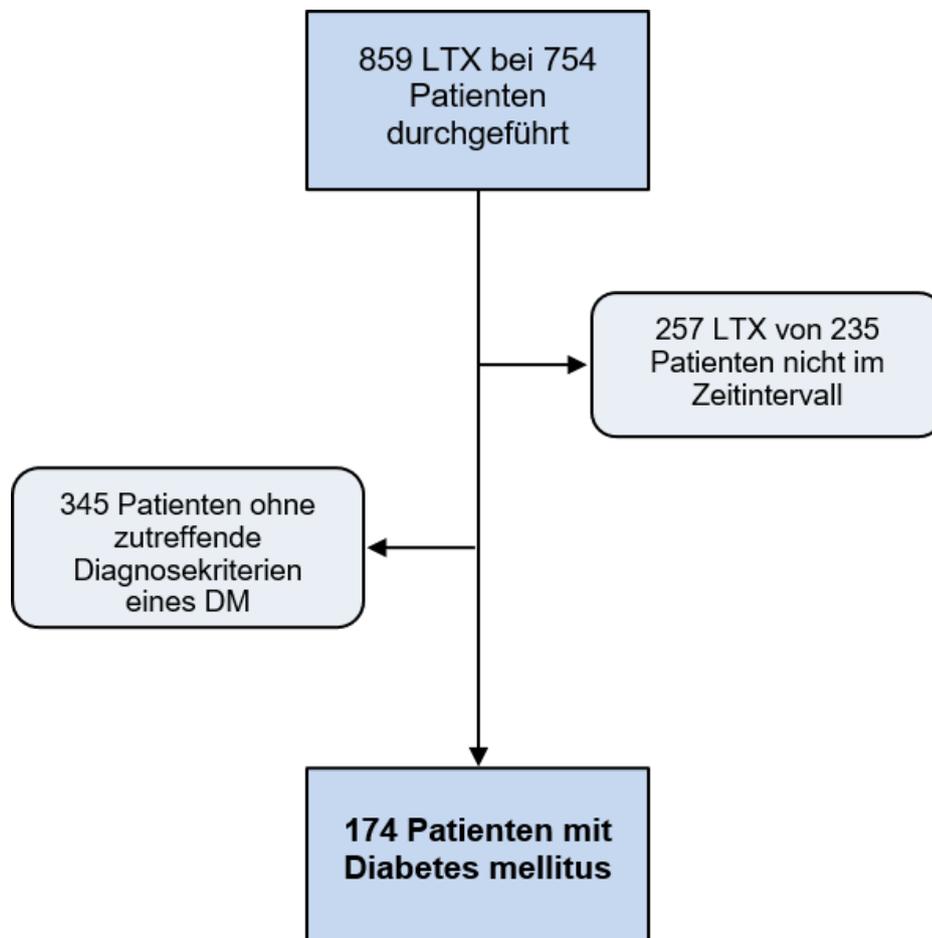


Abbildung 2: Patientenselektion

Die DM-Diagnose wurde auf der Grundlage von Gelegenheits-Plasmaglukosespiegeln ≥ 200 mg/dl und/oder Nüchtern-Plasmaglukosespiegeln ≥ 126 mg/dl, einem im oralen Glukose-Toleranz-Test nach zwei Stunden im venösen Plasma bestimmten Wert von ≥ 200 mg/dl oder einem HbA1c von $\geq 6,5$ % gemäß den Richtlinien der deutschen Diabetesgesellschaft und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gestellt (42, 190).

Ein vor der LTX diagnostizierter Diabetes mellitus wurde als DM vor der Transplantation gewertet. DM-Diagnosen nach der LTX wurden gemäß der internationalen Konsensrichtlinien als NODAT eingestuft (7, 12, 59–61). Alle Patienten wurden vor der LTX ausführlich auf einen DM gescreent. Somit ist davon auszugehen, dass unter dem Begriff NODAT tatsächlich nur die Fälle aufgelistet sind, deren Diabetes nach der Transplantation auftrat.

3.2 Zustandekommen und Auswahl der medikationsspezifischen Gruppen

Die Unterschiede bezüglich der klinischen Parameter und des Outcomes bei LTX-Empfängern mit DM wurden anhand des therapeutischen Ansatzes (Insulin- oder OAD-Monotherapie) weiter untersucht.

Dafür wurden drei Gruppen entsprechend der Diabetestherapie gebildet und die Patienten jeweils nach ihrer „Haupttherapie“ zugeordnet. 58 Patienten erhielten im gesamten Erhebungszeitraum keine medikamentöse Diabetestherapie und wurden daraufhin der Gruppe der „Diätetischen Therapie“ zugeordnet.

Alle Patienten, die für einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten eine Therapie mit oralen Antidiabetika erhalten haben, wurden der Gruppe der „OAD-Therapie“ zugeordnet, unabhängig davon, ob zusätzlich eine Insulintherapie bestand. Daraus ergaben sich 25 Patienten mit oraler Diabetestherapie. Um in der Auswertung unverfälschte Ergebnisse zu erhalten, wurden im nächsten Schritt alle Patienten ausgeschlossen, die zur oralen Therapie zusätzlich oder im Anschluss eine Insulintherapie erhalten haben. Dadurch ergab sich ein Kollektiv von 18 Patienten mit reiner OAD-Therapie.

90 Patienten erhielten als Haupttherapie Insulin, was bedeutet, dass sie dieses von Beginn des Beobachtungszeitraums an oder direkt im Anschluss an eine diätetische Therapie erhalten haben.

Material und Methoden

Bei einem Patienten lag ein Diabetes Typ 3c vor, was bedeutet, dass sich sein Diabetes aufgrund einer Erkrankung der Bauchspeicheldrüse entwickelte (9). Er wurde zunächst normal mit ausgewertet, allerdings dann im Schritt der medikationsspezifischen Gruppeneinteilung ausgeschlossen und gesondert betrachtet.

Schließlich wurde die Gruppe der OAD-Therapie der Insulintherapie-Gruppe vergleichend gegenübergestellt. In Abbildung 3 lässt sich die Festlegung der medikationsspezifischen Gruppen noch einmal graphisch verfolgen.

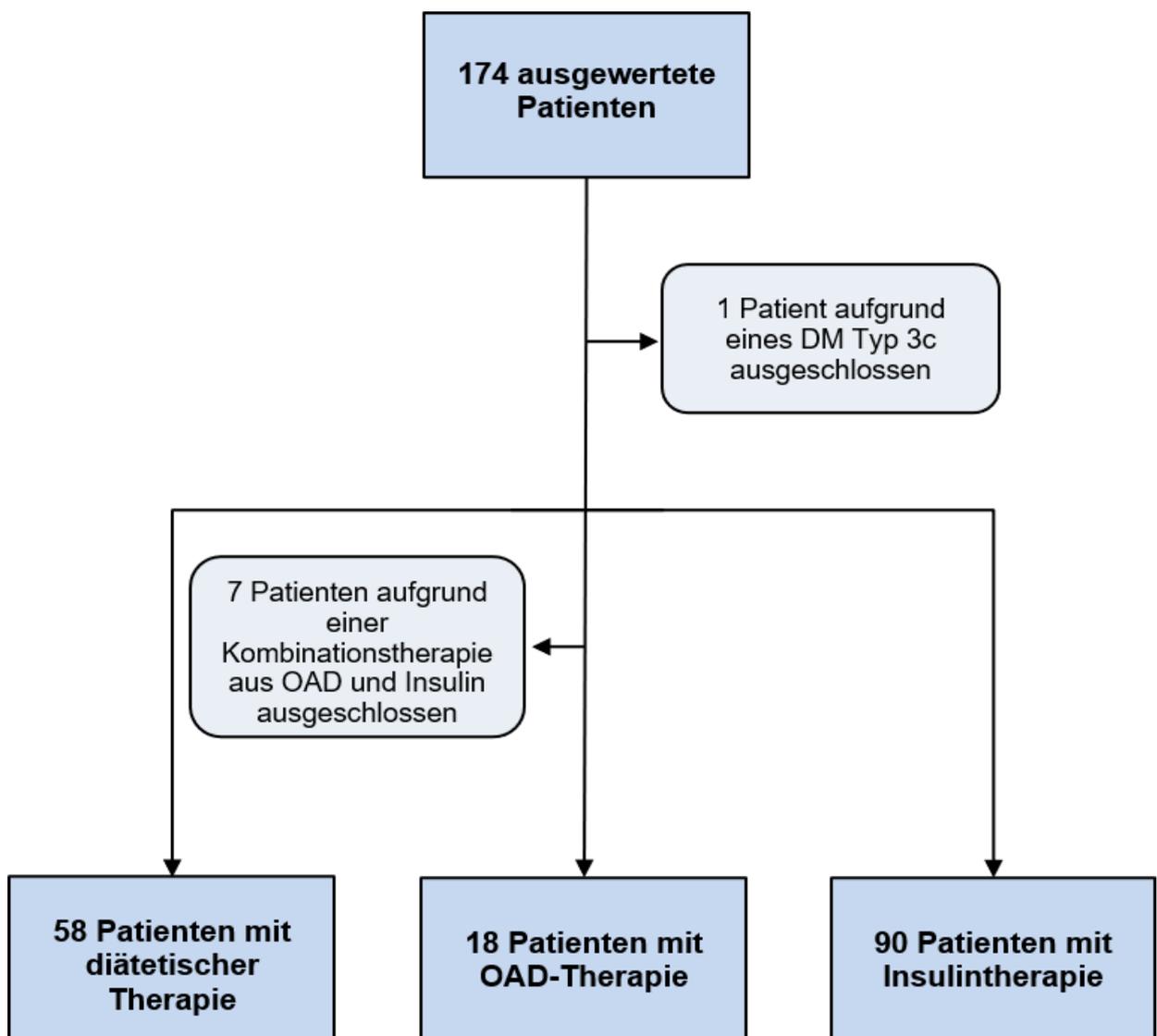


Abbildung 3: Auswahl der medikationsspezifischen Gruppen nach Lebertransplantation

3.3 Vorgehen der Erhebung

Die Erhebung erfolgte im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie. Alle Patientendaten wurden prospektiv erhoben und nachträglich aus Datenbanken und Arztbriefen/-berichten abgerufen.

Die Zuordnung des vorliegenden Diabetes-Typs der einzelnen Patienten erfolgte anhand des in den Arztbriefen vergebenen Typs. Bestimmte Verlaufparameter, wie der BMI, Laborwerte oder auch die Medikation, wurden zum Zeitpunkt der Transplantation selbst und zu den Zeitpunkten von ein, drei-, fünf- und zehn Jahren nach LTX erhoben.

Zu den erhobenen Laborwerten gehörten der HbA1c, das Gesamt-Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeride, der Harnsäurespiegel und der Kreatininwert. Mit den erhobenen Kreatininwerten wurde anhand der CKD-EPI-Kreatinin-Formel die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) berechnet.

Die CKD-EPI-Kreatinin-Formel stellt sich wie folgt dar:

$$\text{GFR} = 141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Alter}} \times 1.018 \text{ [wenn weiblich]} _ \\ 1.159 \text{ [bei schwarzer Hautfarbe]}$$

Scr steht dabei für Serum-Kreatinin, κ entspricht 0,7 bei weiblichen und 0,9 bei männlichen Patienten, α entspricht -0.329 für Frauen und -0.411 für Männer, min beschreibt das Minimum von Scr/ κ oder 1 und max das Maximum von Scr/ κ oder 1 (191).

Anhand der erhobenen GFR erfolgte die Zuteilung zu einem KDIGO-Stadium (Kidney Diseases - Improving Global Outcomes), wie in Tabelle 1 aufgeführt.

Die Diagnose einer arteriellen Hypertonie wurde gemäß den Kriterien der WHO gestellt (192).

Tabelle 1: KDIGO-Stadien

KDIGO-Stadium/ Beschreibung	Glomeruläre Filtrationsrate (ml/min)	Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin (mg/g)
<u>Nierenschädigung mit normaler Nierenfunktion</u>		
1a Mikroalbuminurie	> 90	♂ 20 – 200mg Albumin/g Kreatinin ¹ ♀ 30 – 300mg Albumin/g Kreatinin ¹
1b Makroalbuminurie	> 90	♂ > 200mg Albumin/g Kreatinin ¹ ♀ > 300mg Albumin/g Kreatinin ¹
<u>Nierenschädigung mit Niereninsuffizienz (NI)</u>		
2 leichtgradige NI	60–89	♂ > 200mg Albumin/g Kreatinin ² ♀ > 300mg Albumin/g Kreatinin ²
3 mäßiggradige NI	30–59	abnehmend
4 hochgradige NI	> 15–29	abnehmend
5 terminale NI	<15	
¹ bei Konzentrationsmessung ohne Bezug auf U-Kreatinin gilt: 20–200mg / l ² bei Konzentrationsmessung ohne Bezug auf U-Kreatinin gilt: > 200mg/ l		

(193)

Die Immunsuppression wurde im Rahmen der Behandlung nach LTX entsprechend den individuellen Risikofaktoren und Komorbiditäten ausgewählt (40). Eine gängige immunsuppressive Therapie war die Kombination von Mycophenolatmofetil (MMF) mit einem Calcineurininhibitor (Tacrolimus oder Ciclosporin). Für Tacrolimus lagen die Ziel-Talspiegel im ersten Jahr bei 5 bis 7 ng/ml und nach einem Jahr bei 3 bis 5 ng/ml. Für Ciclosporin lagen die Ziel-Talspiegel im ersten Jahr bei 70-90 ng/ml und danach bei 50-70 ng/ml. Alle Patienten erhielten Steroide während den ersten 3 bis 6 Monaten nach der LTX. Methylprednisolon wurde von 1,5 mg/kg an den Tagen 1 und 2 nach der LTX auf 1,0 mg/kg an den Tagen 3 und 4, 0,5 mg/kg an den Tagen 5 bis 14 und 0,2 mg/kg von Tag 15 an, bis 3 bis 6 Monate nach LTX reduziert. Akute Abstoßungsreaktionen wurden mit Steroiden (Methylprednisolon 500 mg/d intravenös für 3 Tage) behandelt, wenn eine nachgewiesene akute Abstoßung (BPAR) mit einem Abstoßungsaktivitätsindex (RAI) > 4 diagnostiziert wurde.

Die Nachsorge der Patienten wurde alle drei bis sechs Monate in der Transplantationsambulanz der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt.

3.4 Durchführung der Auswertung

Die Auswertung erfolgte mithilfe des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics Version 25 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), die Datenerfassung vor und nach der Auswertung mit Microsoft Excel 2019 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). Der Großteil der Daten wurde aus den Arztbriefen der Patienten erfasst, während die Laborwerte aus dem klinikinternen Laborprogramm erhoben wurden.

Der Test auf Normalverteilung erfolgte anhand von Q-Q-Diagrammen. Kontinuierliche Variablen, die normalverteilt waren, wurden als Mittelwert (\pm Standardabweichung (SD)) ausgedrückt. Kontinuierliche Variablen, die nicht normalverteilt waren, wurden als Median (mit Interquartilsabstand (IQR)) ausgedrückt. Der exakte Fisher-Test wurde zum Vergleich der Unterschiede zweier kategorialer Variablen verwendet. Der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test wurde zur Untersuchung der Unterschiede in zwei Gruppen für kontinuierliche Zielvariablen ohne Normalverteilung und der ungepaarte t-Test für kontinuierliche Zielvariablen mit Normalverteilung berechnet. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

Diese Forschung wurde gemäß den ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki von 1975 und den Richtlinien für gute klinische Praxis durchgeführt. Sie wurde von der lokalen Ethikkommission Rheinland-Pfalz genehmigt. Während des Evaluationsprozesses zur Lebertransplantation wurde das Einverständnis der Patienten nach Aufklärung eingeholt und die allgemeine Zustimmung zur Verwendung anonymisierter Daten in klinischen Studien erteilt.

4 Ergebnisse

4.1 Betrachtung des Gesamtkollektivs

4.1.1 Transplantationsassoziierte Charakteristika des Patientenkollektivs

Die Studienkohorte umfasste 519 Patienten, die sich an der Universitätsmedizin Mainz einer LTX unterzogen haben. Bei 174 (33,5 %) dieser Patienten wurde ein Diabetes mellitus diagnostiziert.

In Tabelle 2 sind die transplantationsbezogenen klinischen Charakteristika aufgeführt. Das Alter der Patienten bei LTX lag im Median bei 60 Jahren (Bereich von 21 bis 74 Jahre bei LTX). Der Großteil der Patienten war männlich (77,6 %; $n = 135/174$) und 22,4 % ($n = 39/174$) weiblich. Die Follow-up Zeit lag im Median bei 49 Monaten (Bereich von 0 Monaten ab LTX bis 147 Monate nach LTX).

Es waren 165/174 Patienten (94,8 %) kaukasischer Abstammung. Unter den 5 Patienten (2,9 %) mit einer nicht-kaukasischen Ethnizität, befanden sich Patienten mit afrikanischem oder asiatischem Ursprung. Bei 4 Patienten ließ sich die Ethnizität retrospektiv nicht sicher ermitteln.

Bei vielen Patienten lagen mehrere Ätiologien, welche zur LTX führten, vor, weswegen sich die Prozentwerte der einzelnen Ätiologien auf einen Wert von über 100 % addieren. Die häufigsten Ätiologien für eine Lebertransplantation in diesem Patientenkollektiv waren die Folgen des chronischen Alkoholabusus ($n = 106/174$; 60,9 %) und der Hepatitis C ($n = 42/174$; 24,1 %).

Innerhalb des Erhebungszeitraumes vom 01. April 2004 bis zum 01. September 2016 sind 64 (36,8 %) der 174 Patienten verstorben. Bei 100/174 Patienten (57,5 %) lag zum Zeitpunkt der LTX auf dem Boden der Leberzirrhose zusätzlich ein Hepatozelluläres Karzinom vor.

Es erhielten 16,7 % ($n = 29/174$) der Patienten zum Zeitpunkt der LTX Ciclosporin, 80,5 % ($n = 140/174$) der Patienten erhielten Tacrolimus. 64,4 % ($n = 112/174$) wurden mit Methylprednisolon behandelt.

Ergebnisse

Tabelle 2: Transplantationsbezogene klinische Charakteristika (N = 174)

Alter bei Transplantation in Jahren; Median (Min-Max)	60,0 (21-74)
Weibliches Geschlecht in % (n) / Männliches Geschlecht in % (n)	22,4 (39/174) / 77,6 (135/174)
Follow-up Zeit in Monaten; Median (Min-Max)	49,0 (0-147)
Kaukasier in % (n)	94,8 (165/174)
gestorben während des Erhebungszeitraumes in % (n)	36,8 (64/174)
Gewicht in kg bei Transplantation; Mittelwert (\pm SD)	79,7 (15,8)
BMI in kg/m ² bei Transplantation; Median (IQR)	26,2 (5,5)
<u>Ätiologie der Lebererkrankung:</u>	
Hepatitis B in % (n)	7,5 (13/174)
Hepatitis C in % (n)	24,1 (42/174)
Hepatitis B & D in % (n)	1,1 (2/174)
Autoimmune Hepatitis in % (n)	1,7 (3/174)
Primär biliäre Cholangitis in % (n)	4 (7/174)
Amyloidose in % (n)	0,6 (1/174)
NASH in % (n)	7,5 (13/174)
Ethyltoxisch in % (n)	60,9 (106/174)
Hämochromatose in % (n)	5,7 (10/174)
Kryptogen in % (n)	3,4 (6/174)
Hepatozelluläres Karzinom in Anamnese in % (n)	57,5 (100/174)
Aszites in Anamnese in % (n)	40,8 (71/174)
Malignom nach LTX (inkl. HCC-Rezidiv) in % (n)	21,3 (37/174)
Nikotinabusus in Anamnese in % (n)	51,1 (89/174)

Ergebnisse

<u>Immunsuppressive Therapie</u>	
Ciclosporin in % (n)	16,7 (29/174)
Tacrolimus in % (n)	80,5 (140/174)
Azathioprin in % (n)	0,6 (1/174)
MMF in % (n)	47,7 (83/174)
Myfortic in % (n)	5,7 (10/174)
Methylprednisolon in % (n)	64,4 (112/174)
Sirolimus in % (n)	1,7 (3/174)
Everolimus in % (n)	5,2 (9/174)

4.1.2 Diabetes-assoziierte Charakteristika des Patientenkollektivs

Insgesamt lag der Diabetes bei 118 der 174 Patienten mit DM (67,8 %) bereits vor LTX vor. Die Diagnose eines NODAT erfolgte bei 56/174 Patienten (32,2 %) (Abbildung 4). Der Zeitpunkt der Erstdiagnose des DM lag im Median 7 Monate vor LTX (in einem Bereich von 211 Monaten vor und 107 Monaten nach LTX). Subtrahiert man diejenigen Patienten, die ihren Diabetes bereits vor der Transplantation aufwiesen, vom Gesamtkollektiv der Erhebung (519 Patienten), erhält man 401 Patienten ohne DM zum Zeitpunkt der LTX. Von diesen 401 Patienten entwickelten 14 % (n = 56/401) im Anschluss an die LTX einen NODAT. Von den 56 Patienten mit einem NODAT erfolgte die Diabetes-Diagnose bei 39/56 Patienten (69,6 %) im ersten Jahr nach der Transplantation. Bezogen auf die 401 Patienten ohne DM zum Zeitpunkt der LTX lag die Inzidenz des NODAT bei 9,7 % (n = 39/401) im ersten Jahr nach LTX.

Es wurden 158 der 174 Diabetes-Patienten (90,8 %) als DM Typ 2 und 10/174 Patienten (5,7 %) als DM Typ 3 klassifiziert. Bei keinem Patienten lag ein DM Typ 1 vor. Bei 6 der 174 Patienten (3,5 %) konnte retrospektiv keine DM-Typ-Klassifizierung ermittelt werden. (Abbildung 4).

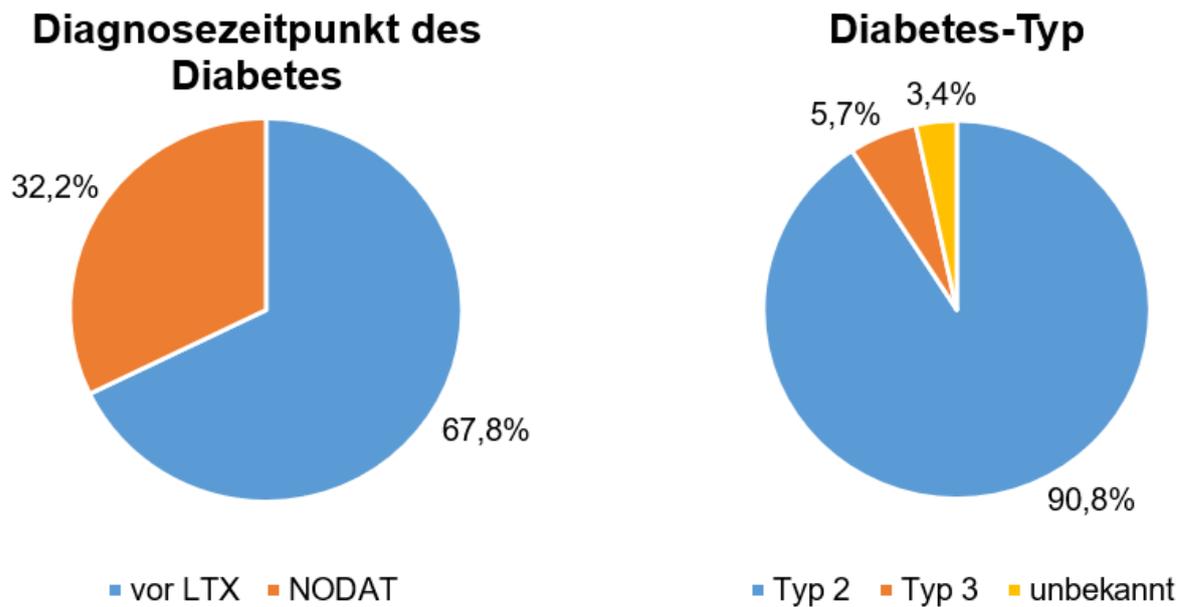


Abbildung 4: Diagnosezeitpunkte und Typen des Diabetes mellitus im untersuchten Kollektiv

Von den 10/174 Patienten (5,7 %) mit einem DM Typ 3 wurde bei einem Patienten der Diabetes als Typ 3c und somit aufgrund einer Erkrankung des Pankreas, klassifiziert.

Zum Zeitpunkt der LTX benötigten die meisten Patienten ($n = 74/118$; 62,7 %) nur eine diätetische Therapie mit einer Anpassung des Lebensstils, um die gewünschte Kontrolle des DM zu erreichen. Insgesamt 40 Patienten (33,9 %, $n = 40/118$) erhielten eine Insulintherapie. Nur 6 der 118 Patienten (5,1 %) wurden bei LTX mit OAD (Biguanid oder Sulfonylharnstoffe) behandelt, 2 dieser Patienten (1,7 %, $n = 2/118$) erhielten zum Zeitpunkt der LTX einmalig eine Kombination aus OAD und Insulin (Tabelle 3).

Von den 174 Patienten wurden 18 (10,3 %) im Verlauf nach der LTX mit einer OAD-Monotherapie behandelt. Zehn dieser Patienten (55,6 %, $n = 10/18$) erhielten Biguanide, 6 Patienten (33,6 %, $n = 6/18$) wurden mit DPP-4-Inhibitoren und 5 Patienten (27,8 %, $n = 5/18$) mit Sulfonylharnstoffen behandelt. Es wurden keine Behandlungen mit SGLT2-Inhibitoren oder GLP1-Rezeptoragonisten dokumentiert. Des Weiteren wurde von keiner OAD-Kombinationstherapie berichtet. In einigen Fällen wurde eine sequenzielle Therapie durchgeführt.

Tabelle 3: Diabetestherapie zum Zeitpunkt der Lebertransplantation (N = 118)

Insulin in % (n)	33,9 (40/118)
Tagesinsulinbedarf in IE; Median (IQR)	30,5 (30,75)
Normalinsulin in % (n)	16,9 (20/118)
Turboinsulin in % (n)	2,5 (3/118)
Basalinsulin in % (n)	8,5 (10/118)
Langzeitinsulin in % (n)	11,9 (14/118)
Mischinsulin in % (n)	1,7 (2/118)
Fehlende Daten in % (n)	7,6 (9/118)
Orale Antidiabetika in % (n)	5,1 (6/118)
Biguanide in % (n)	2,5 (3/118)
Sulfonylharnstoffe in % (n)	1,7 (2/118)
Fehlende Daten in % (n)	0,8 (1/118)
OAD-Monotherapie in % (n)	3,4 (4/118)
Kombinationstherapie mit Insulin und OAD in % (n)	1,7 (2/118)
Diätetische Therapie in % (n)	62,7 (74/118)

Spezielle kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komplikationen des DM sind in Tabelle 4 aufgeführt. Im Laufe ihres Lebens entwickelten 71,3 % (n = 124/174) der Patienten eine arterielle Hypertonie. Zum Zeitpunkt der LTX wurden bereits 46,6 % (n = 81/174) des Kollektivs mit Antihypertensiva behandelt. In die Kategorie „andere antihypertensive Medikation“ zählten unter anderem Beta-Blocker, Calciumkanalantagonisten, Diuretika, Moxonidin und Clonidin.

Die Prävalenz von Erkrankungen der Herzkranzgefäße lag bei 21,3 % (n = 37/174). Unter allen 174 LTX-Empfängern mit DM wurde ein Myokardinfarkt nach LTX bei 5 Patienten (2,9 %) und ein Schlaganfall nach LTX bei 12 Patienten (6,9 %) dokumentiert.

Ergebnisse

Zum Zeitpunkt der LTX befanden sich 46,6 % der Patienten (n = 81/174) im KDIGO-Stadium 3 oder höher.

Es erhielten 12/174 Patienten (6,9%) zum Zeitpunkt der Transplantation ein Statin. Die Häufigkeit der Statin-Einnahmen nimmt im Verlauf der Erhebung zu (Abbildung 5).

Tabelle 4: Kardiovaskuläre Risikofaktoren/Komplikationen des Diabetes mellitus (N = 174)

Arterielle Hypertonie in % (n)	71,3 (124/174)
Therapie mit Antihypertensiva bei LTX in % (n)	46,6 (81/174)
ACE-Hemmer in % (n)	17,8 (31/174)
AT1-Blocker in % (n)	2,9 (5/174)
andere antihypertensive Medikation in % (n)	36,8 (64/174)
Statin-Therapie bei LTX in % (n)	6,9 (12/174)
Koronare Herzerkrankung in % (n)	21,3 (37/174)
Myokardinfarkt in % (n)	8,0 (14/174)
Zeitspanne Myokardinfarkt vor/nach LTX in Monaten; Median (Min-Max)	-9,5 (-122-116)
Apoplex in % (n)	6,9 (12/174)
Zeitspanne Apoplex vor/nach LTX in Monaten; Median (Min-Max)	6,5 (-145-92)
<u>KDIGO-Stadium (bei LTX)</u>	
Stadium 0 in % (n)	17,2 (30/174)
Stadium 1 in % (n)	8,6 (15/174)
Stadium 2 in % (n)	27,6 (48/174)
Stadium 3 in % (n)	32,2 (56/174)
Stadium 4 in % (n)	12,6 (22/174)
Stadium 5 in % (n)	1,7 (3/174)

Ergebnisse

Polyneuropathie in % (n)	13,8 (24/174)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit in % (n)	3,4 (6/174)

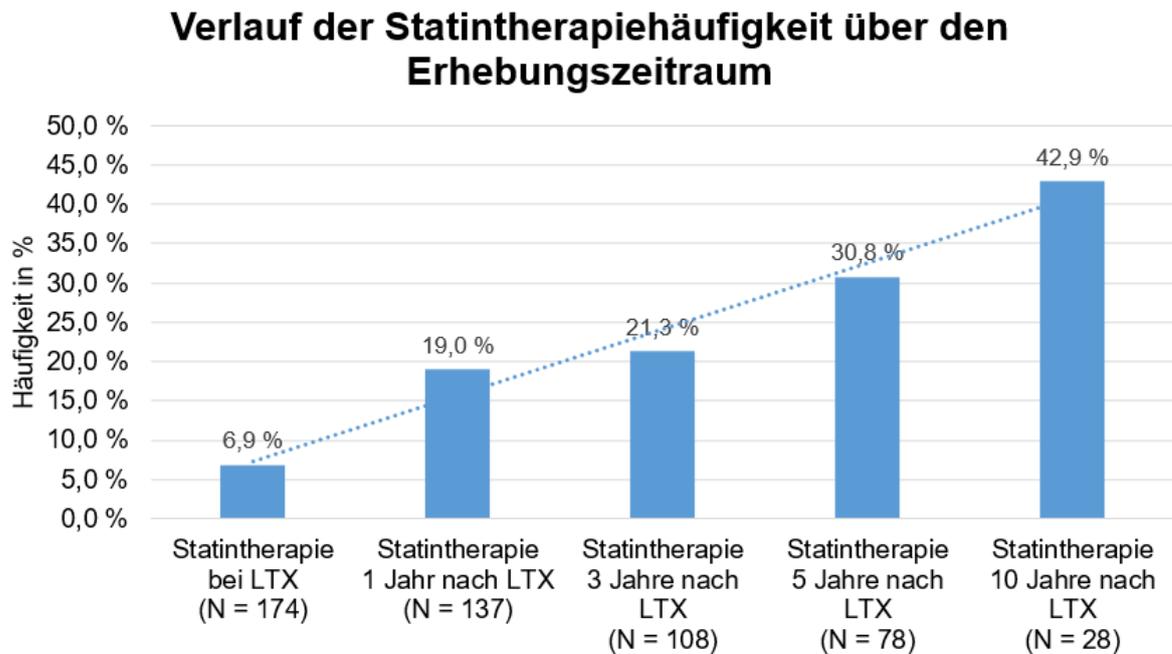


Abbildung 5: Verlauf der Statintherapiehäufigkeit über den Erhebungszeitraum

4.1.3 Entwicklung der Verlaufparameter nach Lebertransplantation über den Erhebungszeitraum im Gesamtkollektiv

Der Verlauf von HbA1c, Lipiden, Harnsäure, der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und des BMI im Gesamtkollektiv nach LTX sind in den Abbildungen 6 bis 13 gezeigt.

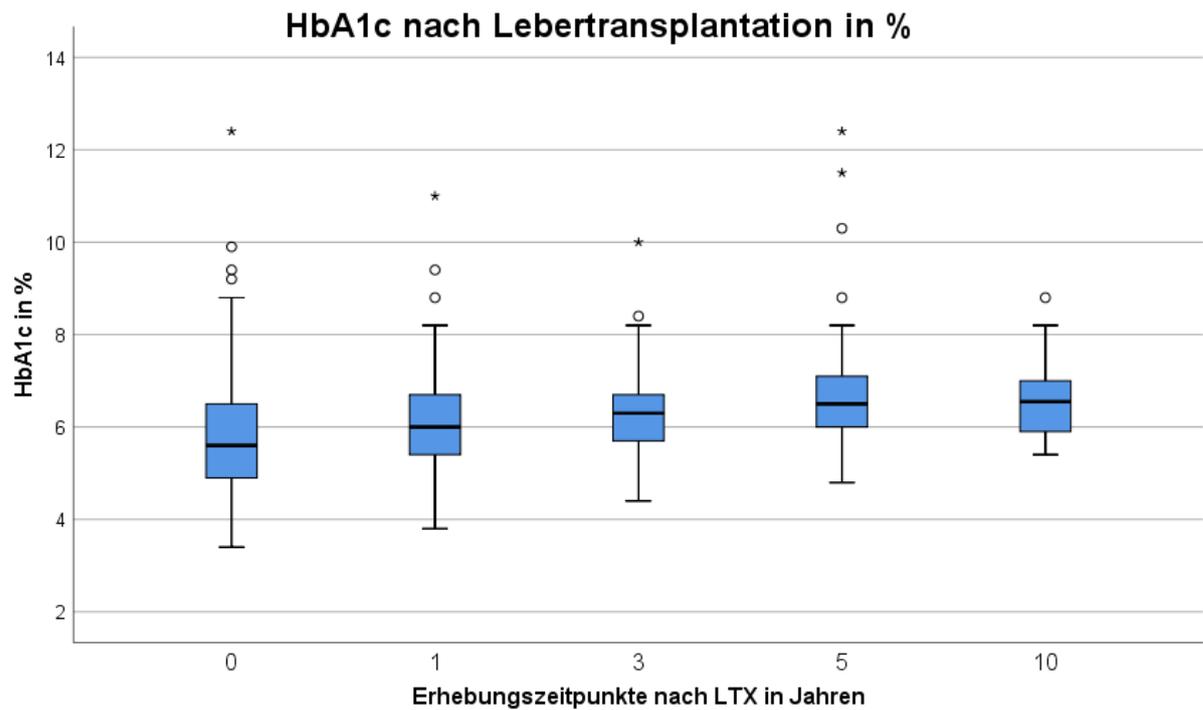


Abbildung 6: Entwicklung der HbA1c-Fraktion nach Lebertransplantation im Gesamtkollektiv

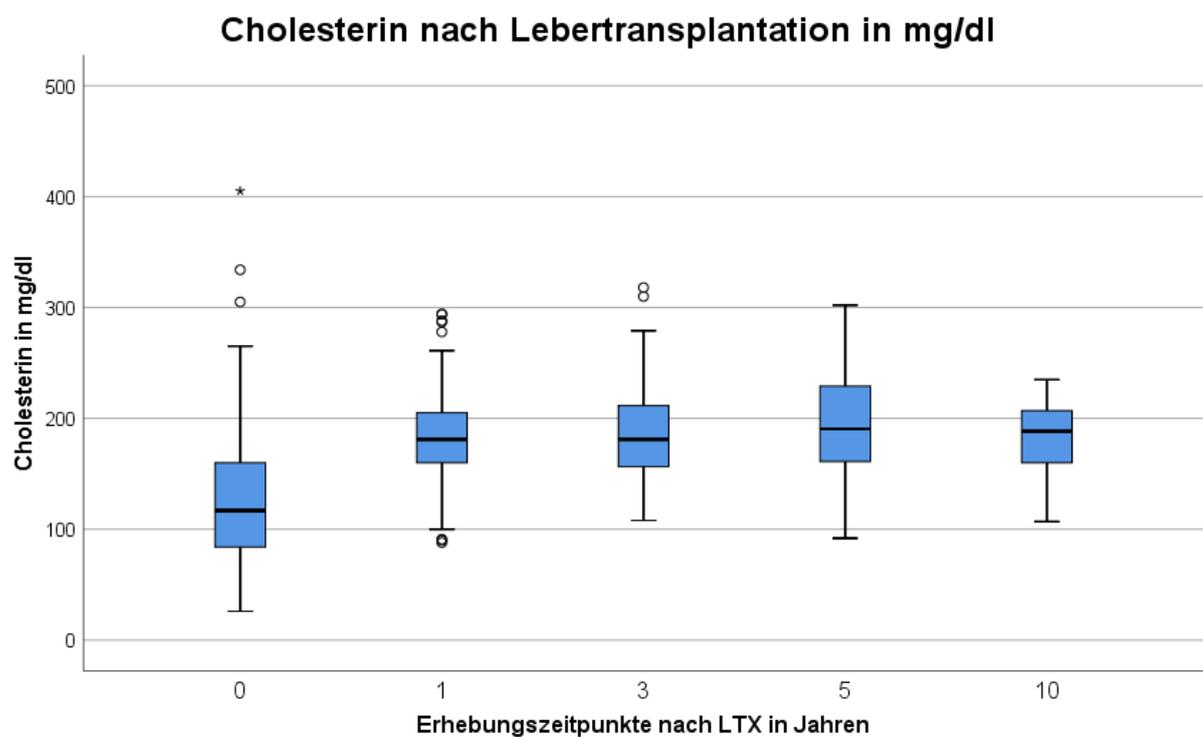


Abbildung 7: Entwicklung des Cholesterin-Spiegels nach Lebertransplantation im Gesamtkollektiv

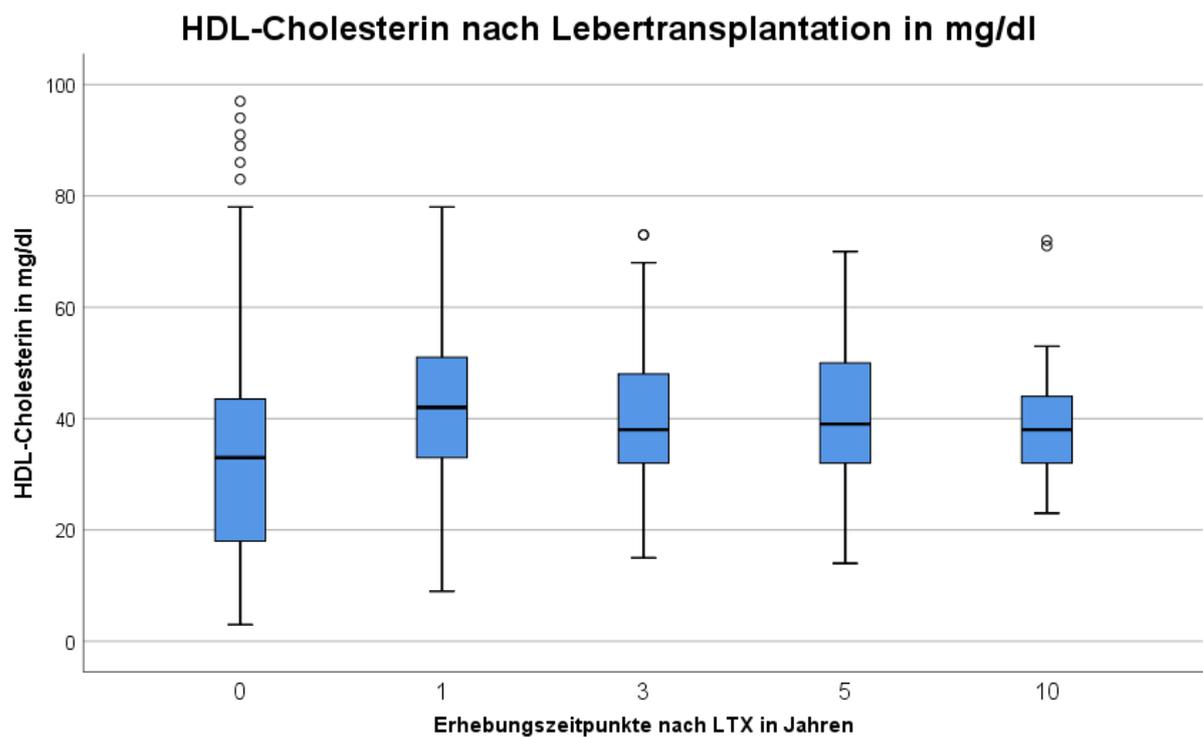


Abbildung 8: Entwicklung des HDL-Cholesterin-Spiegels nach Lebertransplantation im Gesamtkollektiv

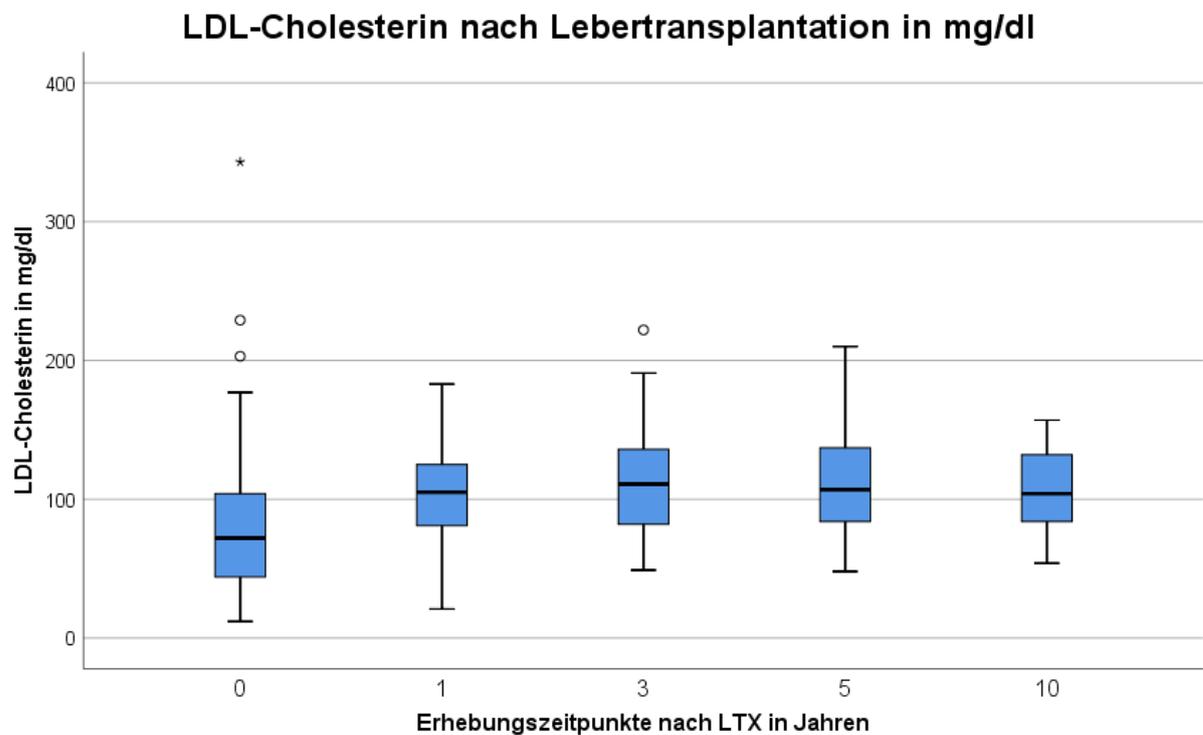


Abbildung 9: Entwicklung des LDL-Cholesterin-Spiegels nach Lebertransplantation im Gesamtkollektiv

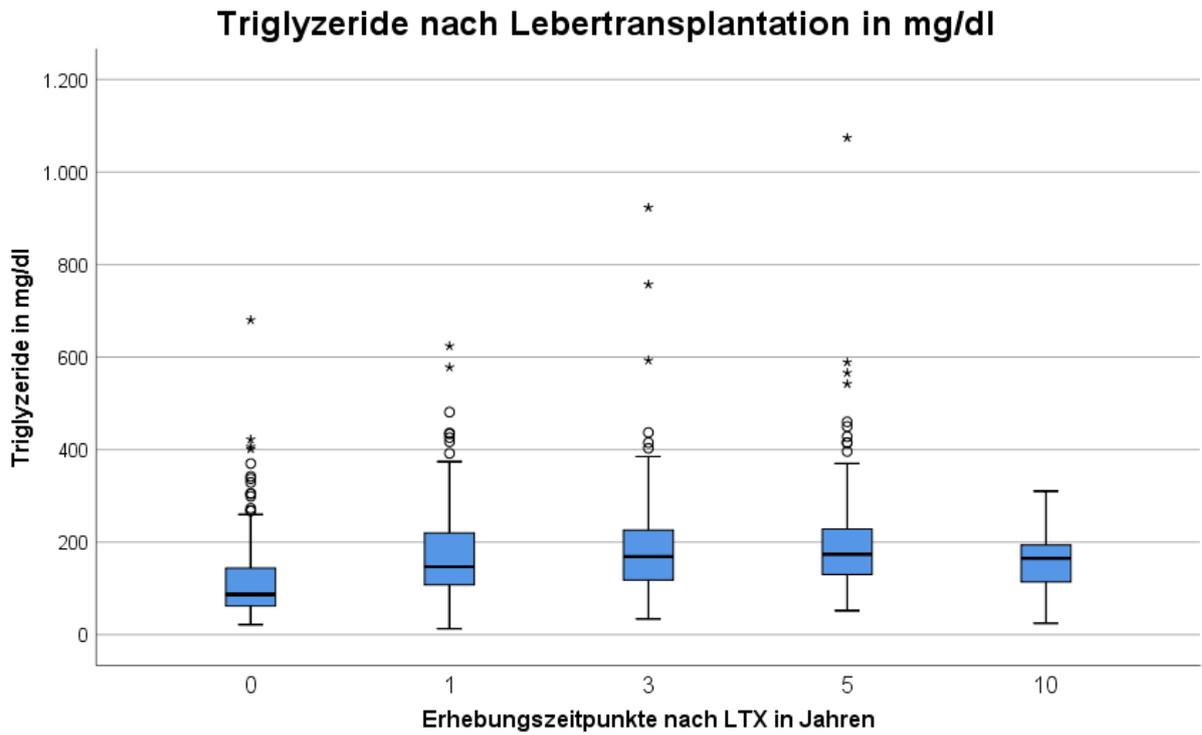


Abbildung 10: Entwicklung des Triglyzerid-Spiegels nach Lebertransplantation im Gesamtkollektiv

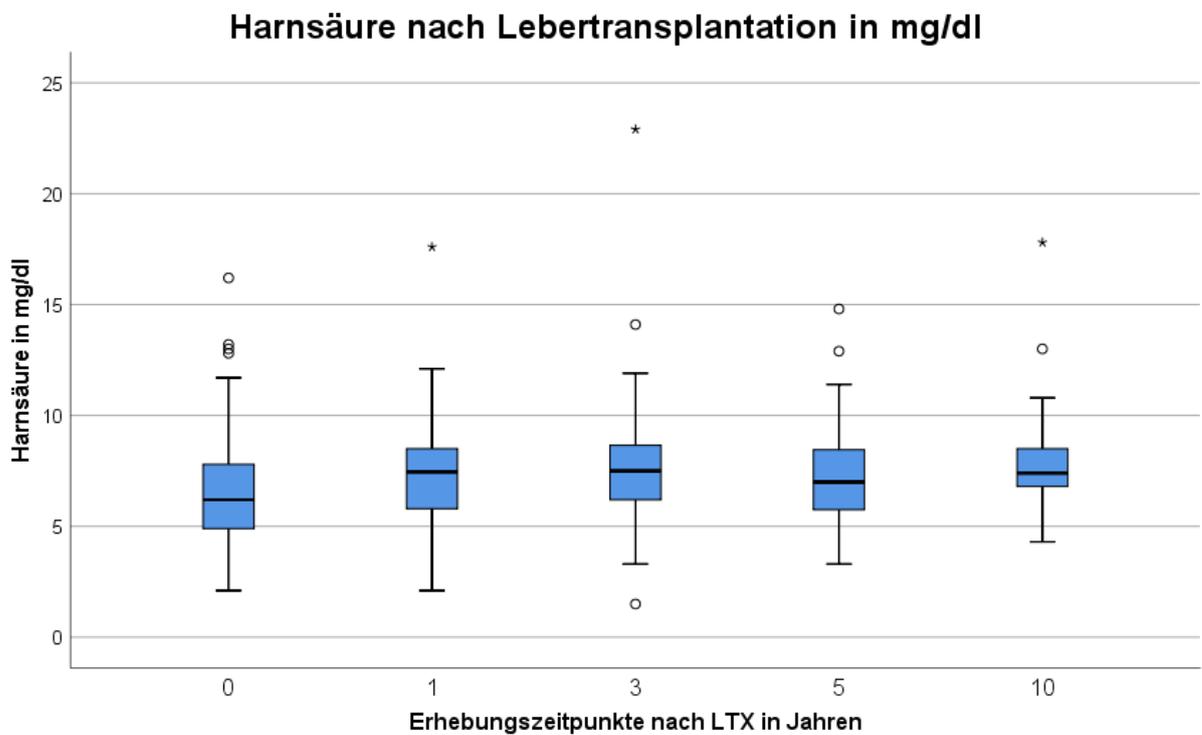


Abbildung 11: Entwicklung des Harnsäure-Spiegels nach Lebertransplantation im Gesamtkollektiv

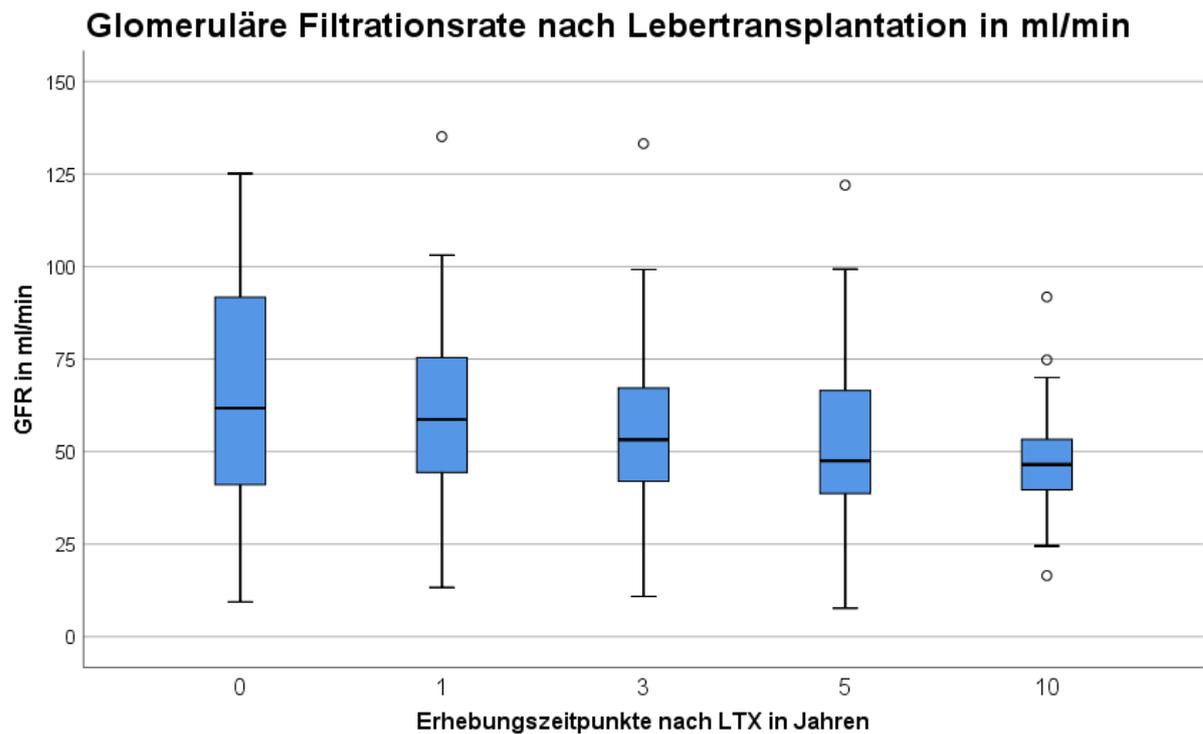


Abbildung 12: Entwicklung der Nierenfunktion nach Lebertransplantation im Gesamtkollektiv

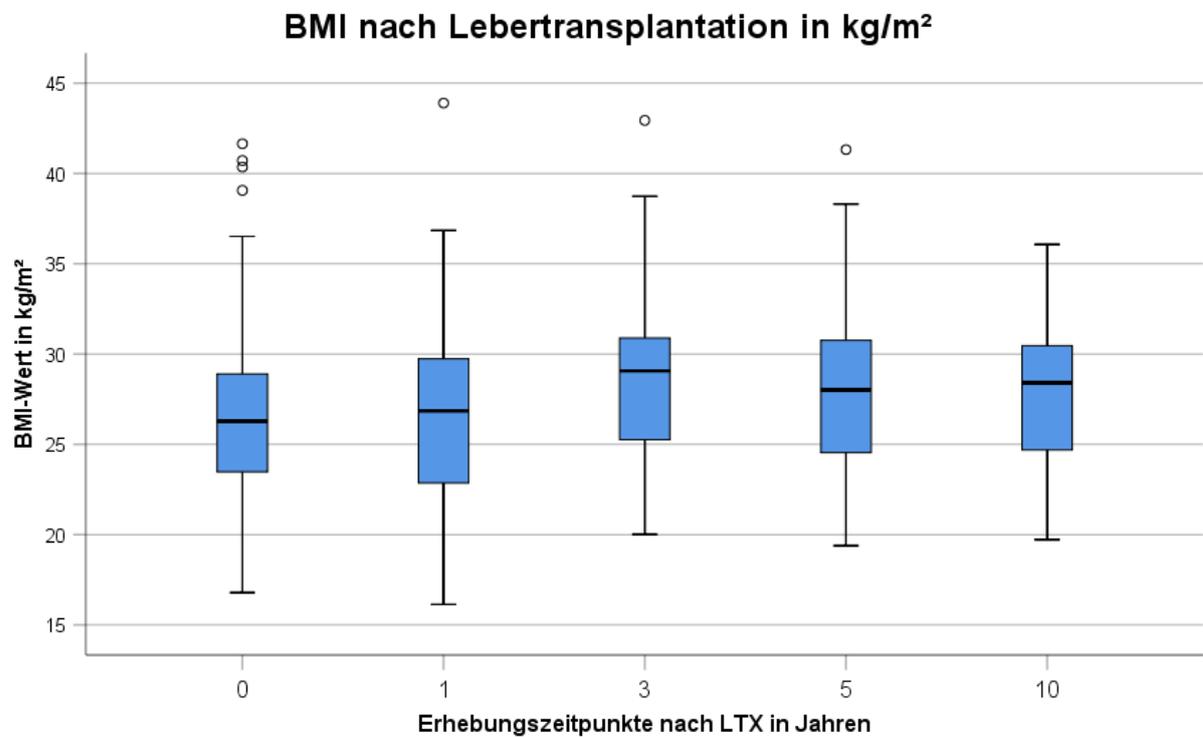


Abbildung 13: Entwicklung des BMI-Wertes nach Lebertransplantation im Gesamtkollektiv

4.2 Daten zur Wirksamkeit von oralen Antidiabetika in einer gruppenspezifischen Analyse nach Therapieart des Diabetes mellitus

4.2.1 Vergleich klinischer Daten in Abhängigkeit der Therapie des Diabetes mellitus nach Lebertransplantation

In Tabelle 10 sind die klinischen Parameter gemäß der Therapie mit OAD oder Insulin vergleichend gegenübergestellt. Wir beobachteten im Vergleich zur Insulintherapie-Gruppe (4,4 %; n = 4/90) einen höheren Prozentsatz der nichtalkoholischen Steatohepatitis (NASH; 27,8 %; n = 5/18) als Grunderkrankung bei Patienten, die eine OAD-Monotherapie erhielten (p = 0,006). Es fanden sich keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Tabelle 5: Vergleich transplantationsbezogener klinischer Charakteristika in Abhängigkeit der Therapieform des Diabetes mellitus

	Therapie mit OAD (N = 18)	Therapie mit Insulin (N = 90)	p-Wert
Alter bei Transplantation in Jahren; Median (Min-Max)	61,23 (37,14-73,57)	59,66 (20,59-71,07)	0,486
Weibliches Geschlecht in % (n) / Männliches Geschlecht in % (n)	16,7 (3/18) / 83,3 (15/18)	27,8 (25/90) / 72,2 (65/90)	0,393
Follow-up Zeit in Monaten; Median (Min-Max)	74,9 (13,3-146,0)	63,56 (0,52-147,03)	0,088
Kaukasier in % (n)	100 (18/18)	94,3 (82/90)	0,585
Gewicht in kg bei LTX; Mittelwert (± SD)	76,9 (15,2)	77,95 (15,74)	0,812
BMI in kg/m ² bei LTX; Median (IQR)	26,5 (7,3)	26,12 (6,39)	0,663
<u>Ätiologie der Lebererkrankung:</u>			
Hepatitis B in % (n)	0,0 (0/18)	7,8 (7/90)	0,598
Hepatitis C in % (n)	11,1 (2/18)	26,7 (24/90)	0,230
Hepatitis B & D in % (n)	5,6 (1/18)	1,1 (1/90)	0,307
Autoimmune Hepatitis in % (n)	0,0 (0/18)	2,2 (2/90)	1,000

Ergebnisse

Primär biliäre Cholangitis in % (n)	0,0 (0/18)	6,7 (6/90)	0,587
Amyloidose in % (n)	5,6 (1/18)	0,0 (0/90)	0,167
NASH in % (n)	27,8 (5/18)	4,4 (4/90)	0,006
Ethyltoxisch in % (n)	55,6 (10/18)	54,4 (49/90)	1,000
Hämochromatose in % (n)	0,0 (0/18)	7,8 (7/90)	0,598
Kryptogen in % (n)	5,6 (1/18)	3,3 (3/90)	0,523
Hepatozelluläres Karzinom in Anamnese in % (n)	50,0 (9/18)	64,4 (58/90)	0,292
Aszites in Anamnese in % (n)	22,2 (4/18)	42,2 (38/90)	0,184
Malignom nach LTX (inkl. HCC-Rezidiv) in % (n)	27,8 (5/18)	20,0 (18/90)	0,530
Nikotinabusus in Anamnese in % (n)	38,9 (7/18)	51,1 (46/90)	0,441
<u>Immunsuppressive Therapie bei LTX:</u>			
Ciclosporin A in % (n)	5,6 (1/18)	15,6 (14/90)	0,458
Tacrolimus in % (n)	94,4 (17/18)	82,2 (74/90)	0,295
Azathioprin in % (n)	0,0 (0/18)	1,1 (14/90)	1,000
MMF in % (n)	44,4 (8/18)	53,3 (14/90)	0,607
Myfortic in % (n)	5,6 (1/18)	6,7 (14/90)	1,000
Methylprednisolon in % (n)	66,7 (12/18)	70,0 (14/90)	0,784
Sirolimus in % (n)	0,0 (0/18)	1,1 (14/90)	1,000
Everolimus in % (n)	11,1 (2/18)	6,7 (14/90)	0,618

Unterschiede im kardiovaskulären Risiko und Komplikationen des DM in Abhängigkeit seiner Therapieform sind in Tabelle 11 gezeigt. Bei Patienten, die eine OAD-Monotherapie erhielten (61,1 %; n = 11/18), war eine NODAT-Diagnose häufiger, als bei Patienten, die eine Insulintherapie erhielten (25,6 %; n = 23/90; p = 0,005). Entsprechend den häufigeren NODAT-Diagnosen in der OAD-Therapie-Gruppe lag das Datum der Erstdiagnose des DM bei Patienten, die eine OAD-Monotherapie

Ergebnisse

erhielten, im Median nach der LTX (5 Monate nach LTX in einem Bereich von 41 Monaten vor und 98 Monaten nach LTX), während die DM-Erstdiagnose in der Insulin-Therapie-Gruppe im Median bereits vor LTX erfolgte (8,5 Monate vor LTX, in einem Bereich von 211 Monaten vor und 47 Monaten nach LTX; $p = 0,001$).

Zudem wurden bei Patienten, die eine OAD-Behandlung erhielten, weniger häufig blutdrucksenkende Medikamente (außer Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren (ACE) und Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten) angewandt (22,2 %; $n = 4/18$), als bei Patienten, die mit Insulin behandelt wurden (48,9 %; $n = 44/90$; $p = 0,042$). Es gab keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,307$) beim Auftreten eines Myokardinfarktes nach LTX zwischen Patienten, die eine OAD- (5,6 %; $n = 1/18$) oder eine Insulintherapie (1,1 %; $n = 1/90$) erhielten. Auch bei der Auftretenshäufigkeit von Schlaganfällen nach LTX gab es keinen signifikanten Unterschied ($p = 1,00$) zwischen den Patienten mit OAD- (5,6 %; $n = 1/18$) oder Insulintherapie (5,6 %; $n = 5/90$).

Entsprechend der Sicherheit der angewandten DM-Therapie wurden in den Patientenakten keine schwerwiegenden Komplikationen wie Hypoglykämien, Laktatazidosen oder allergische Reaktionen festgestellt.

Tabelle 6: Unterschiede kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komplikationen des Diabetes mellitus in den Therapiegruppen während des Erhebungszeitraumes

	Therapie mit OAD (N = 18)	Therapie mit Insulin (N= 90)	p-Wert
<u>Ätiologie des Diabetes mellitus</u>			
NODAT in % (n)	61,1 (11/18)	25,6 (23/90)	0,005
Typ 2 in % (n)	88,9 (16/18)	95,5 (84/90)	0,269
Typ 3 in % (n)	11,1 (2/18)	5,7 (5/90)	0,339
Zeitabstand Erstdiagnose DM zur LTX in Monaten; Median (Min-Max)	5 (-41-98)	-8,5 (-211-47)	0,001

Ergebnisse

Arterielle Hypertonie in % (n)	88,9 (16/18)	73,3 (66/90)	0,230
Therapie mit Antihypertensiva in % (n)	38,9 (7/18)	57,8 (52/90)	0,195
ACE-Hemmer in % (n)	16,7 (3/18)	21,1 (19/90)	1,000
AT1-Blocker in % (n)	5,6 (1/18)	4,4 (4/90)	1,000
anderes Antihypertensivum in % (n)	22,2 (4/18)	48,9 (44/90)	0,042
Statin in % (n)	11,1 (2/18)	7,8 (7/90)	0,643
Koronare Herzerkrankung in % (n)	16,7 (3/18)	21,1 (19/90)	1,000
Myokardinfarkt in % (n)	11,1 (2/18)	6,7 (6/90)	0,618
Zeitspanne Herzinfarkt vor/nach LTX in Monaten; Median (Min-Max)	11,5 (-42-65)	-57,5 (-122-74)	0,505
Schlaganfall in % (n)	11,1 (2/18)	8,9 (8/90)	0,672
Zeitspanne Schlaganfall vor/nach LTX in Monaten; Median (Min-Max)	-67,5 (-145-10)	6,5 (-78-92)	0,433
Niereninsuffizienz KDIGO-Stadium 0-2 bei LTX in % (n)	55,6 (10/18)	58,9 (53/90)	0,799
Niereninsuffizienz KDIGO-Stadium 3-5 bei LTX in % (n)	44,4 (8/18)	41,1 (37/90)	0,799
<u>KDIGO-Stadium bei LTX:</u>			
Stadium 0 in % (n)	11,1 (2/18)	17,8 (16/90)	0,732
Stadium 1 in % (n)	5,6 (1/18)	11,1 (10/90)	0,687
Stadium 2 in % (n)	38,9 (7/18)	30,0 (27/90)	0,579
Stadium 3 in % (n)	27,8 (5/18)	27,8 (25/90)	1,000
Stadium 4 in % (n)	11,1 (2/18)	13,3 (12/90)	1,000
Stadium 5 in % (n)	5,6 (1/18)	0,0 (0/90)	0,167
Polyneuropathie in % (n)	16,7 (3/18)	11,1 (10/90)	0,451
PAVK in % (n)	0,0 (0/18)	5,6 (5/90)	0,587

4.2.2 Unterschiede in den Entwicklungen der Verlaufsparemeter in Abhängigkeit der Therapie des Diabetes mellitus nach Lebertransplantation

In den Abbildungen 14 bis 21 sind die Entwicklungen der Verlaufsparemeter (HbA1c, Lipidstatus, BMI, Harnsäure und GFR) in Abhängigkeit der Therapie des Diabetes mellitus nach Lebertransplantation über den Erhebungszeitraum vergleichend gegenübergestellt. Hierbei traten signifikante Unterschiede bei der Untersuchung der Triglyzerid- und der Harnsäure-Spiegel auf (Abbildung 18 und 20). Zum einen lagen bei der Untersuchung der Triglyzerid-Werte 5 Jahre nach LTX bei den Patienten mit OAD-Monotherapie im Median höhere Werte vor (Median = 209 mg/dl, IQR = 253 mg/dl), als in der Gruppe mit Insulintherapie (Median = 163 mg/dl, IQR = 102 mg/dl; $p = 0,04$).

Zum anderen lagen die Harnsäure-Werte zum Zeitpunkt der LTX bei den Patienten mit OAD-Monotherapie im Median höher (Median = 7 mg/dl, IQR = 2,1 mg/dl) als in der Insulintherapie-Gruppe (Median = 5,8 mg/dl, IQR = 2,8; $p = 0,014$). Im Verlauf glichen sich die Werte in den Gruppen erneut an.

Es traten keine weiteren signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Verlaufsparemeter zwischen den zwei Therapiegruppen auf. Anhand der ermittelten Werte lässt sich erkennen, dass die GFR der Patienten in beiden Gruppen im Median über die Zeit sinkt (Abbildung 21).

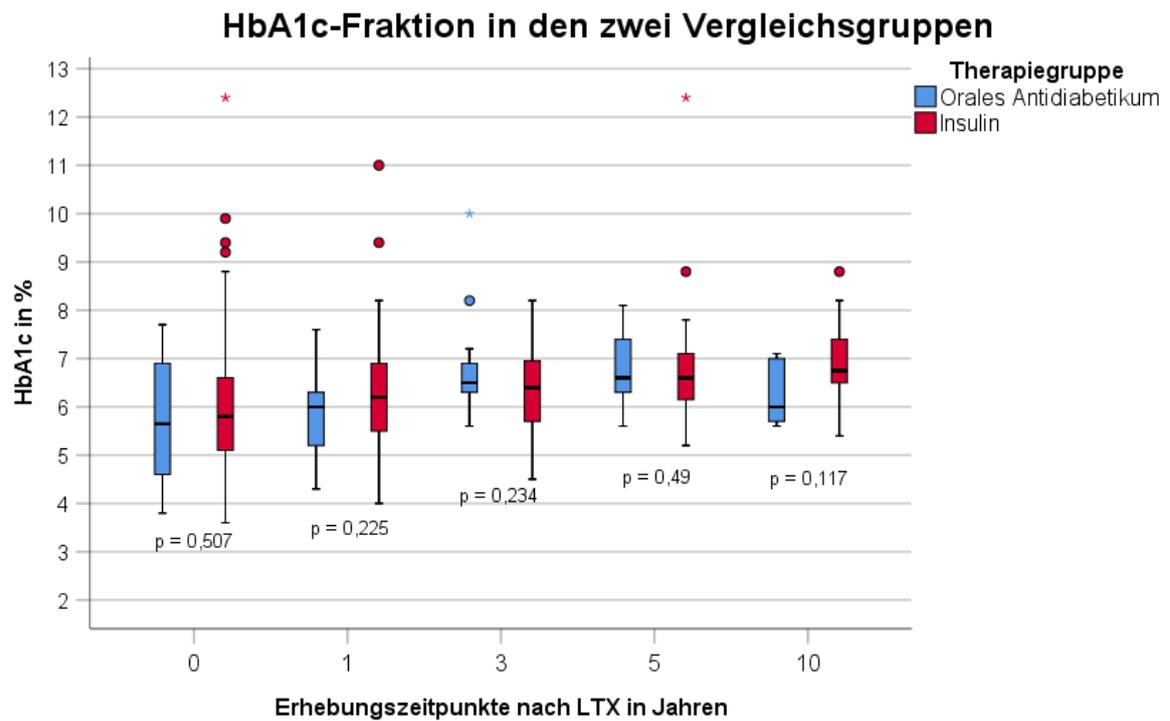


Abbildung 14: Vergleichende Gegenüberstellung der HbA1c-Fraktion in den zwei Vergleichsgruppen über den Erhebungszeitraum

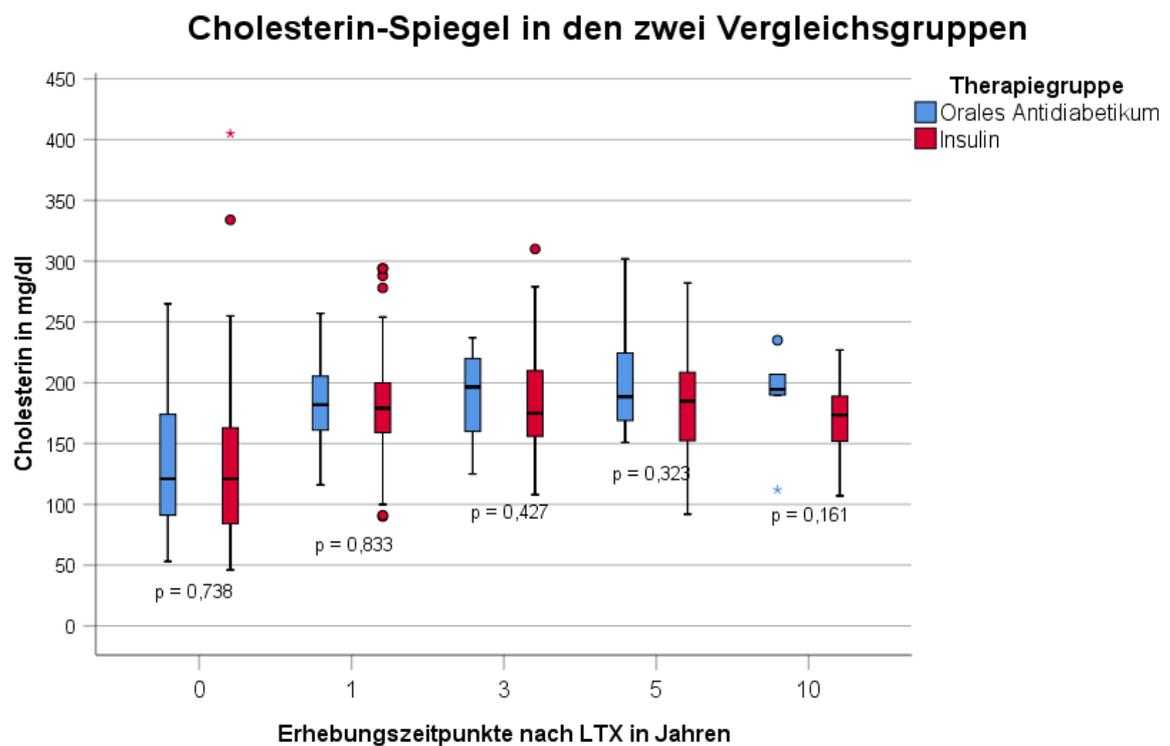


Abbildung 15: Vergleichende Gegenüberstellung der Cholesterin-Spiegel in den zwei Vergleichsgruppen über den Erhebungszeitraum

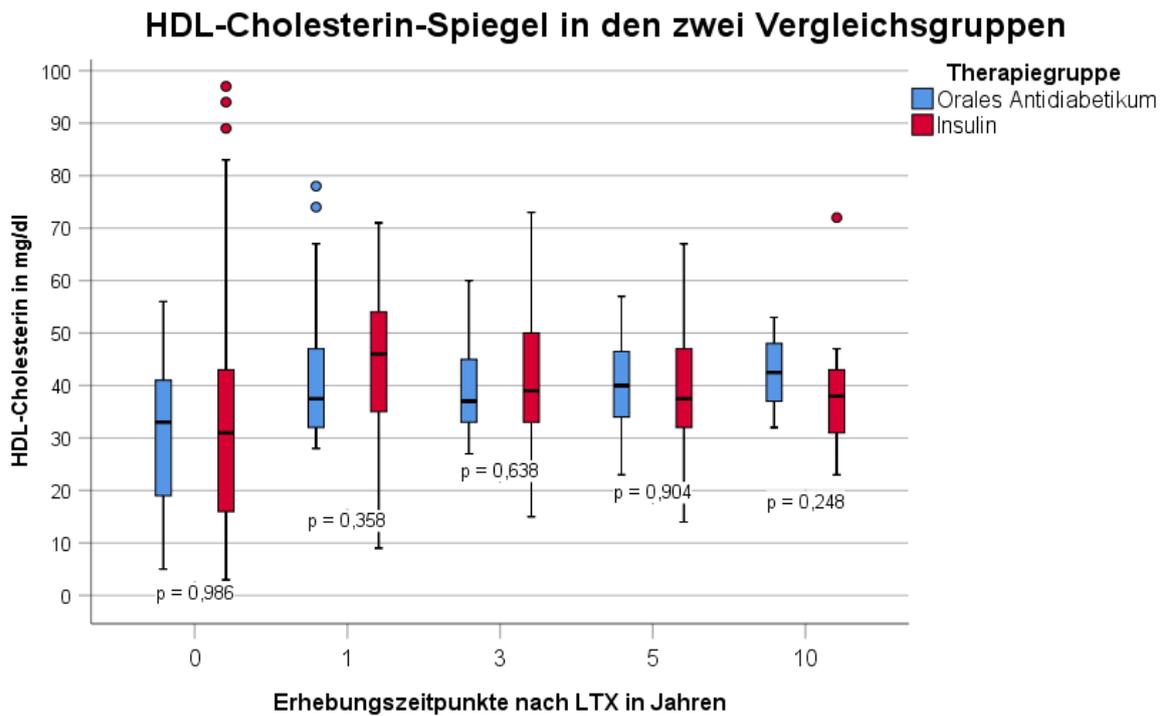


Abbildung 16: Vergleichende Gegenüberstellung der HDL-Cholesterin-Spiegel in den zwei Vergleichsgruppen über den Erhebungszeitraum

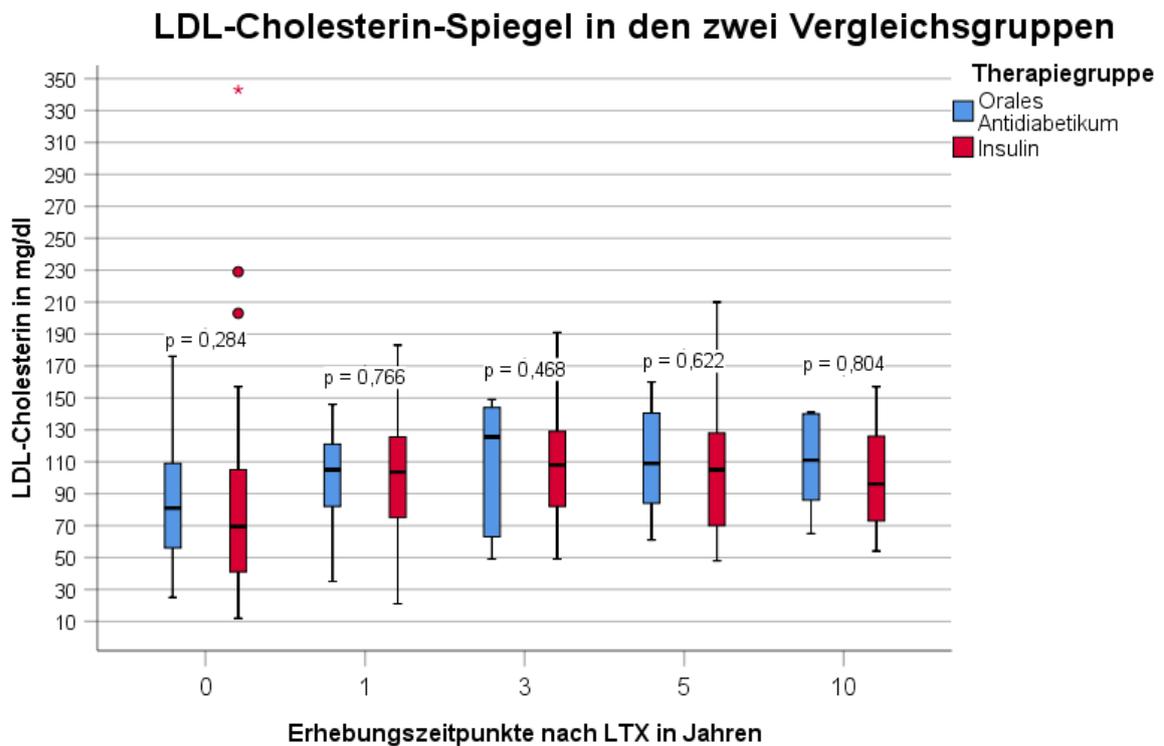


Abbildung 17: Vergleichende Gegenüberstellung der LDL-Cholesterin-Spiegel in den zwei Vergleichsgruppen über den Erhebungszeitraum

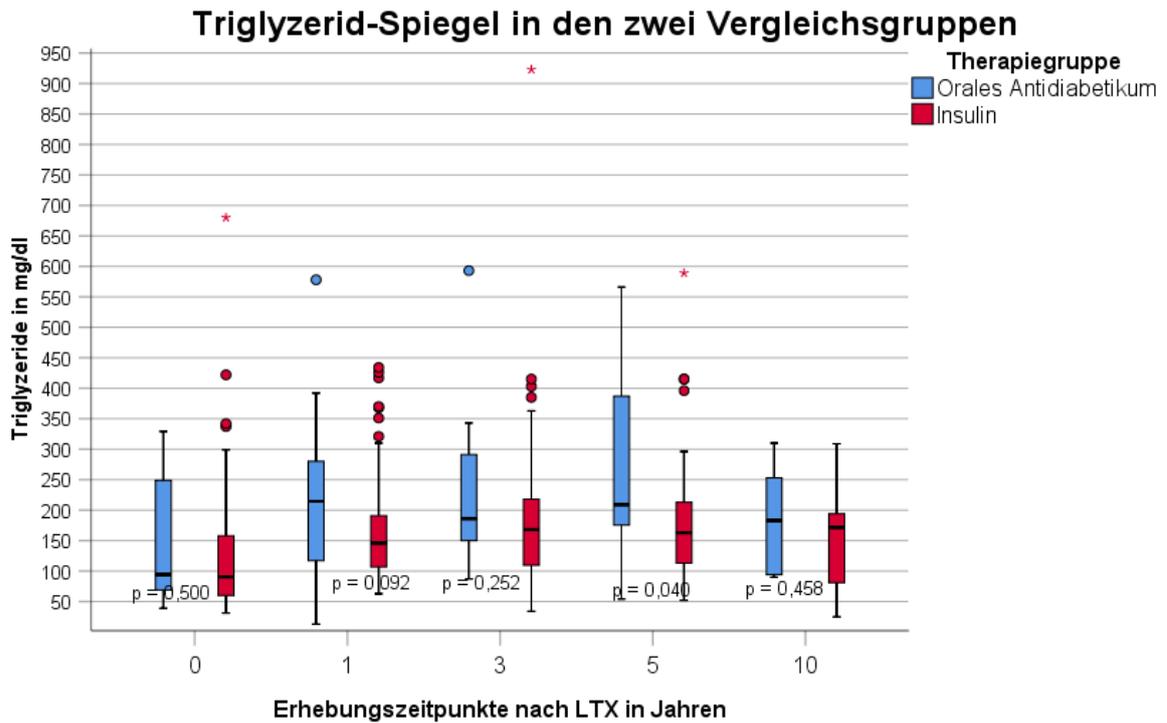


Abbildung 18: Vergleichende Gegenüberstellung der Triglyzerid-Spiegel in den zwei Vergleichsgruppen über den Erhebungszeitraum

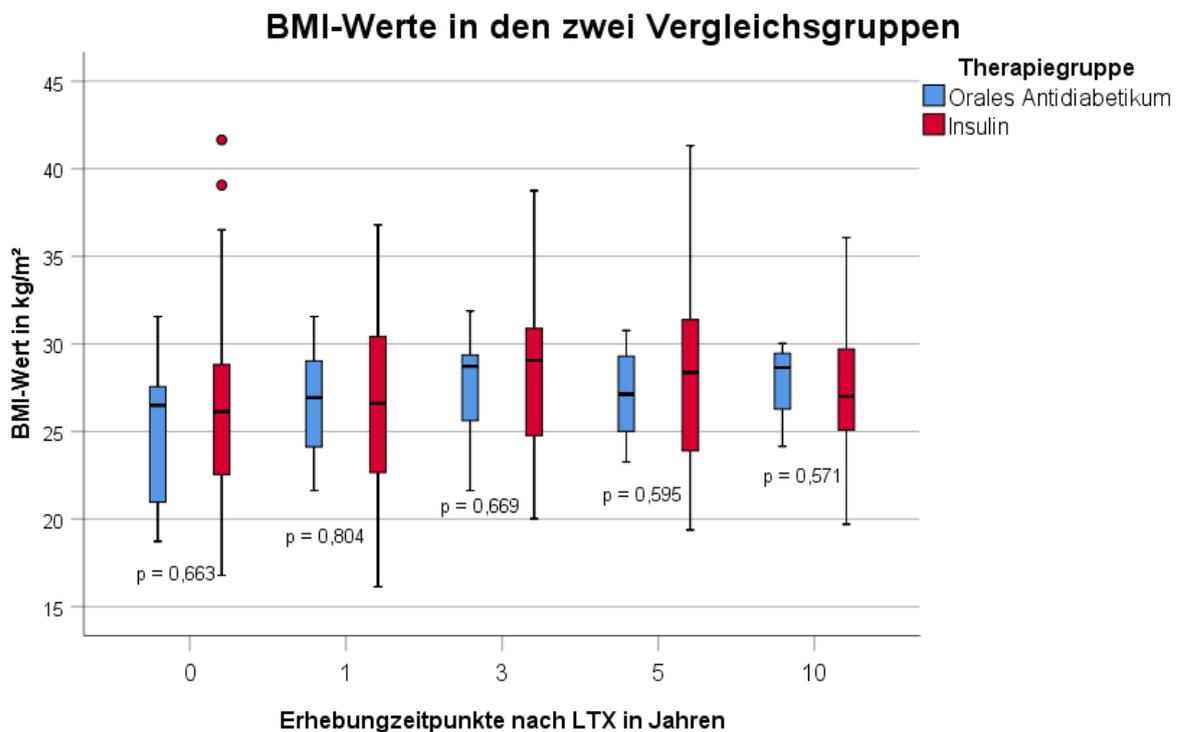


Abbildung 19: Vergleichende Gegenüberstellung der BMI-Werte in den zwei Vergleichsgruppen über den Erhebungszeitraum

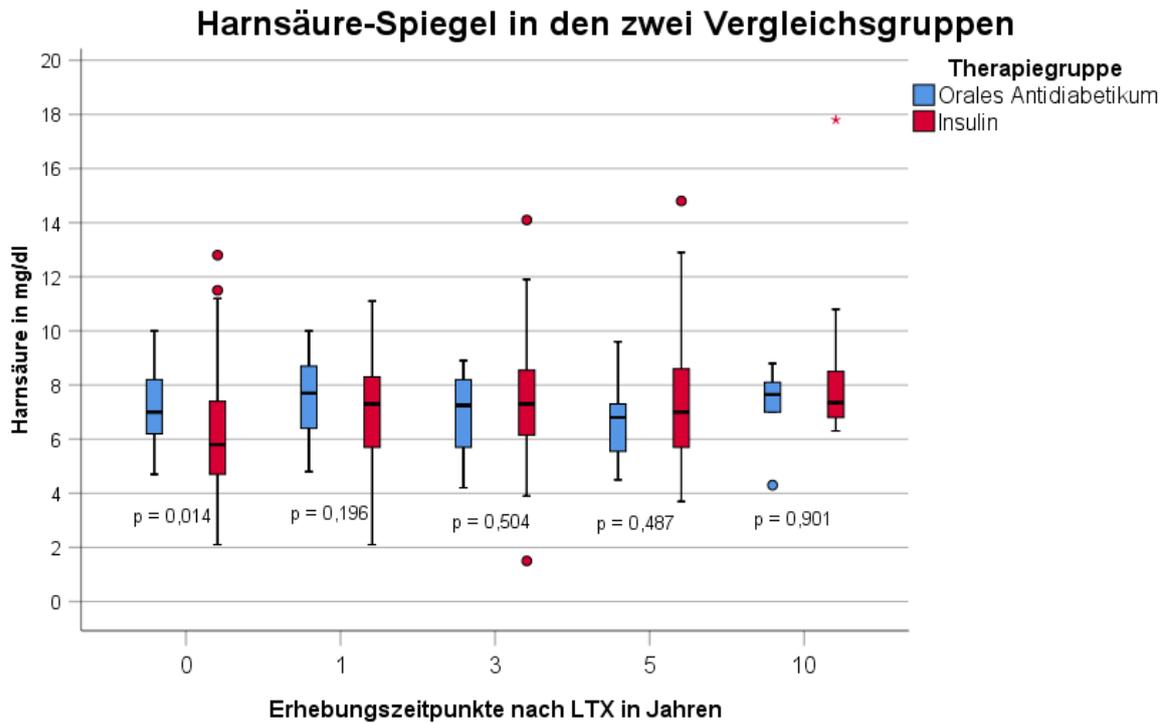


Abbildung 20: Vergleichende Gegenüberstellung der Harnsäure-Spiegel in den zwei Vergleichsgruppen über den Erhebungszeitraum

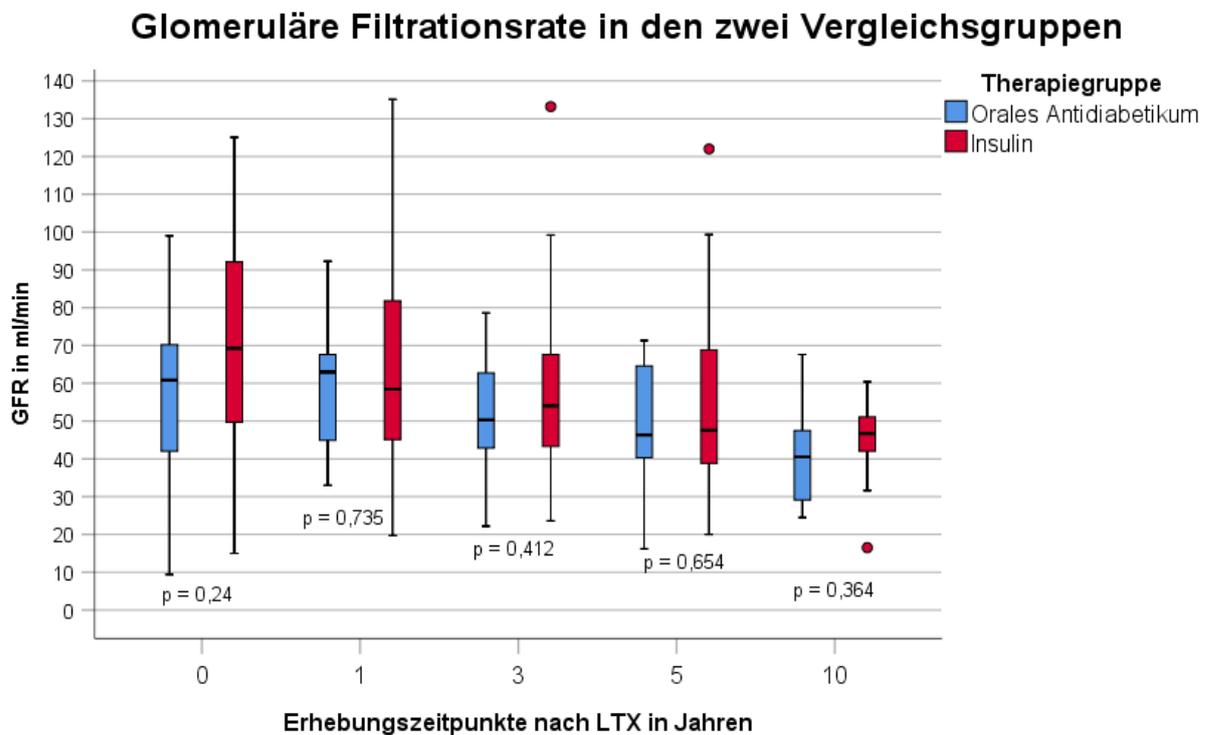


Abbildung 21: Vergleichende Gegenüberstellung der Entwicklung der Glomerulären Filtrationsrate in den zwei Vergleichsgruppen über den Erhebungszeitraum

4.3 Daten zur Sicherheit von oralen Antidiabetika in einer gruppenspezifischen Analyse nach Therapieart des Diabetes mellitus

4.3.1 Überlebensanalyse bei Therapie mit oralen Antidiabetika im Vergleich zu einer Insulintherapie

Es gab keinen signifikanten Überlebensunterschied (log Rank: $p = 0,082$) bei Patienten, die eine OAD-Monotherapie erhielten, im Vergleich zu denjenigen mit Insulintherapie (Abbildung 6).

Um den NODAT als Confounder auszuschließen, wurden in Abbildung 7 nur diejenigen Patienten vergleichend gegenübergestellt, bei denen ein NODAT vorlag. Wie auch in Abbildung 6 zeigte sich ein Trend des besseren Überlebens in der Gruppe der OAD- Monotherapie, im log Rank-Test ergab sich jedoch keine Signifikanz ($p = 0,076$).

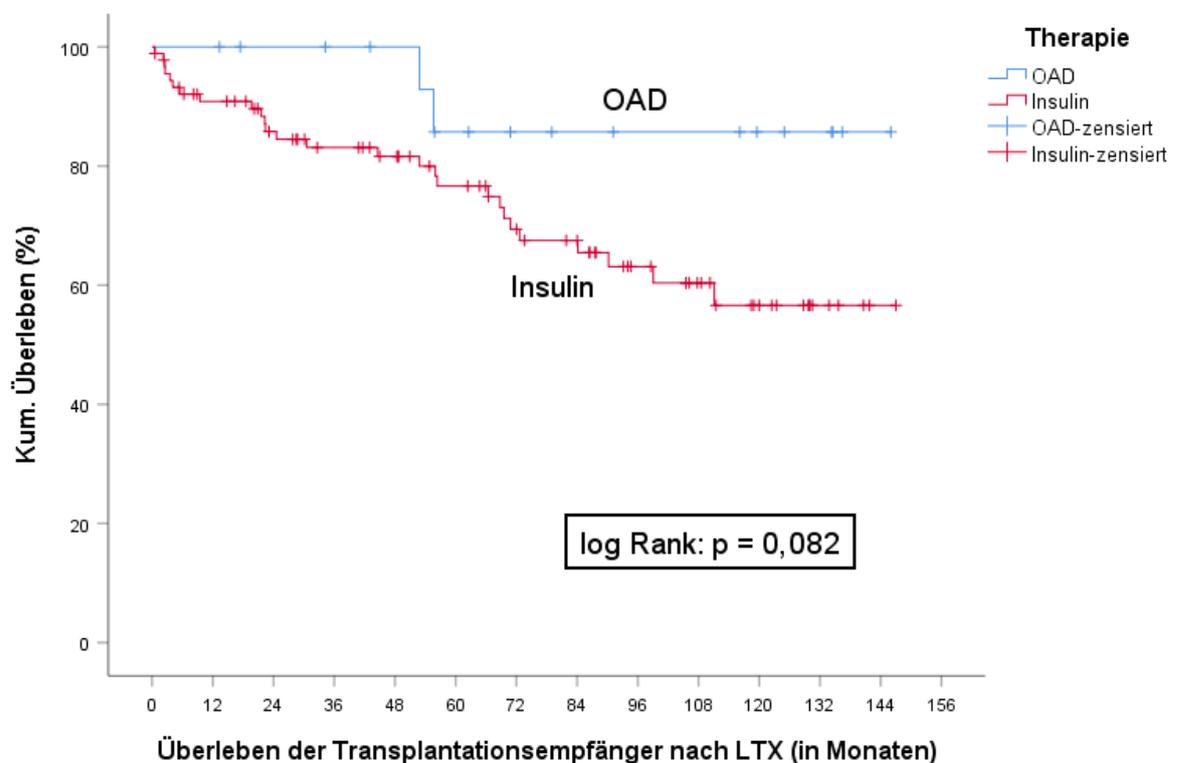


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens in der Gesamtheit der OAD-Gruppe gegenüber der Gesamtheit der Insulin-Gruppe

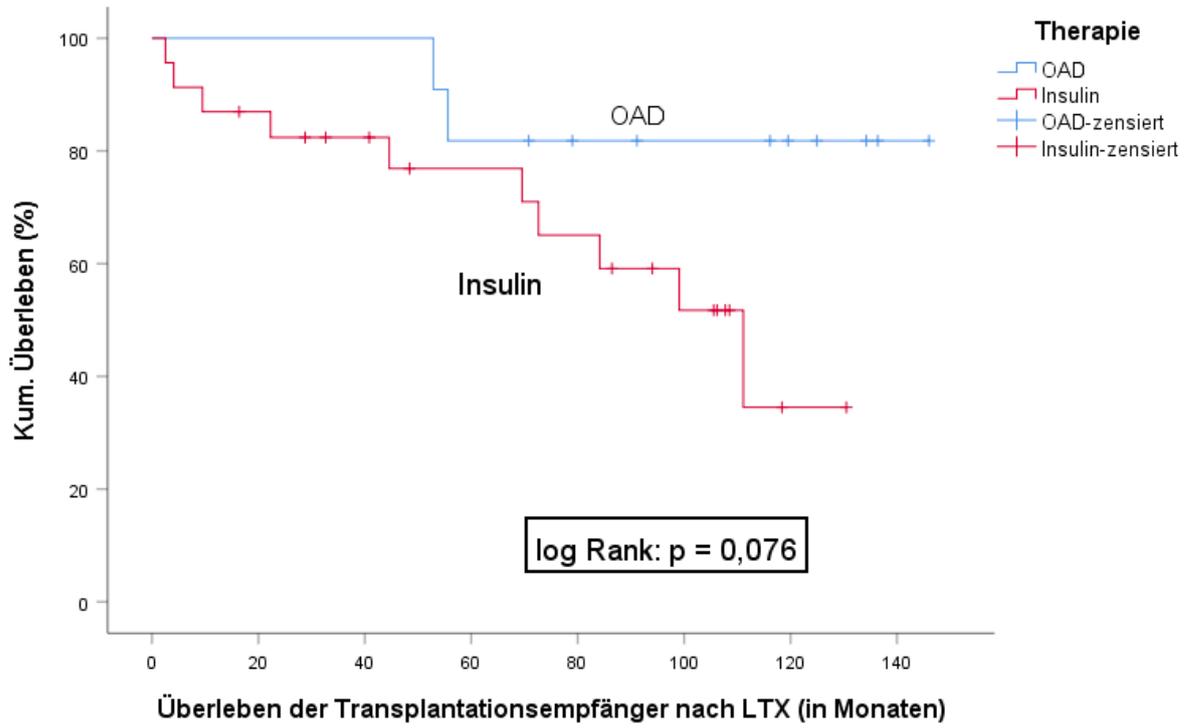


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des kumulativen Überlebens von Patienten mit vorliegendem NODAT in den Vergleichsgruppen

5 Diskussion

5.1 New Onset Diabetes After Transplantation – Epidemiologie, Risikofaktoren und Komplikationen bezogen auf das untersuchte Kollektiv

In der untersuchten Kohorte von 519 Patienten, die sich an der Universitätsmedizin Mainz einer Lebertransplantation unterzogen haben, wurde bei rund einem Drittel (33,5 %, n = 174) ein Diabetes mellitus diagnostiziert. Betrachtet man im Vergleich dazu die Diabetes-Prävalenz bei Erwachsenen in Europa im Jahr 2019 ergibt sich ein Wert von 6,3 %. Bezogen auf Deutschland betrug die Rate 10,4 % (45). Bei Patienten aus der Normalbevölkerung im Alter zwischen 60 und 69 Jahren lag die Prävalenz des DM im Jahr 2013 bei 13,8 % (194). Demnach war die Diabetes-Prävalenz in der untersuchten Studienkohorte gegenüber dem europäischen Durchschnitt um ein Vielfaches und im Vergleich mit der deutschen Allgemeinbevölkerung um das Dreifache erhöht.

In der Literatur wurde die hohe Prävalenz des Diabetes mellitus nach LTX vielfach mit der immunsuppressiven Therapie und einer Gewichtszunahme nach LTX, sowie in entsprechenden Fällen, dem Vorhandensein einer chronischen Hepatitis C-Infektion in Zusammenhang gebracht (30, 125). In zahlreichen Quellen konnte belegt werden, dass diese Faktoren Risiken zur Entwicklung eines Diabetes mellitus darstellen (28, 37, 38, 67, 87, 92, 106, 120, 121, 125).

Im untersuchten Patientenkollektiv wurde in 80,5 % der Fälle Tacrolimus als Immunsuppressivum im Anschluss an die LTX gewählt. Dies entspricht den aktuellen Therapiestandards (1, 35–38). Gleichzeitig birgt Tacrolimus ein starkes diabetogenes Risiko (37, 38, 92, 120, 121). Auch bei den v.a. im ersten Jahr nach LTX eingesetzten Corticosteroiden konnte ein starkes diabetogenes Risiko nachgewiesen werden (30, 67).

Bei 24,1 % (n = 42) der Patienten wurde die LTX aufgrund der Folgen einer chronischen Hepatitis C-Infektion durchgeführt. Von diesen 42 Patienten wiesen 61,9 % den Diabetes bereits vor LTX auf. Es ist durch zahlreiche Studien belegt, dass das Hepatitis C-Virus maßgeblich zur Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 2 beiträgt (28, 67, 82, 83, 85, 87, 89, 92, 103, 106–110). Somit könnte die chronische

Hepatitis C-Erkrankung bei betreffenden Patienten in unserer Studienpopulation sowohl vor als auch nach der Transplantation zur Entwicklung eines DM beigetragen haben.

Die alkoholische Lebererkrankung zählt weiterhin zu den häufigsten Ursachen einer LTX (2) und lag auch im untersuchten Kollektiv in 60,9 % der Fälle als Ätiologie der Lebererkrankung vor. Es ist nachgewiesen, dass ein starker Alkoholkonsum von > 120 g/Tag auch das Diabetes-Risiko erhöht (30, 96, 97). Von den 109 Patienten aus dem untersuchten Kollektiv mit alkoholischer Lebererkrankung, wiesen 70,8 % ihren Diabetes bereits vor der LTX auf. Der lang andauernde hohe Alkoholkonsum vor LTX kann bei diesen Patienten als Einflussfaktor auf die Entwicklung eines DM gewirkt haben.

Zu den klassischen Risikofaktoren eines Diabetes mellitus gehören das männliche Geschlecht und ein erhöhtes Lebensalter. Die Patienten im untersuchten Kollektiv waren zu 77,6 % männlich und das Alter der Patienten lag im Median bei 60 Jahren (21 bis 74 Jahre bei LTX).

Auch ein erhöhter BMI bei LTX stellt einen Risikofaktor zur Entwicklung eines Diabetes mellitus dar. Der BMI der Patienten lag zum Zeitpunkt der LTX im Median bei $26,3$ kg/m² (IQR = 5,5) und somit im präadipösen Bereich. Insbesondere für die Patienten, deren BMI oberhalb des Medians lag, könnte dies ein starker Risikofaktor zur Entwicklung des DM gewesen sein. Als Einschränkung muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass der BMI bei Patienten mit Zirrhose und Aszites nur bedingt aussagekräftig ist.

Die drei obengenannten Faktoren haben möglicherweise zusätzlich zu der erhöhten Diabetes-Prävalenz im untersuchten Kollektiv beigetragen.

Die Statintherapie im Anschluss an eine LTX gilt zudem als Risikofaktor, einen NODAT zu entwickeln (100, 126–128). Patienten sind nach einer Organtransplantation mit einem hohen oder sehr hohen kardiovaskulären Risiko einzustufen (195). Daher spielt die Statintherapie nach LTX eine große Rolle. Bei der Untersuchung des Kollektivs ergab sich ein Anstieg in der Anwendung der Statintherapie von 6,9 % bei LTX auf 42,9 % 10 Jahre nach Transplantation (Abbildung 5). Dieser Umstand des erhöhten Bedarfs einer Statintherapie in der untersuchten Kohorte kann das Diabetes-Risiko ebenso verstärkt haben.

Es gibt somit verschiedene Faktoren, welche die Patienten im untersuchten Kollektiv sowie generell alle Patienten nach einer Lebertransplantation, anfällig für die Entwicklung eines DM machen. Dies spiegelt sich auch in der nahezu dreifach erhöhten Diabetes-Prävalenz in der untersuchten Post-LTX-Population gegenüber einem altersentsprechenden Kollektiv in der deutschen Normalbevölkerung (13,8 % wider (194). Durch die deutliche Steigerung der Lebenserwartung Post-LTX, gewinnen jedoch Langzeitkomplikationen von Komorbiditäten, wie dem Diabetes mellitus (DM), zunehmend an Relevanz.

Viele Risikofaktoren zur Entwicklung des DM nach einer LTX, wie z.B. die Immunsuppression, lassen sich dabei nicht vermeiden. Es wird aktuell empfohlen, das immunsuppressive Regime entsprechend den nachweislich besten Ergebnissen für das Überleben von Patient und Transplantat zu wählen, unabhängig vom Risiko, einen Diabetes mellitus nach der Transplantation zu entwickeln (9, 12). Daher muss der NODAT nach LTX häufig in Kauf genommen werden.

Die immunsuppressive Medikation erhöht jedoch nicht nur das diabetogene Risiko, sondern wirkt allem voran auch nephrotoxisch und erhöht das kardiovaskuläre Risiko (33, 39). Der Diabetes mellitus gilt in der Normalbevölkerung weltweit als häufigste Ursache für eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz und sorgt ebenso für eine Steigerung des kardiovaskulären Risikos (51, 75, 76). Da die Immunsuppression nach einer LTX unvermeidlich ist, sollte mithilfe der optimalen Therapie des Diabetes mellitus diese Risikokomponente minimiert werden, um eine zusätzliche Steigerung des nephrotoxischen und kardiovaskulären Risikos zu verhindern.

Die erhöhte Prävalenz des Diabetes mellitus und die verbesserte Lebenserwartung nach LTX machen somit die Optimierung der Diabetes-Therapie im LTX-Setting zu einem sehr zentralen und wichtigen Thema.

Bei 32,2 % der 174 Patienten mit DM lag ein NODAT vor. Von den 401 Patienten ohne Diabetes mellitus zum Zeitpunkt der LTX, entwickelten insgesamt 14 % im Anschluss an die LTX einen NODAT. Die Inzidenz des NODAT im ersten Jahr nach LTX lag im untersuchten Kollektiv bei 9,7 %. In der Literatur lagen die Inzidenzen des Diabetes mellitus im ersten Jahr nach LTX zwischen 10 und 40 % (30, 64–67, 85, 86, 88–90, 100, 102–104, 129, 196). Im Vergleich befindet sich somit die Inzidenz-Rate des NODAT im untersuchten Kollektiv in einem niedrigen Bereich.

In den verglichenen Studien wurde in der Regel dieselbe Definition für den DM verwendet, allerdings wurden nicht die gleichen Kriterien für die Diagnose eines NODAT angewandt. Außerdem konnte nicht immer nachvollzogen werden, ob die Diabetes-Raten nach LTX sich speziell auf NODAT-Fälle bezogen. Zusätzlich unterschieden sich die Populationen in den Studien zu dem von uns untersuchten Kollektiv. Zum Beispiel lag in einer Publikation mit einer hohen Diabetes-Rate nach LTX (39,7 %) ein sehr hohes Aufkommen an HCV-Patienten (79 %) vor (65). Im von uns untersuchten Kollektiv waren nur 24,1 % an HCV erkrankt. In einer anderen Veröffentlichung wurde eine rein asiatische Population betrachtet (103). Im asiatischen Raum liegt die Prävalenz von Diabetesfällen in der Bevölkerung gegenwärtig höher als in Europa (45, 46). Somit ist der direkte Vergleich dieser Studien mit dem von uns untersuchten Kollektiv häufig nicht durchführbar. Die erhöhten Diabetes-Raten in den Vergleichs-Studien unterstreichen die Notwendigkeit der Therapie-Optimierung im LTX-Setting zusätzlich.

Der DM Typ 2 war mit 90,8 % im untersuchten Patientenkollektiv die häufigste Entität. Eine genaue Abgrenzung eines DM Typ 2 von einem Steroid- oder Immunsuppressiva-induzierten Diabetes mellitus ist oftmals nicht sicher möglich. Daher ist anzunehmen, dass bei einigen dieser Patienten, insbesondere bei denen, deren Diabetes direkt im Anschluss an die Transplantation auftrat, eigentlich ein Steroid- oder Immunsuppressiva-induzierter Diabetes vorlag.

Die häufigsten Ätiologien der LTX waren im untersuchten Patientenkollektiv die Folgen des chronischen Alkoholabusus (60,9 %) und der Hepatitis C (24,1 %). Dies entspricht den in der Literatur beschriebenen Zahlen (2, 27, 28).

Im Laufe ihres Lebens entwickelten 71,3 % der 174 Patienten mit Diabetes mellitus eine arterielle Hypertonie. In der deutschen Allgemeinbevölkerung lag die Prävalenz einer arteriellen Hypertonie in den Jahren 2008-2011 bei 15,4 % (197). Bei einer Untersuchung der Prävalenz der arteriellen Hypertonie speziell in einer deutschen Population mit DMT2, ergab sich (unter Verwendung der WHO-Kriterien) für eine arterielle Hypertonie eine Prävalenz von 29,3 % (192, 198). Somit ist die Prävalenz einer arteriellen Hypertonie von 71,3 % im untersuchten Kollektiv als deutlich erhöht einzustufen.

Diese hohe Prävalenz im LTX-Setting könnte zum einen mit der immunsuppressiven Medikation nach LTX zusammenhängen, welche eine arterielle Hypertonie als

unerwünschte Wirkung auslösen kann (33, 39, 40). Zum anderen ist aufgrund der immunsuppressiven Therapie und einer Gewichtszunahme nach LTX das Risiko generell erhöht, ein metabolisches Syndrom zu entwickeln (72, 81). In einer Studie, bei der selektiv Patienten mit metabolischem Syndrom untersucht wurden, konnte gezeigt werden, dass von vier Kriterien, die ein metabolisches Syndrom ausmachen, der Diabetes mellitus und die arterielle Hypertonie am häufigsten gemeinsam auftraten (199). In dieser Population von DMT2-Patienten mit metabolischem Syndrom wiesen 91,3 % zusätzlich eine arterielle Hypertonie auf. Dies könnte auch im untersuchten Kollektiv von Patienten mit DM die hohe Prävalenz der arteriellen Hypertonie erklären.

Eine weitere häufig nach LTX beobachtete Erkrankung ist die chronische Niereninsuffizienz. 46,6 % der Patienten im untersuchten Kollektiv befanden sich zum Zeitpunkt der LTX im KDIGO-Stadium 3 oder höher. Die Reduktion der Filtrationsfunktion der Nieren ist einerseits wahrscheinlich durch ein hepatorenales Syndrom vor LTX bedingt und andererseits kann auch der Diabetes mellitus, welcher bei 67,8 % der Patienten vor LTX bestand, bereits zur Beeinträchtigung der Nierenfunktion vor der Transplantation beigetragen haben. Schließlich zählt der DM in der Allgemeinbevölkerung weltweit als die häufigste Ursache für eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz (75, 76). Im weiteren Verlauf nach LTX führt die immunsuppressive Therapie oft zu einer Abnahme der Nierenfunktion (33, 39).

Nur bei 13,8 % des Gesamtkollektivs wurde eine Polyneuropathie dokumentiert. In Anbetracht der Tatsache, dass alle untersuchten Patienten an einem Diabetes mellitus erkrankt waren und in der Literatur bei manifestem DM Typ 1 oder Typ 2 von einer mittleren Prävalenz der Polyneuropathie von 30 % berichtet wird (200), erscheint diese Zahl als zu gering. Vermutlich wurde die Polyneuropathie in manchen Fällen nicht dokumentiert, sodass man von einer höheren Dunkelziffer ausgehen kann. Allerdings zählt eine Polyneuropathie zu den Spätkomplikationen des Diabetes mellitus (50). Im untersuchten Kollektiv variierte der Diagnosezeitpunkt des DM stark. Daher war bei einigen Patienten die Erkrankungsdauer noch nicht ausreichend, um bereits Langzeitkomplikationen entwickelt zu haben. Zusätzlich befinden sich die Patienten Post-LTX in der Regel in engmaschiger medizinischer Betreuung. Dieser Umstand könnte auch dazu geführt haben, dass ggf. die Diabetestherapie gegenüber der Normalbevölkerung intensivierter war. In einer Metaanalyse konnte nachgewiesen werden, dass die Höhe des HbA1c signifikant mit der Entstehung einer diabetischen Polyneuropathie korreliert (201). Insbesondere ein $\text{HbA1c} \geq 7\%$ konnte als Risiko für

die Entwicklung einer Polyneuropathie identifiziert werden (202). Im untersuchten Kollektiv lagen die HbA1c-Werte im gesamten Untersuchungszeitraum im Median bei einem HbA1c \leq 6,6 % (Tabelle 5).

5.2 Rate der mit oralen Antidiabetika behandelten Patienten im untersuchten Kollektiv

Um das Wissen über die Wirksamkeit und die Sicherheit einer oralen Diabetestherapie in Bezug auf eine LTX zu verbessern, war unser erstes Ziel, die Rate der mit OAD behandelten Patienten in einer realen Transplantationskohorte zu bestimmen.

Im untersuchten Kollektiv erhielten nur insgesamt 18/174 Patienten (10,3 %) eine Therapie mit oralen Antidiabetika. Zum Zeitpunkt der LTX identifizierten wir einen hohen Prozentsatz an Patienten, die Insulin erhielten (33,9 %), während nur 5 Patienten (2,9 %) mit OAD therapiert wurden. Zu den zum Zeitpunkt der LTX verabreichten OAD gehörten Metformin und Sulfonylharnstoffe. Im weiteren Verlauf nach LTX erhielten zudem vier Patienten DPP4-Inhibitoren. GLP-1-Analoga oder SGLT2-Inhibitoren wurden im untersuchten Kollektiv nicht angewandt.

Während in der Normalbevölkerung bei Diabetikern die orale antidiabetische Medikation einen immer höheren Stellenwert einnimmt (58), ist dies im Transplantationssetting noch nicht in dieser Form möglich, da weiterhin nur begrenzte Daten zur OAD-Anwendung bei LTX-Empfängern vorliegen (9). Aktuelle Empfehlungen für die OAD-Therapie nach LTX legen Medikamente wie Metformin oder Sulfonylharnstoffe als mögliche Therapieoptionen für spezielle Patientengruppen nahe (13). Andere OAD-Klassen wurden aufgrund der begrenzten Datenlage im Post-LTX-Setting gegenwärtig noch als unsicher eingestuft (30, 170, 181).

Insbesondere mögliche Wechselwirkungen mit dem Immunsuppressionsregime des Patienten sind bei der Wahl des OAD zu beachten (134). In der Literatur konnte bei den Sulfonylharnstoffen, den Gliniden und den DPP-4-Inhibitoren ein Wechselwirkungspotenzial mit der immunsuppressiven Therapie gezeigt werden (144, 161). Allerdings wurde in anderen Studien keine Beeinflussung der Immunsuppressiva-Spiegel durch diese Wirkstoffe nachgewiesen (162–166, 181, 203). Somit bleibt ihr Wechselwirkungspotenzial mit dem immunsuppressiven Regime

zu prüfen. Bei den anderen OAD-Klassen fand sich bis jetzt kein Hinweis auf Wechselwirkungen mit CNI (144, 181).

Ein weiteres Risiko der OAD-Therapie nach LTX stellt die Gefahr einer Laktatazidose durch Metformin dar. Insbesondere in der unmittelbaren Posttransplantationsphase wird durch eine verzögerte Transplantatfunktion, Infektionen sowie Kontrastmittelanwendungen das Risiko einer Metformin-induzierten Laktatazidose als erhöht eingestuft (139). Aufgrund dessen wurde Metformin an anderer Stelle im Transplantationssetting als gefährliche Option beschrieben (12). Allerdings wurde gleichzeitig in der Literatur die Gefahr der Anwendung von Metformin im Rahmen einer schweren Lebererkrankung infrage gestellt (140, 141). Zusätzlich konnte in zwei Studien an NTX-Patienten die Sicherheit von Metformin im Post-TX-Setting nachgewiesen werden (142, 143).

Die Meinung bezüglich des Nutzens und der Risiken der OAD-Anwendung im Posttransplantationssetting variieren derzeit stark. Viele Risiken, die gehäuft thematisiert wurden, konnten an anderen Stellen relativiert werden. Demgegenüber gibt es auch vorteilige Effekte der OAD im Posttransplantationssetting, von denen die Patienten profitieren könnten. Zum Beispiel werden Metformin pleiotrope Wirkungen zugeschrieben, darunter anti-neoplastische Effekte, kardiovaskulärer Schutz, lipidsenkende- und entzündungshemmende Wirkungen, sowie die Abschwächung von nicht-alkoholischen Fettlebererkrankungen (14). Auch bei den DPP-4-Inhibitoren, den GLP-1-RA und den SGLT-2-Inhibitoren konnte speziell im Posttransplantationssetting eine kardio- und nephroprotektive Komponente nachgewiesen werden (15–20, 167, 171–175, 182, 183). In der Normalbevölkerung werden bei Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären oder renalen Erkrankungen oder einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko sogar primär SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptoragonisten empfohlen, da sie evidenzbasiert die kardiovaskuläre und renale Morbidität und Mortalität reduzieren (6, 58). Insbesondere in Bezug auf die unerwünschten Wirkungen der Immunsuppression könnten diese Faktoren der OAD langfristig für die Patienten mit einer Organtransplantation von Nutzen sein.

Zudem erwies sich der Einsatz von DPP-4-Inhibitoren bei der Therapie von NODAT im ersten Jahr nach LTX von Vorteil, was vor allem darauf beruhen könnte, dass Inkretine den diabetogenen Wirkungen von Immunsuppressiva entgegenwirken (22, 23). Gerade bei HCV-Patienten mit erhöhter DPP-4-Aktivität, könnten die DPP-4-Inhibitoren von großem Nutzen sein (21). Unter der Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren

kann es zu einer Gewichtsabnahme kommen, welche auch im Post-TX-Setting, wo es gehäuft zu einer Gewichtszunahme kommt, von Vorteil sein kann (124, 187–189).

Trotz der zahlreichen Vorteile wurde auch im untersuchten Kollektiv die orale antidiabetische Medikation nur einer Minderheit der Patienten verschrieben (10,3 %). Während der Stellenwert von Medikamenten wie GLP-1-Analoga und SGLT2-Inhibitoren aufgrund des kardiovaskulären Zusatznutzens in den letzten Jahren immer mehr hervorgehoben wurde, wurde im untersuchten Kollektiv kein einziger Patient mit diesen Medikamenten behandelt.

Die Gründe für diese Diskrepanz sind sicherlich vielschichtig: Während die neueren Leitlinien und auch Daten zu den neueren Medikamenten wie SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-Analoga erst in den letzten Jahren publiziert wurden, erfasst der beobachtete Zeitraum des LTX Kollektivs eine große Zeitspanne vor dem Bekanntwerden dieser Daten.

Weiterhin wies eine große Anzahl von Patienten im untersuchten Kollektiv Kontraindikationen für die Anwendung von Antidiabetika auf, wie z.B. eine chronische Niereninsuffizienz. Die Angst vor Nebenwirkungen und Interaktionen mit den Immunsuppressiva hat wahrscheinlich zusätzlich dazu geführt, dass in vielen Fällen zugunsten der erprobten Therapie mit Insulin auf den Wechsel zu einem oralen Medikament verzichtet wurde.

Zusammenfassend muss man trotz des Risikos von Nebenwirkungen und Interaktionen bei einer Vielzahl von Patienten davon ausgehen, dass bei ihnen anhand aktueller Leitlinien eine Umstellung der Insulintherapie auf eine Therapie mit oralen Antidiabetika indiziert wäre. Sie könnten von diesem Wechsel aufgrund der einfacheren Anwendung und der Zusatzwirkungen vieler OAD durchaus profitieren.

5.3 Wirksamkeit von oralen Antidiabetika im Transplantationssetting

Unser zweites Ziel war es, die Wirksamkeit von OAD im LTX-Setting zu bewerten. Beim Vergleich der HbA1c-Werte nach LTX lagen sowohl in der Insulin-, als auch in der OAD-Gruppe die Median-Werte zu den einzelnen Zeitpunkten im guten Bereich unter 7 %. Es gab im gesamten Erhebungszeitraum keine signifikanten Unterschiede

zwischen den HbA1c-Spiegeln bei Patienten mit OAD- im Vergleich zu denjenigen mit Insulintherapie (z. B. $p = 0,225$ 1 Jahr nach LTX).

Im untersuchten Kollektiv waren harte klinische Endpunkte, wie das Auftreten eines Myokardinfarktes ($n = 2$) oder eines Schlaganfalls ($n = 6$), seltene Befunde nach LTX. Auch in der Literatur wurde über eine relativ geringe Inzidenz von Myokardinfarkten nach LTX berichtet (204). Dennoch lag die Rate der an KHK erkrankten Patienten im untersuchten Kollektiv mit 21,3 % recht hoch.

Im Vergleich mit der Insulintherapie-Gruppe gab es in der Gruppe der OAD-Monotherapie keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von Myokardinfarkten ($p = 0,618$) oder Schlaganfällen ($p = 0,672$). Auch die Rate der an KHK erkrankten Patienten unterschied sich in beiden Gruppen nicht ($p = 1$).

In unserer retrospektiven Analyse ergab sich somit kein Hinweis darauf, dass die OAD-Therapie in Bezug auf die Blutzuckerkontrolle (mit dem HbA1c als Surrogatmarker) und die Prävention von Myokardinfarkten und Schlaganfällen (als relevanteste klinische Endpunkte) der Standardinsulinbehandlung unterlegen war.

Wir analysierten zudem Unterschiede in den klinischen Eigenschaften zwischen den beiden Therapiegruppen. Insbesondere Patienten, bei denen eine NASH als Ursache der Lebererkrankung diagnostiziert wurde, erhielten häufiger ($p = 0,006$) eine Behandlung mit OAD (27,8 %) als mit Insulin (4,4 %). Dieser Unterschied ist wahrscheinlich auf die vermehrte Wahl der OAD-Therapie durch den Arzt zurückzuführen (aufgrund des erwarteten positiven Effekts der OAD auf die Insulinresistenz und eines vermuteten positiven Effekts auf den Verlauf der NASH (205)).

Zudem stellten wir fest, dass bei Patienten, die mit OAD behandelt wurden, die NODAT-Diagnose (61,1 %) häufiger war als bei Patienten, die mit Insulin behandelt wurden (25,6 %; $p = 0,005$). Wie bereits oben beschrieben, stellt die fortgeschrittene Leberzirrhose eine Kontraindikation für eine OAD-Therapie dar (98). Bei Patienten mit DM vor der Transplantation wurde die Verschreibung von OAD vermutlich aufgrund dieser Kontraindikation und möglicher weiterer Komplikationen, z. B. im Rahmen eines hepatorenalen Syndroms, vermieden. Vermutlich waren viele Patienten vor der Transplantation bezüglich der Leber- und Nierenwerte in einem zu schlechten Zustand, um eine orale Diabetestherapie zu beginnen und letztendlich wurde im Anschluss an die Transplantation diese Insulintherapie fortgeführt. Bei Patienten,

deren DM sich erst nach der Transplantation entwickelt, treten in der Regel kaum Probleme mehr mit der Leberfunktion auf und auch ihr Allgemeinzustand ist meist besser, so dass in dieser Situation bei den Patienten im untersuchten Kollektiv wahrscheinlich häufiger eine OAD-Therapie gewählt werden konnte.

Bei den Patienten mit Insulintherapie (48,9 %), wurden außerdem häufiger andere blutdrucksenkende Medikamente als ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten angewandt, als bei den Patienten mit OAD-Monotherapie (22,2 %; $p = 0,042$). Zu den verwendeten blutdrucksenkenden Mitteln gehörten Beta-Blocker, Diuretika, Calciumkanalantagonisten, Moxonidin und Clonidin. Der Grund für diesen Unterschied ist unbekannt. Möglicherweise litten Patienten, die eine Insulintherapie benötigten, an einem schwereren metabolischen Syndrom und einer refraktären Hypertonie, welche die Verschreibung dieser Medikamente erforderlich machte.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen zählen zu den wichtigsten Todesursachen nach LTX. Bei Empfängern, die das erste Jahr überlebten, machen Herz-Kreislauf-Erkrankungen fast 30 % der Todesfälle aus (2, 5, 79, 80). Auch in dem von uns untersuchten Kollektiv bestand ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufgrund von DM, Immunsuppression, eingeschränkter Nierenfunktion (KDIGO-Stadium ≥ 3 bei 46,6 % der Patienten) und der Prävalenz einer arteriellen Hypertonie von 71,3 % (195). Schlussendlich wurde bei 21,3 % der Patienten eine koronare Herzkrankheit (KHK) festgestellt. In der Literatur wurden ähnliche Häufigkeiten für das Auftreten einer KHK nach LTX angegeben (206). In der Allgemeinbevölkerung fand sich bei Patienten ähnlichen Alters eine Prävalenz der KHK von 9,3 % (207). Demnach war im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung die Prävalenz der KHK in der untersuchten Studienkohorte um mehr als das Doppelte erhöht.

Gemäß den Leitlinien für die Allgemeinbevölkerung sollte eine Therapie mit einem Statin aufgrund eines hohen kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit bereits bestehender KHK oder einem ansonsten erhöhten kardiovaskulären Risiko in Betracht gezogen werden (208, 209). Patienten nach einer Transplantation sind bezüglich ihres Therapiemanagements generell mit einem hohen- oder sehr hohen kardiovaskulärem Risiko einzustufen (195). Interessanterweise erhielten zum Zeitpunkt der LTX nur 12 Patienten eine Statintherapie – dieser Anteil erscheint im Vergleich zu den multiplen kardiovaskulären Risikofaktoren in dieser Population als zu gering. Auch in der Literatur wurde über eine unzureichende Inanspruchnahme der Statintherapie bei LTX-Kandidaten berichtet (210). Gründe für diesen verminderten Einsatz der

Statintherapie in unserer Studie könnten die Gefahr von Toxizität oder von Wechselwirkungen zwischen der Statin- und der immunsuppressiven Therapie sein (211). Die Anwendung der Statintherapie stieg von 6,9 % zum Zeitpunkt der LTX nahezu linear auf 42,9 % 10 Jahre nach der LTX (Abbildung 5). Dieser Anstieg stimmte mit dem erhöhten kardiovaskulären Risiko nach LTX und den aktuellen Empfehlungen überein (195).

Aktuelle Leitlinien empfehlen bei Patienten mit hohem oder sehr hohem kardiovaskulärem Risiko eine Senkung der LDL-Cholesterin-Konzentration auf < 70 mg/dl, bzw. < 55 mg/dl bei sehr hohem Risiko (195). Wie oben bereits erwähnt, sind die Patienten nach einer Transplantation mit hohem- oder sehr hohem kardiovaskulärem Risiko einzustufen (195). Im untersuchten Kollektiv zeigten sich zu allen Erhebungszeitpunkten im Median LDL-Cholesterin-Werte von > 70 mg/dl (Tabelle 6). Beim Vergleich der LDL-Cholesterin-Werte zwischen den zwei Therapiegruppen, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. In beiden Gruppen waren die Werte im Median zu allen Zeitpunkten erhöht (Werte bis zu 125,5 mg/dl im Median in der OAD-Therapie-Gruppe 5 Jahre nach LTX; Tabelle 13). In der Insulintherapie-Gruppe lagen die Werte im Median einmalig bei < 70 mg/dl (69,5 mg/dl zum Zeitpunkt der LTX). Da viele Patienten nach LTX jedoch auch als Hochrisiko-Patienten einzustufen sind, wäre bei einigen der Patienten ein Wert < 55 mg/dl sicherlich anzustreben gewesen. Daher sind bei Betrachtung der aktuellen Leitlinien viele Patienten im untersuchten Kollektiv als untertherapiert anzusehen. Allerdings ist zu beachten, dass zu der Zeit, die unser Erhebungszeitraum umfasst, die Grenzwerte zur Einstellung des LDL-Cholesterins höher lagen (z.B. LDL-Cholesterin < 100 mg/dl, bzw. optional < 80 mg/dl bei Hochrisikopatienten im Jahr 2007 (212)).

Beim Vergleich der Laborwerte fanden sich nur geringfügige Unterschiede in beiden Therapiegruppen. Bei der Untersuchung der Triglyzerid-Werte fand sich ein einmaliger, signifikanter Unterschied 5 Jahre nach LTX. Hierbei lagen bei den Patienten mit OAD-Monotherapie im Median höhere Werte vor (Median = 209 mg/dl, IQR = 253 mg/dl), als in der Gruppe mit Insulintherapie (Median = 163 mg/dl, IQR = 102 mg/dl; $p = 0,04$). Da es sich nur um ein einmaliges Ergebnis handelt und die Gruppengrößen 5 Jahre nach LTX aufgrund von Lost to follow-up, Tod oder dem Noch-nicht-Erreichen der 5 Jahres-Grenze weiter geschrumpft sind (13 Patienten in der OAD-Monotherapie-Gruppe und 45 Patienten in der Insulintherapiegruppe), bleibt die Aussagekraft dieses Unterschieds fraglich. Dennoch konnte in verschiedenen

Studien gezeigt werden, dass Metformin, DPP-4-Inhibitoren und Insulin eine Senkung des Triglyzerid-Spiegels bewirken können, während es unter der Anwendung von Sulfonylharnstoffen gehäuft zu einem Anstieg der Triglyzeride im Blut gekommen ist (213–216). Vier der 13 zum Zeitpunkt von 5 Jahren nach LTX mit einer OAD-Monotherapie behandelten Patienten (30,8 %) erhielten Sulfonylharnstoffe. Gegebenenfalls kann dies zu der Erhöhung des Medians der Triglyzerid-Werte in der OAD-Monotherapie-Gruppe beigetragen haben.

Zum Zeitpunkt der LTX lagen die Harnsäure-Werte bei den Patienten mit OAD-Monotherapie im Median höher (7 mg/dl, IQR = 2,1 mg/dl) als in der Insulintherapie-Gruppe (5,8 mg/dl, IQR = 2,8; $p = 0,014$). Im Verlauf glichen sich die Werte zwischen den Gruppen erneut an. Da es sich auch hier um ein einmaliges Ergebnis handelt und zum Zeitpunkt der LTX einige der Patienten in der OAD-Monotherapiegruppe noch keine OAD-Therapie erhielten, ist von keinem Einfluss der OAD-Therapie auf dieses Ergebnis auszugehen. Allerdings beobachteten wir in der Gruppe der OAD-Monotherapie verglichen mit der Insulintherapie-Gruppe (4,4 %) einen signifikant höheren Prozentsatz der nichtalkoholischen Steatohepatitis (NASH; 27,8 %; $p = 0,006$) als Grunderkrankung, welche zur LTX führte. Die durch eine erhöhte Harnsäure ausgelösten Inflammationsprozesse spielen gehäuft eine Rolle bei der Entstehung und Progression einer NASH (217). Dies ist eine mögliche Begründung für die erhöhten Harnsäure-Werte bei LTX im OAD-Monotherapie-Arm.

5.4 Sicherheit von oralen Antidiabetika im Transplantationssetting

Als weiteres Ziel wollten wir die Sicherheit der OAD-Therapie bei LTX-Empfängern bewerten. In der Literatur sind über das Sicherheitsprofil von OAD bei LTX-Empfängern nur begrenzte Informationen bekannt (30). Berichten zufolge ist die Anwendung von OAD nach einer Nierentransplantation unbedenklich (10, 11). In der Literatur gelten Hypoglykämie, Laktatazidose und Allergien als Hauptnebenwirkungen der Anwendung von OAD (6, 218–221).

In unserer retrospektiven Analyse wurden bei den Patienten mit OAD-Monotherapie weder schwere Hypoglykämien noch Laktatazidosen oder allergische Reaktionen festgestellt. Darüber hinaus gab es im untersuchten Kollektiv keine Unterschiede im Lipidstatus oder der Nierenfunktion zwischen den Patienten, die OAD erhielten und

denen mit Insulintherapie. Die Nierenfunktion nahm in beiden Gruppen gleichermaßen konstant über den Erhebungszeitraum ab. Dies hängt vermutlich mit der Nephrotoxizität durch die immunsuppressive Therapie nach LTX zusammen. Auch stellen der Diabetes mellitus und eine arterielle Hypertonie zusätzliche Risikofaktoren für eine chronische Nierenschädigung dar (75).

In Bezug auf die Mortalität ergab sich in mehreren Beobachtungsstudien an der Normalbevölkerung unter der Therapie mit Insulin eine erhöhte Gesamtmortalität im Vergleich zur rein oralen Diabetestherapie (222–226). In der Literatur wird zudem bei Empfängern von Nierentransplantaten über einen Überlebensvorteil unter der Anwendung mit Metformin berichtet (143). Für LTX-Empfänger liegen derzeit jedoch nur unzureichende Daten vor.

Im untersuchten Kollektiv zeigte sich kein signifikanter Überlebensunterschied bei Patienten, die eine OAD-Therapie erhielten, gegenüber denen mit Insulintherapie ($p = 0,082$). Es zeigte sich jedoch ein Trend zur Verbesserung des Überlebens bei Patienten, die OAD einnahmen.

Es bleibt anzunehmen, dass dieser Trend des besseren Überlebens in der Gruppe der oralen Diabetestherapie damit zusammenhängt, dass dieses Kollektiv insgesamt gesünder ist, wodurch sich die Option der oralen Diabetestherapie überhaupt erst ermöglichte (z.B. gute Nierenfunktion, etc.). Auch war vermutlich der Diabetes in der Insulintherapie-Gruppe häufig schlechter kontrollierbar, was die Insulintherapie zur Folge hatte. Bei einer schlechten Kontrolle des DM ist jedoch auch immer das Risiko von Komplikationen erhöht, welche unter anderem im nächsten Schritt zu einer erhöhten Sterblichkeit geführt haben könnten.

Der Diabetes mellitus trat in der Gruppe der OAD-Monotherapie im Median später auf als in der Insulintherapie-Gruppe, sodass möglicherweise Folgeerkrankungen in der OAD-Monotherapiegruppe im Beobachtungszeitraum noch nicht mit einer gesteigerten Letalität einhergegangen sind. Auch die oben genannten positiven pleiotropen Effekte der oralen antidiabetischen Medikamente könnten ebenfalls zu diesem Trend der Verbesserung des Überlebens beigetragen haben.

Auch bei selektiver Betrachtung nur der NODAT-Fälle in beiden Gruppen zeigte sich ein statistisch nicht signifikanter Trend des besseren Überlebens in der OAD-Therapiegruppe ($p = 0,076$). Das legt die Vermutung nahe, dass vor allem die bessere Gesundheit, die positiven pleiotropen Effekte der OAD und die bessere Kontrolle des

DM in der Gruppe der OAD-Therapie mit diesem Trend des besseren Überlebens zusammenhängen.

5.5 Schlussfolgerung

In der untersuchten Studienkohorte erwies sich die Prävalenz des Diabetes mellitus als deutlich erhöht (33,5 % im Vergleich zu 10,4 % in der deutschen Allgemeinbevölkerung). Für die LTX-Patienten besteht nicht nur durch verschiedene Faktoren ein gesteigertes Risiko, einen DM zu entwickeln (Immunsuppression, Gewichtszunahme, etc.), sondern durch die zunehmende Verbesserung der Überlebensspanne Post-LTX werden Langzeitkomplikationen von Komorbiditäten, wie auch dem Diabetes mellitus, dabei häufiger erlangt. Daher ist die optimale Therapie des DM im Post-Transplantationssetting umso bedeutender.

Im untersuchten Kollektiv wurde nur eine Minderheit der Patienten mit oralen Antidiabetika behandelt (10,3 %). Insbesondere im NTX-Setting, aber auch bei LTX-Patienten erwies sich die Therapie mit OAD bisher meist als sicher und wirksam (142, 152, 162–167, 178–180). Allerdings sind bis zur endgültigen Klärung noch weitere Studien erforderlich. In den nächsten Jahren ist sicherlich mit einem Anstieg der OAD-Therapie im Post-LTX-Setting zu rechnen.

Die Behandlung mit OAD hat gegenüber der Therapie mit Insulin viele Vorteile. Zum einen ist die orale Anwendung einfacher und angenehmer als die subkutane Injektionsbehandlung mit Insulin und kann somit die Compliance und die Lebensqualität der Patienten verbessern. Zum anderen erscheint die orale antidiabetische Therapie als weitaus kostengünstiger, vergleicht man nicht nur die Tagestherapie-Kosten, sondern auch diejenigen für Anleitungen, Schulungen, Teststreifen sowie mögliche Komplikationen (z.B. schwere Hypoglykämien oder Spritzenabszesse).

Des Weiteren weist jede der OAD-Klassen neben der antihyperglykämischen Wirkung zusätzliche Effekte auf, die im Post-Transplantationssetting von Vorteil sein können. Dies sind unter anderem kardiovaskuläre und nephroprotektive Wirkungen, Gewichtsabnahme, Lipidsenkung sowie Entzündungshemmung (14–20). Da die Patienten aufgrund von Immunsuppression und häufiger Gewichtszunahme nach LTX

ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und vermehrt eine chronische Niereninsuffizienz aufweisen, wäre es sicherlich von großer Bedeutung, den Patienten diese positiven Effekte der OADs zukommen zu lassen. In einer Studie an Ratten konnte ferner gezeigt werden, dass die Anwendung von SGLT-2-Inhibitoren den diabetogenen und nephrotoxischen Effekten von Tacrolimus entgegenwirkt (24). Bei den DPP4-Inhibitoren konnte auch an Patienten nachgewiesen werden, dass sie den diabetogenen Effekten einer immunsuppressiven Therapie und einer chronischen Hepatitis C entgegenwirken können (21–23).

Um das Wissen über die Wirksamkeit einer oralen Diabetestherapie in Bezug auf eine LTX zu verbessern, setzten wir uns mit dieser Studie zum Ziel, die Wirksamkeit der OAD-Monotherapie unter der Verwendung des HbA1c als Surrogatmarker und anhand harter klinischer Endpunkte, wie der Prävention eines Myokardinfarktes oder eines Schlaganfalls im Vergleich zur reinen Insulintherapie zu ermitteln. Dabei ergab sich weder beim Vergleich der HbA1c-Werte noch bei der Auswertung der harten klinischen Endpunkte ein messbarer Unterschied zwischen den Therapiegruppen. Im untersuchten Kollektiv erwies sich, in Bezug auf die Wirksamkeit, die Therapie mit OAD derjenigen mit Insulin als ebenbürtig. Zudem wiesen die OAD ein gutes Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil auf. Wir konnten insgesamt in der untersuchten Kohorte von LTX-Patienten keine Zunahme von Komplikationen oder eine Verringerung der Überlebensrate bei den Patienten mit OAD-Behandlung feststellen. Auch ergaben sich im Rahmen unserer Auswertung keine schwerwiegenden Nebenwirkungen, wie Allergien, Hypoglykämien oder Laktatazidosen, unter der Therapie mit OAD. Die Anwendung von oralen Antidiabetika bei LTX-Patienten erwies sich somit im untersuchten Kollektiv als sicher und wirksam.

Unsere Studie unterliegt mehreren Einschränkungen. Die Analyse war retrospektiv und umfasste nur ein einziges Transplantationszentrum. Die Gesamtzahl der Patienten, die eine OAD-Monotherapie erhielten, war gering, sodass mögliche Unterschiede mit statistischen Analysen eventuell nicht identifiziert wurden. Die Anzahl der Patienten, die eine spezielle OAD-Therapie (wie Metformin) erhielten, war noch geringer. Auch ergab sich über den Erhebungszeitraum hinweg ein hohes Lost to follow-up, was die Aussagekraft der Untersuchungen vor allem zum Zeitpunkt von 10 Jahren nach LTX stark vermindert. Wie sich in der Literatur zeigte, können manche OAD den Blutspiegel einer immunsuppressiven Therapie beeinflussen, was zu unerwünschten Ereignissen, wie einer akuten Abstoßungsreaktion führen kann (136,

144, 161). Allerdings bestätigte sich in anderen Studien diese Beeinflussung der Immunsuppressiva-Spiegel durch betreffende Wirkstoffe nicht (162–166, 181, 203). In unserer Analyse wurden Unterschiede in den Spiegeln der Immunsuppressiva zwischen den beiden Therapiegruppen nicht explizit berücksichtigt. Das Wechselwirkungspotenzial der OAD mit dem immunsuppressiven Regime bleibt daher weiterhin zu prüfen. Trotz der Einschränkungen dieser Studie erwiesen sich im untersuchten Kollektiv die oralen Antidiabetika bei ausgewählten, stabilen LTX-Patienten als sicher und wirksam.

Aufgrund der positiven Effekte der OAD und der einfacheren Anwendung erscheint es von Vorteil, langfristig mehr Patienten post-LTX mit OAD zu behandeln. Viele Patienten im untersuchten Kollektiv erhielten nach der LTX eine relativ niedrige tägliche Insulindosis (Median 30,5 IE; IQR 30,75). Bei stabilem Zustand dieser Patienten könnte eine Umstellung auf eine OAD-Monotherapie in einem prospektiven Studiensetting erwogen werden.

6 Zusammenfassung

Der Diabetes mellitus (DM) gewinnt durch verschiedene Faktoren sowohl im Transplantationssetting als auch in der Normalbevölkerung zunehmend an Relevanz. Dazu gehört unter anderem der steigende Anteil an Menschen mit Adipositas in der Normalbevölkerung und, auf Transplantationen bezogen, insbesondere die Therapie mit Immunsuppressiva und Glucocorticoiden sowie die Erkrankung mit Hepatitis C. Für die Anwendung oraler Antidiabetika (OAD) nach Lebertransplantation (LTX) gibt es derzeit keine klare Empfehlung. Dies ist unter anderem dadurch begründet, dass diese Wirkstoffe im Transplantationssetting noch nicht ausreichend erforscht wurden. Aufgrund der einfacheren Anwendung könnte ein Wechsel zur OAD-Therapie zu einer Verbesserung der Compliance und der Lebensqualität der Patienten führen. Auch könnten viele Patienten von den pleiotropen Effekten der OAD, wie unter anderem kardio- und nephroprotektiven-, lipidsenkenden-, entzündungshemmenden sowie antihypertonen Effekten profitieren. Ziel dieser Arbeit war es, einen Überblick über den Einsatz oraler Antidiabetika sowie über die Sicherheit und die Wirksamkeit dieser Therapie in einem großen Kollektiv lebertransplanteder Patienten zu erhalten.

Die Erhebung erfolgte im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie im Zeitraum vom 01.04.2004 bis zum 01.09.2016. Die DM-Diagnose wurde gemäß den Richtlinien der deutschen Diabetesgesellschaft und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gestellt. Es wurden lediglich lebertransplantierte Patienten, bei denen zusätzlich eine Diabetesdiagnose vorlag, eingeschlossen. Ein vor der LTX diagnostizierter Diabetes mellitus wurde als DM vor der Transplantation gewertet. DM-Diagnosen nach der LTX wurden gemäß der internationalen Konsensrichtlinien als „new onset diabetes after transplantation“ (NODAT) eingestuft. Zur Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit der OAD im Posttransplantationssetting wurde eine Gruppe mit reiner OAD-Therapie einer anderen Gruppe mit reiner Insulintherapie vergleichend gegenübergestellt.

In der untersuchten Studienkohorte von 519 LTX-Patienten lag eine hohe Prävalenz von Diabetes mellitus vor (33,5 %). Dennoch wurde nur eine Minderheit der an DM erkrankten Patienten (10,3 %) mit einer OAD-Monotherapie behandelt.

Patienten mit einer Nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH) als Ätiologie der Lebererkrankung wurden häufiger ($p = 0,006$) mit OAD (27,8 %) behandelt als mit Insulin (4,4 %). Vermutlich lag dies an dem erwarteten positiven Effekt der OAD auf

Zusammenfassung

die Insulinresistenz und den Verlauf der NASH. Zudem erhielten Patienten mit NODAT häufiger ($p = 0,005$) eine OAD-Monotherapie (61,1 %) als diejenigen mit bereits vor LTX bestehendem DM (25,6 %).

Die Rate der an koronarer Herzkrankheit (KHK) erkrankten Patienten lag im untersuchten Kollektiv bei 21,3 %. Beim Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung imponiert diese Rate jedoch als deutlich erhöht. Trotz der erhöhten Rate an KHK und des nach einer Transplantation generell als erhöht einzustufenden kardiovaskulären Risikos wurde im untersuchten Kollektiv, insbesondere unmittelbar nach LTX, nur ein kleiner Anteil der Patienten (6,9 %) mit Statinen therapiert.

Es ergab sich in unserer retrospektiven Analyse kein Hinweis darauf, dass die OAD-Therapie in Bezug auf die Blutzuckerkontrolle (mit HbA1c als Surrogatmarker) und die Prävention von Myokardinfarkten und/oder Schlaganfällen (als relevanteste klinische Endpunkte) der Standardinsulinbehandlung unterlegen war. Auch traten in der untersuchten Kohorte keine Fälle von schweren Hypoglykämien, Laktatazidosen oder allergischen Reaktionen auf, welche als Hauptnebenwirkungen der Anwendung von OAD gelten. Es wurden nur geringfügige Unterschiede im Lipidstatus und keine Unterschiede bezüglich der Nierenfunktion zwischen den Patienten, die OAD erhielten, und denen mit Insulintherapie festgestellt. Zudem ergab sich im untersuchten Kollektiv kein signifikanter Überlebensunterschied für Patienten mit OAD-Therapie gegenüber denen mit Insulintherapie ($p = 0,082$). Es war jedoch ein gewisser Trend zur Verbesserung der Überlebensspanne bei Patienten, die OAD einnahmen, erkennbar.

Insgesamt konnten wir in der untersuchten Kohorte von LTX-Patienten keine Zunahme von Komplikationen oder eine Verringerung der Überlebensrate unter der Therapie mit OAD feststellen. In unserer retrospektiven Analyse erwiesen sich OAD bei stabilen LTX-Patienten als sicher und wirksam, sodass langfristig möglicherweise mehr LTX-Patienten mit OAD behandelt werden können. In einer Folgestudie könnte bei stabilen Patienten eine Umstellung von Insulin auf eine OAD-Therapie erwogen werden und ihre Wirksamkeit und Sicherheit nach LTX zusätzlich in einem prospektiven Setting überprüft werden.

7 Literaturverzeichnis

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol* 2016; 64(2):433–85. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827815006777>.
2. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *Journal of Hepatology* 2012; 57(3):675–88. Verfügbar unter: <http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168827812003364/fulltext>.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34 Suppl 1:S62-9. doi: 10.2337/dc11-S062.
4. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007; 115(1):114–26. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.179294.
5. Nicolau-Raducu R, Gitman M, Ganier D, Loss GE, Cohen AJ, Patel H et al. Adverse cardiac events after orthotopic liver transplantation: a cross-sectional study in 389 consecutive patients. *Liver Transplantation* 2015; 21(1):13–21. doi: 10.1002/lt.23997.
6. Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL, Gallwitz B, Kellerer M, Klein H et al. Therapie des Typ-2-Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2019; 14(S 02):S167-S187. doi: 10.1055/a-0898-9617.
7. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, Home PD, Keown P, Kiberd B et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant* 2005; 19(3):291–8. doi: 10.1111/j.1399-0012.2005.00359.x.
8. Grancini V, Resi V, Palmieri E, Pugliese G, Orsi E. Management of diabetes mellitus in patients undergoing liver transplantation. *Pharmacol Res* 2019; 141:556–73. doi: 10.1016/j.phrs.2019.01.042.

9. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43(Suppl 1):S14-S31. doi: 10.2337/dc20-S002.
10. Abdelaziz TS, Ali AY, Fathy M. Efficacy and safety of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in kidney transplant recipients with Post-transplant diabetes mellitus (PTDM)-a systematic review and Meta-Analysis. *Curr Diabetes Rev* 2019. doi: 10.2174/1573399815666190321144310.
11. Conte C, Secchi A. Post-transplantation diabetes in kidney transplant recipients: an update on management and prevention. *Acta Diabetol* 2018; 55(8):763–79. doi: 10.1007/s00592-018-1137-8.
12. Sharif A, Hecking M, Vries APJ de, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschaub S et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant* 2014; 14(9):1992–2000. doi: 10.1111/ajt.12850.
13. Neuberger JM, Bechstein WO, Kuypers DRJ, Burra P, Citterio F, Geest S de et al. Practical Recommendations for Long-term Management of Modifiable Risks in Kidney and Liver Transplant Recipients: A Guidance Report and Clinical Checklist by the Consensus on Managing Modifiable Risk in Transplantation (COMMIT) Group. *Transplantation* 2017; 101(4S Suppl 2):S1-S56. doi: 10.1097/TP.0000000000001651.
14. Sharif A. Should metformin be our antiglycemic agent of choice post-transplantation? *Am J Transplant* 2011; 11(7):1376–81. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03550.x.
15. Cariou B. Pleiotropic effects of insulin and GLP-1 receptor agonists: Potential benefits of the association. *Diabetes Metab* 2015; 41(6):6S28-6S35. doi: 10.1016/S1262-3636(16)30006-4.
16. Brown DX, Evans M. Choosing between GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: A Pharmacological Perspective. *J Nutr Metab* 2012; 2012. doi: 10.1155/2012/381713.
17. Mahmoud AN, Saad M, Mansoor H, Elgendy AY, Barakat AF, Abuzaid A et al. Cardiovascular safety of incretin-based therapy for type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized trials. *International Journal of Cardiology* 2017; 230:324–

6. Verfügbar unter:
<http://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167527316346046/fulltext>.
18. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2015; 373(22):2117–28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
19. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, Zeeuw D de, Fulcher G, Erondou N et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7):644–57. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
20. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation* 2017; 136(3):249–59. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190.
21. Gámán G, Sárvári E, Gelley F, Doros A, Görög D, Fehérvári I et al. New-onset diabetes mellitus and the analysis of dipeptidyl-peptidase-4 after liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 2014; 46(6):2177–80. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.05.062.
22. Sadhu AR, Schwartz SS, Herman ME. THE RATIONALE FOR USE OF INCRETINS IN THE MANAGEMENT OF NEW ONSET DIABETES AFTER TRANSPLANTATION (NODAT). *Endocr Pract* 2015; 21(7):814–22. doi: 10.4158/EP14569.RA.
23. Gámán G, Sárvári E, Gelley F, Doros A, Görög D, Fehérvári I et al. Analysis of Incretin Hormones After Orthotopic Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings* 2015; 47(7):2207–9. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.07.024.
24. Jin J, Jin L, Luo K, Lim SW, Chung BH, Yang CW. Effect of Empagliflozin on Tacrolimus-Induced Pancreas Islet Dysfunction and Renal Injury. *Am J Transplant* 2017; 17(10):2601–16. doi: 10.1111/ajt.14316.

25. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg* 1968; 168(3):392–415. doi: 10.1097/00000658-196809000-00009.
26. Calne RY, Williams R, Dawson JL, Ansell ID, Evans DB, Flute PT et al. Liver Transplantation in Man—II, a Report of two Orthotopic Liver Transplants in Adult Recipients. *Br Med J* 1968; 4(5630):540.1-546.
27. Tacke F, Kroy DC, Barreiros AP, Neumann UP. Liver transplantation in Germany. *Liver Transplantation* 2016; 22(8):1136–42. Verfügbar unter: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/lt.24461>.
28. Younossi Z, Stepanova M, Saab S, Trimble G, Mishra A, Henry L. The association of hepatitis C virus infection and post-liver transplant diabetes: data from 17 000 HCV-infected transplant recipients. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41(2):209–17. doi: 10.1111/apt.13027.
29. Westphal C, Doblhammer G. Projections of trends in overweight in the elderly population in Germany until 2030 and international comparison. *Obes Facts* 2014; 7(1):57–68. doi: 10.1159/000358738.
30. Peláez-Jaramillo MJ, Cárdenas-Mojica AA, Gaete PV, Mendivil CO. Post-Liver Transplantation Diabetes Mellitus: A Review of Relevance and Approach to Treatment. *Diabetes Ther* 2018; 9(2):521–43. doi: 10.1007/s13300-018-0374-8.
31. Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Rezende MB de, Evangelista AS, Della Guardia B, Matiello CEL et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (Sao Paulo)* 2015; 13(1):149–52. doi: 10.1590/S1679-45082015RW3164.
32. Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG. *Dtsch Arztebl International* 2019; 116(4):A-175-. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=204796>.
33. Charlton M, Levitsky J, Aqel B, O’Grady J, Hemibach J, Rinella M et al. International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in Liver Transplant Recipients. *Transplantation* 2018; 102(5):727–43. doi: 10.1097/TP.0000000000002147.
34. Sussman NL, Md, Vierling JM, MD F. Liver transplantation in adults: Overview of immunosuppression - UpToDate; 2018 [Stand: 17.01.2019]. Verfügbar unter:

- https://www.uptodate.com/contents/liver-transplantation-in-adults-overview-of-immunosuppression?search=liver%20transplantation%20diabetes&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5.
35. O'Grady JG, Burroughs A, Hardy P, Elbourne D, Truesdale A. Tacrolimus versus microemulsified ciclosporin in liver transplantation: the TMC randomised controlled trial. *The Lancet* 2002; 360(9340):1119–25. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11196-2.
36. Neal DA, Gimson AE, Gibbs P, Alexander GJ. Beneficial effects of converting liver transplant recipients from cyclosporine to tacrolimus on blood pressure, serum lipids, and weight. *Liver Transpl* 2001; 7(6):533–9. doi: 10.1053/jlts.2001.24637.
37. Haddad EM, McAlister VC, Renouf E, Malthaner R, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4):CD005161. doi: 10.1002/14651858.CD005161.pub2.
38. McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis. *Am J Transplant* 2006; 6(7):1578–85. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01360.x.
39. Bai JPF, Lesko LJ, Burckart GJ. Understanding the genetic basis for adverse drug effects: the calcineurin inhibitors. *Pharmacotherapy* 2010; 30(2):195–209. doi: 10.1592/phco.30.2.195.
40. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl* 2013; 19(1):3–26. doi: 10.1002/lt.23566.
41. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112(17):2735–52. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404.

42. Nauck M, Petermann A, Müller-Wieland D, Kerner W, Müller U, Landgraf R et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2017; 12(S 02):S94-S100. doi: 10.1055/s-0043-115953.
43. Laish I, Braun M, Mor E, Sulkes J, Harif Y, Ben Ari Z. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular events. *Liver Transpl* 2011; 17(1):15–22. doi: 10.1002/lt.22198.
44. Haak T, Gölz S, Fritsche A, Füchtenbusch M, Siegmund T, Schnellbächer E et al. Therapie des Typ-1-Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2018; 13(S 02):S120-S130. doi: 10.1055/a-0598-6528.
45. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
46. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14(2):88–98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151.
47. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care* 2019; 42(Supplement 1):S13-S28. Verfügbar unter: http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/42/Supplement_1/S13.full.pdf.
48. Alberti, K. G. M. M., Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120(16):1640–5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
49. Ewald N, Hardt PD. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19(42):7276–81. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7276.

50. Gavin III JR, Alberti, K. G. M. M. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 Suppl 1:S5-20.
51. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43(Suppl 1):S111-S134. doi: 10.2337/dc20-S010.
52. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 126(2):460–8. doi: 10.1053/j.gastro.2003.10.065.
53. El-Serag HB, Richardson PA, Everhart JE. The role of diabetes in hepatocellular carcinoma: a case-control study among United States Veterans. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(8):2462–7. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.04054.x.
54. Yu MC, Tong MJ, Govindarajan S, Henderson BE. Nonviral risk factors for hepatocellular carcinoma in a low-risk population, the non-Asians of Los Angeles County, California. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83(24):1820–6. doi: 10.1093/jnci/83.24.1820.
55. Adami HO, McLaughlin J, Ekblom A, Berne C, Silverman D, Hacker D et al. Cancer risk in patients with diabetes mellitus. *Cancer Causes Control* 1991; 2(5):307–14. doi: 10.1007/BF00051670.
56. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, D'Avanzo B, Boyle P. A case-control study of diabetes mellitus and cancer risk. *Br J Cancer* 1994; 70(5):950–3. doi: 10.1038/bjc.1994.427.
57. Adami HO, Chow WH, Nyrén O, Berne C, Linet MS, Ekblom A et al. Excess risk of primary liver cancer in patients with diabetes mellitus. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(20):1472–7. doi: 10.1093/jnci/88.20.1472.
58. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43(Suppl 1):S98-S110. doi: 10.2337/dc20-S009.
59. Moore R, Boucher A, Carter J, Kim SJ, Kiberd B, Loertscher R et al. Diabetes mellitus in transplantation: 2002 consensus guidelines. *Transplantation Proceedings* 2003; 35(4):1265–70. doi: 10.1016/S0041-1345(03)00434-2.

60. Lane JT, Dagogo-Jack S. Approach to the patient with new-onset diabetes after transplant (NODAT). *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(11):3289–97. doi: 10.1210/jc.2011-0657.
61. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabet. Med.* 1998; 15(7):539–53. doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S.
62. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernández D et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation* 2003; 75(10 Suppl):SS3-24. doi: 10.1097/01.TP.0000069952.49242.3E.
63. Winkelmayr WC, Chandraker A. Pottransplantation anemia: management and rationale. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 Suppl 2:S49-55. doi: 10.2215/CJN.03290807.
64. Mirabella S, Brunati A, Ricchiuti A, Pierini A, Franchello A, Salizzoni M. New-onset diabetes after liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 2005; 37(6):2636–7. doi: 10.1016/j.transproceed.2005.06.084.
65. Mohamed Saad Hashim, Maha Alsabaawy, Sameh Afify, Gaser El-Azab, Nabil Ben Omar. Incidence and Risk Factors for Diabetes, Hypertension and Hyperlipidemia after Liver Transplantation. *Journal of gastroenterology and hepatology research* 2020; 9:3077–81.
66. Jenssen T, Hartmann A. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants. *Nat Rev Endocrinol* 2019; 15(3):172–88. doi: 10.1038/s41574-018-0137-7.
67. Baid S, Cosimi AB, Farrell ML, Schoenfeld DA, Feng S, Chung RT et al. Posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients: risk factors, temporal relationship with hepatitis C virus allograft hepatitis, and impact on mortality. *Transplantation* 2001; 72(6):1066–72. doi: 10.1097/00007890-200109270-00015.

68. Watt KDS, Charlton MR. Metabolic syndrome and liver transplantation: a review and guide to management. *J Hepatol* 2010; 53(1):199–206. doi: 10.1016/j.jhep.2010.01.040.
69. John PR, Thuluvath PJ. Outcome of patients with new-onset diabetes mellitus after liver transplantation compared with those without diabetes mellitus. *Liver Transpl* 2002; 8(8):708–13. doi: 10.1053/jlts.2002.34638.
70. Navasa M, Bustamante J, Marroni C, González E, Andreu H, Esmatjes E et al. Diabetes mellitus after liver transplantation: prevalence and predictive factors. *J Hepatol* 1996; 25(1):64–71.
71. Lv C, Zhang Y, Chen X, Huang X, Xue M, Sun Q et al. New-onset diabetes after liver transplantation and its impact on complications and patient survival. *J Diabetes* 2015; 7(6):881–90. doi: 10.1111/1753-0407.12275.
72. Watt KDS, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant* 2010; 10(6):1420–7. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03126.x.
73. Moon JI, Barbeito R, Faradji RN, Gaynor JJ, Tzakis AG. Negative impact of new-onset diabetes mellitus on patient and graft survival after liver transplantation: Long-term follow up. *Transplantation* 2006; 82(12):1625–8. doi: 10.1097/01.tp.0000250361.60415.96.
74. Younossi ZM, Stepanova M, Saab S, Kalwaney S, Clement S, Henry L et al. The impact of type 2 diabetes and obesity on the long-term outcomes of more than 85 000 liver transplant recipients in the US. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40(6):686–94. doi: 10.1111/apt.12881.
75. United States Renal Data System. Chapter 1: CKD in the General Population. *American Journal of Kidney Diseases* 2019; 73(3):S1-S28. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.12.001.
76. Bouhairie VE, McGill JB. Diabetic Kidney Disease. *Mo Med* 2016; 113(5):390–4.
77. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003; 349(10):931–40. doi: 10.1056/NEJMoa021744.

78. Benhamou PY, Penfornis A. Natural history, prognosis, and management of transplantation-induced diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2002; 28(3):166–75.
79. Pageaux G-P, Faure S, Bouyabrine H, Bismuth M, Assenat E. Long-term outcomes of liver transplantation: diabetes mellitus. *Liver Transplantation* 2009; 15 Suppl 2:S79-82. doi: 10.1002/lt.21913.
80. VanWagner LB, Lapin B, Skaro AI, Lloyd-Jones DM, Rinella ME. Impact of renal impairment on cardiovascular disease mortality after liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis cirrhosis. *Liver Int* 2015; 35(12):2575–83. doi: 10.1111/liv.12872.
81. Pepe V, Germani G, Ferrarese A, Zanetto A, Bortoluzzi I, Nadal E et al. P0074 : Prevalence and risk factors of metabolic syndrome after liver transplantation: a single centre experience. *J Hepatol* 2015; 62:S320. doi: 10.1016/S0168-8278(15)30280-4.
82. Delgado-Borrego A, Liu Y-S, Jordan SH, Agrawal S, Zhang H, Christofi M et al. Prospective study of liver transplant recipients with HCV infection: evidence for a causal relationship between HCV and insulin resistance. *Liver Transpl* 2008; 14(2):193–201. doi: 10.1002/lt.21267.
83. Negro F, Alaei M. Hepatitis C virus and type 2 diabetes. *World J Gastroenterol* 2009; 15(13):1537–47. doi: 10.3748/wjg.15.1537.
84. Pham P-TT, Pham P-MT, Pham SV, Pham P-AT, Pham P-CT. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2011; 4:175–86. doi: 10.2147/DMSO.S19027.
85. Khalili M, Lim JW, Bass N, Ascher NL, Roberts JP, Terrault NA. New onset diabetes mellitus after liver transplantation: the critical role of hepatitis C infection. *Liver Transpl* 2004; 10(3):349–55. doi: 10.1002/lt.20092.
86. Ling Q, Xu X, Xie H, Wang K, Xiang P, Zhuang R et al. New-onset diabetes after liver transplantation: a national report from China Liver Transplant Registry. *Liver Int* 2016; 36(5):705–12. doi: 10.1111/liv.13042.
87. Soule JL, Olyaei AJ, Boslaugh TA, Busch AMH, Schwartz JM, Morehouse SH et al. Hepatitis C infection increases the risk of new-onset diabetes after transplantation in liver allograft recipients. *Am J Surg* 2005; 189(5):552-7; discussion 557. doi: 10.1016/j.amjsurg.2005.01.033.

88. Yadav AD, Chang Y-H, Aqel BA, Byrne TJ, Chakkera HA, Douglas DD et al. New Onset Diabetes Mellitus in Living Donor versus Deceased Donor Liver Transplant Recipients: Analysis of the UNOS/OPTN Database. *J Transplant* 2013; 2013:269096. doi: 10.1155/2013/269096.
89. Li Z, Sun F, Hu Z, Xiang J, Zhou J, Yan S et al. New-Onset Diabetes Mellitus in Liver Transplant Recipients With Hepatitis C: Analysis of the National Database. *Transplantation Proceedings* 2016; 48(1):138–44. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.11.010.
90. Kuo H-T, Sampaio MS, Ye X, Reddy P, Martin P, Bunnapradist S. Risk factors for new-onset diabetes mellitus in adult liver transplant recipients, an analysis of the Organ Procurement and Transplant Network/United Network for Organ Sharing database. *Transplantation* 2010; 89(9):1134–40. doi: 10.1097/TP.0b013e3181d2fec1.
91. Li D-W, Lu T-F, Hua X-W, Dai H-J, Cui X-L, Zhang J-J et al. Risk factors for new onset diabetes mellitus after liver transplantation: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21(20):6329–40. doi: 10.3748/wjg.v21.i20.6329.
92. Saliba F, Lakehal M, Pageaux G-P, Roche B, Vanlemmens C, Duvoux C et al. Risk factors for new-onset diabetes mellitus following liver transplantation and impact of hepatitis C infection : an observational multicenter study. *Liver Transpl* 2007; 13(1):136–44. doi: 10.1002/lt.21010.
93. Couto CA, Gelape CL, Doycheva IB, Kish JK, Martin P, Levy C. Ethnicity predicts metabolic syndrome after liver transplant. *Hepatol Int* 2013; 7(2):741–8. doi: 10.1007/s12072-012-9416-x.
94. Kang ES, Kim MS, Kim CH, Nam CM, Han SJ, Hur KY et al. Association of common type 2 diabetes risk gene variants and posttransplantation diabetes mellitus in renal allograft recipients in Korea. *Transplantation* 2009; 88(5):693–8. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19741467/>.
95. Lonardo A, Ballestri S, Guaraldi G, Nascimbeni F, Romagnoli D, Zona S et al. Fatty liver is associated with an increased risk of diabetes and cardiovascular disease - Evidence from three different disease models: NAFLD, HCV and HIV. *World J Gastroenterol* 2016; 22(44):9674–93. doi: 10.3748/wjg.v22.i44.9674.

96. Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S et al. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2009; 32(11):2123–32. doi: 10.2337/dc09-0227.
97. Knott C, Bell S, Britton A. Alcohol Consumption and the Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis of More Than 1.9 Million Individuals From 38 Observational Studies. *Diabetes Care* 2015; 38(9):1804–12. doi: 10.2337/dc15-0710.
98. Elkrief L, Rautou P-E, Sarin S, Valla D, Paradis V, Moreau R. Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management. *Liver Int* 2016; 36(7):936–48. doi: 10.1111/liv.13115.
99. Hur KY, Kim MS, Kim YS, Kang ES, Nam JH, Kim SH et al. Risk factors associated with the onset and progression of posttransplantation diabetes in renal allograft recipients. *Diabetes Care* 2007; 30(3):609–15. doi: 10.2337/dc06-1277.
100. Cho Y, Lee MJ, Choe EY, Jung CH, Joo DJ, Kim MS et al. Statin therapy is associated with the development of new-onset diabetes after transplantation in liver recipients with high fasting plasma glucose levels. *Liver Transplantation* 2014; 20(5):557–63. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24477986/>.
101. Montori VM, Basu A, Erwin PJ, Velosa JA, Gabriel SE, Kudva YC. Posttransplantation diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care* 2002; 25(3):583–92. doi: 10.2337/diacare.25.3.583.
102. Hartog H, May CJH, Corbett C, Phillips A, Tomlinson JW, Mergental H et al. Early occurrence of new-onset diabetes after transplantation is related to type of liver graft and warm ischaemic injury. *Liver Int* 2015; 35(6):1739–47. doi: 10.1111/liv.12706.
103. Honda M, Asonuma K, Hayashida S, Suda H, Ohya Y, Lee K-J et al. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in living-donor liver transplant recipients. *Clin Transplant* 2013; 27(3):426–35. doi: 10.1111/ctr.12103.
104. Yagi S, Kaido T, Iida T, Yoshizawa A, Okajima H, Uemoto S. New-onset diabetes mellitus after living-donor liver transplantation: association with graft synthetic function. *Surg Today* 2017; 47(6):733–42. doi: 10.1007/s00595-016-1444-z.

105. van Laecke S, Desideri F, Geerts A, van Vlierberghe H, Berrevoet F, Rogiers X et al. Hypomagnesemia and the risk of new-onset diabetes after liver transplantation. *Liver Transplantation* 2010; 16(11):1278–87. doi: 10.1002/lt.22146.
106. Naing C, Mak JW, Ahmed SI, Maung M. Relationship between hepatitis C virus infection and type 2 diabetes mellitus: meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2012; 18(14):1642–51. doi: 10.3748/wjg.v18.i14.1642.
107. Allison MED, Wreghitt T, Palmer CR, Alexander GJM. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. *J Hepatol* 1994; 21(6):1135–9. doi: 10.1016/s0168-8278(05)80631-2.
108. White DL, Ratziu V, El-Serag HB. Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2008; 49(5):831–44. doi: 10.1016/j.jhep.2008.08.006.
109. Bigam DL, Pennington JJ, Carpentier A, Wanless IR, Hemming AW, Croxford R et al. Hepatitis C–related cirrhosis: A predictor of diabetes after liver transplantation. *Hepatology* 2000; 32(1):87–90. Verfügbar unter: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1053/jhep.2000.8270>.
110. AIDosary AA, Ramji AS, Elliott TG, Sirrs SM, Thompson DM, Erb SR et al. Post-liver transplantation diabetes mellitus: an association with hepatitis C. *Liver Transpl* 2002; 8(4):356–61. doi: 10.1053/jlts.2002.31745.
111. Aytug S, Reich D, Sapiro LE, Bernstein D, Begum N. Impaired IRS-1/PI3-kinase signaling in patients with HCV: a mechanism for increased prevalence of type 2 diabetes. *Hepatology* 2003; 38(6):1384–92. doi: 10.1016/j.hep.2003.09.012.
112. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Tsukamoto K, Kimura S et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 2004; 126(3):840–8. doi: 10.1053/j.gastro.2003.11.056.
113. Kawaguchi T, Yoshida T, Harada M, Hisamoto T, Nagao Y, Ide T et al. Hepatitis C Virus Down-Regulates Insulin Receptor Substrates 1 and 2 through Up-Regulation of Suppressor of Cytokine Signaling 3. *Am J Pathol* 2004; 165(5):1499–508. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63408-6.

114. Paziienza V, Clément S, Pugnale P, Conzelman S, Foti M, Mangia A et al. The hepatitis C virus core protein of genotypes 3a and 1b downregulates insulin receptor substrate 1 through genotype-specific mechanisms. *Hepatology* 2007; 45(5):1164–71. doi: 10.1002/hep.21634.
115. Bernsmeier C, Duong FHT, Christen V, Pugnale P, Negro F, Terracciano L et al. Virus-induced over-expression of protein phosphatase 2A inhibits insulin signalling in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2008; 49(3):429–40. doi: 10.1016/j.jhep.2008.04.007.
116. Banerjee S, Saito K, Ait-Goughoulte M, Meyer K, Ray RB, Ray R. Hepatitis C virus core protein upregulates serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1 and impairs the downstream akt/protein kinase B signaling pathway for insulin resistance. *J Virol* 2008; 82(6):2606–12. doi: 10.1128/JVI.01672-07.
117. Knobler H, Zhornicky T, Sandler A, Haran N, Ashur Y, Schattner A. Tumor necrosis factor-alpha-induced insulin resistance may mediate the hepatitis C virus-diabetes association. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(12):2751–6. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.08728.x.
118. Knobler H, Schattner A. TNF- α , chronic hepatitis C and diabetes: a novel triad. *QJM* 2005; 98(1):1–6. doi: 10.1093/qjmed/hci001.
119. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33 Suppl 1:S62-9. doi: 10.2337/dc10-S062.
120. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2004; 4(4):583–95. doi: 10.1046/j.1600-6143.2003.00372.x.
121. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ* 2005; 331(7520):810. doi: 10.1136/bmj.38569.471007.AE.
122. Linder KE, Baker WL, Rochon C, May ST, Sheiner PA, Martin ST. Evaluation of Posttransplantation Diabetes Mellitus After Liver Transplantation: Assessment of Insulin Administration as a Risk Factor. *Ann Pharmacother* 2016; 50(5):369–75. doi: 10.1177/1060028015627662.

123. Everhart JE, Lombardero M, Lake JR, Wiesner RH, Zetterman RK, Hoofnagle JH. Weight change and obesity after liver transplantation: incidence and risk factors. *Liver Transpl Surg* 1998; 4(4):285–96.
124. Potluri K, Hou S. Obesity in kidney transplant recipients and candidates. *Am J Kidney Dis* 2010; 56(1):143–56. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.01.017.
125. Kim Y, Kim J-R, Choi H, Hwang J-w, Jang HR, Lee JE et al. Patients with persistent new-onset diabetes after transplantation have greater weight gain after kidney transplantation. *J Korean Med Sci* 2013; 28(10):1431–4. doi: 10.3346/jkms.2013.28.10.1431.
126. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, Craen AJM de et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375(9716):735–42. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20167359/>.
127. Goldstein MR, Mascitelli L. Do statins cause diabetes? *Curr Diab Rep* 2013; 13(3):381–90. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23456437/>.
128. Preiss D, Seshasai SRK, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305(24):2556–64. doi: 10.1001/jama.2011.860.
129. Xue M, Lv C, Chen X, Liang J, Zhao C, Zhang Y et al. Donor liver steatosis: A risk factor for early new-onset diabetes after liver transplantation. *J Diabetes Investig* 2017; 8(2):181–7. doi: 10.1111/jdi.12560.
130. Burke A, Lucey MR. Non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and orthotopic liver transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4(5):686–93. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00432.x.
131. Sharif A, Moore R, Baboolal K. Influence of lifestyle modification in renal transplant recipients with postprandial hyperglycemia. *Transplantation* 2008; 85(3):353–8. doi: 10.1097/TP.0b013e3181605ebf.
132. Pei D, Chen TW, Kuo YL, Hung YJ, Hsieh CH, Wu LY et al. The effect of surgical stress on insulin sensitivity, glucose effectiveness and acute insulin response to glucose load. *J Endocrinol Invest* 2003; 26(5):397–402. doi: 10.1007/BF03345193.

133. Hecking M, Haidinger M, Döller D, Werzowa J, Tura A, Zhang J et al. Early basal insulin therapy decreases new-onset diabetes after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(4):739–49. doi: 10.1681/ASN.2011080835.
134. Wallia A, Illuri V, Molitch ME. Diabetes Care After Transplant: Definitions, Risk Factors, and Clinical Management. *Med Clin North Am* 2016; 100(3):535–50. doi: 10.1016/j.mcna.2016.01.005.
135. Galindo RJ, Fried M, Breen T, Tamler R. HYPERGLYCEMIA MANAGEMENT IN PATIENTS WITH POSTTRANSPLANTATION DIABETES. *Endocr Pract* 2016; 22(4):454–65. doi: 10.4158/EP151039.RA.
136. Zhang X-q, Wang Z-w, Fan J-w, Li Y-p, Jiao Z, Gao J-w et al. The impact of sulfonylureas on tacrolimus apparent clearance revealed by a population pharmacokinetics analysis in Chinese adult liver-transplant patients. *Ther Drug Monit* 2012; 34(2):126–33. doi: 10.1097/FTD.0b013e31824a67eb.
137. BfArM - Risikobewertungsverfahren - Metformin zur Behandlung des Typ-2-Diabetes: Umsetzung der Durchführungsbeschlüsse der EU; 2019 [Stand: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/m-r/metformin.html.
138. Lazarus B, Wu A, Shin J-I, Sang Y, Alexander GC, Secora A et al. Association of Metformin Use With Risk of Lactic Acidosis Across the Range of Kidney Function: A Community-Based Cohort Study. *JAMA Intern Med* 2018; 178(7):903–10. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.0292.
139. Peters N, Jay N, Barraud D, Cravoisy A, Nace L, Bollaert P-E et al. Metformin-associated lactic acidosis in an intensive care unit. *Crit Care* 2008; 12(6):R149. doi: 10.1186/cc7137.
140. Emslie-Smith AM, Boyle DI, Evans JM, Sullivan F, Morris AD. Contraindications to metformin therapy in patients with Type 2 diabetes--a population-based study of adherence to prescribing guidelines. *Diabet. Med.* 2001; 18(6):483–8. doi: 10.1046/j.1464-5491.2001.00509.x.
141. Zhang X, Harmsen WS, Mettler TA, Kim WR, Roberts RO, Therneau TM et al. Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves

- survival of patients with diabetes. *Hepatology* 2014; 60(6):2008–16. doi: 10.1002/hep.27199.
142. Kurian B, Joshi R, Helmuth A. Effectiveness and long-term safety of thiazolidinediones and metformin in renal transplant recipients. *Endocr Pract* 2008; 14(8):979–84. doi: 10.4158/EP.14.8.979.
143. Stephen J, Anderson-Haag TL, Gustafson S, Snyder JJ, Kasiske BL, Israni AK. Metformin use in kidney transplant recipients in the United States: an observational study. *Am J Nephrol* 2014; 40(6):546–53. doi: 10.1159/000370034.
144. Vanhove T, Remijsen Q, Kuypers D, Gillard P. Drug-drug interactions between immunosuppressants and antidiabetic drugs in the treatment of post-transplant diabetes mellitus. *Transplant Rev (Orlando)* 2017; 31(2):69–77. doi: 10.1016/j.trre.2016.09.001.
145. Baldwin D, Duffin KE. Rosiglitazone treatment of diabetes mellitus after solid organ transplantation. *Transplantation* 2004; 77(7):1009–14. doi: 10.1097/01.tp.0000116393.98934.6f.
146. Hemmingsen B, Schroll JB, Wetterslev J, Gluud C, Vaag A, Sonne DP et al. Sulfonylurea versus metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and trial sequential analysis. *CMAJ Open* 2014; 2(3):E162-75. doi: 10.9778/cmajo.20130073.
147. Chen K, Kang D, Yu M, Zhang R, Zhang Y, Chen G et al. Direct head-to-head comparison of glycaemic durability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of long-term randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(4):1029–33. doi: 10.1111/dom.13147.
148. Maedler K, Carr RD, Bosco D, Zuellig RA, Berney T, Donath MY. Sulfonylurea induced beta-cell apoptosis in cultured human islets. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(1):501–6. doi: 10.1210/jc.2004-0699.
149. Bain S, Druyts E, Balijepalli C, Baxter CA, Currie CJ, Das R et al. Cardiovascular events and all-cause mortality associated with sulphonylureas compared with other antihyperglycaemic drugs: A Bayesian meta-analysis of

- survival data. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(3):329–35. doi: 10.1111/dom.12821.
150. Azoulay L, Suissa S. Sulfonylureas and the Risks of Cardiovascular Events and Death: A Methodological Meta-Regression Analysis of the Observational Studies. *Diabetes Care* 2017; 40(5):706–14. doi: 10.2337/dc16-1943.
151. Zhuang X-D, He X, Yang D-Y, Guo Y, He J-G, Xiao H-P et al. Comparative cardiovascular outcomes in the era of novel anti-diabetic agents: a comprehensive network meta-analysis of 166,371 participants from 170 randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17(1):79. doi: 10.1186/s12933-018-0722-z.
152. Tuerk TR, Bandur S, Nuernberger J, Kribben A, Mann K, Philipp T et al. Gliquidone therapy of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Clin Nephrol* 2008; 70(1):26–32. doi: 10.5414/cnp70026.
153. Malaisse WJ. Pharmacology of the meglitinide analogs: new treatment options for type 2 diabetes mellitus. *Treat Endocrinol* 2003; 2(6):401–14. doi: 10.2165/00024677-200302060-00004.
154. Türk T, Pietruck F, Dolff S, Kribben A, Janssen OE, Mann K et al. Repaglinide in the management of new-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6(4):842–6. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01250.x.
155. Voytovich MH, Haukereid C, Hjelmessaeth J, Hartmann A, Løvik A, Jenssen T. Nateglinide improves postprandial hyperglycemia and insulin secretion in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2007; 21(2):246–51. doi: 10.1111/j.1399-0012.2006.00634.x.
156. Villanueva G, Baldwin D. Rosiglitazone therapy of posttransplant diabetes mellitus. *Transplantation* 2005; 80(10):1402–5. doi: 10.1097/01.tp.0000181165.19788.95.
157. Neumiller JJ, Wood L, Campbell RK. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2010; 30(5):463–84. doi: 10.1592/phco.30.5.463.
158. Sharma M, Beckley N, Nazareth I, Petersen I. Effectiveness of sitagliptin compared to sulfonylureas for type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on

- metformin: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017; 7(10):e017260. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017260.
159. Monami M, Ahrén B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(2):112–20. doi: 10.1111/dom.12000.
160. Liu J, Li L, Deng K, Xu C, Busse JW, Vandvik PO et al. Incretin based treatments and mortality in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2017; 357:j2499. Verfügbar unter: <https://www.bmj.com/content/bmj/357/bmj.j2499.full.pdf>.
161. Bae J, Lee MJ, Choe EY, Jung CH, Wang HJ, Kim MS et al. Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Hyperglycemia and Blood Cyclosporine Levels in Renal Transplant Patients with Diabetes: A Pilot Study. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2016; 31(1):161–7. doi: 10.3803/EnM.2016.31.1.161.
162. Strøm Halden TA, Åsberg A, Vik K, Hartmann A, Jenssen T. Short-term efficacy and safety of sitagliptin treatment in long-term stable renal recipients with new-onset diabetes after transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(4):926–33. doi: 10.1093/ndt/gft536.
163. Lane JT, Odegaard DE, Haire CE, Collier DS, Wrenshall LE, Stevens RB. Sitagliptin therapy in kidney transplant recipients with new-onset diabetes after transplantation. *Transplantation* 2011; 92(10):e56-7. doi: 10.1097/TP.0b013e3182347ea4.
164. Haidinger M, Werzowa J, Hecking M, Antlanger M, Stemer G, Pleiner J et al. Efficacy and safety of vildagliptin in new-onset diabetes after kidney transplantation--a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Transplant* 2014; 14(1):115–23. doi: 10.1111/ajt.12518.
165. Sanyal D, Gupta S, Das P. A retrospective study evaluating efficacy and safety of linagliptin in treatment of NODAT (in renal transplant recipients) in a real world setting. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 1):S203-5. doi: 10.4103/2230-8210.119572.
166. Boerner BP, Miles CD, Shivaswamy V. Efficacy and safety of sitagliptin for the treatment of new-onset diabetes after renal transplantation. *Int J Endocrinol* 2014; 2014:617638. doi: 10.1155/2014/617638.

167. Lim SW, Jin JZ, Jin L, Jin J, Li C. Role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in new-onset diabetes after transplantation. *Korean J Intern Med* 2015; 30(6):759–70. doi: 10.3904/kjim.2015.30.6.759.
168. Soliman AR, Fathy A, Khashab S, Shaheen N, Soliman MA. Sitagliptin might be a favorable antiobesity drug for new onset diabetes after a renal transplant. *Exp Clin Transplant* 2013; 11(6):494–8. doi: 10.6002/ect.2013.0018.
169. Gueler I, Mueller S, Helmschrott M, Oeing CU, Erbel C, Frankenstein L et al. Effects of vildagliptin (Galvus®) therapy in patients with type 2 diabetes mellitus after heart transplantation. *Drug Des Devel Ther* 2013; 7:297–303. doi: 10.2147/DDDT.S43092.
170. Lo C, Jun M, Badve SV, Pilmore H, White SL, Hawley C et al. Glucose-lowering agents for treating pre-existing and new-onset diabetes in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2:CD009966. doi: 10.1002/14651858.CD009966.pub2.
171. Levin PA, Nguyen H, Wittbrodt ET, Kim SC. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic review of comparative effectiveness research. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017; 10:123–39. doi: 10.2147/DMSO.S130834.
172. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2016; 375(4):311–22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
173. Dicembrini I, Nreu B, Scatena A, Andreozzi F, Sesti G, Mannucci E et al. Microvascular effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2017; 54(10):933–41. doi: 10.1007/s00592-017-1031-9.
174. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Granger CB, Jones NP et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392(10157):1519–29. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X.

175. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19):1834–44. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
176. Pinelli NR, Patel A, Salinitri FD. Coadministration of liraglutide with tacrolimus in kidney transplant recipients: a case series. *Diabetes Care* 2013; 36(10):e171-2. doi: 10.2337/dc13-1066.
177. Halden TAS, Egeland EJ, Åsberg A, Hartmann A, Midtvedt K, Khiabani HZ et al. GLP-1 Restores Altered Insulin and Glucagon Secretion in Posttransplantation Diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39(4):617–24. doi: 10.2337/dc15-2383.
178. Singh P, Taufeeq M, Pesavento TE, Washburn K, Walsh D, Meng S. Comparison of the glucagon-like-peptide-1 receptor agonists dulaglutide and liraglutide for the management of diabetes in solid organ transplant: A retrospective study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2020; 22(5):879–84. doi: 10.1111/dom.13964.
179. Kukla A, Hill J, Merzkani M, Bentall A, Lorenz EC, Park WD et al. The Use of GLP1R Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Direct* 2020; 6(2):e524. doi: 10.1097/TXD.0000000000000971.
180. Thangavelu T, Lyden E, Shivaswamy V. A Retrospective Study of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists for the Management of Diabetes After Transplantation. *Diabetes Ther* 2020; 11(4):987–94. doi: 10.1007/s13300-020-00786-1.
181. Ahmed SH, Biddle K, Augustine T, Azmi S. Post-Transplantation Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther* 2020; 11(4):779–801. doi: 10.1007/s13300-020-00790-5.
182. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, Eynatten M von, Mattheus M et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2016; 375(4):323–34. doi: 10.1056/NEJMoa1515920.
183. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380(4):347–57. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.

184. Fioretto P, Zambon A, Rossato M, Busetto L, Vettor R. SGLT2 Inhibitors and the Diabetic Kidney. *Diabetes Care* 2016; 39 Suppl 2:S165-71. doi: 10.2337/dcS15-3006.
185. Fioretto P, Del Prato S, Buse JB, Goldenberg R, Giorgino F, Reyner D et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): The DERIVE Study. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(11):2532–40. doi: 10.1111/dom.13413.
186. Devineni D, Vaccaro N, Murphy J, Curtin C, Mamidi RNVS, Weiner S et al. Effects of rifampin, cyclosporine A, and probenecid on the pharmacokinetic profile of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in healthy participants. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2015; 53(2):115–28. doi: 10.5414/CP202158.
187. Muir CA, Greenfield JR, MacDonald PS. Empagliflozin in the management of diabetes mellitus after cardiac transplantation. *Research Correspondence*. *J Heart Lung Transplant* 2017; 36(8):914–6. doi: 10.1016/j.healun.2017.05.005.
188. Cehic MG, Muir CA, Greenfield JR, Hayward C, Jabbour A, Keogh A et al. Efficacy and Safety of Empagliflozin in the Management of Diabetes Mellitus in Heart Transplant Recipients. *Transplant Direct* 2019; 5(5):e450. doi: 10.1097/TXD.0000000000000885.
189. Rajasekeran H, Kim SJ, Cardella CJ, Schiff J, Cattral M, Cherney DZI et al. Use of Canagliflozin in Kidney Transplant Recipients for the Treatment of Type 2 Diabetes: A Case Series. *Diabetes Care* 2017; 40(7):e75-e76. doi: 10.2337/dc17-0237.
190. Roglic G, Resnikoff S, Strong K, Unwin N. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: Report of a WHO/IDF consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2006.
191. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150(9):604–12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
192. Chalmers J, MacMahon S, Mancia G, Whitworth J, Beilin L, Hansson L et al. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. Guidelines sub-committee of the World

- Health Organization. *Clinical and Experimental Hypertension* 1999; 21(5-6):1009–60. doi: 10.3109/10641969909061028.
193. Schlosser M, Hasslacher C, Wolf G. Nephropathie bei Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2017; 12(S 02):S115-S120. doi: 10.1055/s-0043-115959.
194. Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C. Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56(5-6):668–77. doi: 10.1007/s00103-012-1662-5.
195. Mach F, Baigent C. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019; 290:140–205. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014.
196. Carey EJ, Aqel BA, Byrne TJ, Douglas DD, Rakela J, Vargas HE et al. Pretransplant fasting glucose predicts new-onset diabetes after liver transplantation. *J Transplant* 2012; 2012:614781. doi: 10.1155/2012/614781.
197. Neuhauser H, Thamm M, Ellert U. Blutdruck in Deutschland 2008-2011 : Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56(5-6):795–801. doi: 10.1007/s00103-013-1669-6.
198. Koehler C, Ott P, Benke I, Hanefeld M. Comparison of the prevalence of the metabolic syndrome by WHO, AHA/NHLBI, and IDF definitions in a German population with type 2 diabetes: the Diabetes in Germany (DIG) Study. *Horm Metab Res* 2007; 39(9):632–5. doi: 10.1055/s-2007-985816.
199. Hanefeld M, Koehler C, Gallo S, Benke I, Ott P. Impact of the individual components of the metabolic syndrome and their different combinations on the prevalence of atherosclerotic vascular disease in type 2 diabetes: the Diabetes in Germany (DIG) study. *Cardiovasc Diabetol* 2007; 6:13. doi: 10.1186/1475-2840-6-13.
200. Ziegler D, Keller J, Maier C, Pannek J. Diabetische Neuropathie. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2018; 13(S 02):S230-S236. doi: 10.1055/a-0598-0551.

201. Liu X, Xu Y, An M, Zeng Q. The risk factors for diabetic peripheral neuropathy: A meta-analysis. *PLoS ONE* 2019; 14(2):e0212574. doi: 10.1371/journal.pone.0212574.
202. Yang C-P, Lin C-C, Li C-I, Liu C-S, Lin W-Y, Hwang K-L et al. Cardiovascular Risk Factors Increase the Risks of Diabetic Peripheral Neuropathy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: The Taiwan Diabetes Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(42):e1783. doi: 10.1097/MD.0000000000001783.
203. Sagedal S, Asberg A, Hartmann A, Bergan S, Berg KJ. Glipizide treatment of post-transplant diabetes does not interfere with cyclosporine pharmacokinetics in renal allograft recipients. *Clin Transplant* 1998; 12(6):553–6.
204. Fouad TR, Abdel-Razek WM, Burak KW, Bain VG, Lee SS. Prediction of cardiac complications after liver transplantation. *Transplantation* 2009; 87(5):763–70. doi: 10.1097/TP.0b013e318198d734.
205. Cusi K. Treatment of patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: current approaches and future directions. *Diabetologia* 2016; 59(6):1112–20. doi: 10.1007/s00125-016-3952-1.
206. Fussner LA, Heimbach JK, Fan C, Dierkhising R, Coss E, Leise MD et al. Cardiovascular disease after liver transplantation: When, What, and Who Is at Risk. *Liver Transplantation* 2015; 21(7):889–96. doi: 10.1002/lt.24137.
207. Goesswald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA. Prevalence of myocardial infarction and coronary heart disease in adults aged 40–79 years in Germany. Results of the German health interview and examination survey for adults (DEGS1). *European Journal of Public Health* 2013; 23(suppl_1). doi: 10.1093/eurpub/ckt123.055.
208. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34(38):2949–3003. doi: 10.1093/eurheartj/eh296.
209. Singh S, Watt KD. Long-term medical management of the liver transplant recipient: what the primary care physician needs to know. *Mayo Clin Proc* 2012; 87(8):779–90. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.02.021.

210. Patel SS, Guzman LA, Lin F-P, Pence T, Reichman T, John B et al. Utilization of aspirin and statin in management of coronary artery disease in patients with cirrhosis undergoing liver transplant evaluation. *Liver Transplantation* 2018; 24(7):872–80. doi: 10.1002/lt.25067.
211. Riella LV, Gabardi S, Chandraker A. Dyslipidemia and its therapeutic challenges in renal transplantation. *Am J Transplant* 2012; 12(8):1975–82. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04084.x.
212. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007; 28(19):2375–414. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17726041/>.
213. Wulffelé MG, Kooy A, Zeeuw D de, Stehouwer CDA, Gansevoort RT. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *J Intern Med* 2004; 256(1):1–14. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01328.x.
214. Coskun A, Erkan N, Yakan S, Yildirim M, Carti E, Ucar D et al. Treatment of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis with insulin. *Prz Gastroenterol* 2015; 10(1):18–22. doi: 10.5114/pg.2014.45412.
215. Chen Y-h, Du L, Geng X-y, Peng Y-l, Shen J-n, Zhang Y-g et al. Effects of sulfonylureas on lipids in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Evid Based Med* 2015; 8(3):134–48. doi: 10.1111/jebm.12157.
216. Monami M, Vitale V, Ambrosio ML, Bartoli N, Toffanello G, Raghianti B et al. Effects on lipid profile of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, pioglitazone, acarbose, and sulfonylureas: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Adv Ther* 2012; 29(9):736–46. doi: 10.1007/s12325-012-0045-5.
217. Kushiyama A, Nakatsu Y, Matsunaga Y, Yamamotoya T, Mori K, Ueda K et al. Role of Uric Acid Metabolism-Related Inflammation in the Pathogenesis of Metabolic Syndrome Components Such as Atherosclerosis and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Mediators Inflamm* 2016; 2016:8603164. doi: 10.1155/2016/8603164.

218. Wiwanitkit V. Metformin allergy. *Indian J Pharmacol* 2011; 43(2):216–7. doi: 10.4103/0253-7613.77379.
219. Spiller HA, Sawyer TS. Toxicology of oral antidiabetic medications. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63(10):929–38. doi: 10.2146/ajhp050500.
220. Krentz AJ, Ferner RE, Bailey CJ. Comparative tolerability profiles of oral antidiabetic agents. *Drug Saf* 1994; 11(4):223–41. doi: 10.2165/00002018-199411040-00002.
221. Dunn CJ, Peters DH. Metformin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs* 1995; 49(5):721–49. doi: 10.2165/00003495-199549050-00007.
222. Cheng C-N, Wang C-Y, Lin H-W, Chang T-Y, Lin H-J, Chou C et al. Clinical outcomes of basal insulin and oral antidiabetic agents as an add-on to dual therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Sci Rep* 2020; 10(1):5746. doi: 10.1038/s41598-020-62646-z.
223. Nyström T, Bodegard J, Nathanson D, Thuresson M, Norhammar A, Eriksson JW. Second line initiation of insulin compared with DPP-4 inhibitors after metformin monotherapy is associated with increased risk of all-cause mortality, cardiovascular events, and severe hypoglycemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 123:199–208. doi: 10.1016/j.diabres.2016.12.004.
224. Roumie CL, Greevy RA, Grijalva CG, Hung AM, Liu X, Murff HJ et al. Association between intensification of metformin treatment with insulin vs sulfonylureas and cardiovascular events and all-cause mortality among patients with diabetes. *JAMA* 2014; 311(22):2288–96. doi: 10.1001/jama.2014.4312.
225. Ekström N, Svensson A-M, Miftaraj M, Franzén S, Zethelius B, Eliasson B et al. Cardiovascular safety of glucose-lowering agents as add-on medication to metformin treatment in type 2 diabetes: report from the Swedish National Diabetes Register. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2016; 18(10):990–8. doi: 10.1111/dom.12704.
226. Jil M, Rajnikant M, Richard D, Iskandar I. The effects of dual-therapy intensification with insulin or dipeptidylpeptidase-4 inhibitor on cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: A retrospective

cohort study. Diab Vasc Dis Res 2017; 14(4):295–303. doi:
10.1177/1479164116687102.

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Doktorarbeit unterstützt haben.

Zuallererst gilt mein Dank meinem Doktorvater für die Möglichkeit, unter seiner Betreuung eine Dissertation zu verfassen und die Überlassung dieses ausgesprochen interessanten Themas. Seinem großen Wissen und Ideenreichtum verdanke ich den Ansatz zu dieser Forschungsarbeit. Seine Förderung und Unterstützung bestärkten mich stets, das Thema weiter zu ergründen.

Mein Betreuer stand während der gesamten Zeit mit konstruktivem Austausch und regelmäßigen Gesprächen an meiner Seite. Mit viel Geduld war er immer bereit, mir Tipps zu geben und meine Fragen zu beantworten. Seine Unterstützung bei den Korrekturen dieser Dissertation waren mir eine sehr große Hilfe. Er hat mich positiv beeinflusst und ermutigt, diese Arbeit fertig zu stellen.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Mutter, die mich auf meinem Weg durch das Studium und auch darüber hinaus stets ermutigt und unterstützt hat. Ohne sie wäre dies alles nicht möglich gewesen.