

Akute Abstoßungsinzidenz im ersten Jahr nach Lebendnierentransplantation bei Anwendung zweier verschiedener immunsuppressiver Protokolle: Die Kombination von Prednisolon und Azathioprin mit Cyclosporin A versus Tacrolimus.

Inaugural - Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Humanmedizin  
der Justus - Liebig - Universität Gießen

vorgelegt von Kerstin Stopp  
aus Marburg an der Lahn

Gießen 2001

Aus dem Medizinischen Zentrum für Chirurgie, Anästhesiologie und  
Urologie - Klinik für Allgemeinchirurgie

Leiter: Prof. Dr. med. K. Schwemmler

des Klinikums der Justus - Liebig - Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. med. Padberg

Gutachter: PD. Dr. med. Bauer

Tag der Disputation: 30.04.2002

Phantasie ist wichtiger als Wissen -  
denn Wissen ist begrenzt

Albert Einstein

Mit großem Dank meinen Eltern und Jörg gewidmet

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Historischer Rückblick	1
1.2 Vorstellung der verwendeten Immunsuppressiva	4
1.3 Lebendnierenspende in Deutschland	11
1.4 Lebendnierenspende in Gießen	17
2. Patienten und Methoden	19
2.1 Patientenkollektive	19
2.2 Methoden	25
2.2.1 Untersuchungen vor Transplantation	25
2.2.2 Durchführung der Nierentransplantation	28
2.2.3 Durchführung der Immunsuppression	31
2.2.4 Erkennen und Therapieren einer Cytomegalievirusinfektion	33
2.2.5 Erkennen und Therapieren einer Abstoßungsepisode	35
2.2.6 Bestimmung von Laborparametern	37
2.2.7 Statistische Methoden	38
3. Ergebnisse	39
3.1 Patientenüberleben	39
3.2 Transplantatüberleben	39
3.3 Auftreten eines akuten Nierenversagens und Komplikationen	41
3.4 Infektionsinzidenz und Nebenwirkungsprofil	42
3.5 Immunsuppression	44
3.6 Inzidenz akuter Rejektionen	46
4. Diskussion	51
5. Zusammenfassung	62
6. Literaturverzeichnis	64
7. Anhang	74

# 1. Einleitung

## 1.1 Historischer Rückblick

Anfang des 20. Jahrhunderts wurden bereits die ersten Versuche einer Organtransplantation durchgeführt. Die Niere als paariges Organ bot sich als erstes Versuchsobjekt an, da der Körper über zwei Nieren verfügt und man leicht eine Niere experimentell entfernen kann, ohne dabei dem Organismus gravierend zu schaden. Außerdem ist die Überprüfung der Organfunktion leicht durchzuführen: man beobachtet einfach die Produktion von Urin.

Zunächst gab es zahlreiche Experimente an Tieren zur Erprobung chirurgischer Techniken und Durchführung von Gefäßanastomosen. Die Frage war, ob es überhaupt möglich ist, ein Organ zu entnehmen und an anderer Stelle wieder mit Erhaltung der Funktion anzubringen. Einer der Chirurgen, die sich damit beschäftigten, war Ullmann in Wien: er verpflanzte 1902 erstmalig experimentell eine Hundeniere heterotop vom ursprünglichen Ort an die Halsgefäße desselben Tieres und es kam nach kurzer Zeit tatsächlich zu einer Urinproduktion.

Weitere ähnliche Experimente folgten an verschiedenen Hunden und Ziegen mit kurzzeitigen Erfolgen. 1906 transplantierte Jaboulay in Lyon zum ersten Mal einem Menschen mit terminaler Niereninsuffizienz eine xenogene Schweineniere, die immerhin auch für 1 Stunde Urin produzierte. Im weiteren Verlauf suchte man einen günstigen Ort für das Organ. Gefäßanschlüsse am Hals und an den Oberschenkeln wurden getestet. Als optimaler Ort stellte sich das kleine Becken mit Gefäßanschluß an die Iliacalgefäße dar, mit der Möglichkeit einer Urinableitung über den ursprünglichen Weg, die Harnblase. Somit waren die technischen Meilensteine für eine Nierentransplantation bereits entwickelt, so wie sie heute noch Anwendung finden.

Im nächsten Entwicklungsschritt ging es um die immunologischen Prozesse, die sich im Körper nach einer Transplantation eines fremden Organs abspielen und um die

Bedeutung der genetischen Übereinstimmung. Man stellte fest, daß es einen Mechanismus im Körper geben muß, der gegen das fremde Organ angeht und die anfänglich vorhandene Organfunktion wieder zerstört. Voronoy führte 1933 in der Ukraine die erste allogene Nierentransplantation von Mensch zu Mensch durch. Der Patient verstarb bereits nach zwei Tagen bei einer bestehenden Blutgruppeninkompatibilität (52). Ähnlich experimentierten Küss in Paris und Hume in Boston, die beide ohne Immunsuppression erfolglos mehrere allogene Nierentransplantationen zwischen Menschen durchführten. Simonsen aus Dänemark berichtete 1953 erstmalig über den humoralen Mechanismus der Abstoßungsreaktion als Erklärung für die Zerstörung der anfänglich guten Nierenfunktion. Parallel dazu wurde in Paris die erste Verwandtenlebendniere spende von Michon durchgeführt. Er transplantierte eine halbidentische Niere einer Mutter auf ihr dialysepflichtiges Kind. Es kam zum sofortigen Funktionsbeginn der transplantierten Niere, aber nach 22 Tagen persistierte dennoch plötzlich die Ausscheidung (52).

Die Bedeutung der HLA-Übereinstimmung wurde zunehmend erkannt. Am 23.12.1954 führte schließlich Murray in Boston die erste erfolgreiche Lebendniere transplantation ohne Immunsuppression zwischen HLA-vollidentischen Zwillingen durch. Auf Grund der kompletten Übereinstimmung der Gene kam es in diesem Fall zu keiner Abstoßungsreaktion. Das Transplantat funktionierte über Jahre, aber aufgrund eines Rezidives der Grunderkrankung, einer Glomerulonephritis, ging das Transplantat verloren. Man kam zu dem Schluß, daß bei nicht vollständiger genetischer Übereinstimmung irgendeine Art von Immunsuppression zur Unterdrückung der immunologischen Antwort des Körpers auf ein fremdes Organ unbedingt notwendig war (52).

In der Zeit von 1959-1962 versuchte man die Ergebnisse mit verschiedenen Methoden wie Ganzkörperbestrahlungen, Ductus-thoracicus-Drainage oder Thymektomie zu verbessern. Zeitweise funktionierten die verschiedenen Verfahren, waren aber auf Grund der hohen Nebenwirkungen nicht praktikabel oder dem Patienten nicht zumutbar. 1962 gab es die ersten Beschreibungen der HLA-Antigene auf Leukozyten, man sprach von Histokompatibilität und es fanden die ersten HLA-Typisierungen von Empfängern und Spendern statt. Küss in Paris bewies 1966, daß

eine positive crossmatch-Untersuchung zu einer hyperakuten Abstoßung führt und somit vermieden werden mußte (52).

Schließlich kam es zum Einsatz der ersten medikamentösen Immunsuppression. Die Kombination von Prednison und Azathioprin, entliehen aus der Tumorthherapie als oral resorbierbares Analogon von 6-Mercaptopurin, erwies sich als erste erfolgreiche Basisimmunsuppression. Anti-T-Lymphozyten Immunglobuline (ATG) wurden zur Induktionstherapie und als Abstoßungstherapie hinzugefügt.

Unter diesen drei Aspekten: die Bedeutung der HLA-Typisierung, das Vermeiden hyperakuter Rejektionen durch die Etablierung der crossmatch-Untersuchung und dem Einsatz von Azathioprin in Kombination mit Prednison kam es nach 1968 zu einem Anstieg von Patienten- und Transplantatüberleben. Auch durch die Verfeinerung der chirurgischen Techniken der Nierentransplantation sank die perioperative Morbidität und Mortalität. Während dieser Zeit lagen die Einjahres-Transplantatüberlebensraten bei 50% (28,52).

Einen weiteren wichtigen Fortschritt zur Verminderung der akuten Abstoßungsraten und zur Verbesserung der Transplantatüberlebenszeiten stellte 1978 die Realisierung der Bedeutung der HLA-DR Übereinstimmung von Morris und Ting dar (52).

Die zu dieser Zeit übliche Kombinationstherapie von Prednison mit dem breit antiproliferativ wirkenden Azathioprin, bzw. in Kombination mit ATG, war zwar zweifellos effektiv, aber doch recht unspezifisch in ihrer Wirkung. Auch andere Zellreihen wie die Granulozyten und Erythrozyten wurden in ihrer Bildung ebenfalls gehemmt, so daß es bei hohen Dosierungen, die wiederum notwendig waren, um Transplantatabstoßungen zu vermeiden, starke Nebenwirkungen mit schweren Infektionen und Tumorbildungen auftraten. Man suchte nach Substanzen, die eine spezifischere Hemmung des Abstoßungsmechanismus bewirkten.

Borel entdeckte in diesem Zusammenhang den ersten Interleukin-2-Synthesehemmer, das Cyclosporin A. Er isolierte diese Substanz aus einem Pilz *Tolypocladium inflatum* und setzte sie erfolgreich als neues potentes Immunsuppressivum ein (19). Cyclosporin A hemmt über die Bindung an Calcineurin die Interleukin-2-Synthese und führt hierüber zu einer Unterdrückung der Aktivierung cytotoxischer T- Zellen. Seit 1978 wurde Cyclosporin A allein und in Kombination mit

Steroiden und Azathioprin erfolgreich eingesetzt und revolutionierte förmlich die Vorbeugung und Behandlung akuter Transplantatabstoßungen. Durch den Einsatz von Cyclosporin A erfolgte insbesondere eine Steigerung des Einjahres-Transplantatüberlebens auf 80% (79), so daß jetzt auch andere Organe wie Herz, Leber, Pankreas und Dünndarm zunehmend erfolgreicher transplantiert werden konnten.

Anfänglich führten allerdings die hohen Cyclosporinspiegel zu einer doch erheblichen Nephro- und Neurotoxizität. Mit zunehmender Erfahrung und vor allen Dingen durch Anwendung in Kombination mit Azathioprin und Prednison erlernte man eine individuellere Dosierung dieser Substanz und senkte somit die Nebenwirkungen. Üblich seit dieser Zeit sind immunsuppressive Protokolle mit einer Dreifach-Kombinationstherapie, eine sogenannten Triple-Drug-Therapie (62).

In den 90`er Jahren beginnt eine weitere neue Ära mit Entwicklung einiger verschiedener neuer Immunsuppressiva wie Tacrolimus, das 1984 von Kino in Tsukuba/Japan aus *Streptomyces tsukubansis*, ebenfalls ein Pilz, isoliert wurde (66). Der Wirkmechanismus ähnelt dem des Cyclosporin A. 1995 kam Mycophenolat Mofetil auf den Markt, ein halbsynthetisch hergestelltes Derivat von Mycophenolsäure, produziert vom Pilz *Penicillium*. Es handelt sich, ähnlich dem Azathioprin, um eine antiproliferativ auf B- und T-Lymphozyten wirkende Substanz. Desweiteren wurden zunehmend verschiedene hochselektiv wirkende monoklonale Antikörper zur selektiven Oberflächeninaktivierung von Lymphozyten als Abstoßungsprophylaxe und -therapie entwickelt.

## 1.2 Vorstellung der verwendeten Immunsuppressiva

Zu den verschiedenen Substanzklassen der Immunsuppressiva gehören neben dem Prednisolon die Gruppe der antiproliferativ wirkenden Immunsuppressiva wie Azathioprin, die Gruppe der Interleukin-2-Synthesehemmer wie Cyclosporin A und Tacrolimus. Als dritte Gruppe gibt es die poly- oder monoklonalen Antikörper, die an



T-Lymphozyten binden und sie so zerstören. Die Wirkungsweise dieser Substanzen werden im folgenden dargestellt:

## Glucocorticoide

Erstmalig wurde diese Substanz 1930 aus Nebennieren isoliert und kam 1949 bei Patienten mit rheumatoider Arthritis zum Einsatz. Seit 1953 werden Glucocorticoide synthetisch hergestellt und in der Nierentransplantation verwendet. Prednison und Prednisolon binden an den spezifischen zytosolischen Glucocorticoid-Rezeptor. Nach Translokation in den Zellkern wird die Transkriptionsrate von 50-100 verschiedenen Proteinen verändert. Neben der gesteigerten Synthese von Enzymproteinen kann auch die Synthese anderer Proteine abgeschaltet werden. Hierüber läuft der Mechanismus der immunsuppressiven wie auch der antiphlogistischen Wirkung. Die Synthese von Zytokinen wie Interleukin-1 und Interleukin-2, die an der Aktivierung von Lymphozyten beteiligt sind, werden neben vielen anderen Eiweißen (IL1, IL3, IL4, IL6, insulin-like growth-factor, TNF,...) unterdrückt. Insbesondere die Aktivierung der T-Lymphozyten wird gehemmt, also wird eher die zelluläre Immunreaktion supprimiert. Jedoch bei sehr hoher Dosierung ist auch ein Effekt auf die B-Lymphozyten und damit auf die Antikörperbildung zu verzeichnen.

Die Liste der Nebenwirkungen ist dosisabhängig und außerordentlich vielfältig. So kommt es über einen Hyperaldosteronismus zur Natriumretention und damit zu kardio-vaskulären Komplikationen wie Hypertonie und zur hypokaliämischen Alkalose. Die Stoffwechselwirkungen können zu einer Glucoseintoleranz bis hin zum Diabetes mellitus Typ II und zu Fettstoffwechselstörungen führen, die zusammen das Risiko der generalisierten Arteriosklerose deutlich erhöhen. Psychosen können entstehen, Ulcera im Gastrointestinaltrakt sowie Pankreatitiden und hormonelle Dysregulationen, die zu Wachstumstörungen bei Kindern, starken Gewichtszunahmen oder Amenorrhoe bei Frauen führen können. Unter der Therapie kommt es zu einer verzögerten Wundheilung, die Inzidenz von Infektionen ist erhöht. Sehr wichtig sind die ophtalmologischen Komplikationen wie Katarakt und Glaukomentwicklung, sowie die gleich zu Beginn der Therapie generalisiert entstehende Osteoporose über eine

verminderte intestinale Calciumabsorption und Hemmung der Osteoblasten. Hinzu kommt die Gefahr der Entstehung aseptischer Knochennekrosen.

Die Dosierung der Steroide erfolgt initial deutlich höher, wird postoperativ schnell reduziert auf eine Erhaltungsdosis von ca. 10 mg/d. Bei akuten Abstoßungen ist eine hochdosierte intravenöse Steroidimpulsgabe (3-6x 250 mg/d) die Therapie der ersten Wahl.

## Azathioprin

Azathioprin ist eine synthetisch hergestellte Vorstufe von 6-Mercaptopurin mit guter oraler Bioverfügbarkeit (ca. 90%), die in vivo rasch in 6-Mercaptopurin umgewandelt wird. Dieses hemmt als Antimetabolit die physiologische Biosynthese der Purinnukleotide, zu dem wird es in DNA und RNA eingebaut und stört als falscher Baustein deren Funktion. Dies führt zu Funktionsverlust oder Tod der Zellen. Azathioprin wirkt stärker auf die T- als auf die B-Lymphozyten und deren Proliferation und beeinflusst somit bevorzugt die zelluläre Immunreaktion. Auf die Antikörperbildung hat Azathioprin keinen nachweisbaren Effekt gezeigt.

Da die Wirkung auf alle sich teilenden Zellen des Körpers trifft, treten als wichtigste Nebenwirkungen die Hemmung des Knochenmarks mit eingeschränkter Blutbildung und daraus resultierender Leukopenie, Thrombopenie und makrozytärer Anämie auf, außerdem kann es zu einer cholestatischen Hepatose mit Hepatomegalie, Aszitesbildung und portaler Hypertension kommen, sowie in seltenen Fällen zu einer fibrosierenden Alveolitis oder zu einer Alopezie. Azathioprin wird auch bei anderen nephrologischen Krankheitsbildern wie z.B. Lupus-Nephritiden, Glomerulonephritiden oder steroidresistenten nephrotischen Syndromen erfolgreich eingesetzt. Die Dosierung erfolgt initial mit 3-4 mg/kg Körpergewicht und einer Erhaltungsdosis von 1-2 mg/kg Körpergewicht.

## Anti-T-Lymphozyten-Globuline

Es handelt sich um einen polyklonalen Antikörper gegen T-Lymphozyten, gewonnen aus Pferde- oder Kaninchenserum nach einer vorausgegangenen provozierten Immunisierung durch Injektion menschlicher T-Lymphozyten. Die Anwendung führt zu einer Zerstörung der T-Lymphozyten. Aufgrund der Polyklonalität kann es zu Kreuzreaktionen mit Thrombozyten oder Granulozyten kommen mit nachfolgender Thrombo- und Leukopenie.

Während der Anwendung treten gelegentlich Krankheitsgefühl sowie subfebrile Temperaturen auf. Das Risiko der Entstehung eines Lymphoms ist nach Gabe von ATG deutlich erhöht. Außerdem kann eine Immunisierung gegen Kaninchen- oder Pferdeeisweiße entstehen, die weitere Anwendungen der Substanz wirkungslos machen. ATG kommt zum Beispiel als Induktionstherapie bei früher Transplantatdysfunktion zum Einsatz, um die Gabe des nephrotoxischen Calcineurininhibitors hinauszögern zu können. Eine weitere Indikation stellt die steroidresistente Abstoßung dar. Die Dosierung erfolgt mit 4 mg/kg Körpergewicht und wird über 7-10 Tage durchgeführt.

## Cyclosporin A

Diese Substanz wurde erstmalig von Borel 1969 isoliert aus einem Pilz *Tolypocladium inflatum*. Es handelt sich um ein wasserunlösliches cyclisches Polypeptid aus 11 Aminosäuren. Es hemmt die Bildung von Interleukin-2 (und anderen Zytokinen wie IL3, IL4, Interferon gamma, Tumor-Nekrose-Faktor), so daß die Expansion antigenreaktiver T-Lymphozyten unterbleibt (9). Folgender Mechanismus spielt sich ab: Cyclosporin A bindet intrazellulär an Cyclophilin und blockiert darüber das Calcineurin. Calcineurin ist an der Aktivierung der m-RNA-Produktion für die Synthese von Interleukin-2 beteiligt. Es wird auf diesem Weg gehemmt. Hierdurch kommt es zu einer verminderten Synthese von Interleukin-2. Dies führt letztlich zu einer verminderten antigenaktivierten T-Zellantwort. Man bezeichnet Cyclosporin A als Calcineurininhibitor. Die orale Bioverfügbarkeit von Cyclosporin A liegt bei 30-50%, mit einem hohen first-pass Metabolismus.

Überwiegend erfolgt in der Leber eine Umwandlung durch das mikrosomale Enzym Cytochrom P 450 zu mehr als 30 inaktiven Metaboliten, die vorwiegend über die Gallenflüssigkeit ausgeschieden werden. Wegen der unsicheren Bioverfügbarkeit und Metabolisierung erfolgt die Therapie unter fortlaufender Kontrolle der Vollbluttalspiegel. Im Laufe der Zeit wurde eine verbesserte Mikroemulsion der Substanz, das Sandimmun optoral, entwickelt, mit einer zuverlässigeren gleichförmigeren Resorptionsrate des Wirkstoffs.

Die Nebenwirkungen von Cyclosporin A sind recht vielfältig. Insbesondere die renalen Nebenwirkungen sind in der Nierentransplantation von Bedeutung: funktionell führt Cyclosporin A durch Erhöhung des Gefäßwiderstandes im Vas afferens zu einer Senkung der glomerulären Filtrationsrate und zum Anstieg des Serumkreatinins (5,7,80). Hierüber kommt es zu einer renalen Natriumretention (18) durch Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems (39,42,50,60,63). Am Tubulusapparat tritt durch Hemmung der Na-K-ATPase eine gestörte Kaliumexkretion und eine verminderte Magnesiumrückresorption auf, es resultiert daher die Entwicklung einer Hyperkaliämie sowie die Entwicklung einer Hypomagnesiämie. Bei hoher Dosierung ist die Substanz akut nephrotoxisch, im Sinne einer Tubulotoxizität mit Vakuolen- und Megamitochondrienbildung, in denen Tubuluszellen enthalten sind. Diese Erscheinungen sind nach Dosisreduktion reversibel, nicht so die im Rahmen chronischer Toxizität entstehende Tubulusatrophie und die interstitielle Fibrose. In ganz seltenen Fällen kann es zur Entwicklung eines hämolytisch - urämischen Syndroms kommen. Weitere extrarenale Nebenwirkungen wie Hypertrichose und Gingivahyperplasie sind keine Seltenheit (3,82). Inzidenzangaben variieren von 20-80%. Passager kann es bei hohen Spiegel zu einer Hyperbilirubinämie und Anstieg der Transaminasen kommen, sowie auf Grund der Neurotoxizität Tremor, Parästhesien und in seltenen Fällen sogar Polyneuropathien auftreten können. Über eine Vasokonstriktion der peripheren Arteriolen kommt es bei 60-70% der Patienten zu einer Hypertonie (24). Sowohl ein diabetogener Effekt, als auch eine Verschlechterung des Fettstoffwechsels und ein Anstieg der Harnsäure im Serum wird häufig beschrieben. Ein Anstieg der ossären alkalischen Phosphatase weist auf einen gesteigerten Knochenstoffwechsel hin, der keinen nennenswerten faßbaren negativen Effekt auf das Skelettsystem zeigt. All diese aufgeführten Effekte von Cyclosporin A sind dosis- und spiegelabhängig. Man

hat zu Beginn der Einführung der Droge noch viel zu hohe Wirkspiegel erzielt, so daß die Nebenwirkungen gravierend waren. Durch die derzeit angewandte Triple-Drug-Therapie sind niedrigere Spiegel ausreichend. Initial werden Spiegel von 250-300 µg/l angestrebt, im weiteren Verlauf entsprechend der Rejektionshäufigkeit und den Nebenwirkungen Vollblutspiegel von 200 µg/l.

### Tacrolimus (FK 506)

Dieses Immunsuppressivum wurde im Mai 1984 erstmalig von Kino und Goto in Tsukuba in Japan aus einem neuen Stamm der Streptomycesgruppe isoliert. Es handelt sich um ein Makrolid-Lacton mit einem 23-gliedrigen Ring, das wasserunlöslich ist und ebenfalls eine nur geringe orale Bioverfügbarkeit hat (20-30%). Daher sind ebenfalls Kontrollen der Vollblutspiegel zum Monitoring der Substanz notwendig. Der Metabolismus erfolgt nahezu vollständig Cytochrom P 450-abhängig über die Leber. Die Ausscheidung läuft über die Gallenflüssigkeit. In Deutschland wurde Tacrolimus schließlich 1995 zugelassen. Auch diese Substanz gehört in die Gruppe der Calcineurininhibitoren. Der Wirkmechanismus ähnelt dem des Cyclosporins. Die Wirkung ist ca. 100-fach stärker, das heißt man benötigt eine wesentlich geringere Menge, um den gleichen Effekt zu erreichen (58). Intrazellulär bindet Tacrolimus an ein Immunophilin, das sogenannte FK-Bindungs-Protein (42). Dieser Komplex hemmt über ein weiteres Enzym den Calcineurin-Calmodulin-Komplex und vermindert dadurch ebenfalls die Transkription des Interleukin-2-Gens sowie die Interleukin-2-Rezeptor-Expression und die Proteinsynthese einiger anderer Zytokine. Letztendlich resultiert daraus eine Hemmung der T-Zell-Aktivierung, der Bildung zytotoxischer T-Lymphozyten und eine verminderte T-Helferzellen abhängige B-Zell-Proliferation (29). Zu den anderen durch Tacrolimus gehemmten Zytokinen gehören IL1, IL3, IL4, IL6, IL7, IL8, TNF alpha, Interferon gamma und der Wachstumsfaktor TGF β. Letzterer wird durch Cyclosporin A nicht gehemmt. Aus der Hemmung dieser Zytokine lassen sich verschiedene begleitende Effekte auch im Rahmen von akuten und chronischen Abstoßungen erklären. TGF β spielt zum Beispiel eine wichtige Rolle bei der Fibrogenese, die einen nicht geringen Anteil an

der chronischen Abstoßung hat. Interleukin 8 löst die Leukozytenmigration aus, die am Anfang einer akuten Abstoßung steht.

Das Nebenwirkungsprofil ähnelt dem des Cyclosporin A. Auch Tacrolimus ist nephrotoxisch. Es führt zu einem Anstieg des renalen Gefäßtonus und damit zu einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate. Morphologisch kommt es zu den gleichen chronischen Veränderungen mit Tubulusschädigungen. Insgesamt ist die Schädigung etwas geringer ausgeprägt (49,51,53,72). Tacrolimus erhöht ebenfalls den systemischen Blutdruck, zur Einstellung sind jedoch weniger Antihypertensiva notwendig als bei Cyclosporin A (17,22,34,38,61,66,76). In seltenen Fällen kann es zu einer Ventrikelhypertrophie oder zu Herzrhythmusstörungen kommen. Neurotoxizität in Form von Tremor, Kopfschmerzen, Gereiztheit und Schlafstörungen treten genauso spiegelabhängig auf wie bei Cyclosporin A. Es kommt in der Regel zu einer Linderung der Symptome nach Dosisreduktion. Tacrolimus kann in ca. 4% der Fälle bei sehr hohen Spiegeln und in Kombination mit Steroiden insulinotoxisch wirken und zu einem new-onset Diabetes mellitus führen, der eine vorübergehende Insulintherapie notwendig macht. Im Gegensatz zu Cyclosporin A kommt es bei Tacrolimus zu keiner atherogenen Fettstoffwechselstörung. Es zeigt sich keine Erhöhung des LDL-Cholesterins, somit besteht ein günstigeres kardio-vaskuläres Risikoprofil (15,25,33,38,59,64,66,71). Außerdem stellt die Hyperlipidämie einen weiteren Risikofaktor bei der Entstehung einer chronischen Abstoßung dar (20,32). Unter Tacrolimus ist auf lange Sicht eine Einsparung von Steroiden möglich (66). Statt zu einer Hypertrichose führt Tacrolimus zu einer passageren Alopezie und bei hohen Spiegeln zu verstärktem Juckreiz.

Die optimalen Vollbluttalspiegel in Bezug auf Wirksamkeit und Nebenwirkungen liegen nach pharmakologischen Studien von Laskow (43) bei 5-15 ug/l. Initial sollten eher Spiegel von 10-15 ug/l angestrebt werden, später reichen Konzentrationen von 8-10 ug/l aus.

### 1.3 Lebendnierenspende in Deutschland

Auf der Warteliste in Deutschland waren im Dezember 1998 11058 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz gemeldet, die auf ein entsprechendes Nierenangebot warteten. Demgegenüber standen nur 2340 in 1998 durchgeführte Nierentransplantationen. 1997 Nieren wurden von hirntoten Organspendern und 343 Nieren wurden von verwandten oder nicht verwandten Lebendspendern rekrutiert (69). Es zeigt sich eine hohe Diskrepanz zwischen Organbedarf und Organangebot, es herrscht größter Organmangel. Die Wartelisten wachsen unaufhörlich bei gleichbleibenden Zahlen der realisierten Organspenden von Hirntoten. Gründe hierfür sind unter anderem Verschärfungen von Sicherheitsmaßnahmen zur Unfallvermeidung im Straßenverkehr und am Arbeitsplatz. Folge davon ist, daß immer seltener junge Hirntote mit isolierten Kopfverletzungen und gesundem Kreislaufsystem als Organspender zur Verfügung stehen. Dies führt zu einer Ausweitung der Organspender auf Patienten höheren Lebensalters mit bereits bestehenden kardio-vaskulären Veränderungen. Insgesamt ist die Organqualität der Leichennierentransplantation dadurch gesunken. 1998 wurden in Deutschland 2285 Organspender gemeldet, von denen nur 1111 Organentnahmen tatsächlich durchgeführt werden konnten. Bei 20,5% lagen medizinische Kontraindikationen vor, wie das Vorkommen von Malignomen, HIV-Infektionen, Sepsis, bekannter Drogenmißbrauch oder eine prolongierte Schocksymptomatik.

Bei 34% der restlichen sogenannten potentiellen Organspenden fehlten die Zustimmungen der Angehörigen (69). Dies ist ein Phänomen, das wahrscheinlich mit der nicht akzeptierten Problematik des Hirntods zusammenhängt. Der Hirntod wird nicht als wahrer Tod akzeptiert und es besteht die Meinung, daß Menschen in ihrem Sterbeprozess gestört werden könnten, so Thiel (78). Sicherlich fehlt es an Aufklärung und an Diskussionen im Familienkreis über die Einstellung zur Organspende. Das neue Transplantationsgesetz besagt, daß die Angehörigen im Sinne des Patienten entscheiden sollten, falls dieser keinen Organspendeausweis besitzt (81).

Die Diskrepanz zwischen dem hohen Organbedarf und dem niedrigen Spenderaufkommen führt zu einer Verlängerung der durchschnittlichen Wartezeit. Sie liegt zur Zeit bei 4-5 Jahren. Während dieser Zeit steigt das Risiko einer

Sensibilisierung durch Gabe von Blutkonserven an der Dialyse, die Patienten können versterben oder der Gesundheitszustand kann sich so stark verschlechtern, daß sie nicht mehr transplantabel sind (57). 1998 starben 550 Patienten im Eurotransplantbereich, die auf der Warteliste zur Nierentransplantation standen (69).

Mit dem Verlust der Nierenfunktion gehen oft einschneidende Veränderungen des sozialen Lebens einher. Die Lebensqualität von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist deutlich eingeschränkt. Laut Evans stellt die Nierentransplantation als Ersatz des nicht funktionierenden Organs die Therapie mit der höchsten Lebensqualität für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz dar (23,68). Auch im Kostenvergleich stellt sich die Transplantation als das kostengünstigere Verfahren heraus (37). Thiel empfiehlt sogar, daß man anstreben sollte, bereits vor dem Eintreten des Endstadiums der Niereninsuffizienz, sozusagen pre-emptive, den Beginn einer Dialysetherapie zu vermeiden, in dem man zeitig eine Lebendnierenspende durchführt und hiermit den sozialen Abstieg mit Verlust des Arbeitsplatzes von vornherein verhindert (78). Studien belegen, daß Patienten, die vor der Transplantation nicht dialysiert haben, sogar ein besseres Transplantatüberleben zeigen (21). Solch eine frühe Transplantation ist natürlich nur für die Patienten möglich, die in ihrer Umgebung einen potentiellen willigen Spender haben.

Die Organspende unter verwandten Familienangehörigen, wie Eltern-Kind-Spenden oder Geschwister untereinander, werden auch in Deutschland schon länger praktiziert. Man bestand auf einer mindestens 50%-igen genetischen Übereinstimmung, wie sie regelhaft bei Eltern auf Kind Transplantationen, aber nur mit 50%-iger Wahrscheinlichkeit bei Geschwistern vorkommt. Die Durchführung einer emotionalen Lebendnierenspende dagegen wagte man nicht, wegen der bestehenden Angst vor nicht beherrschbaren akuten Abstoßungen auf Grund der schlechteren HLA-Übereinstimmung.

1995 jedoch konnten Terasaki und Cecka anhand einer großen Studie belegen, daß auch die Lebendspende unter nicht verwandten Paaren sehr erfolgreich ist (75,13). Vergleicht man die vollidentischen Lebendspenden unter Verwandten mit denen der schlechter übereinstimmenden emotionalen Lebendspenden, zeichnet sich schon ein



Unterschied zu Gunsten der besseren HLA-Übereinstimmung ab (55), insgesamt sind aber die Zahlen der schlechter gematchten Lebendspende erfolgreicher als die vollidentische Leichennierentransplantation (2,8,10,40,75).

Seit dem 11.11.1997 ist es gesetzlich erlaubt, eine Nierenspende von einem "Ehepartner, Verlobten und Personen, die zum Empfänger eine starke persönliche Bindung haben" durchzuführen (81). Als Auflage wurde gemacht, daß zur Beurteilung der psychischen Freiwilligkeit des Spenders ein Psychiater und zur Aufklärung über die rechtlichen Konsequenzen, insbesondere bei Auftreten von lebensbedrohlichen Komplikationen beim Spender mit konsekutivem Verlust des Arbeitsplatzes, ein Jurist hinzugezogen werden muß. Auf keinen Fall dürfen nach dem gültigen Transplantationsgesetz zur Vermeidung eines Organhandels pekuniäre Gesichtspunkte eine Rolle spielen.

Mit dieser Erweiterung der zulässigen Organspender auf emotional gebundene Personen kam es nach 1996 nun auch in Deutschland zu einem deutlichem Anstieg der Lebendnierentransplantation. 1996 noch lag der Anteil der Lebendnierenspende in Deutschland bei nur 4%, in den darauffolgenden zwei Jahren erfolgte eine Steigerung auf 14,7% im Jahre 1998 (16,69). Der Anteil der Lebendspenden in anderen Ländern wie in USA, Groß-Britannien oder Skandinavien lag schon lange bei ca. durchschnittlich 30%.

Die Lebendnierentransplantation bringt noch einige andere Vorteile mit sich. Durch gründliche Voruntersuchungen werden nur Lebendnierenspender ausgewählt, die über gesunde Nieren mit voller Funktion verfügen, das heißt nur Organe mit sehr guter Qualität werden transplantiert. Kardio-vaskulär müssen die Spender gesund sein, Infektiosität und Malignome werden zuvor ausgeschlossen. Es erfolgt eine Überprüfung der vorliegenden Anatomie, um Mehrgefäßversorgungen oder Anomalien der ableitenden Harnwege, die die Durchführung der Operation deutlich erschweren würden, auszuschließen. Das Risiko für den Spender liegt bei dem normalen Operationsrisiko. Komplikationen wie Wundinfektionen, Lungenbelüftungsstörungen und Narbenhernien treten in der üblichen Häufigkeit auf (8,41). Die Letalitätsraten liegen laut Alfani bei <0,03% (2). Das Risiko, postoperativ an einer Hypertonie zu erkranken, entspricht dem der Normalbevölkerung, die Entwicklung einer Proteinurie bei Hyperfiltration der verbliebenen Niere liegt geringfügig höher

(8,11,54,45). Die Einnierigkeit führt weder zu Einbußen der Lebensqualität noch zu einer Verkürzung der Lebensdauer. Im Falle eines Traumas oder eines Malignoms an der verbliebenen Niere, wäre der Spender allerdings selbst dialysepflichtig.

Weitere Vorteile der Lebendnierentransplantation ist die Planbarkeit der Operation und die mögliche Optimierung der Transplantationsbedingungen, kurze kalte Ischämiezeiten, die einen sofortigen Funktionsbeginn der Nieren bewirken und die Möglichkeit der Gabe von Immunsuppression bereits Tage zuvor. Vor allen Dingen wird der Empfänger vor der langen Wartezeit auf der Liste bewahrt. Bei frühzeitiger Durchführung kann eine Dialysetherapie mit notwendiger Shuntanlage und Einbußen im sozialen Leben verhindert werden (78). Die vielen Vorteile überwiegen das nicht allzu hohe Operationsrisiko für den Spender, so daß aus ethischer und moralischer Sicht eine Lebendnierenspende vertretbar ist. Sie stellt für den Empfänger die optimale Therapie dar, dies gilt auch bei Patienten mit schlechter HLA-Übereinstimmung, wie es bei der emotionalen Lebendspende in der Regel der Fall ist. Die Lebendnierentransplantation gilt laut Sutherland als die Therapie der ersten Wahl, wenn immer es möglich ist (74). Jedoch sollte höchstes Sicherheitsgebot mit Risikominimierung für den Spender gelten, denn ein gesunder Mensch wird verletzt, um einem kranken Patienten zu helfen.

Eine weitere wichtige Möglichkeit, der Organknappheit entgegen zu treten, ist das Bestreben, die wenigen Organe lange zu erhalten, um Retransplantationen möglichst zu verhindern. Zwei Punkte führen in den häufigsten Fällen zum Organverlust: einmal der Tod des Patienten mit einem funktionstüchtigen Organ und zum anderen eine chronische Transplantatdysfunktion, auch chronische Abstoßung genannt. Bei der Entstehung der chronischen Abstoßung spielen sowohl immunologische als auch nicht-immunologische Faktoren eine Rolle. Histologisch zeigt sich ein Mischbild aus interstitieller Fibrose, tubulärer Atrophie, Arteriosklerose, mit zunehmender Glomerulosklerose.

Zu den zahlreichen nicht immunologischen Faktoren, die das Risiko der chronischen Abstoßung erhöhen, gehören: hohes Spenderalter, Reperfusionsschäden, frühe Transplantatdysfunktion, ein schlecht eingestellter Fettstoffwechsel, häufige Infektionen, insbesondere eine schwere CMV-Infektion, schlechte Blutdruckeinstellung und eine erhöhte TGF  $\beta$ - Synthese, die als profibrotische Substanz wirkt (36).

Zu den immunologischen Faktoren gehören die schlechtere HLA-Übereinstimmung, vorherige Immunisierung, Bildung von leukozytären Antikörpern über Blutkonserven, vorausgegangene Organtransplantate oder Schwangerschaften, eine insuffiziente Immunsuppression und vor allen Dingen als Hauptfaktor gilt das Auftreten akuter Abstoßungen (4,30,32,35).

Die Mechanismen einer akuten Abstoßung stellen eine Mobilisation humoraler und zellulärer Abwehrkräfte des Empfängers gegen die fremden Gewebeantigene des Spenders dar. Eine Abstoßungsreaktion kann über zwei verschiedene Wege ablaufen: eine humorale Abstoßung entsteht durch präformierte Antikörper in der Zirkulation des Empfängers, die gegen Lymphozytenantigene des Spenders gerichtet sind. Es kommt innerhalb kürzester Zeit zu einer hyperakuten Abstoßung des Organs durch Antikörperbindung, Komplementaktivierung und daraus folgenden Fibrinablagerung und Thrombenbildung in kleinen Gefäßen. Dies führt zu einer zellulären Infiltration und schließlich zur Nekrotisierung des Gewebes mit Zerstörung des Organs. Diese Art der Abstoßung wird durch die Durchführung der crossmatch-Untersuchung vermieden.

Der zweite Mechanismus läuft über die zelluläre Immunantwort. Hier erfolgt die Gewebeerstörung durch zytotoxische T-Zellen, mit massiver Freisetzung von verschiedenen Mediatoren und Einwanderung anderer immunkompetenter Zellen. Der Verlauf ist eher protrahiert über Tage. Eine transkutane Feinnadelbiopsie zur Gewinnung einer Histologie hilft bei der Verifizierung einer Abstoßung und dient zur Einschätzung des Schweregrads.

Zur Einteilung des Schweregrads der Abstoßung wurde eine Klassifizierung nach Banff entwickelt (70). Histologische Kennzeichen einer akuten Abstoßung sind mononukleäre Infiltrationen der Tubuli, die sogenannte Tubulitis, sowie die intimale Arteriitis oder Endothelitis, häufig begleitet von einer interstitiellen Entzündungsreaktion. Diese interstitielle Abstoßungsreaktion geht in der Regel mit einer typischen Symptomatik einher: Anstieg des Serumkreatinins, Abfall der glomerulären Filtrationsrate, Schwellung und Druckdolenz des Transplantates, sonographisch verbreiteter Parenchymsaum, Fieber, Hypertonie, neu aufgetretene Proteinurie, Beinödeme und Gewichtszunahme.

Eine Therapie besteht in der Erhöhung der Immunsuppression und Gabe einer hochdosierten Methyl-Prednisolon-Stoßtherapie über 6 Tage 250 mg intravenös. Tritt nach 6 Tagen kein Abfall des Kreatinins ein, so spricht man von einer steroidresistenten Abstoßung. In einem solchen Fall ist die Gabe von Anti-T-Lymphozytenglobulin indiziert.

Akute Rejektionen verschlechtern das Kurzzeit- und Langzeitüberleben von Nierentransplantaten (73). Insbesondere starke, steroidresistente, rezidivierende, mit Restschaden verlaufende und spät, das heißt, nach 8 Wochen auftretende akute Rejektionen beeinflussen das Langzeitüberleben negativ (6,44,47). Für den Empfänger bedeutet jede akute Abstoßung ein Verlust an Lebensqualität (68). Der psychische Streßfaktor ist nicht unbedeutend. Es entstehen Depressionen und Schuldgefühle dem Spender gegenüber, sowie die Angst vor dem Organverlust und der damit zusammenhängenden erneuten Dialysepflichtigkeit.

Die Nebenwirkungen einer hochdosierten Steroidtherapie sind nicht unerheblich: Starke Osteoporose mit Knochenschmerzen, bis hin zur aseptischen Knochennekrose treten auf. Das bradytrophe Gewebe ist besonders gestört, es kann zu spontanen Achillessehnenrupturen, Sigmaperforationen oder Ureterenanastomoseninsuffizienzen kommen, sowie eine Glucoseintoleranz mit vorübergehender Insulinpflichtigkeit und starken Gewichtszunahmen entstehen kann. Das Vorkommen von steroidresistenten Rejektionen, die eine ATG-Behandlung mit resultierender Leuko- und Thrombopenie, erhöhtem Infektionsrisiko sowie ein erhöhtes Lymphomrisiko nach sich ziehen, sollte möglichst vermieden werden. Nicht selten kommt es nach Abstoßungsbehandlungen zu lebensbedrohlichen viralen Infektionen. Am meisten gefürchtet ist hier die primäre oder sekundäre CMV-Pneumonie.

In zwei Multi-Center-Studien aus den USA und Europa, zeigte sich, daß die neue Substanz Tacrolimus die Inzidenz akuter Rejektionen vermindert. Die Stärke der Rejektionen und die Häufigkeit steroidresistenter Rejektionen konnten gesenkt werden (48,59,65). Für die chronische Abstoßung sind akute Rejektionen ein großer Risikofaktor, insbesondere wenn sie spät auftreten und steroidresistent sind, so daß sich der Effekt von Tacrolimus auf das Langzeitüberleben ebenfalls günstig auswirken müßte. Laut Gjertson verlängert Tacrolimus die Transplantatthalbwertszeit

von 8,8 Jahren unter Cyclosporin A auf 14 Jahre (27). Auf Grund der stärkeren immunsuppressiven Potenz resultiert unter Tacrolimus außerdem die Möglichkeit zur Einsparung der begleitenden Steroidtherapie mit all den unerwünschten Nebenwirkungen (67).

#### 1.4 Lebendnierenspende in Gießen

In Gießen wurden bereits seit Mai 1993 regelmäßig unter Anwendung der oben erwähnten Dreifachkombinationstherapie mit Cyclosporin A, Azathioprin und Prednison Lebendnierentransplantationen durchgeführt. Zu dieser Zeit erfolgten überwiegend halbidentische Lebendnierenspenden von Eltern auf ihre Kinder.

1996 hatte sich bei der Zwischenanalyse herauskristallisiert, daß nach Lebendnierenspende bei sehr gutem Transplantat- und Patientenüberleben die Rejektionsrate im Vergleich zur Leichennierentransplantation (28% versus 9% akute Rejektionen) signifikant erhöht war. Unter dem Ziel der Vermeidung von akuten Rejektionen als Risikofaktor für die chronische Transplantatabstoßung und im Hinblick auf die Erweiterung der Organspende auf emotionale Lebendspender, bei denen ein noch höheres Risiko akuter Rejektionen zu erwarten ist, suchten wir nach dem sichersten immunsuppressiven Protokoll für die Lebendspende. Auf Grund der Ergebnisse der beiden Multi-Center-Studien, die zeigten, daß Tacrolimus sich als noch günstigere Immunsuppression in Bezug auf akute Rejektionen herausstellte, ersetzten wir im Rahmen der seit 1993 angewandten Triple-Drug-Therapie Cyclosporin A durch Tacrolimus.

Zwischen März 1993 und Oktober 1998 wurden insgesamt 49 Lebendnierentransplantationen durchgeführt, hierbei handelte es sich in 42 Fällen um blutsverwandte und in 7 Fällen um emotionale Lebendnierenspender. Die Gruppe der Lebendnierentransplantierten stellen im Vergleich zur Leichennierentransplantation eine recht homogene Einheit mit geringen anderen Einflußfaktoren dar. Faktoren wie Spenderalter, Empfängeralter, Ischämiezeiten, Auftreten akuter Nierenversagen zeigen im Vergleich zur Leichennierentransplantation nur eine geringe Variabilität. Auch wurden alle Lebendnierentransplantationen von demselben

Operateur unter ähnlichen Rahmenbedingungen durchgeführt. Die Vor- und Nachbetreuung lag in der Verantwortung eines gleichbleibenden Ärzteteams. Durch das Konstanthalten dieser, das Transplantationsergebnis beeinflussenden Variablen, war auch bei der geringen Fallzahl mit einem statistisch aussagekräftigen Ergebnis zu rechnen.

Zusammenfassend geht es in der vorliegenden Arbeit also um die Frage, ob es durch den Einsatz von Tacrolimus gelingt, die erhöhte Abstoßungsinzidenz unter Cyclosporin A bei der Lebendniere spende im Vergleich zur Leichennierenspende ohne erhöhtes Infektions- bzw. Tumorrisiko zu senken.

## 2. Patienten und Methoden

### 2.1 Patientenkollektive

Es handelt sich um 49 Patienten, bei denen im Rahmen einer bestehenden terminalen bzw. präterminalen Niereninsuffizienz unterschiedlicher Grunderkrankungen in der Universitätsklinik Gießen eine allogene Lebendnierentransplantation durchgeführt wurde. In die Studie eingeschlossen wurden alle Lebendnierentransplantationen, die in der Zeit zwischen Mai 1993 und Oktober 1998 durchgeführt wurden.

Es wurden zwei verschiedene immunsuppressive Protokolle angewendet. Das erste Protokoll bestand aus der herkömmlichen Triple-Drug-Therapie: Prednisolon, Azathioprin und Cyclosporin A (Gruppe A), bei dem zweiten immunsuppressiven Protokoll wurde Cyclosporin A durch Tacrolimus ersetzt: Prednisolon, Azathioprin und Tacrolimus (Gruppe B).

Die Patienten wurden chronologisch den beiden Gruppen zugeordnet, das heißt, Patienten, die im Zeitraum zwischen Mai 1993 und Dezember 1996 im Gießener Transplantationszentrum lebendnierentransplantiert wurden, erhielten Cyclosporin A (Gruppe A) und Patienten, die zwischen Januar 1997 und Oktober 1998 lebendnierentransplantiert wurden, erhielten Tacrolimus (Gruppe B). Eine Ausnahme stellte ein russisches Kind dar, das mit seiner Mutter als Spenderin nur für die Durchführung der Lebendnierentransplantation nach Deutschland gekommen war und in Rußland nachbetreut wurde. Da die Medikamentenspiegelbestimmung von Tacrolimus in Rußland derzeit nicht möglich war, wurde das Kind aus logistischen Gründen in die Gruppe A eingegliedert und erhielt Cyclosporin A.

In Gruppe A sind somit 25 Patienten und in Gruppe B 24 Patienten eingeordnet. Das durchschnittliche Alter liegt bei 30,16 +/- 10,12 Jahren (12-66 Jahre) in Gruppe A und bei 37,7 +/- 8,94 Jahren (20-55 Jahre) in Gruppe B. Es erhielten in Gruppe A 12 Männer und 13 Frauen, in Gruppe B 11 Männer und 13 Frauen eine Niere.

Die Spender waren in Gruppe A im Durchschnitt 45,16 +/- 13,85 Jahre (23-72 Jahre) und in Gruppe B 46,79 +/- 12,29 Jahre (25-67 Jahre) alt. Unter den Spendern waren in Gruppe A 14 Männer und 11 Frauen; es spendeten nur verwandte Angehörige und

zwar 10 Geschwister (4 Schwestern und 6 Brüder), 14 Eltern (7 Mütter und 7 Väter), und 1 Cousin. In Gruppe B spendeten 11 Männer und 13 Frauen, hierunter 8 Geschwister (3 Schwestern und 5 Brüder), 9 Eltern (6 Mütter und 3 Väter) und als emotionale, nicht verwandte Lebendspender: 5 Ehepartner (3 Ehemänner und 2 Ehefrauen) und 2 Freundinnen. Bezogen auf die Geschlechterverhältnisse zwischen Empfänger und Spender spendeten in Gruppe A 5 Frauen für Frauen, 6 Männer für Männer, 8 Männer für Frauen und 6 Frauen für Männer (als die ungünstigere Konstellation auf Grund der gespendeten kleineren Nierenmasse, die auf einen in der Regel im Verhältnis größeren Körper des Empfängers trifft). In Gruppe B spendeten 6 Frauen für Frauen, 4 Männer für Männer, 7 Männer für Frauen und 7 Frauen für Männer.

Die Patienten litten an verschiedenen Grunderkrankungen, die zu einer terminalen Niereninsuffizienz führten (Tabelle 1). In Gruppe A hatten 13 Patienten eine chronische Glomerulonephritis, 6 Patienten wurden im Rahmen einer diabetischen Nephropathie niereninsuffizient, ein Patient verlor seine Nierenfunktion über eine interstitielle Nephritis, ein Patient über eine sekundäre Nephrosklerose im Rahmen einer malignen Hypertonie und eine Patientin auf Grund von chronisch rezidivierenden Pyelonephritiden. Drei der Patienten sind auf Grund von anderen Erkrankungen wie Nierenagenesie oder einer Refluxnephropathie nierenkrank geworden. In Gruppe B litten 14 Patienten an einer chronischen Glomerulonephritis, zwei Patienten an einer interstitiellen Nephritis, drei Patienten an familiären Zystennieren, ein Patient an chronisch rezidivierenden Pyelonephritiden, zwei Patienten hatten ihre Nierenfunktion auf Grund einer sekundären Nephrosklerose im Rahmen einer bestehender Hypertonie verloren und eine weitere Patientin litt an einer tubulären Azidose und ein Patient wurde auf Grund eines Hypernephroms beidseits nephrektomiert.



Tabelle 1: Verteilungen der Grunderkrankungen der Empfänger beider Gruppen

Grunderkrankungen	Gruppe A (CSA) n=25	Gruppe B (Tacrolimus) n=24
Glomerulonephritis	13	14
diabetische Nephropathie	6	0
interstitielle Nephritis	1	2
familiäre Zystennieren	0	3
sekundäre Nephrosklerose	1	2
chronische Pyelonephritis	1	1
sonstige Ursachen	3	2

Von den Patienten der Gruppe A wurden 17 bereits mit einer Nierenersatztherapie behandelt und zwar führten 5 Patienten eine chronisch ambulante Peritonealdialyse (CAPD) durch, 12 Patienten wurden chronisch intermittierend ambulant hämodialysiert bzw. hämofiltriert. 8 Patienten hatten eine präterminale Niereninsuffizienz mit einer noch ausreichenden Kreatininclearance von durchschnittlich 12 ml/min, so daß ein künstliches Nierenersatzverfahren noch nicht notwendig war.

In Gruppe B wurde bei 20 Patienten eine Nierenersatztherapie durchgeführt, 3 Patienten machten CAPD, 17 Patienten gingen dreimal wöchentlich zur intermittierenden Hämodialysebehandlung und 4 Patienten verfügten noch über eine ausreichende präterminale Nierenfunktion. Unter den Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz lag die durchschnittliche Dialysedauer vor Transplantation bei 20,53 +/- 19,67 Monaten (4-64 Monate) in Gruppe A und bei 20,50 +/- 19,94 Monaten (1-74 Monate) in Gruppe B.

Als Begleiterkrankungen traten die Hypertonie bei 23/25 Patienten in Gruppe A und bei 18/24 Patienten in Gruppe B auf, der sekundäre Hyperparathyreoidismus bei 15/25 Patienten in Gruppe A und bei 16/24 Patienten in Gruppe B. An einer renalen Anämie litten 19/25 Patienten in Gruppe A und 20/24 Patienten in Gruppe B. Zwei Patienten von Gruppe A und 4 Patienten in Gruppe B waren serologisch Hepatitis B oder C positiv.

Von den Empfängern der Gruppe A hatten 8 die Blutgruppe 0, 12 die Blutgruppe A, 4 die Blutgruppe B und ein Patient die Blutgruppe AB; in Gruppe B hatten 10 Patienten die Blutgruppe 0, 10 Patienten die Blutgruppe A, ein Patient die Blutgruppe B und

drei Patienten die Blutgruppe AB. Es kam bei der Gruppe A in 4 Fällen zu einer Blutgruppendifferenz zwischen Spender und Empfänger (zweimal spendete ein Patient der Blutgruppe O für einen Empfänger der Blutgruppe B, ein Spender mit Blutgruppe O auf A und ein Spender mit Blutgruppe A auf AB); in Gruppe B trat dieser Fall bei 5 Patienten auf (zwei Spender der Blutgruppe O spendeten Empfängern der Blutgruppe A, zwei Spender mit Blutgruppe O auf AB, ein Spender mit Blutgruppe A auf AB).

Der Grad der Immunisierung spielt in der Transplantation in Bezug auf Organabstoßung eine große Rolle. Es gibt drei Möglichkeiten sich durch Kontakt mit menschlichen Antigenen zu immunisieren: Vorausgegangene Organtransplantationen, eine Schwangerschaft und erhaltene Bluttransfusionen. Um das Risiko der Immunisierung und damit das Abstoßungsrisiko vor Transplantation einzuschätzen, sind folgende Parameter von Bedeutung:

- Die Anzahl der Transplantationen: 23 von 25 Patienten der Gruppe A wurden erstmalig transplantiert, zwei der Patienten hatten bereits ein Organ verloren und wurden zweitransplantiert. In Gruppe B wurden 20 von 24 Patienten erstmalig transplantiert, 3 Patienten zum zweiten Mal und ein Patient erhielt eine dritte Niere.
- Die Gabe von Bluttransfusionen: Vor Transplantation erhielten in Gruppe A 13 von 25 Patienten Bluttransfusionen (10 Patienten ein bis fünf Blutkonserven und 3 Patienten fünf und mehr Blutkonserven) und 11 von 24 Patienten der Gruppe B (8 Patienten ein bis fünf Blutkonserven und 3 Patienten über fünf Blutkonserven).
- Schwangerschaften: In Gruppe A waren 13 Frauen im gebärfähigen Alter, insgesamt waren 3 Frauen überhaupt jemals schwanger (eine Frau durchlebte eine Schwangerschaft und zwei Frauen zwei Schwangerschaften), in Gruppe B waren ebenfalls 13 Frauen im gebärfähigen Alter, wovon bereits 9 Frauen (5 Frauen hatten eine Schwangerschaft und jeweils eine Frau zwei, eine Frau drei, eine Frau vier und eine Frau sechs Schwangerschaften) schwanger waren. Drei dieser Frauen in Gruppe B erhielten von den Vätern ihrer Kinder eine Niere.

- Der Nachweis präformierter lymphozytotoxischer Antikörper: Bei keinem Patienten der Gruppe A konnten direkt präoperativ präformierte lymphozytotoxische Antikörper nachgewiesen werden, obwohl in vorausgegangenen Untersuchungen bei 4 Patienten der Gruppe A >5% lymphozytotoxische Antikörper nachweisbar waren. Bei Gruppe B waren präoperativ bei 3 Patienten >5% lymphozytotoxische Antikörper nachweisbar, wobei historisch solche bei insgesamt 6 Patienten vorhanden waren.

Zusammengefaßt kann man in Gruppe A bei 4 Patienten (ein zweitransplantiertes Patient und 3 Patienten, die mehr als 3 Blutkonserven erhalten haben) und in Gruppe B bei 6 Patienten (zwei zweitransplantierte Patienten und 4 Patienten mit mehrfachen Bluttransfusionen in der Anamnese) von einer nachweislichen Immunisierung gegen menschliche HLA-Antigene ausgehen.

Bezüglich der HLA-Histokompatibilität lag folgende Verteilung vor: In Gruppe A erhielten 3 Patienten ein komplett identisches Organ, 2 Patienten hatten nur ein Mismatch, 8 Patienten hatten 2 Mismatches und 10 Patienten erhielten ein halbidentisches Organ, ein Patient hatte 4 Mismatches und ein Patient hatte keinerlei Übereinstimmung der HLA-Antigene mit seinem Spender.

Bei Gruppe B erhielten drei Patienten ein komplett identisches Organ, ein Patient hatte ein Mismatch, 8 Patienten hatten 2 Mismatches, 7 Patienten erhielten ein halbidentisches Organ. Ein Patient hatte nur 2, 3 Patienten nur eine und ein Patient überhaupt keine Übereinstimmung der HLA-Antigene. Im Mittel war die Summe der Mismatches in der Gruppe A 2,32 (HLA A 0,72, HLA B 0,92, HLA Dr 0,68 ) und in Gruppe B bei 2,63 (HLA A 0,71, HLA B 0,96, HLA Dr 0,96).

Unter den 7 nicht verwandten Transplantationspaaren der Gruppe B lag die Summe der Mismatches im Mittel bei 3,57, mit folgender Verteilung: ein Patient erhielt eine Niere von einer Freundin mit nur 2 Mismatches, 3 Ehepartner spendeten mit 3 bestehenden Mismatches, also halbidentische Organe, entsprechend der üblichen Übereinstimmung bei durchgeführten Eltern-Kind Lebendspenden, ein Patient erhielt von seinem Ehepartner eine Niere mit 4 Mismatches und ein weiterer Ehepartner, sowie eine Freundin erhielten ein Organ mit 5 Mismatches.

Bezüglich des Risikos einer Cytomegalievirusinfektion ist die Transplantation einer Niere, eines CMV-IgG positiven Spenders auf einen CMV-IgG negativen Empfänger

als erhöht einzuschätzen, da mit der Niere eine Übertragung der Viren auf den Empfänger erfolgen kann. Kommt es unter der Immunsuppression zu einer CMV-Erkrankung eines zuvor CMV-IgG negativen Empfängers, bezeichnet man dies als primäre Cytomegalievirusinfektion. Eine Erkrankung eines CMV-IgG positiven Empfängers bezeichnet man als CMV-Reaktivierung.

In Gruppe A waren 13/25 Patienten serologisch CMV-IgG negativ und erhielten in 8/13 Fällen eine Niere von einem CMV-IgG positiven Spender, so daß in 8 Fällen eine solche Risikokonstellation vorlag. In Gruppe B waren 9/24 Patienten CMV-IgG negativ und erhielten in 4 Fällen eine serologisch CMV-IgG positive Niere. Bei einer bestehenden Risikokonstellation wurde eine antivirale Prophylaxe mit spezifischen Hyperimmunglobulinen gegen CMV-Viren in Form von Cytoglobulin durchgeführt.

Tabelle 2a.: Spendercharakteristika

	<b>Gruppe A / CSA</b>	<b>Gruppe B / Tacrolimus</b>
Anzahl der Spender	25	24
Alter in Jahren	45,16 +/- 13,85 (23-72)	46,79 +/- 12,29 (25-67)
Geschlecht m / w	14 / 11	11 / 13
Verhältnis zum Empfänger		
Geschwister ( m / w )	10 (6 / 4)	8 (5 / 3)
Eltern ( m / w )	14 (7 / 7)	9 (3 / 6)
Cousin ( m / w )	01 (1 / 0)	–
Ehepartner ( m / w )	–	5 (3 / 2)
Freunde ( m / w )	–	2 (0 / 2)
Blutgruppendifferenz	4	5
gespendete Nieren R / L	8 / 17	13 / 11

Tabelle 2b.: Empfängercharakteristika

	<b>Gruppe A / CSA</b>	<b>Gruppe B / Tacrolimus</b>
Anzahl Empfänger	25	24
Alter in Jahren	30,16 +/- 10,12 (12-66)	37,17 +/- 8,94 (20-55)
Geschlecht m / w	12 / 13	11 / 13
Dialyseart: präterminal – HD – CAPD	8 – 12 – 5	4 – 17 – 3
Dialysedauer in Monaten	20,53 +/- 19,67 (4-64)	20,50 +/- 19,94 (1-74)
Mismatches Summe A – B – Dr	2,32	2,63
Mismatches A	0,72	0,71
Mismatches B	0,92	0,96
Mismatches Dr	0,68	0,96
Anzahl Transplantationen 1. – 2. – 3.	23 – 2 – 0	20 – 3 – 1
LAK > 5% positiv	4	6
Schwangerschaften	3	9
Bluttransfusionen	13	11

## 2.2 Methoden

### 2.2.1 Untersuchungen vor Transplantation

Die Patienten wurden auf Grund ihrer bestehenden oder in naher Zukunft anstehenden terminalen Niereninsuffizienz von niedergelassenen Nephrologen mit der Bitte um Durchführung einer Lebendnierentransplantation in das Gießener Transplantationszentrum überwiesen. Zunächst wurden zum Ausschluß bestehender Kontraindikationen sowohl beim Empfänger als auch beim Spender zahlreiche Voruntersuchungen durchgeführt. Primär wurde eine ausführliche Anamnese mit

Angaben unter anderem über die Entstehung der Niereninsuffizienz, bestehende Begleiterkrankungen, durchgeführten Bluttransfusionen und abgelaufenen Schwangerschaften erhoben und eine komplette körperliche Untersuchung durchgeführt. Zum Ausschluß einer relevanten Erkrankung des kardio-pulmonalen Systems wurden ein Röntgenbild des Thorax, eine Echokardiographie, ein Elektrokardiogramm, eine Fahrradergometrie, eine Langzeit- Blutdruckmessung und eine Lungenfunktionsanalyse durchgeführt. Desweiteren wurde, um eine Erkrankung oder Anomalie der ableitenden Harnwege zu erkennen, bei allen Empfängern eine Zystoskopie mit Miktionszystourethrogramm und Bestimmung der Blasenkapazität bzw. des Restharns durchgeführt. Zur Einschätzung einer Arteriosklerose der Beckengefäße, die als Anschlußstellen der Transplantatgefäße dienen, wurde bei den Empfängern eine Röntgenaufnahme des Beckens und bei bestehendem Anhalt für Verkalkungen und bei einem Alter ab 50 Jahre außerdem eine intravenöse digitale Subtraktionsangiographie durchgeführt.

Bei allen Empfängern über 50 Jahre erfolgte zur Erkennung einer Sigmadivertikulose zusätzlich eine endoskopische Untersuchung des Sigmas. In einem solchen Fall sollte das Transplantat, unter dem Aspekt der erhöhten Gefahr einer Diverticulitisperforation unter Immunsuppression, möglichst auf die rechte Seite implantiert werden, um damit eine kotige Infektion der Transplantatniere zu vermeiden. Selbstverständlich wurden Laborparameter sämtlicher Organfunktionen analysiert: Blutbild, Differentialblutbild, Gerinnungsstatus mit Fibrinogen, AT III, Protein C, Protein S und APC-Resistenz, Leberwerte, Pankreasenzyme, Nierenretentionswerte, Kreatininkinase, Harnsäure, Cholesterin, Schilddrüsenparameter und Parathormon. Es erfolgte der Ausschluß einer immunologischen Systemerkrankungen durch die üblichen Laborparameter (IFT-ANA, ds-DNS-Ak, p- und c-ANCA). Der serologische Nachweis von bestehenden oder ausgeheilten Viruserkrankungen wie Hepatitis B/C, HIV I / II, EBV, Masern, Varizellen sowie der Nachweis von CMV IgG und IgM wurde bestimmt. Das Vorhandensein präformierter lymphozytotoxischer Antikörper wurde vierteljährlich routinemäßig im Serum getestet. Bei Nachweis von > 5% lymphozytotoxischer Antikörper im Serum galt der Patienten als immunisiert.

Die Blutgruppen zwischen Empfänger und Spender mußten kompatibel sein, das heißt entweder übereinstimmen oder verträglich sein. Ein Spender der Blutgruppe 0 kann Empfängern jeder Blutgruppe spenden und ein Empfänger der Blutgruppe AB

kann Organe von Spendern jeder Blutgruppe empfangen. Entscheidend ist das Ergebnis der Verträglichkeitsprobe, die crossmatch-Untersuchung mit Spenderlymphozyten und Empfängerserum. Nur bei negativem Ergebnis wurde eine Transplantation vorgenommen. Zur Überprüfung der Übereinstimmung der Gewebsantigene wurden beim Spender und Empfänger eine HLA-Typisierung durchgeführt.

Bei den Spendern wurden im Vorfeld prinzipiell die gleichen Untersuchungen gemacht, des weiteren noch eine genaue Überprüfung der Nierenfunktion durch Bestimmung einer endogenen Kreatininclearance im 24-Stunden Sammelurin, Sonographie des Oberbauches, Mittelstrahlurin, Urinsediment und Eiweißausscheidungsmuster im 24-Stunden Sammelurin, Durchführung einer seitengetrenten Nierenperfusionsszintigraphie sowie ein virologisches Screening auf Hepatitis, HIV, EBV und CMV. Zur Beurteilung der ableitenden Harnwege erfolgte ein iv.- Urogramm. Schließlich wurde zur exakten Beurteilung der renalen Gefäßversorgung in jedem Fall eine intraarterielle selektive Nierenangiographie durchgeführt.

Die geplanten Lebendnierentransplantationen wurden nur realisiert, wenn sich aus all diesen Untersuchungen keine manifesten Kontraindikationen gegen die Nierenspende ergaben. Ausschlusskriterien waren beim Empfänger die üblichen, wie bei jedem Patienten, der auf die Warteliste zur allogenen Leichennierentransplantation gemeldet wird: Malignome, die weniger als 5 Jahre zurück lagen, eingeschränkte Narkosefähigkeit durch hochgradige cardiale oder pulmonale Insuffizienzen, chronische Entzündungen, die unter Immunsuppression nicht beherrschbar wären, eine massive Beckenarterienverkalkungen ohne Anschlußmöglichkeiten der Transplantatgefäße. Weitere Ausschlusskriterien stellten eine ausgeprägte Non-Compliance des Patienten, psychische Akuterkrankungen oder eine bestehende Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenabhängigkeit dar. Die Spender sollten möglichst vollständig gesund sein, eine normale Nierenfunktion und einen normotonen Blutdruck aufweisen. Sie durften nicht an einer höhergradigen kardio-pulmonalen Einschränkung leiden oder an einer anderen Erkrankung, bei der ihnen die Einnierigkeit einen zusätzlichen Nachteil erbringen würde. Sowohl das Fehlen einer Infektiosität als auch Krebsfreiheit der Spender wurde vorausgesetzt.

## 2.2.2 Durchführung der Nierentransplantation

Nach gründlicher Voruntersuchung der Patienten, erfolgte die stationäre Aufnahme von Spender und Empfänger jeweils 2 Tage vor der geplanten Lebendnierentransplantation. Unmittelbar präoperativ wurde erneut die Operabilität beider Patienten in Form von körperlicher Untersuchung, Elektrokardiogramm, Röntgenbild des Thorax und Laborparametern überprüft. Es erfolgte aktuell eine Wiederholung der crossmatch-Untersuchung.

Bei der Auswahl der zu entnehmenden Niere fielen mehrere Aspekte ins Gewicht:

- die Anatomie der Nierengefäßversorgung beim Spender. Man vermeidet die Entnahme der Nieren, die mit 2 Arterien oder mehr versorgt werden, um damit das operative Risiko für den Spender möglichst gering zu halten. Dies deswegen, weil jede Arterie einzeln von der Bauchaorta abgesetzt werden müsste und insofern durch zwei getrennte Aortennähte das - zwar geringe - Blutungsrisiko sich verdoppeln würde. Außerdem vermeidet man die Entnahme einer Niere, die durch ein zusätzliches Polgefäß versorgt wird. Ein vorhandenes größeres Polgefäß würde beim Empfänger zu einem Perfusionsausfall mit nachfolgendem Parenchymdefekt und verminderter funktionstüchtiger Nierenmasse führen.
- Die Anatomie der Beckengefäße des Empfängers. Es sollte eine sichere Anastomosierung der Arteria renalis auf einem kalkarmen Abschnitt der Arteria iliaca externa oder communis möglich sein.
- Bei einem vorhandenen Peritonealdialysekatheter, der regelhaft seinen Ausgang entweder im rechten oder linken Unterbauch hat, wählten wir die gegenüberliegende Seite zur Implantation der Niere, um dadurch übergreifende Infektionen im Bereich des Peritonealkathetertunnels auf die Transplantatniere zu vermeiden. Der CAPD- Katheter wurde in derselben Sitzung entfernt.
- Eine eventuell bestehenden Platzproblematik bei Zystennieren, die bis ins kleinen Becken reichten, schränkten die Auswahl der Transplantatseite ein.



- Bei vorausgegangenen Transplantationen mit im Körper verbliebenen Transplantaten, wurde die neue Niere auf die gegenüberliegende Seite implantiert. Es wurde primär angestrebt, eine linke Niere in die rechte - und eine rechte Niere in die linke Fossa iliaca - zu implantieren. Dieses Vorgehen begründet sich darin, daß dadurch die Gefäße dorsal und das Nierenbecken mit dem Ureter ventral zu liegen kommen. Hierdurch wird ein operativer Re-Eingriff im Bereich des Nierenbeckens und des Harnleiters ohne Traumatisierung der renalen Gefäßversorgung möglich. Weiterhin sind perkutane Punktionen der Transplantatnieren mit einem geringeren Verletzungsrisiko von Nierenarterie und Nierenvene verbunden.

Nach Eröffnung des Abdomens beim Spender durch einen Transrektalschnitt wurde die Niere transperitoneal samt Harnleiter explantiert. Es erfolgte nach Präparation von Gefäßen, Umgebung und Niere zunächst ein Abklemmen der Arteria renalis von der Bauchorta, eine Abtrennung der Vena renalis von der Vena cava und eine Präparation mit Absetzen des Harnleiters von der Blase. Die Niere wurde entnommen und sofort mit einer standardisierten kalten Perfusionslösung von 4° Celsius durchspült, um eine Hypothermie zu erzielen und damit unter maximaler Reduktion des Stoffwechsels ein Überleben der Zellen unter Anoxie zu ermöglichen. Die Perfusion erfolgte so lange, bis aus dem Organ blutfreie Lösung abfloß, und das Organ homogen entfärbt war. Hierzu wurde bei allen 49 Transplantationen HTK-Lösung von Brettschneider verwendet. Bis zur nachfolgenden Implantation bei den Empfängern verblieben die Nieren steril abgedeckt in dieser 4° Celsius kalten Perfusionslösung.

Es erfolgte zunächst unter peinlichster Blutstillung bei eingelegten Wunddrainagen der Verschluss von Peritoneum, Muskelschichten und der Haut. Nach Beendigung der Hautnaht des Spenders wurde die Narkose des Empfängers eingeleitet. Der Zugang zu den Iliacalgefäßen erfolgte mittels eines eishockeyschlägerförmigen Schnitts. Nach Präparation mit Freilegung der Iliacalgefäße über 5 cm wurde eine End-zu-Seit-Anastomosierung durchgeführt. Zuerst wurde die Vena renalis an die Vena iliaca externa und die Arteria renalis an die Arteria iliaca communis oder Arteria iliaca externa anastomosiert. Nach Fertigstellung der Gefäßanschlüsse wurde die Durchblutung des Organs mit sauerstoffreichem Blut des Empfängers frei gegeben. Schließlich wurde der Harnleiter nach vorheriger Schienung mittels

Ureterenkatheters antirefluxiv mit der Harnblase nach der Methode von Gregoir verbunden. Es erfolgte die Positionierung der Niere, eine Blutstillung, die Einlage von Wunddrainagen und schichtweiser Wundverschluß.

Die Durchblutung der Niere muß aus technischen Gründen auch im Rahmen der Lebendnierentransplantation für einige Zeit unterbrochen werden. Man spricht von einer sogenannten Ischämiezeit und zwar von einer ersten warmen, einer zweiten warmen und von einer kalten Ischämiezeit. Als kalte Ischämiezeit ist die Zeit definiert, während der die Niere nicht durchblutet in einer kalten Perfusionslösung liegt. Die kalte Ischämiezeit beginnt mit dem Durchspülen der Niere und endet mit der Herausnahme der Niere aus der kalten Perfusionslösung. Die 1. warme Ischämiezeit spiegelt das Zeitintervall wieder, das mit dem Abklemmen der Arteria renalis beginnt und mit dem Beginn der Spülung der Niere mit der kalten Perfusionslösung endet. Die 2. warme Ischämiezeit charakterisiert die Zeitspanne, die benötigt wird, um die venöse und die arterielle Anastomose der Transplantatniere fertig zu stellen. Das heißt, es handelt sich um den Zeitraum, während dessen die Niere zwar mit Perfusionslösung gefüllt, aber nicht mehr gekühlt gelagert ist, sondern positioniert in der Fossa iliaca des Empfängers sich langsam aufwärmt.

Während des nachfolgenden stationären Aufenthaltes, der in der Regel drei Wochen dauerte, erfolgten täglich Laborkontrollen mit Bestimmungen der endogenen Kreatininclearance und der Vollbluttalspiegel von Tacrolimus bzw. Cyclosporin A. Die sonographische Untersuchung der Transplantatniere erfolgte dreimal wöchentlich und bei Bedarf - insbesondere bei Verdacht auf eine Abstoßung oder Schmerzen im Bereich der Transplantatniere - auch häufiger. Eine Nierenperfusionsszintigraphie wurde in der ersten postoperativen Woche dreimal und im weiteren Verlauf einmal wöchentlich durchgeführt. Perioperativ erhielten alle Patienten eine prophylaktische Antibiotikatherapie mit 2 x 0,5 g Imipenem für sechs Tage. Das Ziehen der Wunddrainagen erfolgte bis zum vierten postoperativen Tag, der transurethrale Blasenkateter wurde am fünften postoperativen Tag gezogen und die Ureterenschiene wurde bei 48 Patienten bis zum 15. postoperativen Tag zystoskopisch entfernt.

Wöchentlich wurde die Vermehrung der CMV-Viren mittels CMV-DNA-PCR getestet und das Auftreten neuer lymphozytotoxischer Antikörper kontrolliert. Es erfolgte eine Schulung der Patienten zur selbstständigen täglich mehrmaligen Durchführung der

zur Erkennung einer Abstoßung bzw. einer Infektion wichtigsten Vitalparameter wie Blutdruck, Körpertemperatur und Körpergewicht. Die Patienten wurden über die Wirkungsweise und Nebenwirkungen ihrer Medikamente aufgeklärt und erlernten das Beobachten von eventuell auftretenden Abstoßungssignalen wie Gewichtszunahmen, Beinödeme, erhöhte Temperaturen, Rückgang der Diurese, hoher Blutdruck und Organgefühl. Bei stabiler Transplantatfunktion und Beherrschen der oben genannten Punkte wurden die Patienten am 21. postoperativen Tag aus der stationären Behandlung entlassen.

Die weitere Versorgung erfolgte ambulant durch die Transplantationsambulanz. Die Patienten wurden engmaschig einbestellt. Es wurden auch hier jeweils Blutentnahmen für die transplantationsrelevanten Laborparameter abgenommen, einschließlich der Bestimmung der endogenen Kreatininclearance im 24-Stunden-Sammelurin. Ein Urinsediment sowie eine Sonographie der Transplantatniere wurden durchgeführt. Es erfolgten jeweils eine symptombezogene körperliche Untersuchung, eine Besprechung der aufgetretenen Probleme und die sich daraus ergebenden Änderungen in der medikamentösen Therapie.

### 2.2.3 Durchführung der Immunsuppression

Die immunsuppressiven Protokolle bestanden bei beiden Gruppen aus Prednisolon und Azathioprin in Kombination mit einem der beiden Calcineurininhibitoren: Gruppe A erhielt Cyclosporin A und Gruppe B Tacrolimus. Zwei Abende vor der Transplantation nahmen die Empfänger bereits Azathioprin mit einer initialen Dosis von täglich 4 mg/kg Körpergewicht ein. Am Morgen der Transplantation erhielten die Empfänger beider Gruppen 100 mg Prednisolon, intraoperativ wurde 1g Methyl-Prednisolon intravenös verabreicht. Das Prednisolon wurde ab dem fünften postoperativen Tag zunächst täglich um 10 mg, im weiteren Verlauf um 5 mg reduziert bis auf 25 mg, ab diesem Zeitpunkt erfolgte eine wochenweise Reduktion um jeweils 5 mg bis auf eine Tagesdosis von 10 mg. Die weitere Reduktion des Prednisolons erfolgte in 6-monatigen Abständen um jeweils 2,5 mg bis zum völligen Ausschleichen, vorausgesetzt, es traten keine Abstoßungen auf.

Zur Vermeidung des Eintretens eines frühen nephrotoxischen Schadens wurde mit der Gabe des jeweiligen Calcineurininhibitors Cyclosporin A bzw. Tacrolimus erst beim Erreichen einer Kreatininclearance von über 25 ml/min begonnen.

Bei allen Patienten der Gruppe A konnte die Gabe von Cyclosporin A ab dem 2. postoperativen Tag mit einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht per os begonnen werden. Die weitere Dosierung richtete sich nach den täglich bestimmten Cyclosporinvollbluttalspiegeln aus EDTA-Blut. Im ersten halben Jahr nach Transplantation wurden Spiegel von 300 ug/l, im späteren Verlauf wurden Spiegel von 200 - 250 ug/l angestrebt.

In Gruppe B wurde bei 22 Patienten ebenfalls ab dem 2. postoperativen Tag mit der Calcineurininhibitortherapie in Form von Tacrolimus begonnen. Bei zwei Patienten der Gruppe B wurde auf Grund von chirurgischen Komplikationen in einem Fall erst ab dem vierten und im zweiten Fall erst ab dem fünften Tag eine ausreichende Nierenfunktion von 25 ml/min Kreatininclearance erreicht, so daß der Einsatz von Tacrolimus erst dann erfolgte. Die initiale Dosierung lag bei 0,15 mg/kg Körpergewicht, die weitere Dosierung richtete sich nach den Tacrolimusvollbluttalspiegeln. Angestrebt wurden im ersten halben Jahr nach Transplantation Spiegel zwischen 10 und 15 ug/l, im weiteren Verlauf Spiegel von 5 - 9 ug/l.

Bei ausreichenden Spiegeln der Calcineurininhibitoren erfolgte in beiden Gruppen eine schrittweise Reduktion der Azathiopridosis auf 100 mg/d als Erhaltungstherapie. Als Abstoßungsprophylaxe erhielt in Gruppe A ein Patient wegen maximaler HLA-Inkompatibilität eine Induktionstherapie mit ATG über 10 Tage. In Gruppe B wurde eine Abstoßungsprophylaxe bei 3 Patientinnen durchgeführt, die eine Niere von ihrem Ehemann, dem Vater ihrer Kinder, gespendet bekamen und somit mit einer latenten Immunisierung gegen die väterlichen Antigene zu rechnen war, was die Gefahr einer frühen vaskulären Abstoßung in sich birgt.

#### 2.2.4 Erkennen und Therapieren einer Cytomegalievirusinfektion

Eine Cytomegalievirusinfektion kann die verschiedensten Krankheitssymptome aufweisen. Bei Gesunden verläuft die Infektion in >90% asymptomatisch. In wenigen Fällen kommt es zu einem Mononukleose ähnlichen Krankheitsbild mit Lymphadenopathie oder leichter Hepatitis. Bei Patienten unter Immunsuppression ist

der Verlauf schwerer. Von einer primären CMV-Infektion spricht man, wenn ein serologisch negativer Empfänger ein CMV-IgG positives Organ oder CMV-IgG positive Blutkonserven erhält. Eine sekundäre CMV-Infektion entsteht bei einem serologisch positiven Empfänger entweder durch eine Reaktivierung des eigenen Virusstammes unter Immunsuppression, oder durch eine CMV-Superinfektion über die Transplantation eines CMV-IgG positiven Organs oder über die Gabe CMV-IgG positiver Bluttransfusionen. In den Transplantatnieren befinden sich die CMV-Viren in Endothelzellen oder in Passenger-Leukozyten. In den Blutkonserven sind sie in inaktiver Form in den T-Zellen und in Monozyten enthalten. Histologisch zeigt sich eine lymphoplasmazelluläre Entzündung mit Riesenzellen und viralen Einschlusskörperchen: den Eulenaugenzellen. Eine Übertragung der Viren kann außer durch Gabe von Bluttransfusionen und Organtransplantationen durch Schmier- und Tröpfcheninfektion und durch Sexualkontakt erfolgen. Die Inkubationszeit wird auf 3-6 Wochen geschätzt. In der Regel sind die Krankheitsverläufe bei serologisch negativen Empfängern schwerer und langwieriger.

Typisch ist bei nierentransplantierten Patienten das Auftreten der Erkrankung 6-8 Wochen nach Transplantation. Es kommt bei den Patienten zu erhöhten Temperaturen, Glieder- und Gelenkschmerzen, Schlappeheit und Müdigkeit. Im Blut sind in vielen Fällen eine Leukopenie, Thrombopenie, ein CRP-Anstieg und Transaminasenerhöhung nachweisbar. Parallel dazu erfolgt eine Vermehrung der Viren, nachweisbar über die Bestimmung von immediate-early-antigen (in >95% der Fälle als erstes Anzeichen einer CMV- Infektion positiv) oder der direkte Nachweis der CMV-DNA mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR).

Im Rahmen einer CMV-Infektion gibt es verschiedene Organmanifestationen: es kann zu einer Mitbeteiligung der Leber kommen, erkennbar an der Erhöhung der Transaminasen. Einige Patienten erleiden eine interstitielle CMV-Pneumonie mit trockenem Husten und Dyspnoe und in manchen Fällen kommt es zu einem gastrointestinalen Befall mit Ulcera im Ösophagus, Duodenum, Cöcum oder Kolon, einhergehend mit Übelkeit, Erbrechen und Durchfällen. Wichtig ist hier die Endoskopie mit Gewinnung von Biopsien, die den Nachweis von typischen Eulenaugenzellen zeigen. In seltenen Fällen kann es auch zu einer CMV-Enzephalitis kommen mit Bewußtseinstrübungen, Krampfanfällen und Meningismus. Eine CMV-Chorioretinitis tritt bei nierentransplantierten Patienten nur sehr selten auf.

In einigen Fällen kann es zu einer Mitbeteiligung der Transplantatniere mit Entwicklung einer CMV-Transplantatglomerulopathie kommen, die gelegentlich mit einer CMV-getriggerten Abstoßungsreaktion einher gehen kann.

Im Gießener Zentrum erfolgte aus diesen Gründen bei allen Patienten eine wöchentliche Kontrolle der CMV-DNA-PCR nach Transplantation. Bei einer Risikokonstellation wurde eine CMV-Prophylaxe mit einer wöchentlichen Gabe von CMV-Hyperimmunglobulin (4ml/kg Körpergewicht), präoperativ beginnend bis zur sechsten postoperativen Woche, durchgeführt. Bei klinischem Verdacht auf eine CMV-Erkrankung mit Auftreten einer Serokonversion und / oder einer positive CMV-DNA-PCR wurde eine intravenöse Therapie mit Ganciclovir mit 5mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden über 10-14 Tage eingeleitet. Bei einer eingeschränkten Kreatininclearance erfolgte die entsprechende Anpassung der Ganciclovirdosis. Im Falle einer primären Erkrankung erfolgte erneut für die ersten drei Tage die intravenöse Gabe von einem CMV-Hyperimmunglobulin. Parallel dazu wurde die Immunsuppression durch vorübergehendes Absetzen des Azathioprin reduziert. Eine beginnende Ausheilung der CMV-Infektion war vorwiegend an der Besserung der klinischen Symptomatik und an der Bildung von CMV-IgM zu erkennen.

### 2.2.5 Erkennen und Therapieren einer Abstoßungsperiode

Nach Transplantation und stationärer Entlassung des Patienten erfolgten engmaschige Kontrollen in der Transplantationsambulanz. Die Patienten hatten während des stationären Aufenthaltes eine selbstständige Messung von Blutdruck, Körpergewicht, Puls und Temperatur erlernt. Sie beobachteten ihren Körper und wußten möglicherweise auftretende Abstoßungszeichen wie Gewichtszunahmen, Temperaturanstiege, Rückgang der Diurese, Entwicklung einer Hypertonie oder Beinödeme, entstehendes Druckgefühl in der Organgegend richtig zu deuten.

Traten ein oder mehrere solcher Symptome im Zusammenhang mit einem Kreatininanstieg, einem Rückgang der Kreatininclearance, einer neuen Proteinurie oder einem sonographischen Nachweis einer Nierenparenchymschwellung sowie

einer in der Nierenperfusionsszintigraphie nachweisbaren verschlechterten tubulären Funktion auf, war der Verdacht auf eine Abstoßungsreaktion naheliegend.

Zunächst erfolgte der Ausschluß anderer Ursachen einer Kreatininerhöhung in Form von Cyclosporintoxizität, Tubulusnekrosen, Infektionen, Abflußstörungen oder funktionellen Ursachen einer verschlechterten Organperfusion. Schließlich wurde in solchen Fällen eine perkutane sonographisch gesteuerte Feinnadelbiopsie der Transplantatniere durchgeführt. Das gewonnene Biopat sollte repräsentativ sein, das heißt, es sollte Rinde, Mark, mindestens 10 Glomerula und Gefäße enthalten, um als aussagekräftig zu gelten.

Zur Einstufung der akuten Abstoßung wurde nach dem Klassifikationsschema nach Banff verfahren. Hier werden 5 Schweregrade der akuten Abstoßung und die sogenannte "Borderline"- Veränderung unterschieden. Als entscheidendes Kriterium gelten eine Infiltration der Tubuli durch mononukleäre Entzündungszellen, eine sogenannte Tubulitis, sowie eine intimale Arteriitis. Eine interstitielle Entzündung per se reicht nicht für die Diagnose einer akuten Abstoßung. Es erfolgte in allen acht Fällen unserer beider Gruppen eine Transplantatbiopsie. Eine Biopsie wurde in Litten durchgeföhrt und von den dortigen Pathologen ausgewertet.

Bei biopsisch gesicherter akuter Abstoßung erfolgte eine entsprechende pulsatile Therapie mit intravenöser Gabe von 250 mg/d Methyl-Prednisolon über 5-6 Tage in Kombination eines H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten als prophylaktisches Magenschutztherapeutikum. Um eine Reabstoßung zu verhindern, erfolgte nach der pulsatilen Methyl-Prednisolontherapie eine vorübergehende Höherdosierung der oralen Prednisolondosierung auf 25 mg/d und anschließend eine wochenweise Reduktion um je 5mg bis auf die Ausgangsdosis bei Auftreten der Abstoßungsepisode.

Eine therapeutische Beherrschung der Abstoßung wurde angenommen, wenn es nach 6 Tagen zu einer Verbesserung der Kreatininwerte und der oben genannten klinischen Symptome kam. Es handelte sich somit in solchen Fällen um eine steroidsensible akute Abstoßung. Im Gegensatz dazu bezeichneten wir das fehlende Ansprechen bei weiterhin bestehenden Abstoßungssymptomen und fehlendem Abfallen der Kreatininwerte als steroidresistente akute Abstoßung. Bei diesen Patienten erfolgte eine zusätzliche Therapie mit Anti-Thymozyten-Globulinen von Fresenius mit 4 mg/kg Körpergewicht über 10 Tage.

Erreichten die Patienten wieder ihre Ausgangsnierenfunktion, wurde angenommen, daß es zu einer restitutio ad integrum gekommen ist und von keiner bleibenden

Schädigung des Nierenparenchyms ausgegangen werden mußte. Blieben die Kreatininwerte auf einem höheren Niveau, mit einer dem Ausgangswert gegenüber verminderten Kreatininclearance, mußte man von einer bleibenden Schädigung mit Verlust von funktionstüchtigen Nierenanteilen ausgehen.



## 2.2.6 Bestimmung von Laborparametern

Die Kreatininwerte aus dem Serum und dem 24-h Sammelurin wurden nach der kinetischen Jaffe- Methode mit Hilfe eines Hitachi- Geräts und den Reagenzien von Roche im Zentrallabor der Klinischen Chemie des Gießener Universitätsklinikums bestimmt. Die Angaben erfolgten in mg/dl.

Die Kreatininclearance wurde nach folgender Formel berechnet:

$$C = \frac{U \times V \times 1,73}{S \times t \times KO} = \text{ml / min / 1,73 m}^2$$

C = Clearance

U = Konzentration von Kreatinin im Urin in mg/dl

V = Urinvolumen in 24 h

S = Konzentration von Kreatinin im Serum in mg/dl

t = Sammelperiode in Minuten, 24 h = 1440 min

KO = Körperoberfläche des Patienten, aus Normogramm ermittelt

1,73 = Standardkörperoberfläche einer 75 kg schweren Person in m<sup>2</sup>.

Die Bestimmung der Tacrolimusspiegel erfolgte aus EDTA Blut über den MEIA-Test, mit Hilfe eines Evert IMX Geräts. Für die Cyclosporinvollbluttalspiegel wurde ein Evert TDX Gerät und ein FETIA-Testverfahren verwendet. Beide Tests sind monoklonale Immunoessays. Die Spiegel wurden in ug/l angegeben. Auch diese Untersuchungen wurden im Zentrallabor der Klinischen Chemie des Universitätsklinikum Gießen durchgeführt.

## 2.2.7 Statistische Methoden

Aus den Ergebnissen der Untersuchungen wurden arithmetische Mittelwerte errechnet. Minimale und maximale Meßwerte wurden zur Angabe von Spannweiten hervorgehoben, es erfolgt die Angabe in Klammern. Bei einigen Merkmalen wurden zur Charakterisierung der Merkmalsverteilungen Standardabweichungen angegeben. Zum Vergleich quantitativer - nicht unbedingt normalverteilter - Merkmale wurde der nicht parametrische U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney verwendet.

Zur Berechnung von Häufigkeiten bestimmter qualitativer Merkmale wurde der two-tailed Fischer-Exact-Test aus der Gruppe der  $X^2$ -Tests angewendet. Einige Angaben erfolgten in Prozenten.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Patientenüberleben

Die Nachbeobachtungszeit liegt bei Gruppe A im Durchschnitt bei 50 +/- 13 Monaten (28-77 Monate), bei Gruppe B auf Grund der chronologischen Reihenfolge der Zuordnung erst bei durchschnittlich 25 +/- 5 Monate (13-33 Monate). Das Patientenüberleben liegt in beiden Gruppen bei 100%, sowohl die Spender als auch die Empfänger beider Gruppen sind am Leben (Abbildung 1).

### 3.2 Transplantatüberleben

In Gruppe A zeigt sich aktuell bei 96% (24/25 Patienten) eine stabile Nierenfunktion mit durchschnittlichen Kreatininwerten von 1,82 +/- 0,53 mg/dl (1,1-3,5 mg/dl) und einer durchschnittlichen Kreatininclearance von 56,8 +/- 20,29 ml/min (22,0-99,8 ml/min). Ein Patient in Gruppe A hat sein Transplantat bei einer ausgeprägten Non-Compliance durch Nichteinnahme seiner immunsuppressiven medikamentösen Therapie nach 69 Monaten im Rahmen einer chronischen Abstoßungsreaktion verloren (Abbildung 1).

In Gruppe B haben 100% der Patienten eine stabile Nierenfunktion mit aktuell durchschnittlichen Kreatininwerten von 1,48 +/- 0,41 mg/dl (0,9-2,5 mg/dl) und einer durchschnittlichen Kreatininclearance von 65,55 +/- 20,16 ml/min (25,0-107,8 ml/min). Während die aktuellen Kreatininwerte in Gruppe B signifikant ( $p < 0,05$ , berechnet nach Mann-Whitney-U-Wilcoxon Rank Test) niedriger als in Gruppe A liegen, unterscheiden sich die übrigen Kreatininwerte nach 3 Tagen, 3 Monaten und bei Entlassung, sowie die Kreatininclearances zu diesen Zeitpunkten nicht signifikant. Sie sind in Abbildung 2a und 2b zusammengestellt.

### Patienten- und Transplantatüberleben Mai 1993- Oktober 1998

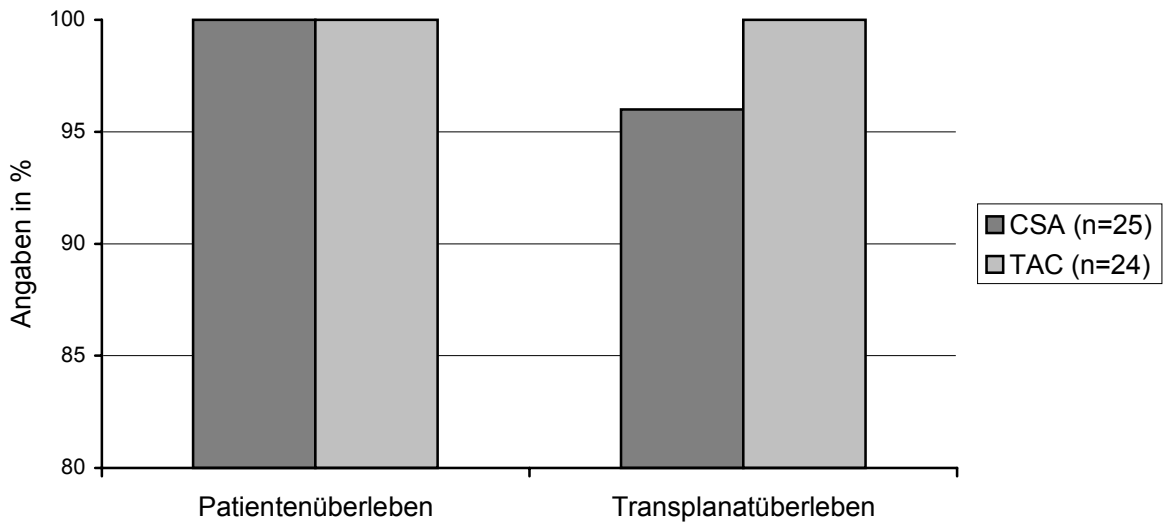


Abbildung 1: Patienten- und Transplantatüberleben von Mai 1993 - Oktober 1998

### Kreatininwerte nach Transplantation

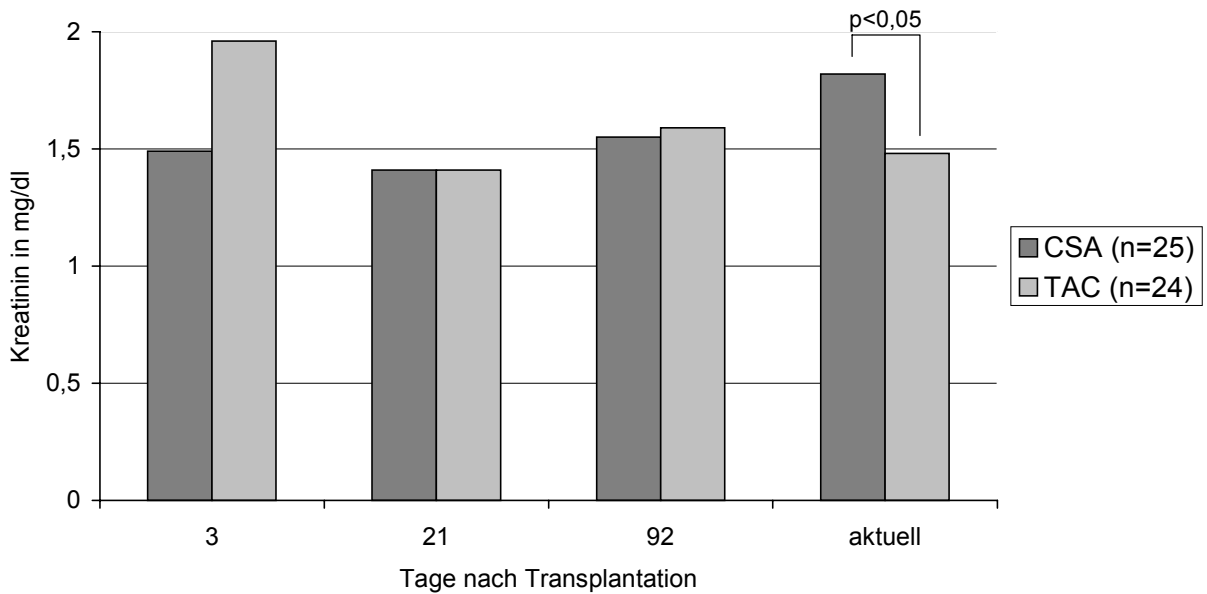


Abbildung 2a: Kreatininwerte nach Transplantation

(Signifikanz berechnet nach Mann-Whitney-U-Wilcoxon Rank Test)

## Kreatininclearance nach Transplantation

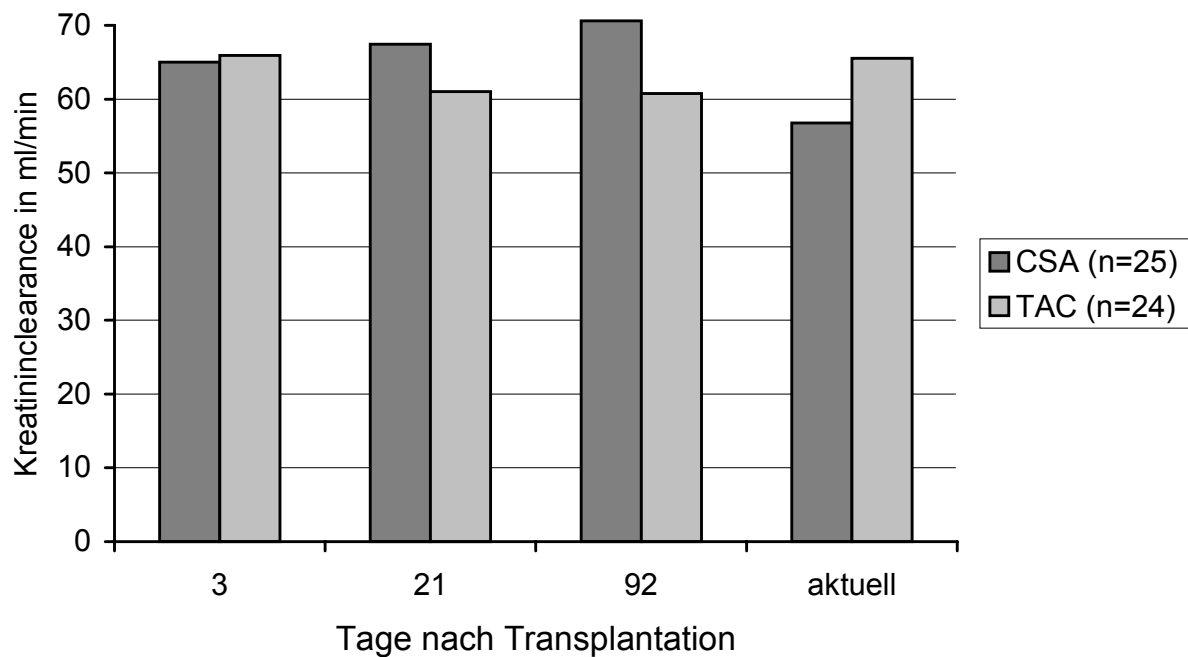


Abbildung 2b: Kreatininclearance nach Transplantation

### 3.3 Auftreten eines akuten Nierenversagens und Komplikationen

Bezüglich der Auswahl der transplantierten Nieren kam es zu folgender Verteilung: Bei Gruppe A wurden 8 rechte Nieren entnommen und linksiliacal transplantiert, bei 17 Patienten entnahm man die linke Niere zur rechtsiliacalen Transplantation. In Gruppe B wurden 12 rechte Nieren zur linksiliacalen Transplantation entnommen und 11 linke Nieren zur rechtsiliacalen Transplantation. Eine rechte Niere wurde - aus Gründen einer Zweittransplantation mit einer linksiliacal verbliebenen Niere - rechtsiliacal transplantiert.

Betrachtet man die Ischämiezeiten der beiden Gruppen, so zeigt sich in Gruppe A eine mittlere kalte Ischämiezeit von 126,84 +/- 40,66 Minuten (46-242 Minuten), bei Gruppe B liegt die kalte Ischämiezeit im Bereich von 101,25 +/- 28,15 Minuten (45-169 Minuten). Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) beider Zeiten im Mann-Whitney-U-Wilcoxon Rank Test. Die kalte Ischämiezeit in Gruppe B war

signifikant kürzer als in Gruppe A. Die 2. warme Ischämiezeit errechnete sich in Gruppe A im Durchschnitt auf 27 +/- 5,73 Minuten (17-42 Minuten) und bei Gruppe B auf 29,33 +/- 5,25 Minuten (15-40 Minuten). Die erste warme Ischämiezeit lag bei allen 49 Patienten beider Gruppen bei einer Minute.

Chirurgische Komplikationen traten bei keinem der Patienten in Gruppe A auf, dagegen bei drei Patienten in Gruppe B und zwar hatte eine Patientin eine Nierenarterienanastomoseninsuffizienz mit spritzender Nachblutung, die einen notfallmäßigen operativen Eingriff am selben Tag mit Reanastomosierung der Nierenarterie notwendig machte. Bei einem zweiten Patienten kam es am 7. postoperativem Tag zu einer Ureterenanastomoseninsuffizienz, die durch konservative Therapie, und zwar durch das Belassen eines transurethralen Blasenkatheters für weitere 10 Tage zur Druckentlastung der genähten Blasenwand bei liegender Ureterenschiene, beherrscht wurde. Der dritte Patient mußte auf Grund eines künstlichen Herzklappenersatzes, um eine Thromboembolisation zu vermeiden, frühzeitig antikoaguliert werden. Dies führte bereits in der frühen postoperativen Phase zu rezidivierenden schwerwiegenden Hb-relevanten Nachblutungen im Transplantatbereich, die mehrfache Hämatomausräumungen erforderlich machten.

Bei keinem der Spender beider Gruppen traten chirurgische Komplikation auf. Alle transplantierten Nieren in Gruppe A nahmen sofort ihre Funktion auf. In Gruppe B kam es bei zwei Fällen auf Grund der chirurgischen Komplikationen zu einem verzögerten Abfall des Serumkreatinins. Bei keinem der Patienten trat ein akutes dialysepflichtiges Nierenversagen auf (Tabelle 3).

### 3.4 Infektionsinzidenz und Nebenwirkungsprofil

In Gruppe A kam es bei 8 Patienten zu einer Risikokonstellation bezüglich des CMV-Status. Vier dieser Patienten erkrankten trotz einer prophylaktisch durchgeführten Cytoglobingabe an einer primären CMV-Infektion und 2 Patienten reaktivierten die Cytomegalieinfektion unter der Immunsuppression. In Gruppe B lag die

Risikokonstellation bei 4 Patienten vor, hiervon erkrankten 3 an einer primären CMV-Infektion. Bei einem Patienten kam es zu einer Reaktivierung der Infektion.

Die Inzidenz bakterieller Erkrankungen, insbesondere Infektionen der ableitenden Harnwege, der Lunge und der Operationswunde zeigte in beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied.

### Cytomegalievirusinfektion nach Transplantation

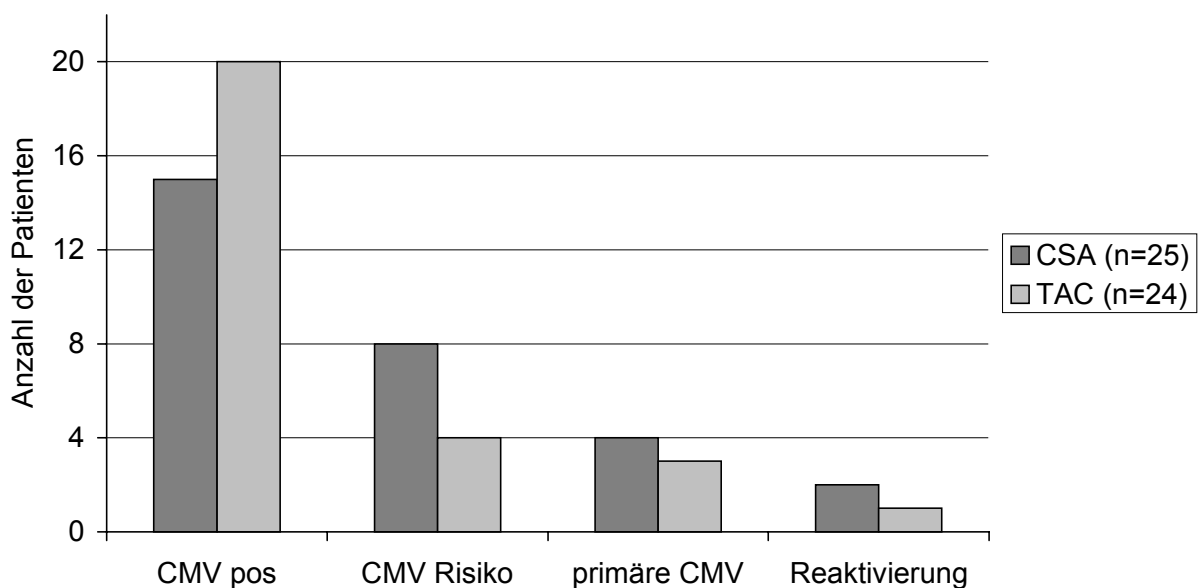


Abbildung 3: Cytomegalievirusinfektion nach Transplantation

Ein new-onset Diabetes trat bei einer Patientin der Gruppe B auf, die zum dritten Mal ein Nierentransplantat erhielt. Zur Einstellung des Diabetes genügte die Therapie mit Sulfonylharnstoff. Tremor, Kopfschmerzen und Gelenkbeschwerden traten bei beiden Gruppen in gleicher Häufigkeit und insbesondere bei hohen Spiegeln passager auf. Eine Hypertrichose trat bei 36 % und eine Gingivahyperplasie bei 24% in Gruppe A auf, im Gegensatz dazu bei keinem der Patienten in Gruppe B. In Gruppe B klagten über eine passagere Alopezie 25% und 50% über einen vorübergehenden Juckreiz. Diese Nebenwirkungen wurden bei keinem Patienten der Gruppe A beobachtet. Keiner der Patienten beider Gruppen erkrankte an einem Lymphom oder an einem malignen Geschehen.

### 3.5 Immunsuppression

In Gruppe A lagen nach drei Monaten die Cyclosporinspiegel bei einer durchschnittlichen täglichen Dosierung von 4,53 +/- 1,33 mg/kg Körpergewicht (2,6-8,0 mg/kg Körpergewicht) im Durchschnitt bei 263,8 +/- 52,59 ug/l (150-400 ug/l). Aktuell lagen die Cyclosporinspiegel bei einer mittleren täglichen Dosierung von 3,87 +/- 0,83 mg/kg Körpergewicht (2,27-5,30 mg/kg Körpergewicht) bei durchschnittlich 220,84 +/- 49,34 ug/l (97-306 ug/l).

Die durchschnittlichen Tacrolimusspiegel in Gruppe B lagen nach 3 Monaten bei 11,0 +/- 2,89 ug/l (6-20 ug/l) bei einer mittleren täglichen Gabe von 0,10 +/- 0,05 mg/kg Körpergewicht (0,02-0,2 mg/kg Körpergewicht). Aktuell errechnen sich die mittleren Spiegel von Tacrolimus auf 8,69 +/- 1,55 ug/l (6-12 ug/l) bei einer täglichen Dosierung von durchschnittlich 0,07 +/- 0,04 mg/kg Körpergewicht (0,01-0,16 mg/kg Körpergewicht).



Tabelle 3: Darstellung der Ergebnisse beider Gruppen

	<b>Gruppe A / CSA (n=25)</b>	<b>Gruppe B/ TAC (n=24)</b>
Patientenüberleben	25/25	24/24
Transplantatüberleben	24/25	24/24
Nachbeobachtungszeit	50 +/- 13 Monate	25 +/- 5 Monate
Kreatininwerte mg/dl		
nach 3 Tagen	1,49 +/- 0,33	1,96 +/- 1,48
nach 21 Tagen	1,41 +/- 0,49	1,41 +/- 0,38
nach 92 Tagen	1,55 +/- 0,42	1,59 +/- 0,40
aktuell	1,82 +/- 0,53	1,48 +/- 0,41
Kreatininclearance ml/min		
nach 3 Tagen	65,00 +/- 23,11	65,90 +/- 26,79
nach 21 Tagen	67,44 +/- 25,85	60,98 +/- 20,16
nach 92 Tagen	70,61 +/- 37,87	60,78 +/- 21,64
aktuell	56,80 +/- 20,29	65,55 +/- 20,16
akute Rejektionen	7/25 = 28%	1/24 = 4,2%
Medikamentenspiegel ug/l	220,84 +/- 49,34	8,69 +/- 1,55
chirurgische Komplikationen	0/25	3/24
akutes Nierenversagen	0/25	0/24
kalte Ischämiezeit min	126,84 +/- 40,66	101,24 +/- 28,15
Cytomegalievirusinfektion		
Risiko	8/25	4/24
primäre Infektion	4/25	3/24
Reaktivierung	2/25	1/24
Nebenwirkungen		
Gingivahyperplasie	6/25	0/24
Hypertrichose	9/25	0/24
passagere Alopezie	0/25	6/24
new-onset Diabetes	0/25	1/24
Juckreiz	0/25	12/24

### 3.6 Inzidenz akuter Rejektionen

Während eine akute Abstoßung im ersten Jahr nach Transplantation bei 7 Patienten der Gruppe A auftrat, zeigte sich dagegen eine akute Abstoßung nur bei einer Patientin der Gruppe B, das entspricht einer Abstoßungsinzidenz von 28% in Gruppe A versus 4,2% in Gruppe B. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ , berechnet nach Two Tailed Fisher Exact Test). Alle Nieren mit Verdacht auf akute Abstoßung der Gruppen A und B wurden biopsiert und histologisch bestätigt. Eine der sieben akuten Abstoßungen in Gruppe A war nicht steroidsensibel und wurde nach 6 Tagen mit ATG therapiert. In diesem Fall konnte nach Abstoßungstherapie keine Regenerierung der Nierenfunktion auf die Kreatininausgangswerte erreicht werden und es blieb ein dauerhafter Schaden der Nierenfunktion zurück. Bei einer anderen Patientin in Gruppe A kam es im weiteren Verlauf zu einer zweiten akuten Abstoßungsepisode am 52. postoperativen Tag, beide Abstoßungen ließen sich mit Methyl-Prednisolon gut therapieren und es trat keine Defektheilung auf.

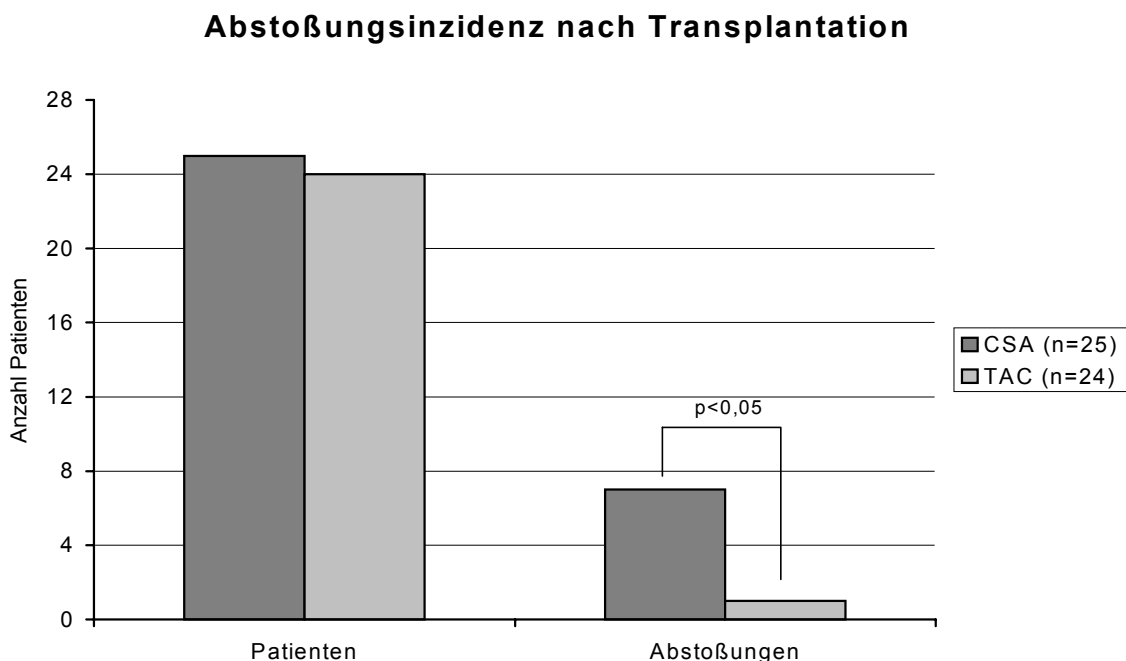


Abbildung 4: Abstoßungsinzidenz nach Transplantation  
(Signifikanz berechnet nach Two Tailed Fisher's Exact Test)

Die akuten Abstoßungen ereigneten sich bei Gruppe A im Mittel nach 35,86 +/- 13,55 Tagen (20-58 Tagen) nach Transplantation. Die Cyclosporinvollblutspiegel lagen beim Auftreten der akuten Abstoßungsepisode durchschnittlich bei 265,57 +/- 35,96 ug/l (234-317 ug/l). Das durchschnittliche Alter der 7 Patienten lag bei 30,8 +/- 16,5 Jahren (12-66 Jahre). Unter den 7 Abstoßungskandidaten waren 4 Frauen und 3 Männer, alle Patienten wurden erstmalig transplantiert, nur eine Patientin hatte nach Transfusion von 8 Blutkonserven nachweisbar lymphozytotoxische Antikörper gebildet. Insgesamt hatten 2 Patienten Bluttransfusionen vor Transplantation erhalten und eine Patientin hatte vor der Transplantation 2 Kinder zur Welt gebracht. 6 Patienten erhielten die Niere von einem Elternteil (3 Mütter, 3 Väter) und ein Patient von seiner Schwester, so daß in vier Fällen nur 2 Mismatches, bei 3 Patienten jeweils 3 Mismatches vorlagen. Eine CMV-Risikokonstellation lag bei 3 Patienten vor, von denen zwei an einer primären CMV-Infektion erkrankten und ein Patient an einer Reaktivierung der CMV-Infektion (Tabelle 4a / b)

In Gruppe B zeigte sich dagegen nur eine Patientin mit zwei aufeinander folgenden Abstoßungsepisoden. Die erste Abstoßung trat am 8. postoperativen Tag bei einem Tacrolimusspiegel von 10 ug/l auf. Die Biopsie zeigte Zeichen einer schweren floriden Rejektion. Es erfolgte eine 6-tägige Abstoßungstherapie mit Methyl-Prednisolon und bei anhaltenden Abstoßungszeichen die anschließende Gabe von Anti-Thymozyten-Globulin. Zu diesem Zeitpunkt war das erneut durchgeführte crossmatch mit den Lymphozyten des Spenders positiv. Die zweite Abstoßung ereignete sich am 60. postoperativen Tag bei einem Tacrolimusspiegel von 17 ug/l. Diese erneute Abstoßungsepisode erwies sich als steroidsensibel. Es kam nach Gabe von Methyl-Prednisolon zu einem Abfall der Kreatininwerte. Beide Abstoßungsepisoden hinterließen keinen bleibenden meßbaren Nierenschaden.

Bei dieser Patientin handelte es sich um eine 33-jährige Frau, die auf Grund einer chronischen Glomerulonephritis niereninsuffizient wurde, sie war zweitransplantiert, dialysierte insgesamt für 9 Monate, durchlebte in der Vorgeschichte eine Schwangerschaft und hatte >10 Bluttransfusionen in der Vergangenheit erhalten. Im Serum der Patientin ließen sich mehrfach 99% lymphozytotoxische Antikörper nachweisen, so daß in diesem Fall ein hoch immunisierter Status vorlag und ein hohes Risiko für eine akute Abstoßung bestand. Ihr 26-jähriger Bruder spendete ihr

eine Niere, die zwei Mismatches aufwies. Die Blutgruppen stimmten überein. Im weiteren postoperativem Verlauf nach den beiden Abstoßungsepisoden kam es zu einer Reaktivierung der CMV-Infektion (Tabelle 4c).

Tabelle 4a: Charakteristika der Abstoßungskandidaten der Gruppe A (CSA )

	<b>Patient 1</b>	<b>Patient 2</b>	<b>Patient 3</b>	<b>Patient 4</b>
Empfängeralter Jahre	26	26	29	17
Geschlecht Empfänger	weiblich	weiblich	weiblich	weiblich
Spenderalter Jahre	46	55	61	39
Geschlecht Spender	weiblich	männlich	männlich	weiblich
Verhältnis S zu E	Mutter	Vater	Vater	Mutter
Dialysedauer Monate	55	64	5	0
Summe Mismatches	3	3	2	3
HLA DR Mismatches	1	1	1	1
Schwangerschaften	0	0	2	0
Blutkonserven	0	8	3	0
Leukozytäre Ak > 5%	nein	ja	nein	nein
CMV Risiko: S +, E -	ja	ja	ja	nein
CMV Erkrankung	nein	primär	primär	nein
Anzahl Transplantation	1.	1.	1.	1.
Anzahl Abstoßung	1	1	1	2
Spiegel Abstoßung ug/l	250	234	236	1./2.: 317/200
Tag der Abstoßung	20	44	32	1./2.: 36/52
Urbasensensibel	nein	ja	ja	1./2.: ja/ja
Kreatinin aktuell mg/dl	3,0	2,5	2,0	1,8

Tabelle 4b: Charakteristika der Abstoßungskandidaten der Gruppe A (CSA )

	<b>Patient 5</b>	<b>Patient 6</b>	<b>Patient 7</b>	<b>Mittelwerte</b>
Empfängeralter Jahre	66	40	12	30,8+/-16,5
Geschlecht Empfänger	männlich	männlich	männlich	w : m = 4 : 3
Spenderalter Jahre	72	66	46	55,0 +/- 11,1
Geschlecht Spender	weiblich	männlich	weiblich	w : m = 4 : 3
Verhältnis S zu E	Schwester	Vater	Mutter	M:V:S=3:3:1
Dialysedauer Monate	48	6	32	30 +/- 24,52
Summe Mismatches	2	2	2	2,43 +/- 0,49
HLA DR Mismatches	1	1	0	0,85
Schwangerschaften	0	0	0	1 x 2 SS
Blutkonserven	0	0	0	2x ja, 5x nein
Leukozytäre Ak > 5%	nein	nein	nein	1x ja, 6x nein
CMV Risiko: S +, E -	nein	nein	nein	3x ja, 4x nein
CMV Erkrankung	nein	reaktiviert	nein	2x pri, 1x rea
Anzahl Transplantation	1.	1.	1.	6 x 1, 1 x 2
Anzahl Abstoßung	1	1	1	6 x 1, 1 x 2
Spiegel Abstoßung ug/l	255	317	250	265,5 +/-36
Tag der Abstoßung	20	41	58	35,86+/- 13
Urbasonsensibel	ja	ja	ja	6x ja, 1x nein
Kreatinin aktuell mg/dl	1,8	1,9	1,1	2,0 +/- 0,36

Tabelle 4c: Charakteristika der Abstoßungskandidatin der Gruppe B (Tacrolimus)

	<b>Patientin 1</b>
Empfängeralter Jahre	33
Geschlecht Empfänger	weiblich
Spenderalter Jahre	26
Geschlecht Spender	männlich
Verhältnis S zu E	Bruder
Dialysedauer Monate	9
Summe Mismatches	2
HLA DR Mismatches	1
Schwangerschaften	1
Blutkonserven	10
Leukozytäre Ak > 5%	ja
CMV Risiko: S +, E -	nein
CMV Erkrankung	reaktiviert
Anzahl Transplantation	2.
Anzahl Abstoßung	2
Spiegel Abstoßung ug/l	1./2.:10/17
Tag der Abstoßung	1./2. : 8./60.
Urbasensensibel	1./2. :nein/ja
Kreatinin aktuell mg/dl	1,0

## 4. Diskussion

Die Patientenüberlebensraten in unserer Studie sind in beiden Gruppen gleich und liegen bei 100%. Wichtig ist dabei aber die Berücksichtigung der unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten der beiden Gruppen. Die Patienten der Gruppe A sind auf Grund der chronologischen Zuordnung deutlich länger nachbeobachtet, im Mittel 50 Monate (28-77 Monate) im Vergleich zu erst 25 Monaten (13-33 Monate) in Gruppe B. Keiner der Patienten beider Gruppen ist in unserer Studie verstorben. Das ist im Vergleich zur derzeitigen Literatur, in der das Einjahres-Patientenüberleben günstigstenfalls nur bei 96,6% liegt, ein sehr gutes Ergebnis.

Es wurden sowohl in Amerika als auch in Europa jeweils eine randomisierte prospektive Multi-Center-Studie zum Vergleich der beiden Substanzen in Kombinationstherapie mit Prednisolon und Azathioprin nach Leichennieren-transplantation durchgeführt.

In der amerikanischen Multi-Center-Studie wurden insgesamt 412 Patienten aus 19 Transplantationszentren für ein Jahr nachbeobachtet. 207 Patienten erhielten Cyclosporin A und 205 Patienten Tacrolimus. In dieser Studie liegen die Einjahres-Patientenüberlebensraten in der Cyclosporin A Gruppe bei 96,6% und in der Tacrolimus Gruppe bei 95,6% und sind somit in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (59).

In der europäischen Studie wurden insgesamt 448 Patienten aus 15 Zentren rekrutiert. 145 Patienten wurden dem Cyclosporinarm und 303 Patienten dem Tacrolimusarm zugeordnet. Auch hier zeigte sich hinsichtlich des Einjahres-Patientenüberlebens kein signifikanter Unterschied. So lag das Patientenüberleben nach einem Jahr in der Cyclosporin A Gruppe bei 96,5% und in der Tacrolimus Gruppe bei 93% (48).

Im Gegensatz zu den oben erwähnten Multi-Center-Studien liegen unsere Patientenüberlebensraten trotz der längeren Nachbeobachtungszeit in beiden Gruppen bei 100%. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß bei uns nur Lebendnierentransplantationen ausgewertet wurden. Dieses Patientengut ist

erfahrungsgemäß im Vergleich zu den Leichennierenempfängern in einem biologisch gesünderen Allgemeinzustand.

Während die Einjahres-Transplantatüberlebensraten bei uns in beiden Gruppen ebenfalls bei 100% lagen, kam es bis zum Endzeitpunkt der Erhebung nur in Gruppe A zu einem einzigen Nierentransplantatverlust. Dieser Patient hat auf Grund von einer ausgeprägten Non-Compliance in Form von Fernbleiben von jeglichen Kontrollterminen und selbstständigem Absetzen der kompletten Immunsuppression seine Niere nach 69 Monaten, das heißt nach 5,75 Jahren abgestoßen.

Im Vergleich hierzu liegen die Einjahres-Transplantatüberlebensraten in den oben erwähnten Multi-Center-Studien deutlich niedriger. So lag in der amerikanischen Studie nach einem Jahr das Transplantatüberleben in der Cyclosporin A Gruppe bei 87,9% und in der Tacrolimus Gruppe bei 91,2% (59). Ähnliche Ergebnisse liefert die europäische Studie. Hierbei lag die Einjahres-Transplantatüberlebensrate in der Cyclosporin A Gruppe bei 86,2% und in der Tacrolimus Gruppe bei 92,5% (48).

Zusammenfassend zeigt sich also in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen in den groß angelegten Multi-Center-Studien kein signifikanter Unterschied zwischen einer Cyclosporin A und einer Tacrolimus basierenden Immunsuppression in Bezug auf das Patienten- und Transplantatüberleben nach einem Jahr. Das insgesamt bessere Transplantatüberleben in unserer Studie liegt ebenfalls vermutlich an der selektiven Auswahl von nur Lebendnierentransplantationen. Dies bestätigt eine Studie von Hariharan im März 2000 in den USA, die an einer großen Fallzahl zeigen konnte, daß die Einjahres-Transplantatüberlebensrate nach Lebendnierenspende mit 93,9% signifikant besser war als die Einjahres-Transplantatüberlebensrate nach Leichennierenspende mit 87,7%. In diese Studie wurden insgesamt 93.934 Patienten eingeschlossen, die zwischen 1988 und 1996 nierentransplantiert wurden (31).

Die retrospektive vergleichende Auswertung der Ergebnisse der Leichennierentransplantation und der Lebendnierentransplantation unter einer auf Cyclosporin A basierenden Immunsuppression zeigte eine signifikant erhöhte Abstoßungsinzidenz bei der Lebendnierentransplantation am Gießener Zentrum. Mit dem Einsatz von Tacrolimus konnten bei der Lebendnierentransplantation die im Vergleich zur



Leichennierentransplantation erhöhte Abstoßungsinzidenz signifikant vermindert werden.

Unter Cyclosporin A zeigte sich bei der Leichennierentransplantation eine Rejektionsrate von 9% und bei der Lebendnierentransplantation von 28%. Verschiedene Gründe kommen dafür in Frage:

- Das eher jüngere Alter der Lebendnierenempfänger spielt eine Rolle, da die körpereigene Abwehr bekanntermaßen einem Alterungsprozeß unterliegt und insofern prinzipiell bei jüngeren Menschen mit einer erhöhten Abstoßungsbereitschaft gerechnet werden muß.
- Erfolgt eine Lebendnierentransplantation entweder vor Einleitung oder relativ kurz nach Beginn einer extrakorporalen Nierenersatztherapie, das heißt, daß durch Verkürzung der Einwirkungszeit der immunsuppressiv wirksamen Urämietoxine mit einer geringeren Beeinträchtigung des Immunsystems zu rechnen ist.
- Die deutlich kürzere kalte Ischämiezeit führt bei der Lebendnierenpende zu einer geringeren hypoxämischen Gewebeschädigung mit dadurch möglicherweise stärker erhaltener Alloimmunogenität des Nierentransplantats.

In den USA und Europa zeichnete sich ab, daß durch die neue Substanz Tacrolimus das Auftreten akuter Rejektionen deutlich gesenkt werden konnte. Pirsch berichtete über 46,4% Abstoßungen in der Cyclosporin A Gruppe, worunter 25,1% der Abstoßungen urbasonresistent waren und die zusätzliche Gabe von ATG zur Beherrschung der Abstoßung notwendig machte. Unter Tacrolimus traten dagegen nur bei 30,7% der Patienten eine akute Abstoßung auf und die ATG-Gabe war zur Beherrschung der Rejektion nur bei 10,7% der Patienten notwendig (59).

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch Mayer in der europäischen Multi-Center-Studie. Die Cyclosporin A Gruppe hatte in 45,7% der Fälle eine akute Abstoßung im Vergleich zu 25,9% der Tacrolimus Gruppe (48).

Also in beiden Studien zeigte sich sowohl eine deutlich niedrigere Rejektionsinzidenz als auch eine signifikante Reduktion der Anzahl schwerer urbasonresistenter

Abstoßungen unter einer auf Tacrolimus basierenden Immunsuppression. Diese Ergebnisse können wir auch mit unseren Daten bestätigen. Die bei der Lebendspende auftretende Rejektionsrate wurde durch Umstellung auf eine Dreifachkombinationstherapie mit Tacrolimus von 28% auf 4,2% gesenkt. Dieser Unterschied ist signifikant ( $p < 0,05$ ).

Eine einzige Patientin hatte in der Tacrolimus Gruppe abgestoßen. Wegen mehrerer Schwangerschaften, multipler Bluttransfusionen und wegen nachweisbarer leukozytärer Antikörper in einer Höhe von 99%, ist diese Patientin als stark immunisiert anzusehen. Die Niere erhielt sie von ihrem Bruder mit 2 Mismatches auf einem B und einem DR Locus. Bereits nach 8 Tagen kam es zu einer ersten urbasonresistenten Abstoßungsepisode bei einem Tacrolimusspiegel von 10 ug/l. In der Biopsie zeigten sich schwerste interstitielle Rejektionszeichen mit vaskulärer Beteiligung. Daraufhin erhielt die Patientin ATG intravenös für 10 Tage. Eine erneute Abstoßungsepisode folgte am 60. postoperativen Tag bei einem Tacrolimusspiegel von 17 ug/l. Diesmal war die Abstoßung mit Hilfe einer Stoßtherapie mit Methyl-Prednisolon beherrschbar. Von beiden Abstoßungen erholte sich das Nierentransplantat vollständig. Die Patientin erkrankte im Anschluß daran an einer schweren reaktivierten CMV- Infektion und nach 10 Monaten an einer generalisierten Herpes simplex Infektion.

In der Cyclosporin A Gruppe traten bei 7 Patienten Abstoßungen auf. Bei einer Patientin kam es zu einer weiteren rekurrenden Abstoßungsepisode. Bei dieser 17 Jahre alten Patientin traten am 36. und am 52. Tag bei Cyclosporin A-Spiegeln von 317 und 200 ug/l Abstoßungen auf. Die erste Episode wurde durch eine Biopsie verifiziert. Beide Abstoßungen waren jeweils urbasonsensibel und es blieben keine Restschäden am Nierentransplantat zurück. Eine 26-jährige Patientin stieß am 20. postoperativen Tag bei einem Cyclosporinspiegel von 250 ug/l ab. Es zeigte sich auf eine eingeleitete Urbasonstoßtherapie keine Verbesserung der Nierenfunktion, so daß eine Therapie mit ATG folgte. Nach Beherrschung der Abstoßungssymptomatik blieb ein deutlicher Funktionsverlust des Nierentransplantats zurück. Somit lag die Rate urbasonresistenter Abstoßungen in der Cyclosporin A Gruppe bei 4%. Alle anderen bioptisch gesicherten Abstoßungen wurden durch eine einmalige Urbasonstoßtherapie erfolgreich behandelt.

Bei den sieben Patienten der Cyclosporin A Gruppe, bei denen eine Rejektion auftrat, lag nur bei zwei Patienten definitionsgemäß ein erhöhtes Rejektionsrisiko vor: Nämlich eine Patientin hatte auf Grund von Bluttransfusion positive leukozytäre Antikörper und die zweite Patientin hatte auf Grund von zwei Schwangerschaften eine potentielle alloantigene B-Zellstimulation mit möglicher Bildung präformierter leukozytärer Antikörper und zwar im ersten Fall nachweisbar und im zweiten Fall occult. Bei den fünf übrigen Patienten, die eine Rejektion hatten, zeigte sich im Vergleich zu den anderen Patienten ohne Abstoßung kein im Voraus erkennbarer Grund: So gab es weder in der Höhe des Cyclosporin A- Vollbluttalspiegels noch im Alter von Empfänger und Spender sowie in der HLA-Übereinstimmung als auch im Immunisierungsgrad signifikante Unterschiede. Die Abstoßungen traten bei durchschnittlichen Cyclosporin A Spiegeln von 265,57 ug/l auf. Die Abstoßungsepisoden traten zwischen dem 20. und dem 58. Tag auf, im Mittel am 35. Tag.

Insbesondere akute Abstoßungen sind als Prädiktor für eine chronische Rejektion zu werten und als gefährlich anzusehen, und zwar vor allem die Abstoßungen, die spät auftreten und urbasonresistent sind (6,44,47). Durch diese akuten Rejektionsepisoden hat zwar kein Patient in Gießen sein Organ unmittelbar verloren, aber immerhin hat eine Patientin einen Restschaden beibehalten. Bei drei Patienten ist es im Anschluß an die Abstoßungstherapie zu einer CMV Infektion gekommen, so wie es bei 87,5% der Patienten zu anderen Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Schlappeheit, Knochenschmerzen, Muskelschmerzen, Gewichtszunahmen, Mundsoor oder Harnwegsinfektionen gekommen ist. Von Bedeutung ist auch das erhöhte Lymphomrisiko, das nach der Gabe von ATG besteht.

Eine Abstoßungstherapie beinhaltet für viele Patienten einen Verlust an Lebensqualität, wobei Aspekte von Schuldgefühlen dem Spender gegenüber, Ängste vor Organverlusten und möglicher Rückkehr zur Dialyse eine große Rolle spielen.

Da in der Literatur eine erhöhte akute Abstoßungsinzidenz mit einem verschlechterten Transplantatlangzeitüberleben korreliert, ist gerade bei der Lebendniere spende der Einsatz von Tacrolimus dem Cyclosporin A vorzuziehen. So konnte Matas in einer retrospektiven Studie nachweisen, daß das

Langzeittransplantatüberleben bei Patienten ohne einer akuten Rejektion im Vergleich zu Patienten mit einer Abstoßung deutlich verbessert wird. Dies trifft sowohl für die Lebend- als auch für die Leichennierentransplantation zu (47). Gjertson zeigt in einer großen Multi-Center-Studie eine deutlich verlängerte Transplantatthalbwertszeit unter Tacrolimus im Vergleich zu Cyclosporin A nach Leichennierentransplantation. Sie verlängerte sich von 8,8 Jahren auf 14 Jahre. In der Diskussion wird das verbesserte Langzeittransplantatüberleben auf eine Reduktion der akuten Abstoßungen und damit auf eine Verminderung des Auftretens einer chronischen Rejektion zurückgeführt (27). Auch Jensik berichtet über eine prospektive randomisierte Multi-Center-Studie bei Leichennierentransplantatempfängern. Es zeigt sich deutlich, daß nach drei Jahren der Transplantatverlust von 16,4% unter Cyclosporin A auf 10,2% unter Tacrolimus vermindert werden konnte. Jensik führt dies auf eine signifikante Reduktion der Inzidenz und des histologischen Schweregrades akuter Abstoßungen zurück (38). Opelz fand dagegen keinen signifikanten Unterschied im Dreijahres-Transplantatüberleben nach Einsatz beider Calcineurininhibitoren im Rahmen seiner retrospektiven "Collaborative Transplantation Study" (56). In dieser letztgenannten retrospektiven Studie werden vielfältige Faktoren, die das Transplantatüberleben beeinflussen, nicht im einzelnen differenziert.

In vielen anderen Studien werden über Abstoßungsraten von 30-50% berichtet (14,38,46,48,59,73), während die Abstoßungsrate im Gießener Zentrum bei maximal 28% lag. Für die insgesamt sehr guten Ergebnisse des Gießener Transplantationszentrums sind neben einer intelligent adaptierten Immunsuppression sicherlich auch ein sogenannter Single-Center-Effekt verantwortlich. Verschiedene Faktoren nehmen hier Einfluß:

Die Erfahrung des vorbereitenden und nachbetreuenden Ärzte- und Pflegepersonals, alle Operationen wurden von demselben Chirurgen durchgeführt, alle Patienten erhielten das gleiche nephroprotektive Schema mit ACE-Hemmer, Calciumantagonisten und ASS. Die Spiegel der Calcineurininhibitoren lagen im Trend etwas höher als in anderen Zentren. Engmaschige Einbestellungen zu Kontrolluntersuchungen und Patientenaufklärung über frühzeitiges Erkennen von Abstoßungssymptomen spielen sicher eine Rolle, genauso wie das frühzeitige

Behandeln von Infektionen, eine suffiziente Blutdruckeinstellung und falls notwendig eine medikamentöse Einstellung der Blutfette.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die beiden Calcineurininhibitoren in der Kombination mit Prednisolon und Azathioprin sichere immunsuppressive Schemata für eine erfolgreiche Nierentransplantation darstellen. So zeigen sich keine Unterschiede hinsichtlich der Patienten- und Transplantatüberlebensraten, aber ein signifikanter Unterschied in dem Auftreten und Beherrschen akuter Rejektionen.

Betrachtet man die Nebenwirkungsprofile der beiden Substanzen, so zeigt sich bei beiden eine Komponente der Nephrotoxizität. Mehrere Studien haben bewiesen, daß beide Substanzen durch Vasokonstriktion und Tubulotoxizität nephrotoxisch sind (49,51,53,72). Im Trend liegen die aktuellen Kreatininwerte bei unserer Studie in der Tacrolimus-Gruppe (1,48 mg/dl) signifikant unter denen der Cyclosporin A-Gruppe (1,82 mg/dl), was auf eine niedrigere Toxizität hinweisen könnte, wobei aber sicherlich auch die längere Nachbeobachtungszeit der Cyclosporin A Gruppe mit zu berücksichtigen ist.

In Bezug auf Fettstoffwechselstörungen bewirkt Cyclosporin A einen Anstieg des Cholesterins und des LDL-Cholesterins, wohingegen sich Tacrolimus fettneutral verhält (15,25,33,48,59,64,66,71). Dieser Punkt ist einerseits nicht unbedeutend in Hinsicht auf die Ausbildung einer Arteriosklerose mit deutlicher Erhöhung des kardiovaskulären Risikos mit konsekutiver Erhöhung der Sterblichkeit. Andererseits liegen Daten vor, daß eine gute Blutfetteinstellung in Hinblick auf die Entwicklung einer chronischen Rejektion, die letztendlich zu einem Transplantatverlust führt, von Bedeutung ist (20,32). Langfristig könnte Tacrolimus damit das Patienten- und das Transplantatüberleben verbessern.

Ähnliches gilt für die Blutdruckeinstellung. Für das Vermeiden einer hypertensiven Herzerkrankung und der Entwicklung einer chronischen Rejektion ist eine optimale Blutdruckeinstellung von großer Bedeutung. Der Bedarf an Antihypertensiva ist unter Cyclosporin A deutlich höher als unter Tacrolimus (17,22,34,66,76).

Ein new-onset Diabetes entwickelt sich unter Tacrolimus häufiger als unter Cyclosporin A. Die Daten liegen in der Literatur bei 5-10% und sind oft bei Dosisreduktion rückläufig (48,59).

In unserer Studie hat eine Patientin in der Tacrolimus Gruppe einen neuen Diabetes mellitus entwickelt, der gut auf orale Antidiabetika eingestellt ist, das entspricht 4,2%. In der Cyclosporin A Gruppe litten bereits 6 Patienten vor Transplantation an einem Diabetes mellitus, das entspricht 24%.

Weitere ausgeprägte Nebenwirkungen stellen beim Cyclosporin A die Hypertrichose und die schmerzhafte Gingivahyperplasie dar, die auch in einigen Fällen zum Umsetzen der Immunsuppression auf Tacrolimus geführt haben. Unter Tacrolimus traten passagere Haarausfälle und Juckreiz auf - jeweils in der gleichen Häufigkeit, die in der aktuellen Literatur beschrieben wird. Bei beiden Gruppen kam es regelmäßig und insbesondere bei hohen Medikamentenspiegeln zu Tremor, Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen und Müdigkeit. In beiden Gruppen traten während des Beobachtungszeitraumes keine Tumoren oder Lymphome auf.

Bei Betrachtung der Infektionsinzidenz zeigten sich in beiden Gruppen keine Unterschiede. So lag die Rate für eine CMV-Infektion in der Cyclosporin A Gruppe bei 24% (6/25), wovon bei 4 Patienten eine Risikokonstellation vorlag. In der Tacrolimus Gruppe kam es bei 4/24 Patienten (16,6%) zu einer CMV-Infektion, wobei bei 3 Patienten eine CMV-Risikokonstellation vorlag. In der Literatur werden ähnliche Daten über CMV-Infektionsinzidenzen berichtet (48,59,77).

Die Gruppe der Lebendnierentransplantierten stellt im Vergleich zu der Gruppe der Leichennierentransplantierten ein relativ homogenes Patientenkollektiv dar, mit deutlich weniger Einflußfaktoren, die die Ergebnisse einer erfolgreichen Nierentransplantation beeinträchtigen könnten.

Zu diesen Einflußfaktoren zählen das Auftreten eines akuten Nierenversagens, einer frühen Transplantatdysfunktion verursacht durch Reperfusionsschäden, unterschiedlich lange Kaltischämiezeiten und schließlich die Organqualität. All diese genannten Faktoren sind in der Lebendnierenspende deutlich günstiger. So besteht eine relativ konstante Kaltischämiezeit von nur ca. zwei Stunden und eine durchwegs optimale Organqualität. Weiterhin bestehen in beiden Gruppen der Lebendnierentransplantierten vergleichbare optimale Bedingungen im Hinblick auf die Durchführung der Nierentransplantationen. Die Vorteile der Lebendnierentransplantation liegen in der Planbarkeit, der Möglichkeit der präoperativen Gabe von Immunsuppression, der Auswahl zwischen rechter und

linker Niere nach Spender- und Empfänger gewichteten Kriterien und nicht zuletzt im Gießener Zentrum auch in der Kontinuität der chirurgisch-internistischen ärztlichen Betreuung.

Wegen dieser im Rahmen der Lebendnierentransplantation im Vergleich zur Leichennierentransplantation deutlich reduzierten Einflußfaktoren und konstanteren Bedingungen ist bei vergleichenden Untersuchungen bei dieser homogenen Patientengruppe auch bei geringen Fallzahlen mit aussagekräftigen Ergebnissen zu rechnen.

Sicherlich ist die nicht prospektiv randomisierte Form unserer Studie als Kritikpunkt zu werten. Die chronologische Zuordnung zu den Gruppen in unserer Studie haben wir wegen der bereits vorliegenden Datenlage deutlich verbesserter Abstoßungsraten unter Tacrolimus im Vergleich zu Cyclosporin A in den aufgeführten prospektiven randomisierten Multi-Center-Studien gewählt.

Bei der bestehenden großen Organknappheit und der zunehmend schlechter werdenden Organqualität bei der Leichennierenspende auf Grund der Ausweitung auf ältere Organspender hat man einerseits das Bestreben, die Organe möglichst lange zu erhalten, in dem man eine chronische Rejektion verhindert oder lange hinaus zögert. Dies erreicht man unter anderem durch die Verabreichung einer optimalen Immunsuppression mit dem Ziel der Vermeidung einer akuten Rejektion. Je später eine solche auftritt und je stärker sie sich manifestiert, desto höher ist das Risiko einer chronischen Rejektion mit seinen negativen Auswirkungen auf das Langzeitüberleben der Organe (6,44,47).

Andererseits hat man die Möglichkeit, wie es in anderen europäischen Ländern wie Norwegen und Schweden und in den USA bereits in bis zu 30% der Fällen praktiziert wird, verstärkt die Durchführung einer Lebendnierenspende anzustreben, um den Pool der Organe zu erweitern und die Organqualität zu verbessern. Bei der Lebendspende kommen noch andere positive Aspekte hinzu. Es handelt sich um einen planbaren elektiven Eingriff für Empfänger und Spender, für den man optimale Bedingungen schaffen kann, die Wartezeit auf der Liste entfällt und die Organqualität wird im Voraus geprüft. Trotzdem wird es, auch bei Ausschöpfen aller verfügbaren Möglichkeiten, eine Lebendnierenspende durchzuführen, nur bei ca. 30% der Patienten tatsächlich realisierbar sein. Diese Chance, den Anteil der

Lebendniere spende von derzeit 10% in Deutschland auf 30% zu erhöhen, wird nur möglich sein, wenn auch der Pool der emotionalen Lebendspender optimal genutzt wird.

Es werden jetzt auch in Deutschland zunehmend emotionale Lebendniere spenden durchgeführt und hierbei insbesondere zwischen Ehepartnern, Lebenspartnern und Freunden. Die bereits schon lange praktizierte Verwandtenlebendniere spende von Eltern auf Kinder und unter Geschwistern hat den Vorteil einer zumindest meist halbidentischen genetischen Übereinstimmung im Vergleich zur Leichenniere ntransplantation, bei der der genetische Übereinstimmungsgrad in der Regel bei durchschnittlich 75% liegt. Bei der emotionalen Lebendniere spende ist regelhaft mit einem meist völligen Fehlen einer genetischen Übereinstimmung zu rechnen. Da bekannt ist, daß das Abstoßungsrisiko mit zunehmend fehlender genetischer Übereinstimmung wächst, ist gerade bei der emotionalen Lebendniere spende ein hohes Abstoßungsrisiko gegeben.

Insbesondere haben Frauen, die eine Niere von dem Mann erhalten, mit dem sie Kinder gezeugt haben, ein deutlich erhöhtes Abstoßungsrisiko, da durch die Schwangerschaft eine Sensibilisierung gegen die Antigene des Mannes auftreten kann. Auch in unserer Studie haben wir Lebendniere spenden zwischen genetisch nicht übereinstimmenden Paaren erfolgreich durchgeführt.

Ebenso berichtet Cecka im Rahmen einer Multi-Center-Erhebung über 1321 Patienten nach emotionaler Lebendniere spende mit einer Einjahres-Transplantatüberlebensrate von 92% und einer Dreijahres-Transplantatüberlebensrate von 87% (14).

In der Tacrolimus Gruppe unserer Studie waren 7 Patienten, die eine Niere eines nicht verwandten Spenders erhielten. Keiner dieser Patienten hatte eine Abstoßung. Sowohl das Patienten- als auch das Transplantatüberleben lagen zum Zeitpunkt der Erhebung in dieser Gruppe bei 100%. Die Anzahl der HLA-Mismatches betrug im Mittel 3,57 und lag damit deutlich über der der verwandten Paare in der Tacrolimus Gruppe (2,23 Mismatches). In dieser Konstellation hätte man eine höherer Rejektionsrate erwartet.

In Übereinstimmung hiermit zeigen auch die Daten von Terasaki, daß das Dreijahres-Transplantatüberleben nach emotionaler Lebendniere spende trotz schlechterer genetischer Übereinstimmung mit 85% deutlich höher lag als nach



Leichennierentransplantation, wo nach drei Jahren nur noch 70% der Nieren funktionstüchtig waren (75). Es überwiegen also die oben erwähnten Vorteile der Lebendnierenspende den Nachteil der schlechteren genetischen Übereinstimmung.

Es stellt sich in unserer Studie Tacrolimus als ein sicheres und zuverlässiges Immunsuppressivum heraus, das die Inzidenz akuter Rejektionen vermindert, ohne mit einer erhöhten Infektionsgefahr oder Tumorentwicklung einher zu gehen und somit auch ohne Risiko bei der emotionalen Lebendnierenspende eingesetzt werden kann. Erst in den kommenden Jahren des breiten Einsatzes von Tacrolimus werden wir allerdings wissen, ob der Vorteil im Kurzzeitüberleben sich auch auf das Langzeitüberleben von Transplantat und Patient auswirkt. Zumindest läßt das günstigere kardio-vaskuläre Nebenwirkungsprofil von Tacrolimus im Vergleich zu Cyclosporin A auf Blutdruck, Fettstoffwechsel und Vasokonstriktion auch eine Verbesserung des Langzeitüberlebens erwarten.

## 5. Zusammenfassung

Jährlich kommt es in Deutschland zu ca. 2900 Neuanmeldungen von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz auf die Warteliste zur Nierentransplantation. Demgegenüber steht eine nahezu gleichbleibende Transplantationsrate von ca. 2300 Nieren pro Jahr. Somit ist ein progredienter Wachstum der Warteliste vorprogrammiert. Es gibt zwei wichtige Möglichkeiten, diesem Mißstand zu begegnen:

- Es sollten die bereits transplantierten Organe möglichst lange in ihrer Funktion erhalten werden, um Retransplantationen zu vermeiden. Die Organe werden überwiegend durch zwei Faktoren verloren, zum einen durch den Tod des Patienten mit einem funktionstüchtigen Organ und zum anderen durch eine chronische Abstoßungsreaktion. Dieser Prozeß wird durch viele Dinge begünstigt, vor allem aber durch das Auftreten akuter Rejektionsepisoden. Aus diesem Grund ist ein Hauptziel, durch eine optimale Immunsuppression eine akute Abstoßung zu vermeiden.
- Ein weiterer Punkt stellt die Ausweitung der Lebendnierentransplantation dar. In Deutschland wurden bis 1996 nur vereinzelt (ca. 4%) Lebendnierenspenden unter verwandten Familienmitgliedern, überwiegend zwischen Eltern und Kinder und unter Geschwistern, praktiziert. Im Rahmen des herrschenden Organmangels ist es erfreulicherweise in den letzten Jahren bereits zu einer Zunahme der Lebendnierenspende gekommen. Insbesondere die emotionale Spende unter Ehepartnern und Freunden gewinnt in Deutschland zunehmend an Bedeutung. Die hiermit einher gehende schlechtere HLA-Übereinstimmung bringt wiederum ein erhöhtes Risiko akuter Rejektionen mit sich, die es gilt zu vermeiden.

Im Gießener Transplantationszentrum wurden seit Mai 1993 Lebendnierenspenden unter einer Immunsuppression mit Azathioprin, Prednisolon und Cyclosporin A durchgeführt. Bei der Zwischenanalyse zeigte sich, daß die Rejektionsrate im

Vergleich zur Leichennierentransplantation um 19% höher lag (28% versus 9%). Dies gab uns den Anlaß, das immunsuppressive Schema der Lebendnierenspende zu verändern, unter dem Aspekt, die höhere Rejektionsrate zu senken. Da bereits große Pilotstudien den Ansatz gezeigt hatten, daß Tacrolimus die Rate akuter Abstoßungen senkt, ersetzten wir Cyclosporin A durch Tacrolimus. Wir verglichen die beiden immunsuppressiven Protokolle nach Lebendnierentransplantation bezüglich der Rejektionsrate und der Nebenwirkungsprofile.

Zusammenfassend erbrachte unserer Studie folgende Ergebnisse:

1. Es kommt unter einer Basisimmunsuppression mit Tacrolimus im Rahmen der Lebendnierenspende im Vergleich mit Cyclosporin A bei gleichem Patienten- und Transplantatüberleben zu einer signifikanten Reduktion akuter Abstoßungsreaktionen.
2. Die Reduktion der akuten Abstoßungsepisoden geht nicht mit einem erhöhten Infektions- oder Malignomsrisiko einher.
3. Im Vergleich zu Cyclosporin A liegt bei Tacrolimus kein negativer Einfluß auf den Fettstoffwechsel vor. Ebenfalls hat Tacrolimus eine geringere vasokonstriktive Potenz, welche zu einer Einsparung von Antihypertensiva und zu einer Verbesserung der Nierentransplantatfunktion nach einem Jahr führt.
4. Im Gegensatz zu Cyclosporin A kommt es unter Tacrolimus zu keiner Gingivahyperplasie und zu keinem Hirsutismus.

Die Ergebnisse unserer Studie belegen, daß eine auf Tacrolimus basierende Immunsuppression sowohl hinsichtlich der akuten Abstoßungsraten als auch in Hinsicht auf das Nebenwirkungsprofil gerade bei der Lebendnierenspende zu bevorzugen ist, weil durch die Ausweitung auf die emotionale Lebendnierenspende mit einer zunehmend schlechteren genetischen Übereinstimmung und mit einem daraus resultierenden höheren Abstoßungsrisiko zu rechnen ist.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Agraz I, Guirado LL, Lopez-Navidad A, et al.: Renal transplantation and graft survival and its influencing factors. *Transplant. Proc.* 31 (1999), 2296-2300.
2. Alfani D, Pretagostini R, Rossi M, et al.: Analysis of 160 consecutive living unrelated kidney transplants: 1983-1997. *Transplant. Proc.* 29 (1997), 3399-3401.
3. Allman SD, McWorther AG, Seale NS: Evaluation of cyclosporin-induced gingival overgrowth in the pediatric transplant patient. *Pediatr. Dent.* 16 (1994), 36-40.
4. Almond PS, Matas A, Gillingham K, et al.: Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 55 (1993), 752-756.
5. Andoh TF, Burdmann EA, Bennet WM: Nephrotoxicity of Immunosuppression Drugs: Experimental and clinical observations. *Semin. Nephrol.* 17 (1997), 34-35.
6. Basadonna GP, Matas AJ, Gillingham KJ, et al.: Early versus late acute renal allograft rejection: Impact on chronic rejection. *Transplantation* 55 (1993), 993-995.
7. Bennet WM: Immunosuppressive drug nephrotoxicity. *Transplantation Biology: Cellular and molecular aspects.* Lippincott - Raven Publishers, Philadelphia (1996).
8. Berloc P, Pretagostini R, Poli L, et al.: Kidney transplantation from living donors in Italy. *Transplant. Proc.* 28 (1996), 3593-3596.

9. Bierer BE, Hollander G, Fruman D, et al.: Cyclosporin A and FK 506: Molecular mechanism of immunosuppressions and probes for transplantation biology. *Curr. Opin. Immunol.* 5 (1993), 763-773.
10. Binet I, Bock AH, Vogelbach P, et al.: Outcome in emotionally related living kidney donor transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 12 (1997), 1940-1948.
11. Blohme I, Fehrman I, Norden G: Living donor nephrectomy complication rates in 490 consecutive cases. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 266 (1992), 149-153.
12. Braun F, Lorf T, Grupp C, et al.: Primary low-dose Tacrolimus immunosuppressive prophylaxis for high-risk kidney transplant recipients. *Transplant. Proc.* 30 (1998), 1221-1223.
13. Cecka JM, Terasaki PI: Living donor kidney transplants: Superior success rates despite histoincompatibilities. *Transplant. Proc.* 29 (1997), 203.
14. Cecka JM: Results of more than 1000 recent living-unrelated donor transplants in the United States. *Transplant. Proc.* 31 (1999), 234.
15. Claesson K, Mayer AD, Squifflet, et al.: Lipoprotein patterns in renal transplant patients: A comparison between FK 506 and Cyclosporine A patients. *Transplant. Proc.* 30 (1998), 1292-1294.
16. Cohen B, Persijn G, De Meester J: Eurotransplant International Foundation annual report 1998.
17. Copley JB, Staffeld C, Lindberg J, et al.: Cyclosporine to Tacrolimus: Effect on hypertension and lipid profiles in renal allografts. *Transplant. Proc.* 30 (1998), 1254-1256.
18. Curtis JJ, Luke RG, Jorus P, et al.: Hypertension in cyclosporine-treated renal transplant recipients is sodium dependent. *Am. J. Med.* 85 (1988), 134-138.

19. Dausset J, Pla M: HLA. Paris, Flammarion- Med. Sci. (1985), 257.
20. Dimeny E, Fellstrom B, Larsson E, et al.: Hyperlipoproteinaemia in renal transplant recipients: Is there a linkage with chronic rejection? *Transplant. Proc.* 25 (1993), 2065-2066.
21. Donnelly P, Oman P, Henderson R, et al.: Living donor kidney transplantation in predialysis patients: Experience of marginal donors in Europe and the United States. *Transplant. Proc.* 28 (1996), 3566-3570.
22. Ellis D, Shapiro R, Jordan ML, et al.: Comparison of FK 506 and cyclosporine regimens in pediatric renal transplantation. *Pediatr. Nephrol.* 8 (1994), 193-200.
23. Evans RW, Manninen DL, Garrison LP, et al.: The quality of life of patients with end-stage-renal disease. *N-Engl. J. Med.* 312 (1985), 553-559.
24. First MR, Neylan JF, Rocher LL, et al.: Hypertension after renal transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 4 (1994) S30-S36.
25. Friemann S, Feuring E, Padberg W, et al.: Improvement of nephrotoxicity, hypertension and lipid metabolism after conversion of kidney transplant recipients from Cyclosporine to Tacrolimus. *Transplant. Proc.* 30 (1998), 1240-1242.
26. Gaber AO, Jordan IL, Winsett RP, et al.: The effect of donor source on the outcome of living related renal transplantation. *Transplant. Proc.* 22 (1990), 340-341.
27. Gjertson DW, Cecka JM, Terasaki P: The relative effects of FK 506 and cyclosporine on short- and long- term kidney graft survival. *Transplantation* 60 (1995), 1384-1388.

28. Goral S, Helderman JH: The evolution and future of immunosuppression in renal transplantation. *Sem. Nephrol.* 17 (1997), 364-372.
29. Goto T, Kino H, Hatanaka H, et al.: FK 506: Historical perspectives. *Transplant. Proc.* 23 (1991), 2713-2717.
30. Gulanikar AC, MacDonald AS, Sungurtekin U, et al.: The incidence and impact of early acute rejection episodes on graft outcome in recipients of first cadaver kidney transplantants. *Transplantation* 53 (1992), 323-328.
31. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan B, et al.: Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988-1996. *N-Engl. J. Med.* 342 (2000), 605-612.
32. Häyry P, Aavik E, Savolainen H: Mechanism of chronic rejection. *Transplant. Proc.* 31 (1999), 5S-8S.
33. Hohage H, Arlt M, Brückner D, et al.: Effects of Cyclosporin A and FK 506 on lipid metabolism and fibrinogen in kidney transplant recipients. *Clin. Transplant.* 11 (1997), 225-230.
34. Hohage H, Arlt M, Brückner D, et al.: Influence of cyclosporine A and FK 506 on 24 h blood pressure monitoring in kidney transplant recipients. *Clin. Nephrol.* 45 (1996), 342-344.
35. Humar A, Kerr S, Hassoun A, et al.: The association between acute rejection and chronic rejection in kidney transplantation. *Transplant. Proc.* 31 (1999), 1302-1303.
36. Hutchinson IV., Bagnall W, Bryce P, et al.: Differences in the mode of action of Cyclosporine and FK 506. *Transplant. Proc.* 30 (1998), 959-960.

37. Hutton J: The economics of immunosuppression in renal transplantation: A review of recent literature. *Transplant. Proc.* 31(1999), 1328-1332.
38. Jensik SC and the FK 506 Kidney Transplantation Study Group: Tacrolimus in kidney transplantation: Three-year survival results of the US Multicenter randomized, comparative trial. *Transplant. Proc.* 30 (1998), 1216-1218.
39. Kahan BD: Cyclosporine. *N-Engl. J. Med.* 321 (1989), 1725-1738.
40. Kaufman DB, Sutherland DE, Noreen H, et al.: Renal transplantation between living-related sibling pairs matched for zero-HLA haplotypes. *Transplantation* 47 (1989), 113-119.
41. Kirste G: Living-donor kidney transplantation. *Arch. Surg.* 384 (1999), 523-527.
42. Kupfermann JC, Beaudain R, Carr R, et al.: Activation of the renal renin-angiotensin system by cyclosporine A and FK 506. *Transplant. Proc.* 26 (1994), 2891-2893.
43. Laskow DA, Vincenti F, Neylan JF, et al.: An open-label, concentration-ranging trial of FK 506 in primary kidney transplantation. *Transplantation* 62 (1996), 900-905.
44. Leggat JE, Ojo AO, Leichtmann AB, et al.: Long term renal allograft survival: Prognostic implication of the timing of acute rejection episodes. *Transplantation* 63 (1997), 1268-1272.
45. Lowell JA, Taylor RJ: The evaluation of the living renal donor, surgical techniques and results. *Semin. Urol.* 12 (1994), 102-107.



46. Margreiter R, the European Tacrolimus vs. Ciclosporin- Microemulsion Renal Transplantation Study Group. A prospective randomized, multicenter study to compare the efficacy and safety of Tacrolimus and Ciclosporin- Microemulsion in renal transplantation. Abstract of the AST 2000 in Chicago.
47. Matas AJ, Humar A, Payne WD, et al.: Decreased acute rejection in kidney transplant recipients is associated with decreased chronic rejection. *Ann. Surg.* 230 (1999), 493-500.
48. Mayer DA, Dmitrewski J, Squifflet JP, et al.: Multicenter randomized trial comparing Tacrolimus ( FK 506) and Cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection. *Transplantation* 64 (1997), 436-443.
49. McCauley J: The nephrotoxicity of immunosuppressant agents in modern transplantation. In *Principles of Drug Development in Transplantation and Autoimmunity*, ed. Ronald Liebermann and Asoke Mukherjee. R.G. Landes Company. 1996.
50. McNally PG, Feehally J: Pathophysiology of cyclosporin A nephrotoxicity: Experimental and clinical observation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 7 (1992), 791-804.
51. Morozumi K, Sugito K, Oda O, et al.: A comparative study of morphological characteristics of renal injuries of Tacrolimus ( FK 506) and Cyclosporin ( CyA) in renal allografts: Are the morphologic characteristics of FK 506 and CyA nephrotoxicity similar? *Transplant. Proc.* 28 (1996), 1076-1078.
52. Morris PJ. *Kidney- Transplantation. Principles and Practice.* Saunders- Verlag Oxford England, (1988), 1-14.
53. Moutabarrik A, Ishibashi M, Fukunaga M, et al.: FK 506-induced kidney tubular cell injury. *Transplantation* 54 (1992), 1041-1047.

54. Najarian JS, Chavers BM, McHugh LE, et al.: 20 years or more of follow up of living kidney-donors. *Lancet* 340 (1992) 807-810.
55. Opelz G, for the Collaborative Transplant Study: HLA compatibility and kidney grafts from unrelated live donors. *Transplant. Proc.* 30 (1998), 704-705.
56. Opelz G, for the Collaborative Transplant Study: Immunosuppression with FK 506 does not improve kidney graft survival. *Transplant. Proc.* 31 (1999), 1147-1148.
57. Persijn GG, De Meester JM, Smits JM: Kidney transplantation from living donors in Eurotransplant. *Transplant. Proc.* 28 (1996), 3562-3565.
58. Peters DH, Filton A, Plosker GL et al.: Tacrolimus. A review of its pharmacology and therapeutic potential in hepatic and renal transplantation. *Drugs* 46 (1993), 746-794.
59. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi H, et al.: A comparison of Tacrolimus (FK 506) and Cyclosporin for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 63 (1997), 977-983.
60. Puschett JB, Greenberg A, Holley J, et al.: The spectrum of cyclosporin nephrotoxicity. *Am. J. Nephrol.* 10 (1990), 296-304.
61. Radermacher J, Meiners M, Bramlage C, et al.: Pronounced renal vasoconstriction and systemic hypertension in renal transplant patients treated with cyclosporin A versus FK 506. *Transpl. Int.* 11 (1998), 3-10.
62. Rapaport F-T: Living donor kidney transplantation. *Transplant. Proc.* 19 (1987) 169-173.
63. Rettig R, Büch M, Gerstberger R, et al.: Effects of kidney transplantation on the renin-angiotensin systems of the recipients. *Kidney. Int.* 46 (1994), 1536-1538.

64. Satterthwaite R, Aswad S, Sunga V, et al.. Incidence of new-onset hypercholesterolemia in renal transplant patients treated with FK 506 or Cyclosporine. *Transplantation* 63 (1998), 446-449.
65. Schleibner S, Krauss M, Wagner K, et al.: FK 506 versus cyclosporin in the prevention of renal allograft rejection- European pilot study: six week results. *Transpl. Int.* 8 (1995), 86-89.
66. Shapiro R, Scantlebury V, Fung J, et al.: FK 506 in clinical kidney transplantation. *Transplant. Proc.* 23 (1991), 3065-3067.
67. Shapiro R, Jordan ML, Scantlebury V, et al.: Outcome after steroid withdrawal in renal transplant patients receiving tacrolimus-based immunosuppression. *Transplant. Proc.* 30 (1998), 1375-1377.
68. Shields III CF, McGrath MM, Goss TF, et al.: Assessment of health-related quality of life in kidney transplant patients receiving Tacrolimus (FK 506)- based versus Cyclosporine-based Immunosuppression. *Transplantation* 64 (1997), 1738-1743.
69. Smit H, Sasse R, Molzahn M, et al.: Organspende und Transplantation in Deutschland. *Deutsche Stiftung Organtransplantation Neu-Isenburg* (1999), 1-44.
70. Solez K, Axelsen RA, Bendikson H, et al.: International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidn. Int.* 44 (1993), 411-422.
71. Steinmüller TM, Graf KJ, Schleicher J, et al.: The effect of FK 506 versus cyclosporine on glucose and lipid metabolism - a randomized trial. *Transplantation* 58 (1994), 669-674.

72. Stillmann IE, Andoh TF, Burdmann EA, et al.: FK 506 nephrotoxicity: Morphologic and physiologic characterization of a rat model. *Lab. Invest.* 73 (1995), 794-803.
73. Sumrani N, Hong JH, Georgi B, et al.: Impact of early acute rejection on outcome of HLA-mismatched living related donor kidney transplants. *Transplant. Proc.* 28 (1996), 1451-1452.
74. Sutherland DE: Living donors should be used whenever possible- PRO. *Transplant. Proc.* 27 (1995), 102.
75. Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, et al.: High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *N-Engl. J. Med.* 333 (1995), 333-336.
76. Textor SC, Wiesner R, Wilson DJ, et al.: Systemic and renal hemodynamic differences between FK 506 and Cyclosporine in liver transplant recipients. *Transplantation* 55 (1993), 1332-1339.
77. The French Tacrolimus Renal Transplantation Study Group , Cedex, France: Tacrolimus in renal transplantation: A comparison of induction vs noninduction (triple therapy): Three- month- results. *Transplant. Proc.* 31 (1999), 330-331.
78. Thiel G: Living kidney donor transplantation- new dimensions. *Transpl. Int.* 11 (1998), S 50-S 56.
79. Thorogood J, van Houwelingen JC, van Rood JJ, et al.: The Effect of HLA-Matching, Cyclosporin-A, and transplant year on annual kidney graft survival. *Transplant. Proc.* 21 (1989), 3723-3724.
80. Tilney NL, Chang A, Milford EL, et al.: Ten-year experience with Cyclosporine as primary immunosuppression in recipients of renal allografts. *Ann. Surg.* 214 (1991), 42-49.

81. Transplantations-Gesetz ( TPG) 1997, Transplantations-Gesetz (TPG)  
Bundesgesetzblatt, Teil 1, (11.11.1997),74.
82. Yamamoto S, Kato R: Hair growth-stimulating effects of Cyclosporin A and FK  
506 potent immunosuppressants. J. Dermatol. Sci. 7 (1994), S47-S54.

## Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Converting -Enzyme
ANA	Anti-nucleäre Antikörper
ANCA	Anti-neutrophile-cytoplasmatische Antikörper
ASS	Acetylsalicylsäure
ATG	Anti-T-Lymphozyten Immunglobuline
CAPD	kontinuierlich ambulante Peritonealdialyse
CMV	Cytomegalievirus
CRP	C-reaktives Protein
CSA	Cyclosporin A
DNS	Desoxyribonukleinsäure
ds-DNS-Ak	Doppelstrang-DNS Antikörper
E	Empfänger
EBV	Eppstein-Barr-Virus
EDTA	Aethylendiamintetraessigsäure
HD	Hämodialyse
HLA	Human leucocyte Antigen
HIV	Human immunodeficiency Virus
IFT	Immunfluoreszenztest
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IL	Interleukin
iv	intravenös
L	links
LAK	Leukozytäre Antikörper
LDL	low density Lipoprotein
m	männlich
m-RNA	messenger- Ribonukleinsäure
PCR	Polymerase Chain Reaction
R	rechts
RNA	Ribonukleinsäure
S	Spender
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
TGF	Transforming Growth Factor
w	weiblich

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während der Erstellung der Arbeit unterstützt haben und damit diese Arbeit erst ermöglicht haben:

Herrn Professor Dr. med. W. Padberg und Herrn Dr. med. W. Ernst danke ich ganz besonders herzlich für die Überlassung des interessanten Themas und für die engagierte und geduldige Betreuung.

Mein außerordentlicher Dank geht außerdem an Frau Dr. med. S. Friemann für die liebevolle und tatkräftige Unterstützung während der ganzen Arbeit.

Herrn Professor Pabst aus dem Medizinischen Institut für Informatik danke ich herzlich für die statistische Beratung.

Zuletzt, dafür aber um so mehr, möchte ich meiner Familie, Jörg und all meinen Freunden für die nie endende Unterstützung, das Verständnis und die enorme Geduld danken.

## Lebenslauf

Name: Inka Kerstin Stopp  
Geboren: am 23.06.1970 in Marburg an der Lahn  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Familienstand: ledig  
Anschrift: Richard-Wagner-Straße 4, 35392 Gießen

### Schulbildung:

1975-1980 Astrid-Lindgren-Grundschule in Marburg  
1980-1989 Gymnasium Philippinum in Marburg  
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

### Studium:

1989-1990 Französisch-Studium an der Universität Sorbonne  
in Paris, Frankreich  
1990-1997 Studium der Humanmedizin an der  
Justus - Liebig - Universität in Gießen  
Mai 1997 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

### Berufstätigkeit:

Juni 1997 - November 1998 Ärztin im Praktikum, an der Medizinischen Klinik II  
der Justus - Liebig - Universität Gießen,  
Prof. Dr. med. W. Seeger  
Dezember 1998 – Juni 2000 Assistenzärztin, an der Medizinischen Klinik II  
der Justus - Liebig - Universität Gießen,  
Prof. Dr. med. W. Seeger  
seit Juli 2000 Assistenzärztin, im Zentrum für Innere Medizin der  
Philipps-Universität Marburg, Klinik für Nephrologie  
Prof. Dr. med. H. Lange